

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4481493号  
(P4481493)

(45) 発行日 平成22年6月16日(2010.6.16)

(24) 登録日 平成22年3月26日(2010.3.26)

(51) Int. Cl.		F I
<b>C 0 7 D 4 9 8 / 2 2</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 4 9 8 / 2 2
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 5 3</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 3 1 / 5 5 3
<b>A 6 1 P 9 / 0 0</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 9 / 0 0
<b>A 6 1 P 9 / 1 0</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 9 / 1 0
<b>A 6 1 P 1 1 / 0 0</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 1 1 / 0 0

請求項の数 32 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-551779 (P2000-551779)	(73) 特許権者	599133646
(86) (22) 出願日	平成11年6月4日(1999.6.4)		セファロン・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2002-516865 (P2002-516865A)		アメリカ合衆国ペンシルベニア州1935
(43) 公表日	平成14年6月11日(2002.6.11)		5フレーザー・ピーオーボックス4011
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/012531		・ムーアズロード41
(87) 国際公開番号	W01999/062523	(74) 代理人	100104411
(87) 国際公開日	平成11年12月9日(1999.12.9)		弁理士 矢口 太郎
審査請求日	平成18年6月1日(2006.6.1)	(74) 代理人	100158621
(31) 優先権主張番号	60/088, 114		弁理士 佐々木 義行
(32) 優先日	平成10年6月5日(1998.6.5)	(74) 代理人	100133503
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 関口 一哉
(31) 優先権主張番号	09/325, 140	(74) 代理人	110000741
(32) 優先日	平成11年6月3日(1999.6.3)		特許業務法人小田島特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

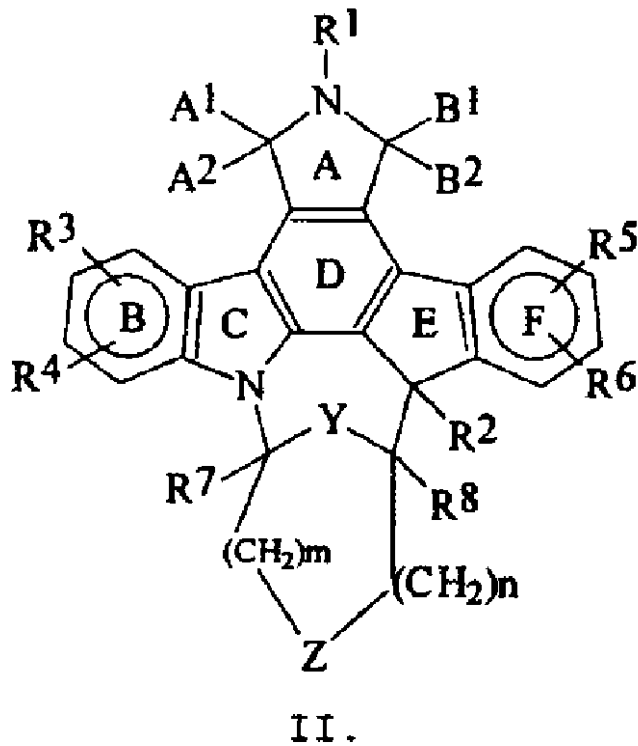
(54) 【発明の名称】 架橋インデノピロロカルバゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I で表される化合物：

【化1】



式中：

 $R^1$  はHであり；

$R^2$  はH、1～4個の炭素を有するアルキル、 $-OH$ 、1～4個の炭素を有するアルコキシ、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-O(CH_2)_pOR^{10}$ 、6～10個の炭素を有する置換されたまたは未置換のアリールアルキル及び置換されたまたは未置換のヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は各々独立して、

a) H、アリール、ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)NR^2R^7$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-O(CH_2)_pOR^{10}$ 、 $-CH_2OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^9$ ；

b)  $-CH_2OR^{14}$ 、ここで、 $R^{14}$ はカルボキシル基のヒドロキシル基が除かれた後のアミノ酸の残基である；

c)  $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH=NOR^2$ 、 $-CH=NR^9$ 、 $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_pNHR^{14}$ または $-CH=NNR^2R^{2A}$ 、ここで、 $R^{2A}$ は $R^2$ と同じである；

d)  $-S(O)_yR^2$ 、 $-(CH_2)_pS(O)_yR^9$ 、 $-CH_2S(O)_yR^{14}$ 、ここで、 $y$ は0、1または2である；

e) 1～8個の炭素を有するアルキル、2～8個の炭素を有するアルケニル及び2～8個の炭素を有するアルキニル、ここで、

1) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は未置換であるか；または

2) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は、6～10個の炭素を有するアリール、ヘテロアリール、アリールアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ヒドロキシアリールアルコキシ、アルキルオキシ-アルコキシ、ヒドロキシアリールチオ、アルコキシ-アルキル

10

20

30

40

50

チオ、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>1 0</sup>C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OCONHR<sup>2</sup>、-O-テトラヒドロピラニル、-NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 0</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>1 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>1 0</sup>C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sup>1 0</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-C(=O)R<sup>2</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>1 0</sup>、-CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2 A</sup>、-CH=NOR<sup>2</sup>、-CH=NR<sup>9</sup>、-CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2 A</sup>、-P(=O)(OR<sup>1 0</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>1 4</sup>及び5～7個の炭素を有する単糖よりなる群から選択される1～3個の基で置換されており、ここで、単糖の各ヒドロキシル基は独立して未置換であるかまたはH、1～4個の炭素を有するアルキル、2～5個の炭素を有するアルキルカルボニルオキシもしくは1～4個の炭素を有するアルコキシで置換されており；

X<sup>2</sup>はO、SまたはNR<sup>1 0</sup>である；

R<sup>7</sup>はHであり；

R<sup>8</sup>はH、1～4個の炭素を有するアルキル、1～4個の炭素を有するアルコキシ、6～10個の炭素を有する置換されたもしくは未置換のアリールアルキル、置換されたもしくは未置換のヘテロアリールアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>1 0</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>よりなる群から選択され；

R<sup>9</sup>はアルキル、アリールまたはヘテロアリールよりなる群から選択され；

R<sup>1 0</sup>はHまたは1～4個の炭素を有するアルキルよりなる群から選択され；

R<sup>1 1</sup>とR<sup>1 2</sup>は独立してHもしくは1～4個の炭素を有するアルキルよりなる群から選択されるか；またはR<sup>1 1</sup>及びR<sup>1 2</sup>は一緒になって式-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-の連結基を形成し、ここで、X<sup>1</sup>は-O-、-S-または-CH<sub>2</sub>-であり；

mは1または2であり；

nは1であり；

pは1～4のいずれかであり；

YはOであり；

Zは結合または-O-であり；

A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>はH、H；及びA<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>が一緒になって=Oを形成する基よりなる群から選択され；

B<sup>1</sup>及びB<sup>2</sup>はH、H；H及びB<sup>1</sup>とB<sup>2</sup>が一緒になって=Oを形成する基よりなる群から選択され；

ただし、対A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>またはB<sup>1</sup>及びB<sup>2</sup>の少なくとも1つは=Oを形成する。

【請求項2】

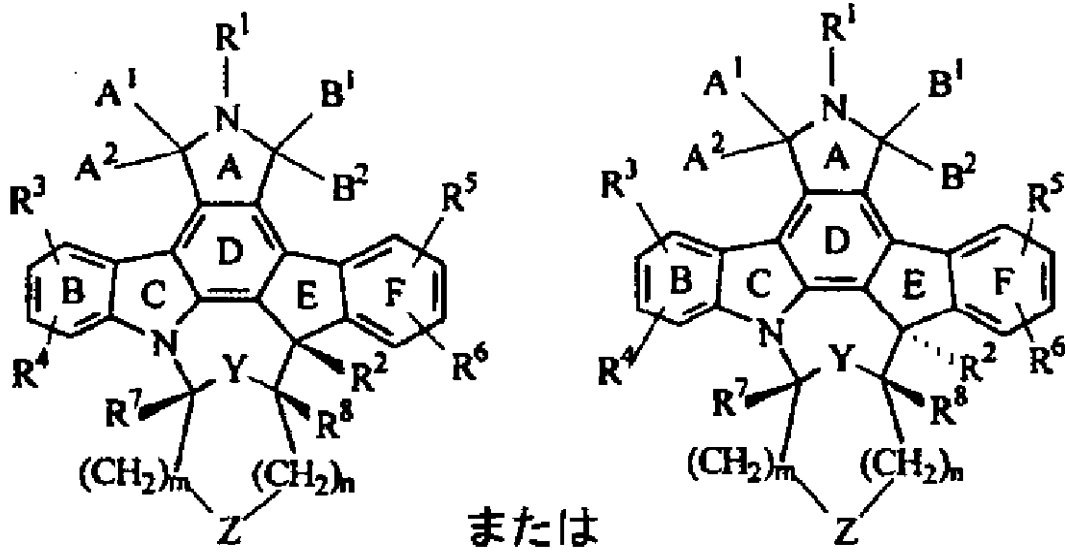
式：

10

20

30

【化 2】



10

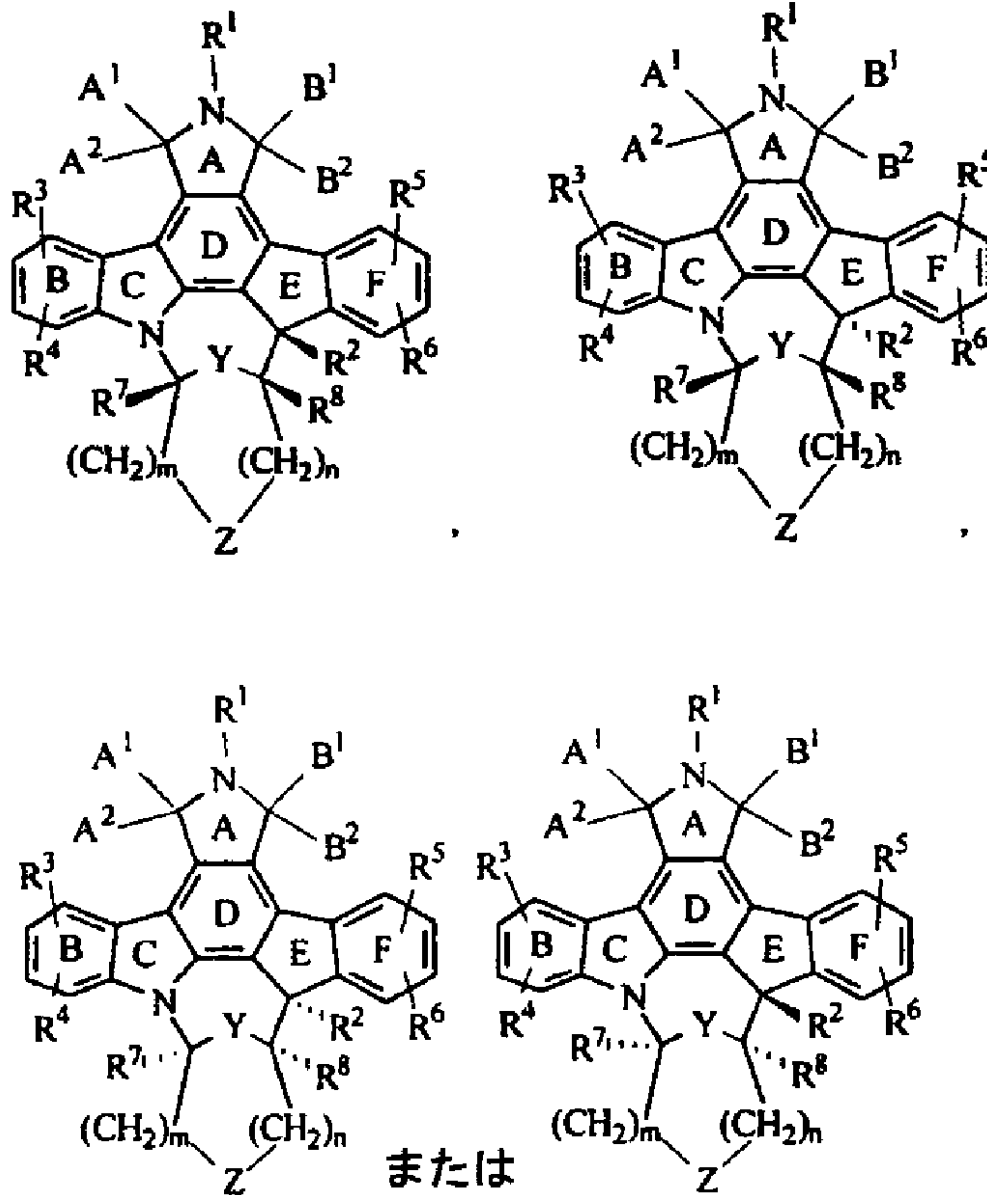
のジアステレオマーである請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 3】

式：

【化 3】



の鏡像異性体である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

$R^2$  が H、ヒドロキシルまたは置換されたもしくは未置換のアルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  が独立して H、置換されたもしくは未置換のアルキル、ハロゲン、置換されたもしくは未置換のアルコキシ、置換されたもしくは未置換のアミノまたは置換されたもしくは未置換のアリールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

$R^8$  が H または置換されたもしくは未置換のアルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

$R^4$  及び  $R^6$  が各々 H であり、 $R^2$  が H、OH または低級アルキルであり、 $R^3$  が H または置換されたアルキルであり、そして  $R^5$  及び  $R^8$  が独立して H またはアルコキシである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

下記式のいずれかで表される化合物：

10

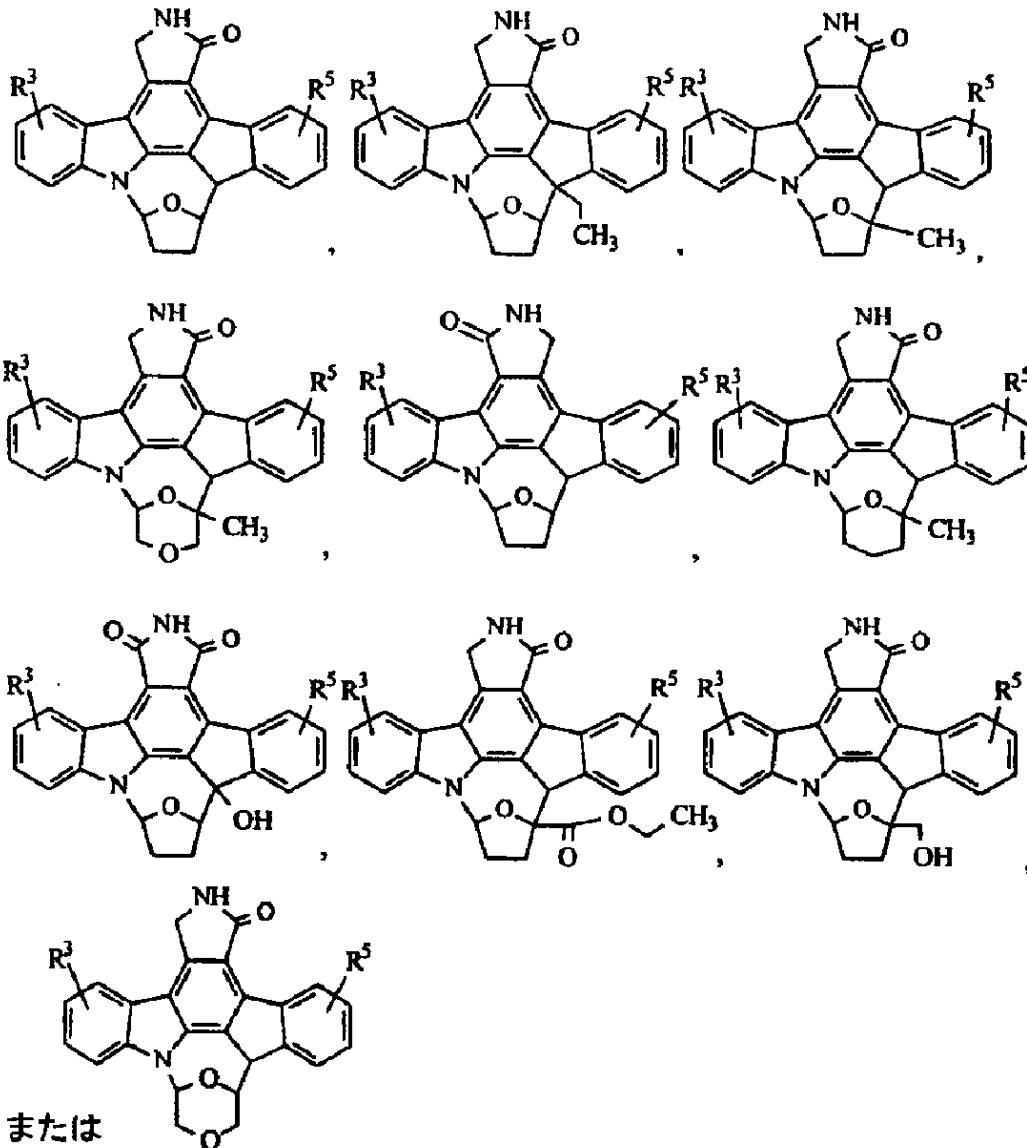
20

30

40

50

## 【化4】



上記式中、 $R^3$  及び  $R^5$  は、各々独立して、

a) H、アリール、ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)NR^2R^7$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-O(CH_2)_pOR^{10}$ 、 $-CH_2OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^9$  ;

b)  $-CH_2OR^{14}$  ;

c)  $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH=NOR^2$ 、 $-CH=NR^9$ 、 $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_pNHR^{14}$  または  $-CH=NNR^2R^{2A}$ 、ここで、 $R^{2A}$  は  $R^2$  と同じである ;

d)  $-S(O)_yR^2$ 、 $-(CH_2)_pS(O)_yR^9$ 、 $-CH_2S(O)_yR^{14}$ 、ここで、 $y$  は 0、1 または 2 である ;

e) 1 ~ 8 個の炭素を有するアルキル、2 ~ 8 個の炭素を有するアルケニル及び 2 ~ 8 個の炭素を有するアルキニル、ここで、

- 1) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は未置換であるか ; または
- 2) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は、6 ~ 10 個の炭素を有するアリ

10

20

30

40

50

ール、ヘテロアリーール、アリーールアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルオキシ-アルコキシ、ヒドロキシアルキルチオ、アルコキシ-アルキルチオ、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OCONHR<sup>2</sup>、-O-テトラヒドロピラニル、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)R<sup>2</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>、-CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>、  
 -CH=NOR<sup>2</sup>、-CH=NR<sup>9</sup>、-CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>、-P(=O)(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>14</sup>及び5~7個の炭素を有する単糖よりなる群から選択される1~3個の基で置換されており、ここで、単糖の各ヒドロキシル基は独立して未置換であるかまたはH、1~4個の炭素を有するアルキル、2~5個の炭素を有するアルキルカルボニルオキシもしくは1~4個の炭素を有するアルコキシで置換されており；かつ、上記において、X<sup>2</sup>はO、SまたはNR<sup>10</sup>であり；

R<sup>2</sup>はH、1~4個の炭素を有するアルキル、-OH、1~4個の炭素を有するアルコキシ、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>、6~10個の炭素を有する置換されたまたは未置換のアリーールアルキル及び置換されたまたは未置換のヘテロアリーールアルキルよりなる群から選択され；

R<sup>7</sup>はHであり；

R<sup>9</sup>はアルキル、アリーール及びヘテロアリーールよりなる群から選択され；

R<sup>10</sup>はHまたは1~4個の炭素を有するアルキルよりなる群から選択され；

R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は各々独立してH及び1~4個の炭素を有するアルキルよりなる群から選択されるか；またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は一緒になって式-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-の連結基を形成し、ここで、X<sup>1</sup>は-O-、-S-及び-CH<sub>2</sub>-よりなる群から選択され；

R<sup>14</sup>はカルボキシル基のヒドロキシル基が除かれた後のアミノ酸の残基よりなる群から選択され；

pは1~4のいずれかであり；

そして

X<sup>2</sup>はO、SまたはNR<sup>10</sup>である。

【請求項9】

R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>が各々独立して、

a) H、ヘテロアリーール、F、Br、-CN、CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OC(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>7</sup>、-OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>；

c) -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(=O)R<sup>2</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-CH=NOR<sup>2</sup>、-CH=NR<sup>9</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sup>14</sup>；

d) -S(O)<sub>y</sub>R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>14</sup>、ここで、yは0、1または2である；及び

e) 1~8個の炭素を有するアルキル、2~8個の炭素を有するアルケニル及び2~8個の炭素を有するアルキニル、ここで、

1) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は未置換であるか；または

2) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は、6~10個の炭素を有するアリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルオキシ-アルコキシ、ヒドロキシアルキルチオ、アルコキシ-アルキル

10

20

30

40

50

チオ、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>1 0</sup>C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OCONHR<sup>2</sup>、-O-テトラヒドロピラニル、-NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 0</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>1 0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>1 0</sup>C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sup>1 0</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-C(=O)R<sup>2</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>1 0</sup>、-CH=NR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2 A</sup>、-OR<sup>1 4</sup>及び5～7個の炭素を有する単糖よりなる群から選択される1～3個の基で置換されており、ここで、単糖の各ヒドロキシル基は独立して未置換であるかまたはH、1～4個の炭素を有するアルキル、2～5個の炭素を有するアルキルカルボニルオキシもしくは1～4個の炭素を有するアルコキシで置換されている：  
よりなる群から選択される請求項8記載の化合物。

10

## 【請求項10】

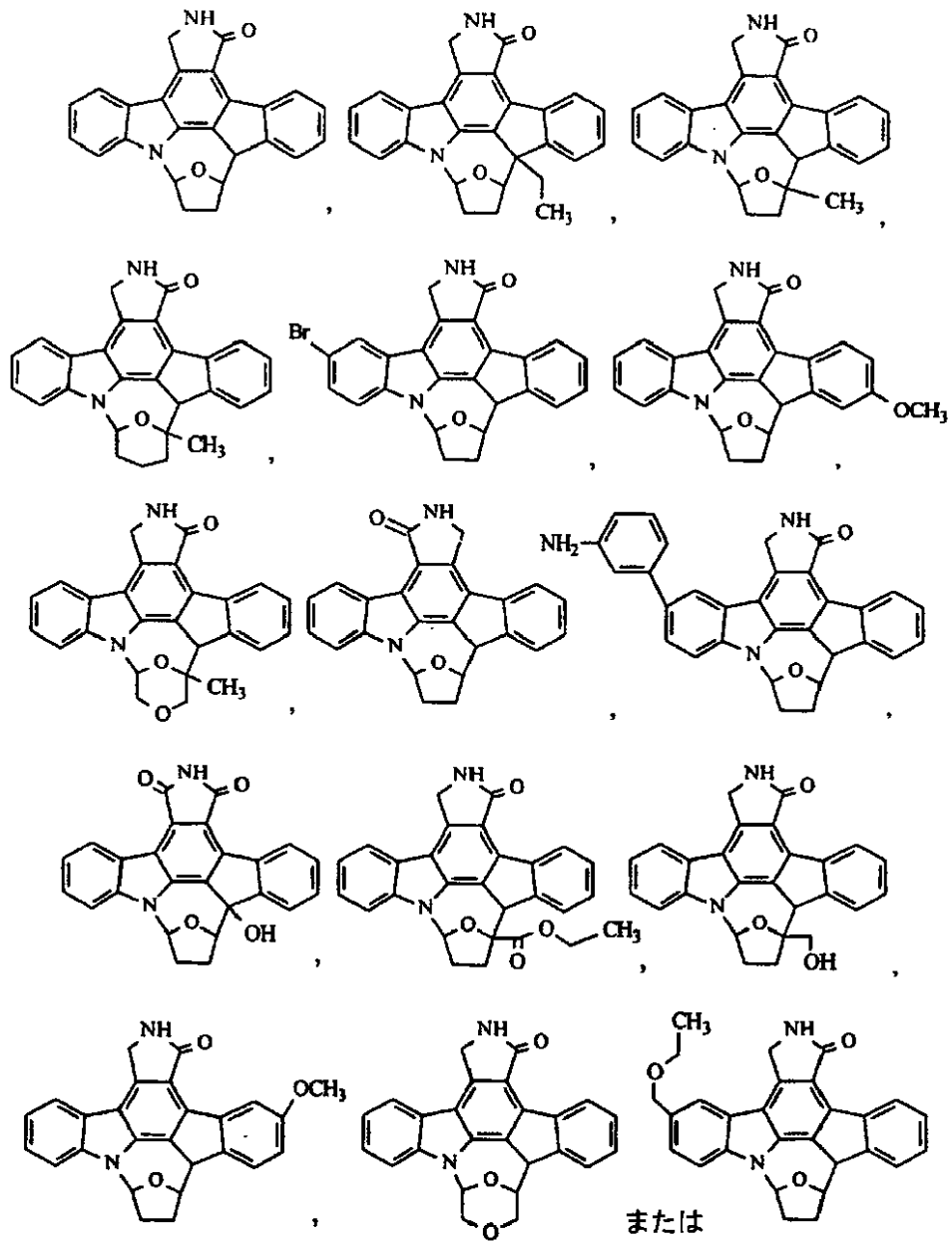
R<sup>5</sup>が独立してH、-OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OC(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>7</sup>、-OC(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>1 0</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>1 0</sup>、-NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 0</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>1 0</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-S(O)<sub>y</sub>R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>及び-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>1 4</sup>よりなる群から選択され、ここで、yが0、1または2である請求項9記載の化合物。

20

## 【請求項11】

式：

## 【化5】

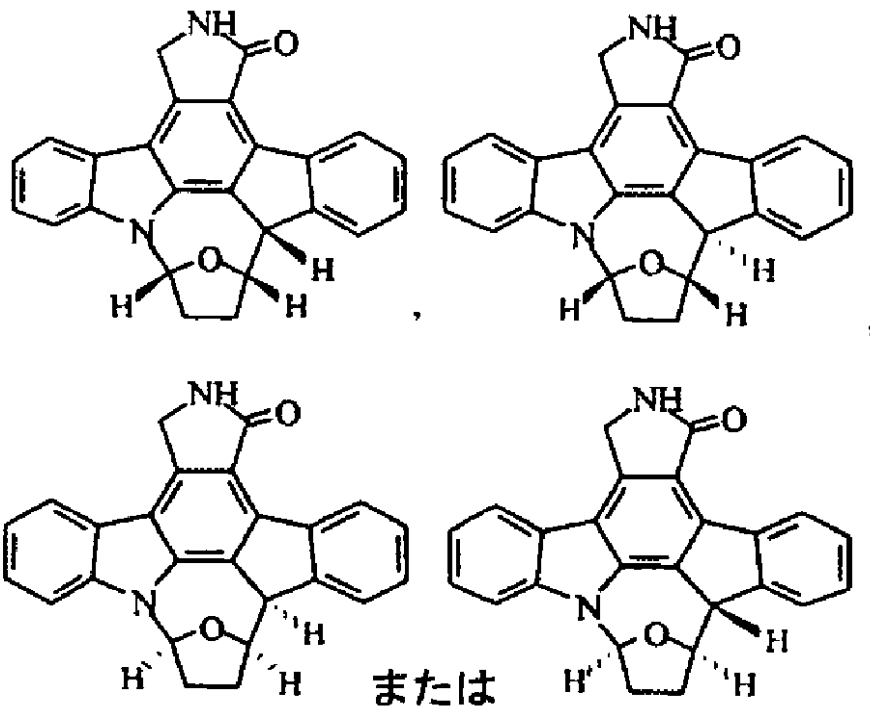


で表される請求項10記載の化合物。

## 【請求項12】

式：

【化6】

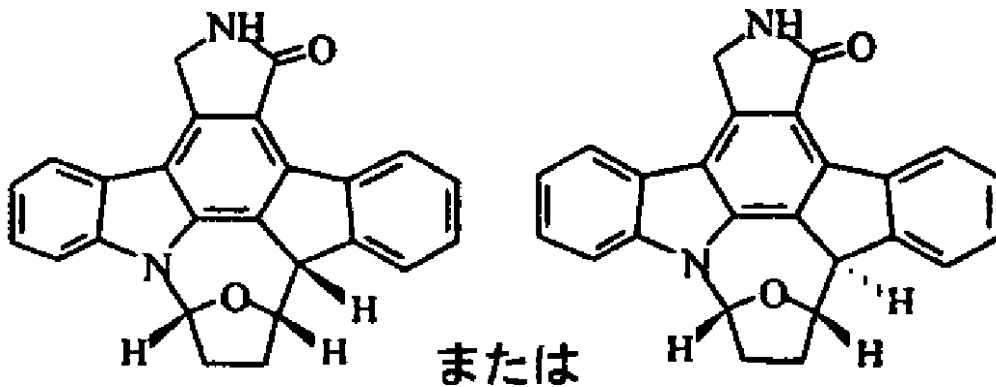


の鏡像異性体である請求項1記載の化合物。

【請求項13】

式：

【化7】



のジアステレオマーである請求項1記載の化合物。

【請求項14】

請求項1または請求項8記載の化合物及び製薬学的に許容しうる担体を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項15】

請求項1記載の化合物及び製薬学的に許容しうる担体を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項16】

請求項1または請求項8記載の化合物及び製薬学的に許容しうる担体を含んでなる前立腺疾患を処置するかまたは予防するための製薬学的組成物。

## 【請求項 17】

前立腺疾患が前立腺癌または前立腺肥大症である請求項 16 記載の製薬学的組成物。

## 【請求項 18】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物及び製薬学的に許容しうる担体を含んでなる血管形成性疾患を処置するかまたは予防するための製薬学的組成物。

## 【請求項 19】

血管形成性疾患が充実性腫瘍の癌、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、眼病または黄斑変性症である請求項 18 の製薬学的組成物。

## 【請求項 20】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物及び製薬学的に許容しうる担体を含んでなる腫瘍形成、慢性関節リウマチ、肺線維症、骨髄線維症、異常な創傷治癒、アテローム性動脈硬化症または再狭窄を処置するかまたは予防するための製薬学的組成物。

10

## 【請求項 21】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物及び製薬学的に許容しうる担体を含んでなるアルツハイマー病、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、エイズ痴呆症、癲癇、多発性硬化症、末梢ニューロパシーまたは脳もしくは脊髄の損傷を処置するかまたは予防するための製薬学的組成物。

## 【請求項 22】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物の t r k キナーゼ活性の阻害剤を製造するための使用。

20

## 【請求項 23】

t r k キナーゼが t r k A である請求項 22 記載の使用。

## 【請求項 24】

t r k キナーゼ活性の阻害剤が炎症を処置するものである請求項 22 記載の使用。

## 【請求項 25】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物の前立腺疾患の処置または予防用の製薬学的製剤を製造するための使用。

## 【請求項 26】

前立腺疾患が前立腺癌または前立腺肥大症である請求項 25 記載の使用。

## 【請求項 27】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物の血管形成性疾患の処置または予防用の製薬学的製剤を製造するための使用。

30

## 【請求項 28】

血管形成性疾患が充実性腫瘍の癌、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、眼病または黄斑変性症である請求項 27 記載の使用。

## 【請求項 29】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物の P D G F R 活性が病的症状の一因となる疾患の処置または予防用の製薬学的製剤を製造するための使用。

## 【請求項 30】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物の腫瘍形成、慢性関節リウマチ、肺線維症、骨髄線維症、異常な創傷治癒、アテローム性動脈硬化症または再狭窄の処置または予防用の製薬学的製剤を製造するための使用。

40

## 【請求項 31】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物の栄養因子応答細胞の異常な活性を特徴とする疾患の処置または予防用の製薬学的製剤を製造するための使用。

## 【請求項 32】

請求項 1 または請求項 8 記載の化合物のアルツハイマー病、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、エイズ痴呆症、癲癇、多発性硬化症、末梢ニューロパシーまたは脳もしくは脊髄の損傷の処置または予防用の製薬学的製剤を製造するための使用。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、本明細書において「架橋インデノピロロカルバゾール」と称する、新規な縮合したアリアル及びヘテロアリアル架橋インデノピロロカルバゾールに関する。本発明はまたこれらの架橋インデノピロロカルバゾールの製造及び使用方法にも関する。

## 【0002】

## 発明の背景

「K-252a」と呼ばれる微生物由来の物質は、それが保有する機能活性の多様性のために過去数年にわたって著しい注目を得ている独特な化合物である。K-252aは、最初にノカルジオシス種 (*Nocardiosis* sp.) 培養物から単離されたインドロカルバゾールアルカロイドである (Kase, H et al. 39 *J. Antibiotics* 1059, 1986)。K-252aは、細胞機能を調節することにおいて中心的役割を果たすプロテインキナーゼC (PKC)、及びExperimental Cell Research 193:175-182, 1991を参照)。

## 【0003】

報告されたインドロカルバゾールはいくつかの共通の特性を共有する。特に、各々3個の5員環を含んでなり、それらは全て窒素成分を含み；(ストレプトミセス種 (*Streptomyces* sp.) 由来の)スタウロスポリン (staurosporine) 及びK-252aは各々さらに、2個のN-グリコシド結合により連結された糖成分を含んでなる。K-252a及びスタウロスポリンは両方とも、治療薬としてそれらの有用性に関して詳細に研究されている。これらのインドロカルバゾールは一般に親油性であり、そのためにそれらは生物学的膜を横切るのが比較的容易であり、そしてタンパク様物質と異なり、それらはより長いインビボ半減期を示す。

## 【0004】

K-252aは、通常、発酵工程により培養培地から得られるが、糖の3個のキラル炭素が反対の立体配置を有する天然の(+)異性体及び非天然の(-)異性体の全合成が行われている (Wood et al., *J. Am. Chem. Soc.* 117:10413, 1995及びWIPO公開WO 97/07081を参照)。しかしながら、この合成は商業用途のためには実用的でない。

## 【0005】

K-252a及びスタウロスポリンにより代表されるインドロカルバゾールアルカロイドに加えて、生物学的に活性があり、そして縮合ピロロカルバゾールとして知られている合成小有機分子が製造されている (米国特許第5,475,110号；第5,591,855号；第5,594,009号；第5,705,511号；及び第5,616,724号を参照)。

## 【0006】

新たに化学的に合成することができる非インドール含有分子である縮合イソインドロンもまた既知である (WIPO公開WO 97/21677を参照)。ある種のビス-インド

10

20

30

40

50

リルマレイミド大環状誘導体もまた報告されている（例えば、米国特許第5,710,145号；第5,672,618号；第5,552,396号；及び第5,545,636号を参照）。

【0007】

インドピロロカルバゾールの糖誘導体もまた報告されている（W I P O公開WO 98/07433を参照）。

【0008】

有益な特性を保有する新規なピロロカルバゾール誘導体の必要性が依然としてある。本発明はこの及び他の重要な目的に関する。

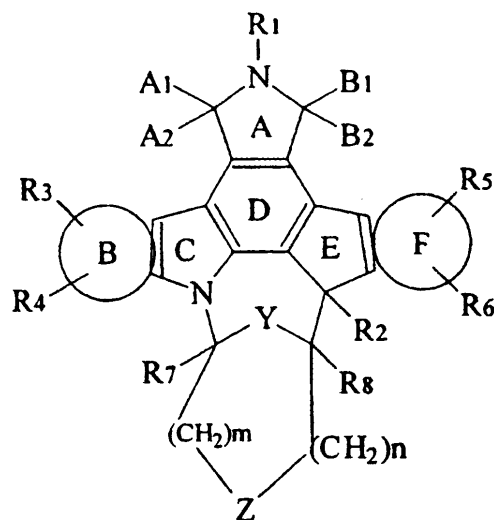
【0009】

発明の要約

本発明は、本明細書において「架橋インデノピロロカルバゾール」と称する、新規な縮合したアリール及びヘテロアリール架橋インデノピロロカルバゾールに関する。本発明の代表的な化合物は一般式 I :

【0010】

【化9】



I

【0011】

を有する。

【0012】

構成要素及び好ましい態様は以下に詳細に開示する。これらの化合物は、とりわけ、栄養因子応答細胞、例えばコリン作動性ニューロンの栄養因子により誘導される活性を増大するために有用であり、そして他のニューロン細胞タイプ、例えばドーパミン作動性及びグルタメート作動性の生存促進物質としても働くことができ、従って、有益な薬理的及び治療的薬剤である。本発明の化合物はまた、減少したChAT活性または脊髄運動ニューロンの死亡もしくは損傷と関連する疾患の処置においても有用であり、そして中枢及び末梢神経系、免疫系のアポトーシス細胞死と関連する疾病並びに炎症性疾患においても有用性がある。

【0013】

本明細書に記述するある種の架橋インデノピロロカルバゾール化合物はまた、癌のような悪性細胞増殖を含む疾病状態の処置においても有用性を見いだすことができる。

【0014】

本発明の化合物を含有する組成物及び本発明の化合物の使用方法が開示される。また、本

10

20

30

40

50

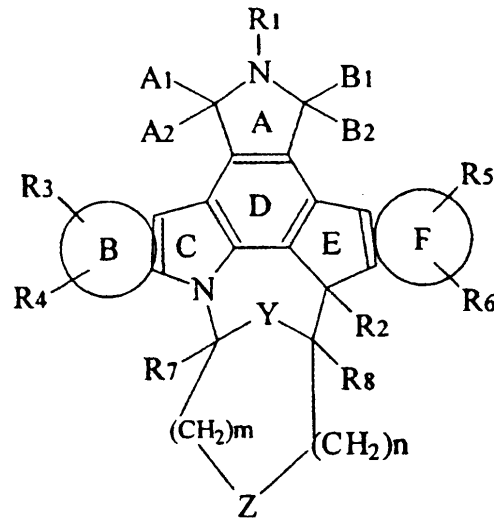
発明の架橋インデノピロカルバゾールを製造するための方法論も開示される。いったん本開示が与えられると、他の有用な方法論は当業者に明らかである。本発明の化合物のこれら及び他の特徴は、以下にさらに詳細に記述される。

詳細な記述

本明細書において開示されるものは、以下の式 I :

【 0 0 1 5 】

【 化 1 0 】



I

【 0 0 1 6 】

式中 :

環 B 及び環 F は、独立して、そして各々それらが結合している炭素原子と一緒に、  
a) 1 ~ 3 個の炭素原子が窒素原子で置換されていてもよい不飽和の 6 員の炭素環式芳香環 ;

b) 不飽和の 5 員の炭素環式芳香環 ; 及び

c) 1) 1 個の炭素原子が酸素、窒素もしくは硫黄原子で置換されているか ;

2) 2 個の炭素原子が硫黄と窒素原子、酸素と窒素原子もしくは 2 個の窒素原子で置換されているか ; または

3) 3 個の炭素原子が 3 個の窒素原子で置換されている

いずれかの不飽和の 5 員の炭素環式芳香環 ;

よりなる群から選択され ;

R<sub>1</sub> は、

a) H、1 ~ 4 個の炭素を有する置換されたもしくは未置換のアルキル、置換されたもしくは未置換のアリール、置換されたもしくは未置換のアリールアルキル、置換されたもしくは未置換のヘテロアリールまたは置換されたもしくは未置換のヘテロアリールアルキル ;

b) - C(=O)R<sup>9</sup>、ここで、R<sup>9</sup> はアルキル、アリール及びヘテロアリールよりなる群から選択される ;

c) - OR<sup>10</sup>、ここで、R<sup>10</sup> は H 及び 1 ~ 4 個の炭素を有するアルキルよりなる群から選択される ;

d) - C(=O)NH<sub>2</sub>、- NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup> 及び - O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ここで、p は 1 ~ 4 であり ; そして

1) R<sup>11</sup> 及び R<sup>12</sup> は各々独立して H 及び 1 ~ 4 個の炭素を有するアルキルよりなる群から

選択されるか；または

2)  $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は一緒になって式  $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$  の連結基を形成し、ここで、 $X^1$ は  $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-CH_2-$ よりなる群から選択される：

よりなる群から選択され；

$R^2$ はH、1～4個の炭素を有するアルキル、 $-OH$ 、1～4個の炭素を有するアルコキシ、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-O(CH_2)_pOR^{10}$ 、6～10個の炭素を有する置換されたまたは未置換のアリールアルキル及び置換されたまたは未置換のヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は各々独立して、

a) H、アリール、ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)NR^2R^7$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-O(CH_2)_pOR^{10}$ 、 $-CH_2OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^9$ ；

b)  $-CH_2OR^{14}$ 、ここで、 $R^{14}$ はカルボキシル基のヒドロキシル基が除かれた後のアミノ酸の残基である；

c)  $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH=NOR^2$ 、 $-CH=NR^9$ 、 $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_pNHR^{14}$ または $-CH=NNR^2R^{2A}$ 、ここで、 $R^{2A}$ は $R^2$ と同じである；

d)  $-S(O)_yR^2$ 、 $-(CH_2)_pS(O)_yR^9$ 、 $-CH_2S(O)_yR^{14}$ 、ここで、 $y$ は0、1または2である；

e) 1～8個の炭素を有するアルキル、2～8個の炭素を有するアルケニル及び2～8個の炭素を有するアルキニル、ここで、

1) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は未置換であるか；または

2) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は、6～10個の炭素を有するアリール、ヘテロアリール、アリールアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルオキシ-アルコキシ、ヒドロキシアルキルチオ、アルコキシ-アルキルチオ、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-X^2(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-X^2(CH_2)_pC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-X^2(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-X^2(CH_2)_pCO_2R^9$ 、 $-X^2(CH_2)_pS(O)_yR^9$ 、 $-X^2(CH_2)_pNR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OCONHR^2$ 、 $-O$ -テトラヒドロピラニル、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^9$ 、 $-NR^{10}CO_2R^9$ 、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_yR^9$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-CH_2OR^{10}$ 、 $-CH=NNR^2R^{2A}$ 、 $-CH=NOR^2$ 、 $-CH=NR^9$ 、 $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NR^2R^{2A}$ 、 $-P(=O)(OR^{10})_2$ 、 $-OR^{14}$ 及び5～7個の炭素を有する単糖よりなる群から選択される1～3個の基で置換されており、ここで、単糖の各ヒドロキシル基は独立して未置換であるかまたはH、1～4個の炭素を有するアルキル、2～5個の炭素を有するアルキルカルボニルオキシもしくは1～4個の炭素を有するアルコキシで置換されており；

$X^2$ はO、Sまたは $NR^{10}$ である；

よりなる群から選択され；

$R^7$ 及び $R^8$ は各々独立してH、1～4個の炭素を有するアルキル、1～4個の炭素を有するアルコキシ、6～10個の炭素を有する置換されたもしくは未置換のアリールアルキル、置換されたもしくは未置換のヘテロアリールアルキル、 $-(CH_2)_pOR^{10}$ 、 $-(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$ 及び $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ よりなる群から選択されるか；または $R^7$ 及び $R^8$ は一緒になって式  $-CH_2-X^3-CH_2-$  の連結基を形成し、ここで、 $X^3$ は $X^2$ または結合であり；

$m$ 及び $n$ は各々独立して0、1または2であり；

$Y$ は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-N^+(O^-)(R^{10})-$ 、 $-N(OR^{10})-$ 及び $-CH_2-$ よりなる群から選択され；

10

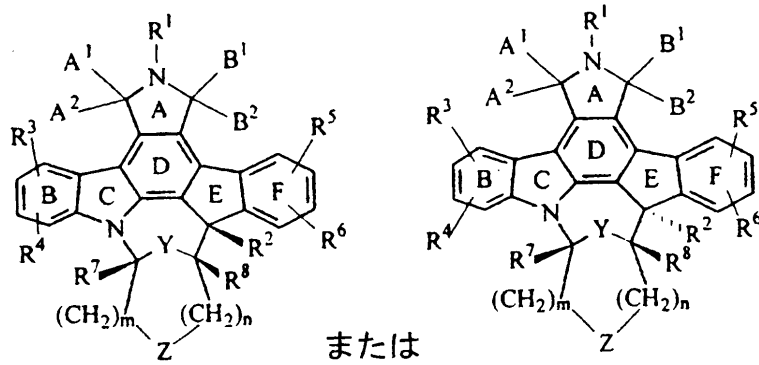
20

30

40

50





10

【 0 0 2 2 】

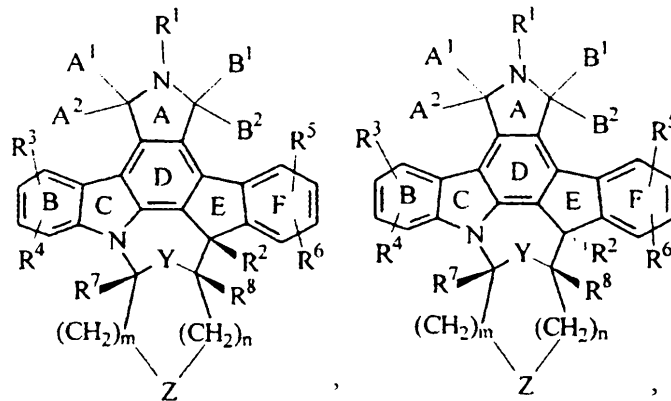
のジアステレオマーを有する。

【 0 0 2 3 】

式IIの化合物の別の好ましい態様として、これらの化合物は式：

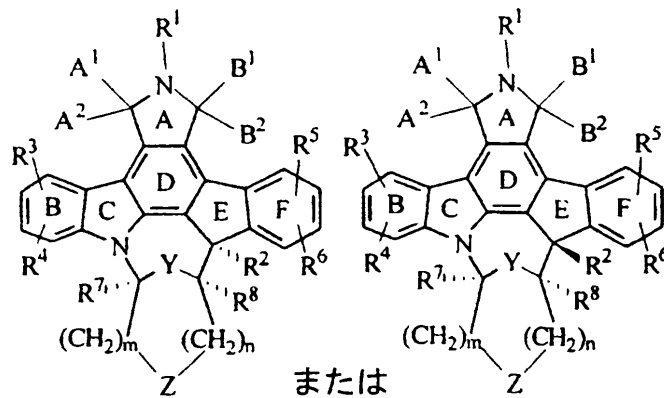
【 0 0 2 4 】

【 化 1 3 】



20

30



40

【 0 0 2 5 】

の鏡像異性体を有する。

【 0 0 2 6 】

式I及びIIの化合物のある好ましい態様として、R<sup>1</sup>はHである。さらに好ましい態様として、R<sup>2</sup>はH、ヒドロキシルまたは置換されたもしくは未置換のアルキルである。

【 0 0 2 7 】

別の好ましい態様として、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立してH、置換されたもしくは未置換のアルキル、ハロゲン、置換されたもしくは未置換のアルコキシ、置換されたもしくはは

50

未置換のアミノまたは置換されたもしくは未置換のアリールである。さらに好ましい態様として、 $R^7$ 及び $R^8$ は独立してHまたは置換されたもしくは未置換のアルキルである。

【0028】

ある好ましい態様として、YはOである。さらに好ましい態様として、Zは結合、O、Sまたは置換されたもしくは未置換のNである。なおさらに好ましい態様として、m及びnは独立して1または2である。ある特に好ましい態様として、YはOであり、Zは結合またはOであり、そしてm及びnは独立して1または2である。さらに好ましい態様として、 $A^1A^2$ 及び $B^1B^2$ は独立して=OまたはH、Hである。

【0029】

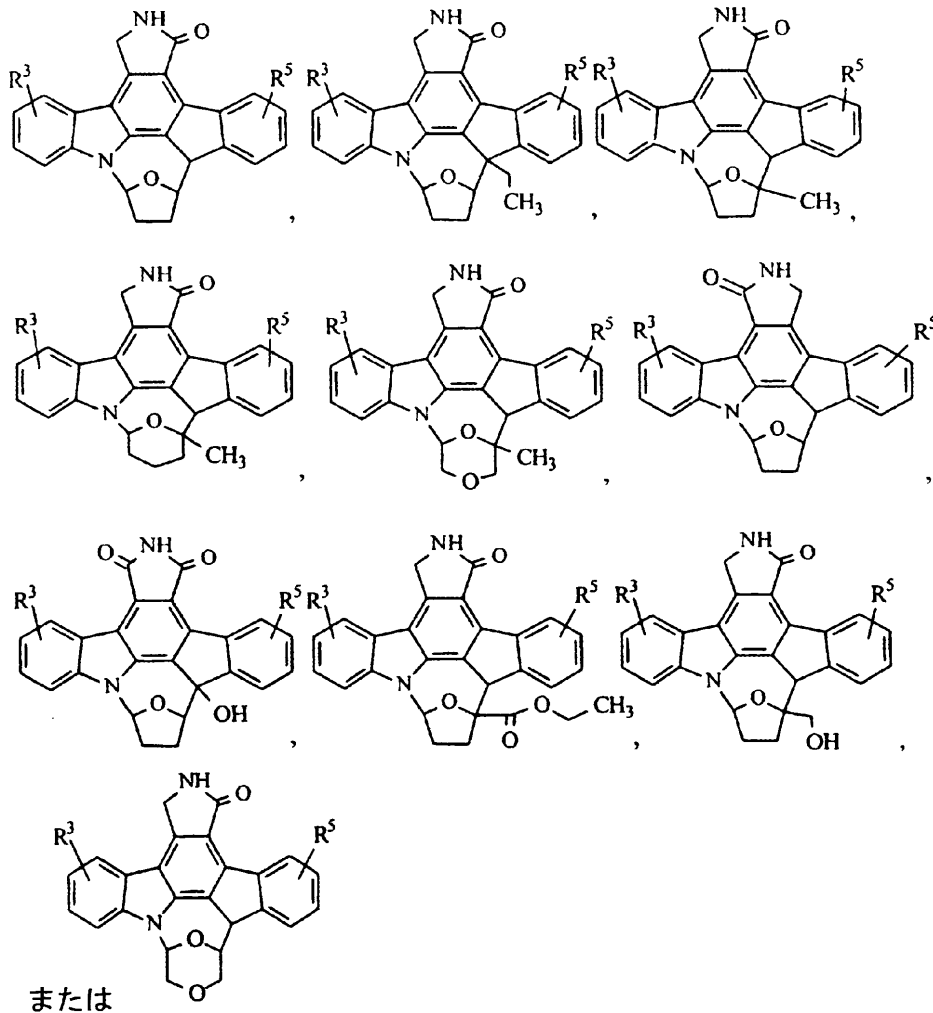
ある特に好ましい態様として、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は各々Hであり、Yは=Oであり、nは1であり、 $A^1A^2$ 及び $B^1B^2$ は=OまたはH、Hであり、 $R^2$ はH、OHまたは低級アルキルであり、 $R^3$ はHまたは置換されたアルキルであり、 $R^5$ 及び $R^8$ は各々Hまたはアルコキシであり、メトキシが好ましく、Zは結合またはOであり、そしてmは1または2である。

【0030】

別の好ましい態様として、式IIの化合物は式：

【0031】

【化14】



【0032】

を有する。

【0033】

より好ましい態様として、 $R^3$ 及び $R^5$ は各々独立して、

a) H、ヘテロアリール、F、Br、-CN、 $CF_3$ 、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OC(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>7</sup>、-OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>;

c) -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(=O)R<sup>2</sup>、-C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>12</sup>、-CH=NOR<sup>2</sup>、-CH=NR<sup>9</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sup>14</sup>;

d) -S(O)<sub>y</sub>R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>14</sup>、ここで、yは0、1または2である;及び

e) 1~8個の炭素を有するアルキル、2~8個の炭素を有するアルケニル及び2~8個の炭素を有するアルキニル、ここで、

1) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は未置換であるか;または

2) 各アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基は、6~10個の炭素を有するアリール、ヘテロアリール、アリールアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルオキシ-アルコキシ、ヒドロキシアルキルチオ、アルコキシ-アルキルチオ、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OCONHR<sup>2</sup>、-O-テトラヒドロピラニル、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)R<sup>2</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>、-CH=NR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>、-OR<sup>14</sup>及び5~7個の炭素を有する単糖よりなる群から選択される1~3個の基で置換されており、ここで、単糖の各ヒドロキシル基は独立して未置換であるかまたはH、1~4個の炭素を有するアルキル、2~5個の炭素を有するアルキルカルボニルオキシもしくは1~4個の炭素を有するアルコキシで置換されている;

よりなる群から選択される。

#### 【0034】

さらにより好ましい態様として、 $R^5$ は独立してH、-OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-OC(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>7</sup>、-OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>y</sub>R<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>及び-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>14</sup>よりなる群から選択され、ここで、yは0、1または2である。

#### 【0035】

式IIの化合物のいくつかの特に好ましい態様は、化合物II-1、II-1b、II-2、II-3、II-4a、II-4b、II-5、II-6、II-7a、II-7b、II-8、II-9、II-10、II-11、II-12、II-13、II-14a、II-14b、II-15、II-16a及びII-16bであり、これらの構造は以下の表8に記述される。式IIの化合物のある種の好ましいキラルのに特定の態様は以下の表9に記述される。

#### 【0036】

別の態様として、本発明は式Iまたは式IIの化合物及び製薬学的に許容しうる担体を含んでなる製薬学的組成物を提供する。

#### 【0037】

ある種の好ましい製薬学的組成物として、組成物は

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 8 】

別の好ましい製薬学的組成物として、組成物は前立腺癌または前立腺肥大症のような前立腺疾患を処置するかまたは予防するためである。別の好ましい製薬学的組成物として、組成物は充実性腫瘍の癌、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、眼病または黄斑変性症のような血管形成性疾患を処置するかまたは予防するためである。別の好ましい製薬学的組成物として、組成物は腫瘍形成、慢性関節リウマチ、肺線維症、骨髄線維症、異常な創傷治癒、アテローム性動脈硬化症または再狭窄を処置するかまたは予防するためである。別の好ましい製薬学的組成物として、組成物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、エイズ痴呆症、癲癇、多発性硬化症、末梢ニューロパシーまたは脳もしくは脊髄の損傷を処置するかまたは予防するためである。

10

## 【 0 0 3 9 】

別の態様として、本発明は、有効な阻害をもたらすために十分な量の式 I の化合物を与えることを含んでなる t r k キナーゼ活性の阻害方法を提供する。好ましい態様として、式 I の化合物が炎症を処置するために与えられる。別の好ましい態様として、t r k キナーゼ受容体が t r k A である。

## 【 0 0 4 0 】

別の態様として、本発明は前立腺疾患の処置または予防方法を提供し、それは治療的に有効な量の式 I の化合物をそのような処置または予防を必要とする宿主に投与することを含んでなる。好ましい態様として、前立腺疾患が前立腺癌または前立腺肥大症である。

20

## 【 0 0 4 1 】

別の態様として、本発明は、有効な阻害量の式 I の化合物と接触する血管内皮増殖因子受容体をもたらすために十分な量の該化合物を与えることを含んでなる V E G F R キナーゼ活性が病的症状の一因となる血管形成性疾患の処置または予防方法を提供する。別の態様として、本発明は血管形成性疾患の処置または予防方法を提供し、それは治療的に有効な量の式 I の化合物をそのような処置または予防を必要とする宿主に投与することを含んでなる。好ましい態様として、血管形成性疾患が充実性腫瘍の癌、眼病、黄斑変性症、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬または血管芽細胞腫である。

## 【 0 0 4 2 】

別の態様として、本発明は有効な阻害量の式 I の化合物と接触する血小板由来増殖因子受容体をもたらすために十分な量の該化合物を与えることを含んでなる P D G F R 活性が病的症状の一因となる疾患の処置または予防方法を提供する。別の態様として、本発明は病的疾患の処置または予防方法を提供し、それは治療的に有効な量の式 I の化合物をそのような処置または予防を必要とする宿主に投与することを含んでなる。好ましい態様として、病的疾患が腫瘍形成、慢性関節リウマチ、肺線維症、骨髄線維症、異常な創傷治癒、アテローム性動脈硬化症または再狭窄である。

30

## 【 0 0 4 3 】

別の態様として、本発明は有効な活性を誘導する量の式 I の化合物と接触する栄養因子細胞受容体をもたらすために十分な量の該化合物を与えることを含んでなる栄養因子応答細胞の異常な活性を特徴とする疾患の処置方法を提供する。好ましい態様として、栄養因子応答細胞の活性が C h A T 活性である。別の態様として、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、エイズ痴呆症、癲癇、多発性硬化症、末梢ニューロパシーまたは脳もしくは脊髄の損傷の処置または予防方法を提供し、それは治療的に有効な量の式 I の化合物をそのような処置または予防を必要とする宿主に投与することを含んでなる。

40

## 【 0 0 4 4 】

本発明の化合物には全てのジアステレオマー及び鏡像異性体が包含される。式 ( I ) の化合物はまた本明細書において化合物 ( I ) とも呼ばれ、同じことが他の式番号の化合物に当てはまる。

## 【 0 0 4 5 】

50

本明細書において用いる場合、「炭素環式」という用語は、環部分が全く炭素原子からなる環式基をさす。「ヘテロシクロ」及び「複素環式」という用語は、環部分がO、NまたはSのような少なくとも1個のヘテロ原子を含む環式基をさす。

【0046】

本明細書において用いる場合、「アルキル」という用語は、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、ヘキシル、オクチル、シクロプロピル及びシクロペンチルのような、1~8個の炭素原子を有する直鎖状、環式または分枝鎖状のアルキル基を意味する。アルコキシ、アルコキシカルボニル及びアルキルアミノカルボニル基のような、アルキルを含有する基のアルキル部分は、上記定義のアルキルと同じ意味を有する。低級アルキル基が好ましく、それらは1~4個の炭素を含有する上記定義のおりのアルキル基である。「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖を包含するものとする。アルケニル基の例には、エテニル及びプロペニル基が包含される。本明細書において用いる場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖を包含するものとする。アルキニル基の例には、エチニル及びプロピニル基が包含される。

10

【0047】

アシルオキシ基のようなアシルを含有する基のアシル部分は、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブチリル、バレリル、ピバロイルまたはヘキサノイルのような、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基を包含するものとする。

20

【0048】

本明細書において用いる場合、「アリール」という用語は、フェニル、ビフェニル及びナフチルのような6~12個の炭素原子を有する基を意味する。好ましいアリール基には、未置換のまたは置換されたフェニル及びナフチル基が包含される。「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において用いる場合、1個またはそれ以上の環炭素原子がO、NまたはSのようなヘテロ(すなわち非炭素)原子で置換されているアリール基を表す。好ましいヘテロアリール基には、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル及びベンゾチアゾリル基が包含される。

30

【0049】

「アラルキル」(または「アリールアルキル」という用語は、アリール基を保有するアルキル基からなる、7~15個の炭素を有する基を表すものとする。アラルキル基の例には、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル及びナフチルメチル基が包含される。アルキル基並びにアラルキル、アルコキシ、アリールアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルコキシ、ヒドロキシ-アルキルチオ、アルコキシ-アルキルチオ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル及びアシルオキシ基のような置換基内に含まれるアルキル部分は置換されていてもまたは未置換であってもよい。置換されたアルキル基は1~3個の独立して選択された置換基、好ましくはヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ-アルコキシ、置換されたもしくは未置換のアリールアルコキシ-低級アルコキシ、置換されたもしくは未置換のヘテロアリールアルコキシ-低級アルコキシ、置換されたもしくは未置換のアリールアルコキシ、置換されたもしくは未置換のヘテロシクロアルコキシ、ハロゲン、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチオン、フラン、ラクトンまたはラクタムを有する。

40

【0050】

置換されたアリール、置換されたヘテロアリール及び置換されたアラルキル基は各々、好ましくは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ及びハロゲンである1~3個の独立して選択された置換基を有する。

50

## 【0051】

窒素原子と共に形成される複素環式基には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリノ、N-メチルピペラジニル、インドリル、イソインドリル、イミダゾール、イミダゾリン、オキサゾリン、オキサゾール、トリアゾール、チアゾリン、チアゾール、ピラゾール、ピラゾロン及びトリアゾール基が包含される。酸素原子と共に形成される複素環式基には、フラン、テトラヒドロフラン、ピラン及びテトラヒドロピラン基が包含される。

## 【0052】

「ヒドロキシアルキル」基は、付加されたヒドロキシル基を有するアルキル基である。ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が包含される。

10

## 【0053】

本明細書において用いる場合、「ヘテロアリアルキル」という用語は、ヘテロ原子を含有するアリアルキル基を意味する。「オキシ」という用語は、酸素原子の存在を表す。従って、「アルコキシ」基は、酸素原子を介して結合しているアルキル基であり、そして「カルボニルオキシ」基は、酸素原子を介して結合しているカルボニル基である。

## 【0054】

「ヘテロシクロアルコキシ」という用語は、アルキル部分に結合したヘテロシクロ基を有するアルコキシ基を意味し、そして「アリアルコキシ」という用語は、アルキル部分に結合したアリアル基を有するアルコキシ基を意味する。「アルキルカルボニルオキシ」という用語は、式 - O - C ( = O ) - アルキルの基を意味する。

20

## 【0055】

本明細書において用いる場合、「アルキルオキシ - アルコキシ」という用語は、アルキル部分に結合したアルキルオキシ置換基を含有するアルコキシ基を表す。「アルコキシ - アルキルチオ」という用語は、アルキル部分に結合したアルコキシ置換基を含有するアルキルチオ基（すなわち、式 - S - アルキルの基）を意味する。「ヒドロキシ - アルキルチオ」という用語は、アルキル部分に結合したヒドロキシ置換基を含有するアルキルチオ基（すなわち、式 - S - アルキルの基）を意味する。

## 【0056】

本明細書において用いる場合、「単糖 ( monosaccharide ) 」という用語は、単糖 ( simple sugar ) としてその慣例的意味を有する。

30

## 【0057】

本明細書において用いる場合、「アミノ酸」という用語は、アミノ基及びカルボキシル基の両方を含有する分子を表す。アミノ酸の態様には - アミノ酸；すなわち、一般式  $\text{HOOC} - \text{CH}(\text{NH}_2) - (\text{側鎖})$  のカルボン酸が包含される。アミノ酸の側鎖には、天然に存在する成分及び天然に存在しない成分が包含される。天然に存在しない（すなわち、非天然の）アミノ酸側鎖は、例えば、アミノ酸類似体において天然に存在するアミノ酸側鎖の代わりに用いられる成分である。例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる、Lehninger, Biochemistry, 第2版、Worth Publishers, Inc, 1975、73 - 75頁を参照。

## 【0058】

好ましい - アミノ酸には、D立体配置、L立体配置を有するかまたはラセミ体としてのグリシン、アラニン、プロリン、グルタミン酸及びリシンが包含される。

40

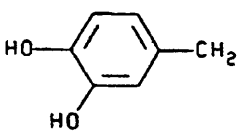
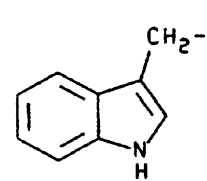

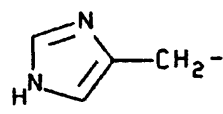
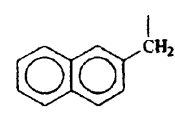
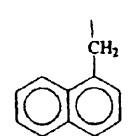
## 【0059】

さらなる代表的な - アミノ酸の側鎖を以下の表1に示す。

## 【0060】

## 【表1】

表1

30	$\text{CH}_3-$ $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 	$\text{HS}-\text{CH}_2-$ $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	10
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$ $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ 	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-$ $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 	
		$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-$ $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	20
	 		30

## 【0061】

ある好ましい態様として、式I及びIIの化合物の置換基には、カルボキシル基のヒドロキシル部分を除いた後のアミノ酸の残基；すなわち、式  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-$  (側鎖) の基が包含される。

## 【0062】

式Iの化合物上に存在する官能基は保護基を含有することができる。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-ブトキシカルボニル基のような保護基で置換することができる。保護基は、ヒドロキシル基及びカルボキシル基のような官能基に選択的に付加し且つ除くことができる化学官能基としてそれ自体既知である。これらの基は、化合物がさらされる化学反応条件にそのような官能基を不活性にするために化学化合物において存在する。様々な保護基のいずれを本発明で用いてもよい。一つのそのような保護基は、ベンジルオキシカルボニル(Cbz; Z)基である。本発明の他の好ましい保護基は、Greene, T. W. 及びWuts, P. G. M., 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第2版, Wiley & Sons, 1991に見いだすことができる。

## 【0063】

架橋インデノピロロカルバゾール化合物は、研究及び治療分野の両方を包含する様々な環境において有用性を見いだす明白に示された重要な機能的薬理的活性を有する。これら

の誘導体は治療薬として有用である。これらの化合物の活性は、栄養因子応答細胞の機能及び/または生存に対して正の作用を示す。栄養因子応答細胞、例えばニューロン系の細胞の機能及び/または生存に対する作用は、以下のアッセイ：(1)培養した脊髄コリンアセチルトランスフェラーゼ(「ChAT」)アッセイ；または(2)培養した基底前脳ニューロンChAT活性アッセイのいずれかを用いて示されている。

【0064】

本明細書において用いる場合、「作用」という用語は、「機能」及び「生存」という用語を修飾するために用いる場合、正または負の改変または変化を意味する。正である作用は、本明細書において「増大」または「増大する」と呼ぶことができ、そして負である作用は、本明細書において「阻害」または「阻害する」と呼ぶことができる。

10

【0065】

本明細書において用いる場合、「増大」または「増大する」という用語は、「機能」または「生存」という用語を修飾するために用いる場合、架橋インデノピロロカルバゾール化合物の存在が、化合物の非存在下の細胞と比較して栄養因子応答細胞の機能及び/または生存に対して正の作用を有することを意味する。例えば、限定としてではなく、例えばコリン作動性ニューロンの生存に関して、処置した集団が未処置の集団より比較的長い期間の機能性を有する場合、その化合物は、そのような化合物を与えられないコリン作動性ニューロン集団と比較した場合に(例えば、損傷、疾病状態、変性状態または自然の進行のために)死亡する危険にさらされているコリン作動性ニューロン集団の生存の増大を明白に示すと思われる。

20

【0066】

本明細書において用いる場合、「阻害する」及び「阻害」は、指定物質の特定の応答(例えば酵素活性)が架橋インデノピロロカルバゾール化合物の存在下で比較的減少されることを意味する。

【0067】

本明細書において用いる場合、「trk」という用語は、現在trk A、trk B及びtrk Cを含んでなる高親和性ニューロトロフィン受容体のファミリー並びにニューロトロフィンが結合することができる他の膜結合タンパク質をさす。

【0068】

本明細書において用いる場合、VEGFRの阻害は、例えば、充実性腫瘍の癌、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫並びに他の眼病及び癌のような、血管形成が重要な役割を果たす疾病における有用性を意味する。

30

【0069】

trkの阻害は、例えば、前立腺癌及び前立腺肥大症のような前立腺の疾病並びに炎症性の痛みの処置における有用性を意味する。

【0070】

血小板由来増殖因子受容体(PDGF R)の阻害は、例えば、様々な形態の腫瘍形成、慢性関節リウマチ、肺線維症、骨髄線維症、異常な創傷治癒、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、血管形成術後の再狭窄等のような心臓血管終点を有する疾病における有用性を意味する。

40

【0071】

本明細書において用いる場合、「癌」及び「癌性」という用語は、哺乳類における細胞のあらゆる悪性増殖をさす。例には、前立腺癌、前立腺肥大症、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、肺癌、膵臓癌、結腸癌、胃(gastric)癌、胃(stomach)癌、充実性腫瘍、頭部及び頸部癌、神経芽細胞腫、腎細胞癌、リンパ腫、白血病、造血系の他の認められた悪性疾患及び他の認められた癌が包含される。

【0072】

本明細書において用いる場合、「ニューロン」、「ニューロン系の細胞」及び「ニューロン細胞」という用語には、単数もしくは複数の伝達物質及び/または単数もしくは複数の機能を有するニューロンタイプの不均一集団が包含されるが、これらに限定されるもので

50

はなく；好ましくは、これらはコリン作動性及び感覚ニューロンである。本明細書において用いる場合、「コリン作動性ニューロン」という語句は、神経伝達物質がアセチルコリンである中枢神経系（CNS）及び末梢神経系（PNS）のニューロンを意味し；代表的なものは、基底前脳、線条体及び脊髄ニューロンである。本明細書において用いる場合、「感覚ニューロン」という語句には、例えば皮膚、筋肉及び関節からの環境的刺激（例えば温度、動き）に应答するニューロンが包含され；代表的なものは脊髄神経節からのニューロンである。

【0073】

本明細書において定義する場合、「栄養因子応答細胞」は、栄養因子が特異的に結合することができる受容体を含む細胞であり；例には、ニューロン（例えばコリン作動性及び感覚ニューロン）及び非ニューロン細胞（例えば単球及び腫瘍性細胞）が包含される。

10

【0074】

本明細書に記述する架橋インデノピロロカルバゾール化合物は、例えば酵素活性の阻害における研究及び治療環境の両方で有用性を見いだす。例えば、研究環境において、これらの化合物は、セリン/トレオニンまたはチロシンプロテインキナーゼ（例えばPKC、t r kチロシンキナーゼ）の阻害が関連疾患及び疾病の機械論的面において果たす役割の理解をさらに高めるためのアッセイ及びモデルの開発に用いることができる。治療環境において、これらの酵素活性を阻害する化合物は、癌のような疾患に関してこれらの酵素の有害な結果を妨げるために用いることができる。

【0075】

20

以下の実施例が示すように、架橋インデノピロロカルバゾール化合物を用いる酵素活性の阻害は、例えば、以下のアッセイを用いて測定することができる：

1. t r k Aチロシンキナーゼ活性阻害アッセイ；
2. 全細胞調製物においてNGFで刺激されるt r kリン酸化の阻害；
3. 血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）キナーゼ阻害アッセイ；
4. PKC活性阻害アッセイ；及び
5. PDGFR阻害アッセイ。

【0076】

開示する架橋インデノピロロカルバゾール化合物は、哺乳類、例えばヒトにおけるニューロン系の細胞の機能及び/または生存を増大するために用いることができる。これらに関連して、これらの化合物は個々に、または他の縮合ピロロカルバゾール及び/もしくはインドロカルバゾールと一緒に、または指定細胞の機能及び/もしくは生存をもたらす能力を同様に明白に示す他の有益な分子と組み合わせて利用することができる。

30

【0077】

様々な神経学的疾患は、死亡する、損傷を受けた、機能的に弱められた、軸索変性を受けている、死亡する危険にさらされている等のニューロン細胞を特徴とする。これらの疾患には：アルツハイマー病；運動ニューロン疾患（例えば筋萎縮性側索硬化症）；パーキンソン病；脳血管障害（例えば脳卒中、虚血）；ハンチントン病；エイズ痴呆症；癲癇；多発性硬化症；糖尿病性ニューロパシーを包含する末梢ニューロパシー（例えば化学療法関連末梢ニューロパシーにおいてDRGニューロンを冒すもの）；興奮性アミノ酸により引き起こされる疾患；及び脳または脊髄の衝撃（c o n c u s s i v e）または穿通損傷と関連する疾患が包含されるが、これらに限定されるものではない。

40

【0078】

ChATは神経伝達物質アセチルコリンの合成を触媒し、それは機能的コリン作動性ニューロンの酵素マーカーと考えられる。機能的ニューロンはまた生存することもできる。ニューロンの生存は、生存するニューロンによる色素（例えばカルセイン（c a l c e i n）AM）の特異的取り込み及び酵素的転化の定量によりアッセイされる。

【0079】

本明細書に開示する架橋インデノピロロカルバゾール化合物は、それらの多様な有用性のために、様々な環境において有用性を見いだす。これらの化合物は、ニューロン細胞の生

50

存、機能、同定のインビトロモデルの開発において、または架橋インデノピロロカルバゾール化合物のもの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のために用いることができる。これらの化合物は、機能的応答と関連する分子標的を調べ、定義し、決定するために研究環境において利用することができる。例えば、特定の細胞機能（例えば有糸分裂誘発）と関連する架橋インデノピロロカルバゾール化合物を放射性標識することにより、この誘導体が結合する標的存在を同定し、単離し、そして特性化のために精製することができる。

【0080】

これらの化合物は、とりわけ、栄養応答細胞、例えばコリン作動性ニューロンの栄養因子により誘導される活性を増大するために有用であるだけでなく、他のニューロン細胞タイプ、例えばドーパミン作動性またはグルタメート作動性の生存促進物質としても働くことができる。増殖因子は、低分子量GTP結合タンパク質ras、rac及びcdc42の下流のシグナリングカスケードによりニューロンの生存を調節することができる（Denhardt, D. T., Biochem. J., 1996, 318, 729）。詳細には、rasの活性化は細胞外受容体活性化キナーゼ（ERK）のリン酸化及び活性化を導き、それは生物学的増殖及び分化プロセスに連結している。rac/cdc42の刺激は、ストレス、アポトーシス及び炎症と関連するJNK及びp38応答の活性化の増加を導く。増殖因子応答は主としてERK経路によるが、これらの後者のプロセスに影響を及ぼすことにより、増殖因子が高める生存特性に似ることができるニューロン生存の別の機構を導くことができる（Xia et al., Science, 1995, 270, 1326）。これらの化合物はまた、増殖因子によりもたらされる生存に関係するが異なる機構、例えば、アポトーシス細胞死プロセスの阻害により生存を導くことができるJNK及びp38 MAPK経路の阻害によりニューロン及び非ニューロン細胞の生存促進物質としても働くことができる。

【0081】

本発明の化合物は、減少したChAT活性または脊髄運動ニューロンの死亡、損傷に関連する疾患の処置において有用であり、そして例えば中枢及び末梢神経系、免疫系のアポトーシス細胞死と関連する疾病並びに炎症性疾患においても有用性がある。

【0082】

本明細書に記述する架橋インデノピロロカルバゾール化合物はまた、多数の癌のような悪性細胞増殖を含む疾病状態の処置においても有用性を見いだすことができる。

【0083】

化合物（I）の製薬学的に許容しうる塩には、製薬学的に許容しうる酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩及びアミノ酸付加塩が含まれる。酸付加塩の例は、塩酸塩、硫酸塩及びリン酸塩のような無機酸付加塩並びに酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩及び乳酸塩のような有機酸付加塩であり；金属塩の例は、リチウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩並びに亜鉛塩であり；アンモニウム塩の例はアンモニウム塩及びテトラメチルアンモニウム塩であり；有機アミン付加塩の例はモルホリン及びピペリジンとの塩であり；そしてアミノ酸付加塩の例はグリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸及びリシンの塩である。

【0084】

本明細書に提供する化合物は、製薬学的に許容しうる無毒の賦形剤及び担体との混合により製薬学的組成物に調合することができる。そのような組成物は、特に液状溶液もしくは懸濁液の形態で非経口投与；または特に錠剤もしくはカプセル剤の形態で経口投与；または特に散剤、点鼻薬もしくはエアロゾルの形態で鼻内に；または例えば経皮パッチにより皮膚における使用のために製造することができる。

【0085】

組成物は単位剤形で都合よく投与することができ、そして例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., E

10

20

30

40

50

aston, PA, 1980) に記述されたように、製薬学的分野において周知の方法のいずれかにより製造することができる。非経口投与のための製剤は、一般的な賦形剤として滅菌水または食塩水、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、油及び植物起源、水素化されたナフタレン等を含むことができる。特に、生体適合性の生物分解性のラクチドポリマー、ラクチド/グリコリドコポリマーまたはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーは、活性化化合物の放出を制御するために有用な賦形剤である可能性がある。これらの活性化化合物の他の潜在的に有用な非経口送達系には、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透ポンプ、移植可能な注入系及びリポソームが包含される。吸入投与のための製剤は、賦形剤として例えばラクトースを含むし、または例えばポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリコール酸塩及びデオキシコール酸塩を含む水溶液、もしくは点鼻薬の形態での投与のための油状溶液、または鼻内に塗られるゲルとしてでもよい。非経口投与のための製剤はまた、頬投与のためにグリコール酸塩を、直腸投与のためにサリチル酸塩を、または膣投与のためにクエン酸を含むこともできる。経皮パッチのための製剤は、好ましくは親油性エマルジョンである。

【0086】

本発明の化合物は、製薬学的組成物中の唯一の活性物質として用いることができる。あるいはまた、これらは他の有効成分、例えば疾病または疾患においてニューロンの生存または軸索の再生を促進する他の増殖因子と組み合わせて用いることができる。

【0087】

式Iの化合物及びその製薬学的に許容しうる塩は、経口的にまたは非経口的に、例えば軟膏または注射として投与することができる。治療組成物中の本発明の化合物の濃度は変えることができる。濃度は、投与する薬剤の全投薬量、用いる化合物の化学的特性（例えば疎水性）、投与の経路、患者の年齢、体重及び症状等のような因子により決まる。本発明の化合物は、典型的には、非経口投与では約0.1~10% w/vの化合物を含む生理緩衝水溶液中で与えられる。典型的な用量範囲は1日あたり約1µg/kg体重~約1g/kg体重であり；好ましい用量範囲は1日当たり約0.01mg/kg体重~100mg/kg体重、好ましくは1日当たり1回~4回約0.1~20mg/kgである。投与する薬剤の好ましい投薬量は、疾病または疾患のタイプ及び進行の程度、特定の患者の総合的な健康状態、選択した化合物の相対的生物学的効能及び化合物賦形剤の調合、並びにその投与経路のような変数により決まると思われる。

【0088】

式Iの化合物及びその製薬学的に許容しうる塩は、薬理的活性及び投与の目的により、単独でまたは様々な製薬学的組成物の形態で投与することができる。本発明の製薬学的組成物は、有効成分として式Iの化合物またはその製薬学的に許容しうる塩の有効量を製薬学的に許容しうる担体と均一に混合することにより製造することができる。担体は、投与のために適当な組成物の形態により多種多様な形態をとることができる。そのような製薬学的組成物は、経口または非経口投与のために適当な単位剤形で製造されることが望ましい。非経口投与のための形態には軟膏及び注射が包含される。

【0089】

錠剤は、ラクトース、グルコース、ショ糖、マンニトール及びメチルセルロースのような賦形剤、澱粉、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及び結晶性セルロースのような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム及びタルクのような潤滑剤、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及びメチルセルロースのような結合剤、ショ糖脂肪酸エステル及びソルビトール脂肪酸エステルのような界面活性剤等を用いて常法で製造することができる。各錠剤が15~300mgの有効成分を含むことが好ましい。

【0090】

顆粒剤は、ラクトース及びショ糖のような賦形剤、澱粉のような崩壊剤、ゼラチンのような結合剤等を用いて常法で製造することができる。散剤は、ラクトース及びマンニトールのような賦形剤等を用いて常法で製造することができる。カプセル剤は、ゼラチン、水、シ

10

20

30

40

50

ヨ糖、アラビアゴム、ソルビトール、グリセリン、結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク等を用いて常法で製造することができる。各カプセル剤が15～300mgの有効成分を含有することが好ましい。

【0091】

シロップ製剤は、シヨ糖のような糖、水、エタノール等を用いて常法で製造することができる。

【0092】

軟膏は、ワセリン、流動パラフィン、ラノリン及びマクロゴールのような軟膏基剤、ラウリル乳酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及びアラビアゴムのよう乳剤等を用いて常法で製造することができる。

10

【0093】

注入可能な製剤は、水、生理食塩水、植物油（例えばオリーブ油及びラッカセイ油）、オレイン酸エチル及びプロピレングリコールのような溶媒、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム及びウレタンのような可溶化剤、塩化ナトリウム及びグルコースのような等張剤、フェノール、クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル及びクロロブタノールのような防腐剤、アスコルビン酸及びピロ亜硫酸ナトリウムのような酸化防止剤等を用いて常法で製造することができる。

【0094】

本発明は、本発明を説明するものである以下の実施例によりさらに例示される。これらの実施例は本開示の範囲を限定するものではなく、またそれらはそのように解釈されるべきではない。

20

実施例

実施例1

trkAチロシンキナーゼ活性の阻害

以前に記述された(Angel et al., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996)のようなELISAに基づくアッセイを用いて、バキュロウイルスで発現させたヒトtrkA細胞質ドメインのキナーゼ活性を阻害する能力に関して選択した架橋インデノピロロカルバゾール化合物を試験した。簡潔に言えば、96穴マイクロタイタープレートを基質溶液(組換えヒトホスホリパーゼC-1/グルタチオンS-トランスフェラーゼ融合タンパク質(Rotin et al., EMBO J., 11: 559-567, 1992))で覆った。50mM HEPES、pH 7.4、40μM ATP、10mM MnCl<sub>2</sub>、0.1% BSA、2% DMSO及び様々な濃度のインヒビターを含有する100μlのアッセイ混合物中で阻害研究を行った。trkAキナーゼの添加により反応を開始し、37℃で15分間続けた。次に、ホスホチロシンに対する抗体(UBI)、続いて酵素を結合した二次抗体のアルカリホスファターゼ標識したヤギ抗-マウスIgG(Bio-Rad)を加えた。結合した酵素の活性を増幅検出系(Gibco-BRL)により測定した。阻害データをGraphPad PrismにおいてS字状用量-応答(不定の傾き)方程式を用いて分析した。キナーゼ活性の50%阻害をもたらした濃度を「IC<sub>50</sub>」と称する。結果を表2に要約する。

30

40

【0095】

【表2】

表2

trkAキナーゼ活性に対する架橋  
インデノピロカルバゾール化合物の阻害作用

化合物番号	trkA (300nMでの阻害%)
	IC <sub>50</sub> , nM
II-1	13
II-2	(20)
II-3	9
II-4a	76
II-4b	16
II-5	72
II-6	6
II-7a	11
II-7b	5
II-8	254
II-9	(34)
II-10	(17)
II-11	121
II-12	17
II-14a	14
II-14b	242

## 【0096】

## 実施例2

全細胞調製物においてNGFで刺激されるtrkリン酸化の阻害

以前に記述されたもの(米国特許第5,516,771号を参照)から以下に記述するように改変した方法を用いて、選択した架橋インデノピロカルバゾール化合物によるtrkのNGFで刺激されるリン酸化の阻害を実施した。trkAでトランスフェクションしたNIH3T3細胞を100mm皿中で増やした。化合物(100nM及び1μM)またはDMSO(コントロールに加えた)を含有する無血清0.05%BSA-DMEMで培地を37℃で1時間置き換えることによりほとんど融合した細胞を血清飢餓状態にした。次に、これらの細胞にNGF(Harlan/BioProducts for Science)を10ng/mlの濃度で5分間加えた。溶剤及びプロテアーゼインヒビターを含有するバッファー中で細胞を溶解した。清澄にした細胞ライセートをBCA法を用いてタンパク質に対して正規化し、抗-trk抗体で免疫沈降させた。ポリクローナル抗-trk抗体は、trkのカルボキシ末端の14アミノ酸に相当するペプチドに対して製造された(Martin-Zanca et al., Mol. Cell. Biol. 9: 24-33, 1989)。免疫複合体をプロテインAセファロースビーズ(Sigma Chem. Co., St. Louis, MO)上に集め、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)により分離し、ポリビニリデンジフルオリド(PVDF)膜に移した。膜を抗-ホスホチロシン抗体(UBI)で免疫プロットし、続いて、西洋ワサビペルオキシダーゼを連結したヤギ抗-マウスIgG(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)とインキュベーションした。リン酸化されたタ

10

20

30

40

50

ンパク質をECL (Amersham Lite Science, Inc., Arlington Heights, IL)を用いて視覚化した。trkタンパク質バンドの面積を測定し、NGFで刺激したコントロールと比較した。trkタンパク質バンドの減少%に基づく用いた阻害評点系は以下のとおりであった：0 = 減少なし；1 = 1 ~ 25%；2 = 26 ~ 49%；3 = 50 ~ 75%；4 = 76 ~ 100%。結果を以下の表3に示す。

【0097】

【表3】

表3

NIH3T3細胞においてNGFで刺激されるtrkAリン酸化に対する架橋インデノピロカルバゾール化合物の作用

化合物番号	阻害評点	
	100nMで	1000nMで
II-1	3	4
II-3	1	4
II-4b	0	2
II-6	4	4
II-7a	3	4
II-7b	3	4

【0098】

実施例3

血管内皮増殖因子受容体キナーゼ活性の阻害

上記のtrkAキナーゼELISAアッセイのために記述した方法を用いて、バキュロウイルスで発現させたVEGF受容体(ヒトflk-1、KDR、VEGFR2)キナーゼドメインのキナーゼ活性に対する阻害効果に関して架橋インデノピロカルバゾール化合物を調べた。50mM HEPES、pH 7.4、40μM ATP、10mM MnCl<sub>2</sub>、0.1% BSA、2% DMSO及び様々な濃度のインヒビターからなるキナーゼ反応混合物をPLC-γ/GSTで覆ったプレートに移した。VEGFRキナーゼを加え、反応を37℃で15分間続けた。抗-ホスホチロシン抗体(UBI)の添加によりリン酸化された生成物の検出を実施した。抗体-リン酸化されたPLC-γ/GST複合体を捕獲するために酵素を結合した二次抗体を加えた。結合した酵素の活性を増幅検出系(Gibco-BRL)により測定した。阻害データをGraphPad PrismにおいてS字状用量-応答(不定の傾き)方程式を用いて分析した。結果を表4に要約する。

【0099】

【表4】

10

20

30

40

表4

VEGF受容体キナーゼ活性に対する架橋インヒビトリアル化合物の阻害作用

化合物番号	VEGFRキナーゼ (300nMでの阻害%) IC <sub>50</sub> , nM
II-1	30
II-1b	67
II-2	> 10,000
II-3	71
II-4a	17
II-4b	184
II-5	398
II-6	9
II-7a	87
II-7b	260
II-8	26
II-9	318
II-10	601
II-11	205
II-12	20
II-13	8
II-14a	32
II-14b	538
II-15	25
II-16a	43
II-16b	57

## 【0100】

## 実施例4

## プロテインキナーゼC活性の阻害

Pitt, A. M. 及び Lee, C. (J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996) に記述されたような Millipore Multiscreen TCA「インプレート」アッセイを用いてプロテインキナーゼC活性を評価した。アッセイを96穴 Multiscreen-DPプレート (Millipore) 中で行った。各40mlのアッセイ混合物は、20mM Hepes、pH 7.4、10mM MnCl<sub>2</sub>、2.5mM EGTA、2.5mM CaCl<sub>2</sub>、80mg/mlホスファチジルセリン、3.2mg/mlジオレイン、200mg/mlヒストンH-1 (Fluka)、5mM [γ-<sup>32</sup>P]ATP、1.5ngプロテインキナーゼC (UBI; a、b、gの混合したアイソザイム)、0.1% BSA、2% DMSO及び試験架橋縮合ピロカルバゾール化合物を含有した。反応を37℃で10分間続け、次に、よく冷えた50%トリクロロ酢酸を加えることによりクエンチした。プレートを4℃で30分間平衡化させ、次

10

20

30

40

50

に、よく冷えた25% TCAで洗浄した。プレートにシンチレーションカクテルを加え、Wallac MicroBeta 1450 PLUSシンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。データをGraphPad PrismにおいてS字状用量-応答(不定の傾き)方程式に合わせることによりIC<sub>50</sub>値を計算した。結果を表5に要約する。

【0101】

【表5】

表5

プロテインキナーゼC活性に対する架橋インデノピロカルバゾール化合物の阻害作用

化合物番号	PKC (1 μMでの阻害%) IC <sub>50</sub> , nM
II-1	1300
II-2	(-9)
II-3	(23)
II-4a	(18)
II-4b	(28)
II-5	(37)
II-6	221
II-7a	696
II-7b	568
II-8	1078
II-9	(5)
II-10	(5)
II-11	(19)
II-12	518
II-13	576
II-14a	126
II-14b	1239
II-15	(02)
II-16a	46

【0102】

実施例5

血小板由来増殖因子受容体キナーゼ活性の阻害

上記のtrkAキナーゼELISAを用いて、バキュロウイルスで発現させたPDGF受容体キナーゼドメインのキナーゼ活性に対する阻害作用に関して架橋インデノピロカルバゾール化合物を調べた。基質(PLC-γ/GST)で覆った96穴マイクロタイタープレート中でアッセイを行った。各100 μlの反応混合物は、50 mM HEPES、pH 7.4、20 μM ATP、10 mM MnCl<sub>2</sub>、0.1% BSA、2% DMSO及び様々な濃度のインヒビターを含有した。予めリン酸化した組換えヒト酵素(10 ng/ml PDGFR)の添加により反応を開始し、37 °Cで15分間続けた。予めリ

10

20

30

40

50

ン酸化した酵素は、20  $\mu$ M ATP及び10 mM  $MnCl_2$ を含有するバッファー中でキナーゼを4で1時間インキュベーションすることにより使用前に調製した。西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)を結合した抗-ホスホチロシン抗体(UBI)を加えることによりリン酸化された生成物の検出を行った。その後、3,3'-5,5'-テトラメチルベンジジン及び過酸化水素を含有するHRP基質溶液を加え、プレートを室温で10分間インキュベーションした。反応を酸でクエンチし、得られた吸光度をMicroplate Bio-kinetics Reader (Bio-Tek Instrument EL 312e)を用いて450 nmで読み取った。阻害データをGraphPad PrismにおいてS字状用量-応答(不定の傾き)方程式を用いて分析した。結果を表6に要約する。

10

【0103】

【表6】

表6

## 架橋インデヒノカハゾール化合物のPDGFR阻害作用

化合物番号	PDGFR (1 $\mu$ Mでの阻害%) IC <sub>50</sub> , nM
II-1	1383
II-2	(7)
II-3	(28)
II-4a	(0)
II-4b	(17)
II-5	1076
II-6	96
II-7a	(36)
II-7b	(34)
II-8	(15)
II-9	(24)
II-10	(23)
II-11	(15)
II-12	125
II-13	1229
II-14a	81
II-14b	1406

20

30

40

【0104】

実施例6

50

### 脊髄ChAT活性の増大

上記説明のように、ChATは機能的コリン作動性ニューロンの特異的生化学マーカーである。コリン作動性ニューロンは、海馬体(hippocampal formation)、嗅覚核、脚間核、皮質、扁桃及び視床の一部への主要なコリン作動性入力を示す。脊髄において、運動ニューロンはChATを含有するコリン作動性ニューロンである(Phelps et al., J. Comp. Neurol. 273:459-472(1988))。ChAT活性は、コリン作動性ニューロンの生存及び/または機能に対するニューロトロフィン(例えばNGFまたはNT-3)の作用を研究するために用いられている。ChATアッセイはまた、コリン作動性ニューロン内のChATレベルの調節の指標としても役立つ。

10

#### 【0105】

架橋インデノピロロカルバゾール化合物は、解離させたラット胚の脊髄培養アッセイにおいてChAT活性を増加した(表7)。例えば、これらのアッセイでは、解離させた脊髄培養物に化合物を直接加えた。ChAT活性をコントロール活性の少なくとも120%増加した化合物は活性があるとみなされた。結果を表7に要約する。

#### 【0106】

#### 【表7】

表7

架橋インデノピロロカルバゾール化合物による脊髄ChAT活性の増大

20

脊髄ChAT%コントロール		
化合物番号	30nMでの活性	最大活性
II-1	114	300nMで139

#### 【0107】

方法：胎児ラット脊髄細胞を解離させ、記述されたように(Smith et al., J. Cell Biology 101:1608-1621(1985); Glicksman et al., J. Neurochem. 61:210-221(1993))実験を行った。標準的なトリプシン解離技術(Smith et al., 上記)により、ラット(胚日14~15)から切断した脊髄より解離させた細胞を調製した。0.05%ウシ血清アルブミン(BSA)を補足した無血清N2培地中でポリ-1-オルニチン被覆したプラスチック製組織培養ウェル上で細胞を $6 \times 10^5$ 細胞/cm<sup>2</sup>で平板培養した(Bottenstein et al., PNAS USA 76:514-517(1979))。培養物を5%CO<sub>2</sub>/95%空気の吸湿した大気中37℃で48時間インキュベートした。McManaman et al.及びGlicksman et al.(McManaman et al., Developmental Biology 125:311-320(1988); Glicksman et al., J. Neurochem., 上記)に従ってFonnum法(Fonnum, J. Neurochem. 24:407-409(1975))の改変を用いてChAT活性をインビトロで2日後に測定した。

30

40

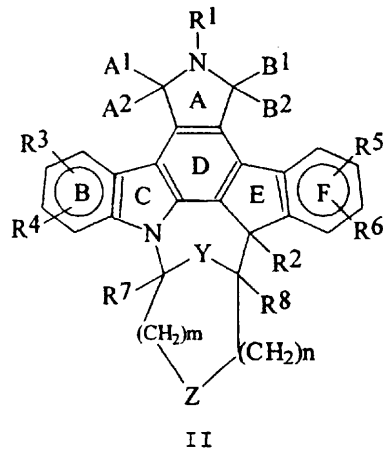
#### 【0108】

実施例において記述する式IIの化合物を表8に記載する。R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>の意味はHであり；YはOであり；そしてnは1である。

#### 【0109】

#### 【表8】

50



10

表8

化合物番号	A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub> B <sub>2</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>8</sub>	Z	m
II-1	H, H	O	H	H	H	H	結合	1
II-1b	H, H	O	H	H	H	H	結合	1
II-2	H, H	O	Et	H	H	H	結合	1
II-3	H, H	O	H	H	H	Me	結合	1
II-4a	H, H	O	H	H	H	Me	結合	2
II-4b	H, H	O	H	H	H	Me	結合	2
II-5	H, H	O	H	3-Br	H	Me	結合	1
II-6	H, H	O	H	H	10-OMe	H	結合	1
II-7a	H, H	O	H	H	H	Me	O	1
II-7b	H, H	O	H	H	H	Me	O	1
II-8	O	H, H	H	H	H	H	結合	1
II-9	H, H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	結合	1
II-10	O	O	OH	H	H	H	結合	1
II-11	H, H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	結合	1
II-12	H, H	O	H	H	H	CH <sub>2</sub> -OH	結合	1
II-13	H, H	O	H	H	9-OMe	H	結合	1
II-14a	H, H	O	H	H	H	H	結合	1
II-14b	H, H	O	H	H	H	H	結合	1
II-15	H, H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	結合	1
II-16a	H, H	O	H	H	H	H	O	1
II-16b	H, H	O	H	H	H	H	O	1

20

30

40

## 【0110】

合成方法の一般的な記述及び実施例

本発明の架橋インデノピロロカルバゾールを製造するために用いる一般的な合成経路を図1及び2に示す。インデノピロロカルバゾール(III)/(VIII)の合成の一般的な方法は、米国特許第5,705,511号に記載されたように行うことができ、その開示は引用することによりその全部が本明細書に取り込まれる。R<sup>1</sup>がHである場合、インデノピロロカルバゾール(III)/(VIII)のラクタム窒素は適当な保護基で保護され、(IV)

50

／(IX)がもたらされる。これらの保護された化合物は無水有機溶媒(1つまたは複数)中で適当な塩基で処理され、これによりカルボアニオンであると考えられる濃赤色溶液の生成がもたらされる。カルボアニオンと二官能試薬(V)との反応により(V)のC=Y結合への求電子付加が起こり、最初の中間体(VI)／(X)がもたらされる。スルホン酸またはルイス酸、例えば三フッ化ホウ素エーテレート(1つまたは複数)(VI)／(X)及び／または(VII)／(XI)の処置により架橋インデノピロロカルバゾール(I)／(II)が得られる。

#### 【0111】

(図3及び4に示す)ラクタム窒素保護方法は、酸または塩基のいずれかにより触媒される工程により実施することができる。酸により触媒される反応は、インデノピロロカルバゾール(III)／(VIII)をポリスチレンに基づくRink酸樹脂(XII)のようなポリマー支持体に固定させる樹脂に結合した試薬を用いて実施することができ(図3)、(XIII)が得られる。あるいはまた、酸により触媒される反応は、可溶性試薬を用いて実施することができ、化合物(XIV)が得られる(図4)。シリルで保護された化合物(XV)は、塩基触媒作用下で製造される(図4)。

#### 【0112】

図5は、中間体(V)を製造するためのいくつかの方法を記述する。方法(a)は、様々なアセタール(XVI)の(XVII、Z=結合)への転化を記述する。例えば、エステル-アセタール/ケタール(XVI、D=COOR)は対応するアルコールに完全に還元され、続いてアルデヒド-アセタール/ケタール(XVII、R<sup>8</sup>=H)に酸化される(例えばSwernまたはDesse-Martin酸化)。あるいはまた、エステル-アセタール/ケタール(XVI、D=COOR)はDIBALで部分的に還元されて直接アルデヒド(XVII、R<sup>8</sup>=H)が得られる。同様に、ニトリル-アセタール(XVI、D=CN)をDIBALで還元することによりアルデヒド(XVII、R<sup>8</sup>=H)が得られる。ケト-アセタール/ケタールは、Weinrebアミド-アセタール/ケタール(XVI、D=CON(OMe)Me)にグリニヤール試薬を加えることにより製造される。

#### 【0113】

中間体(XVII、Z=結合)はまた、方法(b)に略述する2段階の方法により得ることができる。アセタール/ケタール(XVIII)に有機金属試薬(XIX)を加えることによりアルケン(XX)が得られ、それをオゾン分解の際に続いて還元的処理することによりケト-アセタール/ケタール(XVII)が得られる。2段階の方法による中間体(XVII、Z=ヘテロ原子)の製造は方法(c)に略述する。アルケン(XXI)とアセタール(XXII)とをカップリングし、続いて、得られたアルケン(還元的処理で)オゾン分解することによりケト-アセタール/ケタール(XVII)が得られる。あるいはまた、中間体(XVII、Z=ヘテロ原子)は、方法(d)に略述する2段階の方法により製造される。アセタール/ケタール(XVIII)と化合物(XXIV)の反応により(XXV)が得られ、それは方法(a)に記述する方法によりケト-アセタール/ケタール(XVII)に転化される。ケト-アセタール/ケタール(XVII)とヒドロキシルアミン、ヒドラジン、N-アルキル-N-アルコキシアミン及びアミンとの縮合により、求電子性C=N官能基を保有する中間体(XXVI)が得られる。

#### 【0114】

樹脂に結合したインデノピロロカルバゾール(XIII)[図6、方法A]は塩基として過剰のグリニヤール試薬で処理され、これによりカルボアニオンの濃赤色溶液の生成がもたらされる。次の(V)との反応により、C=Y基への求電子付加から誘導される生成物がもたらされる。水性処理及び樹脂からの希酸(塩化メチレン中1%のTFA)での生成物(1つまたは複数)の切断により、化合物(1つまたは複数)(XXVII)及び／または(XXVIII)の単離がもたらされる。スルホン酸またはルイス酸、例えば三フッ化ホウ素エーテレート(1つまたは複数)(XXVII)及び／または(XXVIII)の処置により、架橋インデノピロロカルバゾール(II)が得られる。

#### 【0115】

10

20

30

40

50

同様の方法が可溶性のラクタム保護された中間体、例えば(XV)の反応に用いられる(図7、方法B)。しかしながら、この場合、中間体(XV)は、グリニヤール試薬の代わりに塩基としてピリジン中でTriton Bで処理される。ラクタム保護基が損なわれずに中間体(1つまたは複数)(XXIX)及び/または(XXX)を単離することができ、それは容易にクロマトグラフィー精製することができる。方法Aにおけるように(図6)、(三フッ化ホウ素エーテレートのような)ルイス酸での処理により、架橋インデノピロロカルバゾール(II)、ここで $R^1 = H$ が得られる。

【0116】

基 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の導入は、米国特許第5,705,511号及び第4,923,986号に記述されたように実施することができ、これらの開示は引用することによりその全部が本明細書に取り込まれる。そうでなければ、図8に示すように、架橋インデノピロロカルバゾールの構築後に $R^3$ 置換基を導入することができる。B環の3位はNBSで臭素化され、化合物(XXXI)が得られる。続いて、パラジウムにより触媒されるStille、Suzuki、Heck、KumadaまたはCastro-Stephens反応を用いることにより炭素フラグメントを導入してタイプ(XXXII)、(XXXIII)等の化合物が得られる。さらに、化合物(XXXI)は、Buchwaldのパラジウムで触媒されるアミノ化学反応の利用により臭素基がヘテロ原子、例えばアミンに基づく基で置換されている化合物に到達することができる。

【0117】

図9に示すように、酸化的工程により、E環のインデン炭素で酸素連結基を導入することができる、化合物(XXXIV)。示すように、この化学反応はまたラクタム(A環)のメチレン基の酸化ももたらし、イミド誘導体を得られる。

実施例7

Rink樹脂に結合した中間体：(XIII-A)、(XIII-B)及び(XIII-C)の製造(図3)

実施例7-A

頭上機械攪拌機及びDean-Starkトラップを備えた三口丸底フラスコにRink酸樹脂XII(10.00g、0.64mmol/g)、1-メチル-2-ピロリジノン(80mL)、ベンゼン(350mL)、VIII-A [ $A^1$ 、 $A^2 = H_2$ 、 $B^1$ 、 $B^2 = O$ 、 $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ ](3.00g)及びp-トルエンスルホン酸(1.00g)を順次加えた。この反応混合物を温めて20時間還流させ、次に濾過した。樹脂をTHF(5 x 175mL)で洗浄し、濾過液をとっておいた。次に、樹脂をDMSO(4 x 100mL)、2% NaHCO<sub>3</sub>水(4 x 100mL)、水(4 x 100mL)、DMSO(2 x 200mL)、THF(4 x 100mL)及び酢酸エチル(4 x 100mL)で順次洗浄した。樹脂を真空下で乾燥させて(24時間)11.70(0.47mmol/g)の樹脂に結合したVIII-A(XIII-A)を得た。

【0118】

最初のTHF洗浄液を蒸発させ、残留物を水(750mL)で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、水、2% NaHCO<sub>3</sub>水(4 x 100mL)及び水(4 x 100mL)で順次洗浄した。真空下で乾燥させた後、VIII-A(1.28g)を回収した。

実施例7-B

同様にして、VIII-B [ $A^1$ 、 $A^2 = O$ 、 $B^1$ 、 $B^2 = H_2$ 、 $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ ](0.5g)をRink酸樹脂XII(1.52g)に連結して1.58gの樹脂に結合したVIII-B(XIII-B)を得た。

実施例7-C

同様にして、VIII-C [ $A^1$ 、 $A^2 = H_2$ 、 $B^1$ 、 $B^2 = O$ 、 $R^3 = R^4 = R^5 = H$ 、 $R^6 = 10-OMe$ ](1.02g)をRink酸樹脂XII(3.12g)に連結して3.70(0.46mmol/g)の樹脂に結合した化合物VIII-C(XIII-C)を回収された化合物VIII-C(0.44g)と一緒に得た。

実施例8

10

20

30

40

50

化合物(II-1)、化合物(II-2)、化合物(II-3)、化合物(II-4a)、化合物(II-4b)、化合物(II-6)及び化合物(II-8)の製造[方法A、図6]

#### 実施例8-A

THF(24 mL)中の(XIII-A)(1.25 g)の懸濁液に、EtMgBrの1.0 M溶液(THF中6.25 mL)を加え、反応を1時間攪拌し、その後でHMPA(5.0 mL)を加えた。10分間攪拌した後、[Paquette, L. A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T. L.及びFuchs, K. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71の文献方法に従って製造した]ジエトキシブチルアルデヒド(3.0 g)を加え、反応を20時間攪拌した。反応を10% NH<sub>4</sub>Cl水(5 mL)でクエンチし、濾過した。樹脂を10% NH<sub>4</sub>Cl水(3 x 10 mL)、水(3 x 10 mL)、THF(3 x 10 mL)、DMF(3 x 10 mL)、水(3 x 10 mL)、THF(3 x 10 mL)及びエーテル(3 x 10 mL)で順次洗浄した。樹脂を真空下で乾燥させ、塩化メチレン(15 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.15 mL)で処理した。1時間攪拌した後、反応を濾過し、濾過液を蒸発させた。得られた残留物を塩化メチレン(20 mL)に溶解し、ピリジニウムトシラート(50 mg)で処理し、得られた溶液を4時間攪拌した。この時点で反応を飽和したNaHCO<sub>3</sub>水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、残留物を分取HPLC(Zorbax RX-8、4 x 25 cm、60% MeCN/水 w/o. 1%トリフルオロ酢酸で溶出した)により精製した。適当な画分をNaHCO<sub>3</sub>で中和し、塩化メチレン中に抽出し(3 x 50 mL)、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、70.2 mgの化合物II-1が白色粉末として得られ、それは以下の特性を有した：<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 171.8、143.3、142.4、141.4、140.1、140.0、136.6、129.2、127.9、127.4、127.1、126.8、124.1(2C)、122.7、121.6、121.5、118.3、112.1、88.1、79.2、56.6、45.6、33.4、24.8；<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21(d、J = 7.5、1H)、8.62(s、1H)、7.98(d、J = 7.7、1H)、7.86(d、J = 8.3、1H)、7.71(d、J = 7.3、1H)、7.49(dd、J = 7.9、7.4、1H)、7.41(dd、J = 7.5、7.4、1H)、7.36-7.27(m、2H)、6.86(d、J = 6.0、1H)、5.63-5.58(m、1H)、4.91(s、2H)、4.53(d、J = 3.3、1H)、2.23-2.14(m、1H)、1.96-1.92(m、1H)、0.96-0.88(m、1H)、0.60-0.57(m、1H)；MS m/z (M+H) 計算値379、実測値379。

#### 【0119】

この反応生成物混合物の分取HPLCにより同様に単離されたものは化合物II-2(0.5 mg)であり、それは以下の特性を有した：<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.17(d、J = 8.1、1H)、8.62(s、1H)、7.98(d、J = 7.0、1H)、7.85(d、J = 6.8、1H)、7.57(d、J = 6.8、1H)、7.49(dd、J = 7.9、7.4、1H)、7.44-7.26(m、3H)、6.81(d、J = 6.0、1H)、5.43-5.33(m、1H)、4.43(s、2H)、2.23-2.14(m、1H)、1.96-1.92(m、1H)、1.45-1.55(m、2H)、0.96-0.88(m、1H)、0.60-0.57(m、1H)、0.29(t、J = 7.0、3H)；MS m/z (M+H) 計算値407、実測値407。

#### 実施例8-B

同様にして、化合物II-1について上に記述したように、樹脂(XIII-A)(70.3 mg)を[Sworin, M.及びNeuman, W. L. J. Org. Chem. 1988, 53, 4894-6の文献方法に従って製造した]1,1-ジエトキシ-2-ペンタノン(0.75 mL)で処理して化合物II-3(3.5 mg)を得、それを分取TLC(シリカゲル、50% EtOAc/トルエンで溶出した)により単離し、それは以下の

特性を有した： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.42 (d、 $J=8.2$ 、1H)、8.58 (s、1H)、7.95 (d、 $J=7.4$ 、1H)、7.79 (d、 $J=8.3$ 、1H)、7.71 (d、 $J=7.1$ )、7.50 - 7.20 (m、4H)、6.81 (d、 $J=5.9$ 、1H)、4.90 (s、2H)、4.46 (s、1H)、2.35 - 2.20 (m、1H)、1.98 (s、3H)、1.75 - 1.60 (m、1H)、1.25 - 1.00 (m、1H)、0.35 - 0.15 (m、1H)；MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 計算値393、実測値393。

#### 実施例 8 - C

同様にして、(XIII - A) (74.3 mg) を [ Brenner, J. E., J. Org. Chem. 1961, 26, 22 - 7 の文献方法に従って製造した ] 1, 1 - ジエトキシ - 2 - ヘキサノン (0.75 mL) で処理して化合物 II - 4 a (2.10 mg) 及び化合物 II - 4 b (1.06 mg) を得、それらを分取 HPLC (Zorbax RX - 8、4 x 25 cm、65% MeCN / 水 w / 0.1% トリフルオロ酢酸) により個々に単離した。化合物 II - 4 a は以下の特性を有した： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.30 (d、 $J=8.3$ 、1H)、8.55 (s、1H)、7.97 (d、 $J=7.2$ 、1H)、7.65 (d、 $J=8.5$ 、1H)、7.59 (d、 $J=7.5$ )、7.48 (dd、 $J=7.8$ 、7.2、1H)、7.39 - 7.15 (m、3H)、6.31 (dd、 $J=5.9$ 、5.5、1H)、5.02 (s、1H)、4.88 (s、2H)、0.88 (s、3H) 他の脂肪族のシグナルは溶媒ピーク下で分からなかった；MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 計算値407、実測値407。化合物 II - 4 b は以下の特性を有した： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.43 (d、 $J=8.1$ 、1H)、8.59 (s、1H)、7.99 (d、 $J=7.3$ 、1H)、7.75 - 7.65 (m、2H)、7.49 (dd、 $J=7.0$ 、6.4、1H)、7.43 (dd、 $J=8.2$ 、8.1、1H)、7.36 - 7.25 (m、2H)、6.75 (s、1H)、4.91 (s、2H)、4.50 (s、1H)、1.95 (s、3H) 他の脂肪族のシグナルは溶媒ピーク下で分からなかった；MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 計算値407、実測値407。

#### 実施例 8 - D

同様にして、(XIII - C) (1.00 g) をジエトキシブチルアルデヒド (3.65 g) で処理して化合物 II - 6 (87.8 mg) を得、それを分取 HPLC (Zorbax RX - 8、2.5 x 25 cm、65% MeCN / 水 w / 0.1% トリフルオロ酢酸) により単離し、それは以下の特性を有した： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.09 (d、 $J=8.6$ 、1H)、8.60 (s、1H)、7.95 (d、 $J=7.4$ 、1H)、7.84 (d、 $J=8.3$ 、1H)、7.47 (dd、 $J=7.2$ 、7.0、1H)、7.35 (s、1H)、7.29 (dd、 $J=7.0$ 、7.0、1H)、6.98 (dd、 $J=8.6$ 、1.9、1H)、6.83 (d、 $J=6.0$ 、1H)、5.65 - 5.55 (m、1H)、4.88 (s、2H)、4.48 (d、 $J=3.9$ 、1H)、3.82 (s、3H)、2.25 - 2.10 (m、1H)、2.08 - 1.85 (m、1H)、0.96 - 0.75 (m、1H)、0.65 - 0.50 (m、1H)；MS  $m/z$  ( $M+N a$ ) 計算値431、実測値431。

#### 実施例 8 - E

同様にして、樹脂 (XIII - B) (153.2 mg) をジエトキシブチルアルデヒド (1.5 mL) で処理して化合物 II - 8 (3.6 mg) を得、それを分取 HPLC (Zorbax RX - 8、2.5 x 25 cm、65% MeCN / 水 w / 0.1% トリフルオロ酢酸) により単離し、それは以下の特性を有した： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.09 (d、 $J=7.9$ 、1H)、8.81 (s、1H)、7.81 - 7.73 (m、3H)、7.48 - 7.35 (m、3H)、7.24 (dd、 $J=7.6$ 、7.5、1H)、6.85 (d、 $J=6.2$ 、1H)、5.63 - 5.59 (m、1H)、4.86 (s、2H)、4.61 (d、 $J=3.6$ 、1H)、3.82 (s、3H)、2.21 - 2.13 (m、1H)、1.96 - 1.90 (m、1H)、0.87 - 0.79 (m、1H)、0.61 - 0.56 (m、1H)；MS  $m/z$  ( $M+H$ ) 計算値379、実測値379

## 。実施例 9

化合物II - 7 a 及び化合物II - 7 b の製造 (方法 A、図 6)

## 実施例 9 - A

(1, 1 - ジエトキシエトキシ) アセトンの製造

THF (150 mL) 中の NaH (2.68 g、60%) の冷えた (0 ) 懸濁液に THF (20 mL) 中の [Zirkle, C. L. et al. J. Org. Chem. 1961, 26, 395 - 407 の文献方法に従って製造した] 1, 1 - ジエトキシエタノール (9.00 g) の溶液を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、塩化メタリル (8.0 mL) を加えた。

反応混合物を加熱して一晚還流させ、冷却し、セライトの詰め物を通して濾過した。溶媒を回転蒸発により除き、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、20% エーテル / ヘキサン) により精製して 1, 1 - ジエトキシエチルメタリルエーテル (11.5、90%) を得た。EtOAc (80 mL) 中のこのエーテル (6.00 g) の冷却した (-30 ) 溶液のオゾン分解を、出発原料が TLC により検出できなくなるまで (1 時間) 実施した。この時点で、反応を酸素でパージし、Pd(OH)<sub>2</sub> (150 mg) で処理し、水素の大気下で一晚攪拌した。触媒を濾過して除き、濾過液を回転蒸発により濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、20% EtOAc / ヘキサン) により精製して表題化合物 (4.53 g、82%) を得た。

10

## 実施例 9 - B

方法 A (図 6) に従って、樹脂 (XIII - A) (230.2 mg) を EtMgBr (1.25 mL) 続いて (1, 1 - ジエトキシエトキシ) アセトン (実施例 8 - A) (1.2 mL) で処理した。処理及び樹脂からの切断後、粗反応生成物混合物の一部 (10.5 mg) を塩化メチレン (20 mL) に溶解し、BF<sub>3</sub>エーテレート (20 μL) で処理した。

20

2.5 時間攪拌した後、溶液を飽和した NaHCO<sub>3</sub> 水及びブラインで洗浄し、その後、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除いた後、得られた残留物を分取 HPLC (Zorbax RX - 8、4 x 25 cm、65% MeCN / 水 w / 0.1% トリフルオロ酢酸) により精製して化合物II - 7 a (2.34 mg) 及び化合物II - 7 b (1.34 mg) を得た。化合物 (II - 7 a) は以下の特性を有した：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.35 - 9.20 (m、1H)、7.87 (d、J = 7.6、1H)、7.62 (d、J = 7.0、1H)、7.60 - 7.45 (m、1H)、7.49 (dd、J = 7.7、7.5、1H)、7.40 (d、J = 8.1、1H)、7.37 - 7.26 (m、3H)、6.22 (s、1H)、5.20 - 4.85 (m、1H)、4.47 (s、1H)、3.67 (d、J = 12.7、1H)、3.52 (d、J = 11.8、1H)、3.40 (d、J = 12.7、1H)、3.38 (d、J = 11.8、1H)、1.91 (s、3H)；MS m/z (M+H) 計算値 409、実測値 409。化合物II - 7 b は以下の特性を有した：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.58 - 9.22 (m、1H)、7.82 (d、J = 7.4、1H)、7.60 - 7.40 (m、3H)、7.37 - 7.27 (m、3H)、7.21 (d、J = 8.1、1H)、5.81 (s、1H)、5.21 (s、1H)、5.10 - 4.80 (m、1H)、4.59 (d、J = 13.5、1H)、4.38 (dd、J = 13.5、5.3、1H)、4.21 (d、J = 13.1、1H)、3.82 (d、J = 13.2、1H)、1.13 (s、3H)；MS m/z (M+H) 計算値 409、実測値 409。

30

40

## 実施例 10

化合物II - 5 の製造 (図 8)

THF (2 mL) 中の化合物II - 1 (8.1 mg) の溶液に NBS (4.6 mg) を加え、反応を一晚攪拌した。さらに NBS (4.5 mg) を加え、反応を 2.5 時間攪拌した。不溶性物質を濾過して除き、濾過液を回転蒸発により濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (C - 18、65% MeCN / 水 w / 0.1% トリフルオロ酢酸) により精製した。適当な画分を NaHCO<sub>3</sub> で中和し、塩化メチレン中に抽出し (3 x 20 mL)、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、化合物II - 5 (

50

5.1 mg) が白色粉末として得られ、それは以下の特性を有した： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.22 (d、 $J = 7.4$ 、1H)、8.67 (s、1H)、8.14 (s、1H)、7.86 (d、 $J = 8.7$ 、1H)、7.72 (d、 $J = 7.0$ 、1H)、7.63 (d、 $J = 7.8$ 、1H)、7.42 (dd、 $J = 7.5$ 、 $7.3$ 、1H)、7.35 (dd、 $J = 7.3$ 、 $7.2$ 、1H)、6.86 (d、 $J = 6.0$ 、1H)、5.63 - 5.58 (m、1H)、4.94 (s、2H)、4.54 (d、 $J = 3.1$ 、1H)、2.30 - 2.14 (m、1H)、2.00 - 1.82 (m、1H)、0.96 - 0.88 (m、1H)、0.62 - 0.50 (m、1H)； $\text{MS } m/z$  ( $M + H$ ) 計算値 457/9 (1:1)、実測値 457/9 (1:1)。

#### 実施例 1 1

##### 中間体 XV の製造 (図 4)

$\text{DMF}$  (25 mL) 中の化合物 VIII - A [ $A^1$ 、 $A^2 = \text{H}_2$ 、 $B^1$ 、 $B^2 = \text{O}$ 、 $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$ ] (1.05 g) の溶液にトリエチルアミン (0.75 mL) 及び  $t$ -ブチルジメチルシリルクロリド (TBS-Cl) (0.65 g) を加えた。3 時間攪拌した後、反応を飽和した  $\text{NaHCO}_3$  水でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  中に抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、得られた残留物をエーテルで研和して化合物 XV (848 mg) を得た。洗浄液を蒸発させて残留物を得、それをカラムクロマトグラフィー (シリカ、1%  $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製し、さらなる生成物 (502 mg、94% の総合収率) を得、それは以下のスペクトル特性を有した： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 11.94 (s、1H)、9.32 (d、 $J = 7.6$ 、1H)、8.03 (d、 $J = 7.7$ 、1H)、7.64 (d、 $J = 7.2$ 、1H)、7.58 (d、 $J = 8.1$ 、1H)、7.44 (dd、 $J = 7.7$ 、 $7.6$ 、1H)、7.39 (dd、 $J = 7.7$ 、 $7.6$ 、1H)、7.32 (d、 $J = 7.3$ 、1H)、7.25 (dd、 $J = 7.6$ 、 $7.3$ 、1H)、5.00 (s、2H)、4.14 (s、2H)、0.99 (s、9H)、0.46 (s、6H)； $\text{MS } m/z$  ( $M + H$ ) 計算値 425、実測値 425。

#### 実施例 1 2

##### 方法 B による化合物 II - 1 の製造 (図 7)

メタノール中の Triton B の 40% 溶液 (10 mL) をピリジン (10 mL) に溶解することによりピリジン中の Triton B の溶液 (0.45 M) を調製した。溶媒を減圧下 (20 mmHg) で ~ 8 mL の最終容量まで除いた。残留物をピリジンで 50 mL に希釈し、濾過し、窒素下で保存した。ピリジン (2.0 mL) 中の XV (20.3 mg) の溶液をアルゴンでフラッシュし、300  $\mu\text{L}$  の Triton B (ピリジン中 0.45 M) 及びジエトキシブチルアルデヒド (50  $\mu\text{L}$ ) で処理した。2 時間攪拌した後、反応を  $\text{EtOAc}$  中に抽出し、1 N  $\text{HCl}$  水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、付加物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解し、 $\text{BF}_3$  エーテレート (10  $\mu\text{L}$ ) で処理した。2.0 時間攪拌した後、溶液を飽和した  $\text{NaHCO}_3$  水及びブラインで洗浄し、その後、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除いて残留物を得、それを分取 HPLC (Zorbax RX - 8、2.5 x 25 cm、65%  $\text{MeCN} / \text{水 } w / 0.1\%$  トリフルオロ酢酸) により精製した。適当な画分を  $\text{NaHCO}_3$  で中和し、塩化メチレン中に抽出し (3 x 20 mL)、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、II - 1 (11.8 mg、65% 収率) が得られ、その  $^1\text{H NMR}$  及び  $\text{MS}$  スペクトル及び HPLC 保持時間は、実施例 8 - A において記述した、方法 A により製造され単離された物質と同一であった。

#### 実施例 1 3

##### 化合物 II - 9 の製造 (図 8)

1-プロパノール (4.0 mL) 中のプロモ化合物 II - 5 (6.2 mg) の懸濁液に 3-アミノフェニルホウ酸 (3.8 mg) を加えた。0.25 時間攪拌した後、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.0 mg)、 $\text{Ph}_3\text{P}$  (4.8 mg)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.8 mg) 及び水 (2.0 mL) を順次加えた。混合物を還流で 0.75 時間加熱し、冷却し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に抽出

10

20

30

40

50

し、水及びブラインで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、溶媒を回転蒸発により除いて残留物を得、それを分取HPLC (Zorbax RX-8、2.5 x 25 cm、50% MeCN/水 w/o .1%トリフルオロ酢酸)により精製した。適当な画分をNaHCO<sub>3</sub>で中和し、塩化メチレン中に抽出し(3 x 20 mL)、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、化合物II-9 (3.1 mg、49%収率)が得られ、以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.22 (d、J = 7.5、1H)、8.66 (s、1H)、8.00 - 7.25 (m、8H)、7.12 (dd、J = 7.1、7.0、1H)、6.95 - 6.80 (m、3H)、6.53 (d、J = 6.0、1H)、5.63 - 5.58 (m、1H)、4.99 (s、2H)、4.55 (s、1H)、2.25 - 2.10 (m、1H)、1.95 - 1.90 (m、1H)、0.98 - 0.88 (m、1H)、0.65 - 0.57 (m、1H)；MS m/z (M+H) 計算値470、実測値470。

10

#### 実施例14

##### 化合物II-10の製造(図9)

DMSO (1 mL)中の化合物II-1 (5.0 mg)の溶液にNaCN (4.3 mg)を加え、混合物を145 °Cに1時間温めた。混合物を冷却し、EtOAc中に抽出し、水(3 x 20 mL)及びブラインで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて残留物を得、それを分取HPLC (Zorbax RX-8、2.5 x 25 cm、55% MeCN/水 w/o .1%トリフルオロ酢酸)により精製した。適当な画分をNaHCO<sub>3</sub>で中和し、塩化メチレン中に抽出し(3 x 20 mL)、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、化合物II-10 (2.7 mg、50%収率)が得られ、以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.4 (s、1H)、8.86 (d、J = 7.9、1H)、8.79 (d、J = 7.6、1H)、7.90 (d、J = 8.3、1H)、7.62 - 7.55 (m、2H)、7.49 (dd、J = 7.6、7.4、3H)、7.40 (dd、J = 7.4、7.3、1H)、7.35 (dd、J = 7.5、7.4、1H)、6.86 (d、J = 6.0、1H)、6.03 (s、1H)、5.40 - 5.30 (m、1H)、2.25 - 2.14 (m、1H)、2.03 - 1.90 (m、1H)、1.10 - 0.98 (m、1H)、0.82 - 0.77 (m、1H)。

20

#### 実施例15

##### 化合物II-11の製造(方法A、図6)

方法Aに従って、樹脂(XIIIa) (150.2 mg)をEtMgBr (1.0 mL)続いて2,5-ジオキソペンタン酸エチル [Schmidt, U., Reidl, B. Synthese, 1993, 809] (1.5 mL)と反応させた。処理及び樹脂からの切断後、粗反応生成物混合物を塩化メチレン(20 mL)に溶解し、BF<sub>3</sub>エーテレート(20 µL)で処理した。2.5時間攪拌した後、溶液を飽和したNaHCO<sub>3</sub>水及びブラインで洗浄し、その後、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除いた後、得られた残留物を分取HPLC (Zorbax RX-8、4 x 25 cm、55% - 75% 勾配MeCN/水 w/o .1%トリフルオロ酢酸)により精製して化合物II-11 (6.4 mg)を得、それは以下の特性を有した：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.36 (d、J = 7.7、1H)、8.68 (s、1H)、8.00 (d、J = 7.7、1H)、7.83 (d、J = 8.3、1H)、7.58 - 7.15 (m、5H)、6.97 (d、J = 5.9、1H)、4.93 (s、2H)、4.82 (s、1H)、4.48 (q、J = 7.1、2H)、2.42 - 1.91 (m、2H)、1.37 (t、3H、J = 7.1)、1.25 - 0.63 (m、2H)。

40

#### 実施例16

##### 化合物II-12の製造

THF (2 mL)中の化合物II-11 (3.4 mg)の溶液をLiBH<sub>4</sub>の2 M溶液 (THF中1.0 mL)で処理し、反応を1.5時間攪拌した。1 N HCl水(4 mL)の添加により反応をクエンチした。20分間攪拌した後、10% NaOH水(15 mL)

50

を加え、混合物を塩化メチレン中に抽出した(3 x 10 mL)。MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた後、混合物を濾過し、溶媒を蒸発させて化合物II-12(0.32 mg)を得、それは以下の特性を有した：<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.35(d, J=7.7, 1H)、8.62(s, 1H)、7.98(d, J=7.7, 1H)、7.83(d, J=8.2, 1H)、7.75(d, J=8.2, 1H)、7.50-7.25(m, 4H)、6.84(d, J=7.7, 1H)、6.11(s, 1H)、4.91(s, 2H)、4.71(s, 1H)、4.50-4.40(m, 1H)、4.30-4.20(m, 1H)、2.42-1.91(m, 2H)、1.25-0.63(m, 2H)；MS m/z(M+H)計算値409、実測値409。

#### 実施例17

##### 中間体II-13の製造

実施例11の方法に従って、VIII-C[A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>=H<sub>2</sub>、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>=O、R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H、R<sup>6</sup>=OMe]及びVIII-D[A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>=H<sub>2</sub>、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>=O、R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>6</sup>=H、R<sup>5</sup>=OMe]の約95-5混合物(1.25 g)の溶液をDMF(45 mL)中でトリエチルアミン(0.85 mL)及びt-ブチルジメチルシリルクロリド(0.65 g)でシリル化してVIIIB-TDBMS(1.41 g)を得、それは以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.91(s, 1H)、9.18(d, J=8.6, 1H)、7.99(d, J=7.8, 1H)、7.56(d, J=8.0, 1H)、7.42(dd, J=7.7, 7.6, 1H)、7.30-7.20(m, 2H)、6.95(dd, J=7.6, 2.5, 1H)、4.97(s, 2H)、4.09(s, 2H)、3.81(s, 3H)、0.99(s, 9H)、0.45(s, 6H)。カラムクロマトグラフィーにより同様に単離されたものはVIIID-TBDMS(65 mg)であり、それは以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.92(s, 1H)、9.01(d, J=1.8, 1H)、8.02(d, J=7.9, 1H)、7.58(d, J=8.1, 1H)、7.53(d, J=8.3, 1H)、7.44(dd, J=7.2, 7.1, 1H)、7.25(dd, J=7.2, 7.1, 1H)、6.91(dd, J=8.1, 2.7, 1H)、4.99(s, 2H)、4.06(s, 2H)、3.78(s, 3H)、0.99(s, 9H)、0.46(s, 6H)。

##### 化合物II-13の溶液相合成

実施例12の方法に従って、ピリジン(2.0 mL)中のVIIID-TBDMS(10.3 mg)の溶液をアルゴンでフラッシュし、350 µLのTriton B(ピリジン中0.45 M)及び(Paquette, L.A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T.L.及びFuchs, K.J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71の文献方法に従って製造した、その開示は引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる)ジエトキシブチルアルデヒド(50 µL)で処理した。2時間攪拌した後、反応をEtOAc中に抽出し、10% CuSO<sub>4</sub>水(3 x 50 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲルを通して溶出し(30% EtOAc/ヘキサン)、UV活性画分を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)に溶解し、BF<sub>3</sub>エーテレート(10 µL)で処理した。2.0時間攪拌した後、溶液を飽和したNaHCO<sub>3</sub>水及びブラインで洗浄し、その後、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除いて残留物を得、それをエーテルで研和して純粋な化合物II-13(4.6 mg)を得、それは以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.92(d, J=2.3, 1H)、8.59(s, 1H)、7.97(d, J=7.7, 1H)、7.86(d, J=8.3, 1H)、7.59(d, J=8.2, 1H)、7.47(dd, J=7.7, 7.6, 1H)、7.28(dd, J=7.5, 7.4, 1H)、6.89(dd, J=8.3, 2.4, 1H)、6.82(d, J=6.0)、5.55-5.50(m, 1H)、4.99(s, 2H)、4.53(d, J=3.5, 1H)、3.85(s, 3H)、2.30-2.20(m, 1H)、2.10-1.90(m, 1H)、1.10-0.90(m, 1H)、0.73-0.66(m, 1H)；MS m/z(M+H)計算値409、実測値

10

20

30

40

50

409。

#### 実施例 18

##### 化合物II - 14 a 及び化合物II - 14 b の合成

VIIIA - T B D P S の合成。DMF ( 150 mL ) 中のVIII - A ( 6.2 g ) の溶液に T E A ( 9.7 mL )、t - ブチルクロロジフェニルシラン ( t B D P S - C 1、10.5 mL ) 及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加えた。混合物を 50 で 15 時間加熱した。さらにトリエチルアミン ( 5.0 mL ) 及び t B D P S - C 1 ( 5.0 mL ) を加え、反応を 50 でさらに 20 時間続けた。反応を Na H C O<sub>3</sub> でクエンチし、E t O A c 中に抽出した。有機層を水 ( 2 x 100 mL ) 及びブラインで洗浄し、その後、M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、得られた残留物を 1 : 1 エーテル : 10  
ヘキサンで研和してVIIIA - T B D P S の生成物 ( 9.1 g、83% ) を得、それは以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 11.95 ( s、1 H )、9.21 ( d、J = 1.8、1 H )、7.80 - 7.20 ( m、16 H )、7.13 ( d d、J = 8.1、2.7、1 H )、4.83 ( s、2 H )、4.13 ( s、2 H )、1.25 ( s、9 H ) ; M S m / z ( M + H ) 計算値 549、実測値 549。

##### II - 17 の溶液相合成

ピリジン ( 4.0 mL ) 中のVIIIA - T B D P S ( 102.5 mg ) の溶液をアルゴンでフラッシュし、1.0 mL の T r i t o n B ( ピリジン中 0.45 M ) 及び [ P a q u e t t e , L . A . , B a c k h a u s , D . , B r a u m , R . , U n d e r i n e r , T . L . 及び F u c h s , K . J . A m . C h e m . S o c . 1997 , 119 , 966 20  
2 - 71 の文献方法に従って製造した ] ジエトキシブチルアルデヒド ( 140 μ L ) で処理した。2 時間攪拌した後、反応を E t O A c 中に抽出し、10% C u S O<sub>4</sub> 水 ( 3 x 50 mL )、ブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲルを通して溶出し ( 30% E t O A c / ヘキサン )、UV 活性画分を濃縮し、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 10 mL ) に溶解し、B F<sub>3</sub> エーテレート ( 10 μ L ) で処理した。0.5 時間攪拌した後、溶液を飽和した Na H C O<sub>3</sub> 水及びブラインで洗浄し、その後、M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除いて残留物を得、それをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、25% E t O A c / ヘキサン ) により精製して生成物 ( 75.5 mg ) を得、それは以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 9.08 ( d、J = 7.2、1 H )、7.86 ( d、J = 8.2、1 H )、30  
7.73 ( d、J = 6.9、1 H )、7.70 - 7.24 ( m、15 H )、6.88 ( d、J = 5.9、1 H )、5.72 ( m、1 H )、4.86 ( s、2 H )、4.55 ( d、J = 3.3、1 H )、2.30 - 2.20 ( m、1 H )、2.10 - 1.90 ( m、1 H )、1.10 - 0.90 ( m、1 H )、0.73 - 0.66 ( m、1 H ) ; M S m / z ( M + N a ) 計算値 639、実測値 639。

#### 【 0 1 2 0 】

T B D P S で保護されたII - 1 a の鏡像異性体のキラル H P L C による分離並びに化合物II - 14 a 及びII - 14 b の製造

T B D P S で保護されたII - 1 a を最少量の ( 1 : 4、v / v ) C H C l<sub>3</sub> : E t O H に溶解し、500 μ L 分を C H I R A C E L O D カラム ( 1 c m I D x 25 c m ) 上に 40  
注入し、100% エタノール ( 1.5 mL / 分 ) を溶離剤として用いた。鏡像異性体 A ( 24.0 ~ 27.0 分 ) 及び鏡像異性体 B ( 36.0 ~ 39.0 分 ) に相当する各実験からの画分を集め、別個に濃縮した。T B D P S で保護されたII - 1 a の個々の鏡像異性体を T H F ( 12 mL ) に溶解し、H F ( 0.125 mL の 0.1 M 水溶液 ) で pH 調節した K F の 0.1 M 水溶液 ( 4.6 mL ) に加えた。各溶液を 40 時間攪拌した。溶液を D C M に溶解し、Na H C O<sub>3</sub> 水で洗浄した。水層を D C M で抽出し ( 3 x 100 mL )、合わせた有機層をすぐに M g S O<sub>4</sub> の詰め物に通し、蒸発させて残留物を得、それを 1 : 1 エーテル : ヘキサンで研和し、実施例 8 - A において記述したように分取 H P L C により精製した。各鏡像異性体の H P L C 保持時間及び M S スペクトルデータは真のII - 1 a と一致した。キラル H P L C により測定した場合に化合物II - 14 a ( 2.84 mg ) 50

は97% eeで得られ、化合物II-14b(3.52mg)は90% eeで得られた。個々の鏡像異性体のキラル純度を溶離剤として1:1メタノール/エタノール(0.25mL/分)を用いてCHIRACEL ODカラム(0.46cm ID x 5cm)を用いて測定した。II-14aの $R_t$ : 14.0分及びII-14bの $R_t$ : 20.5分。

#### 実施例19

##### 化合物II-15の合成

THF(40mL)中の化合物VIII-A(1g、3.2mmol)の懸濁液にNBS(632mg、3.5mmol)を加え、反応を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除き、得られた黄色-橙色固体をメタノール(50mL)に懸濁した。スラリーを濾過し、固体をさらに多くのメタノールで洗浄した。乾燥させた後、プロモ化合物( $R^3 = Br$ ) (1.09g、2.8mmol、88%収率)を淡黄色固体として回収した(MS:m/z(M+H)389、391)。

##### 【0121】

ベンゼン(60mL)及びN-メチルピロリジノン(6mL)中の上記臭化物(1.09g、2.8mmol)の溶液に4,4'-ジメトキシベンズヒドロール(818mg、3.4mmol)及びp-トルエンスルホン酸(532mg、2.8mmol)を加え、混合物を加熱して還流させた。24時間後、反応を室温に冷却し、酢酸エチル(200mL)で希釈した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>(2x)、H<sub>2</sub>O(2x)及びブライン(2x)で洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除いた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc-ヘキサン)により精製して所望するDMBで保護された3-プロモインドール誘導体(1.5g、2.4mmol、87%収率)を橙色固体として得た:(MS m/z(M+H)615、617)。

##### 【0122】

250mLの密封可能なチューブにDMBで保護された3-プロモ化合物(1.5g、2.4mmol)、ビス(トリフェニルホスフィニル)パラジウムジクロリド(100mg、0.14mmol)、無水酢酸ナトリウム(3.9g、4.8mmol)及びメトキシエタノール(50mL)を加えた。チューブを交互に排気してCOを満たし、それをCOの大気下にした。次に、それを150°Cで油浴中に沈めた。4時間後、チューブを室温に冷却し、COを再び満たした。これをもう1回繰り返し、反応は全部で10時間になった。反応を酢酸エチル(250mL)で希釈し、水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させた。残留物をメタノールで研和して3-カルボキシ化合物(1.29g、2.02mmol、84%収率)を黄色固体として得た:MS m/z(M+H)639。

##### 【0123】

塩化メチレン(20mL)中の上記エステル(1.2g、1.9mmol)の溶液にチオアニソール(1mL)続いてTFA(4mL)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をジエチルエーテルに懸濁した。懸濁液を濾過し、濾過液が無色になるまで固体をジエチルエーテルで洗浄した。固体を真空中で乾燥させてエステル(636mg、1.54mmol)を黄色がかった白色の固体として得た:MS m/z(M+H)413。

##### 【0124】

上記エステル(500mg、1.2mmol)を塩化メチレン(15mL)に懸濁し、塩化メチレン中の水素化アルミニウムジイソブチルの溶液(5.5mL、5.5mmol、1.0M)を加えた。室温で2時間後、反応をメタノールでクエンチした。溶媒を回転蒸発により除き、残留物に水を加えた。スラリーを濾過し、固体を真空中で乾燥させた。所望する生成物[A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>=O、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>=H<sub>2</sub>、R<sup>3</sup>=3-CH<sub>2</sub>OH、R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H、Q=NH](367mg、1.08mmol)が淡黄色固体として得られた:MS m/z(M+H)341 m/e。

##### 【0125】

上記アルコール(360mg、0.9mmol)[A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>=O、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>=H<sub>2</sub>、R<sup>3</sup>=

10

20

30

40

50

3 - CH<sub>2</sub>OH、R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H、Q = NH]をエタノール(15 mL)と密封可能なチューブ中に置いた。この懸濁液に無水トリフルオロ酢酸(254 mL、1.8 mmol)を加えた。反応を70 で15時間加熱した。チューブを冷却し、溶媒を真空中で除いた。得られた固体をメタノールで研和し、濾過し、乾燥させて所望するエーテル(239 mg、0.65 mmol、72%収率)を橙色固体として得た：MS m/z (M+H) 369。

#### 【0126】

実施例11の方法に従って、上記エーテル(100 mg、0.27 mmol)をDMF(5 mL)中でトリエチルアミン(0.75 mL、0.54 mmol)及びt-ブチルジメチルシリルクロリド(81.0 mg、0.54 mmol)でシリル化した。水性処理及び溶媒蒸発後、固体をエーテル/ヘキサン(1:1)で研和して生成物(114.6 mg、0.24 mmol、88%)を橙色固体として得た：MS m/z (M+H) 483。

#### 【0127】

実施例12の方法に従って、ピリジン(4.9 mL)中の上記エーテル(23.0 mg、0.048 mmol)の溶液をアルゴンでフラッシュし、200 µLのTriton B(ピリジン中0.45 M)及び5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-プロピオンアルデヒド(50 µL)で処理した。Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-33、引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる。0.5時間後、さらにTriton B(ピリジン中0.45 Mを200 µL)を加えた。これをもう2回繰り返した。最後に、反応をEtOAc中に抽出し、10% CuSO<sub>4</sub>水(3 x 50 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲルを通して溶出し(30% EtOAc/ヘキサン)、UV活性画分を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)に溶解し、触媒量のピリジニウムトシラート(1 mg)で処理した。混合物を加熱して48時間還流させ、次に溶媒を真空中で除いた。得られた残留物をTHF(8.0 mL)に溶解し、HF(0.09 mLの0.1 M水溶液)でpH調節したKFの0.1 M水溶液(2.9 mL)に加えた。20時間攪拌した後、溶液をDCM中に抽出し、NaHCO<sub>3</sub>水で洗浄した。水層をDCM(3 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機層をすぐにMgSO<sub>4</sub>の詰め物に通し、蒸発させて残留物を得、それを1:1 エーテル/ヘキサンで研和し、実施例8-Aにおいて記述したように分取HPLCにより精製した。これにより所望する生成物II-15(1.26 mg、6.0%)が得られ、それは以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.41(d, J=2.3, 1H)、8.53(s, 1H)、7.90(s, 1H)、7.80-7.25(m, 5H)、6.33(d, J=6.0, 1H)、5.31(m, 1H)、4.95(s, 2H)、4.66(s, 2H)、4.48(m, 1H)、3.50(q, J=6.8, 2H)、2.30-2.20(m, 1H)、2.10-1.90(m, 1H)、1.25(t, J=6.8, 3H)、1.10-0.90(m, 1H)、0.73-0.66(m, 1H)；MS m/z (M+H) 計算値437、実測値437。

#### 実施例20

##### 化合物II-1bの合成

XIV(DMB-VIIIA)の製造。頭上機械攪拌機及びDean-Starkトラップを備えた三口丸底フラスコにDMB-OH(2.44 g、10 mmol)、1-メチル-2-ピロリジノン(30 mL)、ベンゼン(270 mL)、VIII-A(3.10 g、10 mmol)及びp-トルエンスルホン酸(1.90 g、10 mmol)を順次加えた。反応混合物を加熱して還流させた。2時間後、反応混合物は均質になり、加熱をさらに2時間続けた。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(200 mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(4 x 100 mL)、水(4 x 100 mL)で洗浄し、有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をEtOAc/ヘキサンで研和し、得られた固体を濾過し、高真空下で乾燥させてXIV(図4) [A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> = H

2、 $B^1$ 、 $B^2 = O$ 、 $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ 、 $Q = NH$ 、 $R' = R'' = H$ ] (5.2 g、98%)を得、それは以下のスペクトル特性を有した： $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) 9.54 (d、 $J = 7.82$ 、1H)、8.55 (s、1H)、7.68 (d、 $J = 7.8$ 、1H)、7.60 - 6.70 (m、15H)、4.71 (s、2H)、4.03 (s、2H)、3.78 (s、6H)；MS  $m/z$  (M+H) 計算値 537、実測値 537。

#### 【0128】

THF (6.0 mL) 中のXIV (図4) (102.5 mg) の溶液にEtMgBrのTHF溶液 (0.8 mLの1.0 M) を加え、混合物を1時間攪拌した。[Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1619-33の文献方法に従って製造した] 5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-プロピオンアルデヒド (300  $\mu$ L) を加え、混合物を3時間攪拌した。反応をNH<sub>4</sub>Cl水でクエンチし、EtOAc中に抽出した。有機層を飽和したNaHCO<sub>3</sub>水及びブラインで洗浄し、その後、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除いて残留物を得、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40% EtOAc/ヘキサン) により精製して2つのジアステレオマー付加物に対応する2つの画分を得た：MS  $m/z$  (M+H) 709。より極性の画分 (25 mg) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、BF<sub>3</sub>エーテレート (10  $\mu$ L) で処理した。

#### 【0129】

1.5時間攪拌した後、溶液をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液及びブラインで洗浄し、有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物を実施例8-Aにおいて記述したように分取HPLCにより精製して生成物 (1.75 mg) を得、それは以下のスペクトル特性を有した： $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.20 (d、 $J = 7.46$ 、1H)、8.56 (s、1H)、7.97 (d、 $J = 7.7$ 、1H)、7.69 (d、 $J = 8.2$ 、1H)、7.57 (d、 $J = 7.3$ 、1H)、7.52 - 7.20 (m、4H)、6.57 (m、1H)、5.1 (m、1H)、4.88 (s、2H)、4.67 (s、1H)、2.30 - 2.20 (m、1H)、2.10 - 1.90 (m、1H)、1.10 - 0.90 (m、1H)、0.73 - 0.66 (m、1H)；MS  $m/z$  (M+H) 計算値 379、実測値 379。

#### 実施例 21

##### 化合物II-16a及びII-16bの合成

ピリジン (4.0 mL) 中のVIII A - TBDPS (実施例18参照) (214 mg) の溶液をアルゴンでフラッシュし、750  $\mu$ LのTriton B (ピリジン中0.45 M) 及びピリジン (2 mL) 中、[Aparico, F. J. L.; Benitez, F. Z.; Gonzalez, F. S.; *Carbohydr. Res.* 1983, 297-302の文献方法に従って製造した、その開示は引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる] 2, 2-ジエトキシ-エトキシ-アセトアルデヒド (200 mg) の溶液で処理した。2時間後にさらにTriton B (250  $\mu$ L) を加えた。さらに0.5時間攪拌した後、反応をEtOAc中に抽出し、10% CuSO<sub>4</sub>水 (3 x 50 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲルを通して溶出し (35% EtOAc/ヘキサン)、UV活性画分を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) に溶解し、BF<sub>3</sub>エーテレート (10  $\mu$ L) で処理した。0.5時間攪拌した後、溶液を飽和したNaHCO<sub>3</sub>水及びブラインで洗浄し、その後、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除いて残留物を得、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、35% EtOAc/ヘキサン) により精製して2つのジアステレオマー付加物に対応する2つの画分を得た：MS  $m/z$  (M+H) 725。各付加物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) に溶解し、BF<sub>3</sub>エーテレート (10  $\mu$ L) で処理した。0.5時間攪拌した後、溶媒を回転蒸発により除き、各残留物をTHF (15 mL) に溶解し、HF (0.20 mLの0.1 M水溶液) でpH調節したKFの0.1 M水溶液 (5.8

mL)に加えた。各溶液を20時間攪拌し、DCM中に抽出し、NaHCO<sub>3</sub>水で洗浄した。水層をDCMで抽出し(3 x 100 mL)、合わせた有機層をすぐにMgSO<sub>4</sub>の詰め物に通し、蒸発させた。得られた残留物対をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)に溶解し、BF<sub>3</sub>エーテレート(10 μL)で処理し、48時間攪拌した。

**【0130】**

各反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に抽出し、飽和したNaHCO<sub>3</sub>水及びブラインで洗浄し、その後、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除いて残留物を得、それを実施例8-Aにおいて記述したように分取HPLCにより精製した。一方のジアステレオマー、化合物II-16a(2.38 mgが単離された)は以下のスペクトル特性を有した：

<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 172.0、142.6、142.5、142.1、141.0、139.8、134.8、130.6、128.0、127.2、127.0、126.6、124.4、124.2、122.7、121.7、121.0、116.8、112.1、80.0、70.0、69.1、65.6、54.1、45.7；<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23(d、J=7.7、1H)、8.58(s、1H)、7.99(d、J=7.7、1H)、7.77(d、J=8.3、1H)、7.63(d、J=7.22、1H)、7.48-7.30(m、4H)、6.56(s、1H)、5.10(m、1H)、4.90(s、2H)、4.70(m、1H)、3.80-3.60(m、2H)、3.30-3.00(m、2H)；MS m/z(M+Na)計算値395、実測値395。

10

**【0131】**

もう一方のジアステレオマー、化合物II-16b(1.00 mgが単離された)は以下のスペクトル特性を有した：<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21(d、J=7.7、1H)、8.59(s、1H)、7.99(d、J=7.7、1H)、7.77-7.30(m、6H)、5.95(s、1H)、5.05(m、1H)、4.91(s、2H)、4.63(m、1H)、4.55-4.30(m、2H)、他のシグナルは溶媒ピーク下で分からなかった；MS m/z(M+Na)計算値395、実測値395。

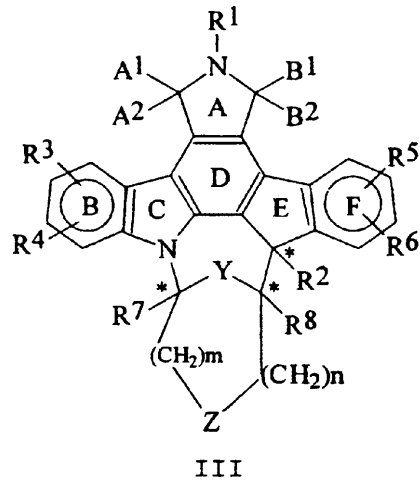
20

**【0132】**

式IIの化合物は、式IIIと称するある種の好ましい態様を記述する表9を参照することによりさらに理解することができ、ここで、キラル中心(\*)が明記される。R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び<sup>7</sup>の意味はHであり；YはOであり；そしてnは1である。

30

**【0133】****【表9】**



10

表9

化合物 番号	A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub> B <sub>2</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z	m	R <sub>2</sub> R <sub>7</sub> R <sub>8</sub>
III-A1	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	R S R
III-A2	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	S S R
III-A3	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	R R S

20

【 0 1 3 4 】

【 表 1 0 】

III-A4	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	SRS
III-B1	H,H	O	Et	H	H	H	結合	1	RSR
III-B2	H,H	O	Et	H	H	H	結合	1	SSR
III-B3	H,H	O	Et	H	H	H	結合	1	RRS
III-B4	H,H	O	Et	H	H	H	結合	1	SRS
III-C1	H,H	O	H	H	H	Me	結合	1	RSR
III-C2	H,H	O	H	H	H	Me	結合	1	SSR
III-C3	H,H	O	H	H	H	Me	結合	1	RRS
III-C4	H,H	O	H	H	H	Me	結合	1	SRS
III-D1	H,H	O	H	H	H	Me	結合	2	RRS
III-D2	H,H	O	H	H	H	Me	結合	2	SRS
III-D3	H,H	O	H	H	H	Me	結合	2	RSR
III-D4	H,H	O	H	H	H	Me	結合	2	SSR
III-E1	H,H	O	H	3-Br	H	Me	結合	1	RSR
III-E2	H,H	O	H	3-Br	H	Me	結合	1	SSR
III-E3	H,H	O	H	3-Br	H	Me	結合	1	RRS
III-E4	H,H	O	H	3-Br	H	Me	結合	1	SRS
III-F1	H,H	O	H	H	10-OMe	H	結合	1	RSR
III-F2	H,H	O	H	H	10-OMe	H	結合	1	SSR
III-F3	H,H	O	H	H	10-OMe	H	結合	1	RRS
III-F4	H,H	O	H	H	10-OMe	H	結合	1	SRS
III-G1	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	SSS
III-G2	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	RSS
III-G3	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	RRR
III-G4	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	SRR
III-H1	O	H,H	H	H	H	H	結合	1	RSR
III-H2	O	H,H	H	H	H	H	結合	1	SSR
III-H3	O	H,H	H	H	H	H	結合	1	RRS
III-H4	O	H,H	H	H	H	H	結合	1	SRS
III-I1	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	結合	1	RSR
III-I2	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	結合	1	SSR

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

【 表 1 1 】

III-I3	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	結合	1	RRS
III-I4	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	結合	1	SRS
III-J1	O	O	O	H	H	H	結合	1	SSR
III-J2	O	O	O	H	H	H	結合	1	RSR
III-J3	O	O	O	H	H	H	結合	1	RRS
III-J4	O	O	O	H	H	H	結合	1	SRS
III-K1	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	結合	1	RSR
III-K2	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	結合	1	SSR
III-K3	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	結合	1	RRS
III-K4	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	結合	1	SRS
III-L1	H,H	O	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	結合	1	RSR
III-L2	H,H	O	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	結合	1	SSR
III-L3	H,H	O	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	結合	1	RRS
III-L4	H,H	O	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	結合	1	SRS
III-M1	H,H	O	H	H	9-OMe	H	結合	1	RSR
III-M2	H,H	O	H	H	9-OMe	H	結合	1	SSR
III-M3	H,H	O	H	H	9-OMe	H	結合	1	RRS
III-M4	H,H	O	H	H	9-OMe	H	結合	1	SRS
III-N1	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	RSR
III-N2	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	SSR
III-N3	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	RRS
III-N4	H,H	O	H	H	H	H	結合	1	SRS
III-P1	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	結合	1	RSR
III-P2	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	結合	1	SSR
III-P3	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	結合	1	RRS
III-P4	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	結合	1	SRS
III-Q1	H,H	O	H	H	H	H	O	1	RSS

10

20

30

40

【 0 1 3 6 】

【 表 1 2 】

III-Q2	H,H	O	H	H	H	H	O	1	SSS
III-Q3	H,H	O	H	H	H	H	O	1	RRR
III-Q4	H,H	O	H	H	H	H	O	1	SRR

【 0 1 3 7 】

本特許書類に記載される特許、出願及び発行された ( p r i n t e d ) 公開の各々は引用することによりその全部が本明細書に組み込まれるものとする。当業者が認識するように、本発明の精神からそれずに本発明の好ましい態様に多数の変形及び改変を行うことができる。全てのそのような改変は本発明の範囲内に入るものとする。

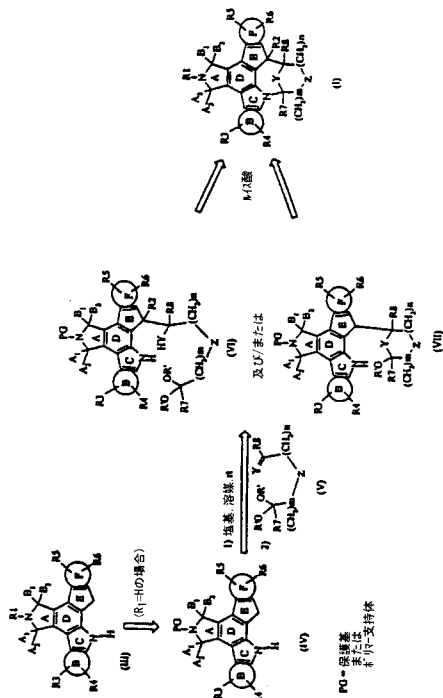
10

【 図面の簡単な説明 】

- 【 図 1 】 架橋インデノピロロカルバゾールの一般的な製造を示す概要図である。
- 【 図 2 】 架橋インデノピロロカルバゾールの一般的な製造を示す概要図である。
- 【 図 3 】 樹脂に結合したインデノピロロカルバゾールの製造を示す概要図である。
- 【 図 4 】 保護された可溶性インデノピロロカルバゾールの製造を示す概要図である。
- 【 図 5 】 中間体 V の製造を示す概要図である。
- 【 図 6 】 方法 A を用いる架橋インデノピロロカルバゾールの製造を示す概要図である。
- 【 図 7 】 方法 B を用いる架橋インデノピロロカルバゾールの製造を示す概要図である。
- 【 図 8 】 B 環置換された架橋インデノピロロカルバゾールの製造を示す概要図である。
- 【 図 9 】 架橋インデノピロロカルバゾールの E 環の誘導化を示す概要図である。

20

【 図 1 】



【 図 2 】

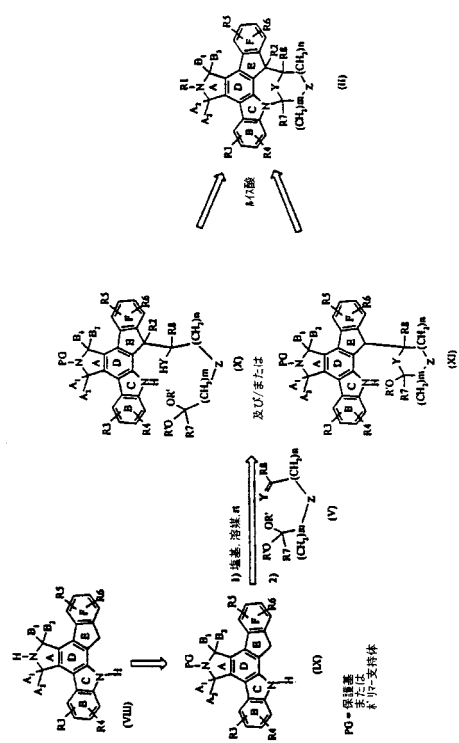


Figure 1.

Figure 2.

【 図 3 】

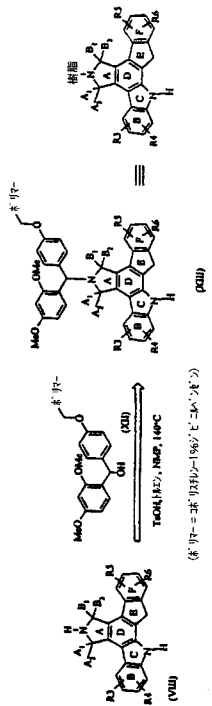


Figure 3.

【 図 4 】

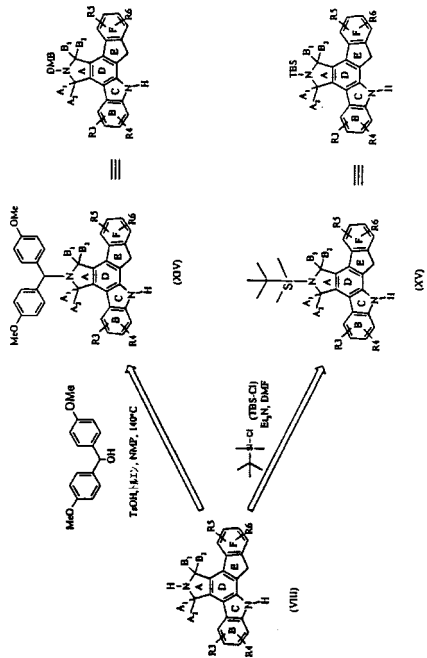


Figure 4.

【 図 5 】

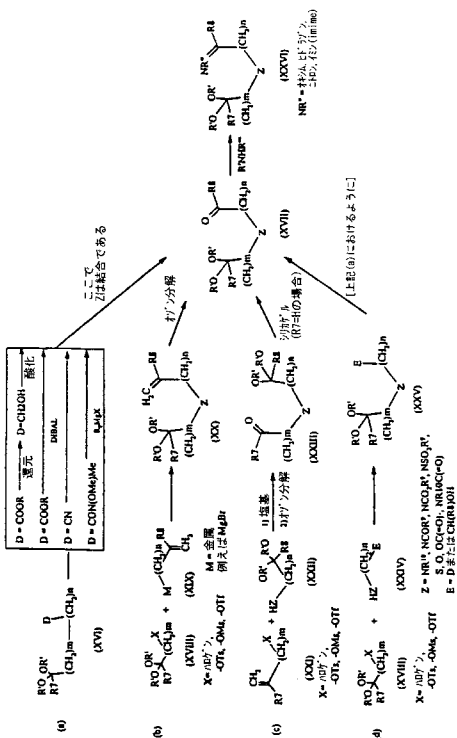


Figure 5.

【 図 6 】

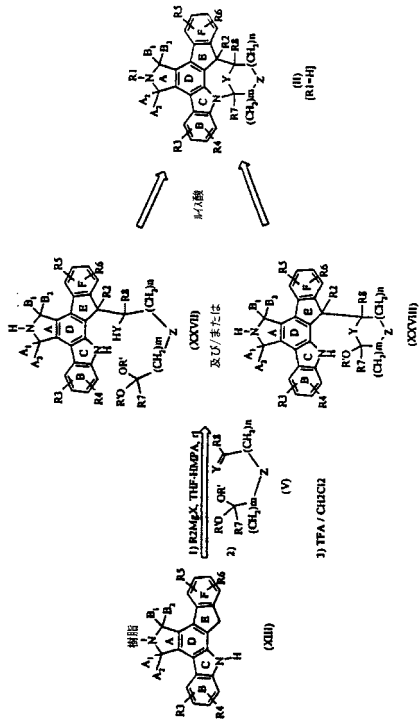


Figure 6.

【 図 7 】

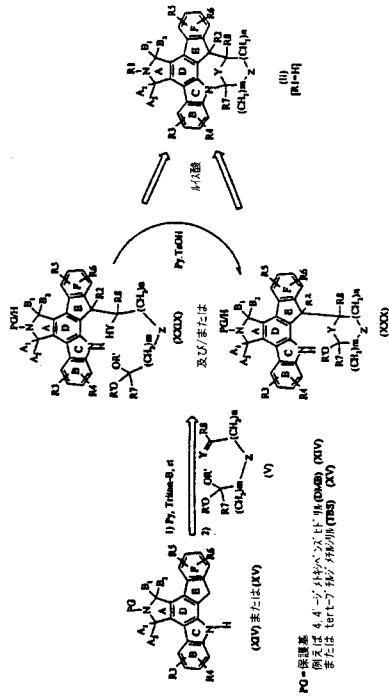


Figure 7.

【 図 8 】

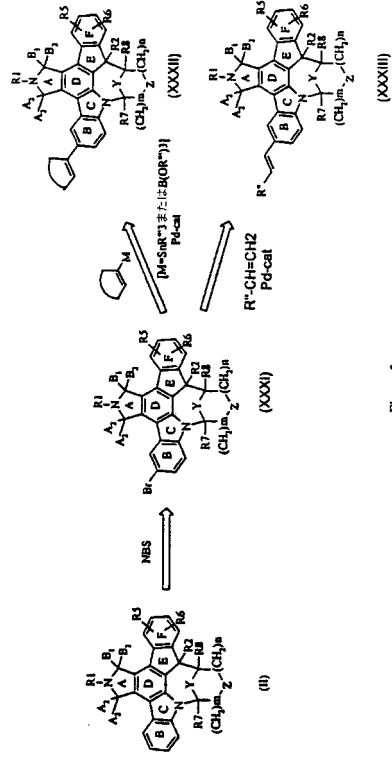
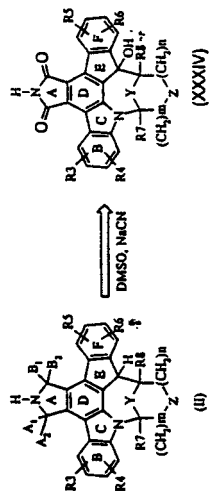


Figure 8.

【 図 9 】



$\text{A}_1$  及  $\text{A}_2=\text{H}$ ,  $\text{B}_1$  及  $\text{B}_2=\text{O}$   
または  
 $\text{A}_1$  及  $\text{A}_2=\text{O}$ ,  $\text{B}_1$  及  $\text{B}_2=\text{H}$  の場合

Figure 9.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
		A 6 1 P	19/02

- (72)発明者 シング, ジヤスバー  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 5 2 5 ギルバーツビル・パウレイン 5 0 0
- (72)発明者 ハドキンス, ロバート・エル  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 5 チェスターズプリングズ・エスサドルブルツクドライブ 4 3 0
- (72)発明者 マラモ, ジョン・ピー  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 3 グレンムーア・フオントロード 6 1 6
- (72)発明者 アンデリナー, セオドア・エル  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 5 5 マルバーン・ダブズレイン 2 0
- (72)発明者 トリパシー, ラビンドラナス  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 5 0 ランデンバーグ・ケンブリッジロード 1 3 0

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 1 3 5 0 6 (WO, A 1)  
国際公開第 9 4 / 0 2 7 9 8 2 (WO, A 1)  
国際公開第 9 6 / 0 1 1 9 3 3 (WO, A 1)  
国際公開第 9 7 / 0 2 1 6 7 7 (WO, A 1)  
国際公開第 9 4 / 0 0 6 7 9 9 (WO, A 1)  
KANEKO, M. et al, Neurotrophic 3,9-Bis[(alkylthio)methyl]- and -Bis(alkoxymethyl)-K-252  
a Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 9 7 年, Vol.40, No.12, p.1863-1869

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 498/22

A61K 31/553

CA/REGISTRY(STN)