

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506982  
(P2005-506982A)

(43) 公表日 平成17年3月10日(2005.3.10)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

C07D 209/34

A61K 31/404

A61K 31/496

A61K 31/5377

A61P 35/00

F 1

C07D 209/34

A61K 31/404

A61K 31/496

A61K 31/5377

A61P 35/00

テーマコード(参考)

4C063

4C086

4C204

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-526891 (P2003-526891)  
 (86) (22) 出願日 平成14年9月10日 (2002.9.10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月10日 (2004.3.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/025974  
 (87) 国際公開番号 WO2003/022815  
 (87) 国際公開日 平成15年3月20日 (2003.3.20)  
 (31) 優先権主張番号 60/318,508  
 (32) 優先日 平成13年9月10日 (2001.9.10)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

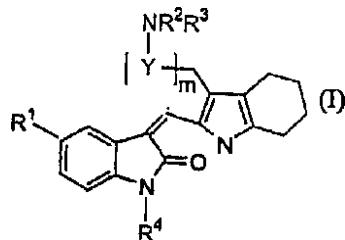
(71) 出願人 598009739  
 スージェン・インコーポレーテッド  
 S U G E N, I N C.  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9408  
 0, サウス・サンフランシスコ, イースト  
 ・グランド・アベニュー230  
 230 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America  
 (74) 代理人 230104019  
 弁護士 大野 聖二  
 (74) 代理人 100106840  
 弁理士 森田 耕司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナーゼ阻害剤としての3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-2-イルメチリデン)-2-インドリノン誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、キナーゼ、特にSrcキナーゼを阻害する式Iの3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-2-イルメチリデン)-2-インドリノン誘導体(式中、R1-R4は本明細書に定義される)に関する。これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物を含む医薬組成物を用いて、キナーゼにより媒介される疾病を治療する方法、およびこれらを製造する方法もまた開示される。

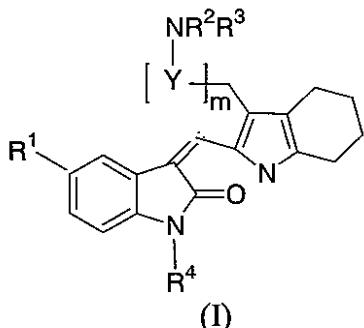


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

[式中]

Yは、メチレン、エチレン、カルボニル、または-COCH<sub>2</sub>-であり；

mは0または1であり；

R<sup>1</sup>は、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>(nは、0, 1, または2であり, R<sup>5</sup>は、アルキルまたはアラルキルである)または-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキルである)であり；R<sup>2</sup>は、水素、アルキル、またはヒドロキシアルキルであり；R<sup>3</sup>は、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子とともにヘテロシクロアミノ基を形成し；R<sup>4</sup>は、

(a) 水素；

(b) -POR<sup>8</sup><sub>2</sub>(各R<sup>8</sup>は、独立して、水素またはアルキルである)；(c) -COR<sup>9</sup>(R<sup>9</sup>はアルキルである)；または(d) -CH<sub>2</sub>R<sup>10</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(R<sup>10</sup>は水素またはアルキルであり, R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、独立して、水素またはアルキルであり、またはR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、これらが結合している窒素原子とともにヘテロシクロアミノを形成する)

である]

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 2】

mは1であり, Yはエチレンである, 請求項1記載の化合物。

## 【請求項 3】

mは1であり, Yは-COCH<sub>2</sub>-である, 請求項1記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>4</sup>は水素である, 請求項2または3記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup>は-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>(R<sup>5</sup>はアルキルである)である, 請求項4記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup>は-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(R<sup>6</sup>は水素またはアルキルであり; R<sup>7</sup>はアルキル、シクロアルキルまたはヒドロキシアルキルである)である, 請求項4記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、アルキルである, 請求項5記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>2</sup>は水素またはアルキルであり; R<sup>3</sup>はヒドロキシアルキルである, 請求項5記載の化合物。

40

50

## 【請求項 9】

$R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している窒素原子とともにヘテロシクロアミノを形成し、これは、アルキル、アルコキシカルボニル、アシル、ヒドロキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルから独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項5記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している窒素原子とともに、4-メチルピペラジン-1-イル、3,5-ジメチルピペラジン-1-イル、4-エチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-ホルミルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシメチルカルボニルピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-エトキシカルボニルメチル-ピペラジン-1-イル、4-カルボキシメチルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イルを形成する、請求項9記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^2$ および $R^3$ は、独立して、アルキルである、請求項6記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^2$ は水素またはアルキルであり； $R^3$ はヒドロキシアルキルである、請求項6記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している窒素原子とともにヘテロシクロアミノを形成し、これは、アルキル、アルコキシカルボニル、アシル、ヒドロキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルから独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項6記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している窒素原子とともに、4-メチルピペラジン-1-イル、3,5-ジメチルピペラジン-1-イル、4-エチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-ホルミルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシメチルカルボニルピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-エトキシカルボニルメチル-ピペラジン-1-イル、4-カルボキシメチルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イルを形成する、請求項13記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^2$ および $R^3$ は、独立して、アルキルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R^2$ は水素またはアルキルであり； $R^3$ はヒドロキシアルキルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している窒素原子とともにヘテロシクロアミノを形成し、これは、アルキル、アルコキシカルボニル、アシル、ヒドロキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルから独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している窒素原子とともに、4-メチルピペラジン-1-イル、3,5-ジメチルピペラジン-1-イル、4-エチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-ホルミルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシメチルカルボニルピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-エトキシカルボニルメチル-ピペラジン-1-イル、4-カルボキシメチルピペラジン-1-イル

10

20

30

40

50

-イル, 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル, 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル, またはモルホリン-4-イルを形成する, 請求項1記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>4</sup>は水素である, 請求項15, 16, 17, または18記載の化合物。

【請求項20】

(a) R<sup>4</sup>は水素であり;

(b) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はメチルであり;

(c) R<sup>2</sup>はメチルであり; R<sup>3</sup>は2-ヒドロキシエチルであり; または

(d) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は, これらが結合している窒素原子とともに, 4-メチルピペラジン-1-イル, 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル, 4-エチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル, 4-アセチルピペラジン-1-イル, 4-ホルミルピペラジン-1-イル, 4-ヒドロキシメチルカルボニルピペラジン-1-イル, ピペラジン-1-イル, 4-エトキシカルボニル-メチルピペラジン-1-イル, 4-カルボキシメチルピペラジン-1-イル, 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル, 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル, またはモルホリン-4-イルを形成する,

請求項1記載の化合物。

【請求項21】

請求項1記載の化合物または塩, および薬学的に許容しうる担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項22】

蛋白質キナーゼの触媒活性を調節する方法であって, 前記蛋白質キナーゼを請求項1に記載の化合物または塩と接触させることを含む方法。

【請求項23】

前記蛋白質キナーゼがS<sub>rc</sub>キナーゼである, 請求項22記載の方法。

【請求項24】

治療を必要とする患者において蛋白質キナーゼ関連疾患を治療または予防する方法であって, 治療上有効量の請求項21記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項25】

疾患がS<sub>rc</sub>キナーゼにより媒介される, 請求項24記載の方法。

【請求項26】

前記S<sub>rc</sub>キナーゼ関連疾患が, 結腸癌, 子宮内膜癌, 乳癌, 卵巣癌, 膵臓癌, 頭頸部扁平上皮癌, 肝細胞癌, および膀胱癌からなる群より選択される癌である, 請求項25記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連する出願のクロスリファレンス

本出願は, 米国特許仮出願60/318, 508(2001年9月10日出願)に基づく優先権を主張しており, この出願の開示はその全体を本明細書の一部としてここに引用する。

【0002】

発明の分野

本発明は, キナーゼ, 特にS<sub>rc</sub>キナーゼを阻害するある種の3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-2-イルメチリデン)-2-インドリノン誘導体に関する。これらの化合物を含む医薬組成物, これらの化合物を含む医薬組成物を用いて, キナーゼ, 特にS<sub>rc</sub>キナーゼにより媒介される疾病を治療する方法, およびこれらを製造する方法もまた開示される。

【背景技術】

【0003】

S<sub>rc</sub>は, 肿瘍の成長, 新脈管形成, 生存, および侵襲における関与が示唆されている細

10

20

30

40

50

胞質チロシンキナーゼである（（Irby and Yeatman. Role of Src expression and activation in human cancer. *Oncogene* 19: 5636-5642 (2000)）。活性化型であるv-Srcは、トリのウイルス性オンコジンである。進行した結腸腫瘍および子宮内膜癌においてまれな点突然変異が同定されている。Srcおよび/またはこれと密接に関連するYesは、乳、結腸、膵臓、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、および膀胱腫瘍において過剰発現および/または活性化されていることが見いだされている。SrcおよびYesは、原発性結腸腫瘍より転移においてより高く活性化/発現されている。Src活性は、結腸癌における生存の独立したネガティブな予兆である。マウスにおいては、アンチセンスRNAによるSrcの阻害は、ヒト結腸および卵巣腫瘍異種移植片の成長を抑制する。Srcはまた、あるタイプの骨疾患に関与することが示唆されている。例えば、マウスにおいてSrcを遺伝的に除去すると骨粗鬆症が生じ（（Tanaka et al. , 1996 および Susa et al. *Src Inhibitors: Drugs for the treatment of osteoporosis, cancer or both? Trends Pharm. Sci.* 489-495 (2000) を参照），Srcは、破骨細胞媒介性の骨吸収に重要であることが示されている。したがって、Srcは、ある種の癌および骨疾病、例えば骨粗鬆症を治療するための魅力的な標的である。

10

20

30

40

50

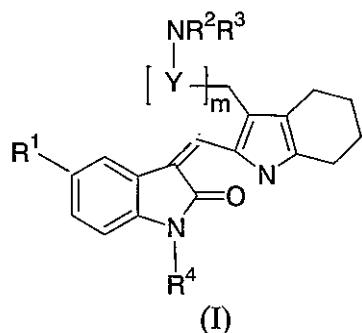
## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

1つの観点においては、本発明は、式（I）：

## 【化2】



[式中，

Yは、メチレン、エチレン、カルボニル、または-COCH<sub>2</sub>-であり；

mは0または1であり；

R<sup>1</sup>は、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>（nは0、1、または2であり、R<sup>5</sup>は、アルキルまたはアラルキルである）、または-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキルである）であり；

R<sup>2</sup>は、水素、アルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R<sup>3</sup>は、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり；または

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子とともに、ヘテロシクロアミノ基を形成し；

R<sup>4</sup>は、

(a) 水素；

(b) -POR<sup>8</sup><sub>2</sub>（各R<sup>8</sup>は、独立して、水素またはアルキルである）；

(c) -COR<sup>9</sup>（R<sup>9</sup>はアルキルである）；または

(d) -CHR<sup>10</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>（R<sup>10</sup>は水素またはアルキルであり、およびR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、独立して、水素またはアルキルであり、またはR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、これらが結合している窒素原子とともにヘテロシクロアミノを形成する）]

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0005】

第2の観点においては、本発明は、1またはそれ以上の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩および薬学的に許容しうる賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0006】

第3の観点においては、本発明は、生物、特にヒトにおいて、異常なSrcキナーゼ(例えば、Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck,特にSrc)の活性により媒介される疾病を治療する方法に関し、該方法は、前記生物に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩および薬学的に許容しうる賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む。そのような疾患には、例示であって限定ではないが、癌および骨疾患、例えば骨粗鬆症が含まれる。本発明の化合物はまた、他のキナーゼ(PK)、例えば、EGF, Met, HER2, HER3, HER4, IR, IGF-1R, IRR, PDGFR, PDGF, CSFIR, C-Kit, C-fms, Flk-1R, Flk4, KDR/Flk-1, Flt-1, Flt3, FGFR-1R, FGFR-2R, FGFR-3R, FGFR-4R, Frk, Btk, Csk, Ab1, ZAP70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Blk, Hck, Fgr, Yrk, CDK2およびRafの活性を制御することができる。したがって、本発明の化合物はまた、ヒトにおいてこれらのキナーゼにより媒介される疾病を治療するのも有用である。

【0007】

第4の観点においては、本発明は、本発明の化合物、または本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含む医薬組成物を用いて、Srcファミリーのキナーゼ、例えば、Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck、特にSrcの触媒活性を調節する(例えば、触媒活性を阻害する)方法に関する。この方法は、インビトロまたはインビボで行うことができる。本発明の化合物はまた、他のPK、特にレセプターチロシンキナーゼ(RTK)、非レセプター蛋白質チロシンキナーゼ(CTK)およびセリン/トレオニン蛋白質キナーゼ(STK)の触媒活性をインビトロおよび/またはインビボで調節することができる。特に、その触媒活性が本発明の化合物により調節される他のチロシンキナーゼは、Met, EGF, HER2, HER3, HER4, IR, IGF-1R, IRR, PDGFR, PDGFR, CSFIR, C-Kit, C-fms, Flk-1R, Flk4, KDR/Flk-1, Flt-1, Flt3, FGFR-1R, FGFR-2R, FGFR-3RおよびFGFR-4Rからなる群より選択される。その触媒活性が本発明の化合物により調節される細胞性チロシンキナーゼは、Frk, Btk, Csk, Ab1, ZAP70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Blk, Hck, FgrおよびYrkからなる群より選択される。その触媒活性が本発明の化合物により調節されるセリン/トレオニン蛋白質キナーゼは、CDK2およびRafからなる群より選択される。

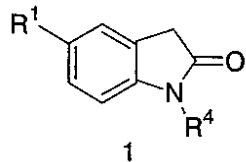
【0008】

第5の観点においては、本発明は、Srcファミリーのキナーゼ、特にSrcキナーゼの異常な活性により媒介される疾患の治療に有用な医薬品の製造における式(I)の化合物の使用に関する。

【0009】

第6の観点においては、本発明は、式(I)の化合物を製造する方法に関し、該方法は、式1:

【化3】



[式中、R¹は発明の概要において定義したとおりである]

10

20

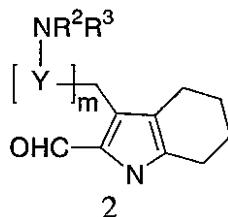
30

40

50

の化合物を塩基の存在下で式 2 :

【化 4】



10

[式中, Y, m, および R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は, 発明の概要において定義したとおりである] の 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒドと反応させ;

(i) 任意に R<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> 基のいずれかを修飾し; そして  
 (ii) 任意に酸付加塩を製造し; そして  
 (iii) 任意に遊離塩基を製造する,  
 ことを含む。

【0010】

最後に, 本発明はまた, 式(I)の化合物を参照として利用して蛋白質キナーゼの触媒活性を調節する化学化合物を同定する方法に関し, 該方法は, 前記蛋白質キナーゼを発現する細胞を前記化合物または式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩と接触させ, 次にその影響について前記細胞をモニターすることを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

定義

特に記載しない限り, 明細書および特許請求の範囲において用いられる以下の用語は, 以下に議論される意味を有する。

【0012】

"アルキル"とは, 1 - 6 個の炭素原子, 好ましくは 1 - 4 個の炭素原子を有する飽和の直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを表し, 例えば, メチル, エチル, プロピル, 2 - プロピル, n - ブチル, iso - ブチル, tert - ブチル, ペンチル, ヘキシル等が挙げられ, 好ましくは, メチル, エチル, プロピル, または 2 - プロピルである。

【0013】

"アルキレン"とは, 1 - 6 個の炭素原子, 好ましくは 1 - 4 個の炭素原子を有する飽和の直鎖または分枝鎖の炭化水素 2 価ラジカルを表し, 例えば, メチレン, エチレン, プロピレン, 2 - プロピレン, n - ブチレン, iso - ブチレン, tert - ブチレン, ペンチレン, ヘキシレンなどが挙げられ, 好ましくは, メチレン, エチレン, プロピレン, または 2 - プロピレンである。

【0014】

"シクロアルキル"とは, 3 - 8 員の炭素環式環を表す。シクロアルキル基の例は, 限定されないが, シクロプロパン, シクロブタン, シクロペンタン, シクロヘキサン等である。

【0015】

"アルコキシ"とは, 基 - OR (R は上で定義したアルキルである) を意味し, 例えば, メトキシ, エトキシ, プロポキシ, ブトキシ等である。

【0016】

"アルキルチオ"とは, 基 - SR (R は上で定義したアルキルである) を意味し, 例えば, メチルチオ, エチルチオ, プロピルチオ等である。

【0017】

"アルコキカルボニル"とは, 基 - COOR (R は上で定義したアルキルである) を意味

20

30

40

50

し，例えば，メトキシカルボニル，エトキシカルボニル，プロポキシカルボニル，ブトキシカルボニル等である。

## 【0018】

"アルコキシカルボニルアルキル"とは，ラジカル- (アルキレン) - C O O R (Rは上で定義したアルキレン基である)を意味し，例えば，メトキシカルボニルメチレン，エトキシカルボニルメチレン，プロポキシカルボニルメチレン，ブトキシカルボニルメチレン，メトキシカルボニルエチレン，エトキシカルボニルエチレン，プロポキシカルボニルエチレン，ブトキシカルボニルエチレン等である。

## 【0019】

"アルキルアミノ"および"ジアルキルアミノ"とは，それぞれラジカル- N H R および- N R R 'を意味し，ここで，RおよびR 'は，独立して，本明細書において定義されるアルキル基を表す。代表的な例としては，限定されないが，メチルアミノ，エチルアミノ，プロピルアミノ，ジメチルアミノ，メチルエチルアミノ，ジ(1-メチルエチル)アミノ等が挙げられる。

## 【0020】

"ハロ"とは，フルオロ，クロロ，ブロモ，またはヨードを意味し，好ましくはフルオロおよびクロロである。

## 【0021】

"ハロアルキル"とは，1またはそれ以上，好ましくは1，2または3個の，同じまたは異なるハロ原子で置換されたアルキルを意味し，例えば，- C H<sub>2</sub> C l，- C F<sub>3</sub>，- C H<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>，- C H<sub>2</sub> C C l<sub>3</sub>等である。

## 【0022】

"ハロアルコキシ"とは，ラジカル- O R (Rは上で定義したハロアルキルである)を意味し，例えば，トリフルオロメトキシ，トリクロロエトキシ，2，2-ジクロロプロポキシ等である。

## 【0023】

"ヒドロキシアルキル"とは，1または2個のヒドロキシ基で置換されている1-6個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを意味し，ただし，2つのヒドロキシ基が存在する場合にはこれらは同じ炭素原子上にはない。代表的な例としては，限定されないが，2-ヒドロキシエチル，2-ヒドロキシプロピル，3-ヒドロキシプロピル，1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル，2-ヒドロキシブチル，3-ヒドロキシブチル，4-ヒドロキシブチル，2，3-ジヒドロキシプロピル，1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル，2，3-ジヒドロキシブチル，3，4-ジヒドロキシブチルおよび2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピルが挙げられ，好ましくは，2-ヒドロキシエチル，2，3-ジヒドロキシプロピル，および1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチルである。

## 【0024】

"ヒドロキシアルキルカルボニル"とは，- C O R (Rは上で定義したヒドロキシアルキルである)を意味する。代表的な例としては，限定されないが，2-ヒドロキシエチルカルボニル，2-ヒドロキシプロピルカルボニル，3-ヒドロキシプロピルカルボニル，1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピルカルボニル，2-ヒドロキシブチルカルボニル，3-ヒドロキシブチルカルボニル，4-ヒドロキシブチルカルボニル，2，3-ジヒドロキシプロピルカルボニル，2，3-ジヒドロキシブチルカルボニル等が挙げられる。

## 【0025】

"アルコキシアルキル"とは，1または2個の上で定義したアルコキシ基で置換されている1-6個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを意味し，例えば，メトキシメチル，2-メトキシエチル，2-メトキシプロピル，3-メトキシプロピル，エトキシメチル，2-エトキシエチル等である。

## 【0026】

10

20

30

40

50

"アシル"とは、ラジカル - C (O) R (R は上で定義した水素、アルキル、ハロアルキルまたはシクロアルキルである) を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ブタノイル、シクロプロピルカルボニル等である。

【0027】

"カルボキシアルキル"とは、1または2個の - COOH 基で置換された1 - 6個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを意味し、例えば、カルボキシメチル、2 - カルボキシエチル、3 - カルボキシプロピル等である。

【0028】

"アリール"とは、完全に共役したパイ電子系を有する6 - 12個の炭素原子の全炭素単環または縮合多員環(すなわち、隣接する炭素原子の対を共有する環)基を表す。アリール基の例は、限定されないが、フェニル、ナフタレン基およびアントラセニルである。アリール基は、アルキル、ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、メルカブト、アルキルチオ、シアノ、アシル、ニトロ、フェノキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる群より独立して選択される1またはそれ以上、より好ましくは1、2または3個、さらに好ましくは1または2個の置換基で置換されている。

10

【0029】

"ヘテロアリール"とは、N、O、またはSから選択される1、2、3または4個の環複素原子を含み、残りの環原子がCである5 - 12個の環原子を有し、さらに完全に共役したパイ電子系を有する単環または縮合環(すなわち、隣接する原子の対を共有する環)基を表す。未置換ヘテロアリール基の例は、限定されないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、プリン、チアゾール、テトラゾール、トリアジンおよびカルバゾールである。ヘテロアリール基は置換されても置換されてもよい。置換されている場合、ヘテロアリール基は、アルキル、ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、メルカブト、アルキルチオ、シアノ、アシル、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる群より独立して選択される1またはそれ以上、より好ましくは1、2または3個、さらに好ましくは1または2個の置換基で置換されている。

20

30

【0030】

"複素環"とは、3 - 8個の環原子を有する飽和環状ラジカルを意味し、ここで、1、2、または3個の環原子はN、O、またはS (O)<sub>n</sub> (n は 0 - 2 の整数である) から選択される複素原子であり、残りの環原子はCであり、ここで、1または2個のC原子は任意にカルボニル基で置き換えられてもよい。複素環は、アルキル(アルキルは、カルボキシまたはアルコキシカルボニルから独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されてもよい)、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および - COR (R はアルキルである) から独立して選択される1またはそれ以上、好ましくは1、2または3個の置換基で任意に置換されてもよい。より詳細には、複素環との用語には、限定されないが、テトラヒドロピラニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン、ピペリジノ、N-メチルピペリジン-3-イル、ピペラジノ、N-メチルピロリジン-3-イル、ピロリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、4-エチルオキシカルボニルピペラジノ、3-オキソピペラジノ、2-イミダゾリドン、2-ピロリジノン、2-オキソホモピペラジノ、テトラヒドロピリミジン-2-オン、およびそれらの誘導体が含まれる。好ましくは、複素環基は、ハロ、アルキル、カルボキシで置換されたアルキル、エステル、ヒドロキシ、アルキルアミノ、飽和または不飽和のヘテロシクロアミノ、飽和または不飽和のヘテロシクロアミノアルキル、またはジアルキルアミノから独立して選択される1または

40

50

2個の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0031】

"ヘテロシクロアミノ"とは、3-8個の環原子を有し、ここで、環原子の少なくとも1つは窒素であり、任意に1または2個の環原子が- $NR^a$ - ( $R^a$ は、アルキル、アシル、アリール、またはヘテロアリールである)、O、またはS(O) $n$  ( $n$ は0-2の整数である)から選択される複素原子であり、残りの環原子がCであり、1または2個のC原子が任意にカルボニル基で置き換えられていてもよい、飽和または部分的に飽和の環状ラジカルを意味する。ヘテロシクロアミノ環は、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、およびヘテロシクリルアルキルから独立して選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されていてもよい。より詳細には、ヘテロシクロアミノとの用語には、限定されないが、ピペリジン1-イル、ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、4-エチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-イミダゾリドン-1-イル、2-ピロリジノン-1-イル、2-オキソホモピペラジノ、テトラヒドロピリミジン-2-オン、およびこれらの誘導体が含まれる。

【0032】

"ヒドロキシ"とは-OH基を表す。

【0033】

"シアノ"とは-C≡N基を表す。

【0034】

"ニトロ"とは、-NO<sub>2</sub>基を表す。

【0035】

"アラルキル"とは、上で定義したアリール基で置換されている、上で定義したアルキルを意味し、例えば、-CH<sub>2</sub>フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>フェニル、-H<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>フェニル等、およびその誘導体である。

【0036】

"ヘテロアラルキル"基とは、ヘテロアリール基で置換されている、上で定義したアルキルを意味し、例えば、-CH<sub>2</sub>ピリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ピリミジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>イミダゾリル等、およびその誘導体である。

【0037】

"複素環アルキル"基とは、複素環基で置換された上で定義したアルキルを意味し、例えば、-CH<sub>2</sub>ピロリジン-1-イル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ピペリジン-1-イル等、およびその誘導体である。

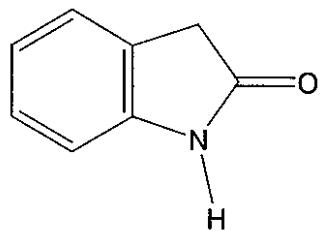
【0038】

"任意"または"任意に"とは、その後に記載される事象または状況が生じてもよいが生じる必要はないこと、およびその記述がその事象または状況が生ずる場合と生じない場合とを含むことを意味する。例えば、"アルキル基で任意に置換されている複素環基"とは、アルキルが存在してもよいが存在する必要はないこと、およびその記述が複素環基がアルキル基で置換されている状況と複素環基がアルキル基で置換されていない状況とを含むことを意味する。

【0039】

"2-インドリノン"、"インドリン-2-オン"および"2-オキシインドール"との用語は、化学構造：

【化5】



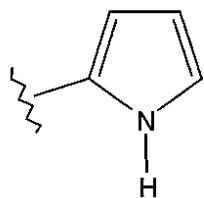
を有する分子を表すために本明細書において互換的に用いられる。

【 0 0 4 0 】

10

"ピロール"との用語は、化学構造：

【化 6】



20

を有する分子を表す。

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 4 & 1 \end{pmatrix}$$

同じ分子式を有するが、その原子の結合の種類または順序またはその原子の空間の配置が異なる化合物は、"異性体"と称される。その原子の空間の配置が異なる異性体は、"立体異性体"と称される。互いに鏡像ではない立体異性体は、"ジアステレオマー"と称され、互いに重ね合わせられない鏡像であるものは"エナンチオマー"と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、これが4つの異なる基と結合している場合、1対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対コンフィギュレーションにより特徴づけることができ、CahnおよびPrelogのR-およびS-の順序規則により、または分子が偏光平面のまわりに回転して、右旋性または左旋性として(すなわち、それぞれ(+)または(-)-異性体として)示されることにより記述される。キラル化合物は個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物として存在しうる。同じ割合のエナンチオマーを含む混合物は"ラセミ混合物"と称される。

30

[ 0 0 4 2 ]

本発明の化合物は、1またはそれ以上の不斉中心を有するかもしだい。したがって、そのような化合物は、個々の(R)-または(S)-立体異性体として、またはそれらの混合物として製造することができる。例えば、式(I)の化合物におけるR<sup>6</sup>置換基が2-ヒドロキシエチルである場合、ヒドロキシ基が結合している炭素は不斉中心であり、したがって、式(I)の化合物は(R)-または(S)-立体異性体として存在しうる。特に記載しない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記述または命名は、個々のエナンチオマーおよびその混合物(ラセミまたはそれ以外)の両方を含むことが意図される。立体異性体の立体化学の決定および分離の方法は当該技術分野においてよく知られている("Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4節の考察を参照)。

40

[ 0 0 4 3 ]

式 (I) の化合物は、互変異性および構造的異性の現象を示すかもしれない。例えば、本明細書に記載される化合物は、2-インドリノン成分をピロール成分につなぐ二重結合のまわりに E または Z コンフィギュレーションをとることができるか、または E および Z の混合物でありうる。本発明は、RTK、CTK および / または STK 活性を調節する能力

50

を有するすべての互変異性および構造的異性型およびそれらの混合物を包含し，特定の1つの互変異性および構造的異性型に限定されない。

【0044】

式(I)の化合物がヒト等の生物の体内の酵素により代謝されて，蛋白質キナーゼの活性を調節することができる代謝産物を生成することが企図される。そのような代謝産物は本発明の範囲内である。

【0045】

"医薬組成物"とは，本明細書に記載される1またはそれ以上の化合物またはその薬学的に許容しうる塩またはプロドラッグと，他の化学成分，例えば，薬学的に許容しうる賦形剤との混合物を表す。医薬組成物の目的は，化合物の生物への投与を容易にすることである。

10

【0046】

"薬学的に許容しうる賦形剤"とは，医薬組成物に添加して化合物の投与をさらに容易にする不活性物質を表す。賦形剤の例には，限定されないが，炭酸カルシウム，リン酸カルシウム，種々の糖および各種のデンプン，セルロース誘導体，ゼラチン，植物油およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0047】

"薬学的に許容しうる塩"との用語は，親化合物の生物学的効力および特性を保持している塩を表す。そのような塩には，以下のものが含まれる：(i) 親化合物の遊離塩基を，例えば塩酸，臭化水素酸，硝酸，リン酸，硫酸，および過塩素酸等の無機酸と，または酢酸，シュウ酸，(D)または(L)リンゴ酸，マレイン酸，メタンスルホン酸，エタンスルホン酸，p-トルエンスルホン酸，サリチル酸，酒石酸，クエン酸，コハク酸またはマロン酸等の有機酸と，好ましくは，塩酸または(L)-リンゴ酸と反応させることにより得られる酸付加塩；または(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが，金属イオン，例えば，アルカリ金属イオン，アルカリ土類金属イオン，またはアルミニウムイオンで置き換えられるか，または有機塩基，例えばエタノールアミン，ジエタノールアミン，トリエタノールアミン，トロメタミン，N-メチルグルカミン等と配位することにより形成される塩。

20

【0048】

式(I)の化合物はまたプロドラッグとしても作用することができる。"プロドラッグ"とは，インピボで親薬剤に変換される薬剤を表す。プロドラッグは，場合により，親薬剤より投与が容易であるかもしれないため，しばしば有用である。例えば，プロドラッグは経口投与により生物学的に利用可能であるが，親薬剤はそうではない。プロドラッグはまた，親薬剤よりも医薬組成物中で改良された溶解性を有するかもしれない。プロドラッグの例は，限定されないが，エステル("プロドラッグ")，カルバメートまたは尿素として投与される本発明の化合物であろう。例えば，R<sup>4</sup>が-PO(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>，-COR<sup>9</sup>，または-CH<sub>2</sub>R<sup>10</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>（式中，R<sup>9</sup>-R<sup>12</sup>は発明の概要で定義したとおりである）である式(I)の化合物は，インピボで変換されて，R<sup>4</sup>が水素である対応する式(I)の化合物が生成しうる。

30

【0049】

"PK"とは，レセプター蛋白質チロシンキナーゼ(RTK)，非レセプターまたは"細胞性"チロシンキナーゼ(CTK)およびセリントレオニンキナーゼ(STK)を表す。

40

【0050】

"方法"とは，所与の作業を遂行するための様式，手段，技術，および手順を表し，限定されないが，化学，薬理学，生物学，生化学，および医学的技術の従業者には周知の，あるいは既に該従業者によって既知の様式，手段，技術，および手順から容易に開発される様式，手段，技術，および手順を含む。

【0051】

"調節"または"調節する"とは，RTK，CTKおよびSTKの触媒活性が変化することを表す。特に，調節するとはRTK，CTKおよびSTKの触媒活性が活性化されることを

50

表し，好ましくは，R T K，C T KまたはS T Kが暴露される化合物または塩の濃度に依存してR T K，C T KおよびS T Kの触媒活性が活性化または阻害され，またはより好ましくは，R T K，C T KおよびS T Kの触媒活性が阻害されることを表す。

【0052】

"触媒活性"とは，R T Kおよび/またはC T Kの直接的または間接的な影響下におけるチロシンのリン酸化の速度，またはS T Kの直接的または間接的な影響下におけるセリンおよびトレオニンのリン酸化の速度を表す。

【0053】

"接触させる"とは，本発明の化合物と標的P Kとを，当該化合物がP Kの触媒活性を直接に，すなわちキナーゼ自体と相互作用することによるか，または間接に，すなわち当該キナーゼの触媒活性が依存している別の分子と相互作用することにより，影響することが可能な様式で一緒に合わせることを表す。このような"接触させる"ことは，インビトロで，すなわち試験管，ペトリ皿等において行うことができる。試験管内では，接触させることは，化合物と目的とするP Kのみが関与してもよく，あるいは全細胞が関与してもよい。細胞は培養皿中で維持または成長させ，その環境において化合物と接触させることができる。この文脈においては，特定の化合物がP K関連疾患に影響を及ぼす能力，すなわち当該化合物のIC<sub>50</sub>（以下に定義される）を，より複雑な生体を用いてのインビボでの使用を試みる前に測定することが可能である。生体の外の細胞については，P Kを当該化合物と接触させるための多様な方法が存在し，かつ当業者には周知であり，例えば，限定されないが，直接の細胞マイクロインジェクションおよび多数の貫膜担体技術を含む。

10

20

30

【0054】

"インビトロ"とは，人工的環境，例えば，限定されないが，試験管または培養培地中で行われる手順を表す。

【0055】

"インビボ"とは，生きている生物，例えば，限定されないが，マウス，ラットまたはウサギの中で行われる手順を表す。

【0056】

"P K関連疾患"，"P K推進性疾患"，および"異常なP K活性"とは，すべて不適切な，すなわち不完全な，あるいはより一般的には過剰な，P K触媒活性によって特徴づけられる状態を表し，ここで特定のP KはR T K，C T K，またはS T Kでありうる。不適切な触媒活性は；（1）正常にはP Kを発現しない細胞におけるP Kの発現，（2）望ましくない細胞増殖，分化および/または成長に導くP K発現の増加，または（3）細胞増殖，分化および/または成長の望ましくない減少に導くP K発現の減少，のいずれかの結果として生じができる。P Kの過剰な活性は，細胞増殖，分化および/または成長と相関しうる，特定のP Kをコードしている遺伝子の増幅またはあるレベルのP K活性の産生を表す（すなわち，P Kのレベルが増加すると，細胞性障害による1またはそれ以上の症状の激しさが増す）。低い活性は，もちろんその逆であり，P K活性のレベルが低下すると，細胞性障害による1またはそれ以上の症状の激しさが増加する。

30

【0057】

"治療する"，"治療すること"または"治療"とは，P K媒介性細胞疾患および/またはその付随する症状を軽減または排除することを表す。特に癌に関しては，これらの用語は単に，癌に罹患した個体の予測生存率が増加するか，または疾患の1またはそれ以上の症状が軽減することを意味する。

40

【0058】

"生物"との用語は少なくとも1つの細胞からなる任意の生きているものを表す。生きている生物は，1つの真核生物細胞程度の単純なものであってもよく，イヌ，ネコ，およびヒトを含む哺乳動物のような複雑なものであってもよい。

【0059】

"治療上有効量"とは，治療される疾患の1またはそれ以上の症状をある程度緩和するであろう，投与される化合物の量を表す。癌の治療に関しては，治療上有効量は，

50

- (1) 肿瘍の大きさを減少させる、  
 (2) 肿瘍の転移を阻害する（すなわち速度をある程度減じる、好ましくは停止する）、  
 (3) 肿瘍の成長をある程度阻害する（すなわち速度をある程度減じる、好ましくは停止する）、および／または  
 (4) 癌に関連した1またはそれ以上の症状をある程度緩和する（または、好ましくは除去する）

という効果を有する量を表す。

【0060】

"モニターする"とは、化合物を特定のPKを発現する細胞と接触させる影響を観察または検出することを意味する。観察されるまたは検出される影響は、細胞表現型の変化、PKの触媒活性、またはPKと天然の結合パートナーとの相互作用の変化でありうる。そのような影響を観察または検出する手法は当該技術分野においてよく知られている。10

【0061】

本発明の最後の観点において、上述の影響は、細胞表現型の変化または無変化、前記蛋白質キナーゼの触媒活性の変化または無変化、または前記蛋白質キナーゼと天然の結合パートナーとの相互作用の変化または無変化から選択される。

【0062】

"細胞表現型"との用語は、細胞もしくは組織の外観または細胞もしくは組織の生物学的機能を表す。細胞表現型の例は、細胞サイズ、細胞増殖、細胞分化、細胞生存、アポトーシス、および栄養の取り込みおよび利用である。そのような細胞表現型の特徴は、当該技術20分野においてよく知られる手法により容易に測定することができる。

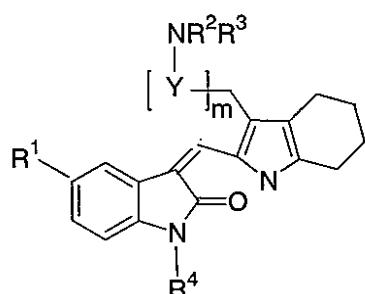
【0063】

"天然の結合パートナー"とは、細胞内で特定のPKに結合するポリペプチドを表す。天然の結合パートナーは、PK媒介性シグナル伝達プロセスにおいてシグナルを伝播する役割を果たすことができる。天然の結合パートナーとPKとの相互作用の変化は、PK／天然の結合パートナー複合体の濃度の増加または減少として、およびその結果、PKがシグナル伝達を媒介する能力の観察可能な変化として現れることがある。

【0064】

mが1である式(I)の代表的な化合物は以下の表1に示される。

【化7】



【0065】

【表1】

10

20

30

40

表1

化合物番号	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-メチルピペラジン-1-イル
3	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4,5-ジメチルピペラジン-1-イル
4	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-メチルピペラジン-1-イル
5	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4,5-ジメチルピペラジン-1-イル
6	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-メチルピペラジン-1-イル
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-メチルピペラジン-1-イル
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)-ピペラジン-1-イル
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)-ピペラジン-1-イル
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> C(O)-ピペラジン-1-イル
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> C(O)-ピペラジン-1-イル
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HC(O)-ピペラジン-1-イル
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HOCH <sub>2</sub> C(O)-ピペラジン-1-イル
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HOCH <sub>2</sub> C(O)-ピペラジン-1-イル
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	ピペラジン-1-イル
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HC(O)-ピペラジン-1-イル
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> -ピペラジン-1-イル
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HOC(O)CH <sub>2</sub> -ピペラジン-1-イル
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HOC(O)CH <sub>2</sub> -ピペラジン-1-イル
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HO-ピペリジン-1-イル
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HO-ピペリジン-1-イル

10

20

30

40

【 0 0 6 6 】

【 表 2 】

22	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2NHCH_3$	-	-	4-HO- $(CH_2)_2$ -ピペラジン-1-イル
23	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2CH_2CH_3$	-	-	4-HO- $(CH_2)_2$ -ピペラジン-1-イル
24	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2NHCH_3$	-	-	3,5-ジメチルピペラジン-1-イル
25	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2CH_2CH_3$	-	-	3,5-ジメチルピペラジン-1-イル
26	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2NH(CH_2)_2OH$	-	-	モルホリン-4-イル
27	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2NH(CH_2)_2OH$	$-CH_3$	$-CH_3$	-
28	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2NHCH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2^-$ OH	-
29	$-(CH_2)_2^-$	$-SO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2^-$ OH	-

10

20

30

40

## 【0067】

## 好みしい態様

発明の概要においては最も広い定義を記載したが、以下に記載される式(I)のある種の化合物が好みしい。

## 【0068】

1. 化合物の好みしい群においては、mは1であり、Yはエチレンである。
2. 化合物の別の好みしい群においては、mは1であり、Yは $-COCH_2-$ である。
3. 化合物のさらに別の好みしい群においては、mは0である。

## 【0069】

(A) 群(1-3)の中で、化合物のより好みしい群においては、R<sup>4</sup>は水素である。  
(i) 上述の化合物の好みしいおよびより好みしい群の中で、化合物のさらにより好みしい群は次のものである：  
R<sup>1</sup>は $-SO_2R^5$ であり、R<sup>5</sup>は、アルキル、好みしくはメチル、エチル、nまたはiso-プロピルまたはn、iso-、またはtert-ブチルである。より好みしくは、R<sup>5</sup>はエチルである。

(ii) 上述の化合物の好みしいおよびより好みしい群のうち、化合物のさらにより好みしい群は次のものである：

R<sup>1</sup>は $-SO_2NR^6R^7$ であり、ここで、R<sup>6</sup>は水素またはアルキルであり、好みしくは水素またはメチルであり、より好みしくはR<sup>6</sup>は水素であり；および、R<sup>7</sup>は、アルキル、シクロアルキルまたはヒドロキシアルキル、好みしくはメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、または3-ヒドロキシプロピルであり、より好みしくは、R<sup>7</sup>は、メチルまたは2-ヒドロキシエチルである。

## 【0070】

上述の化合物の好みしいおよびより好みしい群のうち、化合物の特に好みしい群は次のものである：

- (a) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、アルキルであり、好みしくはメチル、エチルまたはプロピルであり、より好みしくはメチルであり；
- (b) R<sup>2</sup>は、水素またはアルキルであり；好みしくはメチルであり；およびR<sup>3</sup>は、ヒドロキシアルキル、好みしくは、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル(すべての異性体を含む)であり、より好みしくは2-ヒドロキシエチルであり；  
または
- (c) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子とともに、ヘテロシクロアミノ

50

，好ましくはモルホリン - 4 - イル，ピロリジン - 1 - イル，ピペリジン - 1 - イル，またはピペラジン - 1 - イルを形成し，ここで，前記環は，アルキル，アルコキシカルボニル，アシル，ヒドロキシアルキルカルボニル，アルコキシカルボニルアルキル，カルボキシアルキル，ヒドロキシ，またはヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよい。好ましくは  $R^2$  および  $R^3$  は，これらが結合している窒素原子とともに，4 - メチルピペラジン - 1 - イル，3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル，4 - エチルオキシカルボニルピペラジン - 1 - イル，4 - アセチルピペラジン - 1 - イル，4 - ホルミルピペラジン - 1 - イル，4 - ヒドロキシメチルカルボニル - ピペラジン - 1 - イル，ピペラジン - 1 - イル，4 - エトキシカルボニルメチルピペラジン - 1 - イル，4 - カルボキシメチルピペラジン - 1 - イル，4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル，4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル，またはモルホリン - 4 - イルを形成する。  
10

## 【0071】

(B) 群(1 - 3)のうち，化合物の別のより好ましい群は次のものである：

$R^4$  は水素であり；および

(a)  $R^2$  および  $R^3$  は，独立して，アルキルであり，好ましくはメチル，エチルまたはプロピルであり，より好ましくはメチルであり；

(b)  $R^2$  は，水素またはアルキルであり；好ましくはメチルであり；および  $R^3$  は，ヒドロキシアルキルであり，好ましくは 2 - ヒドロキシエチル，ヒドロキシプロピル（すべての異性体を含む）であり，より好ましくは 2 - ヒドロキシエチルであり；  
20

または

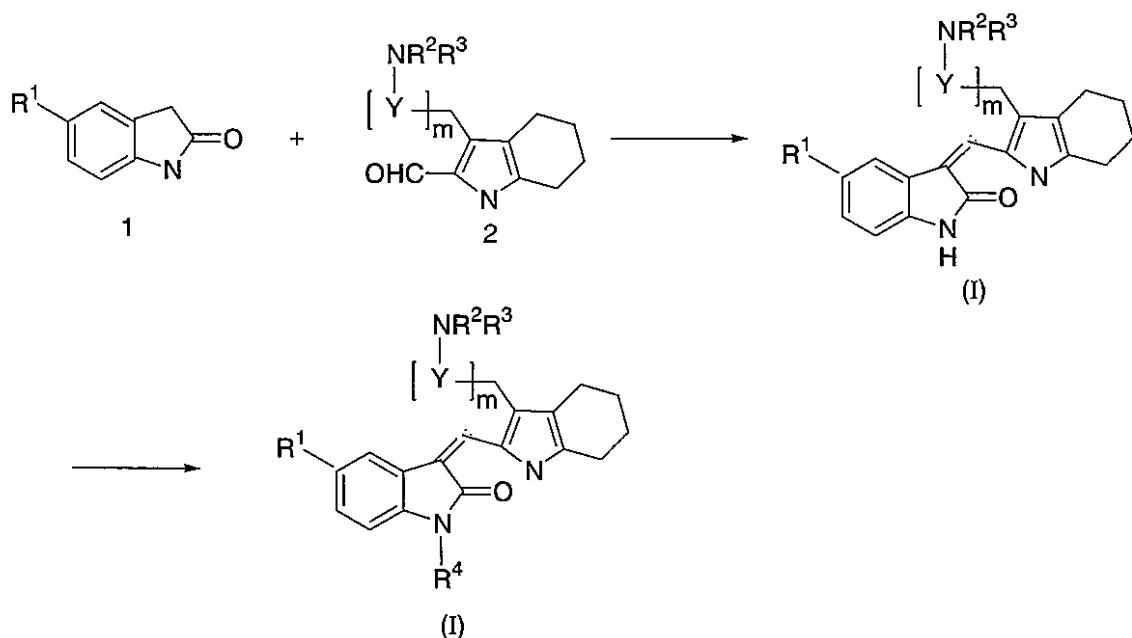
(c)  $R^2$  および  $R^3$  は，これらが結合している窒素原子とともに，ヘテロシクロアミノ，好ましくはモルホリン - 4 - イル，ピロリジン - 1 - イル，ピペリジン - 1 - イル，またはピペラジン - 1 - イルを形成し，ここで，前記環は，アルキル，アルコキシカルボニル，アシル，ヒドロキシアルキルカルボニル，アルコキシカルボニルアルキル，カルボキシアルキル，ヒドロキシ，またはヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよい。好ましくは  $R^2$  および  $R^3$  は，これらが結合している窒素原子とともに，4 - メチルピペラジン - 1 - イル，3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル，4 - エチルオキシカルボニルピペラジン - 1 - イル，4 - アセチルピペラジン - 1 - イル，4 - ホルミルピペラジン - 1 - イル，4 - ヒドロキシメチルカルボニル - ピペラジン - 1 - イル，ピペラジン - 1 - イル，4 - エトキシカルボニルメチルピペラジン - 1 - イル，4 - カルボキシ - メチルピペラジン - 1 - イル，4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル，4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル，またはモルホリン - 4 - イルを形成する。  
30

## 【0072】

一般的合成

式(I)の化合物は，以下のスキーム A に記載される方法により製造することができる。

## 【化8】



## 【0073】

20

R<sup>4</sup>が水素である式(I)の化合物は、式1の2-インドリノン(R<sup>1</sup>は発明の概要で定義されたとおりである)を式2の4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(m, Y, R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は発明の概要で定義されたとおりである)と縮合させることにより容易に製造することができる。反応は、有機塩基、例えば、ピペリジン、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の存在下で、エタノール、プロパノール等のアルコール性溶液中で行う。場合によっては、反応混合物を加熱することが必要である。

## 【0074】

30

式1の化合物は、当該技術分野においてよく知られる方法により製造することができる。例えば、R<sup>1</sup>が-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>である式1の化合物は、国際公開WO 98/50356に開示される方法により製造することができる。R<sup>1</sup>が-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>である式1の化合物は、5-クロロスルホニル-2-インドリノン(合成はWO 98/50356に記載される)から以下の実施例5に記載されるようにして製造することができる。

## 【0075】

式2の化合物は、当該技術分野においてよく知られる方法により製造することができる。例えば、式2の化合物は、以下の実施例1-29に記載されるように、3-(4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸から製造することができる。

## 【0076】

40

R<sup>4</sup>が水素である式(I)の化合物は、R<sup>4</sup>が-PO(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-COR<sup>9</sup>、または-CHR<sup>10</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は発明の概要において定義したとおりである)である対応する式(I)の化合物から、当該技術分野においてよく知られる方法により製造することができる。そのような方法のいくつかを以下に記載する。

## 【0077】

50

R<sup>4</sup>が-P(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>であり、R<sup>8</sup>が水素ではない式(I)の化合物は、R<sup>4</sup>が水素である(I)をリン酸化試薬、例えばジメチルクロロホスフェート等のハロゲン化ホスホリルと反応させることにより製造することができる。反応は、水酸化ナトリウム等の強塩基の存在下で、THF, DMF等の有機溶媒中で行う。メチル基は、適当な脱メチル化反応条件下で、例えばトリメチルシリルブロミドの存在下でN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドで処理することにより除去することができ、R<sup>8</sup>が水素である式(I)

の化合物を得ることができる。反応は、典型的には、アセトニトリル等の極性有機溶媒中で行う。

【0078】

$R^4$ が $-COR^9$  ( $R^9$ は発明の概要で定義されたとおりである)である式(I)の化合物は、 $R^4$ が水素である式(I)の化合物を適当なアシル化試薬、例えば、カルボン酸無水物、例えば無水酢酸、無水コハク酸、カルボン酸塩化物(例えば塩化アセチル、塩化ブチリル等)、またはカルボン酸活性エステルでアシル化することにより容易に製造することができる。反応は、有機塩基、好ましくは第3窒素塩基の存在下で行うことができる。第3窒素塩基の例としては、限定されないが、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、および1,8-ジアザビシクロ[5.4.1]ウンデセ-7-エンが挙げられる。

10

【0079】

反応を実施する溶媒は、非プロトン性溶媒であってもよい。"プロトン性溶媒"は、酸素または窒素原子に共有結合した水素原子を有する溶媒であり、これは水素原子をかなり酸性にし、このため水素結合を介して溶質と"共有"されることができる。"非プロトン性溶媒"は、極性であっても非極性であってもよいが、いずれの場合も、酸性水素を含まず、したがって、溶質と水素結合を形成することができない。非極性非プロトン性溶媒の例としては、限定されないが、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレンおよび四塩化炭素が挙げられる。極性非プロトン性溶媒の例は、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびピリジンである。

20

【0080】

最後に、 $R^4$ が $-CHR^{10}NR^{11}R^{12}$  ( $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ および $R^{12}$ は発明の概要において定義したとおりである)である式(I)の化合物は、 $R^4$ が水素である式(I)の化合物を、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等のアルデヒドおよび適当なアミンと反応させることにより製造することができる。

20

【0081】

反応を実施する溶媒は、プロトン性溶媒であっても非プロトン性溶媒であってもよい。好ましくは、溶媒はプロトン性溶媒、例えば、メタノールまたはエタノール等のアルコールまたは水性アルコールである。反応は、室温より高い温度で行うことができる。温度は一般に約20-約100, 好ましくは、約40-約80である。"約"とは、温度範囲が、好ましくは示される温度の10以内、より好ましくは示される温度の5以内、最も好ましくは示される温度の2以内であることを意味する。すなわち、例えば、"約60"とは、60±10, 好ましくは60±5, 最も好ましくは60±2を意味する。

30

【0082】

適当なアミンには、脂環式および環状第2アミンが含まれる。これらのアミンは、Aldrich, Sigma等から市販されているか、または当該技術分野においてよく知られる方法により製造することができる。例示的な第2アミンとしては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、メチルアミン、エチルアミン、およびジイソプロピルアミンが挙げられる。例示的な環状第2アミンとしては、ピペラジン、3,5-ジメチルピペラジン、プロリン、モルホリン、チオモルホリン、2-ヒドロキシメチルピロリジンおよびピロリジンが挙げられる。

40

【0083】

用途

式(I)の化合物は、Srcファミリーのキナーゼ、特にSrcキナーゼの阻害剤である。したがって、式(I)の化合物は、例えば癌、特に、結腸腫瘍、子宮内膜癌、乳、卵巣、結腸、膵臓、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌および膀胱腫瘍等の疾病的治療に有用である。本発明の化合物はまた、骨疾患、例えば骨粗鬆症の治療に有用である。本発明の化合物はまた、他のキナーゼ、例えばYes, Lck, Lyn, EGFR, Met, HER2, HER3, HER4, IR, IGF-1R, IRR, PDGFR, PDGFR, CSFIR, C-Kit, C-fms, Flk-1R, Flk4, KDR/Flik-1, Flt

50

- 1 , F l t 3 , F G F R - 1 R , F G F R - 2 R , F G F R - 3 R , F G F R - 4 R , Fr k , B t k , C s k , A b l , Z A P 7 0 , F e s / F p s , F a k , J a k , A c k , B l k , H c k , F g r , Y r k , C D K 2 および R a f も阻害する。したがって、これらの化合物は、これらのキナーゼにより媒介される種々の疾患において有用である。例えば、米国特許 5 , 7 9 2 , 7 8 3 (その全体を本明細書の一部としてここに引用する)を参照されたい。

## 【 0 0 8 4 】

試験

本発明の化合物が S r c キナーゼを阻害する能力は、以下の生物学的実施例に記載される方法により試験することができる。式 (I) の化合物が他のキナーゼを阻害する能力は、米国特許 5 , 7 9 2 , 7 8 3 (その全体を本明細書の一部としてここに引用する) に記載されるアッセイにより測定することができる。

10

## 【 0 0 8 5 】

投与および医薬組成物

本発明の化合物またはその薬学的に許容しうる塩は、そのままでヒト患者に、または、上述の物質が適当な担体または賦形剤と混合されている医薬組成物中で投与することができる。薬剤の処方および投与の手法は、"R e m i n g t o n ' s P h a r m a c o l o g i c a l S c i e n c e s , "M a c k P u b l i s h i n g C o . , E a s t o n , P A . , の最新版に見いだすことができる。

20

## 【 0 0 8 6 】

本明細書において用いる場合、"投与する"または"投与"とは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、または本発明の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を含む医薬組成物を、P K 関連疾患の予防または治療の目的で生物にデリバリーすることを表す。

20

## 【 0 0 8 7 】

適当な投与経路には、限定されないが、経口、直腸内、経粘膜、または腸内投与、または筋肉内、皮下、骨髄内、髄腔内、直接心室内、静脈内、硝子体内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射が含まれる。好ましい投与経路は経口および非経口である。

30

## 【 0 0 8 8 】

あるいは、化合物は、全身的方法ではなく局所に、例えば化合物を固形癌内に直接、しばしばデポ剤または持続放出処方中で注射することにより投与してもよい。

30

## 【 0 0 8 9 】

さらに、薬物はターゲティングされたドラッグデリバリーシステムにおいて、例えば腫瘍特異的抗体により被覆されたリポソーム中で投与してもよい。リポソームは腫瘍にターゲティングされ、選択的に取り込まれるであろう。

40

## 【 0 0 9 0 】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野においてよく知られる方法、例えば、慣用の混合、溶解、顆粒化、糖衣作成、研和、乳化、カプセル封入、捕捉、または凍結乾燥により製造することができる。

40

## 【 0 0 9 1 】

本発明にしたがって使用するための医薬組成物は、活性化合物を薬剤として使用することができる製剤に加工することを容易にする賦形剤および補助剤を含む、1 またはそれ以上の生理学的に許容しうる担体を用いて、慣用の方法で処方することができる。適切な処方は、選択される投与経路に依存する。

40

## 【 0 0 9 2 】

注射用には、本発明の化合物を水性溶液、好ましくはハンクス溶液、リングル溶液、または生理的食塩緩衝液等の生理学的に適合性の緩衝液中で処方することができる。経粘膜投与用には、浸透すべき障壁に適した浸透剤が処方に用いられる。そのような浸透剤は当該技術分野において一般に知られている。

50

## 【 0 0 9 3 】

経口投与のためには、活性化合物を当該技術分野においてよく知られる薬学的に許容しうる担体と混合することにより化合物を処方することができる。そのような担体は、本発明の化合物を、治療すべき患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等として処方することを可能とする。経口で使用するための医薬製剤は、固体賦形剤を用いて、得られた混合物を任意にすりつぶし、所望の場合には適当な助剤を加えた後に、顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることができる。適当な賦形剤には、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、またはソルビトール等の糖類；トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、およびジャガイモデンプン等のセルロース製品、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン（PVP）等の増量剤などの賦形剤が含まれる。所望の場合には、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸等の崩壊剤を加えてもよい。アルギン酸ナトリウム等の塩を用いてもよい。

10

20

#### 【0094】

糖衣剤のコアは、適当なコーティングとともに供給される。この目的のためには、濃縮された糖溶液を用いることができる。これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカーリ溶液、および適当な有機溶媒または溶媒混合物を任意に含むことができる。識別のために、あるいは活性化合物の用量の異なる組合せを特徴づけるため、染料または色素を錠剤または糖衣剤コーティングに添加してもよい。

20

30

#### 【0095】

経口で使用することができる医薬組成物は、ゼラチンから作成されるブッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロール、ソルビトール等の可塑剤から作成される密封軟カプセルを含む。ブッシュフィットカプセルは、活性成分を、ラクトース等の増量剤、デンプン等の結合剤、および／またはタルクおよびステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、さらに任意に安定剤との混合物中に含むことができる。軟カプセルにおいては、活性化合物は脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール等の適当な液体中に溶解または懸濁することができる。これらの処方にはさらに安定剤を添加してもよい。

30

#### 【0096】

用いることができる医薬組成物にはまた硬質ゼラチンカプセルが含まれる。非限定的例として、活性化合物カプセルの経口薬剤製品は、50および200mgの用量強度（それぞれ処方コードJ-011248-AA-00およびJ-011248-AA-01）である。2つの用量強度は同じ顆粒から作成し、異なるサイズの硬質ゼラチンカプセル、すなわち、50mgカプセル用にはサイズ3に、200mgカプセル用にはサイズ0に充填する。処方の組成は、例えば、表2に示したものであることができる。

#### 【0097】

#### 【表3】

表2

成分名／等級	顆粒中の濃度 (%w/w)	50mgカプセル中の量(mg)	200mgカプセル中の量(mg)
活性化合物NF	65.0	50.0	200.0
マンニトールNF	23.5	18.1	72.4
クロスカルメロースナトリウムNF	6.0	4.6	18.4
ポビドンK30NF	5.0	3.8	15.2
ステアリン酸マグネシウムNF	0.5	0.38	1.52
カプセル、スウェーデンイエローNF		サイズ3	サイズ0

10

20

30

40

50

## 【0098】

カプセルは、褐色のガラスまたはプラスチック瓶中に包装して、活性化合物を光から保護することができる。活性化合物のカプセル处方を含む容器は調節された室温(15-30)で保存しなければならない。

## 【0099】

吸入による投与用には、本発明に従って用いられる化合物は、加圧されたパックまたはネプライザー、および適当な噴射剤、例えば、限定されないが、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当な気体を用いて、エアーゾルスプレイの形状で便利にデリバリーされる。加圧されたエアーゾルの場合、計量された量をデリバリーするよう、備えられたバルブにより用量単位を調節することができる。例えば吸入器または注入器において使用するためのゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、化合物の粉末混合物と、ラクトースまたはデンプン等の適当な粉末基剤とを含むよう处方することができる。

## 【0100】

化合物はまた、例えばボーラス注射または連続注入による非経口投与用に处方することができる。注射用の处方は、単位用量にて、例えばアンプルにて、あるいは添加された保存料と共に多用量容器中で提供することができる。組成物は油性または水性のベヒクル中で、懸濁液、溶液、または乳濁液等の形状をとることができ、懸濁剤、安定剤および/または分散剤等の製剤物質を含んでいてもよい。

## 【0101】

非経口投与用の薬剤处方は、水溶性の形態、例えば、限定されないが、活性化合物の塩の水性溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液は、親油性ベヒクル中に製造することができる。適切な親油性ベヒクルには、ゴマ油等の脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル、またはリポソーム等の材料を含む。水性の注射用懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストラン等の、懸濁液の粘度を増加させる物質を含んでいてもよい。任意に、懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にする、当該化合物の溶解性を増加させる適当な安定剤および/または薬剤を含んでいてもよい。

## 【0102】

あるいは、活性成分は粉体の形態であって、使用前に適当なベヒクル、例えば発熱物質を含まない滅菌水を用いて構成することができる。

## 【0103】

化合物はまた、例えばカカオバターまたは他のグリセリド等の慣用の坐剤基剤を用いて、坐剤または停留浣腸等の直腸用組成物に处方することができる。

## 【0104】

上述した処方に加えて、化合物はまたデボ製剤として処方することができる。そのような長時間作用性の処方は、埋込み（例えば皮下または筋肉内への）によるか、または筋肉内注射により投与することができる。本発明の化合物は、この投与経路用に、適当な高分子性または疎水性物質と共に（例えば許容される油剤中の乳濁液として）、イオン交換樹脂と共に、溶けにくい塩等の溶けにくい誘導体として、処方することができる。

## 【0105】

本発明の疎水性化合物のための薬学的担体の非限定的例は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水性相を含む共溶媒系、例えばV P D共溶媒系である。V P Dは、3% (w / v) ベンジルアルコール、8% (w / v) 非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65% (w / v) ポリエチレングリコール300を純粋エタノール中に作成した溶液である。V P D共溶媒系 (V P D : D 5 W) は、V P Dを5% デキストロースの水溶液中に1:1で希釈したものである。この共溶媒系は疎水性化合物をよく溶解し、それ自体、全身投与に際して低い毒性を示す。本来、そのような共溶媒系の比率は、その溶解性および毒性特性を破壊することなく相当変化させることができる。さらに、共溶媒成分の種類も変化させることができる。例えば、他の低毒性非極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに用いることができ、ポリエチレングリコールの分画サイズは様々である。他の生体適合性ポリマー、例えばポリビニルピロリドンをポリエチレングリコールの代わりに用いることができ、他の糖または多糖類をデキストロースの代わりに用いることができる。

10

20

30

## 【0106】

あるいは、疎水性の医薬化合物のための他のデリバリーシステムを用いてもよい。リポソームおよび乳剤は、疎水的薬剤のためのデリバリー用ベヒクルまたは担体の例としてよく知られている。さらに、ある種の有機溶媒、例えばジメチルスルホキシドもまた用いることができるが、しばしば毒性がより高くなる。

## 【0107】

さらに、化合物は、持続放出系、例えば治療薬剤を含む固体疎水性ポリマーの準透過性マトリクスを用いてデリバリーすることができる。種々の持続放出材料が確立されており、当業者にはよく知られている。持続放出カプセルはその化学的性質に応じて、数週間から100日を越える期間、化合物を放出する。治療薬剤の化学的性質および生物学的安定性に応じて、さらに別の蛋白質安定化戦略を用いてもよい。

40

## 【0108】

本明細書に記載される医薬組成物は、適当な固体またはゲル相の担体または賦形剤を含んでいてもよい。そのような担体または賦形剤の例には、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマーが含まれる。

## 【0109】

本発明のP K調節化合物の多くは、本発明の化合物が負にまたは正に荷電した種を形成する、生理学的に許容しうる塩として提供することができる。化合物が正に荷電した成分を形成する塩の例には、限定されないが、四級アンモニウム（本明細書において定義される）、四級アンモニウム基の窒素原子が適切な酸と反応させた本発明の選択された化合物の窒素である塩、例えば、塩酸、硫酸、炭酸、乳酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸の塩が含まれる。本発明の化合物が負に荷電した種を形成している塩には、限定されないが、化合物中のカルボン酸基を適当な塩基（例えば水酸化ナトリウム（NaOH）、水酸化カリウム（KOH）、水酸化カルシウム（Ca(OH)<sub>2</sub>）等）と反応させることにより形成されるナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。

40

## 【0110】

本発明において使用するのに適した医薬組成物には、活性成分がその意図される目的、例えば、P K活性の調節またはP K関連疾患の治療または予防を達成するのに有効な量で含まれている組成物が含まれる。

50

## 【0111】

より詳細には、治療上有効量とは、疾病の症状を予防、緩和または改善するのに、または治療している被験者の生存を長くするのに有効な化合物の量を意味する。

## 【0112】

治療上有効量の決定は、特に本明細書に提供される詳細な開示に鑑みて、十分に当業者の能力の範囲内である。

## 【0113】

本発明の方法において用いられる任意の化合物について、治療上有効な量または用量は、最初は細胞培養アッセイから見積もることができる。次に、動物モデルにおいて、培養細胞において決定された  $IC_{50}$  (すなわち PK 活性の最大阻害の半分を達成する試験化合物の濃度) を含む循環濃度範囲を達成するような用量を処方することができる。次にそのような情報を用いてヒトにおける有用な用量をさらに正確に決定することができる。

10

## 【0114】

本明細書に記載される化合物の毒性および治療有効性は、培養細胞または実験動物における標準的な薬理学的方法により、例えば対象化合物について  $IC_{50}$  および  $LD_{50}$  (いずれも本明細書において議論される) を決定することにより、決定することができる。これらの培養細胞アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトにおいて用いるためのある範囲の投与量を処方するために用いることができる。投与量は、用いる投与形態および用いる投与経路により様々でありうる。正確な処方、投与経路、および投与量は、個々の医師が、患者の状態を考慮して選択することができる (例えば、Fingl et al. 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1, p. 1 を参照)。

20

## 【0115】

投与量および間隔は、個々に、活性成分がキナーゼ調節効果を維持するのに十分な血漿レベルを与えるよう調節することができる。このような血漿レベルは最小有効濃度 (MEC) と称される。MECは、各化合物について異なるが、インビトロのデータ、例えば、本明細書に記載されるアッセイを用いて、キナーゼの 50 - 90 % の阻害を達成するのに必要な濃度から見積もることができる。MECを達成するのに必要な投与量は、個々の特性および投与経路に依存するであろう。しかし、血漿濃度は HPLC アッセイまたはバイオアッセイを用いて決定することができる。

30

## 【0116】

投与間隔もまた、MEC 値を用いて決定することができる。化合物は、10 - 90 % の時間、好ましくは 30 - 90 % の時間、最も好ましくは 50 - 90 % の時間、MEC より高い血漿レベルを維持する投与計画を用いて投与すべきである。

## 【0117】

現在のところ、式 (I) の化合物の治療上有効量は、1 日あたり約  $25 \text{ mg} / \text{m}^2 - 1500 \text{ mg} / \text{m}^2$  の範囲内であり、好ましくは約  $3 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$  である。さらにより好ましくは  $50 \text{ mg} / \text{qm qd}$  から  $400 \text{ mg} / \text{qd}$  である。

40

## 【0118】

局所投与または選択的取り込みの場合には、薬剤の有効な局所濃度は血漿濃度とは関係ないであろう。当該技術分野において知られる他の方法を用いて、正確な投与量および間隔を決定することができる。

## 【0119】

投与される組成物の量は、もちろん、治療中の患者、苦痛の激しさ、投与方法、および担当医師の判断に依存するであろう。

## 【0120】

組成物は、所望の場合には、活性成分を含む 1 またはそれ以上の単位用量形を含んでいてもよいパックまたはディスペンサー装置、例えば FDA に認可されたキット中で提供することができる。パックは、例えば、ブリストーパックなどの金属またはプラスチック箔を含むことができる。パックまたはディスペンサー装置には、投与の指示が添付されていて

50

もよい。パックまたはディスペンサー装置はまた、薬剤の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形式の、容器に付随した注意書が添付されていてもよく、その注意書はヒトまたは獣医学的投与用の化合物の形状の当該機関による承認を反映するものである。そのような注意書は、例えば米国食品医薬品局により処方箋調剤薬として承認されたラベルによるものか、または承認された製品に差込まれたものでもよい。適合した薬学的担体中に処方された、本発明の化合物を含む組成物もまた製造され、適当な容器内に配置され、さらに指示された状態の治療のためにラベルを付すことができる。ラベル上に示される適切な状態としては、腫瘍の治療、新脈管形成の阻害、線維症、糖尿病等の治療が挙げられる。

## 【0121】

10

本発明の1つの観点においては、上述した疾病および疾患の治療のために、本明細書に記載される化合物またはその塩またはプロドラッグを他の化学療法剤と組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物、塩またはプロドラッグは、アルキル化剤、例えば、フルオロウラシル(5-FU)単独で、またはさらにロイコボリンと組み合わせて；または、他のアルキル化剤、例えば、限定されないが、他のピリミジン類似体、例えば、UFT、カベシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン、アルキルスルホネート、例えばブルスファン、イムプロスルファンおよびピポスルファン；アジリジン類、例えばベンゾデパ、カルボコン、メツレデパおよびウレデパ；エチレンイミン類およびメチルメラミン類、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミン、およびナイトロジエンマスター<sup>20</sup>ド類、例えばクロラムブシル、シクロホスファミド(ホジキン病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌、ウイルムス腫瘍および横紋筋肉腫の治療において用いられる)、エストラムスチン、イフオスファミド、ノベムブリチン、ブレドニムスチンおよびウラシルマスター<sup>30</sup>ド(原発性血小板増加症、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病および卵巣癌の治療において用いられる)；およびトリアジン類と組み合わせることができる。

## 【0122】

本発明の化合物はまた、他の抗代謝化学療法剤、例えば、限定されないが、葉酸類似体(例えば、メトトレキセート(急性リンパ性白血病、绒毛癌腫、菌状息肉腫、乳癌、頭頸部癌および肺癌、骨形成性肉腫の治療に用いられる)およびブテロプロテリン)、プリン類似体、例えばメルカブトプリンおよびチオグアニン(急性顆粒球性白血病、急性リンパ性白血病および慢性顆粒球性白血病の治療に用いられる)と組み合わせて用いることができる。

30

## 【0123】

さらに、本発明の化合物は、天然産物化学療法剤、例えば、限定されないが、ビンカアルカロイド(例えばビンプラスチン(乳癌および精巣癌に用いられる)、ビンクリスチン、ビンデシン)、エピポドフィロトキシン類(例えばエトポシド、テニポシド(両方とも精巣癌およびカポジ肉腫の治療に用いられる))、抗生物質化学療法剤(例えばダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン(胃癌、子宮頸癌、結腸癌、乳癌、膀胱癌および肺腫瘍に用いられる)、ダクチノマイシン、テモゾロミド、ブリカマイシン、ブレオマイシン(皮膚癌、食道癌および尿生殖器管癌に用いられる)および酵素的化学療法剤、例えばL-アスパラギナーゼと組み合わせて用いることができる。

40

## 【0124】

上述に加えて、本発明の化合物は、化学療法剤、例えば白金配位錯体(例えばシスプラチン)、置換尿素(例えばヒドロウレア)、メチルヒドラジン誘導体(例えばプロカルバジン)、副腎皮質抑制剤(例えばミトテナン、アミノグルテミド)，ならびにホルモンおよびホルモンアンタゴニスト、例えばアドレノコルチコステロイド(例えばブレドニゾン)、プロゲスチン(例えばヒドロキシプロゲステロンカプロネート)，エストロゲン(例えばジエチルスチルベストロール)，抗エストロゲン(例えばタモキシフェン)およびアンドロゲン(例えばテストステロンプロピオネート)，およびアロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール)と組み合わせて用いることができる。

50

## 【0125】

最後に、本発明の化合物の組み合わせは、Endostatin(登録商標)、Gleevec(登録商標)、Campotosar(登録商標)、Hercaptin(登録商標)、イムクローンC225、ミトキサントロンまたはパクリタキセルとの組み合わせにおいて有効であることが企図される。本発明の化合物はまた、COX-2選択的阻害剤、例えばセレコキシブ、パラコキシブ、ベレコキシブ、ロフェコキシブ、ビオックス、日本たばこJTE-522、MK633、およびノバルティスのCox189とともに用いることができる。本発明の組み合わせ療法において用いられるCOX-2選択的阻害剤は、米国特許5,466,823、米国特許5,633,272；米国特許5,932,598；米国特許5,968,974；JP90/52,882；およびWO99/11605に記載されるようにして製造することができる。10

## 【0126】

"組み合わせ療法"（または"併用療法"）との語句は、式（I）の化合物と他の新生物薬剤とを、これらの治療剤の共作用から有益な効果が与えられることが意図される特定の治療計画の一部として投与することを包含する。組み合わせの有益な効果には、限定されないが、治療剤の組み合わせから得られる薬物動態学または薬力学的共作用が含まれる。これらの治療剤の組み合わせ投与は、典型的には、規定された時間にわたって行われる（通常は、選択される組み合わせにより、分、時間、日または週）。

## 【0127】

"組み合わせ療法"は、一般に2またはそれ以上のこれらの治療剤を別々の単独治療計画の一部として投与して、偶然および自由裁量の結果として本発明の組み合わせとなることを含むことを意図するものではない。20

## 【0128】

"組み合わせ療法"とは、これらの治療剤を逐次的様式で投与すること、すなわち、各治療剤を異なる時間に投与すること、ならびにこれらの治療剤、または治療剤の少なくとも2つを実質的に同時に投与することを包含することが意図される。実質的に同時に投与することは、例えば、被験者に固定された比率の各治療剤を有する単一のカプセルを投与することにより、または各治療剤について単一のカプセルを複数を投与することにより、行うことができる。各治療剤の逐次的または実質的に同時の投与は、任意の適当な経路、例えば、限定されないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織による直接吸収により行うことができる。治療剤は、同じ経路で投与しても異なる経路で投与してもよい。例えば、選択された組み合わせの一方の治療剤を静脈内注入で投与し、組み合わせの他方の治療剤を経口で投与してもよい。あるいは、例えば、両方の治療剤を経口で投与してもよく、両方の治療剤を静脈内注入で投与してもよい。治療剤を投与する順番は厳密に重要ではない。30

## 【0129】

"組み合わせ療法"はまた、上述の治療剤を、他の生物学的に活性な成分（例えば、限定されないが、第2の異なる抗新生物剤）、および非薬剤療法（例えば、限定されないが、外科手術または放射線療法）とさらに組み合わせて投与することも包含する。組み合わせ療法がさらに放射線療法を含む場合、治療剤と放射線療法との組み合わせの共作用からの有益な効果が達成される限り、放射線療法は任意の適当な時間に行うことができる。例えば、適当な場合には、治療剤の投与から放射線治療を一時的に、例えば数日または数週間除いてもなお有益な効果が達成される。40

## 【0130】

組み合わせ療法において用いるための式（I）の化合物および他の新生物薬剤の治療上有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。

## 【実施例1】

## 【0131】

以下の製造例および実施例は、当業者が本発明をより明確に理解し、これを実施することを可能とするために提供される。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈50

すべきではなく、単に例示的なものであり、本発明の代表例である。

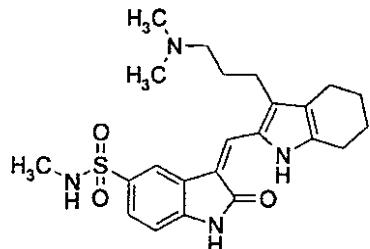
【0132】

合成実施例

実施例1

3-[1-[3-(3-ジメチルアミノプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドの合成

【化9】



10

工程1：

5-アミノレブリン酸塩酸塩(13.7g, 0.1mol), 酢酸ナトリウム(41g, 0.2mol), および1,2-シクロヘキサンジオン(11.2g, 0.1mol)を200mlの水中で50℃で20時間攪拌した。混合物を冷却し, 固体生成物を真空濾過により回収し, 水中50%エタノールで洗浄した。生成物を100mlの水中50%エタノール中でスラリー洗浄し, 回収し, 真空下で乾燥して, 3-(4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸(12g, 67%収率)を得た。

20

【0133】

工程2：

3-(4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸(12g, 0.06mol)を80mlのジクロロメタンに懸濁し, カルボニルジイミダゾール(11.3g, 0.07mol)を攪拌しながら加えた。30分間後, テトラヒドロフラン中の58mlの2.0Mジメチルアミンを加えた。1時間後, 溶媒を回転蒸発させた。残渣をジクロロメタンに再溶解し, 1N塩酸およびブラインで洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 回転蒸発させた。固体残渣を酢酸エチルで洗浄し, 真空下で乾燥して, N,N-ジメチル-3-(4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミド(8g, 60%収率)を得た。

30

【0134】

工程3：

N,N-ジメチル-3-(4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミド(8g, 0.034mol)を125mlのテトラヒドロフランに懸濁し, 水素化リチウムアルミニウム(5.2g, 0.136mol)をゆっくり加えた。混合物を一晩還流し, 氷中で冷却し, 5mlの水, 次に5mlの15%水酸化ナトリウム溶液をゆっくり加えた。混合物を45分間攪拌した。水(15ml)および硫酸ナトリウムを加え, 混合物を濾過して固体を除去した。固体を酢酸エチルで洗浄し, 濾液を濃縮して, ジメチル-[3-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピル]-アミン(6.3g, 90%収率)を得た。

40

【0135】

工程4：

オキシ塩化リン(9.2g, 0.06mol)を, 12mlのジメチルホルムアミドに攪拌しながら0℃でゆっくり加え, 混合物を30分間攪拌した。ジメチル-[3-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピル]-アミン(6.2g, 90%収率)を得た。

50

g, 0.03 mol) を 10 ml のジメチルホルムアミドに溶解し, 混合物に加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。攪拌混合物を氷浴中で冷却し, 水をゆっくり加え, 次に 10 N 水酸化ナトリウム溶液を pH が 10 となるまで加えた。混合物を室温で 45 分間攪拌し, 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物をブライインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮して, 3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (3.5 g, 50% 収率) を得た。

## 【0136】

## 工程 5 :

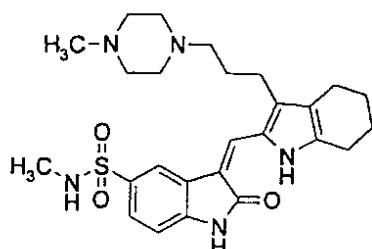
1 ml のエタノール中の 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (71 mg, 0.3 mmol), 5-メチルアミノスルホニルオキシインドール (68 mg, 0.3 mmol) およびピペリジン (0.03 ml) を 60 度で一晩攪拌した。混合物を冷却し, 固体を真空濾過により回収し, エタノールで洗浄して, (93 mg, 70% 収率) の 3-[1-[3-(3-ジメチルアミノプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドを得た。

## 【0137】

## 実施例 2

3-[1-[3-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドの合成

## 【化 10】



30

## 工程 1 :

3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドは, 上述の実施例 1 において 3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドについて記載した方法にしたがって, ただし, 上述の工程 2 において 1-メチルピペラジンの代わりにジメチルアミンを用いて製造した。

## 【0138】

## 工程 2 :

3-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (87 mg, 0.3 mmol) を, 上述の実施例 1 の工程 5 において用いたものと同じ方法にしたがって, 5-メチルアミノスルホニルオキシインドール (68 mg, 0.3 mmol) と縮合させた。固体は沈殿しなかった。反応溶液を回転蒸発させ, フラッシュクロマトグラフィーにより精製し, (ジクロロメタン:メタノール 13/1, 10/1, 8/1) で溶出して, (70 mg, 47% 収率) の 3-[1-[3-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドを得た。

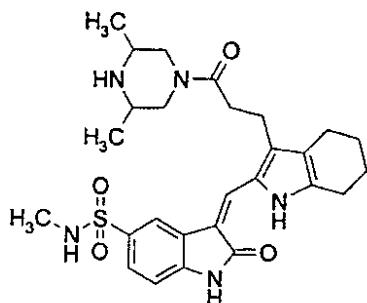
## 【0139】

## 実施例 3

50

3 - [ 1 - { 3 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - スルホン酸メチルアミドの合成

## 【化 1 1】



10

## 工程 1 :

[ 3 - ( 2 - ホルミル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピオン酸 ( 1 . 1 g , 5 mmol ) を 30 ml のアセトニトリル中で 20 分間攪拌し , 次に無水 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1 . 62 g , 12 mmol ) , 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 0 . 684 mg , 6 mmol ) および 1 , 3 - ジシクロヘキシリカルボジイミド ( 2 . 48 g , 12 mmol ) を加えた。黒茶色混合物を超音波処理して , ほとんどの固体を溶解させ , 次に混合物を室温で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー ( 20 % M エタノール / ジクロロメタン ) はいくぶんかの出発物質を示した。混合物を室温で週末の間攪拌した。反応溶液を蒸発させ , フラッシュクロマトグラフィーにより精製し , ( ジクロロメタン : メタノール 20 / 1 , 10 / 1 , 5 / 1 ) で溶出して , 3 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 1 . 0 g ) を 63 % の純度で得た。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより再精製し , ( ジクロロメタン : メタノール 15 / 1 , 10 / 1 , 5 / 1 ) で溶出して , 3 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 714 mg , 64 % 収率 ) を得た。

20

30

30

40

## 【0 1 4 0】

## 工程 2 :

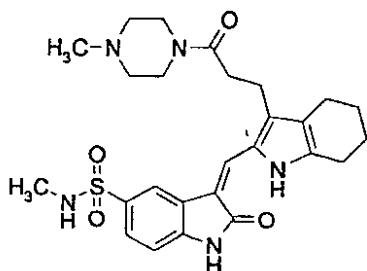
3 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 136 mg , 0 . 3 mmol ) を , 上述の実施例 1 で用いたものと同じ方法にしたがって , 5 - メチルアミノスルホニルオキシインドール ( 68 mg , 0 . 3 mmol ) と縮合させて , 3 - [ 1 - { 3 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - スルホン酸メチルアミド ( 97 mg , 62 % 収率 ) を得た。

## 【0 1 4 1】

## 実施例 4

3 - [ 1 - { 3 - [ 3 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル } - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - スルホン酸メチルアミドの合成

## 【化 1 2】

工程 1 :

10

1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド - 塩酸 (1.34 g, 7 mmol), 無水1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.95 g, 7 mmol), トリエチルアミン (1.0 ml, 7.5 mmol) およびN - メチルピペラジン (664  $\mu$  l, 6 mmol) を, 20 mlのN, N - ジメチルホルムアミド中の [3 - (2 - ホルミル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル) - プロピオン酸] (1.1 g, 5 mmol) の混合物に加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン 5 : 1) は1つの主要なスポットを示した。反応溶液を高真空下で一晩濃縮し, 次に残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し, (ジクロロメタン : メタノール 15 / 1, 10 / 1, 5 / 1) で溶出して, 3 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (1.18 g, 78% 収率) を得た。

20

## 【0142】

工程 2 :

3 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (121 mg, 0.3 mmol) は, 実施例1で用いたものと同じ方法にしたがって, 5 - メチルアミノスルホニル - オキシインドール (68 mg, 0.3 mmol) と縮合させて, 所望の生成物 (86 mg, 56% 収率) を得た。

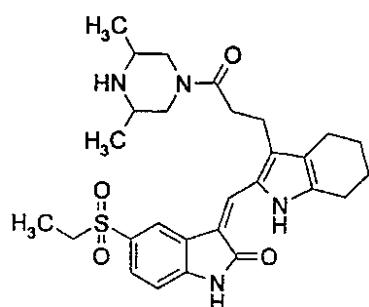
30

## 【0143】

実施例 5

3 - [1 - {3 - [3 - (3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル} - メト - (Z) - イリデン] - 5 - エタンスルホニル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの合成

## 【化13】



40

工程 1 :

THF : 水 (2 : 1) (645 ml) (0.2 M) 中の 5 - クロロスルホニルオキシインドール (30 g, 129.9 mmol) (J. Med. Chem., 42, 23, 1999, 4890 - 4908 を参照) の懸濁液に, 予め超音波処理した (15分間) 懸濁 Zn

50

粉末（90%純度，8.4g，129.9mmol）を少しづつ加えた。混合物を25で18時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消失したことを示した。反応混合物を1/4の反応容量に濃縮し、固体生成物を濾過し、水で繰り返し洗浄して塩化亜鉛を除去した。高真空乾燥の後、5-亜鉛スルフィネート-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン（32.4g, 55%）を灰白色固体として得た。

## 【0144】

工程2：

THF：水（2：1）（0.2M）中の5-亜鉛スルフィネート-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン（1モル当量）の懸濁液にヨウ化エチル（2.2モル当量）を加えた。混合物を70（油浴）で24-48時間攪拌した。TLCにより判定して反応が完了した後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水層から分離した。酢酸エチル溶液をさらに水で洗浄し、分離し、次に溶媒を蒸発させ、生成物を沈殿させ、これを濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥して、5-エチルスルホニルオキシンドールを橙赤色固体として得た。

## 【0145】

工程3：

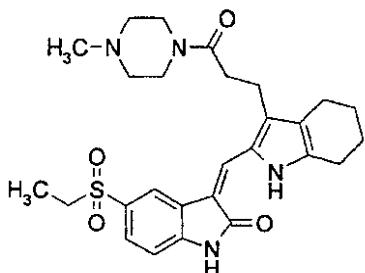
3-[3-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド（上述の実施例3に記載のようにして製造）を、実施例1で用いたものと同じ方法にしたがって、5-エチルスルホニルオキシンドールと縮合させて、所望の生成物（72mg, 46%収率）を得た。

## 【0146】

実施例6

5-エタンスルホニル-3-[1-{3-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}-メト-(Z)-イリデン]-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの合成

## 【化14】



3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド（上述の実施例4に記載のようにして製造）を、実施例1で用いたものと同じ方法にしたがって、5-エチルスルホニルオキシンドール（実施例5を参照）と縮合させて、所望の生成物（80mg, 53%）を得た。

## 【0147】

実施例7

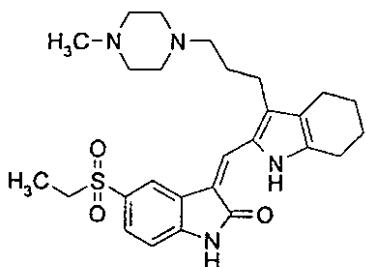
5-エタンスルホニル-3-[1-{3-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}-メト-(Z)-イリデン]-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの合成

## 【化15】

10

30

40



10

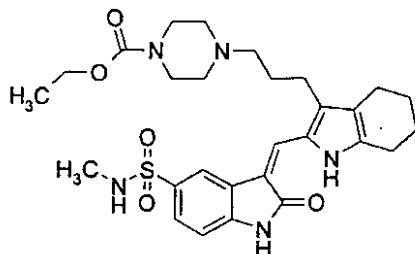
3 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 実施例 2 に記載のようにして製造 ) を , 上述の実施例 1 に記載の方法にしたがって , 5 - エチルスルホニルオキシインドール ( 実施例 5 ) と縮合させた。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し , ( ジクロロメタン : メタノール 30/1 , 20/1 , 15/1 ) で溶出して , 所望の生成物を得た。

## 【 0148 】

実施例 8

4 - ( 3 - { 2 - [ 5 - メチルスルファモイル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - ( 3 Z ) - イリデンメチル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル } - プロピル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの合成 20

## 【 化 16 】



30

工程 1 :

3 - ( 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピオン酸 ( 2.07 g , 10 mmol ) ( 上述の実施例 1 に記載のようにして製造 ) , 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド - 塩酸 ( 2.3 g , 1 2 mmol ) , 無水 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1.62 g , 12 mmol ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1.75 ml , 10 mmol ) を , 50 ml のジクロロメタン中で一緒に混合し , 室温で 1 時間攪拌した。 T e r t - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート ( 2.24 g , 12 mmol ) を混合物に加え , 室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し , シロップをジクロロメタンに溶解し , 次にフラッシュクロマトグラフィーにより精製し , ジクロロメタンで , 次に ( ジクロロメタン : メタノール 50/1 , 30/1 ) で溶出して , 4 - [ 3 - ( 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピオニル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 4.45 g , 86% 純粹 ) を得た。 40

## 【 0149 】

工程 2 :

4 - [ 3 - ( 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピオニル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 37.5 50

mg, 0.1 mmol)を, 3mlのジクロロメタンに0で加え, 次に1mlの20%トリフルオロ酢酸を加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応溶液を回転蒸発させ, 1,4-ジオキサンで希釈した。反応溶液を30で濃縮乾固し, 次にフラッシュクロマトグラフィーにより精製し, (クロロホルム:メタノール:アンモニア20/1/0.1, 15/1/0.1)で溶出して, 3-(3-オキソ-3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-インドール-4-オンを得た。

## 【0150】

## 工程3:

3-(3-オキソ-3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-インドール-4-オン(3.8g, 75%純粋)を1,4-ジオキサン(4×50ml)に溶解し, 0で50mlのテトラヒドロフラン中の水素化リチウムアルミニウム(3.9g, 7当量)の混合物に加えた。反応混合物を70で一晩還流した。薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール:アンモニア5:1:0.1)は1つの主要なスポットを示した。反応混合物をDI水(6ml), 10%水酸化ナトリウム(14ml)およびDI水(15ml)で急冷した。形成した固体を濾別し, 1,4-ジオキサンで2回洗浄した。濾液を濃縮し, 高真空中で乾燥して, 3-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール(2.3g, 79%純粋)を得た。

## 【0151】

## 工程4:

オキシ塩化リン(0.89ml, 9.57mmol)を, 0で攪拌しながら2.03mlのジメチルホルムアミドにゆっくり加え, 混合物を30分間攪拌した。3-(3-ピペラジン-1-イルプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール(2.15g, 8.7mmol)を8mlのジメチルホルムアミドに溶解し, 混合物に加えた。反応液を室温で3時間攪拌した。攪拌した混合物を氷浴中で冷却し, 反応を10N水酸化ナトリウム溶液でpHが>12となるまで急冷した。反応液を室温で1時間攪拌し, 次に30で回転蒸発させた。残渣を高真空中で一晩乾燥した。形成した固体をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し, (クロロホルム/メタノール/アンモニア溶液100/10/1, 100/13/1.3, 100/15/1.5)で溶出して, (0.6g, 42%収率)の3-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドおよび0.36g(21%収率)の3-[3-(4-ホルミル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドを得た。

## 【0152】

## 工程5:

トリエチルアミン(146μl, 1.0mmol)を, 0で5mlのジメチルホルムアミド中の3-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(192mg, 0.7mmol)に加えた。クロロギ酸エチル(87μl, 0.91mmol)を混合物に滴加した。反応混合物を0で攪拌し, これを一晩で室温までゆっくり上昇させた。薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール10:1)は1つの主要なスポットを示した。溶媒を蒸発させ, 次に残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し, (ジクロロメタン/メタノール=50/1, 40/1, 30/1)で溶出して, 130mgの4-[3-(2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

## 【0153】

## 工程6:

4-[3-(2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(65mg, 0.187mmol)上述の実施例1で用いたものと同じ条件にしたがって, 5-メチルアミノスル

10

20

30

40

50

ホニルオキシンドール (43 mg, 1.01当量) と縮合させた。沈殿した固体をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン / メタノール (50/1, 40/1, 30/1) で溶出して、65 mg の所望の生成物を得た。

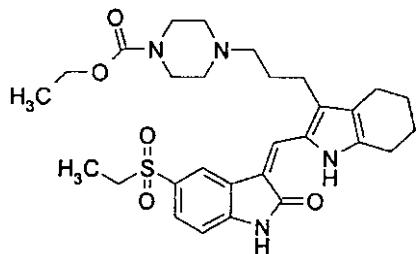
【 0 1 5 4 】

## 実施例 9

4 - ( 3 - { 2 - [ 5 - エタンスルホニル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - ( 3 Z ) - イリデンメチル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル } - プロピル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの合成

【化 1 7】

10



4 - [ 3 - ( 2 - ホルミル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ( 65 mg , 0.187 mmol ) ( 実施例 8 に記載のようにして製造 ) を 5 - エチルスルホニルオキシインドール ( 61 mg , 1.01 当量 ) と縮合させて , 所望の生成物を得た。

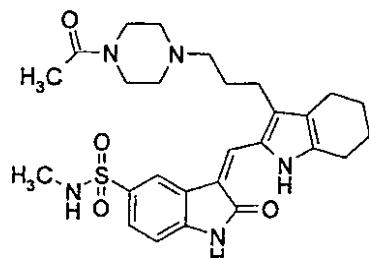
〔 0 1 5 5 〕

## 实施例 1 0

3 - [ 1 - { 3 - [ 3 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル } - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - スルホン酸メチルアミドの合成

【化 1 8】

30



## 工程 1 :

3 - [ 3 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒドは , 4 - [ 3 - ( 2 - ホルミル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ( 実施例 8 ) について記載したように , ただしエチルクロロギ酸の代わりに無水酢酸を用いて製造した。

[ 0 1 5 6 ]

工程 2 :

3 - [ 3 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 70 mg , 0.22 mmol ) を, 実施例 1 で用いたものと同じ条件下で, 5 - メチルアミノスルホニル - オキシインド 50

50

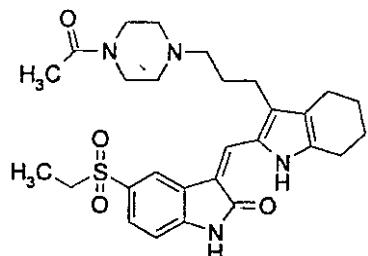
ール (50 mg, 1.01 当量) と縮合させて, 61 mg の所望の生成物を得た。

【0157】

実施例 11

3-[1-[3-[3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-5-エタンスルホニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの合成

【化19】



10

3-[3-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (70 mg, 0.22 mmol) (上述の実施例 10 に記載のようにして製造) を, 上述の実施例 1 で用いた方法にしたがって, 5-エチルスルホニル-1,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドの合成

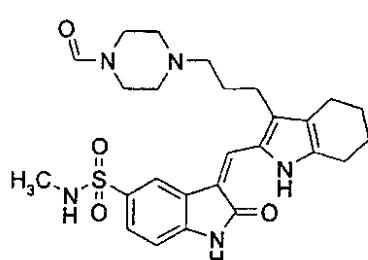
【0158】

実施例 12

3-[1-[3-[3-(4-ホルミル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドの合成

【化20】

20



30

3-[3-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (61 mg, 0.2 mmol) (実施例 8 の工程 4 に記載のようにして製造) を, 実施例 1 で用いた方法にしたがって, 5-メチルアミノスルホニル-1,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドと縮合させた。茶色固体が沈殿し, これをフラッショクロマトグラフィーにより精製し, (ジクロロメタン:メタノール 50/1, 35/1, 30/1) で溶出して, 67 mg の所望の生成物を得た。

【0159】

実施例 13

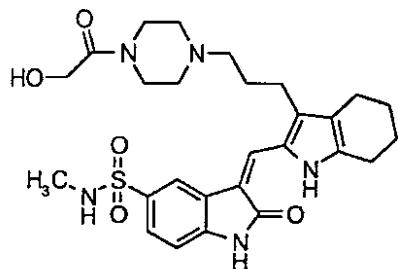
3-[1-(3-[3-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン

40

50

## 酸メチルアミドの合成

## 【化21】



10

## 工程1：

酢酸2-[4-[3-(2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルエステルは、実施例8に記載のようにして、ただしエチルクロロギ酸の代わりに塩化アセトキシアセチルを用いて製造した。薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール20:1)は2つの主要なスポットを示した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(ジクロロメタン/メタノール50/1, 40/1, 30/1, 20/1)で溶出して、所望の生成物の2つの画分を得た。

## 【0160】

20

## 工程2：

酢酸2-[4-[3-(2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルエステルのそれぞれの画分を別々に6m1の(メタノール/水4/1)中で炭酸カリウム(3.0当量)で処理した。2つの反応液を室温で一晩攪拌した。いずれの反応についても薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール15:1)は同じスポットを示し、また、LCMSはこれらが同じ分子量を有することを示した。2つの反応を合わせ、溶媒を蒸発させた。形成した固体を30m1の(ジクロロメタン/メタノール10/1)で3回洗浄し、超音波処理した。液体を回収し、濃縮して、268mgの3-[3-[4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル]-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドを得た。

30

## 【0161】

## 工程3：

3-[3-[4-(2-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(134mg, 0.3mmol)を、実施例1で用いた方法にしたがって、5-メチルアミノ-スルホニルオキシインドール(76Mg, 0.33mmol)と縮合させて、58mgの所望の生成物を得た。

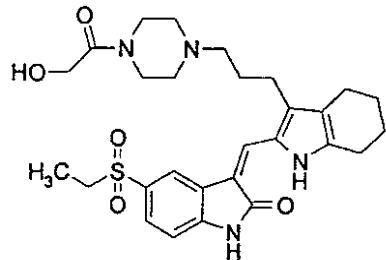
## 【0162】

40

## 実施例14

5-エタンスルホニル-3-[1-(3-[3-[4-(2-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)-メト-(Z)-イリデン]-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの合成

## 【化22】



10

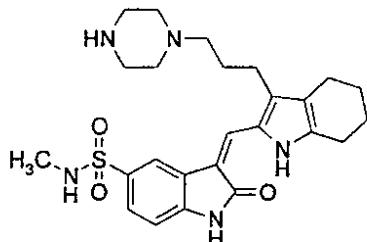
3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - アセチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 134 mg , 0.3 mmol ) ( 実施例 13 に記載のようにして製造 ) を , 実施例 1 で用いた方法にしたがって , 5 - エチルスルホニルオキシインドール ( 102 mg , 72 % 純粋 ) と縮合させた。暗色固体が沈殿し , これをフラッショクロマトグラフィーにより精製し , ( ジクロロメタン / メタノール 10 / 1 ) で溶出して , 46 mg の所望の生成物を得た。

【 0 1 6 3 】

### 实施例 1 5

2 - オキソ - 3 - [ 1 - [ 3 - ( 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロピル ) - 4 , 5 , 6 ,  
 7 - テトラヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル ] - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 , 3 20  
 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - スルホン酸メチルアミドの合成

【化 2 3】



30

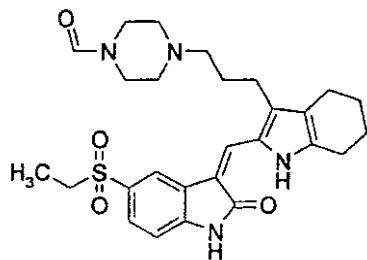
3 - ( 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 61 mg , 0.22 mmol ) ( 上述の実施例 8 の工程 1 - 3 に記載されるようにして製造 ) を , 実施例 1 で用いた方法にしたがって , 5 - メチルアミノスルホニルオキシインドール ( 46 mg , 0.2 mmol ) と縮合させて , 24 mg の所望の生成物を黄色固体として沈殿させた。

〔 0 1 6 4 〕

## 実施例 1 6

4 - ( 3 - { 2 - [ 5 - エタンスルホニル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - ( 3 Z ) - イリデンメチル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル } - プロピル ) - ピペラジン - 1 - カルボアルデヒドの合成 40

【化 2 4】



10

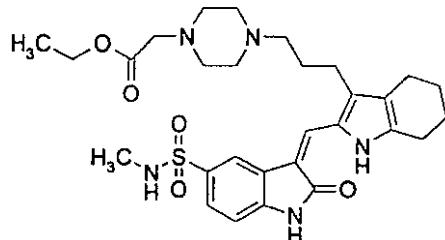
3-[3-[(4-hexamethylphosphoryl)piperazine-1-yl]propyl]-4,5,6,7-tetrahydronaphthalene-1,2-dione (91 mg, 0.3 mmol) (上述の実施例8の工程1-4に記載のようにして製造)を, 上述の実施例1で用いた方法にしたがって, 5-エチルスルホニルオキシインドール(67 mg, 0.3 mmol, 50%純粋)と縮合させた。反応混合物を(ジクロロメタン:メタノール30/1, 20/1, 15/1)を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して, (100 mg, 64%収率)の所望の生成物を得た。

## 【0165】

実施例17

[4-[(3-[(2-[(5-メチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-4,5,6,7-tetrahydronaphthalene-1,2-dione)-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸エチルエステルの合成

## 【化25】



30

工程1:

3-[(3-ピペラジン-1-イル-プロピル]-4,5,6,7-tetrahydronaphthalene-1,2-dione(170 mg, 0.62 mmol) (実施例8に記載のようにして製造), をジメチルホルムアミド中のプロモ-酢酸エチルエステル(89 ml, 0.8 mmol, 1.3当量)および炭酸カリウム(342 mg, 2.5 mmol, 4当量)と混合した。混合物を室温で一晩攪拌した。塩を濾別し, 濾液を回転蒸発させ, フラッシュクロマトグラフィーにより精製し, (ジクロロメタン/メタノール40/1, 30/1)で溶出して, 140 mgの{[4-[(3-[(2-ホルミル-4,5,6,7-tetrahydronaphthalene-1,2-dione)-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸エチルエステルを得た。

## 【0166】

工程2:

{[4-[(3-[(2-ホルミル-4,5,6,7-tetrahydronaphthalene-1,2-dione)-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸エチルエステル(60 mg, 0.173 mmol)を, 上述の実施例1で用いた方法にしたがって, 5-メチルアミノスルホニルオキシインドール(45 mg, 0.19 mmol, 1.1当量)と縮合させた。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール10/1)によ

50

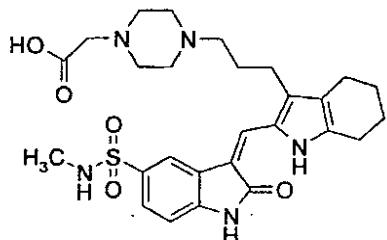
り精製して、所望の生成物を得た。

【0167】

実施例18

[4-[3-[2-[5-メチルスルファモイル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸の合成

【化26】



10

工程1：

{(4-[3-[2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸エチルエステル(80mg)(実施例17に記載されるようにして製造)を、メタノール/水(6/1)中の炭酸カリウム(38mg, 1mmol)で室温で一晩処理した。反応溶液を回転蒸発させ、残渣をジクロロメタン/メタノール(10/1)で3回洗浄した。合わせた有機溶液を濃縮乾固して、{(4-[3-[2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸を得た。

20

【0168】

工程2：

{(4-[3-[2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸(50mg, 0.15mmol)を、実施例1で用いた方法にしたがって、5-メチルアミノスルホニルオキシインドール(40mg, 0.15mmol)と縮合させた。形成した固体をフラッショクロマトグラフィーにより精製し、(ジクロロメタン：メタノール6:1, 次に4:1:0.01酢酸)で溶出して、65mgの所望の生成物を得た。

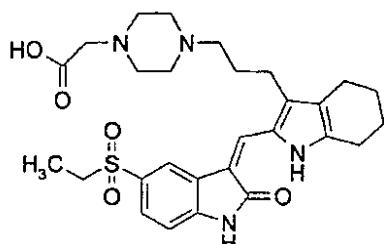
30

【0169】

実施例19

[4-[3-[2-[5-エタンスルホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸の合成

【化27】



40

{(4-[3-[2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル]-プロピル]-ピペラジン-1-イル]-酢酸(50mg, 0.15mmol)(実施例18に記載のようにして製造)を、実施例1で用いたものと同じ方法にしたがつ

50

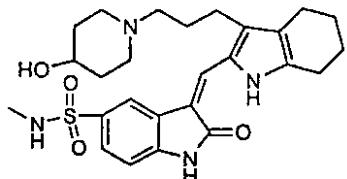
て、5-エチルスルホニルオキシインドール(66mg, 60%純粋)と縮合させた。形成した固体をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(ジクロロメタン:メタノール8:1, 5:1:0.01酢酸)で溶出して、25mgの所望の生成物を得た。

【0170】

実施例20

3-[1-[3-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドの合成

【化28】



工程1:

3-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-1,5,6,7-テトラヒドロ-インドール-4-オンは、4-[3-(4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成(実施例8の工程1)について記載した方法にしたがって、tert-ブチル1-ピペラジンカルボキシレートの代わりにピペリジン-4-オールを用いて製造した。

【0171】

工程2:

1-[3-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル)プロピル]-ピペリジン-4-オールは、3-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドールの合成(実施例8の工程3を参照)に用いた方法にしたがって製造した。

【0172】

工程3:

3-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドは、3-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドについて記載した方法(実施例8, 工程4)を用いて製造した。

【0173】

工程4:

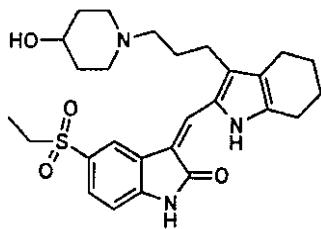
3-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(58mg, 0.2mmol)を、実施例1で用いた方法にしたがって、5-メチルアミノスルホニルオキシインドール(45mg, 0.2mmol)と縮合させて、(66mg, 67%収率)の所望の化合物を得た。

【0174】

実施例21

5-エタンスルホニル-3-[1-[3-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの合成

【化29】



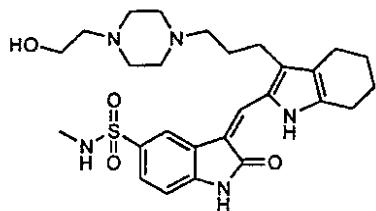
3 - [ 3 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 58 mg , 0 . 2 mmol ) 10  
( 実施例 20 に記載のようにして製造 ) を , 実施例 1 で用いた方法にしたがって , 5 - エチルスルホニルオキシインドール ( 69 mg , 0 . 2 mmol , 65 % 純粋 ) と縮合させて , 31 mg の所望の化合物を得た。

【 0175 】

実施例 22

3 - [ 1 - ( 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - スルホン酸メチルアミドの合成

【 化 30 】



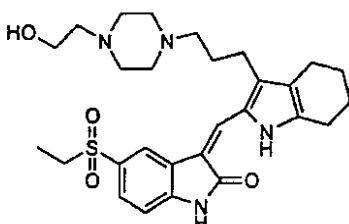
3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 64 mg , 0 . 2 mmol ) ( 3 - [ 3 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 実施例 20 ) 30 について記載した方法にしたがって製造 ) を , 5 - メチルアミノスルホニルオキシインドール ( 46 mg , 0 . 2 mmol ) と縮合させて , 66 mg の所望の生成物を得た。

【 0176 】

実施例 23

5 - エタンスルホニル - 3 - [ 1 - ( 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メト - ( Z ) - イリデン ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの合成

【 化 31 】



3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 64 mg , 50

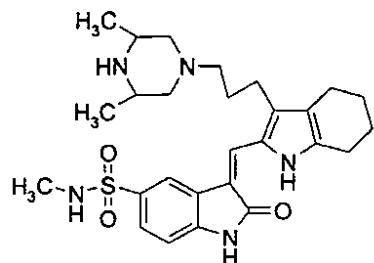
0.2 mmol) (3-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(実施例20)について記載した方法にしたがって製造)を, 5-エチルスルホニルオキシンドール(実施例5)(69mg, 0.2 mmol, 65%純粋)と縮合させた。反応溶液をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し, ジクロロメタン/メタノール(20/1, 15/1次に10/1)で溶出して, 63mgの所望の化合物を得た。

## 【0177】

## 実施例24

3-[1-{3-[3-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}-メト-(Z)-イリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸メチルアミドの合成

## 【化32】



10

20

30

40

## 工程1:

3-[3-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドは, 3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(実施例1)について記載した方法にしたがって, ジメチルアミンの代わりに2,6-ジメチルピペラジンを用いて製造した。

## 【0178】

## 工程2:

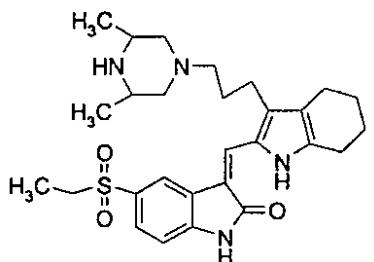
3-[3-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(67mg, 0.22mmol)を, 実施例1で用いた方法にしたがって, 5-メチルアミノスルホニルオキシンドール(50mg, 0.22mmol)と縮合させて, (68mg, 60%収率)の所望の化合物を得た。

## 【0179】

## 実施例25

3-[1-{3-[3-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル}-メト-(Z)-イリデン]-5-エタンスルホニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの合成

## 【化33】



50

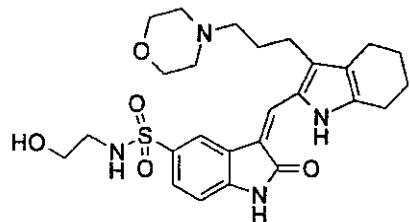
3 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 62 mg , 0.22 mmol ) ( 実施例 24 に記載のようにして製造 ) を , 50 mg ( 0.22 mmol ) の 5 - エチルスルホニルオキシインドールと縮合させて , ( 60 mg , 53 % 収率 ) の所望の化合物を得た。

**【 0180 】**

実施例 26

3 - [ 1 - [ 3 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル ] - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - スルホン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミドの合成 10

**【 化 34 】**



20

工程 1 :

3 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒドは , 3 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 実施例 1 ) について記載した方法を用いて , ただしジメチルアミンの代わりにモルホリンを用いて製造した。

**【 0181 】**

工程 2 :

エタノールアミン ( 1.5 ml , 25 mmol ) を 60 ml のジメチルホルムアミド中の 5 - クロロスルホニルオキシインドール ( 2.3 g , 10 mmol ) に加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー ( ジクロロメタン / メタノール 8 / 1 ) は出発物質がないことを示した。反応溶液を低温 ( 30 ) で回転蒸発させ , 残渣をフラッショクロマトグラフィーにより精製し , ジクロロメタン / メタノール ( 10 / 1 ) で溶出して , 2.7 g の 5 - スルホン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) アミドオキシインドールを得た。 30

**【 0182 】**

工程 3 :

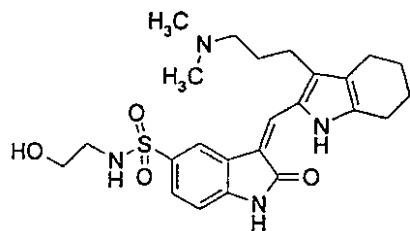
3 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 55.2 mg , 0.22 mmol ) を 5 - スルホン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) アミドオキシインドール ( 51.2 mg , 0.22 mmol ) と縮合させて , ( 57.5 mg , 56 % 収率 ) の所望の化合物を得た。 40

**【 0183 】**

実施例 27

3 - [ 1 - [ 3 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル ] - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - スルホン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミドの合成

**【 化 35 】**



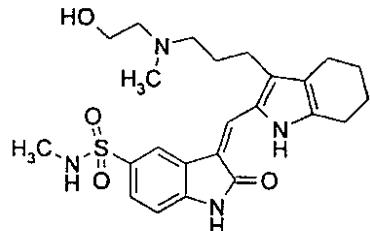
3 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 4.7 mg , 0.2 mmol ) ( 実施例 1 に記載のようにして製造 ) を 5 - スルホン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) アミドオキシインドール ( 5.1 mg , 0.2 mmol ) と縮合させて , ( 43.3 mg , 46% 収率 ) の所望の化合物を得た。 10

【 0184 】

実施例 28

3 - [ 1 - ( 3 - { 3 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メト - ( Z ) - イリデン ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - スルホン酸メチルアミドの合成 20

【 化 36 】



30

工程 1 :

炭酸カリウム ( 5.52 mg ) および 1.56  $\mu$ l ( 2 mmol ) の 2 - ヨードエタノールを , 4 ml のアセトニトリル中のメチル - [ 3 - ( 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピル ] アミン ( 1.92 mg , 1 mmol ) に加えた。混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応溶液を回転蒸発させ , フラッシュクロマトグラフィーにより精製し , ジクロロメタン / メタノール 10 / 1 で溶出して , 2.00 mg の 2 - { メチル - [ 3 - ( 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピル ] - アミノ } - エタノールを得た。

【 0185 】

工程 2 :

3 - { 3 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) - メチル - アミノ ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒドは , 2 - { メチル - [ 3 - ( 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - プロピル ] - アミノ } エタノールから出発して , 3 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 実施例 1 の工程 4 ) について記載した方法を用いて製造した。 40

【 0186 】

工程 3 :

3 - { 3 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチルアミノ ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 5.3 mg , 0.2 mm 50

o 1 ) を , 実施例 1 で用いた方法にしたがって , 5 - メチルアミノ - スルホニルオキシインドール ( 4 6 m g , 0 . 2 m m o l ) と縮合させた。反応混合物をフラッショクロマトグラフィーにより精製し , ジクロロメタン / メタノール ( 2 0 / 1 , 1 5 / 1 , 1 0 / 1 ) で溶出して , ( 5 3 m g , 5 6 % 収率 ) の所望の化合物を得た。

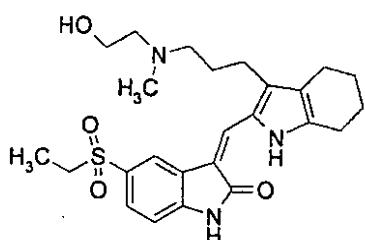
【 0 1 8 7 】

実施例 2 9

5 - エタンスルホニル - 3 - [ 1 - ( 3 - { 3 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メト - ( Z ) - イリデン ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの合成

【 化 3 7 】

10



3 - { 3 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) - メチル - アミノ ] - プロピル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド ( 5 3 m g , 0 . 2 m m o 1 ) ( 実施例 2 8 に記載のようにして製造 ) を , 実施例 1 で用いたものと同じ方法にしたがって , 5 - エチルスルホニルオキシインドール ( 4 5 m g , 0 . 2 m m o l ) と縮合させた。反応混合物をフラッショクロマトグラフィーにより精製し , ジクロロメタン / メタノール ( 3 0 / 1 , 2 0 / 1 , 1 5 / 1 ) で溶出して , ( 5 8 m g , 5 6 % 収率 ) の所望の化合物を得た。

20

【 0 1 8 8 】

生物学的実施例

実施例 1

S r c ファミリー - キナーゼの生化学的アッセイ - インビトロアッセイ

S r c ファミリー - キナーゼの生化学的アッセイは , 精製した組換えキナーゼ , 合成ペプチド基質および精製した A T P を用いて , 化合物が蛋白質チロシンキナーゼ ( S r c ファミリーの蛋白質チロシンキナーゼのメンバーである S r c , F y n , L y n , Y e s および L c k ) の活性を阻害する能力を測定する。蛋白質チロシンリン酸化の検出は , 抗ホスホチロシンの時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 ( T R F R E T ) 法を用いて行う ( ( H e Y . A s s a y d e v e l o p m e n t f o r h i g h - t h r o u g h p u t s c r e e n i n g : P r a c t i c a l c o n s i d e r a t i o n s i n d r u g d i s c o v e r y , W . H o r i a n d L . M . S a v a g e ( e d s . ) : H i g h - T h r o u g h p u t S c r e e n i n g . N o v e l A s s a y D e s i g n , R a p i d T a r g e t D e v e l o p m e n t a n d A c c e l e r a t e d L e v e l O p t i m i z a t i o n . I B C L i b r a r y S e r i e s , S o u t h b o r o u g h , M A , p p . 1 1 5 - 1 2 8 ( 1 9 9 7 ) ; H e m m i l a I . , a n d W e b b S . , T i m e - r e s o l v e d f l u o r o m e t r y : a n o v e r v i e w o f t h e l a b e l s a n d c o r e t e c h n o l o g i e s f o r d r u g s c r e e n i n g a p p l i c a t i o n s . D r u g D i s c o v e r y T o d a y 2 : 3 7 3 - 8 1 ( 1 9 9 7 ) ; および H e m m i l a I . L A N C E ™ , H o m o g e n e o u s a s s a y p l a t f o r m f o r H T S . J . B i o m o l . S c r e e n 4 : 3 0 3 - 7 ( 1 9 9 9 ) を参照 ) 。

30

40

【 0 1 8 9 】

組換えグルタチオン - S - トランスフェラーゼ ( G S T ) / S r c ファミリー - キナーゼ融

50

合蛋白質（組換えキナーゼ）は、標準的な分子生物学、蛋白質発現および精製法を用いて作成する（Molecular Cloning: A Laboratory Manual, T. Maniatis et al., ASIN: 0879693096; Short Protocols in Molecular Biology, 4<sup>th</sup> Ed., F. M. Ausubel et al., John Wiley and Sons; ISBN: 047132938X; Cloning, Gene Expression and Protein Purification: Experimental Procedures and Process Rationale, Charles C. Hardin; Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Joseph Sambrook et al., およびBasic Methods in Molecular Biology, Leonard Get al. を参照）。評価する化合物を、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸（HEPES）で緩衝化され、塩化マグネシウム、塩化マンガン、ビオチニル化基質ペプチドおよびアデノシン三リン酸を含む溶液中で希釈した組換えキナーゼとともにインキュベートする。抗ホスホチロシンTRFRET検出は、標準的な方法にしたがって行う（（Hey. Assay development for high-throughput screening: Practical considerations in drug discovery, W. Hori and L. M. Savage (eds.): High-Throughput Screening. Novel Assay Design, Rapid Target Development and Accelerated Level Optimization. IBC Library Series, Southborough, MA, pp. 115-128 (1997); Hemmila I., and Webb S., Time-resolved fluorometry: an overview of the labels and core technologies for drug screening applications. Drug Discovery Today 2:373-81 (1997)；およびHemmila I. LANCE<sup>TM</sup>, Homogeneous assay platform for HTS. J. Biomol. Screen 4:303-7 (1999)を参照）。

【0190】

30

実施例2

化合物が生きた細胞中でSrc蛋白質キナーゼ活性を阻害する能力を判定する細胞アッセイ-インビトロアッセイ

Src アクチンリングアッセイ

Src アクチンリング（Actin Ring）アッセイは、自動化蛍光イメージングを用いて、Src の触媒活性により細胞中に形成されるポドソームロゼット（アクチン細胞骨格構造）を定量する（（Blake R. A. et al., "SU6656, a selective Src family kinase inhibitor, used to probe growth factor signaling". Molecular and Cellular Biology, Dec. 2000, p9018-9027；およびBlake R. A. "Cellular screening assays using fluorescence microscopy. Current Opinion in Pharmacology 2001, 1. (印刷中)を参照）。

【0191】

40

標準的な分子生物学、組織培養および細胞トランスフェクション手法を用いて、チロシン530がフェニルアラニンに変異している変異体型のヒトSrc遺伝子を発現するNIH3T3細胞の安定なクローンを作成する。これらの細胞はNIH3T3Y530Fと称する。NIH3T3Y530F細胞が由来するNIH3T3細胞は親NIH3T3細胞と称する。NIH3T3Y530F細胞をマルチウエルプレートに播種し、いくつかの対照ウ

50

エルは空にしておく。親 N I H 3 T 3 細胞を残りの空のウエルに播種する。試験化合物を組織培養培地で希釈し、N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F 細胞を含むマルチウエルプレートの個々のウエルに加える。細胞を化合物の存在下で 1 - 2 4 時間の範囲の時間インキュベートし、次にパラホルムアルデヒドを用いて固定する（標準的な免疫蛍光法にしたがう）。アクチンおよびDNAをそれぞれ蛍光標識ファロイジンおよびビスベンズイミドを用いて染色する。細胞中のポドソームロゼットを C e l l o m i c s ( P i t t s b u r g h ) A r r a y S c a n I I を用いて、A r r a y S c a n I I で入手可能な標準的なイメージングソフトウェアを用いて定量し、核の数に対する数を測定する。化合物で処理した N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F 中のポドソームロゼットを、未処理 N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F および親 N I H 3 T 3 細胞に対して比較して、パーセント阻害の値、用量応答曲線および I C<sub>50</sub> 値を得る。10

#### 【 0 1 9 2 】

##### S r c 細胞蛋白質キナーゼアッセイ

S r c 細胞蛋白質キナーゼアッセイ ( S r c p T y r アッセイ ) は、S r c の活性化変異体を発現する細胞における総蛋白質ホスホチロシンのレベルを測定する。N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F 細胞は、上述の S r c アクチングリングアッセイ方法において記載したように作成する。N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F 細胞および親 N I H 3 T 3 細胞をマルチウエルプレートに播種する。試験化合物を組織培養培地で希釈し、N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F 細胞を含むマルチウエルプレートの個々のウエルに加える。細胞を化合物の存在下で 1 - 2 4 時間の範囲の時間インキュベートし、次にパラホルムアルデヒドを用いて固定し、界面活性剤、例えば T r i t o n X 1 0 0 を用いて透過性にする。総蛋白質ホスホチロシンのレベルは、E L I S A 法を用いて、以下のようにして測定する。固定し透過性にした細胞を含む各ウエルに西洋ワサビペルオキシダーゼ ( H R P ) 結合抗ホスホチロシンを加え、1 - 2 時間インキュベートする。未結合抗体を洗い流し、H R P 基質である 2 , 2 ' - アジノ - ビス - ( 3 - エチルベンゾチアゾリン - 6 - スルホン酸 ( A B T S ) を加える。標準的な分光分析手法を用いて、A B T S 生成物の濃度を定量する。20

#### 【 0 1 9 3 】

##### S r c 依存性細胞運動性アッセイ

S r c 依存性細胞運動性アッセイは、S r c の活性化変異体を発現する細胞の運動性を親細胞と比較して測定する。このアッセイは、C e l l o m i c s ( P i t t s b u r g h ) から供給される試薬およびプロトコルを使用する。N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F 細胞は、上述の S r c アクチングリングアッセイ法において記載されるように作成する。マルチウエル組織培養プレートをポリ - L - リジンおよび蛍光マイクロビーズ ( C e l l o m i c s , P i t t s b u r g h ) で被覆する。N I H 3 T 3 Y 5 3 0 F および親 N I H 3 T 3 細胞をマルチウエルプレートに播種する。細胞を化合物の存在下で 2 4 時間インキュベートし、パラホルムアルデヒドを用いて固定する。細胞の運動性は、A r r a y S c a n I I ( C e l l o m i c s , P i t t s b u r g h ) の自動化蛍光イメージングを用いて、製造元の指針にしたがって測定する。30

#### 【 0 1 9 4 】

上述の発明を例示および実施例により詳細に説明してきたが、これは明確性および理解の目的のためである。特許請求の範囲の範囲内で変更および改変を行うことができるることは当業者には明らかであろう。したがって、上述の記載は例示を意図するものであって限定ではないことが理解されるべきである。したがって、本発明の範囲は、上述の記載を参照することによってではなく、特許請求の範囲をそのような特許請求の範囲により与えられる同等物の完全な範囲とともに参照することにより決定されるべきである。40

#### 【 0 1 9 5 】

本明細書中に引用されるすべての特許、特許出願および刊行物は、それぞれの個別の特許、特許出願、または刊行物を別々に明示するのと同じ程度で、すべての目的のために本明細書の一部としてここに引用する。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/022815 A1

(51) International Patent Classification: C07D 209/34, 295/02, 295/18, 295/14, 401/14, 295/08, A61K 31/40, 31/445, 31/495, 31/535

(21) International Application Number: PCT/US02/25974

(22) International Filing Date: 10 September 2002 (10.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/318,508 10 September 2001 (10.09.2001) US

(71) Applicant and

(72) Inventor: LIANG, Congxin [US/US]; 729 West Remington Drive, Sunnyvale, CA 94087 (US).

(73) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GUAN, Huiping [US/US]; 335 Bressan Court, South San Francisco, CA 94080 (US); TANG, Peng, Cho [US/US]; 827 Camino Ricardo, Moraga, CA 94556 (US); BLAKE, Robert, A. [GB/US]; 562 Hudson Street, Redwood City, CA 94062 (US).

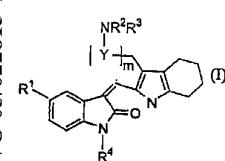
(74) Agents: BURROUS, Beth, A. et al.; Foley &amp; Lardner, Washington Harbour, Suite 500, 3000 K Street, N.W., Washington, DC 20007-5109 (US).

(81) Designated States (national): AT, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
with international search report  
  
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 3-(4,5,6,7-TETRAHYDROINDOL-2-YL)METHYLIDENE-2-INDOLINONE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS



(55) Abstract: The present invention relates to 3-(4,5,6,7-tetrahydroindol-2-yl)methylidene-2-indolinone derivatives of formula I, wherein R1-R4 are defined herein, that inhibit kinases, in particular Src kinase. Pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of treating diseases mediated by kinase utilizing pharmaceutical compositions comprising these compounds, and methods of preparing them are also disclosed.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

**3-(4,5,6,7-Tetrahydroindol-2-ylmethyldiene)-2-Indolinone Derivatives As  
Kinase Inhibitors**

**CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

This application claims priority under 35 U.S.C. 119(e) to U.S. Provisional  
5 Application Serial No. 60/318,508, filed September 10, 2001, the disclosure of  
which is incorporated by reference herein in its entirety.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

10 **Field of Invention**

The present invention relates to certain 3-(4,5,6,7-tetrahydroindol-2-ylmethyldiene)-2-indolinone derivatives that inhibit kinases, in particular Src kinase. Pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of treating diseases mediated by kinases, in particular Src kinase, utilizing pharmaceutical 15 compositions comprising these compounds, and methods of preparing them are also disclosed.

**State of the Art**

Src is a cytoplasmic tyrosine kinase implicated in tumor growth, angiogenesis, 20 survival, and invasion ((*see*., Irby and Yeatman. *Role of Src expression and activation in human cancer. Oncogene* 19: 5636-5642 (2000)). An activated form, v-Src, is a viral oncogene in chickens. Rare point mutations have been identified in advanced colon tumors and endometrial cancer. Src and/or its close relative Yes have been found to be overexpressed and/or activated in breast, colon, pancreatic, head and 25 neck squamous cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, and bladder tumors. Src and Yes are more highly activated/expressed in metastases than in primary colon tumors. Src activity is an independent negative predictor for survival in colon cancer. In mice, inhibition of Src via antisense RNA suppresses growth of human colon and ovarian tumor xenografts. Src is also implicated in certain types of bone disorders. 30 For example, genetic ablation of Src in mice results in osteoporosis ((*see*., Tanaka et al., 1996 and Susa et al. *Src inhibitors: Drugs for the treatment of osteoporosis, cancer or both? Trends Pharm. Sci.* 489-495 (2000)) and Src has been shown to be critical for

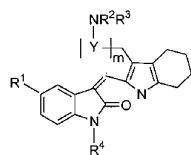
WO 03/022815

PCT/US02/25974

osteoclast-mediated bone resorption. Therefore Src is an attractive target for treating certain types of cancers and bone diseases such as osteoporosis.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

5 In one aspect, the present invention relates a compound of Formula (I):



(I)

wherein:

- 10 Y is methylene, ethylene, carbonyl, or  $-\text{COCH}_2-$ ;  
 m is 0 or 1;  
 R¹ is  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$  (where n is 0, 1, or 2 and R⁵ is alkyl or aralkyl) or  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$   
 where R⁶ and R⁷ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl, or  
 hydroxyalkyl;
- 15 R² is hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl;  
 R³ is alkyl or hydroxyalkyl; or  
 R² and R³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a  
 heterocycloamino group;  
 R⁴ is:  
 20 (a) hydrogen;  
 (b)  $-\text{PO}(\text{OR}^8)_2$  where each R⁸ is independently hydrogen or alkyl;  
 (c)  $-\text{COR}^9$  where R⁹ is alkyl; or  
 (d)  $-\text{CHR}^{10}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  where R¹⁰ is hydrogen or alkyl, and R¹¹ and R¹² are  
 independently hydrogen or alkyl or R¹¹ and R¹² together with the nitrogen atom to  
 25 which they are attached form heterocycloamino; or  
 a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a second aspect this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising one or more compound(s) of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable

WO 03/022815

PCT/US02/25974

salt thereof and a pharmaceutically acceptable excipient.

In a third aspect, this invention is directed to a method of treating diseases mediated by abnormal Src kinases (such as Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, in particular Src), activity in an organism, in particular humans, which method comprises administering 5 to said organism a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable excipient. Such diseases include by way of example and not limitation, cancers and bone diseases such as osteoporosis. The compounds of this invention can also regulate the activity of other kinases (PKs) such as EGF, Met, HER2, HER3, HER4, IR, IGF- 10 1R, IRR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSFIR, C-Kit, C-fms, Flk-1R, Flk4, KDR/Flk-1, Flt-1, Flt3, FGFR-1R, FGFR-2R, FGFR-3R, FGFR-4R, Frk, Btk, Csk, Abl, ZAP70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Blk, Hck, Fgr, Yrk, CDK2 and Raf. Accordingly, the 15 compounds of this invention are also useful in treating diseases in humans which are mediated by these kinases.

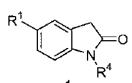
15 In a fourth aspect, this invention is directed to a method of modulating the catalytic activity (e.g., inhibiting the catalytic activity) of Src family of kinases such as Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, in particular Src, using a compound of this invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of this invention and a pharmaceutically acceptable excipient. The method may be carried out in vitro or in vivo. The compounds of this invention can also modulate the catalytic activities of other PKs, in particular receptor tyrosine kinases (RTKs), non-receptor protein 20 tyrosine kinases (CTKs) and serine/threonine protein kinases (STKs) *in vitro* and/or *in vivo*. In particular, the other tyrosine kinases whose catalytic activity is modulated by a compound of this invention is selected from the group consisting of Met, EGF, 25 HER2, HER3, HER4, IR, IGF-1R, IRR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSFIR, C-Kit, C-fms, Flk-1R, Flk4, KDR/Flk-1, Flt-1, Flt3, FGFR-1R, FGFR-2R, FGFR-3R and FGFR-4R. The cellular tyrosine kinase whose catalytic activity is modulated by a compound of this invention is selected from the group consisting of Frk, Btk, Csk, Abl, ZAP70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Blk, Hck, Fgr and Yrk. The serine-threonine protein kinase 30 whose catalytic activity is modulated by a compound of this invention is selected from the group consisting of CDK2 and Raf.

WO 03/022815

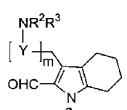
PCT/US02/25974

In a fifth aspect, this invention is directed to the use of a compound of Formula (I) in the preparation of a medicament useful in the treatment of a disease mediated by abnormal activity of Src family of kinases, in particular Src kinase.

5 In a sixth aspect, this invention is directed to a method of preparing a compound of Formula (I) which method comprises reacting a compound of formula 1:



where R<sup>1</sup> is as defined in the Summary of the Invention, with a 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde of formula 2:



10 where Y, m, and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined in the Summary of the invention, in the presence of a base;

- (i) optionally modifying any of the R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> groups; and
- (ii) optionally preparing an acid addition salt; and
- (iii) optionally preparing a free base.

15 Lastly, this invention is also directed to a method of identifying a chemical compound that modulates the catalytic activity of a protein kinase utilizing a compound of Formula (I) as a reference which method comprises by contacting cells expressing said protein kinase with said compound or a compound of Formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt and then monitoring said cells for an effect.

20

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

##### Definitions

Unless otherwise stated the following terms used in the specification and claims have the meanings discussed below:

25 "Alkyl" refers to a saturated straight or branched hydrocarbon radical of one to six carbon atoms, preferably one to four carbon atoms e.g., methyl, ethyl, propyl,

WO 03/022815

PCT/US02/25974

2-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, and the like, preferably methyl, ethyl, propyl, or 2-propyl.

"Alkylene" refers to a saturated straight or branched hydrocarbon divalent radical of one to six carbon atoms, preferably one to four carbon atoms e.g., 5 methylene, ethylene, propylene, 2-propylene, *n*-butylene, *iso*-butylene, *tert*-butylene, pentylene, hexylene, and the like, preferably methylene, ethylene, propylene, or 2-propylene.

"Cycloalkyl" refers to a 3 to 8 member carbocyclic ring. Examples, without limitation, of cycloalkyl groups are cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, 10 cyclopentene, cyclohexane, and the like.

"Alkoxy" means a radical -OR where R is an alkyl as defined above e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and the like.

"Alkylthio" means a radical -SR where R is an alkyl as defined above e.g., methylthio, ethylthio, propylthio, and the like.

15 "Alkoxy carbonyl" means a radical -COOR where R is an alkyl as defined above e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, and the like.

"Alkoxy carbonylalkyl" means a radical -(alkylene)-COOR where R is an alkylene group as defined above e.g., methoxycarbonylmethylene,

20 ethoxycarbonylmethylene, propoxycarbonylmethylene, butoxycarbonylmethylene, methoxycarbonylethylene, ethoxycarbonylethylene, propoxycarbonylethylene, butoxycarbonylethylene, and the like.

"Alkylamino" and "dialkylamino" means a radical -NHR and -NRR' respectively, where R and R' independently represent an alkyl group as defined

25 herein. Representative examples include, but are not limited to methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino, methylethylamino, di(1-methylethyl)amino, and the like.

"Halo" means fluoro, chloro, bromo, or iodo, preferably fluoro and chloro.

"Haloalkyl" means alkyl substituted with one or more, preferably one, two or 30 three, same or different halo atoms, e.g., -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, and the like.

"Haloalkoxy" means a radical -OR where R is a haloalkyl as defined above e.g., trifluoromethoxy, trichloroethoxy, 2,2-dichloropropoxy, and the like.

"Hydroxyalkyl" means a saturated straight or branched monovalent

WO 03/022815

PCT/US02/25974

hydrocarbon radical of one to six carbon atoms substituted with one or two hydroxy groups, provided that if two hydroxy groups are present they are not both on the same carbon atom. Representative examples include, but are not limited to, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1-(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl and 2-(hydroxymethyl)-3-hydroxypropyl, preferably 2-hydroxyethyl, 2,3-dihydroxypropyl, and 1-(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl.

"Hydroxyalkylcarbonyl" means  $-\text{COR}$  where R is hydroxyalkyl as defined above. Representative examples include, but are not limited to, 2-hydroxyethylcarbonyl, 2-hydroxypropylcarbonyl, 3-hydroxypropylcarbonyl, 1-(hydroxymethyl)-2-methylpropylcarbonyl, 2-hydroxybutylcarbonyl, 3-hydroxybutylcarbonyl, 4-hydroxybutylcarbonyl, 2,3-dihydroxypropylcarbonyl, 2,3-dihydroxybutylcarbonyl, and the like.

"Alkoxyalkyl" means a saturated straight or branched monovalent hydrocarbon radical of one to six carbon atoms substituted with one or two alkoxy groups as defined above, e.g., methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-methoxypropyl, 3-methoxypropyl, ethoxymethyl, 2-ethoxyethyl, and the like.

"Acyl" means a radical  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$  where R is hydrogen, alkyl, haloalkyl or cycloalkyl as defined herein, e.g., formyl, acetyl, trifluoroacetyl, butanoyl, cyclopropylcarbonyl, and the like.

"Carboxyalkyl" means a saturated straight or branched monovalent hydrocarbon radical of one to six carbon atoms substituted with one or two  $-\text{COOH}$  group e.g., carboxymethyl, 2-carboxyethyl, 3-carboxypropyl, and the like.

"Aryl" refers to an all-carbon monocyclic or fused-ring polycyclic (i.e., rings which share adjacent pairs of carbon atoms) groups of 6 to 12 carbon atoms having a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of aryl groups are phenyl, naphthalenyl and anthracenyl. The aryl group may be substituted or unsubstituted. When substituted, the aryl group is substituted with one or more, more preferably one, two or three, even more preferably one or two substituents independently selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, halo, hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, cyano, acyl, nitro, phenoxy, haloalkoxy, carboxy, alkoxy carbonyl, amino, alkylamino or dialkylamino.

"Heteroaryl" refers to a monocyclic or fused ring (i.e., rings which share an

WO 03/022815

PCT/US02/25974

adjacent pair of atoms) group of 5 to 12 ring atoms containing one, two, three or four ring heteroatoms selected from N, O, or S, the remaining ring atoms being C, and, in addition, having a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of unsubstituted heteroaryl groups are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, 5 oxazole, thiazole, pyrazole, pyridine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, purine, triazole, tetrazole, triazine, and carbazole. The heteroaryl group may be substituted or unsubstituted. When substituted, the heteroaryl group is substituted with one or more, more preferably one, two or three, even more preferably one or two substituents independently selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, halo, hydroxy, 10 alkoxy, mercapto, alkylthio, cyano, acyl, nitro, haloalkyl, haloalkoxy, carboxy, alkoxy carbonyl, amino, alkylamino or dialkylamino.

"Heterocycle" means a saturated cyclic radical of 3 to 8 ring atoms in which one, two or three ring atoms are heteroatoms selected from N, O, or S(O)<sub>n</sub> (where n is an integer from 0 to 2), the remaining ring atoms being C, where one or two C atoms 15 may optionally be replaced by a carbonyl group. The heterocycl ring may be optionally substituted independently with one or more, preferably one, two, or three substituents selected from alkyl (wherein the alkyl may be optionally substituted with one or two substituents independently selected from carboxy or alkoxy carbonyl), haloalkyl, cyanoalkyl, halo, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, 20 dialkylamino, hydroxyalkyl, carboxyalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, and -COR (where R is alkyl). More specifically the term heterocycl includes, but is not limited to, tetrahydropyran, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, piperidino, N-methylpiperidin-3-yl, piperazine, N-methylpyrrolidin-3-yl, pyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino-1-oxide, thiomorpholino-1,1-dioxide, 4- 25 ethyloxycarbonylpiperazino, 3-oxopiperazino, 2-imidazolidone, 2-pyrrolidinone, 2-oxohomopiperazino, tetrahydropyrimidin-2-one, and the derivatives thereof. Preferably, the heterocycle group is optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, alkyl, alkyl substituted with carboxy, ester, hydroxy, alkylamino, saturated or unsaturated heterocycloamino, saturated or 30 unsaturated heterocycloaminoalkyl, or dialkylamino.

"Heterocycloamino" means a saturated or partially saturated cyclic radical of 3 to 8 ring atoms in which at least one of the ring atoms is nitrogen and optionally where one or two additionally ring atoms are heteroatoms selected from -NR<sup>3-</sup> (where

WO 03/022815

PCT/US02/25974

R<sup>a</sup> is alkyl, acyl, aryl, or heteroaryl), O, or S(O)<sub>n</sub> (where n is an integer from 0 to 2), the remaining ring atoms being C, where one or two C atoms may optionally be replaced by a carbonyl group. The heterocycloamino ring may be optionally substituted independently with one, two, or three substituents selected from alkyl, 5 acyl, alkoxy carbonyl, hydroxy alkyl carbonyl, carboxy alkyl, alkoxy carbonyl alkyl, hydroxy, hydroxy alkyl, alkoxy alkyl, alkoxy, aryl, aralkyl, heteroaralkyl, and heterocyclyl alkyl. More specifically the term heterocycloamino includes, but is not limited to, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholino-1-oxide, 10 thiomorpholino-1,1-dioxide, 4-ethoxy carbonyl piperazin-1-yl, 3-oxo piperazin-1-yl, 2-imidazolidin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-yl, 2-oxohomopiperazino, tetrahydropyrimidin-2-one, and the derivatives thereof.

"Hydroxy" refers to an -OH group.

"Cyano" refers to a -C≡N group.

15 "Nitro" refers to a -NO<sub>2</sub> group.

"Aralkyl" means alkyl as defined above which is substituted with an aryl group as defined above, e.g., -CH<sub>2</sub>phenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>phenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>phenyl, -H<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>phenyl, and the like and derivatives thereof.

20 "Heteroaralkyl" group means alkyl as defined above which is substituted with a heteroaryl group, e.g., -CH<sub>2</sub>pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>pyrimidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>imidazolyl, and the like, and derivatives thereof.

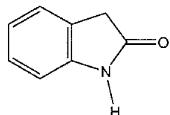
"Heterocyclylalkyl" group means alkyl as defined above which is substituted with a heterocycle group, e.g., -CH<sub>2</sub>pyrrolidin-1-yl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>piperidin-1-yl, and the like, and derivatives thereof.

25 "Optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance may but need not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "heterocycle group optionally substituted with an alkyl group" means that the alkyl may but need not be present, and the description includes situations where the heterocycle group is substituted with an alkyl group and situations where the heterocycle group is not substituted with the alkyl group.

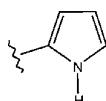
WO 03/022815

PCT/US02/25974

The terms "2-indolinone", "indolin-2-one" and "2-oxindole" are used interchangeably herein to refer to a molecule having the chemical structure:



The term "pyrrole" refers to a molecule having the chemical structure:



5

Compounds that have the same molecular formula but differ in the nature or sequence of bonding of their atoms or the arrangement of their atoms in space are termed "isomers". Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are termed "stereoisomers". Stereoisomers that are not mirror images of one another are 10 termed "diastereomers" and those that are non-superimposable mirror images of each other are termed "enantiomers". When a compound has an asymmetric center, for example, it is bonded to four different groups, a pair of enantiomers is possible. An enantiomer can be characterized by the absolute configuration of its asymmetric center and is described by the R- and S-sequencing rules of Cahn and Prelog, or by 15 the manner in which the molecule rotates the plane of polarized light and designated as dextrorotatory or levorotatory (i.e., as (+) or (-)-isomers respectively). A chiral compound can exist as either individual enantiomer or as a mixture thereof. A mixture containing equal proportions of the enantiomers is called a "racemic mixture".

20 The compounds of this invention may possess one or more asymmetric centers; such compounds can therefore be produced as individual (R)- or (S)-stereoisomers or as mixtures thereof. For example, if the R<sup>6</sup> substituent in a compound of formula (I) is 2-hydroxyethyl, then the carbon to which the hydroxy group is attached is an asymmetric center and therefore the compound of Formula (I) 25 can exist as an (R)- or (S)-stereoisomer. Unless indicated otherwise, the description

WO 03/022815

PCT/US02/25974

or naming of a particular compound in the specification and claims is intended to include both individual enantiomers and mixtures, racemic or otherwise, thereof. The methods for the determination of stereochemistry and the separation of stereoisomers are well-known in the art (see discussion in Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

5 The compounds of Formula (I) may exhibit the phenomena of tautomerism and structural isomerism. For example, the compounds described herein may adopt an E or a Z configuration about the double bond connecting the 2-indolinone moiety to the pyrrole moiety or they may be a mixture of E and Z. This invention encompasses 10 any tautomeric or structural isomeric form and mixtures thereof which possess the ability to modulate RTK, CTK and/or STK activity and is not limited to any one tautomeric or structural isomeric form.

15 It is contemplated that a compound of Formula (I) would be metabolized by enzymes in the body of the organism such as human being to generate a metabolite that can modulate the activity of the protein kinases. Such metabolites are within the scope of the present invention.

20 A "pharmaceutical composition" refers to a mixture of one or more of the compounds described herein, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, with other chemical components, such as pharmaceutically acceptable excipients. The purpose of a pharmaceutical composition is to facilitate administration of a compound to an organism.

25 "Pharmaceutically acceptable excipient" refers to an inert substance added to a pharmaceutical composition to further facilitate administration of a compound. Examples, without limitation, of excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, various sugars and types of starch, cellulose derivatives, gelatin, vegetable oils and polyethylene glycols.

30 "Pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the parent compound. Such salts include: (1) acid addition salt which is obtained by reaction of the free base of the parent compound with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, phosphoric acid, sulfuric acid, and perchloric acid and the like, or with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, (D) or (L) malic acid, maleic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, salicylic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid or malonic acid and the like, preferably

WO 03/022815

PCT/US02/25974

hydrochloric acid or (L)-malic acid; or

(2) salts formed when an acidic proton present in the parent compound either is replaced by a metal ion, e.g., an alkali metal ion, an alkaline earth ion, or an aluminum ion; or coordinates with an organic base such as ethanolamine,

5 diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine, and the like.

The compound of Formula (I) may also act as a prodrug. A "prodrug" refers to an agent which is converted into the parent drug *in vivo*. Prodrugs are often useful because, in some situations, they may be easier to administer than the parent drug. They may, for instance, be bioavailable by oral administration whereas the parent 10 drug is not. The prodrug may also have improved solubility in pharmaceutical compositions over the parent drug. An example, without limitation, of a prodrug would be a compound of the present invention which is administered as an ester (the "prodrug"), carbamate or urea. For example, a compound of Formula (I) where R<sup>4</sup> is -PO(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>9</sup>, or -CHR<sup>10</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> where R<sup>9</sup>-R<sup>12</sup> are as defined in the Summary 15 of the Invention may convert *in vivo* to generate a corresponding compound of Formula (I) where R<sup>4</sup> is hydrogen.

"PK" refers to receptor protein tyrosine kinase (RTKs), non-receptor or "cellular" tyrosine kinase (CTKs) and serine-threonine kinases (STKs).

"Method" refers to manners, means, techniques and procedures for accomplishing 20 a given task including, but not limited to, those manners, means, techniques and procedures either known to, or readily developed from known manners, means, techniques and procedures by, practitioners of the chemical, pharmaceutical, biological, biochemical and medical arts.

"Modulation" or "modulating" refers to the alteration of the catalytic activity of 25 RTKs, CTKs and STKs. In particular, modulating refers to the activation of the catalytic activity of RTKs, CTKs and STKs, preferably the activation or inhibition of the catalytic activity of RTKs, CTKs and STKs, depending on the concentration of the compound or salt to which the RTK, CTK or STK is exposed or, more preferably, the inhibition of the catalytic activity of RTKs, CTKs and STKs.

30 "Catalytic activity" refers to the rate of phosphorylation of tyrosine under the influence, direct or indirect, of RTKs and/or CTKs or the phosphorylation of serine and threonine under the influence, direct or indirect, of STKs.

"Contacting" refers to bringing a compound of this invention and a target PK, together in such a manner that the compound can affect the catalytic activity of the PK,

WO 03/022815

PCT/US02/25974

either directly, i.e., by interacting with the kinase itself, or indirectly, i.e., by interacting with another molecule on which the catalytic activity of the kinase is dependent. Such "contacting" can be accomplished "in vitro," i.e., in a test tube, a petri dish or the like. In a test tube, contacting may involve only a compound and a PK of interest or it may 5 involve whole cells. Cells may also be maintained or grown in cell culture dishes and contacted with a compound in that environment. In this context, the ability of a particular compound to affect a PK related disorder, i.e., the IC<sub>50</sub> of the compound, defined below, can be determined before use of the compounds *in vivo* with more complex living organisms is attempted. For cells outside the organism, multiple methods exist, and are 10 well-known to those skilled in the art, to get the PKs in contact with the compounds including, but not limited to, direct cell microinjection and numerous transmembrane carrier techniques.

"*In vitro*" refers to procedures performed in an artificial environment such as, e.g., without limitation, in a test tube or culture medium.

15 "In vivo" refers to procedures performed within a living organism such as, without limitation, a mouse, rat or rabbit.

"PK related disorder," "PK driven disorder," and "abnormal PK activity" all refer to a condition characterized by inappropriate, i.e., under or, more commonly, over, PK catalytic activity, where the particular PK can be an RTK, a CTK or an STK.

20 Inappropriate catalytic activity can arise as the result of either: (1) PK expression in cells which normally do not express PKs, (2) increased PK expression leading to unwanted cell proliferation, differentiation and/or growth, or, (3) decreased PK expression leading to unwanted reductions in cell proliferation, differentiation and/or growth. Over-activity of a PK refers to either amplification of the gene encoding a 25 particular PK or production of a level of PK activity which can correlate with a cell proliferation, differentiation and/or growth disorder (that is, as the level of the PK increases, the severity of one or more of the symptoms of the cellular disorder increases). Under-activity is, of course, the converse, wherein the severity of one or more symptoms of a cellular disorder increase as the level of the PK activity 30 decreases.

"Treat", "treating" and "treatment" refer to a method of alleviating or abrogating a PK mediated cellular disorder and/or its attendant symptoms. With regard particularly to cancer, these terms simply mean that the life expectancy of an

WO 03/022815

PCT/US02/25974

individual affected with a cancer will be increased or that one or more of the symptoms of the disease will be reduced.

"Organism" refers to any living entity comprised of at least one cell. A living organism can be as simple as, for example, a single eukaryotic cell or as complex as a 5 mammal, including dogs, cats, and human beings.

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of the compound being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disorder being treated. In reference to the treatment of cancer, a therapeutically effective amount refers to that amount which has the effect of:

- 10 (1) reducing the size of the tumor;
- (2) inhibiting (that is, slowing to some extent, preferably stopping) tumor metastasis;
- (3) inhibiting to some extent (that is, slowing to some extent, preferably stopping) tumor growth, and/or,
- 15 (4) relieving to some extent (or, preferably, eliminating) one or more symptoms associated with the cancer.

"Monitoring" means observing or detecting the effect of contacting a compound with a cell expressing a particular PK. The observed or detected effect can be a change in cell phenotype, in the catalytic activity of a PK or a change in the 20 interaction of a PK with a natural binding partner. Techniques for observing or detecting such effects are well-known in the art.

The above-referenced effect is selected from a change or an absence of change in a cell phenotype, a change or absence of change in the catalytic activity of said protein kinase or a change or absence of change in the interaction of said protein 25 kinase with a natural binding partner in a final aspect of this invention.

"Cell phenotype" refers to the outward appearance of a cell or tissue or the biological function of the cell or tissue. Examples, without limitation, of a cell phenotype are cell size, cell growth, cell proliferation, cell differentiation, cell survival, apoptosis, and nutrient uptake and use. Such phenotypic characteristics are 30 measurable by techniques well-known in the art.

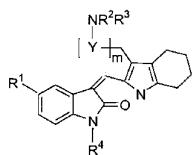
"Natural binding partner" refers to a polypeptide that binds to a particular PK in a cell. Natural binding partners can play a role in propagating a signal in a PK-mediated signal transduction process. A change in the interaction of the natural binding partner with the PK can manifest itself as an increased or decreased

WO 03/022815

PCT/US02/25974

concentration of the PK/natural binding partner complex and, as a result, in an observable change in the ability of the PK to mediate signal transduction.

Representative compounds of Formula (I) where m is 1 are shown in Table 1 below:



5

TABLE 1

Cpd. #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-methylpiperazin-1-yl
3	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4,5-dimethylpiperazin-1-yl
4	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-methylpiperazin-1-yl
5	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4,5-dimethylpiperazin-1-yl
6	-COCH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-methylpiperazin-1-yl
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-methylpiperazin-1-yl
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)-piperazin-1-yl
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)-piperazin-1-yl
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> C(O)-piperazin-1-yl
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> C(O)-piperazin-1-yl
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HC(O)-piperazin-1-yl
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HOCH <sub>2</sub> C(O)-piperazin-1-yl
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HOCH <sub>2</sub> C(O)-piperazin-1-yl
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	piperazin-1-yl
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HC(O)-piperazin-1-yl
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> -piperazin-1-yl
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HOC(O)CH <sub>2</sub> -piperazin-1-yl
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HOC(O)CH <sub>2</sub> -piperazin-1-yl
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HO-piperidin-1-yl

21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HO-piperidin-1-yl
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	4-HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -piperazin-1-yl
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	4-HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -piperazin-1-yl
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-	-	3,5-dimethylpiperazin-1-yl
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	3,5-dimethylpiperazin-1-yl
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-	-	morpholin-4-yl
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-
29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-

## PREFERRED EMBODIMENTS

While the broadest definition is set forth in the Summary of the Invention, certain compounds of Formula (I) set forth below are preferred.

- 5 1. A preferred group of compounds is that wherein m is 1 and Y is ethylene.
2. Another preferred group of compounds is that wherein m is 1 and Y is -COCH<sub>2</sub>-.
3. Yet another preferred group of compounds is that wherein m is 0.
- (A) Within groups (1-3), a more preferred group of compounds is that wherein R<sup>4</sup> is hydrogen.
  - 10 (i) Within the above preferred and more preferred groups of compounds, an even more preferred group of compounds is that wherein: R<sup>1</sup> is -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> where R<sup>5</sup> is alkyl, preferably methyl, ethyl, n or iso-propyl or n, iso-, or *tert*-butyl. More preferably R<sup>5</sup> is ethyl.
  - (ii) Within the above preferred and more preferred groups of compounds, an even more preferred group of compounds is that wherein: R<sup>1</sup> is -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> where R<sup>6</sup> is hydrogen or alkyl, preferably hydrogen or methyl. More preferably R<sup>6</sup> is hydrogen; and R<sup>7</sup> is alkyl, cycloalkyl or hydroxylalkyl, preferably methyl, ethyl, 2-hydroxyethyl, or 3-hydroxypropyl. More preferably R<sup>7</sup> is methyl or 2-hydroxyethyl.
- 15 20 Within the above preferred, more preferred and even more preferred groups, particularly preferred group of compounds is that wherein:
  - (a) R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently alkyl, preferably methyl, ethyl or propyl, more preferably methyl;

WO 03/022815

PCT/US02/25974

- (b) R<sup>2</sup> is hydrogen or alkyl; preferably methyl; and R<sup>3</sup> is hydroxyalkyl, preferably 2-hydroxyethyl, hydroxypropyl (including all isomers), more preferably 2-hydroxyethyl;  
or  
5 (c) R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycloamino, preferably morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, or piperazin-1-yl wherein said rings are optionally substituted with one or two substituents independently selected from alkyl, alkoxy carbonyl, acyl, hydroxy alkyl carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxy alkyl, hydroxy, or hydroxy alkyl.
- 10 Preferably R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form 4-methylpiperazin-1-yl, 3,5-dimethylpiperazin-1-yl, 4-ethyloxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-acetyl piperazin-1-yl, 4-formylpiperazin-1-yl, 4-hydroxymethyl carbonyl-  
piperazin-1-yl, piperazin-1-yl, 4-ethoxycarbonylmethylpiperazin-1-yl, 4-  
15 carboxymethylpiperazin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, or morpholin-4-yl.

- (B) Within groups (1-3), another more preferred group of compounds is that wherein R<sup>4</sup> is hydrogen; and
- 20 (a) R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently alkyl, preferably methyl, ethyl or propyl, more preferably methyl;  
(b) R<sup>2</sup> is hydrogen or alkyl; preferably methyl; and R<sup>3</sup> is hydroxyalkyl, preferably 2-hydroxyethyl, hydroxypropyl (including all isomers), more preferably 2-hydroxyethyl;  
or  
25 (c) R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycloamino, preferably morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, or piperazin-1-yl wherein said rings are optionally substituted with one or two substituents independently selected from alkyl, alkoxy carbonyl, acyl, hydroxy alkyl carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxy alkyl, hydroxy, or hydroxy alkyl.
- 30 Preferably R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form 4-methylpiperazin-1-yl, 3,5-dimethylpiperazin-1-yl, 4-ethyloxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-acetyl piperazin-1-yl, 4-formylpiperazin-1-yl, 4-hydroxymethyl carbonyl-  
piperazin-1-yl, piperazin-1-yl, 4-ethoxycarbonylmethylpiperazin-1-yl, 4-carboxy-

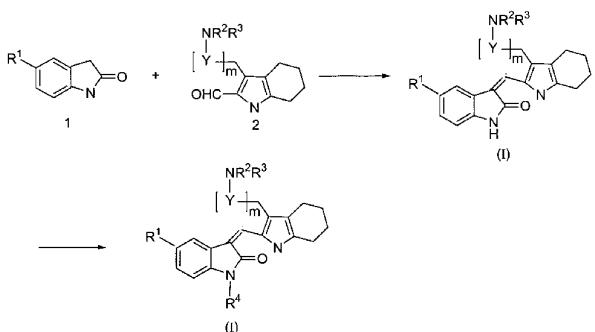
WO 03/022815

PCT/US02/25974

methylpiperazin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, or morpholin-4-yl.

General Synthesis

Compounds of Formula (I) can be prepared by the method described in  
5 Scheme A below:



Compounds of Formula (I) where R<sup>4</sup> is hydrogen can be readily prepared by condensing an 2-indolinone of formula 1 where R<sup>1</sup> is as defined in the Summary of  
10 the Invention with a 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde of formula 2 where  
m, Y, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined in the Summary of the Invention. The reaction is  
carried out in the presence of an organic base such as piperidine, pyridine,  
15 triethylamine, diisopropylethylamine, and the like and in an alcoholic solution such as  
ethanol, propanol, and the like. In some cases heating the reaction mixture may be  
necessary.

Compounds of formula 1 can be prepared by methods well known in the art.  
For example compounds of formula 1 where R<sup>1</sup> is -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> can be prepared by the  
methods disclosed in PCT Application Publication No. WO 98/50356. Compounds of  
20 formula 1 where R<sup>1</sup> is -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> can be prepared from 5-chlorosulfonyl-2-indolinone  
(synthesis described WO 98/50356) as described in working Example 5 below.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

Compounds of formula 2 can be prepared by methods well known in the art.

For example, compounds of formula 2 can be prepared from 3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)propionic acid as described in Examples 1-29 below.

A compound of Formula (I) where R<sup>4</sup> is hydrogen can be converted to a corresponding compound of Formula (I) where R<sup>4</sup> is -PO(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>9</sup>, or -CHR<sup>10</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> where R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> are as defined in the Summary of the Invention by methods well known in the art. Some such methods are described below.

Compounds of Formula (I) where R<sup>4</sup> is -P(O)(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub> where R<sup>8</sup> are not hydrogen can be prepared by reacting (I) where R<sup>4</sup> is hydrogen with a phosphorylating agent such as phosphoryl halide e.g., dimethyl chlorophosphate. The reaction is carried out in the presence of a strong base such as sodium hydride and in an organic solvent such as THF, DMF, and the like. The methyl groups can be removed under suitable demethylation reaction conditions such as treatment with *N,N*-bis(trimethylsilyl)acetamide in the presence of trimethylsilyl bromide to provide a compound of Formula (I) where R<sup>8</sup> are hydrogen. The reaction is typically carried out in a polar organic solvent such as acetonitrile.

Compounds of Formula (I) where R<sup>4</sup> is -COR<sup>9</sup> where R<sup>9</sup> is as defined in the Summary of the Invention can be readily prepared by acylating a compound of Formula (I) where R<sup>4</sup> is hydrogen with a suitable acylating agent e.g., carboxylic acid anhydrides such as acetic anhydride, succinic anhydride, carboxylic acid chlorides such as acetyl chloride, butyl chloride, and the like or carboxylic acid active esters. The reaction may be carried out in the presence of an organic base, preferably a tertiary nitrogen base. Examples of tertiary nitrogen bases include, but are not limited to, trimethylamine, triethylamine, pyridine, and 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-ene.

The solvent in which the reaction is carried out may be an aprotic solvent. A "protic solvent" is a solvent which has hydrogen atom(s) covalently bonded to oxygen or nitrogen atoms which renders the hydrogen atoms appreciably acidic and thus capable of being "shared" with a solute through hydrogen bonding. An "aprotic solvent" may be polar or non-polar but, in either case, does not contain acidic hydrogens and therefore is not capable of hydrogen bonding with solutes. Examples, without limitation, of non-polar aprotic solvents, are pentane, hexane, benzene, toluene, methylene chloride and carbon tetrachloride. Examples of polar aprotic solvents are chloroform, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dimethylformamide and

WO 03/022815

PCT/US02/25974

pyridine. In a presently preferred embodiment of this invention, the solvent is a polar aprotic protic solvent, preferably dimethylformamide, tetrahydrofuran or pyridine.

The reaction is typically carried out at room temperature.

Finally, compounds of Formula (I) where  $R^4$  is  $-\text{CHR}^{10}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  where  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  and  $R^{12}$  are as defined in the Summary of the Invention can be prepared by reacting a compound of Formula (I) where  $R^4$  is hydrogen with an aldehyde such as formaldehyde, acetaldehyde, and the like, and a suitable amine.

The solvent in which the reaction is carried out may be a protic or an aprotic solvent, preferably it is a protic solvent such as an alcohol e.g., methanol or ethanol, or an aqueous alcohol. The reaction may be carried out at temperatures greater than room temperature. The temperature is generally from about 20 °C to about 100 °C, preferably about 40 °C to about 80 °C. By "about" is meant that the temperature range is preferably within 10 degrees Celsius of the indicated temperature, more preferably within 5 degrees Celsius of the indicated temperature and, most preferably, within 2 degrees Celsius of the indicated temperature. Thus, for example, by "about 60 °C" is meant  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferably  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  and most preferably,  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Suitable amines include alicyclic and cyclic secondary amines. These amines are either commercially available from Aldrich, Sigma, etc., or they can be prepared by methods well known in the art. Exemplary secondary amines include dimethylamine, diethylamine, methylamine, ethylamine, and diisopropylamine. Exemplary cyclic secondary amines include piperazine, 3,5-dimethylpiperazine, proline, morpholine, thiomorpholine, 2-hydroxymethylpyrrolidine, and pyrrolidine.

## 25 Utility

The compounds of Formula (I) are inhibitors of Src family of kinases, in particular, Src kinase. Hence the compounds of Formula (I) are useful in treating diseases such as cancers, in particular colon tumors, endometrial cancer, breast, ovarian, colon, pancreatic, head and neck squamous cell carcinoma, hepatocellular carcinoma and bladder tumors. The compounds of the present invention are also useful in treating bone disorders such as osteoporosis. The compounds of the present invention also inhibit other kinases such as Yes, Lck, Lyn, EGF, Met, HER2, HER3, HER4, IR, IGF-1R, IRR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, C-Kit, C-fms, Flk-1R, Flk4,

WO 03/022815

PCT/US02/25974

KDR/Flk-1, Flt-1, Flt3, FGFR-1R, FGFR-2R, FGFR-3R, FGFR-4R, Frk, Btk, Csk, Abl, ZAP70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Blk, Hck, Fgr, Yrk, CDK2 and Raf. Hence these compounds are useful in various diseases mediated by these kinases *see.,* USP 5,792,783, the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

5

**Testing**

The ability of the compounds of this invention to inhibit Src kinase can be tested by the methods described in biological examples below. The ability of the compounds of formula (I) to inhibit other kinases can be measured by the assays 10 described in USP 5,792,783, the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

**Administration and Pharmaceutical Composition**

A compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt 15 thereof, can be administered as such to a human patient or can be administered in pharmaceutical compositions in which the foregoing materials are mixed with suitable carriers or excipient(s). Techniques for formulation and administration of drugs may be found in "Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA., latest edition.

20 As used herein, "administer" or "administration" refers to the delivery of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of a pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof of this invention to an organism for the purpose of prevention or treatment of a PK-related disorder.

25 Suitable routes of administration may include, without limitation, oral, rectal, transmucosal or intestinal administration or intramuscular, subcutaneous, intramedullary, intrathecal, direct intraventricular, intravenous, intravitreal, intraperitoneal, intranasal, or intraocular injections. The preferred routes of administration are oral and intravenous.

30 Alternatively, one may administer the compound in a local rather than systemic manner, for example, via injection of the compound directly into a solid tumor, often in a depot or sustained release formulation.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

Furthermore, one may administer the drug in a targeted drug delivery system, for example, in a liposome coated with tumor-specific antibody. The liposomes will be targeted to and taken up selectively by the tumor.

- Pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured
- 5 by processes well known in the art, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing processes.

- Pharmaceutical compositions for use in accordance with the present invention may be formulated in conventional manner using one or more physiologically
- 10 acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically.

Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen.

- For injection, the compounds of the invention may be formulated in aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks' solution,
- 15 Ringer's solution, or physiological saline buffer. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation.
- Such penetrants are generally known in the art.

- For oral administration, the compounds can be formulated by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art.
- 20 Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, lozenges, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient. Pharmaceutical preparations for oral use can be made using a solid excipient, optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding other suitable auxiliaries if desired, to obtain tablets
  - 25 or dragee cores. Useful excipients are, in particular, fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol, cellulose preparations such as, for example, maize starch, wheat starch, rice starch and potato starch and other materials such as gelatin, gum tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl-pyrrolidone (PVP). If desired,
  - 30 disintegrating agents may be added, such as cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid. A salt such as sodium alginate may also be used.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium

WO 03/022815

PCT/US02/25974

dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures.

Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

Pharmaceutical compositions which can be used orally include push-fit

5 capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with a filler such as lactose, a binder such as starch, and/or a lubricant such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids,

10 such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. Stabilizers may be added in these formulations, also.

Pharmaceutical compositions which may also be used include hard gelatin capsules. As a non-limiting example, the active compound capsule oral drug product formulation may be as 50 and 200 mg dose strengths (formulation codes J-011248-15 AA-00 and J-011248-AA-01, respectively). The two dose strengths are made from the same granules by filling into different size hard gelatin capsules, size 3 for the 50 mg capsule and size 0 for the 200 mg capsule. The composition of the formulation may be, for example, as indicated in Table 2.

TABLE 2

20

Ingredient Name/Grade	Concentration in Granulation (% w/w)	Amount in 50 mg Capsule (mg)	Amount in 200 mg Capsule (mg)
Active Compound NF	65.0	50.0	200.0
Mannitol NF	23.5	18.1	72.4
Croscarmellose sodium NF	6.0	4.6	18.4
Povidone K 30 NF	5.0	3.8	15.2
Magnesium stearate NF	0.5	0.38	1.52
Capsule, Swedish yellow NF		Size 3	Size 0

The capsules may be packaged into brown glass or plastic bottles to protect the active compound from light. The containers containing the active compound

25 capsule formulation must be stored at controlled room temperature (15-30°C).

WO 03/022815

PCT/US02/25974

For administration by inhalation, the compounds for use according to the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray using a pressurized pack or a nebulizer and a suitable propellant, e.g., without limitation, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetra- fluoroethane or 5 carbon dioxide. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be controlled by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

10 The compounds may also be formulated for parenteral administration, e.g., by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating materials such as 15 suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

20 Pharmaceutical compositions for parenteral administration include aqueous solutions of a water soluble form, such as, without limitation, a salt, of the active compound. Additionally, suspensions of the active compounds may be prepared in a lipophilic vehicle. Suitable lipophilic vehicles include fatty oils such as sesame oil, synthetic fatty acid esters such as ethyl oleate and triglycerides, or materials such as 25 liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers and/or agents that increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

25 Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile, pyrogen-free water, before use.

30 The compounds may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, using, e.g., conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

In addition to the formulations described previously, the compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. A compound of this invention may be formulated for this

WO 03/022815

PCT/US02/25974

route of administration with suitable polymeric or hydrophobic materials (for instance, in an emulsion with a pharmacologically acceptable oil), with ion exchange resins, or as a sparingly soluble derivative such as, without limitation, a sparingly soluble salt.

- 5 A non-limiting example of a pharmaceutical carrier for the hydrophobic compounds of the invention is a cosolvent system comprising benzyl alcohol, a nonpolar surfactant, a water-miscible organic polymer and an aqueous phase such as the VPD co-solvent system. VPD is a solution of 3% w/v benzyl alcohol, 8% w/v of the nonpolar surfactant Polysorbate 80, and 65% w/v polyethylene glycol 300, made  
10 up to volume in absolute ethanol. The VPD co-solvent system (VPD:D5W) consists of VPD diluted 1:1 with a 5% dextrose in water solution. This co-solvent system dissolves hydrophobic compounds well, and itself produces low toxicity upon systemic administration. Naturally, the proportions of such a co-solvent system may be varied considerably without destroying its solubility and toxicity characteristics.
- 15 Furthermore, the identity of the co-solvent components may be varied: for example, other low-toxicity nonpolar surfactants may be used instead of Polysorbate 80, the fraction size of polyethylene glycol may be varied, other biocompatible polymers may replace polyethylene glycol, e.g., polyvinyl pyrrolidone, and other sugars or polysaccharides may substitute for dextrose.
- 20 Alternatively, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds may be employed. Liposomes and emulsions are well known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. In addition, certain organic solvents such as dimethylsulfoxide also may be employed, although often at the cost of greater toxicity.
- 25 Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic agent. Various sustained-release materials have been established and are well known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for a few weeks up to over 100 days.
- 30 Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions herein also may comprise suitable solid or gel phase carriers or excipients. Examples of such carriers or excipients include, but

WO 03/022815

PCT/US02/25974

are not limited to, calcium carbonate, calcium phosphate, various sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols.

Many of the PK modulating compounds of the invention may be provided as physiologically acceptable salts wherein the claimed compound may form the 5 negatively or the positively charged species. Examples of salts in which the compound forms the positively charged moiety include, without limitation, quaternary ammonium (defined elsewhere herein), salts such as the hydrochloride, sulfate, carbonate, lactate, tartrate, malate, succinate wherein the nitrogen atom of the quaternary ammonium group is a nitrogen of the selected compound of this 10 invention which has reacted with the appropriate acid. Salts in which a compound of this invention forms the negatively charged species include, without limitation, the sodium, potassium, calcium and magnesium salts formed by the reaction of a carboxylic acid group in the compound with an appropriate base (e.g. sodium hydroxide (NaOH), potassium hydroxide (KOH), Calcium hydroxide (Ca(OH)<sub>2</sub>), 15 etc.).

Pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include compositions wherein the active ingredients are contained in an amount sufficient to achieve the intended purpose, e.g., the modulation of PK activity or the treatment or prevention of a PK-related disorder.

20 More specifically, a therapeutically effective amount means an amount of compound effective to prevent, alleviate or ameliorate symptoms of disease or prolong the survival of the subject being treated.

25 Determination of a therapeutically effective amount is well within the capability of those skilled in the art, especially in light of the detailed disclosure provided herein.

For any compound used in the methods of the invention, the therapeutically effective amount or dose can be estimated initially from cell culture assays. Then, the dosage can be formulated for use in animal models so as to achieve a circulating concentration range that includes the IC<sub>50</sub> as determined in cell culture (i.e., the 30 concentration of the test compound which achieves a half-maximal inhibition of the PK activity). Such information can then be used to more accurately determine useful doses in humans.

Toxicity and therapeutic efficacy of the compounds described herein can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental

WO 03/022815

PCT/US02/25974

animals, e.g., by determining the  $IC_{50}$  and the  $LD_{50}$  (both of which are discussed elsewhere herein) for a subject compound. The data obtained from these cell culture assays and animal studies can be used in formulating a range of dosage for use in humans. The dosage may vary depending upon the dosage form employed and the 5 route of administration utilized. The exact formulation, route of administration and dosage can be chosen by the individual physician in view of the patient's condition. (See e.g., Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p.1).

Dosage amount and interval may be adjusted individually to provide plasma 10 levels of the active species which are sufficient to maintain the kinase modulating effects. These plasma levels are referred to as minimal effective concentrations (MECs). The MEC will vary for each compound but can be estimated from *in vitro* data, e.g., the concentration necessary to achieve 50-90% inhibition of a kinase may be ascertained using the assays described herein. Dosages necessary to achieve the 15 MEC will depend on individual characteristics and route of administration. HPLC assays or bioassays can be used to determine plasma concentrations.

Dosage intervals can also be determined using MEC value. Compounds 20 should be administered using a regimen that maintains plasma levels above the MEC for 10-90% of the time, preferably between 30-90% and most preferably between 50- 90%.

At present, the therapeutically effective amounts of compounds of Formula (I) may range from approximately 25 mg/m<sup>2</sup> to 1500 mg/m<sup>2</sup> per day; preferably about 3 mg/m<sup>2</sup>/day. Even more preferably 50mg/qm qd till 400 mg/qd.

In cases of local administration or selective uptake, the effective local 25 concentration of the drug may not be related to plasma concentration and other procedures known in the art may be employed to determine the correct dosage amount and interval.

The amount of a composition administered will, of course, be dependent on the subject being treated, the severity of the affliction, the manner of administration, 30 the judgment of the prescribing physician, etc.

The compositions may, if desired, be presented in a pack or dispenser device, such as an FDA approved kit, which may contain one or more unit dosage forms containing the active ingredient. The pack may for example comprise metal or plastic foil, such as a blister pack. The pack or dispenser device may be accompanied by

WO 03/022815

PCT/US02/25974

instructions for administration. The pack or dispenser may also be accompanied by a notice associated with the container in a form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals, which notice is reflective of approval by the agency of the form of the compositions or of human or veterinary administration. Such notice, for example, may be of the labeling approved by the U.S. Food and Drug Administration for prescription drugs or of an approved product insert. Compositions comprising a compound of the invention formulated in a compatible pharmaceutical carrier may also be prepared, placed in an appropriate container, and labeled for treatment of an indicated condition. Suitable conditions indicated on the label may include treatment of a tumor, inhibition of angiogenesis, treatment of fibrosis, diabetes, and the like.

It is also an aspect of this invention that a compound described herein might be combined with other chemotherapeutic agents for the treatment of the diseases and disorders discussed above. For instance, a compound, salt or prodrug of this invention might be combined with alkylating agents such as fluorouracil (5-FU) alone or in further combination with leukovorin; or other alkylating agents such as, without limitation, other pyrimidine analogs such as UFT, capecitabine, gemcitabine and cytarabine, the alkyl sulfonates, e.g., busulfan, improsulfan and piposulfan; aziridines, e.g., benzodepa, carboquone, meturedopa and uredopa; ethyleneimines and methylmelamines, e.g., altretamine, triethylenemelamine, triethylenephosphoramide, triethylenethio-phosphoramide and trimethylolmelamine; and the nitrogen mustards, e.g., chlorambucil, cyclophosphamide (used in the treatment of Hodgkin's disease, multiple myeloma, neuroblastoma, breast cancer, ovarian cancer, lung cancer, Wilm's tumor and rhabdomyosarcoma), estramustine, ifosfamide, novembrichin, prednimustine and uracil mustard (used in the treatment of primary thrombocytosis, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and ovarian cancer); and triazines.

A compound of this invention can also be used in combination with other antimetabolite chemotherapeutic agents such as, without limitation, folic acid analogs, e.g. methotrexate (used in the treatment of acute lymphocytic leukemia, choriocarcinoma, mycosis fungoides breast cancer, head and neck cancer and osteogenic sarcoma) and pteropterin; and the purine analogs such as mercaptapurine and thioguanine which find use in the treatment of acute granulocytic, acute lymphocytic and chronic granulocytic leukemias.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

It is contemplated that a compound of this invention can also be used in combination with natural product based chemotherapeutic agents such as, without limitation, the vinca alkaloids, e.g., vinblastin (used in the treatment of breast and testicular cancer), vincristine and vindesine; the epipodophylotoxins, e.g., etoposide and teniposide, both of which are useful in the treatment of testicular cancer and Kaposi's sarcoma; the antibiotic chemotherapeutic agents, e.g., daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin (used to treat stomach, cervix, colon, breast, bladder and pancreatic cancer), dactinomycin, temozolamide, plicamycin, bleomycin (used in the treatment of skin, esophagus and genitourinary tract cancer); and the enzymatic chemotherapeutic agents such as L-asparaginase.

In addition to the above, a compound of this invention could also be used in combination with the platinum coordination complexes (cisplatin, etc.); substituted ureas such as hydroxyurea; methylhydrazine derivatives, e.g., procarbazine; adrenocortical suppressants, e.g., mitotane, aminoglutethimide; and hormone and hormone antagonists such as the adrenocorticosteroids (e.g., prednisone), progestins (e.g., hydroxyprogesterone caproate); estrogens (e.g., diethylstilbestrol); antiestrogens such as tamoxifen; androgens, e.g., testosterone propionate; and aromatase inhibitors such as anastrozole.

Finally, it is also contemplated that the combination of a compound of this invention will be effective in combination with Endostatin®, Gleevec®, Camptosar®, Herceptin®, Imclone C225, mitoxantrone or paclitaxel. The compounds of this invention can also be used with a COX-2 selective inhibitor such as Celecoxib, Paracoxib, Valecoxib, Rofecoxib, Vioxx, Japan Tobacco JTE-522, MK 633, and Novartis's Cox 189. The COX-2 selective inhibitors used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,466,823, U.S. Patent No. 5,633,272; U.S. Patent No. 5,932,598; U.S. Patent No. 5,968,974; JP90/52,882; and WO 99/11605.

The phrase "combination therapy" (or "co-therapy") embraces the administration of a compound of Formula (I) with other neoplastic agent as part of a specific treatment regimen intended to provide a beneficial effect from the co-action of these therapeutic agents. The beneficial effect of the combination includes, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action resulting from the combination of therapeutic agents. Administration of these therapeutic agents in

WO 03/022815

PCT/US02/25974

combination typically is carried out over a defined time period (usually minutes, hours, days or weeks depending upon the combination selected).

"Combination therapy" generally is not intended to encompass the administration of two or more of these therapeutic agents as part of separate 5 monotherapy regimens that incidentally and arbitrarily result in the combinations of the present invention.

"Combination therapy" is intended to embrace administration of these therapeutic agents in a sequential manner, that is, wherein each therapeutic agent is administered at a different time, as well as administration of these therapeutic agents, 10 or at least two of the therapeutic agents, in a substantially simultaneous manner. Substantially simultaneous administration can be accomplished, for example, by administering to the subject a single capsule having a fixed ratio of each therapeutic agent or in multiple, single capsules for each of the therapeutic agents. Sequential or 15 substantially simultaneous administration of each therapeutic agent can be effected by any appropriate route including, but not limited to, oral routes, intravenous routes, intramuscular routes, and direct absorption through mucous membrane tissues. The therapeutic agents can be administered by the same route or by different routes. For example, a first therapeutic agent of the combination selected may be administered by intravenous injection while the other therapeutic agents of the combination may be 20 administered orally. Alternatively, for example, both the therapeutic agents may be administered orally or both therapeutic agents may be administered by intravenous injection. The sequence in which the therapeutic agents are administered is not narrowly critical.

"Combination therapy" also can embrace the administration of the therapeutic 25 agents as described above in further combination with other biologically active ingredients (such as, but not limited to, a second and different antineoplastic agent) and non-drug therapies (such as, but not limited to, surgery or radiation treatment). Where the combination therapy further comprises radiation treatment, the radiation treatment may be conducted at any suitable time so long as a beneficial effect from 30 the co-action of the combination of the therapeutic agents and radiation treatment is achieved. For example, in appropriate cases, the beneficial effect is still achieved when the radiation treatment is temporally removed from the administration of the therapeutic agents, perhaps by days or even weeks.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

Determination of a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) with other neoplastic agent(s) for use in the combination therapy is well within the capability of those skilled in the art.

5

### EXAMPLES

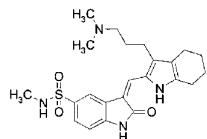
The following preparations and examples are given to enable those skilled in the art to more clearly understand and to practice the present invention. They should not be considered as limiting the scope of the invention, but merely as being illustrative and representative thereof.

10

#### Synthetic Examples

##### Example 1

Synthesis of 3-[1-[3-(3-dimethylaminopropyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-meth-(Z)-yldene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide



Step 1:

5-Aminolevulinic acid hydrochloride salt (13.7g, 0.1mol), sodium acetate (41 g, 0.2mol), and 1,2-cyclohexanedione (11.2 g, 0.1mol) were stirred for 20 hours in 200 ml of water at 50°C. The mixture was cooled and the solid product collected by vacuum filtration and washed with 50% ethanol in water. The product was slurry-washed in 100 ml of 50% ethanol in water, collected and dried under vacuum to give 3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)propionic acid (12 g, 67% yield).

Step 2:

3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionic acid (12 g, 0.06mol) was suspended in 80 ml of dichloromethane and carbonyldiimidazole (11.3g, 0.07mol) was added with stirring. After 30 minutes 58ml of 2.0M dimethylamine in tetrahydrofuran was added. After one hour the solvent was rotary evaporated. The residue was redissolved in dichloromethane, washed with 1 N hydrochloric acid and

WO 03/022815

PCT/US02/25974

brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and rotary evaporated. The solid residue was washed with ethyl acetate and dried under vacuum to give N, N-dimethyl-3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionamide (8 g, 60 % yield).

Step 3:

5 N,N-Dimethyl-3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionamide (8 g, 0.034 mol) was suspended in 125 ml of tetrahydrofuran and lithium aluminum hydride (5.2g, 0.136mol) was slowly added. The mixture was refluxed over night, cooled in ice, and 5ml of water and then 5ml of 15% sodium hydroxide solution was slowly added. The mixture was stirred for 45 minutes. Water (15ml) and 10 sodium sulfate were added and the mixture filtered to remove solids. The solids were washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to give dimethyl-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-amine (6.3g, 90% yield).

Step 4:

15 Phosphorus oxychloride (9.2g, 0.06mol) was slowly added to 12 ml of dimethylformamid at 0°C with stirring and the mixture stirred for 30 minutes. Dimethyl-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-amine ( 6.2g, 0.03mol) was dissolved in 10 ml of dimethylformamide and added to the mixture. The reaction was stirred for 2 hours at room temperature. The stirred mixture was cooled in an ice bath and water was slowly added followed by 10 N sodium hydroxide solution until pH 20 was 10. The mixture was stirred at room temperature for 45 minutes and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give 3-(3-dimethylamino-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (3.5 g, 50 % yield).

Step 5:

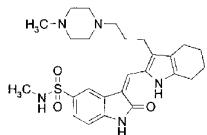
25 3-(3-Dimethylaminopropyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (71 mg, 0.3mmol), 5-methylaminosulfonyloxindole (68 mg, 0.3mmol) and piperidine (0.03ml) in 1 ml of ethanol was stirred at 60°C for over night. The mixture was cooled and the solids collected by vacuum filtration and washed with ethanol to give (93 mg, 70% yield) of 3-[1-[3-(3-dimethylaminopropyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-30 meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

## Example 2

Synthesis of 3-[1-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide



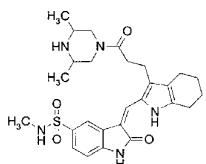
5

Step 1:

- 3-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde was prepared following the procedure described for 3-(3-dimethylamino-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde as described for Example 1 above but substituting 1-methylpiperazine in step 2 above for dimethylamine.
- Step 2:
- 3-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (87 mg, 0.3mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole (68 mg, 0.3mmol) following the same procedure used in Example 1, step 5 above. No solid precipitated out. The reaction solution was rotary evaporated and purified by flash chromatography and eluting with (dichloromethane: methanol 13/1, 10/1, 8/1) to give (70 mg, 47% yield) of 3-[1-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide.

## Example 3

Synthesis of 3-[1-{3-[3-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide



5

Step 1:

- [3-(2-Formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionic acid (1.1 g, 5 mmol) was stirred for 20 minutes in 30 ml of acetonitrile followed by the addition of anhydrous 1-hydroxybenzotriazole (1.62g, 12 mmol), 2,6-dimethylpiperazine (0.684mg, 6 mmol) and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (2.48 g, 12 mmol). The black-brown mixture was sonicated to dissolve most of the solid then the mixture was stirred at room temperature over night. Thin layer chromatography (20% Methanol/dichloromethane) showed some of the starting material. The mixture was stirred at room temperature over the weekend. The reaction solution was evaporated, purified by flash chromatography and eluting with (dichloromethane: methanol 20/1,10/1, 5/1) to give 3-[3-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (1.0 g) with 63% purity. The product was repurified by flash chromatography and eluting with (dichloromethane: methanol 15/1, 10/1, 5/1) to give 3-[3-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (714 mg, 64% yield).

Step 2:

- 3-[3-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (136 mg, 0.3mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonylindole (68 mg, 0.3mmol) following the same procedure used in Example 1 above to give 3-[1-{3-[3-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide (71 mg, 44% yield).

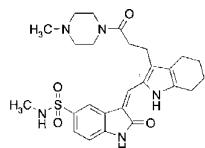
WO 03/022815

PCT/US02/25974

4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide (97 mg, 62% yield).

## Example 4

5     Synthesis of 3-[1-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide

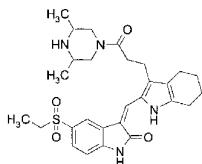


10    Step 1:  
 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide-hydrochloride (1.34 g, 7mmol), anhydrous 1-hydroxybenzotriazole (0.95 g, 7 mmol), triethylamine(1.0ml, 7.5mmol) and N-methylpiperazine (664  $\mu$ l, 6mmol) were added to a mixture of [3-(2-formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionic acid] (1.1 g, 5 mmol) in 20 ml of  
 15    N,N-dimethylformamide. The reaction was stirred at room temperature overnight.  
 Thin layer chromatography (methanol: dichloromethane 5:1) showed one major spot.  
 The reaction solution was concentrated under high vacuum over night then the residue  
 was purified by flash chromatography and eluting with (dichloromethane: methanol  
 15/1, 10/1, 5/1) to give 3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-  
 20    tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (1.18 g, 78% yield).

Step 2:  
 3-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (121 mg, 0.3mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyl-oxindole (68 mg, 0.3mmol) following the same procedure used in Example 1 to give  
 25    the desired product (86 mg, 56% yield).

## Example 5

Synthesis of 3-[1-(3-[3-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-meth-(Z)-ylidene]-5-ethanesulfonyl-1,3-dihydro-indol-2-one

5 Step 1:

To a suspension of 5-chlorosulfonyloxindole (30 g, 129.9 mmol) (see *J. Med. Chem.*, 42, 23, 1999, 4890-4908) in THF: water (2:1) (645 ml) (0.2M) was added to a pressurized (15 minutes) suspension Zn dust (90% purity, 8.4 g, 129.9 mmol) portionwise. The mixture was stirred at 25°C for 18 hours. TLC showed the complete disappearance of the starting material. The reaction mixture was concentrated to one quarter the reaction volume where the solid product was filtered, and washed repeatedly with water to remove zinc chloride. After high vacuum dry, 5-zinc sulfinate-1, 3-dihydro-indol-2-one (32.4g, 55%) was obtained as an off white solid.

Step 2:

15 To a suspension of 5-zinc sulfinate-1, 3-dihydro-indol-2-one (1 molar equivalent) in THF: water (2:1) (0.2 M) was added ethyl iodide (2.2 molar equivalents). The mixture was stirred at 70°C (oil bath) for 24-48 hours. After TLC judged the reaction to be complete. The mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate, and separated from water layer. The ethyl acetate solution 20 was further washed with water and separated after which time the solvents were evaporated, and the product precipitated out it was filtered, washed with diethyl ether, and dried under high vacuum to provide 5-ethylsulfonyloxindole as an orange-red solid.

Step 3:

25 3-[3-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde, prepared as described in Example 3 above, was condensed

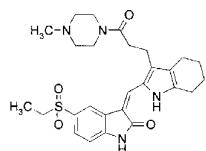
WO 03/022815

PCT/US02/25974

with 5-ethylsulfonyloxindole following the same procedure used in example 1 to give the desired product (72 mg, 46% yield).

## Example 6

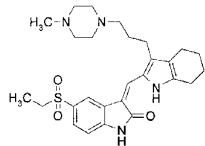
5        Synthesis of 5-ethanesulfonyl-3-[1-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-1,3-dihydro-indol-2-one



3-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde, prepared as described in Example 4 above, was condensed with 5-  
10      15      ethylsulfonyloxindole (see Example 5) following the same procedure used in Example 1 to provide the desired product (80 mg, 53%).

## Example 7

15       Synthesis of 5-ethanesulfonyl-3-[1-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-1,3-dihydro-indol-2-one

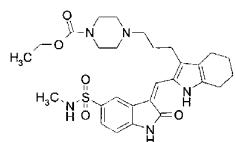


3-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde, prepared as described in Example 2, was condensed with 5-  
20      15      ethylsulfonyloxindole (Example 5) following the procedure described in Example 1 above. The reaction mixture was purified by flash chromatography and eluting with (dichloromethane: methanol 30/1,20/1,15/1) to give the desired product.

## Example 8

Synthesis of 4-(3-{2-[5-methylsulfamoyl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-(3Z)-ylidene]methyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

5

Step 1:

- 3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionic acid (2.07g, 10mmol),  
 10 prepared as described in Example 1 above, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide-hydrochloride (2.3g, 12mmol), anhydrous 1-hydroxybenzotriazole (1.62g, 12mmol) and N,N-diisopropylethylamine (1.75 ml, 10mmol) were mixed together in 50 ml of dichloromethane and stirred for one hour at room temperature. Tert-butyl 1-piperazinecarboxylate (2.24 g, 12mmol) was added to the mixture and  
 15 stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated and the syrup was dissolved in dichloromethane then purified by flash chromatography, eluting with dichloromethane followed by (dichloromethane: methanol 50/1, 30/1) to give 4-[3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.45 g, 86% pure).
- 20 Step 2:  
 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (37.5mg, 0.1mmol) was added to 3 ml of dichloromethane at 0°C followed by the addition of 1 ml of 20% trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 hours. The reaction  
 25 solution was rotary evaporated and diluted with 1,4-dioxane. The reaction solution was concentrated at 30°C till dryness then purified by flash chromatography and eluting with (chloroform: methanol: ammonia 20/1/0.1, 15/1/0.1) to provide 3-(3-oxo-3-piperazin-1-yl-propyl)-1,5,6,7-tetrahydro-indol-4-one.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

Step3:

3-(3-Oxo-3-piperazin-1-yl-propyl)-1,5,6,7-tetrahydro-indol-4-one (3.8 g, 75% pure) was dissolved in 1,4-dioxane (4x50 ml) and was added to a mixture of lithium aluminum hydride (3.9g, 7 equiv.) in 50 ml of tetrahydrofuran at 0°C. The reaction mixture was refluxed at 70°C overnight. Thin layer chromatography (dichloromethane: methanol: ammonia 5:1:0.1) showed one major spot. The reaction mixture was quenched by DI water (6 ml), 10% sodium hydroxide (14 ml) and DI water (15 ml). The formed solid was filtered out and washed twice with 1,4-dioxane. The filtrate was concentrated and dried under high vacuum to give 3-(3-piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole (2.3 g, 79% pure).

Step 4:

Phosphorus oxychloride (0.89ml, 9.57mmol) was slowly added to 2.03 ml of dimethylformamide at 0°C with stirring and the mixture stirred for 30 minutes. 3-(3-Piperazin-1-ylpropyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole (2.15g, 8.7mmol) was dissolved in 8 ml of dimethylformamide and added to the mixture. The reaction was stirred for 3 hours at room temperature. The stirred mixture was cooled in an ice bath and the reaction was quenched by 10 N sodium hydroxide solution until pH was > 12. The reaction was stirred at room temperature for an hour then rotary evaporated at 30°C. The residue was dried under high vacuum overnight. The formed solid was purified by flash chromatography and eluting with (chloroform/methanol/ammonia solution 100/10/1, 100/13/1, 100/15/1.5) to provide (0.6 g, 42% yield) of 3-(3-piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde and 0.36g (21% yield) of 3-[3-(4-Formyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde.

Step 5:

Triethylamine (146  $\mu$ l, 1.0mmol) was added to 3-(3-piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (192 mg, 0.7mmol) in 5 ml of dimethylformamide at 0°C. Ethyl chloroformate (87 $\mu$ l, 0.91mmol) was dropped in the mixture. The reaction mixture was stirred at 0°C which was raised slowly to room temperature over night. Thin layer chromatography (dichloromethane: methanol 10:1) showed one major spot. The solvent was evaporated then the residue was purified by flash chromatography and eluting with (dichloromethane/methanol = 50/1, 40/1, 30/1)

WO 03/022815

PCT/US02/25974

to give 130 mg of 4-[3-(2-formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester.

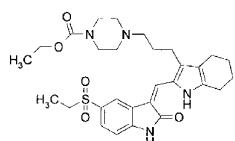
**Step 6:**

4-[3-(2-Formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester (65 mg, 0.187mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole (43 mg, 1.01eq.) following the same condition used in Example 1 above. The precipitated solid was purified by flash chromatography, eluting with dichloromethan/methanol (50/1,40/1,30/1) to provide 65 mg of the desired product.

10

**Example 9**

Synthesis of 4-(3-{2-[5-Ethanesulfonyl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-(3Z)-ylidenemethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl}-propyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester



15

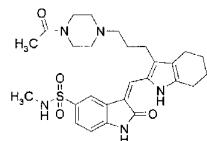
4-[3-(2-Formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester (65 mg, 0.187mmol), prepared as described in Example 8, was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (61 mg, 1.01eq.) give the desired product.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

## Example 10

Synthesis of 3-[1-{3-[3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide



## 5 Step 1:

3-[3-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde was prepared as described for 4-[3-(2-Formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester in Example 8 but substituting ethyl chloroformate with acetic anhydride.

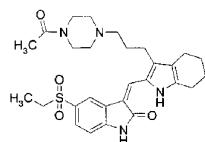
## 10 Step 2:

3-[3-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (70 mg, 0.22mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyl-oxindole (50 mg, 1.01eq.) under the same conditions used in Example 1 to give 61 mg of the desired product.

15

## Example 11

Synthesis of 3-[1-{3-[3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-5-ethanesulfonyl-1,3-dihydro-indol-2-one



20

3-[3-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (70 mg, 0.22mmol), prepared as described in Example 10 above, was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (69.5 mg, 1.01eq, 72%pure) following the

WO 03/022815

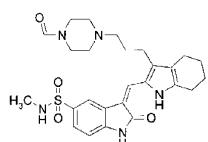
PCT/US02/25974

procedure used in Example 1 above. The formed solid was purified by flash chromatography using (dichloromethane: methanol 50/1, 30/1) to give 75 mg of the desired product.

5

## Example 12

Synthesis of 3-[1-{3-[3-(4-Formyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide



10

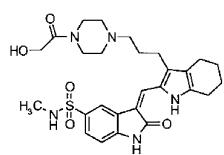
3-[3-(4-Formylpiperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (61 mg, 0.2mmol), prepared as described in Step 4 of Example 8, was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole (45 mg, 0.2mmol) following the procedure used in Example 1. Brown solid precipitated out and purified by flash chromatography, eluting with (dichloromethane: methanol 50/1,35/1,30/1) to give 67 mg of the desired product.

15

## Example 13

Synthesis of 3-[1-(3-[3-(4-(2-Hydroxy-acetyl)-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl)-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide

25



WO 03/022815

PCT/US02/25974

Step 1:

Acetic acid 2-{4-[3-(2-formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester was prepared as described in Example 8 but substituting ethyl chloroformate with acetoxyacetyl chloride. Thin layer chromatography (dichloromethane: methanol 20:1) showed two major spot. The reaction mixture was concentrated and purified by flash chromatography, eluting with (dichloromethane/methanol 50/1,40/1,30/1,20/1) to give two fractions of the desired product product.

Step 2:

Each fraction of acetic acid 2-{4-[3-(2-formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester was treated separately with potassium carbonate (3.0eq.) in 6 ml of (methanol/ water 4/1). The two reactions were stirred at room temperature for overnight. Thin layer chromatography (dichloromethane: methanol 15:1) for both reactions showed the same spot and also LCMS showed that they have the same molecular weight. The two reactions were combined and the solvent was evaporated . The formed solid was washed with 30ml of (dichloromethane/methanol 10/1) three times and sonicated. The liquid was collected and concentrated to give 268 mg of 3-{3-[4-(2-hydroxyacetyl)piperazin-1-yl]-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde.

Step 3:

3-{3-[4-(2-Hydroxy-acetyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (134 mg, 0.3mmol) was condensed with 5-methylamino-sulfonyloxindole (76Mg, 0.33mmol) following the procedure used in Example 1 to give 58 mg of the desired product.

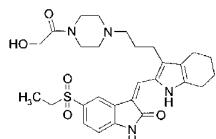
25

WO 03/022815

PCT/US02/25974

## Example 14

Synthesis of 5-ethanesulfonyl-3-[1-(3-[4-(2-hydroxyacetyl)-piperazin-1-yl]-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-meth-(Z)-ylidene]-1,3-dihydro-indol-2-one

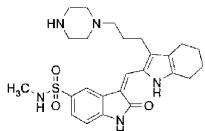


5

3-[4-(2-Hydroxy-acetyl)-piperazin-1-yl]-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (134 mg, 0.3mmol), prepared as described in Example 13, was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (102 mg, 72% pure) following the procedure used in Example 1. Dark solid was precipitated out and purified by flash chromatography, eluting with (dichloromethane/methanol 10/1) to give 46 mg of the desired product.

## Example 15

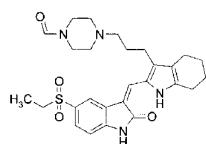
Synthesis of 2-Oxo-3-[1-[3-(3-piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-meth-(Z)-ylidene]-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide



3-(3-Piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (61 mg, 0.22mmol), prepared as described in Steps 1-3, Example 8 above, was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole (46 mg, 0.2mmol) following the procedure used in Example 1 to precipitate 24 mg of the desired product as a yellow solid.

## Example 16

Synthesis of 4-(3-{2-[5-ethanesulfonyl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-(3Z)-ylenemethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl}-propyl)-piperazine-1-carbaldehyde

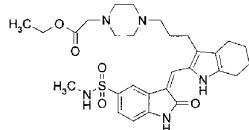


5

3-[3-(4-Formyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (91mg, 0.3mmol), prepared as described in Example 8, Steps 1-4 above, was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (67 mg, 0.3mmol, 50%pure) following the procedure used in Example 1 above. The reaction mixture was purified by flash chromatography using (dichloromethane: methanol 30/1,20/1,15/1) to give (100mg, 64% yield) of the desired product.

## Example 17

Synthesis of [4-(3-{2-[5-methylsulfamoyl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-(3Z)-ylenemethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl}-propyl)-piperazin-1-yl]-acetic acid ethyl ester

Step 1:

3-(3-Piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (170mg, 0.62mmol), prepared as described in Example 8, was mixed with bromoacetic acid ethyl ester (89 ml, 0.8mmol, 1.3eq.) and potassium carbonate (342mg, 2.5mmol, 4eq.) in dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature overnight. The salt was filtered out and the filtrate was rotary evaporated and

WO 03/022815

PCT/US02/25974

purified by flash chromatography, eluting with (dichloromethane/methanol 40/1, 30/1) to give 140 mg of {(4-[3-(2-formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester.

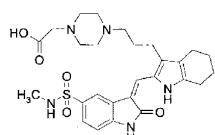
Step 2:

5 {(4-[3-(2-formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester (60 mg, 0.173mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole (45mg, 0.19mmol, 1.1eq.) following the procedure used in Example 1 above. The reaction mixture was purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 10/1) to give the desired product.

10

## Example 18

Synthesis of [4-(3-{2-[5-methylsulfamoyl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-(3Z)-yildenemethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl}-propyl)-piperazin-1-yl]-acetic acid

15 Step 1:

{(4-[3-(2-Formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester (80 mg), prepared as described in example 17, was treated with potassium carbonate (38 mg, 1mmol) in methanol/water (6/1) at room temperature for over night. The reaction solution was rotary evaporated and the residue was washed 20 with dichloromethane/methanol (10/1) 3 times. The combined organic solution was concentrated till dryness to give {(4-[3-(2-formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid.

Step 2:

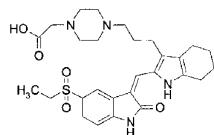
25 {(4-[3-(2-Formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid (50 mg, 0.15mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole (40 mg, 0.15mmol) following the procedure used in Example 1. The formed solid was purified by flash chromatography, eluting with (dichloromethane: methanol 6:1 followed by 4:1:0.01 acetic acid) to give 65 mg of the desired product.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

## Example 19

Synthesis of [4-(3-(2-[5-ethanesulfonyl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-(3Z)-ylidene)methyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl]-acetic acid

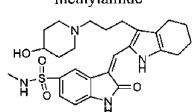


5

{(4-[3-(2-Formyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid (50 mg, 0.15mmol), prepared as described in Example 18, was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (66 mg, 60% pure) following the same procedure used  
10 in example 1. The formed solid was purified by flash chromatography, eluting with (dichloromethane: methanol 8:1, 5:1:0.01 acetic acid) to give 25 mg of the desired product.

## Example 20

15 Synthesis of 3-[1-{3-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid  
methylamide



20

Step 1:  
3-[3-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1,5,6,7-tetrahydro-indol-4-one  
was prepared by following the procedure described for the synthesis of 4-[3-(4-oxo-  
25 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)-propionyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl  
ester (Step 1 of example 8) by substituting *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate with  
piperidin-4-ol .

Step 2:

WO 03/022815

PCT/US02/25974

1-[3-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-indol-3-yl)propyl]-piperidin-4-ol was prepared following the procedure used for the synthesis of 3-(3-piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole (see Step 3 of Example 8).

Step 3:

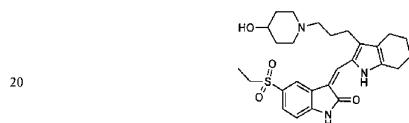
5 3-[3-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde was prepared utilizing the procedure described for 3-(3-piperazin-1-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (Example 8, Step 4).

Step 4:

10 3-[3-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (58 mg, 0.2mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole (45 mg, 0.2mmol) following the procedure used in Example 1 to provide (66 mg, 67%yield) of the desired compound.

Example 21

15 Synthesis of 5-Ethanesulfonyl-3-[1-(3-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl)-meth-(Z)-ylidene]-1,3-dihydro-indol-2-one



25 3-[3-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (58 mg, 0.2mmol), prepared as described in Example 20, was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (69 mg, 0.2mmol, 65%pure) following the procedure used in Example 1 to provide 31 mg of the desired compound.

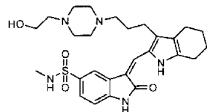
WO 03/022815

PCT/US02/25974

## Example 22

Synthesis of 3-[1-(3-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl)-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide

5



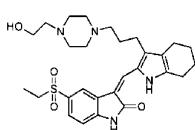
10

3-[3-{4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]- propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (64 mg, 0.2mmol), prepared by following the procedure described for 3-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)- propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (Example 20), was condensed with 5-methylaminosulfonyloxindole 15 (46 mg, 0.2mmol) to give 66 mg of the desired product.

## Example 23

Synthesis of 5-ethanesulfonyl-3-[1-(3-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl)-meth-(Z)-ylidene]-1,3-dihydro-indol-2-one

20



25

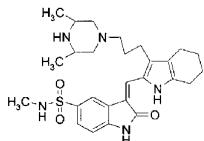
3-[3-{4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]- propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (64 mg, 0.2mmol), prepared by following the procedure described for 3-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)- propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (example 20), was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (Example 5) (69 mg, 0.2mmol, 65%pure). The reaction solution was purified by flash 30 chromatography, eluting with dichloromethane/methanol (20/1, 15/1 then10/1) to provide 63 mg of the desired compound.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

## Example 24

Synthesis of 3-[1-{3-[3-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide



5

Step 1:

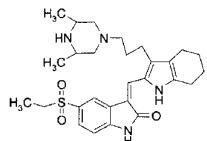
3-[3-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde was prepared following the procedure described for 3-(3-imethylamino-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (Example 1) 10 by substituting dimethylamine with 2,6-dimethylpiperazine.

Step 2:

3-[3-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (67 mg, 0.22mmol) was condensed with 5-methylaminosulfonyl-oxindole (50 mg, 0.22mmol) following the procedure used in Example 1 to provide 15 (68 mg, 60% yield) of the desired compound.

## Example 25

Synthesis of 3-[1-{3-[3-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl}-meth-(Z)-ylidene]-5-ethanesulfonyl-1,3-dihydro-indol-2-one



20

3-[3-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (62 mg, 0.22mmol), prepared as described in Example 24, was

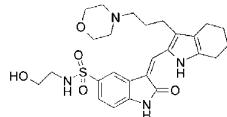
WO 03/022815

PCT/US02/25974

condensed with 50 mg (0.22mmol) of 5-ethylsulfonyloxindole to provide (60 mg, 53% yield) of the desired compound.

## Example 26

5      Synthesis of 3-[1-[3-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide

Step 1:

10      3-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde was prepared utilizing the procedure described for 3-(3-dimethylamino-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (Example1) but substituting dimethylamine with morpholine.

Step 2:

15      Ethanolamine (1.5 ml, 25 mmol) was added to 5-chlorosulfonyloxindole (2.3 g, 10mmol) in 60 ml of dimethylformamide. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Thin layer chromatography (dichloromethane/methanol 8/1) showed no starting material. The reaction solution was rotary evaporated at low temperature (30°C) and the residue was purified by flash chromatography, eluting  
20      with dichloromethane/methanol (10/1) to provide 2.7 g of 5-sulfonic acid (2-hydroxy-ethyl) amide oxindole.

Step 3:

25      3-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (55.2 mg, 0.2mmol) was condensed with 5-sulfonic acid (2-hydroxy-ethyl) amide oxindole (51.2mg, 0.2mmol) to provide (57.5 mg, 56% yield) of the desired compound.

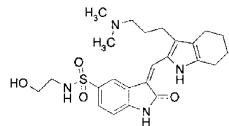
WO 03/022815

PCT/US02/25974

## Example 27

Synthesis of 3-[1-[3-(3-Dimethylamino-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide

5

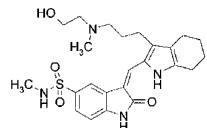


3-(3-Dimethylamino-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (47 mg, 0.2mmol), prepared as described in Example 1, was condensed with 5-sulfonic acid (2-hydroxy-ethyl) amide oxindole (51 mg, 0.2mmol) to provide (43.3 mg, 46% yield) of the desired compound.

## Example 28

Synthesis of 3-[1-(3-{3-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl)-meth-(Z)-ylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-sulfonic acid methylamide

15

Step 1:

Potassium carbonate (552mg) and 156  $\mu$ l (2mmol) of 2-iodoethanol were added to methyl-[3-(4,5,6,7-tertahydro-1H-indol-3-yl)-propyl] amine (192 mg, 1mmol) in 4 ml of acetonitrile. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction solution was rotary evaporated and purified by flash

51

WO 03/022815

PCT/US02/25974

chromatography, eluting with dichloromethane/methanol 10/1 to provide 200 mg of 2-<{methyl- [3-(4,5,6,7-tertahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-amino}-ethanol.

Step 2:

5 3-<{3-[(2-Hydroxyethyl)-methyl-amino]}-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde was prepared utilizing the procedure described for 3-<{3-dimethylamino-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde, Step 4 of Example 1, starting with 2-<{methyl- [3-(4,5,6,7-tertahydro-1H-indol-3-yl)-propyl]-amino}-ethanol.

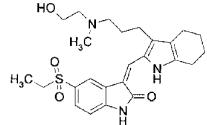
Step 3:

10 3-<{3-[(2-Hydroxy-ethyl)-methylamino]}-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (53 mg, 0.2mmol) was condensed with 5-methylamino-sulfonyloxindole (46 mg, 0.2mmol) following the procedure used in Example 1. The reaction mixture was purified by flash chromatography, eluting with dichloromethane/methanol (20/1,15/1,10/1) to provide (53 mg, 56% yield) of the

15 desired compound.

Example 29

Synthesis of 5-Ethanesulfonyl-3-[1-<{3-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]}-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]-meth-(Z)-ylidene]-1,3-dihydro-indol-2-one



20

3-<{3-[(2-Hydroxyethyl)-methyl-amino]}-propyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carbaldehyde (53 mg, 0.2mmol), prepared as described in Example 28, was condensed with 5-ethylsulfonyloxindole (45 mg, 0.2mmol) following the same procedure used in example 1. The reaction mixture was purified by flash chromatography, eluting with dichloromethane/methanol (30/1,20/1,15/1) to provide (58 mg , 56% yield) of the desired compound.

## Biological Examples

## Example 1

Src Family Kinase Biochemical Assays—in vitro assay

The Src family kinase biochemical assays make use of purified recombinant 5 kinases, synthetic peptide substrates and purified ATP to measure the ability of compounds to inhibit the protein tyrosine kinase activity of Src, Fyn Lyn Yes and Lck which are members of the Src family of protein tyrosine kinases. The detection of protein tyrosine phosphorylation is achieved using an anti-phosphotyrosine time resolved fluorescence resonance energy transfer (TRFRET) method ((*see.*, He Y. 10 Assay development for high-throughput screening: Practical considerations in drug discovery, In W. Hori and L. M Savage (eds.): High-Throughput Screening. Novel Assay Design, Rapid Target Development and Accelerated Level Optimization. IBC Library Series, Southborough, MA, pp. 115-128 (1997); Hemmilä I., and Webb S., Time-resolved fluorometry: an overview of the labels and core technologies for drug 15 screening applications. *Drug Discovery Today* 2: 373-81 (1997); and Hemmilä I. LANCE™, Homogeneous assay platform for HTS. *J. Biomol. Screen* 4: 303-7 (1999)).

Recombinant glutathione-S-transferase (GST) / Src family kinase fusion 20 proteins (recombinant kinase) are generated using standard molecular biology, protein expression and purification procedures (*see* Molecular Cloning: A Laboratory Manual by T. Maniatis et al., ASIN: 0879693096; Short Protocols in Molecular Biology, 4<sup>th</sup> Ed., by F. M. Ausubel et al., John Wiley and Sons; ISBN: 047132938X; Cloning, Gene Expression and Protein Purification: Experimental Procedures and Process Rationale by Charles C. Hardin; Molecular Cloning: A Laboratory Manual by Joseph 25 Sambrook et al., and Basic Methods in Molecular Biology by Leonard G. et al.). Compounds that are being evaluated are incubated with recombinant kinase diluted in a solution buffered with 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES) containing magnesium chloride, manganese chloride, a biotinylated substrate peptide and adenosine triphosphate. The antiphosphotyrosine TRFRET detection is carried 30 out according to standard procedures ((*see.*, He Y. Assay development for high-throughput screening: Practical considerations in drug discovery, In W. Hori and L. M Savage (eds.): High-Throughput Screening. Novel Assay Design, Rapid Target Development and Accelerated Level Optimization. IBC Library Series, Southborough, MA, pp. 115-128 (1997); Hemmilä I., and Webb S., Time-resolved

WO 03/022815

PCT/US02/25974

fluorometry: an overview of the labels and core technologies for drug screening applications. *Drug Discovery Today* 2: 373-81 (1997); and Hemmilä I. LANCE™, Homogeneous assay platform for HTS. *J. Biomol. Screen* 4: 303-7 (1999)).

## 5 Example 2

Cellular assays that determine the ability of compounds to inhibit Src protein kinase activity within living cells- *in vitro* assay

Src Actin Ring assay

The Src Actin Ring assay uses automated fluorescence imaging to quantitate 10 podosome rosettes (actin cytoskeletal structures) that are formed in cells due to the catalytic activity of Src ((see., Blake R. A, et al., "SU6656, a selective Src family kinase inhibitor, used to probe growth factor signaling". *Molecular and Cellular Biology*, Dec. 2000, p 9018-9027; and Blake R. A. "Cellular screening assays using fluorescence microscopy. Current Opinion in Pharmacology 2001, 1. (In Press)).

15 Standard molecular biology, tissue culture and cell transfection techniques are used to generate stable clones of NIH3T3 cells that express the mutant form of the human Src gene with tyrosine 530 mutated to a phenylalanine. These cells will be referred to as NIH3T3Y530F. The NIH3T3 cells from which the NIH3T3Y530F cells were derived will be referred to as parental NIH3T3 cells. NIH3T3Y530F cells are 20 seeded in a multi-well plate leaving several control wells left empty. Parental NIH3T3 cells are seeded in the remaining empty wells. Test compounds are diluted in tissue culture medium and transferred to individual wells of the multi-well plate containing NIH3T3Y530F cells. The cells are incubated in the presence of compound for periods ranging between 1 to 24 hours, then fixed using paraformaldehyde 25 (according to standard immunofluorescence procedures). The actin and DNA is stained using fluorescent-labeled phalloidin and bisbenzimidole respectively. The podosome rosettes within the cells are quantitated using a Cellomics (Pittsburgh) ArrayScan II using standard imaging software available on the ArrayScan II and measured relative to the number of nuclei. The podosome rosettes in compound 30 treated NIH3T3Y530F are compared relative to those in untreated NIH3T3Y530F and the parental NIH3T3 cells to obtain percentage inhibition values, dose response curves and IC<sub>50</sub> values.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

Src cellular protein kinase assay

The Src cellular protein kinase assay (SrcpTyr assay) measures the total protein phosphotyrosine level in cells expressing an activated mutant of Src. NIH3T3Y530F cells are generated as described in the Src Actin Ring assay procedure above. NIH3T3Y530F cells and the parental NIH3T3 cells are seeded in a multi-well plate. Test compounds are diluted in tissue culture medium and transferred to individual wells of the multi-well plate containing NIH3T3Y530F cells. The cells are incubated in the presence of compound for periods ranging between 1 to 24 hours, then fixed using paraformaldehyde and permeabilized using detergents such as TritonX100. The total protein phosphotyrosine level is measured using an ELISA procedure as follows. Horseradish peroxidase (HRP) linked anti-phosphotyrosine is added to each well containing fixed and permeabilized cells and incubated for 1 to 2 hours. Unbound antibody is washed off and the HRP substrate 2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) is added. Standard spectroscopic techniques are used to quantitate the concentration of ABTS product.

Src dependent cellular motility assay

The Src dependent cellular motility assay measures the motility of cells expressing an activated mutant of Src relative to that of the parental cells. This assay makes use of reagents and protocols supplied by Cellomics, Pittsburgh. NIH3T3Y530F cells are generated as described in the Src Actin Ring assay procedure above. Multiwell tissue culture plates are coated with poly-L-lysine and fluorescent microbeads (Cellomics, Pittsburgh). NIH3T3Y530F and parental NIH3T3 cells are seeded into the multiwell plate. The cells are incubated in the presence of compound for 24 hours and fixed using paraformaldehyde. The motility of the cells is measured using automated fluorescence imaging by an ArrayScanII (Cellomics, Pittsburgh) according to the manufacturer's instructions.

The foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example, for purposes of clarity and understanding. It will be obvious to one of skill in the art that changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims. Therefore, it is to be understood that the above description is intended to be illustrative and not restrictive. The scope of the invention should, therefore, be determined not with reference to the above description, but should instead be determined with reference to the following appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are

WO 03/022815

PCT/US02/25974

entitled.

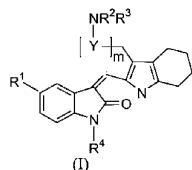
All patents, patent applications and publications cited in this application are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual patent, patent application or publication were so individually denoted.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

**What is Claimed is:**

1. A compound of Formula (I):



5

wherein:

Y is a methylene, ethylene, carbonyl, or  $-\text{COCH}_2-$ ;

m is 0 or 1;

$R^1$  is  $-\text{S}(\text{O})_nR^5$  (where n is 0, 1, or 2 and  $R^5$  is alkyl or aralkyl) or  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$

- 10 where  $R^6$  and  $R^7$  are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl, or hydroxyalkyl;

$R^2$  is hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl;

$R^3$  is alkyl or hydroxyalkyl; or

$R^2$  and  $R^3$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a

- 15 heterocycloamino group;

$R^4$  is:

(a) hydrogen;

(b)  $-\text{PO}(\text{OR}^8)_2$  where each  $R^8$  is independently hydrogen or alkyl;

(c)  $-\text{COR}^9$  where  $R^9$  is alkyl; or

- 20 (d)  $-\text{CHR}^{10}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  where  $R^{10}$  is hydrogen or alkyl, and  $R^{11}$  and  $R^{12}$  are independently hydrogen or alkyl or  $R^{11}$  and  $R^{12}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycloamino; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of claim 1 wherein m is 1 and Y is ethylene.

- 25 3. The compound of claim 1 wherein m is 1 and Y is  $-\text{COCH}_2-$ .

4. The compound of claim 2 or 3 wherein  $R^4$  is hydrogen.

5. The compound of claim 4 wherein  $R^1$  is  $-\text{SO}_2\text{R}^5$  where  $R^5$  is alkyl.

WO 03/022815

PCT/US02/25974

6. The compound of claim 4 wherein R<sup>1</sup> is -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> where R<sup>6</sup> is hydrogen or alkyl; and R<sup>7</sup> is alkyl, cycloalkyl or hydroxyalkyl.
7. The compound of claim 5 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently alkyl.
8. The compound of claim 5 wherein R<sup>2</sup> is hydrogen or alkyl; and R<sup>3</sup> is
- 5 hydroxyalkyl.
9. The compound of claim 5 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycloamino optionally substituted with one, or two substituents independently selected from alkyl, alkoxy carbonyl, acyl, hydroxyalkyl carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxy alkyl, hydroxy, or hydroxyalkyl.
10. The compound of claim 9 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form 4-methylpiperazin-1-yl, 3,5-dimethylpiperazin-1-yl, 4-ethoxy carbonyl piperazin-1-yl, 4-acetyl piperazin-1-yl, 4-formyl piperazin-1-yl, 4-hydroxymethyl carbonyl piperazin-1-yl, piperazin-1-yl, 4-ethoxy carbonyl methyl piperazin-1-yl, 4-carboxymethyl piperazin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, or morpholin-4-yl.
11. The compound of claim 6 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently alkyl.
12. The compound of claim 6 wherein R<sup>2</sup> is hydrogen or alkyl; and R<sup>3</sup> is hydroxyalkyl.
13. The compound of claim 6 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycloamino optionally substituted with one or two substituents independently selected from alkyl, alkoxy carbonyl, acyl, hydroxyalkyl carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxy alkyl, hydroxy, or hydroxyalkyl.
14. The compound of claim 13 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form 4-methylpiperazin-1-yl, 3,5-dimethylpiperazin-1-yl, 4-ethoxy carbonyl piperazin-1-yl, 4-acetyl piperazin-1-yl, 4-formyl piperazin-1-yl, 4-hydroxymethyl carbonyl piperazin-1-yl, piperazin-1-yl, 4-ethoxy carbonyl methyl piperazin-1-yl, 4-carboxymethyl piperazin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, or morpholin-4-yl.
15. The compound of claim 1 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently alkyl.
16. The compound of claim 1 wherein R<sup>2</sup> is hydrogen or alkyl; and R<sup>3</sup> is hydroxyalkyl.
17. The compound of claim 1 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycloamino optionally substituted with one or

WO 03/022815

PCT/US02/25974

- two substituents independently selected from alkyl, alkoxy carbonyl, acyl, hydroxy alkyl carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxy alkyl, hydroxy, or hydroxy alkyl.
18. The compound of claim 1 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form 4-methylpiperazin-1-yl, 3,5-dimethylpiperazin-1-yl,
- 5 4-ethoxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-acetyl piperazin-1-yl, 4-formylpiperazin-1-yl, 4-hydroxymethyl carbonylpiperazin-1-yl, piperazin-1-yl, 4-ethoxycarbonylmethylpiperazin-1-yl, 4-carboxymethylpiperazin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, or morpholin-4-yl.
19. The compound of claim 15, 16, 17, or 18 wherein R<sup>4</sup> is hydrogen.
- 10 20. The compound of claim 1 wherein:
- (a) R<sup>4</sup> is hydrogen;
  - (b) R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are methyl;
  - (c) R<sup>2</sup> is methyl; and R<sup>3</sup> is 2-hydroxyethyl; or
  - (d) R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form 4-methylpiperazin-1-yl, 3,5-dimethylpiperazin-1-yl, 4-ethoxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-acetyl piperazin-1-yl, 4-formylpiperazin-1-yl, 4-hydroxymethyl carbonylpiperazin-1-yl, piperazin-1-yl, 4-ethoxycarbonylmethylpiperazin-1-yl, 4-carboxymethylpiperazin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, or morpholin-4-yl.
- 15 21. A pharmaceutical composition, comprising a compound or salt of any of the claims 1 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
22. A method for the modulation of the catalytic activity of a protein kinase comprising contacting said protein kinase with a compound or salt of any of the claims 1.
- 25 23. The method of Claim 22 wherein said protein kinase is Src Kinase
24. A method for treating or preventing a protein kinase related disorder in a patient in need of such treatment comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of claim 21 to said patient.
25. The method of Claim 24 wherein the disorder is mediated by Src kinase.
- 30 26. The method of Claim 25 wherein said Src kinase related disorder is a cancer selected from the group consisting of colon cancer, endometrial cancer, breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, head and neck squamous cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, and bladder cancers.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/25974
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D209/34 C07D295/02 C07D295/18 C07D295/14 C07D401/14 C07D295/08 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/535 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used): INSPEC, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 130 238 A (TANG PENG CHO ET AL) 10 October 2000 (2000-10-10) col. 4, line 63 - col. 6, line 31 ---	1-26
X	US 6 114 371 A (TANG PENG CHO ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) col. 5, line 1 - col. 2, line 32 ---	1-26
X	WO 01 60814 A (NEMATALLA ASAAD S ; LI XIAOYUAN (US); LIANG CONGXIN (US); MILLER TO) 23 August 2001 (2001-08-23) claim 1 and description page 14, lines 11-17 ---	1-26
X	US 6 147 106 A (HIRTH KLAUS PETER ET AL) 14 November 2000 (2000-11-14) claim 1, definition of R2 and R8; description col. 13, formulae VIII and IX ---	1-26 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or distribution of the invention *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search: <b>28 November 2002</b>		Date of mailing of the international search report: <b>03/01/2003</b>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2290 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <b>Wörth, C</b>

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/25974
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 08202 A (MILLER TODD ANTHONY ; LIANG CONGXIN (US); SUGEN INC (US); TANG PENG) 17 February 2000 (2000-02-17) claim 1 ---	1-26
A	SUN ET AL.: "Identification of substituted 3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl)methyleno)-1,3-dihydroindol-2-ones as growth factor receptor inhibitors for VEGF-R2 (PIK-1/KDR), FGF-R1 and PDGF-Rbeta tyrosine kinases" J. MED. CHEM., vol. 43, 23 June 2000 (2000-06-23), pages 2655-2663, XP002222716 compounds 9a-i -----	1-26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2002)

page 2 of 2

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## Continuation of Box I.2

In present formula (I) the third substituent on the nitrogen of the tetrahydroindole part is missing. Accordingly, a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and supported by the description, namely compounds having hydrogen as substituent on the said nitrogen atom as mentioned in all examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	
International application No. PCT/US 02/25974	
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 22-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>	
<p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family membersInternational Application No  
PCT/US 02/25974

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6130238	A	10-10-2000	US 6114371 A AU 7684298 A EP 0984930 A1 JP 2002511852 T WO 9850356 A1 US 6051593 A US 2001056094 A1	05-09-2000 27-11-1998 15-03-2000 16-04-2002 12-11-1998 18-04-2000 27-12-2001
US 6114371	A	05-09-2000	US 6130238 A AU 7684298 A EP 0984930 A1 JP 2002511852 T WO 9850356 A1	10-10-2000 27-11-1998 15-03-2000 16-04-2002 12-11-1998
WO 0160814	A	23-08-2001	AU 3977001 A EP 1255752 A2 WO 0160814 A2 US 2002156292 A1	27-08-2001 13-11-2002 23-08-2001 24-10-2002
US 6147106	A	14-11-2000	US 2002022626 A1	21-02-2002
WO 0008202	A	17-02-2000	AU 5468499 A JP 2002522452 T WO 0008202 A2	28-02-2000 23-07-2002 17-02-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 295/04	C 0 7 D 295/04	A
C 0 7 D 295/14	C 0 7 D 295/14	A
C 0 7 D 295/16	C 0 7 D 295/16	A
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/14	C 0 7 D 403/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100105991

弁理士 田中 玲子

(74)代理人 100114465

弁理士 北野 健

(72)発明者 リヤン,コンシン

アメリカ合衆国 9 4 0 8 7 カリフォルニア州 サニーベール, ウエスト レミントン ドライブ 729

(72)発明者 グアン, フイピン

アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州 ウォルサム, ゲートハウス ドライブ 35 ルーム シー 3. 1 2 7 ,

(72)発明者 タン, ペン, チョー

アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州 モラガ, カミーノ リカルド 8 2 7

(72)発明者 ブレーク, ロバート, エー

アメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォルニア州 サン カルロス, クランフィールド アベニュー 6

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB03 CC10 CC34 DD06 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC50 BC73 GA07 GA12 MA01 MA04

NA14 ZB26 ZC20

4C204 BB01 CB03 DB30 EB03 FB01 GB31