明　細　書

発明の名称 ： ４環性化合物を含む組成物

技術分野

［0001］　本発明は、ＡＬＫ阻害作用を有する物質である４環性化合物の組成物、特に経口投与用組成物等に関する。

背景技術

［0002］　Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ　Ｌｙｍｐｈｏｍａ　Ｋｉｎａｓｅ　（ＡＬＫ）はインスリン受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼの一つであり（非特許文献１、非特許文献２）、ＡＬＫの遺伝子異常は他の遺伝子と融合した異常キナーゼの生成を引き起こすことが報告されている。

ＡＬＫの異常を伴う疾患として、例えばがんおよびがん転移（非特許文献１、特許文献１、）、うつ、認知機能障害（非特許文献２）等が知られており、ＡＬＫ阻害剤の提供はそれらの疾患の有効な治療および予防薬を提供する。

かかる薬剤は、経口投与可能な剤形として開発することが望まれるが、経口投与製剤開発の可否は、薬物のバイオアベイラビリティの高さに依存している。バイオアベイラビリティに影響するファクターのひとつとして薬物の水溶解性が挙げられ、一般に、水難溶性ないし不溶性化合物は経口投与された場合、バイオアベイラビリティが低い。有効成分のバイオアベイラビリティを向上させ、経口吸収性を改善することは、有効成分の薬効を安定に発揮させるためにも重要なことである。特許文献２には、難溶性物質の溶解性および経口吸収性を改善することを目的とする、ステロイドなどの難水溶性成分、ラウリル硫酸ナトリウムおよび有機高分子を含み、水存在下で湿式造粒して得られる組成物が記載されている。

これまで、ＡＬＫ阻害物質としては、例えば、３環性化合物（特許文献２）などが報告されている。しかしながら、いずれの文献においても、下式（Ｉ）で表される４環性化合物またはその塩は、開示されていない。

また、４環性の物質としては、エリプチシン誘導体（非特許文献３）が知られている。本発明において用いられる４環性化合物は、優れたＡＬＫ阻害作用を有するが、その水難溶性ないし不溶性の性質により、経口投与可能な剤型として開発するには、更なる検討が必要であった。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：ＪＰ２００９１００７８３（Ａ）

特許文献2：特開２００８－２８０３５２号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Ｎａｔｕｒｅ、第４４８巻、第５６１－５６６頁、２００７年

非特許文献2：Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、第３３巻、第６８５－７００頁、２００８年

非特許文献3：Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ　Ａｇｅｎｔｓ、第４巻、第２号、第１４９－１７２頁、２００４年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

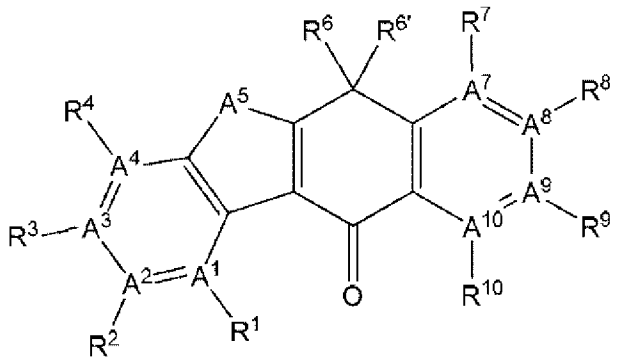
[0005] 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、水難溶性ないし不溶性の式（I）で示される物質に溶解補助剤を共存させることにより、予想外にも当該物質の溶解性を著しく改善できることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を行い、本発明を完成するに至った。

課題を解決するための手段

[0006] すなわち、本発明は、以下の通りである。

〔１〕式（Ｉ）で示される物質、薬学的に許容される担体、および溶解補助剤を含有してなる、組成物、

［化1］



(I)

［式中、

A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9およびA^{10}は、全てＣであるか、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8またはA^9のうち、いずれか１つがＮであり（但し、Ｎの場合は置換基を有さない）、それ以外はＣであり、

A^5は、NR^5、Ｏ、Ｓから選択され、

R^1およびR^{10}はそれぞれ独立して、［１］水素原子，［２］シアノ基，［３］ハロゲン原子または［４］４～１０員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基を示し；

R^2は、

（１）水素原子，

（２）C_{1-8}アルキル基，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）C_{2-8}アルキニル基，

（５）シアノ基，

（６）ハロゲン原子，

（７）C_{1-8}アルキルスルホニル基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m2}$－アミノ基，

ｍ２：０～２，および

（８）ニトロ基

から選択され；

R^3は、

（１）水素原子，

（２）［１］ハロゲン原子，［２］水酸基または［３］C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

（３）C_{6-10}アリール基，

（４）シアノ基，

（５）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

（６）１以上のR^{3A}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3a}$－アミノカルボニル基，

R^{3A}：［１］C_{6-10}アリール基，［２］C_{1-8}アルコキシ基，［３］５～１４員ヘテロアリール基，または［４］C_{6-10}アリールスルホニル基，

ｍ３ａ：０～２，

（７）ヒドロキシカルボニル基，

（８）［１］水酸基または［２］C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル基，

（９）ハロゲン原子，

（１０）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3b}$－アミノ基，

ｍ３ｂ：０～２，

（１１）［１］C_{6-10}アリール基または［２］C_{6-10}アリールオキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（１２）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{6-10}アリールカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（１３）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3c}$－アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

ｍ３ｃ：０～２，

（１４）ニトロ基，

（１５）水酸基，

（１６）１以上のR^{3B}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{3B}：［１］水酸基，［２］C_{1-8}アルコキシ基，［３］C_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基，［４］（C_{1-8}アルキル）$_{m3d-}$アミノ基，または［５］ハロゲン原子，

ｍ３ｄ：０～２，

（１７）４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

（１８）５～１４員ヘテロアリールオキシ基，

（１９）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3e}$－アミノカルボニルオキシ基

ｍ３ｅ：０～２，

（２０）４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

（２１）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニルオキシ基，

（２２）C_{1-8}アルキルチオ基，

（２３）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基，

（２４）C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい５～１４員ヘテロアリール基，

（２５）C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（２６）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{6-10}アリールオキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（２７）１以上のR^{3C}で置換されていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

R^{3C}：［１］ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，または［２］C_{1-8}アルコキシ基，

（２８）C_{3-8}シクロアルキル（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基，および

（２９）［１］C_{1-8}アルキル基および［２］C_{1-8}アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基

から選択され；

R^4は、

（１）水素原子，

（２）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）C_{2-8}アルキニル基，

（５）C_{3-8}シクロアルキル基，

（６）シアノ基，

（７）アミノカルボニル基，

（８）（C_{1-8}アルキル）$_{m4a}$－アミノカルボニル基，

ｍ４ａ：１～２，

（９）ヒドロキシカルボニル基，

（１０）C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

（１１）ハロゲン原子，

（１２）（C_{1-8}アルキル）$_{m4b}$－アミノ基，

ｍ４ｂ：０～２，

（１３）水酸基，および

（１４）水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基

から選択され；

R^5は、

（１）水素原子，

（２）１以上のR^{5A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

R^{5A}：［１］ヒドロキシカルボニル基，［２］C_{1-8}アルコキシカルボ

ニル基，［３］水酸基，［４］C_{1-8}アルコキシ基，［５］（C_{1-8}アルキル）$_{m5}$ーアミノ基，［６］C_{6-10}アリール基，または［７］C_{1-8}アルキルチオ基，

ｍ５：０～２，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）C_{2-8}アルキニル基，

（５）C_{3-8}シクロアルキル基，および

（６）C_{1-8}アルキルスルホニル基；

R^6および$R^{6'}$はそれぞれ独立して、

（１）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

（２）C_{2-8}アルケニル基，および

（３）C_{2-8}アルキニル基；

から選択されるか、または、R^6および$R^{6'}$が結合する炭素原子と一体となって、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基，または、

（５）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルC_{6-10}アリールスルホニル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^7は、

（１）水素原子，

（２）ハロゲン原子，

（３）１以上のR^{7A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{7A}：［１］（C_{1-8}アルキル）$_{m7a}$ーアミノ基，［２］ヒドロキシ，［３］C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

ｍ７ａ：０～２，

（４）C_{1-8}アルキルスルホニル基，

（５）ニトロ基，および

（６）ヒドロキシ基

から選択され；

R^8は、

（１）水素原子，

（２）１以上のR^{8A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

R^{8A}：［１］１以上のR^{8A1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［２］ハロゲン原子により置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8a}$－アミノ基，または［３］水酸基：，

ｍ８ａ：０～２，

R^{8A1}：［１］C_{1-8}アルキル基，［２］C_{1-8}アルキルスルホニル基，［３］（C_{1-8}アルキル）$_{m8b}$－アミノスルホニル基，［４］オキソ基，［５］C_{1-8}アルコキシカルボニル，または［６］C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノスルホニル，

ｍ８ｂ：０～２，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）１以上のR^{8B}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{8B}：

〈１〉　１以上のR^{8B1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

〈２〉　C_{2-8}アルケニル基，

〈３〉　C_{2-8}アルキニル基，

〈４〉　［１］シアノ基または［２］C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基，

〈５〉　１以上のR^{8B2}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

〈6〉 ［1］C_{1-8}アルコキシ基および［2］C_{3-8}シクロアルキル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

〈7〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈8〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈9〉 5～14員ヘテロアリールスルホニル基，

〈10〉 オキソ基，

〈11〉 シアノ基，

〈12〉 1以上のR^{8B3}で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

〈13〉 C_{3-8}シクロアルキルカルボニル基，

〈14〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8c}$－アミノスルホニル基，

〈15〉 C_{1-8}アルキルスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

〈16〉 1以上のR^{8B4}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8d}$－アミノ基，

〈17〉 水酸基，

〈18〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8e}$－アミノカルボニル基，または、

〈19〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基

m8c：0～2、

m8d：0～2、

m8e：0～2、

R^{8B1}：［1］C_{3-8}シクロアルキル基，［2］水酸基，または［3］C_{1-8}アルコキシ基，

R^{8B2}：［1］ハロゲン原子，［2］C_{1-8}アルキル基，［3］オキソ基，［4］水酸基，または［5］重水素，

R^{8B3}：（C_{1-8}アルキル）$_{m8f}$－アミノ基，

m8f：0～2，

R^{8B4}：［1］C_{3-8}シクロアルキル基，または［2］水酸基，

（5）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール基

，

（６）１以上のR^{8C}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8g}$－アミノカルボニル基，

ｍ８ｇ：０～２，

R^{8C}：［１］水酸基，［２］〈１〉（C_{1-8}アルキル）$_{m8i}$－アミノスルホニル基，〈２〉C_{1-8}アルキルスルホニル基，〈３〉C_{1-8}アルコキシカルボニル基および〈４〉C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8h}$－アミノ基，［３］C_{1-8}アルキルスルホニル基，または［４］水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

ｍ８ｈ：０～２，

ｍ８ｉ：０～２，

（７）オキソ基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基，

（８）１以上のR^{8D}で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

R^{8D}：［１］１以上のR^{8D1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，［２］水酸基，［３］C_{1-8}アルキルスルホニル基，または［４］C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

R^{8D1}：［１］水酸基，または［２］C_{1-8}アルコキシ基，

（９）ヒドロキシカルボニル基，

（１０）水酸基で置換されていてもよいC_{0-8}アルコキシ（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基，

（１１）ハロゲン原子，

（１２）１以上のR^{8H}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8j}$－アミノ基，

ｍ８ｊ：０～２，

R^{8H}：［１］水酸基，または［２］４～１０員ヘテロシクロアルキル

基，

（１３）ヒドロキシ基，

（１４）１以上のR^{8E}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{8E}：

〈1〉 水酸基，

〈2〉 ハロゲン原子，

〈3〉 ヒドロキシカルボニル基，

〈4〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈5〉 １以上のR^{8E1}で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

〈6〉 １以上のR^{8E2}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k1}$－アミノ基，

ｍ８ｋ１：０～２，

〈7〉 １以上のR^{8E3}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

〈8〉 ５～１４員ヘテロアリール基，

〈9〉 １以上のR^{8E6}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k2}$－アミノカルボニル基，

ｍ８ｋ２：０～２，

〈１０〉 １以上のR^{8E7}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

〈１１〉 C_{1-8}アルキルチオ基，

〈１２〉 C_{1-8}アルキルスルフィニル基，

〈１３〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

R^{8E1}：

〈1〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈2〉 C_{1-8}アルカノイル基，

〈3〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈4〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8k3}$－アミノスルホニル基，

ｍ８ｋ３：０～２，または、

〈５〉 ４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{8E2}：

〈１〉 水酸基，

〈２〉 ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈３〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基，

〈４〉 ［１］（C_{1-8}アルキル）$_{m8k4}$－アミノ基および［２］ハロゲン原子からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

ｍ８ｋ４：０～２，

〈５〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8k5}$－アミノカルボニル基，

ｍ８ｋ５：０～２，

〈６〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈７〉 C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基，

〈８〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k6}$－アミノスルホニル基，

ｍ８ｋ６：０～２，または、

R^{8E3}：

〈１〉 ［１］水酸基および［２］C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

〈２〉 C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基，

〈３〉 水酸基，

〈４〉 C_{3-8}シクロアルキル基，

〈５〉 C_{1-8}アルコキシ基，

〈６〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈7〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基,

〈8〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8k8}$－アミノカルボニル基

m８ｋ８：０～２,

〈9〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基,

〈１０〉 オキソ基，または、

〈１１〉 ［１］C_{1-8}アルカノイル基，［２］C_{1-8}アルコキシカルボニル基および［３］C_{1-8}アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基,

R^{8E6}：

〈1〉 C_{2-8}アルケニルカルボニルオキシ基,

〈2〉 水酸基,

〈3〉 シアノ基,

〈4〉 水酸基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k9}$－アミノ基

m８ｋ９：０～２,

〈5〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基,

〈6〉 C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基,

〈7〉 C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，または、

〈8〉 ５～１４員ヘテロアリール基,

R^{8E7}：

〈1〉 水酸基，または、

〈2〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基,

（１５）１以上のR^{8F}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

R^{8F}：

〈1〉 １以上のR^{8F1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基,

〈2〉 C_{3-8}シクロアルキル基,

〈3〉 ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基,

〈４〉 C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基，

〈５〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈６〉 １以上のR^{8F2}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

〈７〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈８〉 水酸基，または、

〈９〉 C_{6-10}アリール基，

R^{8F1}：［１］水酸基，［２］C_{1-8}アルコキシ基，または［３］ハロゲン原子，

R^{8F2}：［１］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［２］C_{1-8}アルコキシカルボニル基，または［３］C_{1-8}アルキルスルホニル基，

（１６）５～１４員ヘテロアリールオキシ基，

（１７）４～１０員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基，

（１８）（C_{1-8}アルキル）$_{m8I1}$－アミノスルホニルオキシ基，

m８Ｉ１：０～２，

（１９）［１］（C_{1-8}アルキル）$_{m8I2}$－アミノ基，［２］水酸基または［３］ヒドロキシカルボニル基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルチオ基，

m８Ｉ２：０～２，

（２０）１以上のR^{8G}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基，

R^{8G}：［１］ヒドロキシカルボニル基，［２］水酸基，または［３］（C_{1-8}アルキル）$_{m8I3}$－アミノ基，

m８Ｉ３：０～２，

（２１）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基，

（２２）C_{2-8}アルケニルオキシ基，および

（２３）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニルオキシ基から選択され；

R^9は、

（１）水素原子，

（２）１以上のR^{9A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

R^{9A}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，［２］１以上のR^{9A1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［３］水酸基，［４］C_{1-8}アルコキシ基，または［５］ヒドロキシカルボニル基，

R^{9A1}：［１］C_{1-8}アルキル基，［２］C_{3-8}シクロアルキル基，または［３］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

（３）１以上のR^{9B}で置換されていてもよいC_{2-8}アルケニル基，

R^{9B}：［１］（C_{1-8}アルキル）$_{m9a}$－アミノ基，［２］１以上のR^{9B1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{9B1}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，または［２］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

ｍ９ａ：０～２，

（４）１以上のR^{9C}で置換されていてもよいC_{2-8}アルキニル基，

R^{9C}：［１］C_{1-8}アルコキシ基，［２］C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m9b}$－アミノ基，［３］１以上のR^{9C1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［４］C_{3-8}シクロアルキル基，［５］水酸基，［６］ヒドロキシカルボニル基，または［７］C_{1-8}アルキルオキシカルボニル基，

ｍ９ｂ：０～２，

R^{9C1}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，［２］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，または［３］オキソ基，

（５）C_{3-8}シクロアルキル基，

（６）１以上のR^{9D}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{9D}：［１］４～１０員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，［２］C_{3-8}シクロアルキル基，［３］４～１０員ヘ

テロシクロアルキル基，または［４］C_{1-6}アルキルスルホニル基，または［５］C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

（７）１以上のR^{9E}で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基，

R^{9E}：［１］ハロゲン原子，［２］水酸基，［３］ヒドロキシカルボニル基，または［４］水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，または［５］C_{1-8}アルコキシ基，

（８）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい５～１４員ヘテロアリール基，

（９）シアノ基，

（１０）C_{1-8}アルカノイル基，

（１１）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

（１２）ハロゲン原子，

（１３）１以上のR^{9F}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m9c}$－アミノ基，

ｍ９ｃ：０～２，

（１４）（C_{1-8}アルキル）$_{m9d}$－アミノ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

ｍ９ｄ：０～２，

（１５）C_{1-8}アルキルスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（１６）（C_{1-8}アルキル）$_{m9e}$－アミノスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

ｍ９ｅ：０～２，

（１７）ニトロ基，

（１８）水酸基，

（１９）１以上のR^{9G}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{9G}：［１］水酸基，［２］ヒドロキシカルボニル基，［３］C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基，［４］（C_{1-8}アル

キル）$_{m9g1}$ーアミノ基，［５］１以上のR^{9G1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，［６］５～１４員ヘテロアリール基，または［７］C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

ｍ９ｇ１：０～２，

R^{9G1}：［１］C_{1-8}アルコキシ基，または［２］ヒドロキシカルボニル基，

（２０）［１］４～１０員ヘテロシクロアルキル基または［２］C_{1-8}アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

（２１）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニルオキシ基，

（２２）（C_{1-8}アルキル）$_{m9f}$ーアミノ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルチオ基，

ｍ９ｆ：０～２，

（２３）（C_{1-8}アルキル）$_{m9g}$ーアミノ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基，

ｍ９ｇ：０～２，

（２４）（C_{1-8}アルキル）$_{m9h}$ーアミノスルホニル基，

ｍ９ｈ：０～２，

（２５）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基，および

（２６）ヒドロキシカルボニル基

から選択される。］、

［0007］〔２〕溶解補助剤が、界面活性剤である、〔１〕記載の組成物、

〔３〕界面活性剤が、非イオン性あるいは陰イオン性界面活性剤である、〔２〕記載の組成物、

〔４〕界面活性剤が、モノアルキル硫酸塩、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレ

ン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴール、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔２〕または〔３〕記載の組成物、

〔４－１〕界面活性剤が、モノアルキル硫酸塩、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔２〕または〔３〕記載の組成物

〔４－２〕界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔２〕～〔４〕記載の組成物、

〔４－３〕界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールの混合物である、〔２〕～〔４〕記載の組成物。

〔４－４〕界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムである、〔２〕～〔４〕記載の組成物、

〔４－５〕前記界面活性剤の含量が０．５～２５重量部である、〔２〕から〔４－４〕に記載の組成物、

〔４－６〕前記界面活性剤の含量が１．５～１５重量部である、〔２〕から〔４－４〕に記載の組成物、

〔５〕前記組成物が、有機高分子をさらに含む〔２〕から〔４－６〕記載の組成物、

〔６〕有機高分子が、合成樹脂、水溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔５〕記載の組成物、

〔７〕有機高分子が、合成樹脂である、〔５〕記載の組成物、

〔７－１〕水溶性高分子は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カンテン末、グァーガム、コポリビドン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、またはポリビニルアルコールであり、胃溶性高分子は、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートであり、腸溶性高分子は、メタクリル酸コポリマーLD、精製セラック、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーS、カゼイン、ゼインである、〔６〕記載の組成物、

〔７－２〕水溶性高分子は、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カンテン末、グァーガム、コポリビドン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、またはポリビニルアルコールであり、胃溶性高分子は、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートであり、腸溶性高分子は、メタクリル酸コポリマーLD、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーS、カゼイン、ゼインである、〔６〕記載の組成物、

〔７－３〕有機高分子が、カゼイン、カゼインナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーS及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔６〕記載の組成物、

〔７－４〕界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムから選択され、有機高分子がポリスチレンスルホン酸ナトリウムから選択される、〔５〕～〔７－３〕記載の組成物。

〔７－５〕界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムおよびポリオキシエチレン

（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールの混合物であり、有機高分子がポリスチレンスルホン酸ナトリウムから選択される、〔５〕～〔７－３〕記載の組成物。

〔７－６〕合成樹脂が，ポリスチレンスルホン酸ナトリウムまたは酢酸ビニル樹脂である〔７〕記載の組成物、

[0008] 〔７－７〕前記有機高分子の含量が１～２０重量部である、〔５〕から〔７－６〕に記載の組成物、

〔７－８〕前記有機高分子の含量が２～１０重量部である、〔５〕から〔７－６〕に記載の組成物、

〔８〕さらに下記添加剤群Ａから１またはそれ以上選ばれる添加剤を含む〔２〕から〔７－５〕に記載の組成物。

添加剤Ａ：クエン酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、アジピン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、脱脂粉乳、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、硫酸アルミニウム、リン酸二水素カルシウム、またはアセチルトリプトファン

〔８－２〕添加剤群Ａがクエン酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、アジピン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、リン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、脱脂粉乳、またはリン酸二水素カルシウムである〔８〕記載の組成物、

〔８－３〕添加剤群Ａから選ばれる添加剤がデヒドロ酢酸ナトリウム、または脱脂粉乳である〔８〕記載の組成物、

〔８－４〕添加剤群Ａから１またはそれ以上選ばれる添加剤の合計含量が１～２０重量部である、〔８〕から〔８－３〕に記載の組成物、

〔９〕前記物質の２５℃で水に対する溶解度が１００μｇ／ｍＬ未満である〔１〕から〔８－４〕に記載の組成物、

〔９－１〕溶解補助剤が次の群から選ばれるものであることを特徴とする、

〔１〕記載の組成物。

群：クエン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、カンテン末、グァーガム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ラウロイルサルコシンナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム、

〔９－２〕溶解補助剤が次の群から選ばれるものであることを特徴とする、〔１〕記載の組成物。

群：クエン酸、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネー

ト、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、アセチルトリプトファン、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

〔９－３〕溶解補助剤が次の群から選ばれるものであることを特徴とする、〔１〕記載の組成物。

群：クエン酸、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、デシル硫酸ナトリウム

〔９－４〕以下の群から選ばれる溶解補助剤を式（Ｉ）の物質の溶解性を改善するために使用する、〔１〕記載の組成物。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、

カンテン末、グァーガム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ラウロイルサルコシンナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

〔９－５〕以下の群から選ばれる溶解補助剤を式（Ｉ）の物質の溶解性を改善するために使用する、〔１〕記載の組成物。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ドデシルベンゼンスルホ

ン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、アセチルトリプトファン、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

〔９－６〕以下の群から選ばれる溶解補助剤を式（Ｉ）の物質の溶解性を改善するために使用する、〔１〕記載の組成物。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、デシル硫酸ナトリウム

[0009] 〔１０〕前記物質が、A^1～A^4、A^6、およびA^7が炭素原子、A^5がＮＨ、R^3がシアノ、R^6，$R^{6'}$がいずれもメチルである〔１〕から〔９－３〕に記載の組成物、

〔１０－１〕前記物質が、A^1～A^4、A^6、およびA^7が炭素原子、A^5がＮＨ、R^3がシアノ、R^8が４～１０員ヘテロシクロアルキル基若しくはC_{3-8}シクロアルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基である〔１〕から〔１０〕に記載の組成物、

[0010] 〔１１〕物質が、９－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－９－プロパ－１－イニル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ

ーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ーシクロプロピルエチニルー６，６ージメチルー８ー（４ーオキセタンー３ーイルーピペラジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
６，６ージメチルー８ー（１ーオキセタンー３ーイルーピペリジンー４ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ーブロモー６，６ージメチルー８ー（４ーオキセタンー３ーイルーピペラジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ーブロモー８ー（４ーシクロプロピルーピペラジンー１ーイル）ー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ークロロー６，６ージメチルー８ー（４ーモルホリンー４ーイルーピペリジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー６，６ージメチルー１１ーオキソー９ープロパー１ーイニルー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
６，６，９ートリメチルー８ー（４ーモルホリンー４ーイルーピペリジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ーエチルー６，６ージメチルー８ー（４ーオキセタンー３ーイルーピペラジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ーエチルー６，６ージメチルー８ー（４ーモルホリンー４ーイルーピペリジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；

９－エチニル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－エチニル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチニル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－９－プロピル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（１－イソプロピル－ピペリジン－４－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－シクロプロピル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（２－ｔｅｒｔ－ブチルアミノ－エトキシ）－６，６－ジメチル－１１

ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；

９ーエチニルー８ー（４ーメタンスルホニルーピペラジンー１ーイル）ー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；

９ーブロモー８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；

６，６ージメチルー８ー（４ーオキセタンー３ーイルーピペラジンー１ーイル）ー１１ーオキソー９ープロピルー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；および

９ーエチニルー６，６ージメチルー８ーモルホリンー４ーイルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；

からなる群より選択される〔１〕～〔９ー６〕のいずれか１項に記載の組成物。

[0011] 〔１１ー１〕前記物質が、（ｉ）６，６ージメチルー８ー（１ーオキセタンー３ーイルーピペリジンー４ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル、（ii）８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー９ーシクロプロピルー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル、（iii）８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー９ーエチルー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル、および（ｉｖ）９ーエチルー６，６ージメチルー８ー（４ーモルホリンー４ーイルーピペリジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリルからなる群より選択され〔１〕～〔８〕のいずれか１項に記載の組成物。

[0012] 〔１１－２〕前記物質の含量が１～５０重量部であることを特徴とする、〔１〕から〔１１－１〕に記載の組成物。

〔１１－３〕前記物質の含量が３～３０重量部であることを特徴とする、〔１〕から〔１１－１〕に記載の組成物。

〔１１－４〕前記物質と界面活性剤との重量比が１：０．０１～１：２５である〔２〕から〔８〕の組成物、

〔１１－５〕前記物質と界面活性剤との重量比が１:０．０５～１:１である〔２〕から〔８〕の組成物、

〔１１－６〕前記物質と有機高分子との重量比が１：０．０２～１：２０である〔９〕から〔１１－５〕記載の組成物、

〔１１－７〕前記物質と有機高分子との重量比が１：０．２５～１：１である〔９〕から〔１１－６〕記載の組成物、

〔１１－８〕前記物質と添加剤群Ａから１またはそれ以上選ばれる添加剤の総量との重量比が１：０．０２～１：２０である〔８〕から〔１１－７〕の組成物、

に関する。

本発明は、さらに、以下の態様を含む。

〔１２〕〔１〕から〔１１－８〕記載の組成物を含有してなる医薬製剤、

〔１３〕経口投与製剤である、〔１２〕に記載の医薬製剤、

〔１４〕経口投与製剤が固形製剤である、〔１２〕に記載の医薬製剤、および

〔１５〕経口投与製剤が錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性もしくは非水性の経口用溶液または懸濁液である、〔１３〕に記載の医薬製剤。

〔１６－１〕下記の群から選ばれる物質からなる、式（Ｉ）で示される物質の溶解補助剤。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、

メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、カンテン末、グァーガム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ラウロイルサルコシンナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

〔１６－２〕下記の群から選ばれる物質からなる、式（Ｉ）で示される物質の溶解補助剤。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン

酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、アセチルトリプトファン、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

〔１６－３〕下記の群から選ばれる物質からなる、式（Ｉ）で示される物質の溶解補助剤。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、デシル硫酸ナトリウム

発明の効果

[0013] 本発明の組成物は、癌、うつ、認知機能障害の予防および／または治療剤として有用な、水難溶性ないし不溶性のALK阻害作用を有する４環性化合物の溶解性、経口吸収性および／または血液中への吸収性を改善する。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]化合物Ｆ６－２０の溶解性に及ぼすラウリル硫酸ナトリウムの添加量の影響を比較するグラフ。

[図2]化合物Ｆ６－２０塩酸塩の溶解性に及ぼす各種セルロース系高分子の影響を示すグラフ。

[図3]化合物Ｆ６－２０塩酸塩の溶解性に及ぼすヒドロキシプロピルセルロースの添加量の影響を示すグラフ。

[図4]ラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースを配合した際の化合物Ｆ６－２０塩酸塩の溶解性を示すグラフ

[図5]化合物Ｆ６－２０塩酸塩の溶解性に及ぼす製法の影響を比較するグラフ。

[図6]化合物Ｆ６－２０メシル酸塩の溶解性に及ぼすラウリル硫酸ナトリウムの添加量の影響を比較するグラフ。

[図7]ラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースを配合した際の化合物Ｆ６－２０メシル酸塩の溶解性を示すグラフ。

[図8]化合物Ｂ４－８塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図9]化合物Ｂ４－８メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図10]化合物Ｂ４－８硫酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びＨＰＣの影響を示すグラフ。

[図11]化合物Ｂ４－８Ｌ－酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びＨＰＣの影響を示すグラフ。

[図12]化合物Ｂ４－８リン酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びＨＰＣの影響を示すグラフ。

[図13]化合物Ｆ６－４塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの影響を示すグラフ。

[図14]化合物Ｆ６－４メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの影響を示すグラフ。

[図15]化合物Ｆ６－１７塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図16]化合物Ｆ６－１７メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図17]化合物Ｆ６－１７メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図18]化合物Ｆ６－１７マレイン酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図19]化合物Ｆ６－１７Ｌ－酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図20]化合物Ｆ６－１７クエン酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図21]化合物Ｆ６－１７リンゴ酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図22]化合物Ｆ５－４６塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図23]化合物Ｆ５－４６メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図24]化合物Ｆ５－５１塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図25]化合物Ｆ５－５１メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響を示すグラフ。

[図26]化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の影響を示すグラフ。

[図27]化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳとポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールの組み合わせの影響を示すグラフ。

[図28]化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳとポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の組み合わせの影響を示すグラフ。

[図29]化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の組み合わせの影響を示すグラフ。

[図30]ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）を含む化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶製剤の溶解性に及ぼすＳＬＳ量の影響を示すグラフ。

発明を実施するための形態

[0015] 本明細書において、「薬学的に許容される担体」という用語は、一種以上の適合性の固体または液体の賦形希釈剤またはカプセル化材料であって、哺乳類への投与に適したものを意味する。本明細書において、「許容される」という用語は、通常の使用条件下で組成物の医薬的な有効性を実質的に減少させるような反応をお互いに起こすことがないような方法で、組成物中の成分と対象化合物とが混合されうることを意味する。薬学的に許容される担体は、当然、処置されようとする、好ましくは動物、より好ましくは哺乳類への投与に適するように、十分に高い純度と十分に低い毒性を有していなければならない。

[0016] 本発明において用いられる「溶解補助剤」には、界面活性剤、有機高分子、ｐH調節剤などが含まれ、具体的には後掲する表２に示される物質である。好ましくは、例えばカゼイン、カゼインナトリウム、脱脂粉乳、ラウリル硫酸ナトリウム（以下、ＳＬＳとも称する。）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ステアリン酸ポリオキシル４０、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン （１０５） ポリオキシプロピレン （５） グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、ポリオキシル３５ヒマシ油、

ラウロマクロゴール、ラウロイルサルコシンナトリウム，テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0017] 本発明において、溶解補助剤は、２種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。特に好ましくは界面活性剤である。

本発明において、２種以上の溶解補助剤を組み合わせて用いる場合、溶解補助剤の組み合わせとして、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールの組み合わせ、またはラウリル硫酸ナトリウムおよびポリスチレンスルホン酸ナトリウムの組み合わせが好ましく、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、およびポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールの組み合わせが特に好ましい。

ポリスチレンスルホン酸ナトリウムとしては、例えば、ＣＡＳ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ａｂｓｔｒａｃｔ）登録番号が９０８０－７９－９のもの（第十五改正日本薬局方に定義される、スチレンとジビニルベンゼンとの共重合体にスルホン酸基を結合させ，ナトリウム型とした陽イオン交換樹脂）や、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）［ＣＡＳ登録番号が２５７０４－１８－１である４－エテニルベンゼンスルホン酸ナトリウムを重合させてポリマーを形成するホモポリマー］が含まれるが、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）が好ましい。

[0018] 「界面活性剤」とは、分子内に親水性基と疎水性基を併せ持つ物質を意味する。界面活性剤には、イオン性界面活性剤および非イオン性界面活性剤が含まれる。

イオン性界面活性剤とは、水に溶解したとき、電離してイオン（電荷をもつ原子または原子団）となるイオン性界面活性剤を意味する。イオン性界面活性剤は、生成するイオンの電荷により、更に陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤および両性界面活性剤に分類される。本発明においては、非イオン性界面活性剤および陰イオン性活性剤が好ましい。

非イオン性界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル（$C_{12\sim18}$），ＰＯＥソルビタン脂肪酸エステル（$C_{12\sim18}$），ショ糖脂肪酸エステルなどの糖エステル型界面活性剤；ＰＯＥ脂肪酸エステル（$C_{12\sim18}$），ＰＯＥ樹脂酸エステ

ル，ＰＯＥ脂肪酸ジエステル（$C_{12\sim18}$）などの脂肪酸エステル型；ＰＯＥアルキルエーテル（$C_{12\sim18}$）などのアルコール型；ＰＯＥアルキル（$C_{8\sim12}$）フェニルエーテル，ＰＯＥジアルキル（$C_{8\sim12}$）フェニルエーテル，ＰＯＥアルキル（$C_{8\sim12}$）フェニルエーテルホルマリン縮合物などのアルキルフェノール型界面活性剤；ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー，アルキル（$C_{12\sim18}$）ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマーエーテルなどのポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー型界面活性剤；ＰＯＥアルキルアミン（$C_{12\sim18}$），ＰＯＥ脂肪酸アミド（$C_{12\sim18}$）などのアルキルアミン型；ＰＯＥ脂肪酸ビスフェニルエーテルなどのビスフェノール型界面活性剤；ＰＯＡベンジルフェニル（またはフェニルフェニル）エーテル，ＰＯＡスチリルフェニル（またはフェニルフェニル）エーテルなどの多芳香環型界面活性剤；ＰＯＥエーテルおよびエステル型シリコンおよびフッ素系界面活性剤；ＰＯＥヒマシ油，ＰＯＥ硬化ヒマシ油などの植物油型界面活性剤などが挙げられる。好ましくは、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴールなどが挙げられる。

[0019] 陰イオン性界面活性剤としては、アルキルサルフェート（$C_{12\sim18}$，Ｎａ，NH_4，アルカノールアミン），ＰＯＥアルキルエーテルサルフェート（$C_{12\sim18}$，Ｎａ，NH_4，アルカノールアミン），ＰＯＥアルキルフェニルエーテルサルフェート（$C_{12\sim18}$，NH_4，アルカノールアミン，Ｃａ），ＰＯＥベンジル（またはスチリル）フエニル（またはフェニルフェニル）エーテルサルフェート（Ｎａ，NH_4，アルカノールアミン），ポリオキシエチレン，ポリオキシプロピレンブロックポリマーサルフェート（Ｎａ，NH_4，アルカノールアミン）などのサルフェート型界面活性剤；パラフィン（アルカン）スルホネート（$C_{12\sim22}$，Ｎａ，Ｃａ，アルカノールアミン），ＡＯＳ（$C_{14\sim16}$，Ｎａ，アルカノールアミン），ジアルキルスルホサクシネート（$C_{8\sim12}$，Ｎａ，Ｃａ，Ｍｇ），アルキルベンゼンスルホネート（C_{12}，Ｎａ，Ｃａ，Ｍｇ，NH_4，ア

ルキルアミン，アルカノール，アミン，シクロヘキシルアミン），モノまたはジアルキル（$C_{3\sim6}$）ナフタレンスルホネート（Ｎａ，NH_4，アルカノールアミン，Ｃａ，Ｍｇ），ナフタレンスルホネート・ホルマリン縮合物（Ｎａ，NH_4），アルキル（$C_{8\sim12}$）ジフェニルエーテルジスルホネート（Ｎａ，NH_4），リグニンスルホネート（Ｎａ，Ca），ＰＯＥアルキル（$C_{8\sim12}$）フエニルエーテルスルホネート（Ｎａ），ＰＯＥアルキル（$C_{12\sim18}$）エーテルスルホコハク酸ハーフエステル（Ｎａ）などのスルホネート型界面活性剤；脂肪酸塩（$C_{12\sim18}$，Ｎａ，Ｋ，NH_4，アルカノールアミン），Ｎ-メチル-脂肪酸サルコシネート（$C_{12\sim18}$，Ｎａ），樹脂酸塩（Ｎａ，Ｋ）などのカルボン酸型界面活性剤；ＰＯＥアルキル（$C_{12\sim18}$）エーテルホスフェート（Ｎａ，アルカノールアミン）、ＰＯＥモノまたはジアルキル（$C_{8\sim12}$）フェニルエーテルホスフェート（Ｎａ，アルカノールアミン），ＰＯＥベンジル（またはスチリル）化フェニル（またはフェニルフェニル）エーテルホスフェート（Ｎａ，アルカノールアミン），ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー（Ｎａ，アルカノールアミン），ホスファチジルコリン・ホスファチジルエタノールイミン（レシチン），アルキル（$C_{8\sim12}$）ホスフェートなどのホスフェート型界面活性剤などが挙げられる。好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウムなどのモノアルキル硫酸塩、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0020] 有機高分子とは、主に炭素を骨格とする分子量が１万以上の物質を言う。有機高分子には、動植物由来のタンパク質、多糖類、および、合成樹脂などが含まれる。

有機高分子としては、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、ＨＰＣとも称する。）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン末、グァーガム、ゼイン、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどの多糖類、カルボキ

シビニルポリマー、ポリビニルアルコール、または酢酸ビニル樹脂、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムなどの合成樹脂、カゼイン、カゼインナトリウムなどのリンタンパク質などが挙げられる。

有機高分子のうち水に対する溶解度が１ｇ／１００ｇ以上の高分子を水溶性高分子と言う。具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カンテン末、グァーガム、コポリビドン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。

有機高分子のうち胃液のpHである 1．2～3．5の酸性条件下で溶けるものを胃溶性高分子、腸内のpH6～8で速やかに溶解するものは、腸溶性高分子と称する。胃溶性高分子としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなど、腸溶性高分子としては、メタクリル酸コポリマーLD（乳濁液）、メタクリル酸コポリマーS、精製セラック、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース（セラフェート）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カゼイン、ゼインなどが挙げられる。

[0021] ｐＨ調整剤とは、酸剤またはアルカリ剤を添加することにより溶液のｐＨを調節し、難溶性物質の溶解性を向上させる物質を意味する。ｐＨ調整剤は、溶解させる物質の性質に応じて適宜選択され、例えば、塩基性の難溶性物質の場合には、酸剤を添加しｐＨを酸性にすることにより溶解性を改善できることがある。

ｐＨ調整剤としては、アジピン酸、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸ナトリウム、グルコノデルタラクトン、グルコン酸カリウム、コハク酸、コハク酸一ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、L-酒石酸、L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸ナトリウム、DL-酒石酸、DL-酒石酸水素カリウム、DL-酒石酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム（無水）、炭酸ナトリウム、二酸化炭素、乳酸、乳酸ナトリウ

ム、氷酢酸、ピロリン酸二水素二ナトリウム、フマル酸、フマル酸一ナトリウム、DL-リンゴ酸、DL－リンゴ酸ナトリウム、リン酸、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸水素二ナトリウムなどが挙げられる。

好ましくは、アジピン酸、クエン酸、グルコン酸、グルコノデルタラクトン、コハク酸、L-酒石酸、DL-酒石酸、二酸化炭素、乳酸、氷酢酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、リン酸などの酸剤である。

[0022] 本発明の製剤は、特に好ましくはカゼイン、カゼインナトリウム、脱脂粉乳、ラウリル硫酸ナトリウム，テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウムから選択される溶解補助剤を含有してなる製剤である。

[0023] 「経口投与製剤」とは、経口的に投与することができる製剤を意味する。経口投与とは、製剤が胃腸管に入るように嚥下することを意味し、活性成分は主に腸管から吸収される。

経口投与製剤としては、具体的には、錠剤、カプセル剤、液剤、散剤、トローチ剤、咀嚼剤、顆粒剤、ゲル剤、フィルム剤、噴霧剤などの固形製剤ならびに液状製剤を含む。

液状製剤としては、例えば、懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤などが挙げられる。このような製剤は、軟質または硬質カプセル剤における充填剤として用いることができ、一般的には、担体として、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適当な油、ならびに１種または複数の乳化剤および／または懸濁化剤などが用いられる。また、液状製剤は、固体状の、例えば、分包された薬剤を水等に溶かすことによっても調製することができる。

[0024] 本願明細書において、「水難溶性ないし不溶性」とは、例えば、２５℃で水に対する溶解度が１００μｇ／ｍＬ未満、好ましくは１０μｇ／ｍＬ未満などであることを示す。溶解度は常法に従って測定することができる。

本願明細書において、「水溶解性が改善された」とは、絶食時ヒト小腸模

擬液であるFaSSIFに対する溶解度が向上することを言う。具体的には、比較例に対してＴ－ｔｅｓｔを行い、有意（ｐ＜０．０５）に溶解度が上昇したことを言う。「水溶解性が顕著に改善された」とは、同様に有意差検定を行い、有意（ｐ＜０．０１）に溶解度が上昇したことを言う。「水溶解性が特に顕著に改善された」とは、同様に有意差検定を行い、有意（ｐ＜０．００１）に溶解度が上昇したことを言う。

[0025] 本願明細書において、「ＡＬＫ」とは「Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ　Ｌｙｍｐｈｏｍａ　Ｋｉｎａｓｅを意味し、インスリン受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼ」をいう。

本願明細書において式（I）または特定の化学名で示される「物質」とは、所定の構造で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはプロドラッグを意味する。

本願明細書において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。本発明においてハロゲン原子が、芳香族炭素環、芳香族ヘテロ環などの置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素、塩素原子および臭素原子が挙げられる。本発明においてハロゲン原子がアルキル基、またはアルキルをその一部に含む基（アルコキシ、アルケニル、不飽和炭素環、不飽和ヘテロ環など）の置環基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘプタフルオロプロポキシ基、ノナフルオロブトキシ基、トリフルオロアセチル基、ペンタフルオロプロピオニル基、ヘプタフルオロブチリル基、ノナフルオロペンタノイル基などが挙げられる。

[0026] 「C_{1-8}アルキル基」とは、炭素数１～８の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を１個除いて誘導される１価の基である。具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル

基、２，３－ジメチルプロピル基、ヘキシル基、２，３－ジメチルヘキシル基、１，１－ジメチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基などが挙げられる。好ましくはC_{1-6}アルキル基であり、より好ましくはC_{1-5}アルキル基であり、より好ましくはC_{1-4}アルキル基であり、さらに好ましくはC_{1-3}アルキル基である。

[0027] 「置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基」とは、無置換の前記C_{1-8}アルキル基、またはアルキル基上の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル基がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基である。

[0028] 「C_{2-8}アルケニル基」は、炭素数２～８の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基のうち、少なくとも１個の二重結合（２個の隣接ＳＰ２炭素原子）を有する１価の基である。C_{2-8}アルケニル基としては、具体的には、ビニル基、アリル基、１－プロペニル基、２－プロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基（シス、トランスを含む）、３－ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。好ましくはC_{2-6}アルケニル基であり、より好ましくはC_{2-5}アルケニル基であり、より好ましくはC_{2-4}アルケニル基であり、さらに好ましくはC_{2-3}アルケニル基である。

「置換されていてもよいC_{2-8}アルケニル基」とは、無置換の前記C_{2-8}アルケニル基、またはアルケニル基上の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらには炭素原子が単結合の部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{2-8}アルケニル基である。より好ましくは、C_{2-6}アルケニル基およびC_{2-5}アルケニル基に対し、１～３置換基であり、C_{2-3}アルケニル基に対しては１～２置換基である。

[0029] 「C_{2-8}アルキニル基」は、炭素数２～８の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族

炭化水素基のうち、少なくとも１個の三重結合（２個の隣接ＳＰ炭素原子）を有する、１価の基である。具体的には、たとえば、エチニル基、１－プロピニル基、プロパルギル基、３－ブチニル基などが挙げられる。好ましくはC_{2-6}アルキニル基、より好ましくはC_{2-5}アルキニル基であり、より好ましくはC_{2-4}アルキニル基であり、さらに好ましくはC_{2-3}アルキニル基が挙げられる。

「置換されていてもよいC_{2-8}アルキニル基」とは、無置換の前記C_{2-8}アルキニル基、またはアルキニル基上の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらには炭素原子が単結合の部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{2-8}アルキニル基である。より好ましくは、C_{2-6}アルキニル基およびC_{2-5}アルキニル基に対し、１～３置換基であり、C_{2-3}アルキニル基に対しては１～２置換基である。

[0030] 「C_{3-8}シクロアルキル基」は、環状の脂肪族炭化水素基を意味し、好ましくはC_{3-6}シクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。好ましくはC_{3-6}シクロアルキル基である。

「置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基」とは、無置換の前記C_{3-8}シクロアルキル基、または前記C_{3-8}シクロアルキル基の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基である。

[0031] 「４～１０員ヘテロシクロアルキル基」とは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択された１～３個のヘテロ原子を含有し、環構成原子数４～１０個からなる飽和もしくは部分不飽和の複素環基を意味する。当該ヘテロシクロアルキル基は単環、または２環もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル基であってもよい

。具体的には、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペリジンニル基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チオモルホリノ基、イミダゾリジニル基、１，３－ジオキサジニル基、テトラヒドロピラニル基、１，３－ジオキサジニル基、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル基、１－オキサ－８－アザースピロ［４．５］デカニル基、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４，５］デカニル基などが挙げられる。好ましくは、４～８員ヘテロシクロアルキル基、より好ましくは４～６員ヘテロシクロアルキル基である。

[0032] 「置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基」とは、無置換の前記４～１０員ヘテロシクロアルキル基であるか、ヘテロシクロアルキル基上の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～４置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基である。より好ましくは、４～８員ヘテロシクロアルキル基に対し１～４置換基、４～６員ヘテロシクロアルキル基に対し１～３置換基である。置換基がオキソ基のときは、２つのオキソ基が同一の硫黄原子に結合してもよい。４級アンモニウム塩を形成するときは、窒素原子上に２つのアルキル基が結合していてもよい。

「C_{6-10}アリール基」は、１価の芳香族炭化水素環を意味する。C_{6-10}アリール基としては具体的には、たとえば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基などが挙げられる。

[0033] 「置換されていてもよいC_{6-10}アリール基」とは、無置換の前記C_{6-10}アリール基、または前記C_{6-10}アリール基の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～

３置換されていてもよいC_{6-10}アリール基である。

[0034] 「５～１４員ヘテロアリール基」は、環を構成する原子５～１４個中に１または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環の基を意味する。環は単環、またはベンゼン環または単環ヘテロアリール環と縮合した２環式ヘテロアリール基であってもよい。具体的には、たとえば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾジオキソリル基、インドリジニル基、イミダゾピリジル基などが挙げられる。好ましくは、５～６員ヘテロアリール基である。

[0035] 「置換されていてもよい５～１４員ヘテロアリール基」とは、無置換の前記５～１４員環ヘテロアリール基であるか、ヘテロアリール基上の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよい５～１４員ヘテロアリール基である。さらに好ましくは、５～６員ヘテロアリール基に対し１～３置換基または１～２置換基である。

[0036] 「C_{1-8}アルカノイル基」とは、C_{1-8}アルキルーＣ（Ｏ）ー基を意味し、C_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ｔｅｒｔーブチルカルボニル、ヘキサノイル基等があげられる。好ましくは、C_{1-6}アルカノイル基であり、さらに好ましくは、C_{1-3}アルカノイル基である。

「置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基」とは、無置換の前記C_{1-8}

アルカノイル基、またはアルカノイル基上の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基である。さらに好ましくは、C_{1-6}アルカノイル基およびC_{1-3}アルカノイル基に対し、１～２置換基を有する。

[0037] 「C_{3-8}シクロアルキルカルボニル基」とは、C_{3-8}シクロアルキルーＣ（Ｏ）ー基を意味し、C_{3-8}シクロアルキル基は前記の通りである。具体的には、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、シクロオクチルカルボニル基などが挙げられる。

「４～１０員ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、４～１０員ヘテロシクロアルキルーＣＯー基を意味し、前記４～１０員ヘテロシクロアルキルを有する。

[0038] 「C_{3-8}シクロアルキル（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基」とは、C_{3-8}シクロアルキルーNHC(O)Ｏー基またはC_{3-8}シクロアルキルーN（C_{1-8}アルキル）C(O)Ｏー基を意味し、C_{3-8}シクロアルキル基は前記の通りである。具体的には、シクロプロピルアミノカルボニルオキシ基、シクロブチルアミノカルボニルオキシ基、シクロペンチルアミノカルボニルオキシ基、シクロヘキシルアミノカルボニルオキシ基、シクロプロピル（Ｎーメチル）アミノカルボニルオキシ基、およびシクロブチル（Ｎーメチル）アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「（C_{1-8}アルキル）$_x$ーアミノカルボニル基」（式中、ｘは請求項において定義された記号を示す）とは、NH_2ーＣ（Ｏ）ー基、（C_{1-8}アルキル）ーＮーＣ（Ｏ）ー基または（C_{1-8}アルキル）$_2$ーＮーＣ（Ｏ）ー基を意味する。具体的には、Ｎーメチルアミノカルボニル基、Ｎーエチルアミノカルボニル基、Ｎーｎーブチルーアミノカルボニル基、およびＮ，Ｎージメチルアミノカルボニル基等があげられる。

[0039] 「置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_x$ーアミノカルボニル基」とは、無置換の（C_{1-8}アルキル）$_x$アミノカルボニル基、または窒素原子またはアルキル部分の少なくとも１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。

[0040] 「C_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基」は、C_{6-10}アリールＮＨＣ（Ｏ）ー基またはC_{6-10}アリールＮ（C_{1-8}アルキル）Ｃ（Ｏ）ー基を意味する。具体的には、フェニルーＮＨＣ（Ｏ）ー基、またはフェニルー（Ｎーメチル）ーアミノカルボニル基等が挙げられる。C_{6-10}アリールおよびC_{1-8}アルキルは前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニル基およびフェニル（Ｎーメチル）アミノカルボニル基等が挙げられる。

[0041] 「４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキル基が結合したカルボニル基を意味する。ここで、４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキル基（４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキル基）とは、ヘテロ原子として少なくとも１個の窒素原子を含む、環構成原子が４～１０個からなるヘテロシクロアルキル基を意味し、ヘテロシクロアルキル環中の窒素原子を介してカルボニル基に結合するものが好ましい。そのようなヘテロシクロアルキル基としては、具体的には、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリノ基、ピペラジノ基、ピペリジノ基などがあげられる。４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基としては、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基などがあげられる。

[0042] 「置換されていてもよい、４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、無置換の前記４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基、またはヘテロシクロアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分

がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基である。

[0043] 「４～１０員ヘテロシクロアルキル（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基」とは、４～１０員ヘテロシクロアルキルＮＨＣ（Ｏ）－基または４～１０員ヘテロシクロアルキルＮ（C_{1-8}アルキル）Ｃ（Ｏ）－基を意味する。具体的には、オキセタン－３－イルーアミド基および（１，１－ジオキソーテトラヒドロチオフェン－３－イル）アミド基等が挙げられる。

「１以上のオキソ基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基」とは、無置換の前記４～１０員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基であるか、ヘテロシクロアルキル部分に１以上のオキソ基が置換された基を意味する。

[0044] 「C_{6-10}アリールスルホニル基」とは、C_{6-10}アリールーＳ（Ｏ）$_2$－基を意味し、C_{6-10}アリール基は前記の通りである。具体的には、フェニルスルホニル基などがあげられる。

「５～１４員ヘテロアリールスルホニル基」とは、５～１４員ヘテロアリールーＳ（Ｏ）$_2$－基を意味し、５～１４員ヘテロアリール基は前記の通りである。具体的には、イミダゾールスルホニル基などがあげられる。

「C_{1-8}アルキルC_{6-10}アリールスルホニル基」とは、C_{1-8}アルキルーC_{6-10}アリールーＳ（Ｏ）$_2$－基を意味し、C_{1-8}アルキルおよびC_{6-10}アリール基は前記の通りである。具体的には、４－メチルーフェニルスルホニル基などがあげられる。

[0045] 「（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノ基」（式中、ｘは請求項において定義された記号を示す）とは、アミノ基、ＮＨ（C_{1-8}アルキル）基、またはＮＨ（C_{1-8}アルキル）$_2$基を意味する。具体的には、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ブチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどがあげられる。好ましくは、C_{1-3}アルキルアミノ基である。

[0046] 「置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノ基」は、無置換の（

C_{1-8}アルキル）$_x$アミノ基または窒素原子もしくはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が所定の置換基により置換された基を意味する。複数の置換基が存在するときは、各置換基は同一または異なっていてもよい。

[0047] 「C_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、C_{1-8}アルキルーC（O）－NH－基、もしくはC_{1-8}アルキルーC（O）－N（C_{1-8}アルキル）－基を意味し、C_{1-8}アルキルは前記の通りである。具体的には、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ブチルカルボニルアミノ基等があげられる。

[0048] 「置換されていてもよいC_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、無置換の前記C_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基、またはC_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基の末端のアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基である。

「C_{6-10}アリールカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、C_{6-10}アリールーC（O）－NH－基、もしくはC_{6-10}アリールーC（O）－N（C_{1-8}アルキル）－基を意味し、C_{6-10}アリール基およびC_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルカルボニルアミノ基などがあげられる。

[0049] 「置換されていてもよいC_{6-10}アリールカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、無置換の前記C_{6-10}アリールカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基、またはC_{6-10}アリールカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基のアリール部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{6-10}アリールカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基である。

「（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」（式中、ｘは請求項において定義された記号を示す）とは、NH_2C（Ｏ）ＮＨ－基、（C_{1-8}アルキル）ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－基、NH_2C（Ｏ）Ｎ（C_{1-8}アルキル）－基、または（C_{1-8}アルキル）ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（C_{1-8}アルキル）－基を意味し、C_{1-8}アルキルは前記の通りである。具体的には、アミノカルボニルー（Ｎ－メチル）アミノおよび（Ｎ－メチル）アミノカルボニルー（Ｎ’－メチル）アミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、無置換の（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基、または窒素原子またはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が所定の置換基により置換された（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基を意味する。好ましくは、フェニル基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基である。

[0050] 「（C_{1-8}アルキル）$_x$アミノスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」（式中、ｘは請求項において定義された記号を示す）とは、NH_2S（Ｏ）$_2$ＮＨ基、ＮＨ（C_{1-8}アルキル）－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ基または、Ｎ（C_{1-8}アルキル）$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ基、NH_2S（Ｏ）$_2$Ｎ（C_{1-8}アルキル）－基，ＮＨ（C_{1-8}アルキル）－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-8}アルキル）Ｎ－基，またはＮ（C_{1-8}アルキル）$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-8}アルキル）Ｎ－基，を意味し、C_{1-8}アルキルは前記の通りである。具体的には、メチルアミノスルホニルアミノ基およびジメチルアミノメチルスルホニルアミノ基が挙げられる。

[0051] 「C_{1-8}アルコキシ基」とはC_{1-8}アルキルーＯ－基を意味する。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、１－プロポキシ基、２－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｉ－ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔ－ブトキシ基、１－ペンチルオキシ基、２－ペンチルオキシ基、３－ペンチルオキシ基、２－メチルー１－ブチルオキシ基、３－メチルー１－ブチルオキシ基、２－メチルー２－ブチルオキシ基、３－メチルー２－ブチルオキシ基、２，２－ジメチ

ルー１－プロピルオキシ基、１－ヘキシルオキシ基、２－ヘキシルオキシ基、３－ヘキシルオキシ基、２－メチルー１－ペンチルオキシ基、３－メチルー１－ペンチルオキシ基、４－メチルー１－ペンチルオキシ基、２－メチルー２－ペンチルオキシ基、３－メチルー２－ペンチルオキシ基、４－メチルー２－ペンチルオキシ基、２－メチルー３－ペンチルオキシ基、３－メチルー３－ペンチルオキシ基、２，３－ジメチルー１－ブチルオキシ基、３，３－ジメチルー１－ブチルオキシ基、２，２－ジメチルー１－ブチルオキシ基、２－エチルー１－ブチルオキシ基、３，３－ジメチルー２－ブチルオキシ基、２，３－ジメチルー２－ブチルオキシ基、１－メチルーシクロプロピルメトキシ基などがあげられる。好ましくはC_{1-6}アルコキシ基、より好ましくはC_{1-5}アルコキシ基、より好ましくはC_{1-4}アルコキシ基、さらに好ましくはC_{1-3}アルコキシ基である。

[0052] 「置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基」とは、無置換のC_{1-8}アルコキシ基、またはアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基である。より好ましくは、C_{1-6}アルコキシ基およびC_{1-4}アルコキシ基に対し、１～３置換基であり、C_{1-3}アルコキシ基に対し１～２置換基である。

[0053] 「C_{1-8}アルコキシカルボニル基」とは、C_{1-8}アルキルーＯ－Ｃ（Ｏ）－基を意味し、C_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、ｉ－プロポキシカルボニル基等があげられる。好ましくはC_{1-6}アルコキシカルボニル基であり、さらに好ましくは、C_{1-3}アルコキシカルボニル基である。

[0054] 「置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル基」とは、無置換の前記C_{1-8}アルコキシカルボニル基、または、C_{1-8}アルコキシカルボニル基上の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以

上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルコキシカルボニル基のアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル基である。

[0055] 「C_{0-8}アルコキシ（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基」とは、ＨＯ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－基、C_{1-8}アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－基、ＨＯ－Ｎ（C_{1-8}アルキル）－Ｃ（Ｏ）－基、あるいはC_{1-8}アルキル－Ｎ（C_{1-8}アルキル）－Ｃ（Ｏ）－基を意味し、C_{1-8}アルコキシ基およびC_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、メトキシアミノカルボニル基、エトキシアミノカルボニル基、ｎ－プロポキシアミノカルボニル基、ｉ－プロポキシアミノカルボニル基等があげられる。好ましくはC_{1-6}アルコキシアミノカルボニル基であり、さらに好ましくは、C_{1-3}アルコキシアミノカルボニル基である。

[0056] 「置換されていてもよいC_{0-8}アルコキシ（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基」とは、無置換の前記ヒドロキシアミノカルボニル基、もしくはC_{1-8}アルコキシアミノカルボニル基、ヒドロキシ（C_{1-8}アルキル）アミノカルボニル基または、C_{1-8}アルコキシ（C_{1-8}アルキル）アミノカルボニル基のアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシアミノカルボニル基である。

[0057] 「４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｏ－基を意味し、前記４～１０員ヘテロシクロアルキルを有する。

[0058] 「置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、無置換の前記４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基、またはヘテロシクロアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基

を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基である。

[0059] 「C_{6-10}アリールオキシ基」は、C_{6-10}アリール－Ｏ－基を意味し、C_{6-10}アリール基は前記の通りである。

[0060] 「５～１４員ヘテロアリールオキシ基」とは、５～１４員ヘテロアリール－Ｏ－基を意味し、前記５～１４員ヘテロアリールを有する。具体的には、ピリミジニルオキシ基などがあげられる。

[0061] 「C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基」とは、C_{1-8}アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－基を意味し、前記C_{1-8}アルキルを有する。具体的には、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基等があげられる。

[0062] 「C_{2-8}アルケニルカルボニルオキシ基」とは、C_{2-8}アルケニル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－基を意味し、前記C_{2-8}アルケニルを有する。具体的には、２－メチル－２－ブテノイルオキシ基等があげられる。

「４～１０員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基」とは、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－基を意味し、前記４～１０員ヘテロシクロアルキルを有する。

[0063] 「（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノカルボニルオキシ基」（式中、ｘは請求項において定義された記号を示す）とは、ＮＨＣ（Ｏ）－Ｏ－基、Ｎ（C_{1-8}アルキル）Ｃ（Ｏ）－Ｏ－基、または$N(C_{1-8}\text{アルキル})_2C(O)-O-$基を意味する。具体的には、メチルアミノ－カルボニルオキシ基、エチルアミノ－カルボニルオキシ基、およびプロピルアミノ－カルボニルオキシ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノカルボニルオキシ基」とは、無置換の（C_{1-8}アルキル）$_x$アミノカルボニルオキシ基、または窒

素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。

「４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、前記４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルーＳ（Ｏ）$_2$ー基を意味する。具体的には、モルホリノースルホニル基等が挙げられる。

「置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、無置換の前記４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基であるか、４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基である。

「４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基」とは、前記４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルーＳ（Ｏ）$_2$ーＯー基を意味する。具体的には、モルホリノースルホニルオキシ基およびピペラジノースルホニルオキシ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基」とは、無置換の前記４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基であるか、４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基である。

「Ｃ$_{1-8}$アルキルスルホニルオキシ基」とは、Ｃ$_{1-8}$アルキルーＳ（Ｏ）$_2$ーＯー基を意味し、Ｃ$_{1-8}$アルキルは前記の通りである。

[0064] 「置換されていてもよいＣ$_{1-8}$アルキルスルホニルオキシ基」とは、無置換の前記Ｃ$_{1-8}$アルキルスルホニルオキシ基であるか、アルキル部分の１以上の

水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニルオキシ基である。具体的には、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基が挙げられる。

[0065] 「（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノスルホニルオキシ基」（式中、ｘは請求項において定義された記号を示す）とは、$NH_2S(O)_2O$－基、N（C_{1-8}アルキル）$S(O)_2O$－基、またはN（C_{1-8}アルキル）$_2S(O)_2O$－基を意味する。具体的には、Ｎ－メチルアミノスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0066] 「C_{1-8}アルキルチオ基」とは、C_{1-8}アルキル－Ｓ－基を意味し、C_{1-8}アルキル基は前記の通りである。例えば、メチルチオ、エチルチオ、ｎ－プロピルチオ、ｉ－プロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、ｓ－ブチルチオ、ｉ－ブチルチオ、ｔ－ブチルチオ、ｎ－ペンチルチオ、３－メチルブチルチオ、２－メチルブチルチオ、１－メチルブチルチオ、１－エチルプロピルチオ、ｎ－ヘキシルチオ、４－メチルペンチルチオ、３－メチルペンチルチオ、２－メチルペンチルチオ、１－メチルペンチルチオ、３－エチルブチルチオ、および２－エチルブチルチオなどが含まれる。好ましくは、C_{1-6}アルキルチオ基であり、さらに好ましくは、C_{1-3}アルキルチオ基である。

[0067] 「置換されていてもよいC_{1-8}アルキルチオ基」とは、無置換のC_{1-8}アルキルチオ基、またはアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルキルチオ基である。

[0068] 「C_{1-8}アルキルスルホニル基」とは、C_{1-8}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－基を意味し、C_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニ

ル基、エチルスルホニル基、ｎ－プロピルスルホニル基等があげられる。好ましくは、C_{1-6}アルキルスルホニル基、さらに好ましくはC_{1-3}アルキルスルホニル基である。

「C_{1-8}アルキルスルフィニル基」とは、C_{1-8}アルキル－Ｓ（Ｏ）－基を意味し、C_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ｎ－プロピルスルフィニル基等があげられる。好ましくは、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、さらに好ましくはC_{1-3}アルキルスルフィニル基である。

[0069] 「置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基」とは、無置換の前記C_{1-8}アルキルスルホニル基であるか、アルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基である。

「置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルフィニル基」とは、無置換の前記C_{1-8}アルキルスルフィニル基であるか、アルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルフィニル基である。

[0070] 「４～１０員ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－基を意味し、前記４～１０員ヘテロシクロアルキルを有する。

[0071] 「置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、無置換の前記４～１０員ヘテロシクロアルキルスルホニル基、またはヘテロシクロアルキル部分の１以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基

により１～３置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルスルホニル基である。

[0072] 「（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノスルホニル基」（式中、ｘは請求項において定義された記号を示す）とは、NH_2－S（O）$_2$－基、C_{1-8}アルキルアミノ－S（O）$_2$－基または（C_{1-8}アルキル）$_2$アミノ－S（O）$_2$－基を意味し、C_{1-8}アルキルは前記の通りである。具体的には、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基等があげられる。

[0073] 「置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_x$－アミノスルホニル基」とは、無置換のアミノスルホニル基、または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。

「C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、C_{1-8}アルコキシ－C（O）－NH基、またはC_{1-8}アルコキシ－C（O）－N（C_{1-8}アルキル）基を意味し、C_{1-8}アルコキシおよびC_{1-8}アルキルは前記の通りである。具体的には、メトキシカルバモイル基およびN－エチルカルボニル－N－メチルアミノ基等が挙げられる。

「置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、無置換の前記C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基または、窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が所定の置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基を意味する。好ましくは、１～３置換基で置換されたC_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基である。

「C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノスルホニル基」とは、C_{1-8}アルコキシ－C（O）－NHS（O）$_2$－基、またはC_{1-8}アルコキシ－C（O）－N（C_{1-8}アルキル）S（O）$_2$－基を意味し、C_{1-8}アルコキシおよびC_{1-8}アルキルは前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニルアミノスルホニル基およびエトキシカルボニル－N－メチルアミノスルホニル基等が挙げられる。

「C_{6-10}アリールオキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、C_{6-10}アリール－O－C（O）－NH基、またはC_{6-10}アリール－O－C（O）－N（C_{1-8}アルキル）基を意味し、C_{6-10}アリールおよびC_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルオキシカルボニルアミノ基およびN－メチル－N－フェニルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「置換されていてもよいC_{6-10}アリールオキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、無置換の前記C_{6-10}アリールオキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が所定の置換基により置換されたC_{6-10}アリールオキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{6-10}アリールオキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基である。

「C_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、C_{6-10}アリール－NH－C（O）－NH基、C_{6-10}アリール－N（C_{1-8}アルキル）－C（O）－NH基、またはC_{6-10}アリール－N（C_{1-8}アルキル）－C（O）－N（C_{1-8}アルキル）基を意味し、C_{6-10}アリールおよびC_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニルアミノ基およびフェニルアミノカルボニル（N－メチル）アミノ基等が挙げられる。

「置換されていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、無置換の前記C_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が所定の置換基により置換されたC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換さ

れていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基である。

「C_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基」とは、C_{6-10}アリール－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－基、またはC_{6-10}アリール－Ｎ（C_{1-8}アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－基を意味し、C_{6-10}アリールおよびC_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニルオキシ基およびフェニル（Ｎ－メチル）アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「置換されていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基」とは、無置換の前記C_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも１つの水素原子が所定の置換基により置換されたC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基を意味する。２以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により１～３置換されていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基である。

「C_{1-8}アルキルスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基」とは、C_{1-8}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ－基またはC_{1-8}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（C_{1-8}アルキル）－基を意味し、C_{1-8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基およびメチルスルホニル（Ｎ－メチル）アミノ基等があげられる。

「C_{2-8}アルケニルオキシ基」とは、C_{2-8}アルケニル－Ｏ－基を意味し、C_{2-8}アルケニルは前記の通りである。C_{2-8}アルケニルオキシ基の具体例としては、ビニルオキシ基、アリルオキシ基等があげられる。

[0074] 式（Ｉ）で示される物質の好ましい例としては、A^1～A^4およびA^6～A^7が炭素原子、R^3がシアノ、A^5がＮＨである物質が挙げられる。

式（Ｉ）で示される物質のさらに好ましい例としては、A^1～A^4およびA^6～A^7が炭素原子、R^3がシアノ、A^5がＮＨ、R^8が４～１０員ヘテロシクロ

アルキル基若しくはC_{3-8}シクロアルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基である物質が挙げられる。

[0075] 式（Ｉ）で示されるの物質の具体例としては、

９－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－９－プロパ－１－イニル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－シクロプロピルエチニル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６－ジメチル－８－（１－オキセタン－３－イル－ピペリジン－４－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－ブロモ－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－ブロモ－８－（４－シクロプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－クロロ－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－９－プロパ－１－イニル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６，９－トリメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－

１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－エチニル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－エチニル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチニル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－９－プロピル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
８－（１－イソプロピル－ピペリジン－４－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－

カルボニトリル；

８－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－シクロプロピル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

８－（２－ｔｅｒｔ－ブチルアミノ－エトキシ）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－エチニル－８－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－ブロモ－８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－９－プロピル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；および

９－エチニル－６，６－ジメチル－８－モルホリン－４－イル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

から選択される物質が好ましい。

[0076] 式（Ｉ）で示される物質のさらに好ましい具体例としては、（ｉ）６，６－ジメチル－８－（１－オキセタン－３－イル－ピペリジン－４－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル、（ｉｉ）８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－シクロプロピル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジ

ヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル、（ｉｉｉ）８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル、または（ｉｖ）９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルもしくはその塩が挙げられる。

[0077]（本発明に用いられる物質の製造方法）

代表的製造方法

[0078] 本発明に関わる式（Ｉ）で表される物質は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明に用いられる化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。本発明に用いられる化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造しても良い。

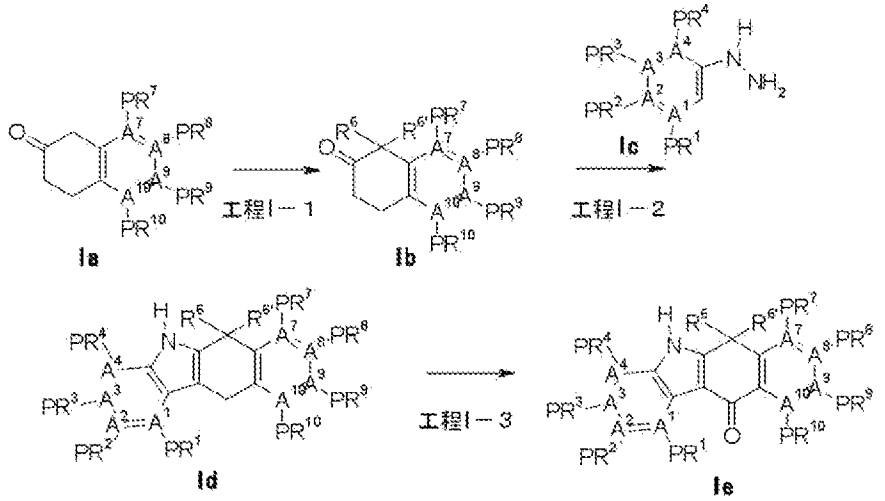
[0079] 以下の反応工程を表す式中、A^1～A^{10}およびR^1～R^{10}は式（Ｉ）において定義されたとおりである。PR^1～PR^{10}はそれぞれ、式（Ｉ）の定義におけるR^1～R^{10}と同じ定義であるかあるいは官能基修飾あるいは脱保護によって、R^1～R^{10}に変換されうる基を表す。

[0080] 以下の反応式において使用するその他の略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。

[0081] 製造方法Ｉ

式（Ｉ）においてA^5がＮ、R^5がＨの場合の骨格を構築する方法の一つである。

[化2]



（式中の記号は、前述の通りである。Pは保護基を表し、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、適当な保護基を用いて、官能基を保護、脱保護等を行うことにより、所望の化合物を製造することができる。）

[0082] 工程Ｉ－１

環状ケトン誘導体Ｉａのアルキル化工程である。当工程は環状ケトンＩａを塩基の存在下R^6および$R^{6'}$に対応するアルキル化剤と反応させることで実施可能であり、例えばＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，１１５（２３），１０６２８－３６；１９９３、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｌｅｔｔｅｒｓ，９（２４），５０２７－５０２９；２００７に記載の方法などを参考に実施可能である。反応は触媒の存在または非存在下、溶媒中、－２０℃～溶媒沸点の反応条件で行われる。R^6と$R^{6'}$が水素原子でない異なる原子団の場合の反応順序は任意に選択でき、段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。

[0083] アルキル化剤としてはＭｅＩ、ヨウ化エチル、２－ヨードプロパン、１，４－ジブロモブタン、１，１‘－オキシビス（２－ブロモエタン）などのアルキルハライド、ジメチル硫酸、メチルメタンスルホネート、メチルトシレート、メチルトリフルオロメタンスルホネートなどのスルホン酸エステルを

挙げることができ、好ましくはＭｅＩなどのアルキルハライドである。触媒としては、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートなどの相関移動触媒を挙げることができ、好ましくはテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートである。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいはｔ－ＢｕＯＫ、ｔ－ＢｕＯＮａ、ピリジン、ＴＥＡ（トリフルオロ酢酸）、ＤＩＰＥＡ（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン）、ＬＤＡ（リチウムジイソプロピルアミド）、ＬｉＨＭＤＳ（リチウムヘキサメチルジシラジド）、ｎ－ＢｕＬｉ等の有機塩基が挙げられる、好ましくは水酸化カリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｔ－ブトキシナトリウムである。溶媒としては例えばトルエン、キシレン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ＤＭＦ（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）、ＤＭＡ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド）、ＥｔＯＡｃ、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、ジクロロメタン、四塩化炭素、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、ジオキサン、アセトニトリルなど、水、メタノール、エタノールなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくは水－ＴＨＦの混合溶媒、ＴＨＦ、である。

[0084] 工程Ｉ－２

Ｆｉｓｃｈｅｒ法によるカルバゾール骨格Ｉｄの合成である。当工程は一般的には環状ケトンＩｂをヒドラジン化合物Ｉｃと酸の存在下、溶媒中あるいは酸そのものを溶媒として、０℃～溶媒沸点の反応条件で行われ、例えばＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２８（２），３２１－３；１９９１、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００８），１８（２４），６４７９－６４８１に記載の方法を参考に実施可能である。また反応速度が遅い場合、例えばＯｒｇａｎｉｃ Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００６），８（３），３６７－３７０記載の条件などを参考に塩化亜鉛触媒などを用いることも可能である。反応はフェニルヒドラゾンの生成過程とシグマトロピ

一転位の過程より成るが段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。また当工程においては原料のアリールヒドラジンの構造によっては反応成績体として位置異性体混合物を与える場合がある。これら位置異性体は分離しても混合物として次の工程に用いても使用しても良い。

[0085] 反応に用いる酸としては蟻酸、酢酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ＴＦＡ、塩酸、硫酸、ピリジニウムｐ－トルエンスルホネートなどを挙げることができ、好ましくは酢酸、硫酸、ＴＦＡである。溶媒としてはトルエン、キシレン、ＮＭＰ（Ｎ－メチルピロリドン）、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＤＭＳＯ、スルホラン、ジオキサン、ＤＭＥ（ジメトキシエタン）、ＴＦＥ（トリフルオロエタノール）、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなどおよびそれらの混合物を挙げることができる。

[0086] 工程Ｉ－３　　カルバゾール骨格Ｉｄの１１位ベンジル位における酸化の工程である。当工程は触媒の存在下または非存在下、酸化剤を溶媒中、基質に作用させることによって行われ、－２０℃～溶媒沸点の反応条件で行われる。反応条件としては例えばＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５１（１３），３８１４－３８２４；２００８に記載の方法などを参考にすることができる。

[0087] 反応に用いる酸化剤ならびに触媒としてはＤＤＱ、ｍＣＰＢＡなどの過酸、硝酸アンモニウムセリウム　（ＩＶ）　（ＣＡＮ）、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸バリウムなどの過マンガン酸塩、亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、Ｎ－ヒドロキシフタルイミドなどを単独あるいは組み合わせて使用することができ、好ましくはＤＤＱ（２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミドである。反応に用いる溶媒としては水、ｔ－ブタノール、アセトニトリル、ＴＨＦ、ジクロロメタン、酢酸エチルなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくはＴＨＦである。

[0088] 本発明において、式（Ｉ）で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸

塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

好ましくは塩酸塩、メタンスルホン酸塩、が挙げられ、より好ましくは塩酸塩である。

これらの塩は、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。

本発明において式（I）で表される化合物またはその塩は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していてもよい。ここでいう「溶媒和」とは、溶液中で溶質分子あるいはイオンがそれに隣接している溶媒分子を強く引き付け、一つの分子集団をつくる現象をいい、例えば溶媒が水であれば水和という。溶媒和物は水和物、非水和物のいずれであってもよい。非水和物としては、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

[0089] また本発明の化合物およびその塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

[0090] 本発明には、式（Ｉ）で表される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本

発明の化合物は、式（Ｉ）は１以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

[0091] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0092] また、本発明に用いられる物質には、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグも含まれる。ここで、「プロドラッグ」とは、投与後に、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式（Ｉ）の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式（Ｉ）の化合物に変換されて存在するものである。

[0093] 例えば、プロドラッグは、特定のｐＨになった時、あるいは酵素の作用によって所望の薬物形態に転化する。典型的なプロドラッグは、生体内で遊離酸を生成する化合物であり、加水分解性のエステル残基を有する化合物である。そのような加水分解性のエステル残基は、これらに限定されないが、例えば、遊離水素（例えば、式（Ｉ）中のＹがカルボキシル基を有する場合は、そのカルボキシル基中の遊離水素）がC_{1-4}アルキル基、C_{2-7}アルカノイルオキシメチル基、４～９個の炭素原子を有する１－（アルカノイルオキシ）エチル基、５～１０個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルカノイルオキシ）－エチル基、３～６個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル基、４～７個の炭素原子を有する１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル基、５～８個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル基、３～９個の炭素原子を有するＮ－（アルコキシカルボニル）アミノメチル、４～１０個の炭素原子を有する１－（Ｎ

ー（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル基、３ーフタリジル基、４ークロトノラクトニル基、γーブチロラクトンー４ーイル基、ジーＮ，Ｎー（C_{1-2}）アルキルアミノ（C_{2-3}）アルキル基（例えばＮ，Ｎージメチルアミノエチル基）、カルバモイルー（C_{1-2}）アルキル基、Ｎ，Ｎージ（C_{1-2}）アルキルカルバモイルー（C_{1-2}）アルキル基、ピペリジノ（C_{2-3}）アルキル基、ピロリジノ（C_{2-3}）アルキル基、又はモルホリノ（C_{2-3}）アルキル基で置換されているカルボキシル部分を有する残基を含む。

[0094] 本発明の製剤は、賦形剤、滑沢剤，コーティング剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0095] 賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；乳糖水和物、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等の糖または糖アルコール類：無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。好ましい賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖水和物、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0096] 本発明の製剤は、賦形剤として乳糖水和物および結晶セルロースを用いることが好ましい。ここで、乳糖水和物の使用量は、製剤１００重量部に対して、好ましくは５～６０重量部、さらに好ましくは１０～５０重量部である。また、結晶セルロースの使用量は、製剤１００重量部に対して、好ましくは５～６０重量部、さらに好ましくは１０～５０重量部である。

[0097] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。崩壊剤の具体例としては、例えばデンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビ

ドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、製剤１００重量部に対して、好ましくは０．５～２５重量部、さらに好ましくは１～１５重量部である。

[0098] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。結合剤の具体例としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース，ポビドン（ポリビニルピロリドン）、アラビアゴム末などが挙げられる。該結合剤の使用量は、製剤１００重量部に対して、好ましくは０．１～５０重量部、さらに好ましくは０．５～４０重量部である。

[0099] 滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート８０、ステアリン酸ポリオキシル４０、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく、例えば食用黄色５号（サンセットイエロー、米国の食用黄色６号）、食用赤色２号、食用青色２号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

[0100] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。

矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

流動化剤としては、流動化剤は混合末や顆粒の流動性を改善する目的で使用され，代表例としてタルクや二酸化ケイ素である軽質無水ケイ酸や含水二酸化ケイ素があげられる。ここで、軽質無水ケイ酸は、含水二酸化ケイ素（S

i02・nH20）（ｎは整数を示す）を主成分とするものであればよく、その具体例として、例えばサイリシア３２０（商品名、富士シリシア化学（株））、アエロジル２００（商品名、日本アエロジル（株））等が挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

上記した添加剤は、２種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

[0101] 本発明の固形製剤は、本発明に用いられる物質を、溶解補助剤、および薬学的に許容される担体と共に混合後、汎用的な製法により固形製剤を製造することができる。好ましくは以下の製造法にしたがって製造される。

１）本発明に用いられる物質を、添加剤群Ａから選ばれる添加剤、賦形剤、崩壊剤，滑沢剤などの添加剤と共に混合後、カプセルに充てん，あるいは圧縮成形することによって、本発明の固形製剤を製造する。

２）本発明に用いられる物質を、添加剤群Ａから選ばれる添加剤、賦形剤、結合剤などの添加剤と共に混合した後、溶媒（例えば精製水やエタノール、またはその混合液など）を添加あるいは噴霧しながら造粒する。得られる造粒物に、適量の滑沢剤、必要に応じて崩壊剤などを加えて混合後、カプセルに充てん、あるいは圧縮成形することによって、本発明の固形製剤を製造する。

３）本発明に用いられる物質を、添加剤群Ａから選ばれる添加剤，賦形剤などの添加剤と共に混合した後、結合剤と必要に応じて他の添加剤を溶媒（例えば精製水やエタノール、またはその混合液など）に分散または溶解して得られる液を添加あるいは噴霧しながら造粒する。得られる造粒物に、適量の

滑沢剤，必要に応じて崩壊剤など加えて混合後、カプセルに充てん、あるいは圧縮成形することによって、本発明の固形製剤を製造する。

[0102] 錠剤から、さらに適当なコーティング剤を用いて、糖衣コーティング錠あるいはフィルムコーティング錠を得ることも可能である。

糖衣基剤としては、例えば白糖、エリスリトール等の糖あるいは糖アルコールが用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる１種または２種以上を併用してもよい。

コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

[0103] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーＬ〔オイドラギットＬ（商品名）、エボニックデグサ社〕、メタアクリル酸コポリマーＬＤ〔オイドラギットＬ－３０Ｄ５５（商品名）、エボニックデグサ社〕、メタアクリル酸コポリマーＳ〔オイドラギットＳ（商品名）、エボニックデグサ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーＲＳ〔オイドラギットＲＳ（商品名）、エボニックデグサ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットＮＥ（商品名）、エボニックデグサ社〕などのアクリル酸系高分子；酢酸セルロースなどが挙げられる。

[0104] 上記したコーティング基剤は、その２種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

コーティング剤には、溶出速度調節のための水溶性物質、可塑剤等を必要に応じて加えても良い。水溶性物質としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性高分子類やマンニトール等の糖アルコール類、白糖や無水マルトース等の糖類、ショ糖脂肪酸エステルやポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム等の界面活性剤類等から選択される１種以上を用いることができる。可塑剤としてはアセチル化モノグリセリド、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セバシン酸ジブチル、セバシン酸ジメチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリブチル、アジピン酸ジブチル、オレイン酸、オレイノール等から選択される１種以上を用いることができる。

[0105] また、錠剤を前記コーティング層でコーティングする方法としては、一般的な方法を用いることができ、例えば、パンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法、流動転動コーティング法が挙げられる。さらに、このような方法に用いられるコーティング液は、前記コーティング基剤と、前記タルクと、溶媒（好ましくは、エタノール又はエタノール及び水の混合物）とを混合することにより得られる。そして、このようなコーティング液の固形分濃度としては、このようなコーティング液の全体質量に対して５～１５質量％の範囲であることが好ましい。

[0106] これらの方法は、開示した本発明に用いられる物質を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

本発明に用いられる物質は、優れたＡＬＫ阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫など）、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠種、甲状腺

癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色種、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、精巣癌、前立腺癌のような種々の癌などの疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。さらに本発明の化合物は、固形癌の浸潤・転移の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。さらに本発明に用いられる物質は、ＡＬＫと関連するその他の疾患、例えばうつ、または認知機能障害の予防剤または治療剤としても有効である。

[0107] 本発明の医薬組成物を、ＡＬＫ阻害剤、増殖性疾患の治療剤又は予防剤、あるいは、うつ、または認知機能障害として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的（静脈内的、筋肉内的、皮下的）、槽内的、膣内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的（点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム）投与および吸入（口腔内または鼻スプレー）などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

好ましくは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤などによる経口投与である。

上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。本発明の医薬組成物を、ＡＬＫ阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤あるいはうつ、または認知機能障害として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。

[0108] 本発明の医薬組成物を、ＡＬＫ阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤あるいはうつ、または認知機能障害として使用する場合、本発明

の化合物又はその塩または溶媒和物の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者（温血動物、特に人間）に対して、一般に有効な量は、有効成分（式（Ｉ）で表される本発明の化合物）として、経口剤の場合、一日につき体重１ｋｇ当たり好ましくは０．００１～１０００ｍｇ、さらに好ましくは体重１ｋｇ当たり０．０１～３００ｍｇであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは１～８００ｍｇの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重１ｋｇ当たり好ましくは０．００１～１０００ｍｇ、さらに好ましくは体重１ｋｇ当たり０．０１～３００ｍｇである。これを１日１回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

[0109] また、本発明の医薬組成物には、他の化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤または分子標的薬などを配合させてもよい。

[0110] 例えば、該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、白金製剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタードーＮーオキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。「白金製剤」としては、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチンなどが挙げられる。「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、６ーメルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタ

ラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、５－ＦＵ系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフール、ＵＦＴ、ドキシフルリジン、カルモフール、ガロシタビン、エミテフールなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフール、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。トポイソメラーゼＩ阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アントラサイクリン系抗癌薬（塩酸ドキソルビシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシンなど）、アクチノマイシンＤ、アクチノマイシンＣ、マイトマイシンＣ、クロモマイシンＡ３、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンなどが挙げられる。「植物由来抗癌剤」としては、例えば、ビンカアルカロイド系抗癌薬（硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシンなど）、タキサン系抗癌薬（パクリタキセル、ドセタキセルなど）、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、ビノレルビンなどが挙げられる。

[0111] 該「ホルモン療法剤」としては、例えば、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）が挙げられ、なかでもプレドニゾロンが好ましい。

[0112] 該「免疫療法剤（ＢＲＭ）」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、リンホトキシン、ＢＣＧワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドＫ、プロコダゾールなどが挙げられる。

[0113] 該「分子標的薬」は「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」等を含み、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が２０,０００以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) ＥＧＦ (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、ＥＧＦ、ハレグリン（ＨＥＲ２リガンド）など〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、ＩＧＦ (insulin-like growth factor) －１、ＩＧＦ－２など〕、(3) ＦＧＦ (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性ＦＧＦ、塩基性ＦＧＦ、ＫＧＦ (keratinocyte growth factor)、ＦＧＦ-１０など〕、(4) ＶＥＧＦ (vascular endothelial growth factor)、(5) その他の細胞増殖因子〔例、ＣＳＦ (colony stimulating factor)、ＥＰＯ (erythropoietin)、ＩＬ－２ (interleukin-2)、ＮＧＦ(nerve growth factor)、ＰＤＧＦ (platelet-derived growth factor)、ＴＧＦβ (transforming growth factorβ)、ＨＧＦ (hepatocyte growth factor)、など）などがあげられる。

[0114] 該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、ＥＧＦ受容体、ハレグリン受容体（ＨＥＲ２）、インシュリン受容体、ＩＧＦ受容体、ＦＧＦ受容体－１またはＦＧＦ受容体－２、ＨＧＦ受容体（ｃ－ｍｅｔ）、ＶＥＧＦ受容体、ＳＣＦ受容体（ｃ－ｋｉｔ）などがあげられる。該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン（ＨＥＲ２抗体）、ＧＬＥＥＶＥＣ（ｃ－ｋｉｔ、ａｂｌ阻害薬）、Ｉｒｅｓｓａ（ＥＧＦ受容体阻害薬）などがあげられる。

また、一つの薬剤で複数の細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤や、細胞増殖因子よって発せられる細胞内の情報を遮断する薬剤も含まれる。

前記の薬剤の他に、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナ

トリウム、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミンＤ類など）、血管新生阻害薬、α－ブロッカー（例、塩酸タムスロシンなど）なども用いることができる。

上記した中でも、併用薬としては、白金錯体（例、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチンなど）、タキサン系薬剤（例、パクリタキセル、ドセタキセル）、トポイソメラーゼＩ阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、ビノレルビン、ゲムシタビン、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシンＣ）、分子標的薬（例、ＶＥＧＦ阻害剤）などが好ましい。また、これら薬剤の併用療法と併用して用いることもできる。例えば、シスプラチンとビンブラスチンとマイトマイシンＣ、シスプラチンとビノレルビン、シスプラチンとパクリタキセル、シスプラチンとゲミシタビン、カルボプラチンとパクリタキセル、等の併用療法に組み合わせた併用が挙げられる。

[0115] 本発明の固形製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の固形製剤および併用薬剤を、これらを含む単一の製剤として投与対象に投与してもよい。例えば、3～６ヵ月にわたり、複数の薬を組み合わせて点滴注射する多剤併用療法や、約2年間にわたって経口剤を服用する方法などがある。

[0116] また、既に散らばってしまっているがん細胞を抑え、転移による再発を防ぐためや、手術範囲を小さくする目的で、手術施行前に「化学療法」などの術前補助療法を行うこともある。

[0117] さらには、手術や放射線などの局所的治療だけでは充分でなく、残っているがん細胞の発育を抑え、転移による再発を防ぐために、「化学療法」などの術後補助療法が行われることもある。

[0118] さらには、併用する抗がん剤は、がん細胞と同時に正常な細胞にも作用し、それが副作用となって現れる。代表的な副作用には、消化器粘膜の障害による吐き気、嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢あるいは便秘、味覚異常、骨髄の障害による白血球・赤血球・血小板の減少・脱毛、免疫力の低下などがあ

り、これらを抑制するための副作用軽減薬を併用することもできる。例えば、吐き気を効果的に抑える制吐剤（例、グラニセトロン塩酸塩）や、骨髄障害の回復を早める薬（例えば、エリスロポイエチン、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ）等が挙げられる。

[0119] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の固形製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、固形製剤１重量部に対し、併用薬剤を０．０１ないし１００重量部用いればよい。

実施例

[0120] 以下に参考例、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

ＮＭＲ解析ＪＥＯＬ社製ＪＮＭ－ＥＸ２７０（２７０ＭＨｚ）あるいは同社製ＪＮＭ－ＧＳＸ４００（４００ＭＨｚ）、Ｖａｒｉａｎ社製４００ＭＲ（４００ＭＨｚ）を用いて行ない、ＮＭＲデータは、ｐｐｍ（ｐａｒｔｓ ｐｅｒ ｍｉｌｌｉｏｎ）（δ）で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

質量スペクトルＪＥＯＬ社製ＪＭＳ－ＤＸ３０３あるいは同社製ＪＭＳ－ＳＸ／ＳＸ１０２Ａを用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータ（ＬＣ－ＭＳ）Ｗａｔｅｒｓ社製９９６－６００Ｅ勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス（ｍｉｃｒｏｍａｓｓ社製ＺＭＤ）あるいはＷａｔｅｒｓ社製２５２５勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス（ｍｉｃｒｏｍａｓｓ社製ＺＱ）を用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記表のいずれかを用いた。

[表1]

分析条件	装置	使用カラム	カラム温度	移動相、グラジエント	流速 (mL/min)	検出波長
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D.x50mm, 5um	Room Temp.	TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total
U	ZQ	WAKOsil 3C18 AR,(和光) 4.6mmI.D x 30mm	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 90/10(0.2 min) => 5/95(3.1min) => 5/95(1.4min)	2.0	210-400nm PDA total
W	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D.x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H2O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total

市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは２０～２５℃程度の範囲をいう。全ての非水性反応は窒素あるいはアルゴン雰囲気下で無水溶媒中実施した。減圧下濃縮あるいは溶媒留去は、ロータリーエバポレータを用いた。

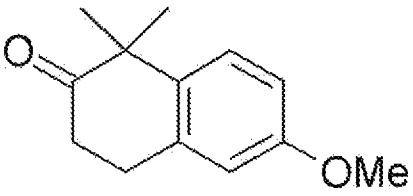
[0121] 以下に、本発明に用いられる式（Ｉ）で示される物質の製造例を示す。

（参考例１）

化合物Ｊ２

６－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン

[化3]



化合物Ｂ１の合成法と同様の条件（７－メトキシ－３、４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン（化合物Ａ１、２０９ｇ、１．１８ｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート（４０ｇ、０．１１８ｍｏｌ）およびヨウ化メチル（１６２ｇ、２．６０ｍｏｌ）をＴＨＦ（５００ｍｌ）に室温にて懸濁し、攪拌しながら５０％水酸化カリウム水溶液（４００ｇ）を５分かけて加えた。内温が急激に上昇し環流が起こるが内温上昇が止まった後、攪拌を４５分続け、反応液を蒸留水１Ｌで希釈しＣＰＭＥ　１．５Ｌで２回抽出した。合わせた有機層を洗浄し（蒸留水１Ｌｘ３）、無水

硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をＭｅＯＨ１Ｌ及び蒸留水　５００ｍｌから再結晶し、化合物Ｂ１（７－メトキシ－１、１－ジメチル－３、４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン）を無色針状結晶（１７７ｇ、７３％）として得た。）で、６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オンとヨードメタンより、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２０５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

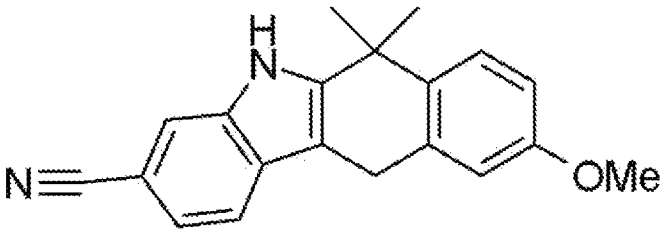
ＨＰＬＣ保持時間：　１．５４分　（分析条件Ｓ）

[0122]（参考例２）

化合物Ｊ３－１

９－メトキシ－６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化4]



化合物Ｅ２－１の合成と同様の条件（６－ブロモ－７－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン（７．８９ｇ、２７．８５ｍｍｏｌ）と３－ヒドラジノ－ベンゾニトリル（４．４５ｇ、１．２等量）をＴＦＡ（２５０ｍＬ）に溶解し、１００℃で２時間攪拌した。減圧濃縮によりＴＦＡを除去した後に、残渣に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５００ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で撹拌し析出した固体を濾別した。濾液を減圧濃縮することにより化合物Ｅ２－２（９－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－１－カルボニトリル）との混合物として、化合物Ｅ２－１（９－ブロモ－８－メトキシ－

６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（黄白色粉末、２．６５ｇ）を得た。）で、化合物Ｊ２と３－ヒドラジノ－ベンゾニトリルより、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

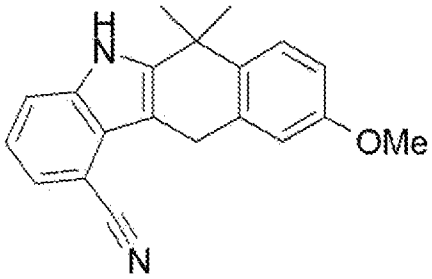
ＨＰＬＣ保持時間：　２．７３分　（分析条件Ｓ）

[0123]（参考例３）

化合物Ｊ３－２

９－メトキシ－６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－１－カルボニトリル

[化5]



化合物Ｊ３－１合成の際の副生成物として、化合物Ｊ３－２を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

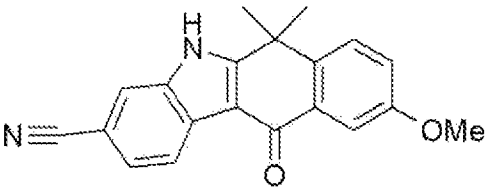
ＨＰＬＣ保持時間：　２．６７分　（分析条件Ｓ）

[0124]（製造例１）

化合物Ｊ４

９－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化6]



化合物Ａ４の合成法と同様の条件で、化合物Ｊ３－１、Ｊ３－２（混合物）より標題化合物を合成した。^{1}H-NMR（DMSO-D_6）δ：12.79（1H, s），8.33（

1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 3.87 (3H, s), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

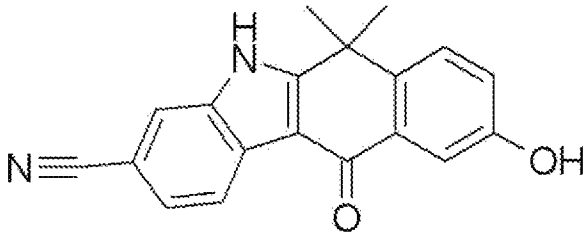
ＨＰＬＣ保持時間：　２．２５分　（分析条件Ｓ）

[0125]（製造例２）

化合物Ｊ５

９－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化7]



化合物Ａ６の合成法と同様の条件で、化合物Ｊ４より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12.75 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 8.01 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 1.72 (6H, s).

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

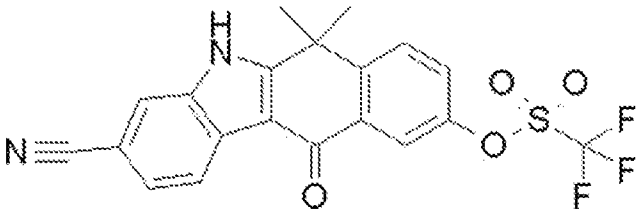
ＨＰＬＣ保持時間：　１．７５分　（分析条件Ｓ）

[0126]（製造例３）

化合物Ｊ６

トリフルオローメタンスルホン酸　３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－９－イル　エステル

[化8]



化合物Ｂ１の合成法と同様の条件で、化合物Ｊ５より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12.95 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.15 (2H,m), 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

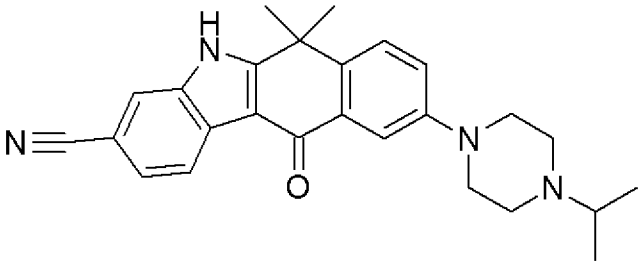
ＨＰＬＣ保持時間：　２．７５分　（分析条件Ｓ）

[0127]（製造例４）

化合物Ｊ７－４

<u>９－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル</u>

[化9]



化合物Ｂ２－１０　の合成法と同様の条件（トリフルオロメタンスルホン酸　３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル　エステル（化合物Ｂ１、３０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を１、４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶解し、チオモルホリン　１，１－二酸化物（１９ｍｇ、２等量）、Pd_2dba_3（６．３ｍｇ、０．１等量）、ＢＩＮＡＰ（８．６ｍｇ、０．２等量）、K_3P

O_4（２９ｍｇ、２等量）を加え、１００℃で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、化合物Ｂ２－１０（８－（１，１－ジオキソチオモルホリノ）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（白色粉末、２．１ｍｇ、７％）を得た。）で、化合物Ｊ６と１－イソプロピル－ピペラジンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-d_6) δ: 12.80 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 (1H, s), 7.66 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.21 (4H, br), 2.66 (5H, m), 1.72 (6H, s), 1.02 (6H, d, J = 6.3 Hz).

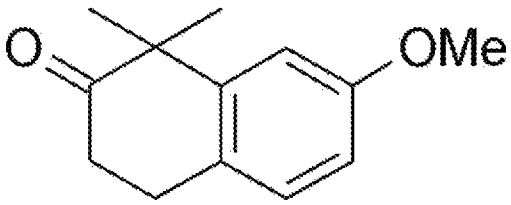
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．３８分　（分析条件Ｓ）

[0128]（参考例４）

化合物Ａ２　７－メトキシ－１、１－ジメチル－３、４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン

[化10]



７－メトキシ－３、４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン（化合物Ａ１、２０９ｇ、１．１８ｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート（４０ｇ、０．１１８ｍｏｌ）およびヨウ化メチル（１６２ｇ、２．６０ｍｏｌ）をＴＨＦ（５００ｍｌ）に室温にて懸濁し、攪拌しながら５０％水酸化カリウム水溶液（４００ｇ）を５分かけて加えた。内温が急激に上昇し環流が起こるが内温上昇が止まった後、攪拌を４５分続け、反応液を蒸留水１Ｌで希釈しＣＰＭＥ　１．５Ｌで２回抽出した。合わせた有

機層を洗浄し（蒸留水１Ｌｘ３）、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をＭｅＯＨ　１Ｌ及び蒸留水　５００ｍｌから再結晶し、標題化合物を無色針状結晶（１７７ｇ、７３％）として得た。

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (6 H, s), 2.65 (2H, t, 12Hz),3.02 (2H, t, 12Hz), 3.79 (3H, s), 6.74 (1H, m),6.87 (1H, m),7.24 (1H, m).

LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

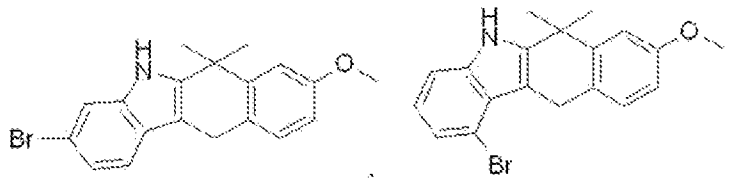
[0129]（参考例５）

化合物Ａ３－１、化合物Ａ３－２

３－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール

１－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール

[化11]



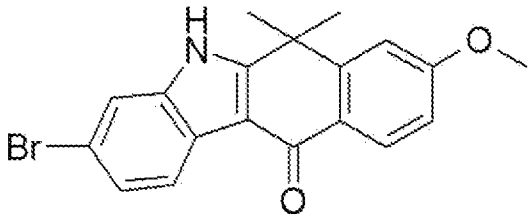
７－メトキシ－１、１－ジメチル－３、４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン（化合物Ａ２、６６．２ｇ、３２４ｍｍｏｌ）および３－ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩（７１．０ｇ、３１８ｍｍｏｌ）をＡｃＯＨ（３５０ｍｌ）に溶解し６時間環流攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、標題化合物Ａ３－１、Ａ３－２の混合物として、粗生成物を得た。

[0130]（製造例５）

化合物Ａ４

３－ブロモ－８－メトキシ－６、６－ジメチル－５、６－ジヒドロベンゾ［ｂ］カルバゾール－１１－オン

[化12]



上記で得られた粗生成物（Ａ３－１、Ａ３－２の混合物）をＴＨＦ（４５０ｍｌ）と蒸留水（５０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、ＤＤＱ（１１５ｇ、５０９ｍｍｏｌ）を一度に加え、１時間室温にて攪拌した。反応混合物をＣＰＭＥ　３Ｌで希釈し、有機層を０．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１Ｌで３回、蒸留水１Ｌで２回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下５００ｍｌまで濃縮し、析出した生成物をろ集後、少量のＣＰＭＥで洗浄し、標題化合物を黄色結晶（４８ｇ、４０％）として得た。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.73 (6 H, s), 3.90 (3H, s), 7.06-7.09 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 8.09-8.17 (2H, m),12.32 (1H, br.s).

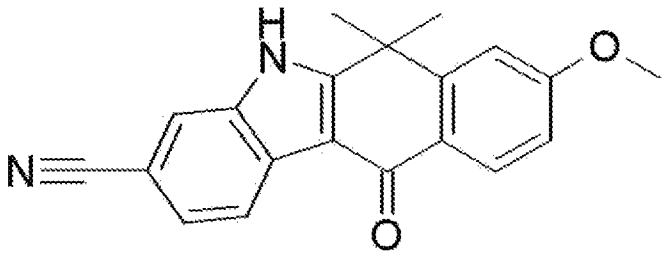
LCMS: m/z 370、372 $[M+H]^+$

[0131] （製造例６）

化合物Ａ５－２

８－メトキシ－６、６－ジメチル－１１－オキソ－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化13]



３－ブロモ－８－メトキシ－６、６－ジメチル－５、６－ジヒドロベンゾ［ｂ］カルバゾール－１１－オン（化合物Ａ４、１０．４５ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）およびシアン化第一銅（５．０ｇ、５０．２ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（

１００ｍｌ）に溶解し１７０℃にて１７時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル　５００ｍＬおよび蒸留水２００ｍＬに懸濁し、不溶物をセライトろ過で除き、酢酸エチル（３００ｍＬｘ２）で洗浄した。有機層をＥＤＴＡ２ナトリウム塩水溶液２００ｍＬで１回、飽和食塩水２００ｍＬで２回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、生成物を少量のＣＰＭＥで懸濁洗浄し、標題化合物を無色結晶（６．５８ｇ、７３％）として得た。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.71 (6 H, s), 3.89 (3H, s), 7.07-7.09 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.58-7.60 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.14-8.16 (1H, m),8.30-8.32 (1H, m), 12.32 (1H, br.s),

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

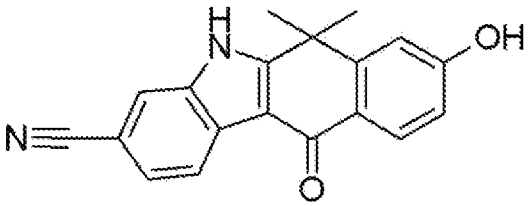
ＨＰＬＣ保持時間：　２．５６分　（分析条件Ｕ）

（製造例７）

化合物Ａ６

８－ヒドロキシ－６、６－ジメチル－１１－オキソ－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化14]



８－メトキシ－６、６－ジメチル－１１－オキソ－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ａ５－２、６．５８ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を、ピリジン塩酸塩（２５．０ｇ）に溶解し、１７０℃にて１３時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル　４００ｍＬおよび蒸留水４００ｍＬで分配し、水層を酢酸エチル４００ｍＬで更に１回抽出した。合わせた有機層を蒸留水１００ｍＬで２回、飽和食塩水１００ｍＬで１回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下濃縮し生成物を少量のＣＰＭＥで懸濁洗浄し、標題化合物を無色結晶（５．９１

ｇ、９３％）として得た。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.73 (6 H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.57-7.59 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.04-8.06 (1H, m),8.29-8.31 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.66 (1H, br.s),

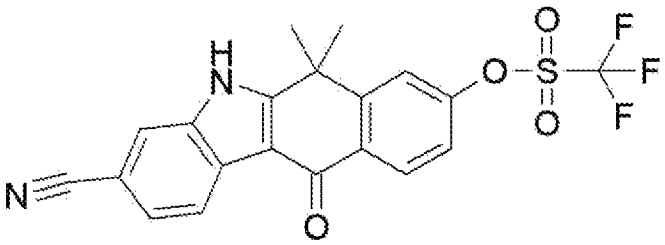
LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

（製造例８）

化合物Ｂ１

トリフルオローメタンスルホン酸　３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル　エステル

[化15]



８－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ａ６、５５０ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）をピリジン（１８ｍＬ）に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸（０．７５８ｍｌ、３等量）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的物（白色粉末、６４１ｍｇ、８１％）を得た。

^{1}H-NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ: 12.89 (1H, br. s), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 8.1, 0.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.5, 0.7 Hz), 7.65-7.60 (2H,m). 1.76 (6H,s)

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

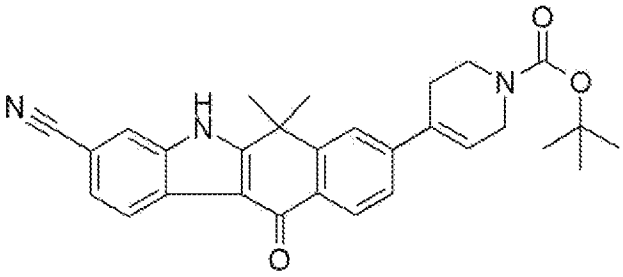
ＨＰＬＣ保持時間：　３．１０分　（分析条件Ｕ）

（製造例９）

化合物Ｂ２－２２－１

４－（３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステル

［化16］



トリフルオロメタンスルホン酸　３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル　エステル（化合物Ｂ１、７．８０ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６．１１ｇ、１９．８ｍｍｏｌ、１．１等量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（６３０ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ、０．０５等量）、炭酸ナトリウム（５．７１ｇ、５３．９ｍｍｏｌ、３．０等量）にＤＭＥ（１２５ｍｌ）と水（２５ｍｌ）を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を５回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下８０℃で２時間撹拌した後、室温まで冷却し、水（２５０ｍｌ）を加えてさらに３０分間撹拌した。析出物を濾取し、水（５０ｍｌ）で洗浄した。さらにＣＨ$_3$ＣＮ（５０ｍｌ）で洗浄し、目的物（灰色粉末、７．５４ｇ、９０％）を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

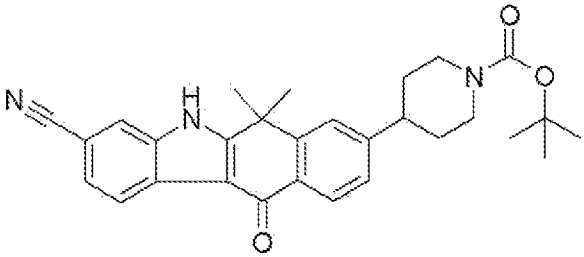
ＨＰＬＣ保持時間：　２．９０分　（分析条件Ｓ）

（製造例１０）

化合物Ｂ３－１３－１

４－（３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステル

［化17］



４－（３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステル（化合物Ｂ２－２２－１、１６．２ｇ、３４．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（８００ｍｌ）とメタノール（２３０ｍｌ）に溶解し、１０ｗｔ％Ｐｄ／Ｃ（３．２ｇ）を加えて水素雰囲気下１９時間撹拌した。固体をセライトでろ過し、ＴＨＦ／メタノール＝４／１の混合溶媒４００ｍｌで溶出した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル４００ｍｌに溶解させ、これを１％－Ｎ－アセチルシステイン水溶液、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して標題化合物（白色粉末、１４．０ｇ、８６％）を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

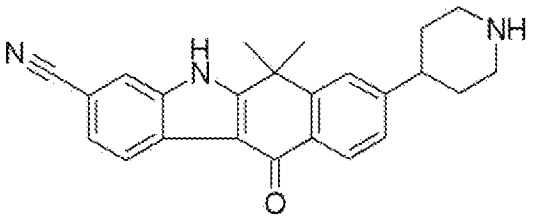
ＨＰＬＣ保持時間：　２．８８分　（分析条件Ｓ）

（製造例１１）

化合物Ｂ３－１３－２

６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－ピペリジン－４－イル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化18]



化合物Ａ８－１の合成法と同様の条件（４－（３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（化合物Ａ７－１、３５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）にＴＨＦ（０．５ｍＬ）、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えた後、室温で化合物Ａ７－１が消失するまで攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を陰イオン交換樹脂ＰＬ　ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ™　ＰＬ－ＨＣＯ３　ＭＰを用いて脱塩し、化合物Ａ８－１（３７ｍｇ、７６％）を得た。）で、化合物Ｂ３－１３－１より標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

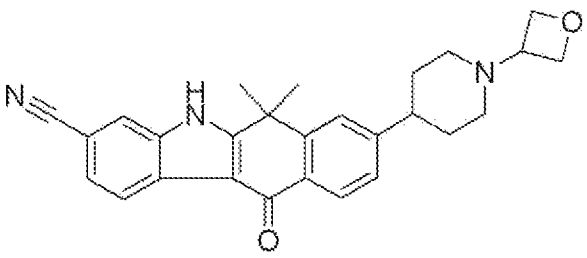
ＨＰＬＣ保持時間：　１．３０分　（分析条件Ｓ）

（製造例１２）

化合物Ｂ４－８

６，６－ジメチル－８－（１－オキセタン－３－イル－ピペリジン－４－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化19]



化合物Ｂ３－３２の合成法と同様の条件（化合物Ｂ２－２９：８－ホルミル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ

［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル（３０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液に、モルホリン（６μｌ、１．５当量）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（８１ｍｇ、２．０当量）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物をろ別した後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、化合物Ｂ３－３２（６，６－ジメチルー８ーモルホリンー４ーイルメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル）（１９ｍｇ、５０％）を得た。）で、化合物Ｂ３－１３－２とオキセタンー３ーオンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.74 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9Hz), 8.13 (1H, d, 7.9Hz), 8.00 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.8Hz), 7.40 (1H, d, 7.9Hz), 4.56 (2H, t, 6.7Hz), 4.46 (2H, t, 6.1Hz), 3.46-3.39 (1H, m), 2.85-2.82 (2H, m), 2.71-2.64 (1H, m), 1.92-1.86 (2H, m), 1.82-1.79 (4H, m), 1.77 (6H, s)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．５３分　（分析条件Ｓ）

化合物Ｂ４－８硫酸塩

６，６－ジメチルー８－（１－オキセタンー３－イルーピペリジンー４－イル）－１１－オキソー６，１１－ジヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリルをＤＭＡ５容および２規定硫酸１．４容の混液に８０℃にて溶解した。室温に冷却後アセトン１５容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し６，６－ジメチルー８－（１－オキセタンー３－イルーピペリジンー４－イル）－１１－オキソー６，１１－ジヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル硫酸塩を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.81 (1H, s), 10.26 (1H、br.s)、8.33 (1H, d, 8.3Hz), 8.21 (1H, d, 8.3Hz), 8.04 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.63 (1H, d, 8.3Hz), 7.41 (1H, d, 8.3Hz), 4.85-4.70 (4H, m), 4.50-4.40 (1H,

br.s), 3.60-3.00(6H, br.m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Ｂ４－８塩酸塩

Ｂ４－８をジメチルスルホキシド５容および塩酸水溶液（６規定）０．４１容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水３．７容およびアセトニトリル１．３容の混液を加えた。室温にて一昼夜撹拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｂ４－８一塩酸塩を得た。

Ｂ４－８メシル酸塩

Ｂ４－８をジメチルスルホキシド４容およびメシル酸水溶液（２規定）１．２容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水０．１容および酢酸エチル５容を加えた。室温にて一昼夜撹拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｂ４－８一メシル酸塩を得た。

Ｂ４－８Ｌ－酒石酸塩

Ｂ４－８および重量比０．８１倍量のＬ－酒石酸をテトラヒドロフラン１０容および水２容に８０℃にて溶解した。溶解液にエタノール３０容を加えた。室温にて一昼夜撹拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｂ４－８　０．５Ｌ－酒石酸塩を得た。得られたＢ４－８　０．５Ｌ－酒石酸塩をジェットミルで粉砕した。

Ｂ４－８リン酸塩

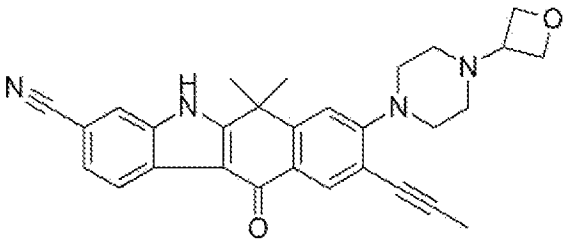
Ｂ４－８をN、N－ジメチルアセトアミド１４容およびリン酸水溶液（2規定）５．９容に加熱還流にて溶解した。溶解液にエタノール４３容を加えた。室温にて一昼夜撹拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｂ４－８一リン酸塩を得た。得られたＢ４－８一リン酸塩をジェットミルで粉砕した。

[0132] （製造例１３）

化合物Ｆ５－２２

６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－９－プロパ－１－イニル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化20]



化合物Ｅ４－２－１（９－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ｅ３－１－１、５０ｍｇ、　０．１３ｍｍｏｌ）、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．６４ｍｇ、０．０５当量）、ＸＰｈｏｓ（９．０５ｍｇ、０．１５当量）、炭酸セシウム（１８５ｍｇ、４．５当量）、３－メチル－１－ブチン－１－オール（１８．６μｌ、１．５当量）をアセトニトリルに溶解し、８５℃で２時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をＨＰＬＣで精製し、化合物Ｅ４－２－１（９－（３－ヒドロキシ－３－メチル－ブタ－１－イニル）－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（茶色固体、２１．３ｍｇ、４２％）を得た。）の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ４－３とプロピンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (1H, s), 4.70-4.77 (2H, m), 4.62-4.68 (2H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.38-3.45 (4H, m), 2.54-2.61 (

4H, m), 2.10 (3H, s), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

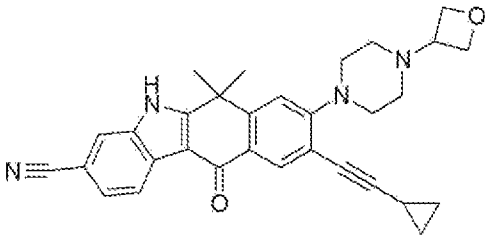
ＨＰＬＣ保持時間：　１．９０分　（分析条件Ｕ）

[0133] （製造例１４）

化合物Ｆ５－２５

９－シクロプロピルエチニル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化21]



化合物Ｅ４－２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ４－３とエチニルシクロプロパンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.74 (1 H, br.s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.62-7.58 (1 H, m), 7.21 (1 H, s), 4.62-4.57 (2 H, m), 4.51-4.47 (2 H, m), 3.53-3.48 (1 H, m), 3.34 (4 H, m), 2.46 (4 H, m), 1.76 (6 H, s), 1.64-1.58 (1 H, m), 0.97-0.89 (2 H, m), 0.76-0.70 (2 H, m)

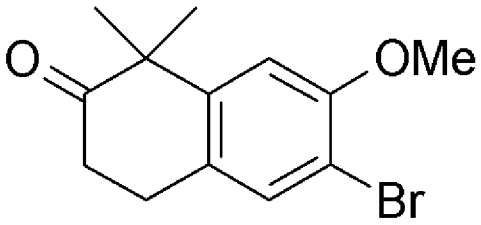
LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

[0134] （参考例６）

化合物Ｅ１

６－ブロモ－７－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン

[化22]



７－メトキシー１，１－ジメチルー３，４－ジヒドロー１Ｈ－ナフタレン－２－オン（化合物Ａ２、２．０ｇ、９．７９１ｍｍｏｌ）をCH_3CN（４０ｍＬ）に溶解し、ＮＢＳ（１．９２ｇ、１．１等量）を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液に水（４０ｍＬ）に注ぎ、析出した固体を濾取することで標題化合物（白色粉末、２．５５ｇ、９２％）を得た。

^{1}H-NMR (270MHz、$CDCl_3$) δ: 7.36 (1H, s), 6.84 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.42 (6H, s).

LCMS: m/z 283、285 $[M+H]^+$

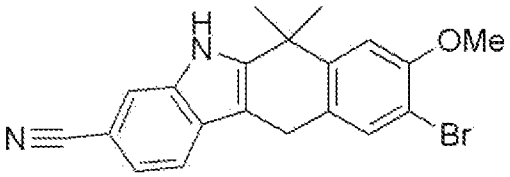
ＨＰＬＣ保持時間：　２．６７分　（分析条件Ｓ）

[0135]（参考例７）

化合物Ｅ２－１

<u>９－ブロモ－８－メトキシー６，６－ジメチルー６，１１－ジヒドロー５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾールー３－カルボニトリル</u>

[化23]



６－ブロモ－７－メトキシー１，１－ジメチルー３，４－ジヒドロー１Ｈ－ナフタレン－２－オン（化合物Ｅ１、７．８９ｇ、２７．８５ｍｍｏｌ）と３－ヒドラジノーベンゾニトリル（４．４５ｇ、１．２等量）をＴＦＡ（２５０ｍＬ）に溶解し、１００℃で２時間攪拌した。減圧濃縮によりＴＦＡを除去した後に、残渣に飽和$NaHCO_3$水溶液（５００ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した

。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で撹拌し析出した固体を濾別した（化合物Ｅ２－２）。濾液を減圧濃縮することによりＥ２－２との混合物として、表題化合物（黄白色粉末、２．６５ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８１、３８３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

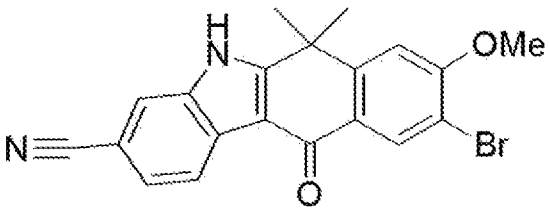
ＨＰＬＣ保持時間：　３．０３分　（分析条件Ｓ）

（製造例１５）

化合物Ｅ３－１－１

９－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化24]



化合物Ａ４の合成法と同様の条件で、化合物Ｅ２－１より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-D_6) δ: 12.82 (1H, s), 8.30 (2H, s+d), 8.03 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.49 (1H, s), 4.04 (3H, s), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 [M+H]$^+$

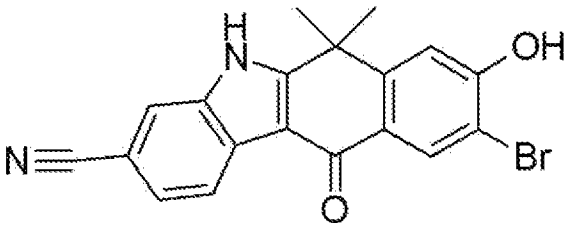
ＨＰＬＣ保持時間：　２．７７分　（分析条件Ｓ）

[0136] （製造例１６）

化合物Ｅ３－２

９－ブロモ－８－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化25]



９－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ｅ３－１－１、１．０ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＭｅ（６８３ｍｇ、５等量）、１－ドデカンチオール（３．０ｍＬ，５等量）を加え、１６０℃で１時間攪拌した。反応液を０．５Ｎ塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にＭｅＯＨを加え、溶け残った固体を濾取することで標題化合物（黄色粉末、１．８８ｇ、６５％）を得た。

^{1}H-NMR (400MHz、DMSO-d_6) δ: 12.77 (1H, s), 11.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 381,383 $[M+H]^+$

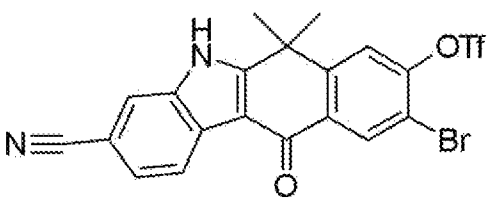
ＨＰＬＣ保持時間：　２．４０分　（分析条件Ｓ）

[0137]（製造例１７）

化合物Ｆ２

<u>トリフルオローメタンスルホン酸　９－ブロモ－３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル　エステル</u>

[化26]



化合物Ｂ１の合成法と同様の条件で、化合物Ｅ３－２より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-d_6) δ: 12.99 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 8.17 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.67 (1 H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 513,515 $[M+H]^+$

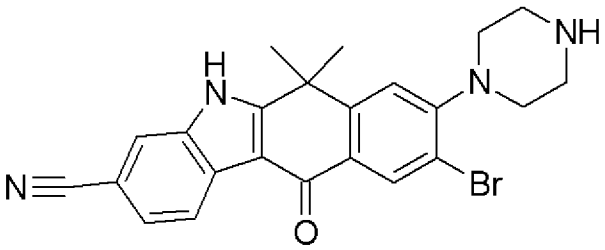
ＨＰＬＣ保持時間：　３．１３分　（分析条件Ｓ）

[0138] （製造例１８）

化合物Ｆ３－９

９－ブロモ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－ピペラジン－１－イル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化27]



化合物Ｂ２－１の合成法と同様の条件（トリフルオロメタンスルホン酸３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル　エステル（化合物Ｂ１、４０ｍｇ、０．０９２１ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１ｍｌ）に溶解し、１－イソプロピルピペラジン（２３６ｍｇ、２０等量）を加えた。これを１２０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｂ２－１（８－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（白色粉末、１２．８ｍｇ、３４％）を得た。）で、化合物Ｆ２とピペラジンより、標題化合物を合成した。

1H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.30-8.24 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.63-7.58 (1H, m

), 7.37 (1H, s), 3.10-3.01 (4H, m), 2.91-2.85 (4H,m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 449、451 $[M+H]^+$

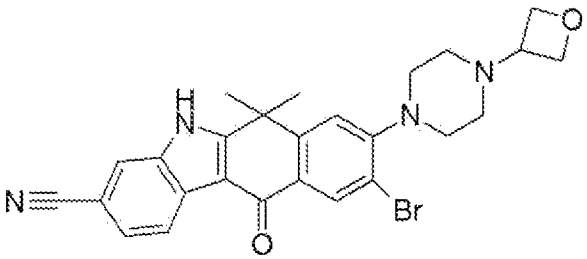
ＨＰＬＣ保持時間：　１．４５分　（分析条件Ｓ）

（製造例１９）

化合物Ｆ４－３

９－ブロモ－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化28]



化合物Ｂ３－３２と同様の条件で、化合物Ｆ３－９と１－オキセタン－３－オンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-d_6) δ: 12.83 (1H, br.s), 8.31-8.32 (1H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.48 (1H, s), 4.59 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 4.48 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.52 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.12-3.25 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 505、507 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４５分　（分析条件Ｓ）

化合物Ｆ４－３の塩酸塩

９－ブロモ－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルをＤＭＳＯおよび６Ｎ塩酸１．０５

等量を加え溶解した。凍結乾燥後２５％含水エタノールより結晶化し９－ブロモ－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル一塩酸塩を得た。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-d_6) δ: 12.91 (1H、br.s)、11.70(1H、br.s)、8.32-8.29(2H, m)、8.04(1H, s),7.64-7.62(1H, m)、7.52(1H、s)、4.89-4.62(4H,br.m)、3.66-3.39(1H、m)、3.31-3.05(8H, br.m)、1.81 (6H、s)

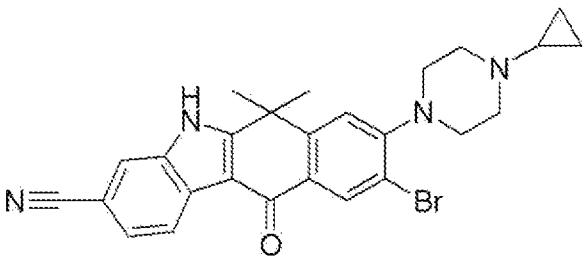
LCMS: m/z 505、507 $[M+H]^+$

[0139] （製造例２０）

化合物Ｆ４－９

<u>９－ブロモ－８－（４－シクロプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル</u>

[化29]



化合物Ｂ３－３２と同様の条件で、化合物Ｆ３－９と（１－エトキシ－シクロプロポキシ）－トリメチル－シランより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-D_6) δ: 8.22-8.30 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, s), 3.30(1H, d, J = 5.8 Hz), 3.11 (4H, s), 2.75 (4H, s), 1.75 (6H, s), 0.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 0.34 (2H, d, J = 5.8 Hz)

LCMS: m/z 489,491 $[M+H]^+$

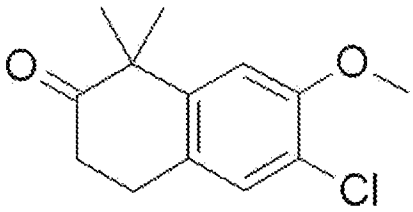
ＨＰＬＣ保持時間：　１．６８分　（分析条件Ｓ）

[0140] （参考例８）

化合物Ｉ１－１

６－クロロ－７－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン

[化30]



７－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン（化合物Ａ２、３．３７ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）をCH_3CN（８２ｍＬ）に溶解し、ＮＣＳ（２．４２ｇ、１．１等量）を加え、９０℃で１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧濃縮することにより目的物（黄色油状物質、４．４５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (1H, s), 6.85 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.00 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.42 (6H, s).

LCMS: m/z 239 $[M+H]^+$

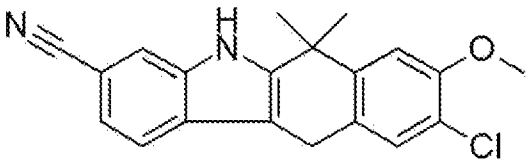
ＨＰＬＣ保持時間：　２．８０分　（分析条件Ｕ）

[0141]（参考例９）

化合物Ｉ１－２

９－クロロ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化31]



６－クロロ－７－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ナフタレン－２－オン（化合物Ｉ１－１、４．４５ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）と３－ヒドラジノベンゾニトリル（２．６３ｇ、１．２等量）をＴＦＡ（９１ｍＬ）に溶解し、９０℃で３時間攪拌した。減圧濃縮によりＴＦＡを除

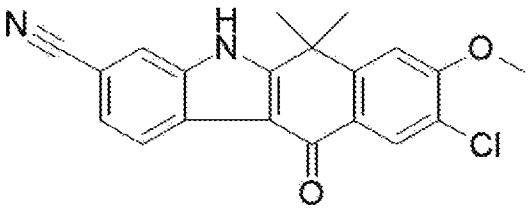
去した後に、残渣に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で撹拌し析出した固体を濾別した。濾液を減圧濃縮することによりＩ１－３との混合物として、目的物（赤色粉末、６．４６ｇ）を得た。

[0142] （製造例２１）

化合物Ｉ３

９－クロロ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化32]



化合物Ａ４の合成法と同様の条件で、化合物Ｉ１－２より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.79 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.00-8.02 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.51 (1H, s), 4.03 (3H, s), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

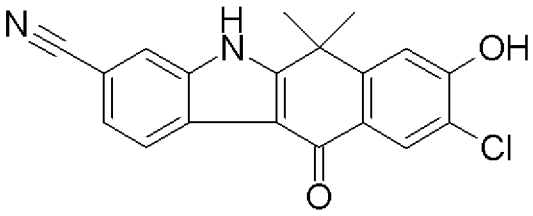
ＨＰＬＣ保持時間：　２．８７分　（分析条件Ｕ）

[0143] （製造例２２）

化合物Ｉ４

９－クロロ－８－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化33]



化合物Ｅ３－２の合成法と同様の条件（９－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ｅ３－１－１、１．０ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＭｅ（６８３ｍｇ、５等量）、１－ドデカンチオール（３．０ｍＬ，５等量）を加え、１６０℃で１時間攪拌した。反応液を０．５Ｎ塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にＭｅＯＨを加え、溶け残った固体を濾取することで化合物Ｅ３－２（９－ブロモ－８－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（黄色粉末、１．８８ｇ、６５％）を得た。）で、化合物Ｉ３より標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

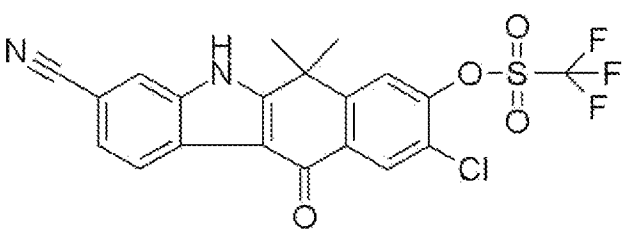
ＨＰＬＣ保持時間：　２．４７分　（分析条件Ｕ）

[0144]（製造例２３）

化合物Ｉ５

トリフルオローメタンスルホン酸　９－クロロ－３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル　エステル

[化34]



化合物Ｂ１の合成法と同様の条件で、化合物Ｉ４より標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

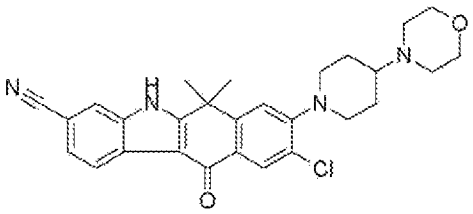
ＨＰＬＣ保持時間：　３．４０分　（分析条件Ｕ）

（製造例２４）

化合物Ｉ６－４

９－クロロ－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化35]



化合物Ｂ２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｉ５と４－ピペリジン－４－イル－モルホリンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.75 (1H, s), 8.28 (1H, d, 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 3.55-3.62 (4H, m), 3.47-3.56 (4H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.52-1.66 (2H, m)

LCMS: m/z 489 [M+H]$^{+}$

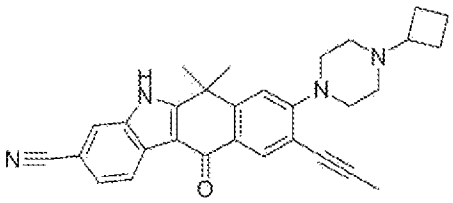
ＨＰＬＣ保持時間：　１．９７分　（分析条件Ｕ）

[0145] （製造例２５）

化合物Ｆ５－４４

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－９－プロパ－１－イニル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化36]



化合物Ｅ４－２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ４－１０よりプロピンガス雰囲気下で、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.71 (1 H,s), 8.30 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.06 (1 H, s),8.00 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.20 (1 H, s), 2.75-2.83 (1 H, m), 2.40-2.48 (4 H, m), 2.11 (3 H, s), 1.97-2.06 (2 H, m), 1.76 (6 H, s), 1.62-1.71 (2 H, m)

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．８０分　（分析条件Ｗ）

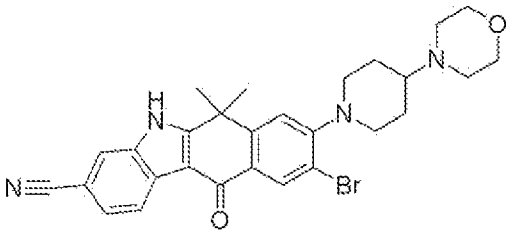
[0146] ［実施例２８２］

（製造例２６）

化合物Ｆ３－１１

<u>９－ブロモ－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル</u>

[化37]



化合物Ｂ２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ２と４－ピペリジン－４－イルモルホリンより、標題化合物を合成した。

１Ｈ－ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－Ｄ$_6$）　δ：　８．３０－８．２４　（２Ｈ，ｍ），　８．００　（１Ｈ，　ｓ），　７．５９　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ），　７．４２　（１Ｈ，　ｓ），　３．６６－３．４５

（６Ｈ，　ｍ），　２．８０　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　１１．１　Ｈｚ），　２．３８－２．２８　（１Ｈ，　ｍ），　１．９６－１．８７　（２Ｈ，　ｍ），　１．７５　（６Ｈ，　ｓ），　１．６６－１．５６　（２Ｈ，　ｍ）

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３３、５３５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

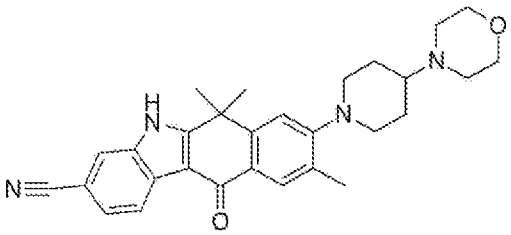
ＨＰＬＣ保持時間：　１．５３分　（分析条件Ｓ）

（製造例２７）

化合物Ｆ５－５１

６，６，９－トリメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

［化38］



化合物Ｆ５－４７の合成法と同様の条件（窒素雰囲気下、９－ブロモ－８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ｆ４－１０、５０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）のＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍｌ）溶液に、トリメチルボロキシン（１２ｍｇ、０．１当量）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（３９ｍｇ、０．２当量）、炭酸カリウム（４１ｍｇ、３．０当量）を加え、１００℃で２４時間攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、化合物

Ｆ５－４７（８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６，９－トリメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（２５ｍｇ、５８％）を得た。）で、化合物Ｆ３－１１より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.70 (1 H, br.s), 8.33-8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.61-7.58 (1 H, m), 7.28 (1 H, s), , 3.60 (4 H, m), 3.32-3.26 (2 H, m), 2.79-2.69 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 1.95-1.90 (2 H, m), 1.74 (6 H, s), 1.65-1.52 (2 H, m),

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

化合物Ｆ５－５１のメタンスルホン酸塩

６，６，９－トリメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルをＤＭＳＯおよび２Ｎメタンスルホン酸１．０５等量を加え溶解した。凍結乾燥後エタノールより結晶化し６，６，９－トリメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルメタンスルホン酸塩を得た。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.72(1H、br.s)、9.60(1H、br.s)、8.33-8.31(1H、d、9.8Hz)、8.01(1H、s)、7.99(1H、s)、7.61-7.59(1H、m)、7.31 (1H、s)、4.07-4.04 (2H、m)、3.73-3.67(2H、m)、 3.55-3.40(8H、m)、3.32-3.26(1H、m)、2.70-2.60(2H、m)、2.34(3H、s)、2.30(3H、s)、1.95-1.90 (2 H、m)、1.75(6H、s)

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Ｆ５－５１塩酸塩

Ｆ５－５１をジメチルスルホキシド５容および塩酸（６規定）０．３７容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物にエタノール５容加えた。析

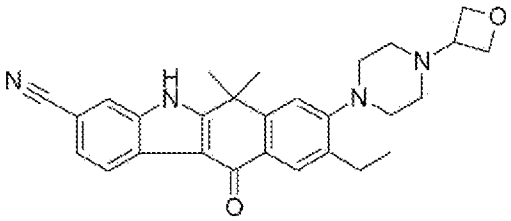
出した結晶をろ過、乾燥し、Ｆ５－５１塩酸塩を得た。

[0147] （製造例２８）

化合物Ｆ６－４

９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化39]



化合物Ｂ３－１３－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ５－１６より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (400MHz、DMSO-d_6) δ: 12.70 (1H, br. s), 8.29 (1H, d, 8.0 Hz), 8.03-7.94 (2H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.38 (1H, s), 4.59-4.47 (4H, m), 3.53-5.47 (1H, m), 3.03-2.97 (2H, m), 2.73-2.62 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.29-1.98 (3H, m)LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．９２分　（分析条件Ｕ）

化合物Ｆ６－４の塩酸塩

９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルをＤＭＳＯおよび６Ｎ塩酸１．０５等量を加え溶解した。凍結乾燥後２５％含水エタノールより結晶化し９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル一塩酸塩を得た。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-d_6) δ: 12.83 (1H、br.s)、11.59(1H、br.s)、8.33-8

.31(1H、m)、8.09(1H、s),8.02(1H、s)、7.63-7.61(1H、m)、7.39(1H、s)、4.91-4.60(4H,br.m)、3.58-3.40(1H、m)、3.31-3.05(8H, br.m)、2.73(2H、q、、J=7.3)、1.81(6H、s)、1.29(3H、t、J=7.3)

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Ｆ６－４メシル酸塩

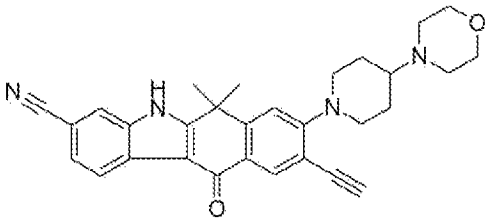
Ｆ６－４をジメチルスルホキシド５容およびメシル酸水溶液（２規定）１．２容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水３．８容およびエタノール１．３容の混液を加えた。析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｆ６－４メシル酸塩を得た。

[0148] （製造例２９）

化合物Ｆ５－４９

９－エチニル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化40]



化合物Ｆ５－４３の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ３－１１より標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．９０分　（分析条件Ｕ）

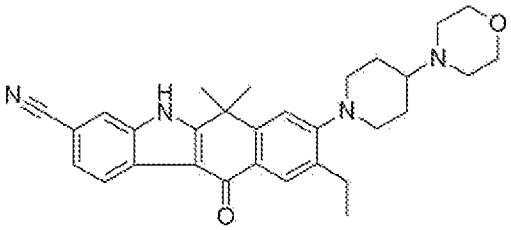
（製造例３０）

化合物Ｆ６－２０

９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ

］カルバゾール－３－カルボニトリル

［化41］



化合物Ｂ３－１３－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ５－４９より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (400MHz、DMSO-D_6) δ: 12.70 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, s), 3.64-3.57 (4H, m), 3.27-3.18(2H, m), 2.82-2.66 (4H, m), 2.39-2.28 (1H ,m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.69-1.53 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．９８分　（分析条件Ｕ）

化合物Ｆ６－２０の塩酸塩

９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルをメチルエチルケトン１０容、水４容および酢酸３容の混液に６０℃にて溶解した。溶解液に塩酸（２規定）１容を滴下した。６０℃にて３０分撹拌後、エタノール２５容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル一塩酸塩を得た。得られた９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル一塩酸塩をジェットミルで

粉砕した。

^{1}H-NMR (400MHz、DMSO-D_6) δ: 12.78(1H,s)、10.57(1H、br.s)、8.30(1H、J = 8.4 Hz)、8.05(1H,s)、7.99(1H,s)、7.59(1H、d、J = 7.9 Hz)、7.36(1H、s)、4.02-3.99(2H、m)、3.84-3.78(2H、m)、3.51-3.48(2H、m)、3.15-3.13(1H、s)、2.83-2.73(2H、s)、2.71-2.67(2H、s)、2.23-2.20(2H、m)、1.94-1.83(2H、m)、1.75(6H,s)、1.27(3H、t、J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Ｆ６－２０メシル酸塩

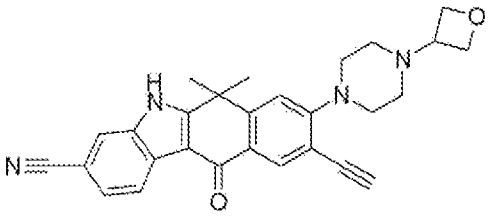
Ｆ６－２０をジメチルアセトアミド３３容に９０℃にて溶解した。溶解液にメシル酸水溶液（２規定）１．２容、酢酸エチル１６８容を加え、４時間攪拌した。析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｆ６－２０－メシル酸塩を得た。得られたＦ６－２０－メシル酸塩をジェットミルで粉砕した。

[0149] （製造例３１）

化合物Ｆ５－１６

９－エチニル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化42]



化合物Ｆ５－４３の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ４－３より、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-D_6) δ: 12.77 (1H, br.s), 8.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.27 (1H, s), 4.59 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 4.51 (1H, s), 4.49 (2H, dd, J

= 6.6, 6.6 Hz), 3.51 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.35-3.43 (4H, m), 2.43-2.50 (4H, s), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

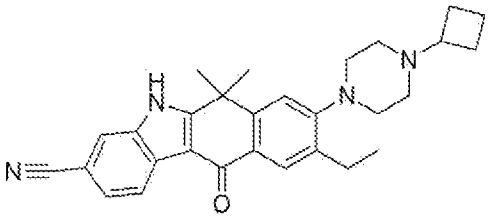
ＨＰＬＣ保持時間：　１．４０分　（分析条件Ｓ）

[0150]（製造例３２）

化合物Ｆ６－１７

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化43]



化合物Ｂ３－１３－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ５－４３より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)　δ: 12.80 (1 H,s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.10 (1 H, s),8.02 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.38 (1 H, s), 3.78-3.88 (1 H, m), 3.79-3.89 (1 H, m), 3.48-3.54 (2 H, m), 3.40-3.47 (2 H, m), 3.30-3.39 (2 H, m), 3.02-3.24 (4 H, m), 2.73 (2 H, q, 7.3 Hz), 2.30-2.41 (2 H, m), 2.17-2.26 (2 H, m), 1.71-1.86 (8 H, m), 1.29 (3 H, t, 7.3 Hz)

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．７６分　（分析条件Ｗ）

化合物Ｆ６－１７のメタンスルホン酸塩

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カル

バゾールー３ーカルボニトリルをＤＭＦ６容に室温にて溶解しメタンスルホン酸水溶液（２Ｍ）１．０５等量を滴下した。この溶液をアセトニトリル６０容中に滴下し析出した固体を、ろ過、乾燥し８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー９ーエチルー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリルーメタンスルホン酸塩を得た。

^{1}H-NMR (400MHz、DMSO-D_6) δ: 12.75(1H,s)、8.31(1H、J = 8.4 Hz)、8.07(1H,s)、8.01(1H,s)、7.59(1H、d、J = 7.9 Hz)、7.38(1H、s)、3.58-2.84(10H、m)、2.71(2H、q、J = 7.5 Hz)、2.34(3H、s)、2.20-2.04(4H、m)、1.76-1.68(8H,m)、1.26(3H、t、J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 453 $[M+H]^+$

Ｆ６－１７塩酸塩

Ｆ６－１７をジメチルスルホキシド５容および塩酸（６規定）０．３９容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水４．０容およびエタノール１．３容の混液を加えた。析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｆ６－１７塩酸塩を得た。

Ｆ６－１７マレイン酸塩

Ｆ６－１７に重量比０．３８倍量のマレイン酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド１０容に８０℃にて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトン５．８容および水５．８容の混液を滴下し、室温で撹拌した。さらに水を３．５容滴下し、析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｆ６－１７マレイン酸塩を得た。

Ｆ６－１７ Ｌー酒石酸塩

Ｆ６－１７に重量比０．５１倍量のＬー酒石酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド６容に８０℃にて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトニト

リル３７容を滴下した。一昼夜室温にて攪拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｆ６－１７酒石酸塩を得た。得られたＦ６－１７酒石酸塩をジェットミルで粉砕した。

Ｆ６－１７クエン酸塩

Ｆ６－１７に重量比０．５０倍量のクエン酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド６容に８０℃にて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトニトリル１２容を滴下した。析出した結晶をろ過、乾燥しＦ６－１７クエン酸塩を得た。得られたＦ６－１７クエン酸塩をジェットミルで粉砕した。

Ｆ６－１７リンゴ酸塩

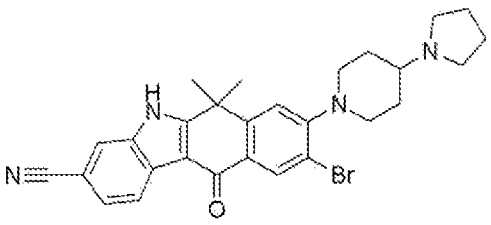
Ｆ６－１７に重量比０．４６倍量のＬ－リンゴ酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド８容に８０℃にて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトニトリル６２容を滴下した。析出した結晶をろ過、乾燥しＦ６－１７リンゴ酸塩を得た。

[0151] （製造例３３）

化合物Ｆ３－２

９－ブロモ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化44]



化合物Ｂ２－１と同様の条件で、化合物Ｆ２と４－ピロリジン－１－イル－ピペリジンより、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１７，５１９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

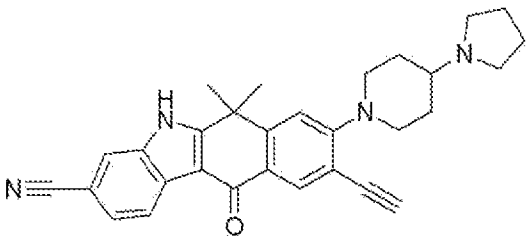
ＨＰＬＣ保持時間：　１．７０分　（分析条件Ｓ）

（製造例３４）

化合物Ｆ５－４

９－エチニル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

［化45］



化合物Ｅ４－２－１、Ｅ４－２－２（９－（３－ヒドロキシ－３－メチル－ブタ－１－イニル）－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ｅ４－２－１、２１．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、水素化ナトリウム（３．２ｍｇ、１．５当量）をＴＨＦに溶解し、５０℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、減圧濃縮して得られた残渣をＨＰＬＣで精製し、化合物Ｅ４－２－２（９－エチニル－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（茶色固体、９．６ｍｇ、３１％）を得た。）の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ３－２より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270MHz、DMSO-D_6) δ: 8.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.24 (1H, s), 4.50 (1H, s), 3.70-3.83 (2H, m), 3.34-3.48 (1H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.51-1.74 (6H, m).

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

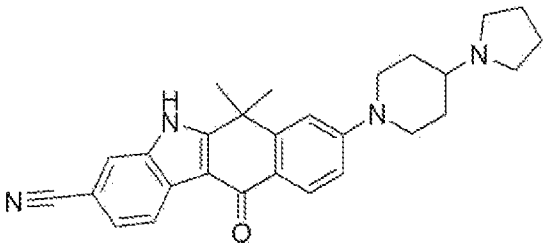
ＨＰＬＣ保持時間：　１．６０分　（分析条件Ｓ）

[0152]（製造例３５）

化合物Ｂ２－４

６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化46]



化合物Ｂ２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｂ１と４－ピロリジン－１－イル－ピペリジンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.30 (1H, d, 8.1Hz), 8.01 (1H, d, 8.7Hz), 7.97 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6Hz), 7.20 (1H, s), 3.94-3.90 (2H, m), 3.30-3.28 (4H, m), 2.95 (2H, t, 11.8Hz), 2.24-2.20 (1H, m), 1.95-1.91 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.70-1.66 (4H, m), 1.54-1.52 (2H, m)

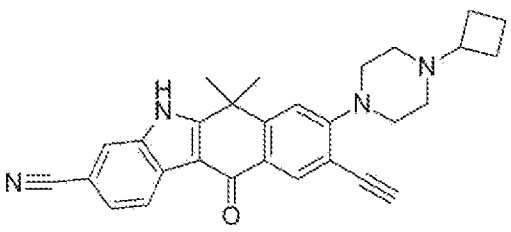
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

[0153]（製造例３６）

化合物Ｆ５－４３

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－エチニル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化47]



窒素雰囲気下、９－ブロモ－８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ｆ４－１０、２００ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（８ｍｌ）懸濁液に、エチニルトリイソプロピルシラン（２６８ｍｇ、３．０当量）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル　（Ｘｐｈｏｓ）（３９ｍｇ、０．２当量）、Ｐｄ（$CH_3CN)_2Cl_2$（１１ｍｇ、０．１当量）、炭酸セシウム（５１８ｍｇ、４．０当量）を加え、加熱還流条件下で反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－９－［（トリイソプロピルシラニル）－エチニル］－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（１７９ｍｇ、７４％）を得た。

得られた化合物（１７９ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍｌ）溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの１ＭＴＨＦ溶液（７１０μｌ）を加え、反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを注ぎ、蒸留水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールと蒸留水の混合溶媒で洗浄し、標題化合物（６７ｍｇ、９２％）を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)　δ: 12.85 (1 H,s), 8.31 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.20 (1 H, s),8.03 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.35 (1 H, s), 4.62 (1 H, s), 3.94-4.03 (2 H, m), 3.79-3.89 (1 H, m), 3.48-3.54 (2 H, m), 3.27-3.38 (2 H, m), 2.96-3.16 (2 H, m), 2.30-2.41 (2 H, m), 2.16-2.26 (2 H, m), 1.72-1.85 (8 H, m)

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

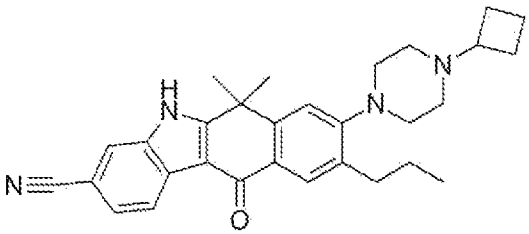
ＨＰＬＣ保持時間：　２．６９分　（分析条件Ｗ）

[0154]（製造例３７）

化合物Ｆ６－１８

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－９－プロピル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化48]



化合物Ｂ３－１３－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ５－４４より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)　δ：12.69 (1 H,s), 8.31 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1 H, s),7.99 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.39 (1 H, s), 2.92-3.02 (4 H, m), 2.75-2.84 (1 H, m), 2.65 (2 H, t, 7.3 Hz), 2.38-2.48 (4 H, m), 1.96-2.06 (2 H, m), 1.78-1.87 (2 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.62-1.73 (4 H, m), 0.97 (3 H, t, 7.3 Hz)

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

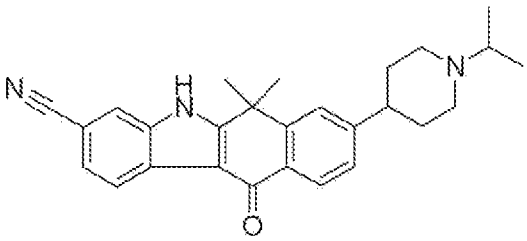
ＨＰＬＣ保持時間：　２．９６分　（分析条件Ｗ）

[0155]（製造例３８）

化合物Ｂ４－７

８－（１－イソプロピル－ピペリジン－４－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化49]



化合物Ｂ３－３２の合成法と同様の条件で、化合物Ｂ３－１３－２とアセトンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.77 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9Hz), 8.13 (1H, d, 7.9Hz), 8.01 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.1Hz), 7.39 (1H, d, 9.8Hz), 2.93 (2H, d, 11.0Hz), 2.77-2.71 (1H, m), 2.67- 2.62 (1H, m), 2.25 (2H, t, 10.1Hz), 1.80-1.73 (10H, m), 1.02 (6H, d, 6.7 Hz)

LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

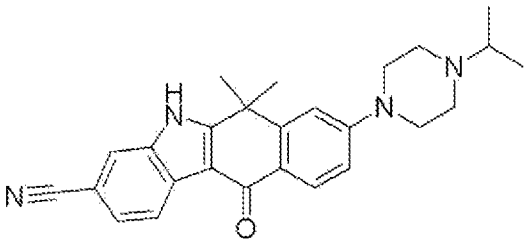
ＨＰＬＣ保持時間：　１．６０分　（分析条件Ｓ）

[0156] （製造例３９）

化合物Ｂ２－１

８－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化50]



トリフルオロメタンスルホン酸　３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル　エステル（化合物Ｂ１、４０ｍｇ、０．０９２１ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１ｍｌ）に溶解し、１－イソプロピルピペラジン（２３６ｍｇ、２０等量）

を加えた。これを１２０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後ＨＰＬＣで精製し、目的物（白色粉末、１２．８ｍｇ、３４％）を得た。

^{1}H-NMR(270 MHz, DMSO-d_6) δ：8.30 (1H, d, 8.1Hz), 8.03 (1H, d, 8.6Hz), 7.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6Hz), 7.21 (1H, s), 7.04 (1H, d, 9.1Hz), 3.40-3.37 (4H, m), 2.73-2.65 (1H, m), 2.61-2.58 (4H, m), 1.75 (6H, s), 1.02 (6H, d, 6.6Hz)

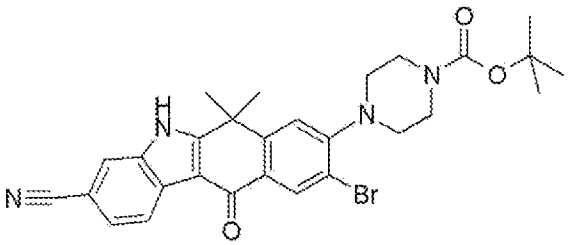
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

[0157] （製造例４０）

化合物Ｆ３－１０

４－（９－ブロモ－３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル）－ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステル

[化51]



化合物Ｂ２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ２とピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４９、　５５１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

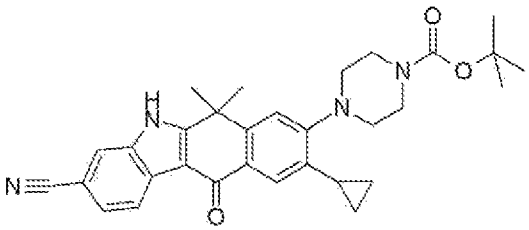
ＨＰＬＣ保持時間：　４．６１分　（分析条件Ｗ）

[0158] （製造例４１）

化合物Ｆ５－１５－１

４－（３－シアノ－９－シクロプロピル－６、６－ジメチル－１１－オキソ－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イル）－ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステル

[化52]



化合物Ｅ４－７－１の合成法と同様の条件（９－ブロモ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ｅ３－１－１、３００ｍｇ、０．７５９ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２８２ｍｇ、０．９１１ｍｍｏｌ、１．２等量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（２６．６ｍｇ、０．０３７９ｍｍｏｌ、０．０５等量）、炭酸ナトリウム（２４１ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、３．０等量）にＤＭＥ（５ｍｌ）と水（１ｍｌ）を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を５回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下８０℃で８０分撹拌した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（２６．６ｍｇ、０．０３７９ｍｍｏｌ、０．０５等量）を加え、８０℃でさらに２０分撹拌した。室温まで冷却した後、水と酢酸エチルを加えて不溶物をセライトで濾去した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して化合物Ｅ４－７－１（４－（３－シアノ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－９－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステル）（灰色粉末）を粗生成物として得た。）で、化合物Ｆ３－１０とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題の化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ：8.55(1H、s)、 8.28-8.25(1H、 m)、 7.98-7.95(1H、m)、 7.62(1H、 s)、 7.32(1H、 s)、3.56-3.53(4h、 m)、3.09-3.07(4H、 m)、 2.22-2.18(1H、m)、 1.73(6H、 br s)、 1.44(9H、 s)、1.08-1.

05(2H、 m)、 0.77-0.76(2H、m)

LCMS: m/z 511 [M+H]+

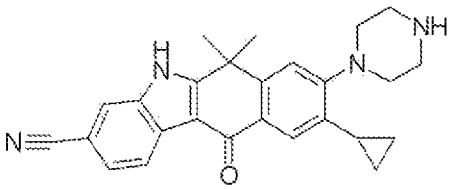
ＨＰＬＣ保持時間： ４．５０分 （分析条件W）

[0159] （製造例４２）

化合物Ｆ５－１５－２

９－シクロプロピル－６、６－ジメチル－１１－オキソ－８－ピペラジン－１－イル－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化53]



化合物Ａ８－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ５－１５－１より標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ４１１ ［Ｍ＋Ｈ］+

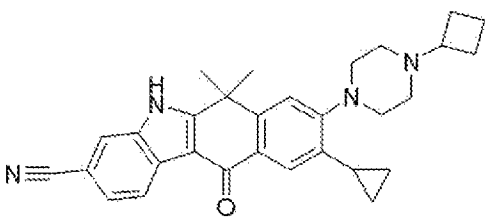
ＨＰＬＣ保持時間： ２．６７分 （分析条件W）

（製造例４３）

化合物Ｆ５－４６

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－シクロプロピル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化54]



化合物Ｂ３－３２の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ５－１５－２とシク

ロブタノンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ:8.23(1H, d, 8Hz)、 7.92(1H, br.s)、7.59(1H, s)、 7.47(1H, br.d, 8Hz), 7.28(1H, s), 3.12(4H, br.s)、 2.80(1H, ddd, 8,8,8,8Hz)、 2.20-2.13(1H, m)、 2.01(2H, br.s), 1.86-1.68(10H, m), 1.05(2H, d, 8Hz), 0.76(2H, d, 4Hz)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．７９分　（分析条件Ｗ）

化合物Ｆ５－４６の塩酸塩

８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－シクロプロピル－６、６－ジメチル－１１－オキソ－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルをＤＭＳＯおよび６Ｎ塩酸１．０５等量を加え溶解した。凍結乾燥後２５％含水エタノールより結晶化し８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－９－シクロプロピル－６、６－ジメチル－１１－オキソ－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル一塩酸塩を得た。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ:12.81(1H,s)、10.64(1H、br.s)、8.32-8.29(1H, m)、8.01(1H, s),7.67(1H、s)、7.61-7.60(1H、m)、7.33(1H、s)、4.00-3.39(6H、m)、3.28-3.02(3H、m)、2.45-2.05(5H、m)、1.83-1.77(8H、m)、1.09-1.07(2H、m)、0.81-0.80(2H、m)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

Ｆ５－４６メシル酸塩

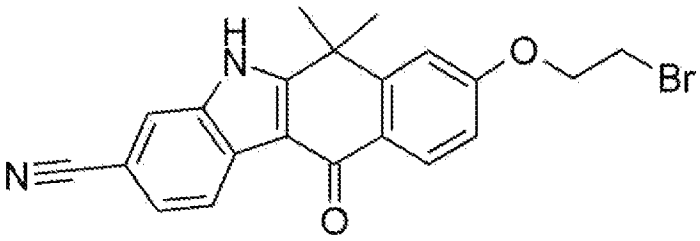
Ｆ５－４６をジメチルスルホキシド５容およびメシル酸水溶液（２規定）１．１容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物にベンジルアルコール５容加えた。析出した結晶をろ過、乾燥し、Ｆ５－４６－メシル酸塩を得た。

[0160] （製造例４４）

化合物Ａ７－２４

８－（２－ブロモ－エトキシ）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化55]



化合物Ａ７－１と同様の条件（８－ヒドロキシ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ａ６、３０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解し、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４０ｍｇ、２当量）、トリフェニルホスフィン（５２ｍｇ、２当量）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（４３μＬ、２当量）を順に加え、室温で４時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、化合物Ａ７－１（４－（３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－８－イルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル）（３７ｍｇ、７６％）を得た。）で、化合物Ａ６と２－ブロモエタノールより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(270MHz、DMSO-d_6) δ: 12.75 (1H, br.s), 8.32 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 4.50 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.77 (6H, s).

LCMS: m/z 409、411 $[M+H]^+$

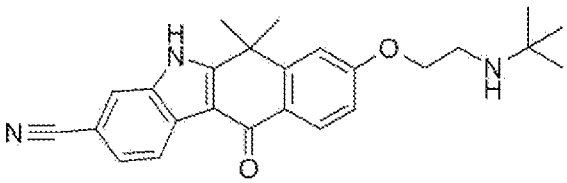
ＨＰＬＣ保持時間：　２．４８分　（分析条件Ｓ）

（製造例４５）

化合物Ａ８－１０

８－（２－ｔｅｒｔ－ブチルアミノ－エトキシ）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化56]



化合物Ａ７－１７の合成と同様の手法（８－ヒドロキシ－６、６－ジメチル－１１－オキソ－６、１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル（化合物Ａ６、２５ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセタミド（１ｍＬ）に溶解し、２－クロロエチルジエチルアミン（１６ｍｇ、１．１当量）、炭酸セシウム（５４ｍｇ、２当量）を順に加え、１００℃で４時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、化合物Ａ７－１７（８－（２－ジエチルアミノ－エトキシ）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル）（１１ｍｇ、３２％）を得た。）で、化合物Ａ７－２４とｔｅｒｔ－ブチルアミンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.71 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.15 (1 H, d, 9.1 Hz),8.07 (1 d, 1.8 Hz), 7.60 (1 H, dd, 1.8, 7.9 Hz), 7.35 (1 H, d, 2.4 Hz),7.09 (1 H, dd, 2.4, 9.1 Hz), 4.16 (2 H, t, 6.1 Hz), 2.91 (2 H, t, 6.1 Hz), 1.77 (6 H, s), 1.08 (9 H, s)

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

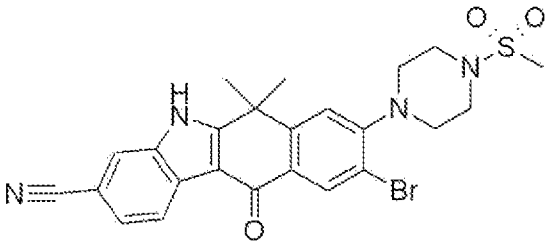
ＨＰＬＣ保持時間：　２．５５分　（分析条件Ｗ）

[0161]（製造例４６）

化合物Ｆ３－３

９－ブロモ－８－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化57]



化合物Ｂ２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ２と１－メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２７，５２９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

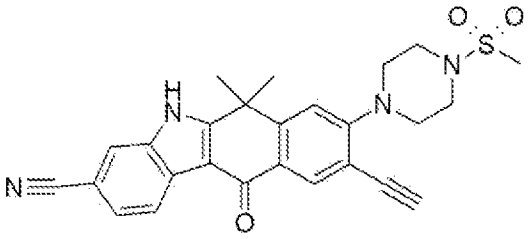
ＨＰＬＣ保持時間：　２．４８分　（分析条件Ｓ）

（製造例４７）

化合物Ｆ５－１

９－エチニル－８－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化58]



化合物Ｆ５－４３の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ３－３より標題化合物を合成した。^{1}H-NMR（270MHz、DMSO-D_6）δ：12.78（1H, s), 8.31（1H, dd

, J = 8.1, 0.7 Hz), 8.19 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 1.4, 0.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.33 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.43 (4H, br), 2.98 (3H, s), 1.79 (6H, s).LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

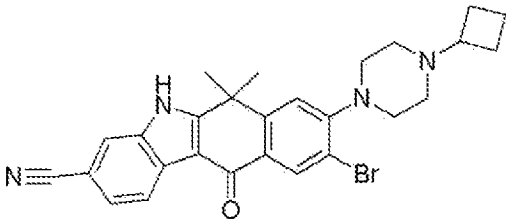
ＨＰＬＣ保持時間：　２．２７分　（分析条件Ｓ）

[0162]（製造例４８）

化合物Ｆ４－１０

９－ブロモ－８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化59]



化合物Ｂ３－３２の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ３－９とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)　δ: 8.23-8.29 (2 H, m), 8.00 (1 H, s),7.55 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.45 (1 H, s), 4.04-4.15 (1 H, m), 3.10-3.20 (4 H, m), 2.39-2.48 (4 H, m), 1.97-2.06 (2 H, m), 1.78-1.88 (2 H, m), 1.77 (6 H, s), 1.61-1.72 (2 H, m)LCMS: m/z 503, 505 $[M+H]^+$

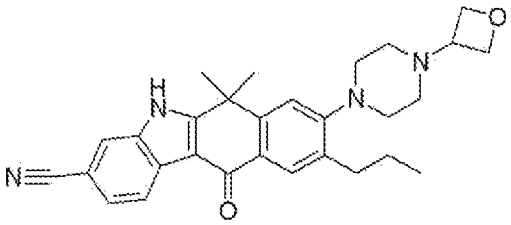
ＨＰＬＣ保持時間：　２．７８分　（分析条件Ｗ）

[0163]（製造例４９）

化合物Ｆ６－８

６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－９－プロピル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化60]



化合物Ｂ３－１３－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ５－２２より、標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (270mHz DMSO-D_6) δ: 12.75 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01-7.97 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.38 (1H, s), 4.51 (4H, dt, J = 27.7, 6.3 Hz), 3.55-3.49 (1H, m), 3.02-2.96 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47-2.41 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.70-1.61 (2H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz).

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

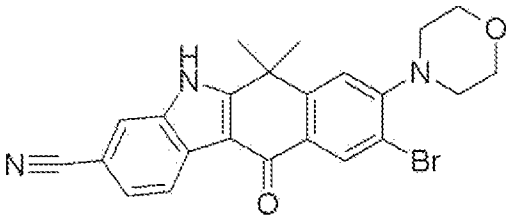
ＨＰＬＣ保持時間：　１．５７分　（分析条件Ｓ）

[0164]（製造例５０）

化合物Ｆ３－４

<u>９－ブロモ－６，６－ジメチル－８－モルホリン－４－イル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル</u>

[化61]



化合物Ｂ２－１の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ２とモルホリンより、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５０，４５２　$[M+H]^+$

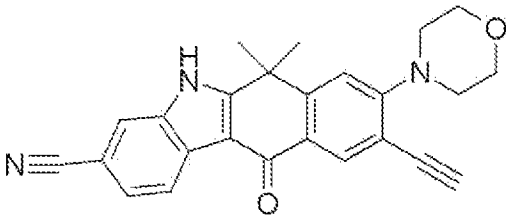
ＨＰＬＣ保持時間：　２．６５分　（分析条件Ｓ）

（製造例５１）

化合物Ｆ５－５

９－エチニル－６，６－ジメチル－８－モルホリン－４－イル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル

[化62]



化合物Ｅ４－２－１、Ｅ４－２－２の合成法と同様の条件で、化合物Ｆ３－４より標題化合物を合成した。

^{1}H-NMR (400MHz、DMSO-d_6) δ: 12.82 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, s), 4.53 (1H, s), 3.80 (4H, s), 3.36 (4H, s), 1.79 (6H, s).

LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．３２分　（分析条件Ｓ）

[0165] 実施例１～２６９：超小スケール溶出試験

（原料）

化合物Ｆ６－２０（フリー体）の原薬は製造例３０記載の方法に従い製造したものを用いた。製剤添加剤は表２に示したものを使用した。

（組成物の調製）

実施例１～２６９は、化合物Ｆ６－２０を0.5mg/mLの濃度でDMSOに溶解させたものに、化合物Ｆ６－２０と同モル等量の塩酸を加え、各溶解補助剤を表２に示した溶媒に溶解あるいは分散させたものを、化合物Ｆ６－２０と重量比100%となるように加え、それを凍結乾燥することにより化合物Ｆ６－２０と各種溶解補助剤の混合物を得た。

[0166]

[表2-1]

表２　溶解補助剤とそれらの溶解溶媒

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
1	D-ソルビトール	物産フードサイエンス	DMSO
2	D-マンニトール	東和化成	DMSO
3	アルファー化デンプン	日澱化学	DMSO
4	エチルセルロース	Colorcon	DMSO
5	カルボキシメチルスターチナトリウム	DMV	water
6	クエン酸	昭和化工	DMSO
7	クエン酸ナトリウム	昭和化工	water
8	クロスカルメロースナトリウム	旭化成ケミカルズ	DMSO
9	結晶セルロース	旭化成ケミカルズ	water
１０	酸化チタン	フロイント産業	DMSO
１１	ステアリン酸	日油	DMSO
１２	ステアリン酸マグネシウム	メルク	DMSO
１３	精製白糖	塩水港精糖	DMSO
１４	トコフェロール	エーザイ	DMSO
１５	乳糖	DMV	DMSO
１６	ヒドロキシプロピルセルロース	日本曹達	DMSO
１７	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	信越化学工業	DMSO
１８	フマル酸ステアリルナトリウム	木村産業	DMSO
１９	プロピレングリコール	関東化学	DMSO
２０	ポビドン	BASF	DMSO
２１	ポリソルベート 80	日本サーファクタント工業	DMSO
２２	メタクリル酸コポリマーLD	Rohm GmbH	DMSO
２３	メチルセルロース	信越化学工業	DMSO
２４	ラウリル硫酸ナトリウム	日光ケミカルズ	DMSO
２５	アスコルビン酸	和光純薬	DMSO
２６	アルギン酸ナトリウム	和光純薬	water
２７	エデト酸ナトリウム	和光純薬	water
２８	カラメル	仙波糖化工業	DMSO
２９	カルメロースカルシウム	ニチリン化学工業	water
３０	乾燥水酸化アルミニウムゲル	協和化学工業	water
３１	クエン酸カルシウム	関東化学	DMSO
３２	クエン酸トリエチル	和光純薬	DMSO
３３	コレステロール	和光純薬	DMSO
３４	酸化マグネシウム	協和化学工業	DMSO
３５	ジブチルヒドロキシトルエン	関東化学	DMSO
３６	水酸化ナトリウム	和光純薬	water
３７	ステアリルアルコール	日油	DMSO
３８	ステアリン酸ポリオキシル 40	日光ケミカルズ	DMSO
３９	精製セラック	日本シェラック工業	DMSO
４０	セトステアリルアルコール	日油	DMSO
４１	ダイズ油	カネダ	DMSO
４２	炭酸水素ナトリウム	和光純薬	water
４３	炭酸マグネシウム	協和化学工業	DMSO
４４	デヒドロ酢酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
４５	トリアセチン	有機合成薬品工業	DMSO
４６	フマル酸	関東化学	DMSO
４７	マクロゴール 1500	日油	DMSO
４８	マクロゴール 400	和光純薬	DMSO
４９	マクロゴール 6000	三洋化成工業	water
５０	モノラウリン酸ソルビタン	花王	DMSO
５１	硫酸マグネシウム	和光純薬	water

[表2-2]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
５２	リン酸二水素ナトリウム	ナカライテスク	water
５３	1, 3-ブチレングリコール	ダイセル化学	DMSO
５４	2-メルカプトベンズイミダゾール	川口化学工業	DMSO
５５	β-シクロデキストリン	フナコシ	DMSO
５６	トコフェロール	タマ生化学	DMSO
５７	DL-リンゴ酸	和光純薬	DMSO
５８	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル	東京化成	DMSO
５９	L-アスパラギン酸	関東化学	DMSO
６０	L-グルタミン	和光純薬	water
６１	L-酒石酸ナトリウム	和光純薬	water
６２	L-フェニルアラニン	関東化学	DMSO
６３	N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルDL-ピロリドンカルボン酸塩	味の素	DMSO
６４	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	EVONIK	DMSO
６５	アクリル酸デンプン 1000	三洋化成工業	water
６６	アジピン酸	関東化学	DMSO
６７	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	Rohm GmbH	DMSO
６８	タウリン	和光純薬	DMSO
６９	アラビアゴム末	三栄薬品貿易	water
７０	亜硫酸水素ナトリウム	純正化学	DMSO
７１	亜硫酸ナトリウム	関東化学	water
７２	アルギン酸	和光純薬	DMSO/water
７３	アルギン酸プロピレングリコールエステル	和光純薬	water
７４	アルファチオグリセリン	和光純薬	DMSO
７５	アンモニア水	和光純薬	DMSO
７６	イノシトール	和光純薬	DMSO
７７	エリソルビン酸	和光純薬	DMSO
７８	塩酸	純正化学	DMSO
７９	塩酸システイン	Sigma	DMSO
８０	オリブ油	日光ケミカルズ	DMSO
８１	カゼイン	和光純薬	DMSO
８２	カゼインナトリウム	和光純薬	water
８３	果糖	和光純薬	DMSO
８４	カルナウバロウ	フロイント産業	DMSO
８５	カルボキシビニルポリマー	Lubrizol	DMSO
８６	カルボキシメチルエチルセルロース	三洋化成工業	DMSO
８７	カルメロース	ニチリン化学工業	DMSO/water
８８	カンテン末	伊那食品工業	DMSO
８９	キシリトール	三菱商事フードテック	DMSO
９０	グァーガム	三栄薬品貿易	DMSO
９１	クエン酸二水素ナトリウム	関東化学	DMSO
９２	クエン酸二ナトリウム	関東化学	water
９３	グリシン	和光純薬	water
９４	グリセリン脂肪酸エステル	Sasol Germany	DMSO
９５	グリセロリン酸カルシウム	関東化学	water
９６	グルコノ-δ-ラクトン	和光純薬	DMSO
９７	グルコン酸	関東化学	DMSO
９８	グルコン酸カルシウム	和光純薬	water
９９	グルコン酸ナトリウム	和光純薬	water
１００	ケイ酸アルミン酸マグネシウム	富士化学工業	DMSO
１０１	ケイ酸カルシウム	富田製薬	DMSO

[表2-3]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
１０２	ケイ酸マグネシウム	協和化学工業	DMSO
１０３	合成ケイ酸アルミニウム	協和化学工業	DMSO
１０４	濃グリセリン	日油	DMSO
１０５	粉末還元麦芽糖水アメ	三菱商事フードテック	DMSO
１０６	コハク酸	和光純薬	DMSO
１０７	コポリビドン	BASF	DMSO
１０８	ゴマ油	カネダ	DMSO
１０９	酢酸	関東化学	DMSO
１１０	酢酸カルシウム	ナカライテスク	water
１１１	酢酸トコフェロール	エーザイ	DMSO
１１２	酢酸フタル酸セルロース	Sigma	DMSO
１１３	酒石酸	和光純薬	DMSO
１１４	酒石酸水素カリウム	和光純薬	water
１１５	サフラワー油	日光ケミカルズ	DMSO
１１６	ジイソプロパノールアミン	和光純薬	DMSO
１１７	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	三洋化成工業	DMSO
１１８	ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	協和化学工業	DMSO
１１９	ジメチルポリシロキサン	Sigma	DMSO/water
１２０	酒石酸ナトリウムカリウム	和光純薬	water
１２１	ショ糖脂肪酸エステル	第一工業製薬	DMSO
１２２	水酸化カリウム	純正化学	water
１２３	水酸化カルシウム	純正化学	DMSO/water
１２４	水酸化マグネシウム	協和化学工業	DMSO
１２５	スクワラン	ミツバ貿易	DMSO
１２６	ステアリン酸アルミニウム	和光純薬	DMSO
１２７	精製ゼラチン	ニッピ	DMSO
１２８	ゼイン	和光純薬	DMSO
１２９	セスキオレイン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
１３０	セタノール	日光ケミカルズ	DMSO
１３１	セトマクロゴール 1000	日本サーファクタント工業	DMSO
１３２	セバシン酸ジエチル	日本サーファクタント工業	DMSO
１３３	ソルビタン脂肪酸エステル	ライオン	DMSO
１３４	第三リン酸カルシウム	関東化学	DMSO
１３５	大豆レシチン	辻製油	water
１３６	脱脂粉乳	和光純薬	DMSO/water
１３７	炭酸アンモニウム	和光純薬	DMSO
１３８	炭酸カルシウム	関東化学	DMSO
１３９	炭酸ナトリウム	和光純薬	water
１４０	チオグリコール酸ナトリウム	和光純薬	water
１４１	デキストラン 40	和光純薬	water
１４２	デキストリン	日澱化学	DMSO
１４３	デンプン	和光純薬	DMSO
１４４	トラガント	鈴粉末薬品	DMSO
１４５	トリイソプロパノールアミン	和光純薬	DMSO
１４６	トリエタノールアミン	和光純薬	DMSO
１４７	トリオレイン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
１４８	乳酸	Acros	DMSO
１４９	乳酸アルミニウム	和光純薬	DMSO
１５０	乳酸カルシウム水和物	和光純薬	DMSO
１５１	乳酸ナトリウム液	和光純薬	DMSO
１５２	パルミチン酸アスコルビン酸	和光純薬	DMSO

[表2-4]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
１５３	ヒドロキシエチルセルロース	和光純薬	DMSO
１５４	ヒドロキシエチルメチルセルロース	東京化成	DMSO
１５５	ヒドロキシプロピルスターチ	フロイント産業	DMSO
１５６	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート	信越化学工業	DMSO
１５７	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	信越化学	DMSO
１５８	ピペロニルブトキシド	和光純薬	DMSO
１５９	ヒマシ油	伊藤製油	DMSO
１６０	ヒマワリ油	日光ケミカルズ	DMSO
１６１	ピロ亜硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
１６２	フィチン酸	和光純薬	DMSO
１６３	フタル酸ジエチル	和光純薬	DMSO
１６４	フタル酸ジブチル	和光純薬	DMSO
１６５	ブチルヒドロキシアニソール	和光純薬	DMSO
１６６	ブチルフタリルブチルグリコレート	和光純薬	DMSO
１６７	ブドウ糖	関東化学	DMSO
１６８	フマル酸一ナトリウム	和光純薬	water
１６９	プルラン	林原	DMSO
１７０	プロピオン酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
１７１	ペクチン	和光純薬	water
１７２	ベンゾトリアゾール	和光純薬	DMSO
１７３	ホウ酸	純正化学	DMSO
１７４	ホウ砂	和光純薬	DMSO
１７５	ポリアクリル酸ナトリウム	和光純薬	water
１７６	ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	フロイント産業	DMSO
１７７	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	ADEKA	DMSO
１７８	ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール	ADEKA	DMSO
１７９	ポリオキシエチレンアルキルエーテル	第一工業製薬	DMSO
１８０	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	和光純薬	DMSO
１８１	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 20	日油	DMSO
１８２	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	日光ケミカルズ	DMSO
１８３	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	日本サーファクタント工業	DMSO
１８４	ポリオキシエチレンセチルエーテル	日本サーファクタント工業	DMSO
１８５	ポリオキシル 35 ヒマシ油	Sigma	DMSO
１８６	ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）	Sigma	water
１８７	ポリソルベート 20	ナカライテスク	DMSO
１８８	ポリソルベート 40	日本サーファクタント工業	DMSO
１８９	ポリソルベート 60	日本サーファクタント工業	DMSO
１９０	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート	三菱化学フーズ	DMSO
１９１	ポリビニルアルコール	日本酢ビ・ポバール	DMSO
１９２	ポリブテン	日油	water
１９３	ポリリン酸ナトリウム	和光純薬	water
１９４	マクロゴール 1540	日油	DMSO
１９５	マクロゴール 20000	三洋化成工業	water
１９６	マクロゴール 4000	日油	DMSO
１９７	マクロゴール 600	日油	DMSO
１９８	マルチトール	三菱商事フードテック	DMSO
１９９	マルトース	林原商事	DMSO

[表2-5]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
２００	マレイン酸	和光純薬	DMSO
２０１	水アメ	林原商事	DMSO
２０２	ミリスチン酸イソプロピル	日本サーファクタント工業	DMSO
２０３	無水硫酸ナトリウム	和光純薬	water
２０４	メグルミン	東京化成工業	DMSO
２０５	メタクリル酸コポリマーL	Rohm GmbH	DMSO
２０６	メタクリル酸コポリマーS	Rohm GmbH	DMSO
２０７	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	富士化学工業	DMSO/water
２０８	メタリン酸ナトリウム	関東化学	DMSO
２０９	メタンスルホン酸	和光純薬	DMSO
２１０	綿実油	岡村製油	DMSO
２１１	モノエタノールアミン	和光純薬	DMSO
２１２	モノオレイン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
２１３	モノステアリン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
２１４	ラウリルジメチルアミンオキシド液	Sigma	DMSO
２１５	ラウリン酸ジエタノールアミド	花王	DMSO
２１６	ラウロマクロゴール	日油	DMSO
２１７	ラッカセイ油	カネダ	DMSO
２１８	リノール酸イソプロピル	日本サーファクタント工業	DMSO
２１９	硫酸	純正化学	DMSO
２２０	硫酸アルミニウム	和光純薬	water
２２１	硫酸アルミニウムカリウム	和光純薬	DMSO
２２２	硫酸カルシウム	和光純薬	water
２２３	リン酸	関東化学	DMSO
２２４	リン酸一水素カルシウム	和光純薬	DMSO/water
２２５	リン酸三ナトリウム	Sigma	DMSO
２２６	リン酸水素カルシウム	富士化学工業	DMSO/water
２２７	リン酸水素ナトリウム水和物	和光純薬	water
２２８	リン酸二カリウム	和光純薬	water
２２９	リン酸二水素カリウム	和光純薬	DMSO
２３０	リン酸二水素カルシウム	和光純薬	water
２３１	加水分解ゼラチン末	ニッピ	DMSO
２３２	含水二酸化ケイ素	フロイント産業	DMSO
２３３	軽質無水ケイ酸	フロイント産業	DMSO/water
２３４	部分アルファー化デンプン	旭化成ケミカルズ	DMSO
２３５	没食子酸プロピル	和光純薬	DMSO
２３６	アミロペクチン	日澱化学	DMSO
２３７	エポキシ化ダイズ油	花王	DMSO
２３８	酢酸アンモニウム	関東化学	DMSO
２３９	水酸化アルミナマグネシウム	協和化学工業	DMSO
２４０	ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	花王	DMSO
２４１	ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物	Sigma	DMSO
２４２	ホウ酸アンモニウム	関東化学	DMSO
２４３	ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	日本サーファクタント工業	DMSO
２４４	無水酢酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
２４５	ラウロイルサルコシンナトリウム	日光ケミカルズ	DMSO
２４６	リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル	日本サーファクタント工業	DMSO
２４７	含水無晶形酸化ケイ素	DSL.ジャパン	DMSO
２４８	DL-アラニン	昭和化学	water
２４９	L-アスコルビン酸ナトリウム	和光純薬	DMSO

[表2-6]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
２５０	L-アスパラギン酸ナトリウム	和光純薬	water
２５１	L-アルギニン	関東化学	water
２５２	L-アルギニン塩酸塩	和光純薬	water
２５３	アセチルトリプトファン	和光純薬	DMSO
２５４	アセトアニリド	和光純薬	DMSO
２５５	安息香酸	純正化学	DMSO
２５６	安息香酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
２５７	ヒドロキシプロピルサイクロデキストリン	日本食品化工	DMSO
２５８	スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリンナトリウム	CYDEX	DMSO
２５９	ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール	ADEKA	DMSO
２６０	メチル硫酸ナトリウム	東京化成工業	DMSO
２６１	エチル硫酸ナトリウム	東京化成工業	DMSO
２６２	ブチル硫酸ナトリウム	Sigma	DMSO
２６３	オクチル硫酸ナトリウム	Sigma	DMSO
２６４	デシル硫酸ナトリウム	関東化学	DMSO
２６５	テトラデシル硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
２６６	ヘキサデシル硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
２６７	オクタデシル硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
２６８	コンドロイチン硫酸ナトリウム	和光純薬	water
２６９	ドデカン	和光純薬	DMSO

[0167] （比較例１）

比較例１は化合物Ｆ６－２０を0.5mg/mLの濃度でDMSOに溶解させたものに、化合物Ｆ６－２０と同モル等量の塩酸を加えたものを凍結乾燥することにより得た。

（試験例1）

番号１～２６９及び比較例１にヒト小腸模擬液であるFaSSIF (Fasted state simulated intestinal fluid) (E. Galiaら Pharm. Res. 15:698Y705 (1998).) を加え、攪拌機 (Bio Shaker, TAITEC社) を用いて200rpmの攪拌速度で10分および240分間攪拌した後の濃度を高速液体クロマトグラフィー (UFLC, 島津製作所) で測定した。

その結果、表３に示すように、クエン酸（実施例６）、ヒドロキシプロピルセルロース（実施例１６）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例１７）、フマル酸ステアリルナトリウム（実施例１８）、メタクリル酸コポリマーLD（実施例２２）、メチルセルロース（実施例２３）、ラウリル硫酸ナトリウム（実施例２４）、ステアリン酸ポリオキシル40（実施例３８）

、精製セラック（実施例３９）、デヒドロ酢酸ナトリウム（実施例４４）、フマル酸（実施例４６）、DL-リンゴ酸（実施例５７）、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル（実施例５８）、L-アスパラギン酸（実施例５９）、アジピン酸（実施例６６）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（実施例６７）、アルギン酸プロピレングリコールエステル（実施例７３）、カゼイン（実施例８１）、カゼインナトリウム（実施例８２）、カルボキシビニルポリマー（実施例８５）、カルボキシメチルエチルセルロース（実施例８６）、カンテン末（実施例８８）、グァーガム（実施例９０）、コハク酸（実施例１０６）、コポリビドン（実施例１０７）、酢酸フタル酸セルロース（実施例１１２）、酒石酸（実施例１１３）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（実施例１１７）、ゼイン（実施例１２８）、脱脂粉乳（実施例１３６）、トリオレイン酸ソルビタン（実施例１４７）、乳酸（実施例１４８）、乳酸アルミニウム（実施例１４９）、パルミチン酸アスコルビン酸（実施例１５２）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（実施例１５４）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（実施例１５６）、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール（実施例１７６）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（実施例１８２）、ポリオキシル35ヒマシ油（実施例１８５）、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）（実施例１８６）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（実施例１９０）、ポリビニルアルコール（実施例１９１）、マレイン酸（実施例２００）、メタクリル酸コポリマーS（実施例２０６）、ラウロマクロゴール（実施例２１６）、硫酸（実施例２１９）、硫酸アルミニウム（実施例２２０）、リン酸（実施例２２３）、リン酸二水素カルシウム（実施例２３０）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（実施例２４０）、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物（実施例２４１）、ラウロイルサルコシンナトリウム（実施例２４５）、アセチルトリプトファン（実施例２５３）、メチル硫酸ナトリウム（実施例２６０）、エチル硫酸ナトリウム（実施例２６１）、ブチル硫酸ナトリウム（実施例２６２）、オクチル硫酸ナトリウ

ム（実施例２６３）、デシル硫酸ナトリウム（実施例２６４）、テトラデシル硫酸ナトリウム（実施例２６５）、ヘキサデシル硫酸ナトリウム（実施例２６６）、オクタデシル硫酸ナトリウム（実施例２６７）で化合物Ｆ６－２０の溶解度が有意に上昇することが明らかとなった。

[0168] 中でもその効果は、クエン酸（実施例６）、ヒドロキシプロピルセルロース（実施例１６）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例１７）、メタクリル酸コポリマーLD（実施例２２）、メチルセルロース（実施例２３）、ラウリル硫酸ナトリウム（実施例２４）、精製セラック（実施例３９）、デヒドロ酢酸ナトリウム（実施例４４）、フマル酸（実施例４６）、DL-リンゴ酸（実施例５７）、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル（実施例５８）、L-アスパラギン酸（実施例５９）、アジピン酸（実施例６６）、アルギン酸プロピレングリコールエステル（実施例７３）、カゼイン（実施例８１）、カゼインナトリウム（実施例８２）、カルボキシメチルエチルセルロース（実施例８６）、コハク酸（実施例１０６）、コポリビドン（実施例１０７）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（実施例１１７）、乳酸（実施例１４８）、乳酸アルミニウム（実施例１４９）、パルミチン酸アスコルビン酸（実施例１５２）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（実施例１５４）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（実施例１５６）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（実施例１８２）、ポリオキシル35ヒマシ油（実施例１８５）、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）（実施例１８６）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（実施例１９０）、ポリビニルアルコール（実施例１９１）、メタクリル酸コポリマーS（実施例２０６）、ラウロマクロゴール（実施例２１６）、硫酸（実施例２１９）、硫酸アルミニウム（実施例２２０）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（実施例２４０）、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物（実施例２４１）、アセチルトリプトファン（実施例２５３）、デシル硫酸ナトリウム（実施例２６４）、テトラデシル硫酸ナトリウム（実施例２６５）、オクタデシル硫酸ナトリウム（実施例２６７）で顕著であった

。

[0169] 中でもその効果は、クエン酸（実施例６）、ヒドロキシプロピルセルロース（実施例１６）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例１７）、メタクリル酸コポリマーLD（実施例２２）、メチルセルロース（実施例２３）、ラウリル硫酸ナトリウム（実施例２４）、精製セラック（実施例３９）、デヒドロ酢酸ナトリウム（実施例４４）、フマル酸（実施例４６）、DL-リンゴ酸（実施例５７）、L-アスパラギン酸（実施例５９）、アジピン酸（実施例６６）、アルギン酸プロピレングリコールエステル（実施例７３）、カゼインナトリウム（実施例８２）、カルボキシメチルエチルセルロース（実施例８６）、コハク酸（実施例１０６）、コポリビドン（実施例１０７）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（実施例１１７）、乳酸（実施例１４８）、乳酸アルミニウム（実施例１４９）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（実施例１５４）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（実施例１５６）、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）（実施例１８６）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（実施例１９０）、メタクリル酸コポリマーS（実施例２０６）、硫酸（実施例２１９）、硫酸アルミニウム（実施例２２０）、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物（実施例２４１）、デシル硫酸ナトリウム（実施例２６４）で特に顕著であった。

[0170]

[表3-1]

表３　化合物Ｆ６－２０塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響
(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001)

実施例	溶解補助剤	１０分後の濃度 (μg/mL)	２４０分後の濃度 (μg/mL)
比較例１	非添加	5.0 ± 2.4	0.8 ± 0.3
１	D-ソルビトール	1.1 ± 0.3	0.6 ± 0.1
２	D-マンニトール	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.0
３	アルファー化デンプン	2.6 ± 0.5	0.5 ± 0.0
４	エチルセルロース	3.1 ± 0.2	0.9 ± 0.1
５	カルボキシメチルスターチナトリウム	2.0 ± 0.7	0.4 ± 0.1
６	クエン酸	5.1 ± 1.0	3.2 ± 0.1 ***
７	クエン酸ナトリウム	1.0 ± 0.3	0.3 ± 0.1
８	クロスカルメロースナトリウム	4.1 ± 2.6	1.2 ± 0.1
９	結晶セルロース	4.4 ± 0.7	0.3 ± 0.1
１０	酸化チタン	2.5 ± 0.3	1.1 ± 0.0
１１	ステアリン酸	1.9 ± 0.8	0.4 ± 0.0
１２	ステアリン酸マグネシウム	1.6 ± 0.3	0.5 ± 0.1
１３	精製白糖	1.1 ± 0.2	0.5 ± 0.1
１４	トコフェロール	1.9 ± 0.4	0.8 ± 0.1
１５	乳糖	1.3 ± 0.4	0.4 ± 0.0
１６	ヒドロキシプロピルセルロース	9.4 ± 2.5 **	2.9 ± 0.6 ***
１７	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.3 ± 2.1	2.2 ± 0.3 ***
１８	フマル酸ステアリルナトリウム	3.0 ± 0.3	1.3 ± 0.2 *
１９	プロピレングリコール	1.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2
２０	ポビドン	5.8 ± 1.3	0.6 ± 0.1
２１	ポリソルベート 80	2.9 ± 0.8	0.5 ± 0.0
２２	メタクリル酸コポリマーLD	4.9 ± 0.5	6.0 ± 0.5 ***
２３	メチルセルロース	7.2 ± 4.0	2.5 ± 0.0 ***
２４	ラウリル硫酸ナトリウム	19.6 ± 2.2 ***	6.3 ± 1.0 ***
２５	アスコルビン酸	1.9 ± 0.6	0.6 ± 0.1
２６	アルギン酸ナトリウム	4.3 ± 0.4	0.3 ± 0.1
２７	エデト酸ナトリウム	4.9 ± 2.1	0.3 ± 0.0
２８	カラメル	3.0 ± 0.4	0.8 ± 0.1
２９	カルメロースカルシウム	7.5 ± 1.7	0.7 ± 0.1
３０	乾燥水酸化アルミニウムゲル	3.2 ± 0.3	0.3 ± 0.1
３１	クエン酸カルシウム	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.2
３２	クエン酸トリエチル	2.1 ± 0.4	0.6 ± 0.0
３３	コレステロール	2.3 ± 0.9	0.4 ± 0.1
３４	酸化マグネシウム	1.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0
３５	ジブチルヒドロキシトルエン	2.2 ± 0.3	0.5 ± 0.1
３６	水酸化ナトリウム	2.2 ± 0.2	0.4 ± 0.3
３７	ステアリルアルコール	1.8 ± 0.1	0.6 ± 0.0
３８	ステアリン酸ポリオキシル 40	2.6 ± 0.4	1.4 ± 0.5 *
３９	精製セラック	2.7 ± 0.2	2.6 ± 0.3 ***
４０	セトステアリルアルコール	1.9 ± 0.1	0.3 ± 0.0
４１	ダイズ油	1.5 ± 0.4	0.4 ± 0.0
４２	炭酸水素ナトリウム	1.9 ± 0.7	1.1 ± 0.8
４３	炭酸マグネシウム	1.5 ± 0.0	0.5 ± 0.2
４４	デヒドロ酢酸ナトリウム	12.7 ± 1.7 ***	14.8 ± 1.3 ***
４５	トリアセチン	2.4 ± 0.2	0.4 ± 0.0
４６	フマル酸	5.5 ± 0.9	1.9 ± 0.0 ***
４７	マクロゴール 1500	1.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1
４８	マクロゴール 400	1.7 ± 0.3	0.9 ± 0.1

[表3-2]

実施例	溶解補助剤	１０分後の濃度 (μg/mL)	２４０分後の濃度 (μg/mL)
４９	マクロゴール 6000	3.8 ± 0.9	0.3 ± 0.1
５０	モノラウリン酸ソルビタン	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.0
５１	硫酸マグネシウム	2.4 ± 0.2	0.2 ± 0.1
５２	リン酸二水素ナトリウム	2.7 ± 0.2	0.3 ± 0.1
５３	1, 3-ブチレングリコール	1.3 ± 0.1	0.6 ± 0.0
５４	2-メルカプトベンズイミダゾール	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1
５５	β-シクロデキストリン	1.1 ± 0.3	0.6 ± 0.1
５６	トコフェロール	1.5 ± 0.0	0.9 ± 0.1
５７	DL-リンゴ酸	5.2 ± 0.6	2.8 ± 0.4 ***
５８	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル	2.6 ± 0.3	1.7 ± 0.2 **
５９	L-アスパラギン酸	5.2 ± 1.0	1.8 ± 0.2 ***
６０	L-グルタミン	1.6 ± 0.4	0.2 ± 0.1
６１	L-酒石酸ナトリウム	4.8 ± 0.4	0.2 ± 0.1
６２	L-フェニルアラニン	2.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1
６３	N-ココイル-L-アルギニンエチルエステル DL-ピロリドンカルボン酸塩	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.0
６４	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	1.4 ± 0.0	0.7 ± 0.2
６５	アクリル酸デンプン 1000	1.8 ± 0.8	0.4 ± 0.2
６６	アジピン酸	5.4 ± 0.6	1.9 ± 0.2 ***
６７	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	2.8 ± 1.0	1.3 ± 0.2 *
６８	タウリン	1.1 ± 0.2	0.6 ± 0.1
６９	アラビアゴム末	7.2 ± 2.3	0.6 ± 0.1
７０	亜硫酸水素ナトリウム	3.3 ± 0.3	0.9 ± 0.1
７１	亜硫酸ナトリウム	2.8 ± 1.2	0.6 ± 0.1
７２	アルギン酸	2.4 ± 1.1	1.0 ± 0.4
７３	アルギン酸プロピレングリコールエステル	15.7 ± 0.5 ***	1.1 ± 0.2
７４	アルファチオグリセリン	1.5 ± 0.3	0.7 ± 0.2
７５	アンモニア水	1.3 ± 0.2	0.4 ± 0.0
７６	イノシトール	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.0
７７	エリソルビン酸	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.0
７８	塩酸	1.4 ± 0.2	0.6 ± 0.1
７９	塩酸システイン	2.3 ± 0.2	1.1 ± 0.1
８０	オリブ油	1.7 ± 0.5	0.8 ± 0.0
８１	カゼイン	14.1 ± 2.5 ***	7.1 ± 0.9 **
８２	カゼインナトリウム	17.1 ± 3.0 ***	15.8 ± 4.8 ***
８３	果糖	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2
８４	カルナウバロウ	2.8 ± 0.5	2.0 ± 2.1
８５	カルボキシビニルポリマー	7.4 ± 0.4 *	1.1 ± 0.2
８６	カルボキシメチルエチルセルロース	8.7 ± 3.1	9.5 ± 2.2 ***
８７	カルメロース	1.9 ± 0.3	0.9 ± 0.1
８８	カンテン末	3.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1 *
８９	キシリトール	1.3 ± 0.1	0.5 ± 0.0
９０	グァーガム	2.8 ± 0.3	1.3 ± 0.1 *
９１	クエン酸二水素ナトリウム	4.1 ± 0.6	0.7 ± 0.1
９２	クエン酸三ナトリウム	2.2 ± 0.5	0.9 ± 0.3
９３	グリシン	2.7 ± 1.2	0.4 ± 0.0
９４	グリセリン脂肪酸エステル	1.1 ± 0.1	0.5 ± 0.1
９５	グリセロリン酸カルシウム	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.0
９６	グルコノ-δ-ラクトン	1.6 ± 0.5	0.7 ± 0.0
９７	グルコン酸	1.0 ± 0.1	3.3 ± 2.0
９８	グルコン酸カルシウム	2.3 ± 0.9	0.3 ± 0.1

[表3-3]

実施例	溶解補助剤	１０分後の濃度 (μg/mL)	２４０分後の濃度 (μg/mL)
９９	グルコン酸ナトリウム	5.7 ± 0.6	0.5 ± 0.2
１００	ケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.2 ± 0.1	0.5 ± 0.1
１０１	ケイ酸カルシウム	3.1 ± 1.2	0.5 ± 0.2
１０２	ケイ酸マグネシウム	2.8 ± 0.9	0.7 ± 0.2
１０３	合成ケイ酸アルミニウム	2.2 ± 0.5	0.5 ± 0.1
１０４	濃グリセリン	0.9 ± 0.0	1.9 ± 1.3
１０５	粉末還元麦芽糖水アメ	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1
１０６	コハク酸	5.6 ± 0.5	3.8 ± 0.2 ***
１０７	コポリビドン	14.1 ± 2.7 ***	2.0 ± 0.1 ***
１０８	ゴマ油	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1
１０９	酢酸	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.0
１１０	酢酸カルシウム	2.5 ± 1.1	0.5 ± 0.1
１１１	酢酸トコフェロール	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
１１２	酢酸フタル酸セルロース	5.4 ± 0.6	19.0 ± 5.1 *
１１３	酒石酸	3.3 ± 0.5	1.4 ± 0.2 *
１１４	酒石酸水素カリウム	5.1 ± 0.8	0.4 ± 0.2
１１５	サフラワー油	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1
１１６	ジイソプロパノールアミン	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.1
１１７	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	4.9 ± 1.7	2.3 ± 0.1 ***
１１８	ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	1.8 ± 0.2	0.4 ± 0.1
１１９	ジメチルポリシロキサン	1.6 ± 0.3	0.8 ± 0.1
１２０	酒石酸ナトリウムカリウム	4.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1
１２１	ショ糖脂肪酸エステル	2.4 ± 0.2	0.8 ± 0.1
１２２	水酸化カリウム	3.4 ± 0.5	0.2 ± 0.1
１２３	水酸化カルシウム	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1
１２４	水酸化マグネシウム	1.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1
１２５	スクワラン	1.2 ± 0.1	0.7 ± 0.3
１２６	ステアリン酸アルミニウム	2.3 ± 0.5	0.6 ± 0.0
１２７	精製ゼラチン	1.7 ± 0.2	0.7 ± 0.3
１２８	ゼイン	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.3 *
１２９	セスキオレイン酸ソルビタン	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2
１３０	セタノール	1.7 ± 0.1	0.3 ± 0.1
１３１	セトマクロゴール 1000	4.5 ± 0.5	0.7 ± 0.1
１３２	セバシン酸ジエチル	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.0
１３３	ソルビタン脂肪酸エステル	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.0
１３４	第三リン酸カルシウム	5.0 ± 1.8	0.6 ± 0.1
１３５	大豆レシチン	7.0 ± 1.4	0.4 ± 0.2
１３６	脱脂粉乳	7.3 ± 3.3	10.0 ± 2.0 *
１３７	炭酸アンモニウム	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.1
１３８	炭酸カルシウム	2.1 ± 0.4	0.5 ± 0.1
１３９	炭酸ナトリウム	2.5 ± 1.0	0.8 ± 0.2
１４０	チオグリコール酸ナトリウム	3.5 ± 0.2	0.3 ± 0.0
１４１	デキストラン 40	3.9 ± 1.0	0.4 ± 0.0
１４２	デキストリン	2.2 ± 0.1	0.9 ± 0.1
１４３	デンプン	2.6 ± 0.3	1.0 ± 0.1
１４４	トラガント	6.7 ± 6.0	0.5 ± 0.1
１４５	トリイソプロパノールアミン	0.2 ± 0.0	0.5 ± 0.1
１４６	トリエタノールアミン	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.0
１４７	トリオレイン酸ソルビタン	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.1 *
１４８	乳酸	2.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2 ***
１４９	乳酸アルミニウム	3.5 ± 0.7	2.5 ± 0.3 ***

[表3-4]

実施例	溶解補助剤	１０分後の濃度 (μg/mL)	２４０分後の濃度 (μg/mL)
１５０	乳酸カルシウム水和物	1.9 ± 0.2	0.5 ± 0.1
１５１	乳酸ナトリウム液	1.4 ± 0.2	0.5 ± 0.1
１５２	パルミチン酸アスコルビン酸	3.6 ± 0.2	1.8 ± 0.2 **
１５３	ヒドロキシエチルセルロース	1.8 ± 0.2	0.6 ± 0.1
１５４	ヒドロキシエチルメチルセルロース	4.3 ± 1.2	4.3 ± 0.7 ***
１５５	ヒドロキシプロピルスターチ	1.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1
１５６	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート	6.1 ± 1.3	16.0 ± 3.5 ***
１５７	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	7.6 ± 3.2	2.8 ± 1.4
１５８	ピペロニルブトキシド	1.7 ± 0.3	0.6 ± 0.0
１５９	ヒマシ油	1.4 ± 0.3	0.4 ± 0.1
１６０	ヒマワリ油	1.8 ± 0.2	0.4 ± 0.1
１６１	ピロ亜硫酸ナトリウム	3.4 ± 0.2	0.8 ± 0.0
１６２	フィチン酸	4.9 ± 0.2	1.2 ± 0.1
１６３	フタル酸ジエチル	0.9 ± 0.0	0.5 ± 0.0
１６４	フタル酸ジブチル	0.9 ± 0.1	0.4 ± 0.1
１６５	ブチルヒドロキシアニソール	1.3 ± 0.1	0.5 ± 0.1
１６６	ブチルフタリルブチルグリコレート	0.7 ± 0.0	0.5 ± 0.1
１６７	ブドウ糖	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.0
１６８	フマル酸一ナトリウム	6.8 ± 1.6	0.5 ± 0.0
１６９	プルラン	1.5 ± 0.3	0.5 ± 0.0
１７０	プロピオン酸ナトリウム	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1
１７１	ベクチン	2.5 ± 1.7	0.5 ± 0.2
１７２	ベンゾトリアゾール	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.0
１７３	ホウ酸	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.0
１７４	ホウ砂	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.1
１７５	ポリアクリル酸ナトリウム	2.4 ± 0.5	0.5 ± 0.2
１７６	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	1.7 ± 0.1	4.9 ± 1.7 *
１７７	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	0.7 ± 0.1	0.5 ± 0.1
１７８	ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール	2.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1
１７９	ポリオキシエチレンアルキルエーテル	1.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1
１８０	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	1.0 ± 0.3	0.6 ± 0.0
１８１	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 20	1.8 ± 0.2	1.4 ± 0.9
１８２	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	3.3 ± 0.5	1.8 ± 0.3 **
１８３	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	1.1 ± 0.2	0.3 ± 0.0
１８４	ポリオキシエチレンセチルエーテル	1.8 ± 0.3	0.4 ± 0.0
１８５	ポリオキシル 35 ヒマシ油	4.5 ± 0.5	2.2 ± 0.6 **
１８６	ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）	11.2 ± 2.3 ***	63.7 ± 14.6 ***
１８７	ポリソルベート 20	2.4 ± 0.5	0.5 ± 0.1
１８８	ポリソルベート 40	3.1 ± 0.2	0.8 ± 0.1
１８９	ポリソルベート 60	2.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1
１９０	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート	8.4 ± 1.1 *	11.2 ± 0.3 ***
１９１	ポリビニルアルコール	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.2 **
１９２	ポリブテン	4.4 ± 1.8	0.5 ± 0.0
１９３	ポリリン酸ナトリウム	1.5 ± 0.5	0.7 ± 0.4
１９４	マクロゴール 1540	2.1 ± 0.1	0.5 ± 0.1
１９５	マクロゴール 20000	2.6 ± 0.3	0.5 ± 0.1
１９６	マクロゴール 4000	2.0 ± 0.2	0.4 ± 0.1

[表3-5]

実施例	溶解補助剤	１０分後の濃度 (μg/mL)	２４０分後の濃度 (μg/mL)
１９７	マクロゴール 600	1.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1
１９８	マルチトール	0.8 ± 0.0	0.5 ± 0.0
１９９	マルトース	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1
２００	マレイン酸	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.1 *
２０１	水アメ	1.3 ± 0.1	0.4 ± 0.0
２０２	ミリスチン酸イソプロピル	1.3 ± 0.0	0.4 ± 0.1
２０３	無水硫酸ナトリウム	1.6 ± 0.8	0.4 ± 0.1
２０４	メグルミン	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.0
２０５	メタクリル酸コポリマーL	5.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1
２０６	メタクリル酸コポリマーS	2.3 ± 0.6	6.6 ± 0.4 ***
２０７	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.9 ± 0.7	0.7 ± 0.1
２０８	メタリン酸ナトリウム	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.0
２０９	メタンスルホン酸	4.9 ± 0.9	1.1 ± 0.5
２１０	綿実油	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.0
２１１	モノエタノールアミン	1.1 ± 0.0	0.4 ± 0.0
２１２	モノオレイン酸ソルビタン	1.0 ± 0.3	0.5 ± 0.1
２１３	モノステアリン酸ソルビタン	1.5 ± 0.2	0.4 ± 0.0
２１４	ラウリルジメチルアミンオキシド液	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.0
２１５	ラウリン酸ジエタノールアミド	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
２１６	ラウロマクロゴール	10.1 ± 2.3 **	0.8 ± 0.0
２１７	ラッカセイ油	0.8 ± 0.0	0.4 ± 0.1
２１８	リノール酸イソプロピル	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1
２１９	硫酸	12.5 ± 2.2 ***	3.0 ± 0.0 ***
２２０	硫酸アルミニウム	5.7 ± 0.5	3.5 ± 0.6 ***
２２１	硫酸アルミニウムカリウム	2.0 ± 0.5	0.8 ± 0.0
２２２	硫酸カルシウム	5.3 ± 0.4	0.7 ± 0.4
２２３	リン酸	3.8 ± 1.1	1.3 ± 0.2 *
２２４	リン酸一水素カルシウム	1.8 ± 0.3	0.6 ± 0.1
２２５	リン酸三ナトリウム	1.5 ± 0.3	0.5 ± 0.1
２２６	リン酸水素カルシウム	1.6 ± 0.3	0.6 ± 0.0
２２７	リン酸水素ナトリウム水和物	1.2 ± 0.0	1.2 ± 0.8
２２８	リン酸二カリウム	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.1
２２９	リン酸二水素カリウム	1.4 ± 0.1	0.6 ± 0.2
２３０	リン酸二水素カルシウム	4.5 ± 0.0	1.5 ± 0.6 *
２３１	加水分解ゼラチン末	3.3 ± 0.1	0.6 ± 0.1
２３２	含水二酸化ケイ素	1.1 ± 0.1	0.6 ± 0.1
２３３	軽質無水ケイ酸	1.8 ± 0.3	0.7 ± 0.4
２３４	部分アルファー化デンプン	1.3 ± 0.0	0.5 ± 0.1
２３５	没食子酸プロピル	4.9 ± 0.7	0.7 ± 0.1
２３６	アミロペクチン	1.2 ± 0.1	5.5 ± 2.9
２３７	エポキシ化ダイズ油	0.5 ± 0.0	0.7 ± 0.1
２３８	酢酸アンモニウム	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.1
２３９	水酸化アルミナマグネシウム	3.9 ± 1.5	0.4 ± 0.0
２４０	ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	4.5 ± 1.1	2.1 ± 0.4 **
２４１	ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物	14.7 ± 4.1 ***	2.0 ± 0.8
２４２	ホウ酸アンモニウム	0.6 ± 0.0	5.5 ± 3.1
２４３	ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	1.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1
２４４	無水酢酸ナトリウム	1.5 ± 0.2	0.2 ± 0.1
２４５	ラウロイルサルコシンナトリウム	5.4 ± 0.5	1.3 ± 0.1 *
２４６	リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル	3.6 ± 1.0	0.7 ± 0.0

[表3-6]

実施例	溶解補助剤	１０分後の濃度 (μg/mL)	２４０分後の濃度 (μg/mL)
２４７	含水無晶形酸化ケイ素	2.5 ± 0.7	0.5 ± 0.0
２４８	DL-アラニン	3.6 ± 1.7	0.7 ± 0.4
２４９	L-アスコルビン酸ナトリウム	1.1 ± 0.1	1.7 ± 1.2
２５０	L-アスパラギン酸ナトリウム	1.3 ± 0.3	0.4 ± 0.2
２５１	L-アルギニン	1.5 ± 0.6	0.4 ± 0.1
２５２	L-アルギニン塩酸塩	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.4
２５３	アセチルトリプトファン	3.9 ± 0.7	1.5 ± 0.1 **
２５４	アセトアニリド	0.6 ± 0.0	1.1 ± 0.1
２５５	安息香酸	2.8 ± 0.2	1.3 ± 0.5
２５６	安息香酸ナトリウム	1.1 ± 0.4	0.4 ± 0.2
２５７	ヒドロキシプロピルサイクロデキストリン	2.1 ± 0.2	0.4 ± 0.1
２５８	スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリンナトリウム	2.4 ± 0.4	0.6 ± 0.3
２５９	ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール	3.7 ± 0.8	0.8 ± 0.1
２６０	メチル硫酸ナトリウム	1.0 ± 0.1	1.5 ± 0.3 *
２６１	エチル硫酸ナトリウム	0.9 ± 0.0	1.3 ± 0.2 *
２６２	ブチル硫酸ナトリウム	2.4 ± 0.5	1.3 ± 0.3 *
２６３	オクチル硫酸ナトリウム	4.2 ± 0.4	1.3 ± 0.1 *
２６４	デシル硫酸ナトリウム	18.8 ± 2.0 ***	3.4 ± 0.4 ***
２６５	テトラデシル硫酸ナトリウム	46.5 ± 17.9 **	19.8 ± 9.0 **
２６６	ヘキサデシル硫酸ナトリウム	32.1 ± 18.3 *	13.2 ± 8.3 *
２６７	オクタデシル硫酸ナトリウム	20.9 ± 7.1 **	8.1 ± 2.8 **
２６８	コンドロイチン硫酸ナトリウム	3.0 ± 1.0	0.5 ± 0.1
２６９	ドデカン	2.3 ± 0.3	0.8 ± 0.1

[0171] （実施例２７０～２８１）

（原料）

化合物Ｆ６－２０塩酸塩結晶は、常法（例えば製造例３０に示す方法）に従い取得した。

実施例２７０～２８１は、化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶を用い、表４～８に示す処方でメノウ乳鉢を用いて乾式製法により調製した。ラウリル硫酸ナトリウムは１００メッシュパス品を用いた。比較例２は化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。

[0172] 試験例2（小スケール溶出試験）（R. Takanoら、 Pharm. Res. 23:1144-1156 (2006).）小スケール溶出試験は、小スケール溶出試験機（Vankel Technologies, Inc.）を用い、37℃、パドル回転数50rpmの条件でFaSSIF中での溶解性を評価した。各試験サンプルについて、5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120, 240分経過後の試験液中の化合物Ｆ６－２０の濃度を高速液体クロマトグ

ラフで測定した。

[0173] （実施例２７０～２７２）

表４に示す実施例２７０～２７２および上記比較例２を用いて化合物Ｆ６－２０塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの添加量の影響について検討した。その結果、図１に示すとおり、化合物Ｆ６－２０の溶解性はラウリル硫酸ナトリウムの添加量に依存して改善することが明らかとなった。

[0174] [表4]

表４

	実施例270	実施例271	実施例272
化合物Ｆ６－２０塩酸塩	20.0%	20.0%	20.0%
乳糖水和物	60.0%	75.0%	79.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0175] （実施例２７３～２７５）

表５に示す実施例２７３～２７５および上記比較例２を用いて化合物Ｆ６－２０塩酸塩結晶の溶解性に及ぼす各種セルロース系高分子の影響について検討した。その結果、図２に示すとおり、セルロース系高分子の中でも、若干ではあるもののHPCにおいて化合物Ｆ６－２０の溶解性改善効果が最も優れていることが示された。

[0176] [表5]

表５

	実施例273	実施例274	実施例275
化合物Ｆ６－２０塩酸塩	21.5%	21.5%	21.5%
乳糖水和物	67.5%	67.5%	67.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0%	1.0%	1.0%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%	5.0%
メチルセルロース	5.0%	0.0%	0.0%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.0%	5.0%	0.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	0.0%	5.0%

[0177] （実施例２７６～２７８）

表６に示す実施例２７６～２７８および上記比較例２を用いて化合物Ｆ６－２０塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＨＰＣの添加量の影響について検討した

。その結果、図３に示すとおり、実施例２７６～２７８において比較例２よりも高い溶解性を示すことが明らかとなった。このことから、少なくともＨＰＣを化合物Ｆ６－２０に対して２５～１００ｗｔ．％の範囲で添加することにより溶解性改善効果があることが示された。

[0178] [表6]

表６

	実施例276	実施例277	実施例278
化合物Ｆ６－２０塩酸塩	21.5%	21.5%	21.5%
乳糖水和物	68.5%	63.5%	53.5%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%	5.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	10.0%	20.0%

[0179] （実施例２７９）

表７に示す実施例２７９を用いてSLS及びHPCを配合した際の化合物Ｆ６－２０塩酸塩結晶の溶解性について検討した。その結果、図４に示すとおりHPCのみを配合した実施例２７６よりも高い溶解度を示し、更にSLSのみを配合した実施例２７０よりも高い溶解度を維持することが明らかとなった。

[0180] [表7]

表７

	実施例279
化合物Ｆ６－２０塩酸塩	21.5%
乳糖水和物	48.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%

[0181] （実施例２８０～２８１）

表８に示す実施例２８０～２８１および上記比較例２を用いて製法の違いが化合物Ｆ６－２０塩酸塩結晶の溶出性に与える影響について検討した。乾式法ではメノウ乳鉢で各処方成分を混合した。湿式造粒物は、ステアリン酸マグネシウム以外の溶解補助剤及び化合物Ｆ６－２０を乳鉢で混合し、水を滴下後、目開き８５０μｍのメッシュを用いて湿性末を押し出し造粒し、60℃で3hr乾燥後、再度８５０μｍのメッシュで整粒することにより得た。その

結果、図５に示すとおり、化合物Ｆ６－２０塩酸塩結晶の溶出性に製法間での大きな違いは無いことが明らかとなった。このことからSLS及び高分子による溶解性改善効果は製法には依存しないことが示された。

[0182] [表8]

表８

	実施例280	実施例281
化合物Ｆ６－２０塩酸塩	20.0%	20.0%
乳糖水和物	41.5%	41.5%
結晶セルロース	20.0%	20.0%
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	3.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	10.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%	0.5%
製法	乾式	湿式造粒

[0183] （実施例２８２～２８４）

実施例２８２～２８４及び比較例３は、化合物Ｆ６－２０メシル酸塩結晶を用い、表９に示す処方でメノウ乳鉢を用いて乾式製法により調製した。比較例３は化合物Ｆ６－２０のメシル酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。

化合物Ｆ６－２０メシル酸塩の溶解性に及ぼすSLSの添加量の影響について検討した結果、図６に示すとおり、化合物Ｆ６－２０メシル酸塩の溶解性はラウリル硫酸ナトリウムの添加量に依存して改善することが明らかとなった。

[0184] [表9]

表９

	実施例２８２	実施例２８３	実施例２８４
化合物Ｆ６－２０メシル酸塩	20.0%	20.0%	20.0%
乳糖水和物	60.0%	75.0%	79.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0185] （実施例２８５）

表１０に示す実施例２８５および上記比較例３を用いてSLS及びHPCを配合した際の化合物Ｆ６－２０メシル酸塩結晶の溶解性について検討した。その

結果、図７に示すとおりSLS及びHPCを配合することで高い溶解度を示すことが明らかとなった。

[0186] [表10]

表１０

	実施例２８５
化合物Ｆ６－２０メシル酸塩	24.0%
乳糖水和物	46.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%

[0187] （実施例２８６～２９８）

比較例４および実施例２８６～２９８は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｂ４－８（製造例１２）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１１に示す。

[0188] [表11]

表１１　化合物Ｂ４－８塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例４	非添加	8.3 ± 1.5	3.8 ± 2.6
２８６	メチルセルロース	5.8 ± 1.3	1.9 ± 0.6
２８７	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.8 ± 0.9	1.4 ± 0.1
２８８	ヒドロキシプロピルセルロース	14.2 ± 3.2 *	3.2 ± 2.7
２８９	ポビドン	4.8 ± 0.4	1.1 ± 0.3
２９０	マクロゴール 6000	3.8 ± 0.2	0.9 ± 0.1
２９１	モノステアリン酸グリセリン	4.8 ± 0.8	1.5 ± 0.1
２９２	ラウリル硫酸ナトリウム	31.7 ± 7.3 **	7.2 ± 1.0
２９３	ショ糖脂肪酸エステル	6.8 ± 2.7	3.5 ± 2.0
２９４	ステアリン酸ポリオキシル 40	5.6 ± 1.2	2.3 ± 0.2
２９５	ソルビタン脂肪酸エステル	4.6 ± 0.3	1.6 ± 0.1
２９６	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	3.3 ± 0.1	2.7 ± 0.5
２９７	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	4.1 ± 0.4	3.5 ± 0.6
２９８	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	3.2 ± 0.2	1.9 ± 0.1

[0189] （実施例２９９～３１１）

比較例５および実施例２９９～３１１は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｆ４－３（製造例１９）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１２に示す。

[0190]

[表12]

表１２　化合物Ｆ４－３塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例５	非添加	4.4 ± 0.4	4.8 ± 0.3
２９９	メチルセルロース	17.8 ± 3.7 *	13.9 ± 5.8
３００	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	16.9 ± 11.1	23.7 ± 6.1 *
３０１	ヒドロキシプロピルセルロース	13.7 ± 4.0	8.8 ± 7.8
３０２	ポビドン	48.1 ± 19.7	22.5 ± 3.8 *
３０３	マクロゴール 6000	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.8
３０４	モノステアリン酸グリセリン	3.8 ± 0.4	3.0 ± 0.6
３０５	ラウリル硫酸ナトリウム	8.1 ± 0.2 ***	6.8 ± 1.3
３０６	ショ糖脂肪酸エステル	4.9 ± 0.7	5.2 ± 0.5
３０７	ステアリン酸ポリオキシル 40	11.6 ± 1.5 **	20.3 ± 1.4 ***
３０８	ソルビタン脂肪酸エステル	2.2 ± 0.7	3.1 ± 0.3
３０９	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	10.4 ± 2.5 *	21.0 ± 8.4
３１０	ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	90.0 ± 5.1 **	43.2 ± 8.5 *
３１１	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	54.9 ± 18.9 *	6.7 ± 1.4

[0191]（実施例３１２～３２４）

比較例６および実施例３１２～３２４は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｆ４－９（製造例２０）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１３に示す。

[0192] [表13]

表１３　化合物Ｆ４－９塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例６	非添加	18.2 ± 0.1	3.7 ± 0.5
３１２	メチルセルロース	21.0 ± 4.6	6.4 ± 0.5 **
３１３	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	26.1 ± 3.7	9.9 ± 1.0 ***
３１４	ヒドロキシプロピルセルロース	28.8 ± 3.4 *	7.4 ± 6.4
３１５	ポビドン	82.6 ± 10.4 ***	40.0 ± 15.8
３１６	マクロゴール 6000	18.8 ± 0.6	9.8 ± 0.8 ***
３１７	モノステアリン酸グリセリン	8.7 ± 0.4	7.2 ± 1.3 *
３１８	ラウリル硫酸ナトリウム	72.7 ± 2.0 ***	37.6 ± 3.1 **
３１９	ショ糖脂肪酸エステル	31.9 ± 7.5	9.1 ± 0.7 ***
３２０	ステアリン酸ポリオキシル 40	24.9 ± 14.8	55.4 ± 21.0
３２１	ソルビタン脂肪酸エステル	6.3 ± 2.3	4.6 ± 0.6
３２２	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	62.2 ± 58.9	77.6 ± 68.1
３２３	ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	50.4 ± 13.1	14.3 ± 4.0 *
３２４	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	60.1 ± 18.1	31.1 ± 14.5

[0193]（実施例３２５～３３７）

比較例７および実施例３２５～３３７は、実施例１～２６９と同様の方法

で化合物Ｆ６－４（製造例２８）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１４に示す。

[0194] [表14]

表１４　化合物Ｆ６－４塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例７	非添加	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.4
３２５	メチルセルロース	10.8 ± 2.9 *	8.3 ± 4.0
３２６	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	16.8 ± 12.7	18.4 ± 7.7
３２７	ヒドロキシプロピルセルロース	3.6 ± 0.4 ***	2.6 ± 0.5 **
３２８	ポビドン	12.9 ± 3.8 *	24.5 ± 5.0
３２９	マクロゴール 6000	0.7 ± 0.5	0.4 ± 0.1
３３０	モノステアリン酸グリセリン	0.3 ± 0.1	0.7 ± 0.2
３３１	ラウリル硫酸ナトリウム	1.8 ± 0.3 **	3.7 ± 0.9 **
３３２	ショ糖脂肪酸エステル	1.2 ± 0.9	1.6 ± 0.7
３３３	ステアリン酸ポリオキシル 40	36.0 ± 6.5 *	43.9 ± 6.8 **
３３４	ソルビタン脂肪酸エステル	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.0
３３５	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	16.3 ± 2.2 **	27.1 ± 4.5 **
３３６	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	50.1 ± 8.3 **	52.6 ± 8.9 **
３３７	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	19.3 ± 2.3 **	15.4 ± 4.0 *

[0195] （実施例３３８～３５０）

比較例８および実施例３３８～３５０は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｆ５－４３（製造例３６）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１５に示す。

[0196] [表15]

表１５　化合物Ｆ５－４３塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例８	非添加	12.7 ± 1.8	5.5 ± 0.6
３３８	メチルセルロース	32.5 ± 3.8 **	5.8 ± 1.3
３３９	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	35.4 ± 5.8 **	7.9 ± 0.7 *
３４０	ヒドロキシプロピルセルロース	17.6 ± 4.2	6.8 ± 0.5 *
３４１	ポビドン	40.9 ± 0.6 ***	5.0 ± 0.7
３４２	マクロゴール 6000	37.4 ± 1.1 ***	3.4 ± 0.3
３４３	モノステアリン酸グリセリン	9.9 ± 2.0	2.5 ± 0.4
３４４	ラウリル硫酸ナトリウム	35.8 ± 5.5 **	39.5 ± 1.4 ***
３４５	ショ糖脂肪酸エステル	24.1 ± 1.8 **	2.6 ± 0.1
３４６	ステアリン酸ポリオキシル 40	23.6 ± 2.4 **	3.5 ± 0.1
３４７	ソルビタン脂肪酸エステル	8.6 ± 2.0	2.3 ± 0.6
３４８	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	15.1 ± 2.1	3.2 ± 0.1
３４９	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	38.9 ± 4.4 ***	3.4 ± 0.6
３５０	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	37.8 ± 1.5 ***	4.4 ± 0.9

[0197] （実施例３５１～３６３）

比較例９および実施例３５１～３６３は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｆ６－１７（製造例３２）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１６に示す。

[0198] [表16]

表１６　化合物Ｆ６－１７塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例９	非添加	9.2 ± 1.3	5.2 ± 0.5
３５１	メチルセルロース	16.9 ± 3.2	8.7 ± 2.4
３５２	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20.6 ± 4.9	10.6 ± 1.5 **
３５３	ヒドロキシプロピルセルロース	8.8 ± 3.3	7.7 ± 0.6 **
３５４	ポビドン	20.8 ± 1.4 *	5.2 ± 0.6
３５５	マクロゴール 6000	23.2 ± 2.2 **	3.3 ± 0.2
３５６	モノステアリン酸グリセリン	8.7 ± 0.7	2.4 ± 0.5
３５７	ラウリル硫酸ナトリウム	36.6 ± 5.4 **	40.5 ± 4.4 **
３５８	ショ糖脂肪酸エステル	13.6 ± 1.4 *	5.3 ± 0.5
３５９	ステアリン酸ポリオキシル 40	22.6 ± 1.4 **	8.7 ± 8.0
３６０	ソルビタン脂肪酸エステル	5.3 ± 0.3	4.2 ± 1.1
３６１	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	18.1 ± 1.6 **	8.0 ± 1.2 *
３６２	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	23.6 ± 3.7 *	9.1 ± 0.6 ***
３６３	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	30.0 ± 3.9 **	4.6 ± 0.6

[0199] （実施例３６４～３７６）

比較例１０および実施例３６４～３７６は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｆ５－４６（製造例４３）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１７に示す。

[0200]

[表17]

表１７　化合物Ｆ５－４６塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例１０	非添加	7.5 ± 0.6	5.6 ± 0.8
３６４	メチルセルロース	13.1 ± 1.1 **	4.0 ± 0.9
３６５	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	12.3 ± 0.7 ***	5.2 ± 0.4
３６６	ヒドロキシプロピルセルロース	10.0 ± 1.3 *	5.5 ± 1.2
３６７	ポビドン	14.5 ± 1.8 **	4.3 ± 1.3
３６８	マクロゴール 6000	25.7 ± 3.4 ***	5.8 ± 0.8
３６９	モノステアリン酸グリセリン	8.5 ± 1.0	2.3 ± 0.4
３７０	ラウリル硫酸ナトリウム	33.4 ± 4.1 **	23.1 ± 1.1 ***
３７１	ショ糖脂肪酸エステル	10.8 ± 0.3 ***	3.0 ± 0.7
３７２	ステアリン酸ポリオキシル 40	9.8 ± 1.6	4.1 ± 0.3
３７３	ソルビタン脂肪酸エステル	1.8 ± 0.8	1.5 ± 0.9
３７４	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	9.3 ± 3.0	3.4 ± 0.4
３７５	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	18.3 ± 7.6	11.7 ± 6.6
３７６	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	12.6 ± 0.9 ***	3.0 ± 0.2

[0201]（実施例３７７～３８９）

比較例１１および実施例３７７～３８９は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｆ６－１８（製造例３７）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表１８に示す。

[0202] [表18]

表１８　化合物Ｆ６－１８塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例１１	非添加	10.0 ± 2.0	1.8 ± 0.2
３７７	メチルセルロース	6.3 ± 0.3	2.9 ± 0.2 **
３７８	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0 ± 5.2	3.5 ± 0.9 *
３７９	ヒドロキシプロピルセルロース	7.8 ± 1.7	5.1 ± 0.6 ***
３８０	ポビドン	8.2 ± 0.1	1.9 ± 1.7
３８１	マクロゴール 6000	7.1 ± 1.4	1.3 ± 0.1
３８２	モノステアリン酸グリセリン	1.8 ± 0.4	0.7 ± 0.1
３８３	ラウリル硫酸ナトリウム	19.0 ± 0.8 **	23.4 ± 3.3 **
３８４	ショ糖脂肪酸エステル	9.2 ± 7.1	3.7 ± 0.3 ***
３８５	ステアリン酸ポリオキシル 40	5.4 ± 0.2	3.9 ± 0.4 ***
３８６	ソルビタン脂肪酸エステル	1.0 ± 0.1	1.4 ± 0.2
３８７	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	6.3 ± 1.6	3.1 ± 0.8
３８８	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	9.8 ± 4.0	1.4 ± 2.4
３８９	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	3.7 ± 0.4	1.5 ± 0.8

[0203]（実施例３９０～４０２）

比較例１２および実施例３９０～４０２は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｆ５－５１（製造例２７）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影

響を検討した。その結果を表１９に示す。

[0204] [表19]

表１９　化合物Ｆ５－５１塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例１２	非添加	7.1 ± 0.9	0.0 ± 0.1
３９０	メチルセルロース	8.5 ± 0.4	0.5 ± 0.8
３９１	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.8 ± 1.5 *	0.5 ± 0.2 *
３９２	ヒドロキシプロピルセルロース	11.2 ± 0.3 **	0.5 ± 0.2 *
３９３	ポビドン	10.8 ± 1.5 *	0.0 ± 0.1
３９４	マクロゴール 6000	4.6 ± 0.7	0.0 ± 0.1
３９５	モノステアリン酸グリセリン	2.4 ± 0.2	0.1 ± 0.1
３９６	ラウリル硫酸ナトリウム	20.2 ± 1.3 ***	15.7 ± 0.8 ***
３９７	ショ糖脂肪酸エステル	6.8 ± 1.5	0.1 ± 0.1
３９８	ステアリン酸ポリオキシル 40	1.2 ± 0.4	0.4 ± 0.3
３９９	ソルビタン脂肪酸エステル	0.5 ± 0.3	0.8 ± 0.3 **
４００	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	7.0 ± 0.5	0.8 ± 1.0
４０１	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	2.7 ± 1.0	0.1 ± 0.2
４０２	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	3.9 ± 0.4	0.0 ± 0.1

[0205] （実施例４０３～４１５）

比較例１３および実施例４０３～４１５は、実施例１～２６９と同様の方法で化合物Ｉ６－４（製造例２４）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表２０に示す。

[0206] [表20]

表２０　化合物Ｉ６－４塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	１０分後の溶解濃度（μｇ／mL）	２４０分後の溶解濃度（μｇ／mL）
比較例１３	非添加	9.3 ± 3.4	0.0 ± 0.1
４０３	メチルセルロース	1.6 ± 0.3	0.0 ± 0.1
４０４	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.9 ± 1.7	0.0 ± 0.1
４０５	ヒドロキシプロピルセルロース	8.9 ± 1.3	0.7 ± 0.3 *
４０６	ポビドン	9.9 ± 3.1	0.0 ± 0.1
４０７	マクロゴール 6000	3.4 ± 0.2	0.0 ± 0.1
４０８	モノステアリン酸グリセリン	1.3 ± 0.1	0.0 ± 0.1
４０９	ラウリル硫酸ナトリウム	35.0 ± 5.9 **	30.0 ± 2.7 **
４１０	ショ糖脂肪酸エステル	0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.1
４１１	ステアリン酸ポリオキシル 40	0.3 ± 0.3	0.3 ± 0.2 *
４１２	ソルビタン脂肪酸エステル	1.9 ± 0.3	0.1 ± 0.1
４１３	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2
４１４	ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	2.5 ± 2.6	0.0 ± 0.1
４１５	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	1.9 ± 0.9	0.2 ± 0.2

[0207] （実施例４１６～４１８）

表２１に示す実施例４１６～４１８を用いて、化合物Ｂ４－８塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例１４は化合物Ｂ４－８塩酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図８に示す。

[0208] [表21]

表２１

	実施例４１６	実施例４１７	実施例４１８
化合物Ｂ４－８塩酸塩	10.0%	10.0%	10.0%
乳糖水和物	80.0%	80.0%	70.0%
ポリビニルピロリドン	0.0%	10.0%	10.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	0.0%	10.0%

[0209] （実施例４１９～４２１）

表２２に示す実施例４１９～４２１を用いて、化合物Ｂ４－８メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例１５は化合物Ｂ４－８メシル酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図９に示す。

[0210] [表22]

表２２

	実施例４１９	実施例４２０	実施例４２１
化合物Ｂ４－８メシル酸塩	10.0%	10.0%	10.0%
乳糖水和物	80.0%	80.0%	70.0%
ポリビニルピロリドン	0.0%	10.0%	10.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	0.0%	10.0%

[0211] （実施例４２２～４２４）

表２３に示す実施例４２２～４２４を用いて、化合物Ｂ４－８硫酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びＨＰＣの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例１６は化合物Ｂ４－８硫酸酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１０に示す。

[0212]

[表23]

表２３

	実施例４２２	実施例４２３	実施例４２４
化合物Ｂ４－８硫酸塩	24.6%	24.6%	24.6%
乳糖水和物	55.4%	70.4%	50.4%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	0.0%	20.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	5.0%	5.0%

[0213] （実施例４２５～４２７）

表２４に示す実施例４２５～４２７を用いて、化合物Ｂ４－８Ｌ－酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びＨＰＣの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例１７は化合物Ｂ４－８Ｌ－酒石酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１１に示す。

[0214] [表24]

表２４

	実施例４２５	実施例４２６	実施例４２７
化合物Ｂ４－８Ｌ－酒石酸塩	24.4%	24.4%	24.4%
乳糖水和物	55.6%	70.6%	50.6%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	0.0%	20.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	5.0%	5.0%

[0215] （実施例４２８～４２９）

表２５に示す実施例４２８～４２９を用いて、化合物Ｂ４－８Ｌ－リン酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びＨＰＣの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例１８は化合物Ｂ４－８リン酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１２に示す。

[0216] [表25]

表２５

	実施例４２８	実施例４２９
化合物Ｂ４－８リン酸塩	26.3%	26.3%
乳糖水和物	53.7%	48.7%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	20.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	5.0%

[0217] （実施例４３０）

表２６に示す実施例４３０を用いて、化合物Ｆ６－４塩酸塩結晶の溶解性

に及ぼすポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例１９は化合物Ｆ６－４塩酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１３に示す。

[0218] [表26]

表２６

	実施例４３０
化合物Ｆ６－４塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	8.3%

[0219] （実施例４３１）

表２７に示す実施例４３１を用いて、化合物Ｆ６－４メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２０は化合物Ｆ６－４メシル酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１４に示す。

[0220] [表27]

表２７

	実施例４３１
化合物Ｆ６－４メシル酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	8.3%

[0221] （実施例４３２）

表２８に示す実施例４３２を用いて、化合物Ｆ６－１７塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２１は化合物Ｆ６－１７塩酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１５に示す。

[0222]

[表28]

表２８

	実施例４３２
化合物Ｆ６－１７塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0223] （実施例４３３～４３５）

表２９に示す実施例４３３～４３５を用いて、化合物Ｆ６－１７メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２２は化合物Ｆ６－１７メシル酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１６に示す。

[0224] [表29]

表２９

	実施例４３３	実施例４３４	実施例４３５
化合物Ｆ６－１７メシル酸塩	20.0%	20.0%	20.0%
乳糖水和物	60.0%	75.0%	79.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0225] （実施例４３６～４３７）

表３０に示す実施例４３６～４３７および上記比較例２２を用いて、化合物Ｆ６－１７メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。結果を図１７に示す。

[0226] [表30]

表３０

	実施例４３６	実施例４３７
化合物Ｆ６－１７メシル酸塩	24.2%	24.2%
乳糖水和物	70.8%	50.8%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.0%	20.0%
ポリビニルピロリドン	5.0%	5.0%

[0227] （実施例４３８）

表３１に示す実施例４３８を用いて、化合物Ｆ６－１７マレイン酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討し

た。比較例２３は化合物Ｆ６－１７マレイン酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１８に示す。

[0228] [表31]

表３１

	実施例４３８
化合物Ｆ６－１７マレイン酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0229] （実施例４３９～４４０）

表３２に示す実施例４３９～４４０を用いて、化合物Ｆ６－１７Ｌ－酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２４は化合物Ｆ６－１７Ｌ－酒石酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図１９に示す。

[0230] [表32]

表３２

	実施例４３９	実施例４４０
化合物Ｆ６－１７Ｌ－酒石酸塩	26.6%	26.6%
乳糖水和物	53.4%	48.4%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	20.0%
ポリビニルピロリドン	0.0%	5.0%

[0231] （実施例４４１～４４３）

表３３に示す実施例４４１～４４３を用いて、化合物Ｆ６－１７クエン酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２５は化合物Ｆ６－１７クエン酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図２０に示す。

[0232] [表33]

表３３

	実施例４４１	実施例４４２	実施例４４３
化合物Ｆ６－１７クエン酸塩	24.1%	24.1%	24.1%
乳糖水和物	55.9%	70.9%	74.9%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0233] （実施例４４４～４４６）

表３４に示す実施例４４４～４４６を用いて、化合物Ｆ６－１７リンゴ酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２６は化合物Ｆ６－１７リンゴ酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図２１に示す。

[0234] [表34]

表３４

	実施例４４４	実施例４４５	実施例４４６
化合物Ｆ６－１７リンゴ酸塩	25.9%	25.9%	25.9%
乳糖水和物	54.1%	69.1%	73.1%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0235] （実施例４４７）

表３５に示す実施例４４７を用いて、化合物Ｆ５－４６塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２７は化合物Ｆ５－４６塩酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図２２に示す。

[0236] [表35]

表３５

	実施例４４７
化合物Ｆ５－４６塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0237] （実施例４４８）

表３６に示す実施例４４８を用いて、化合物Ｆ５－４６メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２８は化合物Ｆ５－４６メシル酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図２３に示す。

[0238] [表36]

表３６

	実施例４４８
化合物Ｆ５－４６メシル酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0239] （実施例４４９）

表３７に示す実施例４４９を用いて、化合物Ｆ５－５１塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例２９は化合物Ｆ５－５１塩酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図２４に示す。

[0240] [表37]

表３７

	実施例４４９
化合物Ｆ５－５１塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0241] （実施例４５０）

表３８に示す実施例４５０を用いて、化合物Ｆ５－５１メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例３０は化合物Ｆ５－５１メシル酸塩結晶と乳糖を重量比１：９で混合することにより調製した。結果を図２５に示す。

[0242] [表38]

表３８

	実施例４５０
化合物Ｆ５－５１メシル酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0243] （製剤の製造例）

表３９～４１に記載の各成分（滑沢剤を除く）を高速攪拌混合造粒機に仕込み，予混合する。この混合品に精製水を噴霧して撹拌造粒した後、真空乾燥し、乾燥末を得る。乾燥末を整粒機にて整粒し、得られた整粒末と滑沢剤をＶ型混合機にて混合し、配合末を得る。この配合末をカプセルに充てんし、１カプセル当たり活性成分２０ｍｇを含有するカプセル剤を製造する。

[0244]

[表39]

表３９

成分名	配合比（%）							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
化合物F6-20塩酸塩	20	20	20	20	20	20	20	20
乳糖水和物	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5
結晶セルロース	15	15	15	15	15	15	15	15
クロスカルメロースナトリウム	3	3	3	3				
クロスポビドン					3	3	3	3
ヒドロキシプロピルセルロース	5				5			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース		5				5		
メチルセルロース			5				5	
カゼインナトリウム				5				5
ラウリル硫酸ナトリウム	10	10	10	10	10	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

[0245] [表40]

表４０

成分名	配合比（%）							
	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
化合物F6-20メシル酸塩	20	20	20	20	20	20	20	20
乳糖水和物	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5
結晶セルロース	15	15	15	15	15	15	15	15
デンプングリコール酸ナトリウム	3	3	3	3	3	3	3	3
ヒドロキシプロピルセルロース	5							
ヒドロキシプロピルメチルセルロース		5						
メチルセルロース			5					
カゼインナトリウム				5				
アミノアルキルメタクリレートコポリマーE					5			
ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート						5		
メタクリル酸コポリマーS							5	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート								5
ラウリル硫酸ナトリウム	10	10	10	10	10	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

[0246] [表41]

表４１

成分名	配合比（%）							
	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24
化合物B4-8L-酒石酸塩	20	20	20	20				
化合物F6-17クエン酸塩					20	20	20	20
乳糖水和物	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5
結晶セルロース	15	15	15	15	15	15	15	15
ﾃﾞﾝﾌﾟﾝｸﾞﾘｺｰﾙ酸ﾅﾄﾘｳﾑ	3	3	3	3	3	3	3	3
ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ	5				5			
ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ		5				5		
ﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ			5				5	
ｶｾﾞｲﾝﾅﾄﾘｳﾑ				5				5
ﾗｳﾘﾙ硫酸ﾅﾄﾘｳﾑ	10	10	10	10	10	10	10	10
ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

[0247] （実施例４５１～４５３）

実施例４５１～４５３は、化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶を用い、表４２に示す処方でメノウ乳鉢を用いて乾式製法により調製した。比較例３１は化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶と乳糖を混合することにより調製した。

化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の影響について検討した結果、図２６に示すとおり、化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性はＳＬＳ、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の添加により改善することが明らかとなった。また、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールの添加により、Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の初期の溶解性が改善されることが明らかとなった。

なお、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）はＳｉｇｍａ社の製品番号２４３０５１のものを用いた。

[0248]

[表42]

表４２

	実施例４５１	実施例４５２	実施例４５３
化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶	10.8%	10.8%	10.8%
乳糖水和物	79.2%	79.2%	79.2%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	0.0%	0.0%
ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール	0.0%	10.0%	0.0%
ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）	0.0%	0.0%	10.0%
Total	100.0%	100.0%	100.0%

[0249] （実施例４５４～４５７）

表４３に示す実施例４５４～４５７を用いて、化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳとポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールの組み合わせの影響について検討した。その結果、図２７に示すとおり、ＳＬＳによる化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性改善効果は、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールを少なくとも製剤中に１％配合することにより、初期の段階において更に向上することが明らかとなった。

[0250] [表43]

表４３

	実施例４５４	実施例４５５	実施例４５６	実施例４５７
化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶	10.8%	10.8%	10.8%	10.8%
乳糖水和物	84.2%	83.2%	81.7%	74.2%
ラウリル硫酸ナトリウム	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール	0.0%	1.0%	2.5%	10.0%
Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

[0251] （実施例４５８～４６０）

表４４に示す実施例４５８～４６０を用いて、化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳとポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の組み合わせの影響について検討した。その結果、図２８に示すとおり、ＳＬＳによる化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性改善効果は、ポリ（４－ス

チレンスルホン酸ナトリウム）の配合量に依存して、更に向上することが明らかとなった。

なお、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）はＳｉｇｍａ社の製品番号２４３０５１のものを用いた。

[0252] [表44]

表４４

	実施例４５８	実施例４５９	実施例４６０
化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶	10.8%	10.8%	10.8%
乳糖水和物	83.2%	81.7%	74.2%
ラウリル硫酸ナトリウム	5.0%	5.0%	5.0%
ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）	1.0%	2.5%	10.0%
Total	100.0%	100.0%	100.0%

[0253] （実施例４６１～４６５）

表４５に示す実施例４６１～４６５を用いて、化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすＳＬＳ、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の組み合わせの影響について検討した。その結果、図２９に示すとおり、ＳＬＳ、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）の組み合わせにより化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶の溶解性が改善することが明らかとなった。

なお、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）はＳｉｇｍａ社の製品番号２４３０５１のものを用いた。

[0254]

[表45]

表４５

	実施例４６１	実施例４６２	実施例４６３	実施例４６４	実施例４６５
化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%
乳糖水和物	52.0%	44.3%	40.5%	21.2%	2.0%
結晶セルロース	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%
デンプングリコール酸ナトリウム	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.0%	7.7%	0.0%	0.0%	7.7%
ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	0.0%	0.0%	11.5%	0.0%	11.5%
ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）	0.0%	0.0%	0.0%	30.8%	30.8%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

[0255]（実施例４６６～４６７）

表４６に示す実施例４６６～４６７を用いて、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）を含む化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶製剤の溶解性に及ぼすＳＬＳ量の影響について検討した。その結果、図３０に示すとおり、SLSを半量に減らしてもポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール及びポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）を含む化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶製剤の溶解性は変化しないことが明らかとなった。

なお、ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）はＳｉｇｍａ社の製品番号２４３０５１のものを用いた。

[0256]

[表46]

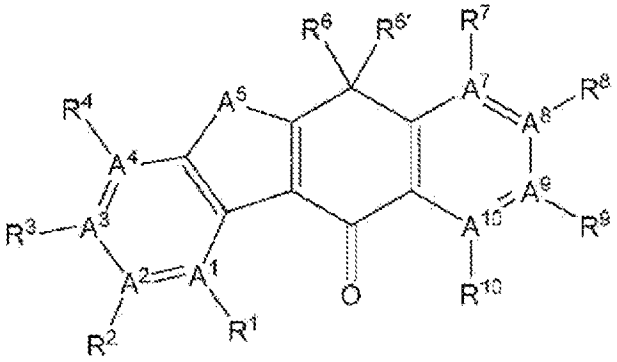
表４６

	実施例４６６	実施例４６７
化合物Ｆ６－２０の塩酸塩結晶	16.5%	16.5%
乳糖水和物	27.3%	31.2%
結晶セルロース	20.0%	20.0%
デンプングリコール酸ナトリウム	6.0%	6.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	7.7%	3.8%
ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール	1.5%	1.5%
ポリ（４－スチレンスルホン酸ナトリウム）	15.4%	15.4%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%	0.5%
Total	100.0%	100.0%

請求の範囲

［請求項1］ 式（Ｉ）で示される物質、薬学的に許容される担体、および溶解補助剤を含有してなる、組成物。

［化1］



(I)

［式中、

A^1、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8、A^9およびA^{10}は、全てＣであるか、A^2、A^3、A^4、A^7、A^8またはA^9のうち、いずれか１つがＮであり（但し、Ｎの場合は置換基を有さない）、それ以外はＣであり、

A^5は、NR^5、Ｏ、Ｓから選択され、

R^1およびR^{10}はそれぞれ独立して、［１］水素原子，［２］シアノ基，［３］ハロゲン原子または［４］４～１０員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基を示し；

R^2は、

（１）水素原子，

（２）C_{1-8}アルキル基，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）C_{2-8}アルキニル基，

（５）シアノ基，

（６）ハロゲン原子，

（７）C_{1-8}アルキルスルホニル基で置換されていてもよい（C_{1-8}

アルキル）$_{m2}$ーアミノ基，

ｍ２：０～２，および

（８）ニトロ基

から選択され；

R^3は、

（１）水素原子，

（２）［１］ハロゲン原子，［２］水酸基または［３］C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

（３）C_{6-10}アリール基，

（４）シアノ基，

（５）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

（６）１以上のR^{3A}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3a}$ーアミノカルボニル基，

R^{3A}：［１］C_{6-10}アリール基，［２］C_{1-8}アルコキシ基，［３］５～１４員ヘテロアリール基，または［４］C_{6-10}アリールスルホニル基，

ｍ３ａ：０～２，

（７）ヒドロキシカルボニル基，

（８）［１］水酸基または［２］C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル基，

（９）ハロゲン原子，

（１０）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3b}$ーアミノ基，

ｍ３ｂ：０～２，

（１１）［１］C_{6-10}アリール基または［２］C_{6-10}アリールオキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アル

キル）アミノ基，

（１２）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{6-10}アリールカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（１３）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3c}$－アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

ｍ３ｃ：０～２，

（１４）ニトロ基，

（１５）水酸基，

（１６）１以上のR^{3B}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{3B}：［１］水酸基，［２］C_{1-8}アルコキシ基，［３］C_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基，［４］（C_{1-8}アルキル）$_{m3d}$－アミノ基，または［５］ハロゲン原子，

ｍ３ｄ：０～２，

（１７）４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

（１８）５～１４員ヘテロアリールオキシ基，

（１９）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m3e}$－アミノカルボニルオキシ基

ｍ３ｅ：０～２，

（２０）４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

（２１）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニルオキシ基，

（２２）C_{1-8}アルキルチオ基，

（２３）C_{6-10}アリール基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基，

（２４）C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい５～１４員ヘテロアリール基，

（２５）C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキ

シカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（２６）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{6-10}アリールオキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（２７）１以上のR^{3C}で置換されていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

R^{3C}：［１］ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，または［２］C_{1-8}アルコキシ基，

（２８）C_{3-8}シクロアルキル（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基，および

（２９）［１］C_{1-8}アルキル基および［２］C_{1-8}アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{6-10}アリール（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニルオキシ基から選択され；

R^4は、

（１）水素原子，

（２）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）C_{2-8}アルキニル基，

（５）C_{3-8}シクロアルキル基，

（６）シアノ基，

（７）アミノカルボニル基，

（８）（C_{1-8}アルキル）$_{m4a}$－アミノカルボニル基，

$m4a$：１～２，

（９）ヒドロキシカルボニル基，

（１０）C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

（１１）ハロゲン原子，

（１２）（C_{1-8}アルキル）$_{m4b}$－アミノ基，

ｍ４ｂ：０～２，

（１３）水酸基，および

（１４）水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基

から選択され；

R^5は、

（１）水素原子，

（２）１以上のR^{5A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

R^{5A}：［１］ヒドロキシカルボニル基，［２］C_{1-8}アルコキシカルボニル基，［３］水酸基，［４］C_{1-8}アルコキシ基，［５］（C_{1-8}アルキル）$_{m5}$－アミノ基，［６］C_{6-10}アリール基，または［７］C_{1-8}アルキルチオ基，

ｍ５：０～２，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）C_{2-8}アルキニル基，

（５）C_{3-8}シクロアルキル基，および

（６）C_{1-8}アルキルスルホニル基；

R^6および$R^{6'}$はそれぞれ独立して、

（１）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

（２）C_{2-8}アルケニル基，および

（３）C_{2-8}アルキニル基；

から選択されるか、または、R^6および$R^{6'}$が結合する炭素原子と一体となって、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基，または、

（５）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルC_{6-10}アリールスルホニル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロ

シクロアルキル基

を形成し；

R^7は、

（１）水素原子，

（２）ハロゲン原子，

（３）１以上のR^{7A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{7A}：［１］（C_{1-8}アルキル）$_{m7a}$－アミノ基，［２］ヒドロキシ，［３］C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

ｍ７ａ：０～２，

（４）C_{1-8}アルキルスルホニル基，

（５）ニトロ基，および

（６）ヒドロキシ基

から選択され；

R^8は、

（１）水素原子，

（２）１以上のR^{8A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

R^{8A}：［１］１以上のR^{8A1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［２］ハロゲン原子により置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8a}$－アミノ基，または［３］水酸基：

，

ｍ８ａ：０～２，

R^{8A1}：［１］C_{1-8}アルキル基，［２］C_{1-8}アルキルスルホニル基，［３］（C_{1-8}アルキル）$_{m8b}$－アミノスルホニル基，［４］オキソ基，［５］C_{1-8}アルコキシカルボニル，または［６］C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノスルホニル，

ｍ８ｂ：０～２，

（３）C_{2-8}アルケニル基，

（４）１以上のR^{8B}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{8B}：

〈１〉 １以上のR^{8B1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

〈２〉 C_{2-8}アルケニル基，

〈３〉 C_{2-8}アルキニル基，

〈４〉 ［１］シアノ基または［２］C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基，

〈５〉 １以上のR^{8B2}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

〈６〉 ［１］C_{1-8}アルコキシ基および［２］C_{3-8}シクロアルキル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

〈７〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈８〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈９〉 ５～１４員ヘテロアリールスルホニル基，

〈１０〉 オキソ基，

〈１１〉 シアノ基，

〈１２〉 １以上のR^{8B3}で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

〈１３〉 C_{3-8}シクロアルキルカルボニル基，

〈１４〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8c}$－アミノスルホニル基，

〈１５〉 C_{1-8}アルキルスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

〈１６〉 １以上のR^{8B4}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8d}$－アミノ基，

〈１７〉 水酸基，

〈１８〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8e}$ーアミノカルボニル基，または、

〈１９〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基

ｍ８ｃ：０～２、

ｍ８ｄ：０～２、

ｍ８ｅ：０～２、

R^{8B1}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，［２］水酸基，または［３］C_{1-8}アルコキシ基，

R^{8B2}：［１］ハロゲン原子，［２］C_{1-8}アルキル基，［３］オキソ基，［４］水酸基，または［５］重水素，

R^{8B3}：（C_{1-8}アルキル）$_{m8f}$ーアミノ基，

ｍ８ｆ：０～２，

R^{8B4}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，または［２］水酸基，

（５）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい５～１４員ヘテロアリール基，

（６）１以上のR^{8C}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8g}$ーアミノカルボニル基，

ｍ８ｇ：０～２，

R^{8C}：［１］水酸基，［２］〈１〉（C_{1-8}アルキル）$_{m8i}$ーアミノスルホニル基，〈２〉C_{1-8}アルキルスルホニル基，〈３〉C_{1-8}アルコキシカルボニル基および〈４〉C_{1-8}アルコキシカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8h}$ーアミノ基，［３］C_{1-8}アルキルスルホニル基，または［４］水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

ｍ８ｈ：０～２，

ｍ８ｉ：０～２，

（７）オキソ基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアル

キル（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基，

（８）１以上のR^{8D}で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

R^{8D}：［１］１以上のR^{8D1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，［２］水酸基，［３］C_{1-8}アルキルスルホニル基，または［４］C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

R^{8D1}：［１］水酸基，または［２］C_{1-8}アルコキシ基，

（９）ヒドロキシカルボニル基，

（１０）水酸基で置換されていてもよいC_{0-8}アルコキシ（C_{0-8}アルキル）アミノカルボニル基，

（１１）ハロゲン原子，

（１２）１以上のR^{8H}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8j}$－アミノ基，

$m8j$：０～２，

R^{8H}：［１］水酸基，または［２］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

（１３）ヒドロキシ基，

（１４）１以上のR^{8E}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{8E}：

〈１〉 水酸基，

〈２〉 ハロゲン原子，

〈３〉 ヒドロキシカルボニル基，

〈４〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈５〉 １以上のR^{8E1}で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

〈６〉 １以上のR^{8E2}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k1}$－アミノ基，

$m8k1$：０～２，

〈7〉 １以上のR^{8E3}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

〈8〉 ５～１４員ヘテロアリール基，

〈9〉 １以上のR^{8E6}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k2}$－アミノカルボニル基，

ｍ８ｋ２：０～２，

〈１０〉 １以上のR^{8E7}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

〈１１〉 C_{1-8}アルキルチオ基，

〈１２〉 C_{1-8}アルキルスルフィニル基，

〈１３〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

R^{8E1}：

〈1〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈2〉 C_{1-8}アルカノイル基，

〈3〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈4〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8k3}$－アミノスルホニル基，

ｍ８ｋ３：０～２，または、

〈5〉 ４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{8E2}：

〈1〉 水酸基，

〈2〉 ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈3〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基，

〈4〉 ［1］（C_{1-8}アルキル）$_{m8k4}$－アミノ基および［2］ハロゲン原子からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

ｍ８ｋ４：０～２，

〈5〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8k5}$－アミノカルボニル基，

$m8k5$：0～2，

〈6〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈7〉 C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基，

〈8〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k6}$－アミノスルホニル基，

$m8k6$：0～2，または、

R^{8E3}：

〈1〉 ［1］水酸基および［2］C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

〈2〉 C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基，

〈3〉 水酸基，

〈4〉 C_{3-8}シクロアルキル基，

〈5〉 C_{1-8}アルコキシ基，

〈6〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈7〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈8〉 （C_{1-8}アルキル）$_{m8k8}$－アミノカルボニル基

$m8k8$：0～2，

〈9〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

〈10〉 オキソ基，または、

〈11〉 ［1］C_{1-8}アルカノイル基，［2］C_{1-8}アルコキシカルボニル基および［3］C_{1-8}アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基，

R^{8E6}：

〈1〉 C_{2-8}アルケニルカルボニルオキシ基，

〈2〉 水酸基，

〈3〉 シアノ基，

〈4〉 水酸基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m8k9}$－アミノ基

$m8k9$：0～2，

〈5〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

〈6〉 C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基，

〈7〉 C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基，または、

〈8〉 5～14員ヘテロアリール基，

R^{8E7}：

〈1〉 水酸基，または、

〈2〉 水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

（15）1以上のR^{8F}で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

R^{8F}：

〈1〉 1以上のR^{8F1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

〈2〉 C_{3-8}シクロアルキル基，

〈3〉 ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルカノイル基，

〈4〉 C_{1-8}アルキルカルボニルオキシ基，

〈5〉 C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

〈6〉 1以上のR^{8F2}で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基，

〈7〉 C_{1-8}アルキルスルホニル基，

〈8〉 水酸基，または、

〈9〉 C_{6-10}アリール基，

R^{8F1}：［1］水酸基，［2］C_{1-8}アルコキシ基，または［

３］ハロゲン原子，

R^{8F2}：［１］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［２］C_{1-8}アルコキシカルボニル基，または［３］C_{1-8}アルキルスルホニル基，

（１６）５～１４員ヘテロアリールオキシ基，

（１７）４～１０員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基，

（１８）（C_{1-8}アルキル）$_{m8I1}$－アミノスルホニルオキシ基，

ｍ８Ｉ１：０～２，

（１９）［１］（C_{1-8}アルキル）$_{m8I2}$－アミノ基，［２］水酸基または［３］ヒドロキシカルボニル基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルチオ基，

ｍ８Ｉ２：０～２，

（２０）１以上のR^{8G}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基，

R^{8G}：［１］ヒドロキシカルボニル基，［２］水酸基，または［３］（C_{1-8}アルキル）$_{m8I3}$－アミノ基，

ｍ８Ｉ３：０～２，

（２１）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基，

（２２）C_{2-8}アルケニルオキシ基，および

（２３）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニルオキシ基から選択され；

R^{9}は、

（１）水素原子，

（２）１以上のR^{9A}で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，

R^{9A}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，［２］１以上のR^{9A1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［３］

水酸基，［４］C_{1-8}アルコキシ基，または［５］ヒドロキシカルボニル基，

R^{9A1}：［１］C_{1-8}アルキル基，［２］C_{3-8}シクロアルキル基，または［３］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

（３）１以上のR^{9B}で置換されていてもよいC_{2-8}アルケニル基，

R^{9B}：［１］（C_{1-8}アルキル）$_{m9a}$－アミノ基，［２］１以上のR^{9B1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{9B1}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，または［２］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

ｍ９ａ：０～２，

（４）１以上のR^{9C}で置換されていてもよいC_{2-8}アルキニル基，

R^{9C}：［１］C_{1-8}アルコキシ基，［２］C_{6-10}アリール基で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m9b}$－アミノ基，［３］１以上のR^{9C1}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，［４］C_{3-8}シクロアルキル基，［５］水酸基，［６］ヒドロキシカルボニル基，または［７］C_{1-8}アルキルオキシカルボニル基，

ｍ９ｂ：０～２，

R^{9C1}：［１］C_{3-8}シクロアルキル基，［２］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，または［３］オキソ基，

（５）C_{3-8}シクロアルキル基，

（６）１以上のR^{9D}で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキル基，

R^{9D}：［１］４～１０員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，［２］C_{3-8}シクロアルキル基，［３］４～１０員ヘテロシクロアルキル基，または［４］C_{1-6}アルキルスルホニル基，または［５］C_{1-8}アルコキシカルボニル基，

（７）１以上のR^{9E}で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基，

R^{9E}：［１］ハロゲン原子，［２］水酸基，［３］ヒドロキシカルボニル基，または［４］水酸基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基，または［５］C_{1-8}アルコキシ基，

（８）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい５～１４員ヘテロアリール基，

（９）シアノ基，

（１０）C_{1-8}アルカノイル基，

（１１）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

（１２）ハロゲン原子，

（１３）１以上のR^{9F}で置換されていてもよい（C_{1-8}アルキル）$_{m9c}$－アミノ基，

$m9c$：０～２，

（１４）（C_{1-8}アルキル）$_{m9d}$－アミノ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルカルボニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

$m9d$：０～２，

（１５）C_{1-8}アルキルスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

（１６）（C_{1-8}アルキル）$_{m9e}$－アミノスルホニル（C_{0-8}アルキル）アミノ基，

$m9e$：０～２，

（１７）ニトロ基，

（１８）水酸基，

（１９）１以上のR^{9G}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

R^{9G}：［１］水酸基，［２］ヒドロキシカルボニル基，［３］C_{1-8}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基，［４］（C_{1-8}アルキル）$_{m9g1}$－アミノ基，［５］１以上のR^{9G1}で置換されていてもよいC_{1-8}アルコキシ基，

［６］５～１４員ヘテロアリール基，または［７］C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

ｍ９ｇ１：０～２，

R^{9G1}：［１］C_{1-8}アルコキシ基，または［２］ヒドロキシカルボニル基，

（２０）［１］４～１０員ヘテロシクロアルキル基または［２］C_{1-8}アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

（２１）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニルオキシ基，

（２２）（C_{1-8}アルキル）$_{m9f}$－アミノ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルチオ基，

ｍ９ｆ：０～２，

（２３）（C_{1-8}アルキル）$_{m9g}$－アミノ基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキルスルホニル基，

ｍ９ｇ：０～２，

（２４）（C_{1-8}アルキル）$_{m9h}$－アミノスルホニル基，

ｍ９ｈ：０～２，

（２５）C_{1-8}アルキル基で置換されていてもよい４～１０員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基，および

（２６）ヒドロキシカルボニル基

から選択される。］。

［請求項2］ 溶解補助剤が、界面活性剤である、請求項１記載の組成物。

［請求項3］ 界面活性剤が、非イオン性あるいは陰イオン性界面活性剤である、請求項２記載の組成物。

［請求項4］ 界面活性剤が、モノアルキル硫酸塩、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60

、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴール、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項２または３記載の組成物。

[請求項5] 前記組成物が、有機高分子をさらに含む、請求項２乃至４のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項6] 有機高分子が、合成樹脂、水溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項５記載の組成物。

[請求項7] 有機高分子が、合成樹脂である、請求項５記載の組成物。

[請求項8] さらに下記添加剤群Ａから１またはそれ以上選ばれる添加剤を含む請求項２乃至７のいずれか１項に記載の組成物。

添加剤Ａ：クエン酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、アジピン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、脱脂粉乳、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、硫酸アルミニウム、リン酸二水素カルシウム、またはアセチルトリプトファン

[請求項9] 前記物質の２５℃で水に対する溶解度が１００μｇ／ｍＬ未満である請求項１乃至８のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項10] 前記物質が、A^1～A^4、A^6、およびA^7が炭素原子、A^5がＮＨ，R^3がシアノ、R^6，$R^{6'}$がいずれもメチルである、上記請求項１乃至８のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項11] 前記物質が、９－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－９－プロパ－１－イニル－６，１１－ジ

ヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－シクロプロピルエチニル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
６，６－ジメチル－８－（１－オキセタン－３－イル－ピペリジン－４－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－ブロモ－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－ブロモ－８－（４－シクロプロピル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－クロロ－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－９－プロパ－１－イニル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
６，６，９－トリメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；
９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリン－４－イル－ピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ

ーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ーエチニルー６，６ージメチルー８ー（４ーオキセタンー３ーイルーピペラジンー１ーイル）ー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー９ーエチルー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
９ーエチニルー６，６ージメチルー１１ーオキソー８ー（４ーピロリジンー１ーイルーピペリジンー１ーイル）ー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
６，６ージメチルー１１ーオキソー８ー（４ーピロリジンー１ーイルーピペリジンー１ーイル）ー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー９ーエチニルー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー６，６ージメチルー１１ーオキソー９ープロピルー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
８ー（１ーイソプロピルーピペリジンー４ーイル）ー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
８ー（４ーイソプロピルーピペラジンー１ーイル）ー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；
８ー（４ーシクロブチルーピペラジンー１ーイル）ー９ーシクロプロピルー６，６ージメチルー１１ーオキソー６，１１ージヒドロー５Ｈーベンゾ［ｂ］カルバゾールー３ーカルボニトリル；

８－（２－ｔｅｒｔ－ブチルアミノ－エトキシ）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－エチニル－８－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

９－ブロモ－８－（４－シクロブチル－ピペラジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

６，６－ジメチル－８－（４－オキセタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－９－プロピル－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；および

９－エチニル－６，６－ジメチル－８－モルホリン－４－イル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリル；

から選択される請求項１乃至８のいずれか１項に記載の組成物。

［請求項12］ 請求項１乃至１１のいずれか１項に記載の組成物を含有してなる経口投与製剤。