

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4741799号
(P4741799)

(45) 発行日 平成23年8月10日 (2011. 8. 10)

(24) 登録日 平成23年5月13日 (2011. 5. 13)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	I04A
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61P 1/00	(2006.01)	A61K 31/437	
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 1/00	
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 3/10	

請求項の数 6 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-582153 (P2003-582153)	(73) 特許権者	399050909
(86) (22) 出願日	平成15年4月2日 (2003. 4. 2)		サノフィーアベンティス
(65) 公表番号	特表2005-532286 (P2005-532286A)		フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ
(43) 公表日	平成17年10月27日 (2005. 10. 27)		・フランス 174番
(86) 国際出願番号	PCT/FR2003/001030	(74) 代理人	100065248
(87) 国際公開番号	W02003/084956		弁理士 野河 信太郎
(87) 国際公開日	平成15年10月16日 (2003. 10. 16)	(72) 発明者	バドルク, アライン
審査請求日	平成18年3月23日 (2006. 3. 23)		フランス、エフ-31120 ロケットス
(31) 優先権主張番号	02/04220		、リュ ラカナル、1
(32) 優先日	平成14年4月4日 (2002. 4. 4)	(72) 発明者	ポーノ, フランソワ
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		フランス、エフ-31300 トゥールー
前置審査			ズ、リュ フィラデルフェ デ ゲルデ、
			21

最終頁に続く

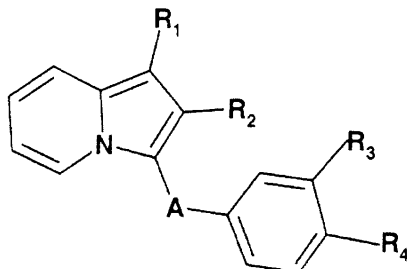
(54) 【発明の名称】 新規な 1, 2, 3-置換インドリジン誘導体類、FGFs の阻害剤、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

[式中、

- R₁ は、炭素原子1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、または式：
 - ・ -NR₅R₆
 - ・ -NH-SO₂-Alk
 - ・ -NH-SO₂-Ph
 - ・ -NH-CO-Ph
 - ・ -N(Alk)-CO-Ph

- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-C(NH₂):NOH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

10

[ここで、

• Alkは、炭素原子1~5のアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖状のアルキレン基を表し、

- cAlkは、炭素原子3~6のシクロアルキル基を表し、
- nは、0~5の整数を表し、
- mは、1~5の整数を表し、

20

• R₅およびR₆は、同一または異なって、それぞれが水素原子、直鎖もしくは分枝鎖状の炭素原子1~5のアルキル基、またはベンジル基を表し、

- R₇は、水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、
- R₈は、炭素原子1~5のアルキル基または基-CO-Alkを表し、
- Phは、1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表す]

の基を表し、

- R₂は、水素原子、炭素原子1~5のアルキル基、ハロゲン原子3~5を含む炭素原子1~5のハロゲン化アルキル基、炭素原子3~6のシクロアルキル基、または1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表し、

30

- Aは、基-CO-、-SO-または-SO₂-を表し、

- R₃およびR₄は、同一または異なって、それぞれが水素原子、炭素原子1~5のアルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基、炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、式：

- -Alk-COOR₇
- -NR₅R₆
- -NH-Alk-COOR₇
- -NH-COO-Alk
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk
- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-CO-Alk
- -N(R₁₁)-CO-CF₃
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR₉R₁₀
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -O-Alk-HetN

40

50

[ここで、 n 、 m 、Alk、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 R_1 について上記で定義した意味を有しており、そして

- R_9 および R_{10} は、同一または異なって、それぞれが水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、

- R_{11} は、水素原子または基-Alk-COOR₁₂ (ここで、 R_{12} は水素原子、炭素原子1~5のアルキル基もしくはベンジル基を表す)を表し、

- HetNは、少なくとも1つの窒素原子、ならびに窒素および酸素から選択されるヘテロ原子を任意に含む、5-または6-員の複素環を表す]の基を表すか、

あるいは、 R_3 および R_4 は、一緒になって、5-から6-員の不飽和の複素環を形成する、但し、 R_3 がアルコキシ基を表し、かつ R_4 が基-O-Alk-NR₉R₁₀またはヒドロキシ基を表すとき、 R_1 はアルコキシ基を表さない]

の、任意にそれらの医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい化合物。

【請求項2】

- R_1 は、炭素原子1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、または式：

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

[式中、

- Alkは、炭素原子1~5のアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖状のアルキレン基を表し、

- cAlkは、炭素原子3~6のシクロアルキル基を表し、

- n は、0~5の整数を表し、

- m は、1~5の整数を表し、

- R_5 および R_6 は、同一または異なって、それぞれが水素原子、直鎖もしくは分枝鎖状の炭素原子1~5のアルキル基、またはベンジル基を表し、

- R_7 は、水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、

- R_8 は、炭素原子1~5のアルキル基または基-CO-Alkを表し、

- Phは、1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表す]の基を表し、

- R_2 は炭素原子1~5のアルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子3~6のシクロアルキル基、または1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表し、

- Aは、基-CO-または-SO₂-を表し、

10

20

30

40

50

- R_3 および R_4 は、同一または異なって、それぞれが水素原子、炭素原子1~5のアルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基、炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、式：

- ・ -Alk-COOR₇
- ・ -NR₅R₆
- ・ -NH-Alk-COOR₇
- ・ -NH-COO-Alk
- ・ -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
- ・ -N(R₁₁)-SO₂-Alk
- ・ -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- ・ -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- ・ -N(R₁₁)-CO-Alk
- ・ -N(R₁₁)-CO-CF₃
- ・ -NH-Alk-HetN

10

[ここで、n、m、Alk、R₅、R₆およびR₇は、R₁について上記で定義した意味を有しており、そして

・ R₉およびR₁₀は、同一または異なって、それぞれが水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、

・ R₁₁は、水素原子または基-Alk-COOR₁₂ (ここで、R₁₂は水素原子、炭素原子1~5のアルキル基またはベンジル基を表す)を表し、

20

・ HetNは、少なくとも1つの窒素原子、ならびに窒素および酸素から選択されるヘテロ原子を任意に含む、5-または6-員の複素環を表す]の基を表し、任意にそれらの医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項3】

- R₁が、炭素原子1~5のアルコキシ基、基-O-Alk-COOH (ここで、Alkは炭素原子1~5のアルキレン基を表す)、式-O-Alk-Ph (ここで、Alkは炭素原子1~5のアルキレン基を表し、Phは1以上のハロゲン原子または炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基または1以上のカルボキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表す)の基、式-NH-CO-Phの基、式-NH-SO₂-Phの基、または式-NH-CO-NH-Phの基を表し、

30

- R₂が、炭素原子1~5のアルキル基を表し、

- Aが、基-CO-を表し、

- R₃およびR₄は、異なって、それぞれが水素原子、炭素原子1~5のアルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基または炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基を表し、任意にそれらの医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい、請求項1および2のいずれかに記載の式Iの化合物。

【請求項4】

次の化合物：

- (4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン

40

- 2-[[3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]オキシ]酢酸

- (4-アミノ-3-メトキシフェニル)[1-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-メチルインドリジン-3-イル]メタノン

- (4-アミノ-3-メトキシフェニル)[1-[(3-メトキシベンジル)オキシ]-2-メチルインドリジン-3-イル]メタノン

- 4-[[3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]オキシ]メチル)安息香酸

- メチル 3-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イルカルボニル)ベンゾエート

- 4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]安息香酸

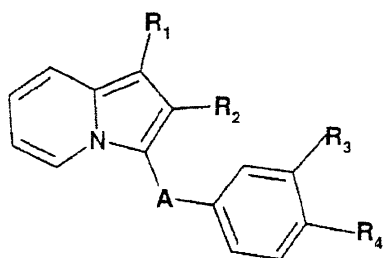
50

- 2-アミノ-5-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]安息香酸
 - 2-アミノ-5-([1-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)安息香酸
 - 2-アミノ-5-([2-メチル-1-[(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]インドリジン-3-イル]カルボニル)安息香酸
 - 2-アミノ-5-([1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)安息香酸
- から選択され、任意にその医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい請求項 1 に記載の式 I の化合物。

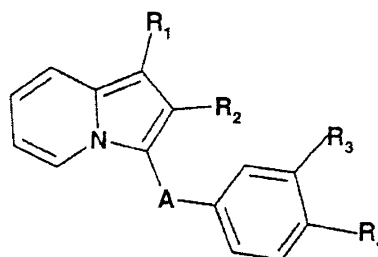
【請求項 5】

式 Ia、Id または Ik :

【化 2】



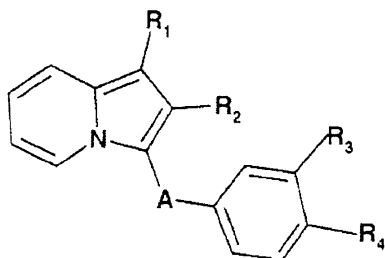
(Ia)



(Id)

R₃および/またはR₄ = NO₂R₃および/またはR₄ = -CO₂アルキル

【化 3】

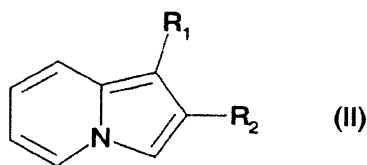


(Ik)

R₃および/またはR₄ = ·NH·COCF₃

の化合物を得るために、式 II :

【化 4】

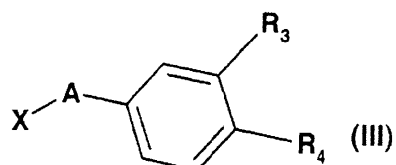


(II)

[式中、R₁およびR₂は、式 I について定義した意味を有するが、R₂は水素原子またはハロゲン化アルキル基を表さない]

のインドリジン誘導体を、式 III :

【化 5】



(III)

10

20

30

40

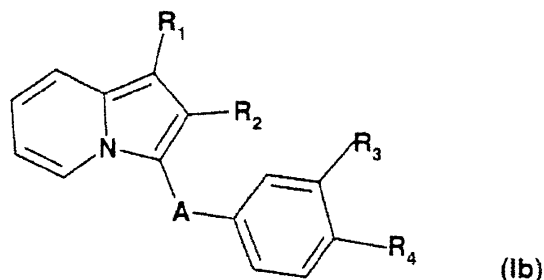
50

[式中、Xはハロゲン原子を表し、 R_3 または R_4 は、同一または異なって、それぞれが水素原子、ニトロ基、トリフルオロアセトアミド基または炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基を表す]

の誘導体と縮合させ、次いで、

a) 式 I b :

【化 6】



10

R_3 および/または $R_4 = \cdot\text{NH}_2$

[式中、 R_3 および/または R_4 はアミノ基を表す]

の化合物を得るために、式 I aの化合物を還元し、式 I bの化合物を次いで ;

・ R_4 および/または R_3 が基- NR_5R_6 (式中、 R_5 は水素原子を表し、 R_6 は炭素原子1~5のアルキル基を表す)および、基- $\text{NH-AIk-NR}_5\text{R}_6$ または基- NH-AIk-COOR_7 (式中、 R_7 は水素原子を表さない)を表す、式 Iの化合物を得るために、ハロゲン化アルキルの作用に付し、それから、引き続きけん化により、 R_4 および/または R_3 が基- NH-AIk-COOR_7 (ここで、 R_7 は水素原子を表す)を表す、式 Iの化合物を得るか、
あるいは、

20

・ R_4 および/または R_3 が、基- NH-CO-AIk または基- $\text{NH-CO-AIk-NR}_9\text{R}_{10}$ を表す、式 Iの化合物を得るために、アシル化に付し、次いで、基- $\text{N(R}_{11}\text{)-CO-AIk}$ または基- $\text{N(R}_{11}\text{)-CO-AIk-NR}_9\text{R}_{10}$ (ここで、 R_{11} は基- Alk-COOR_{12} (ここで、 R_{12} は水素原子を表さない)を表す)を得るために、アルキル化に付し、次いで後者の化合物を、 R_4 および/または R_3 が基- $\text{N(R}_{11}\text{)-CO-AIk}$ または基- $\text{N(R}_{11}\text{)-CO-AIk-NR}_9\text{R}_{10}$ (ここで、 R_{11} は基- Alk-COOH を表す)を表す式 Iの化合物を得るために、任意にけん化に付すか、

30

あるいは、
・ R_4 および/または R_3 が基- $\text{NH-SO}_2\text{-Alk}$ または基- $\text{NH-SO}_2\text{-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$ を表す、式 Iの化合物を得るためにスルホン化に付し、次いで基- $\text{N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk}$ または基- $\text{N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$ (ここで、 R_{11} は基- Alk-COOR_{12} (ここで、 R_{12} は水素原子を表さない)を表す)を得るために、アルキル化に付し、次いで後者の化合物を、 R_4 および/または R_3 が基- $\text{N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk}$ または基- $\text{N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$ (ここで、 R_{11} は基- Alk-COOH を表す)を表す式 Iの化合物を得るために、任意にけん化に付す、

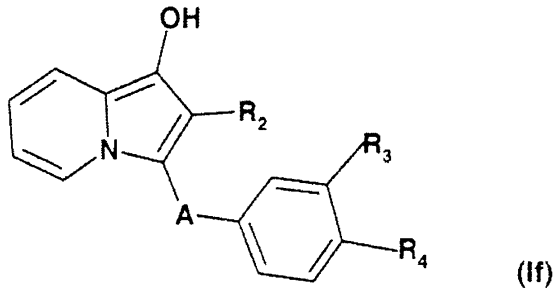
b) 式 Iの化合物(ここで、 R_3 および/または R_4 はカルボキシ基を表す)を得るために、式 I d(ここで、 R_3 および/または R_4 はアルコキシカルボニル基を表す)の化合物をけん化に付すか、

40

あるいは、

c) 式 I f :

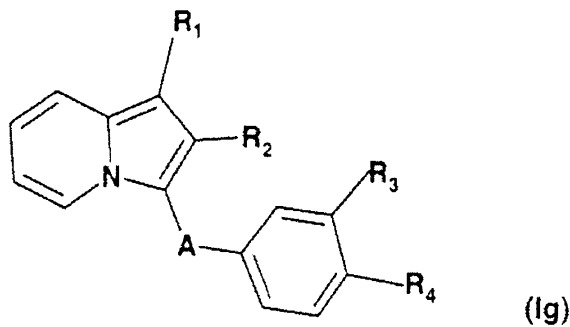
【化7】



10

[式中、 R_3 および/または R_4 は上記で定義した意味を有する]
 の化合物を得るために、 R_1 がベンジルオキシ基を表すとき、式 Iaの化合物をトリフルオロ酢酸の作用に付すか、または式 Idの化合物を水素添加に付し、次いで、式 Ig:

【化8】



20

[式中、 R_3 および/または R_4 は上記で定義した意味を有し、 R_1 は、炭素原子1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、基-O-(CH₂)_n-cAlk、基-O-Alk-COOR₇、基-O-Alk-NR₅R₆、基-O-(CH₂)_n-Ph、基-O-Alk-O-R₈-(ここで、 R_8 が基-COCH₃を表すときは、引き続きけん化により基-O-Alk-OH-を得ることができる)、または基-O-Alk-CN (ここで、ヒドロキシルアミンで処理することにより、基-O-Alk-C(NH₂)=NOHを得ることができる)を表す]

の化合物を得るために、式 Ifの化合物をO-アルキル化に付すか、
 あるいは、

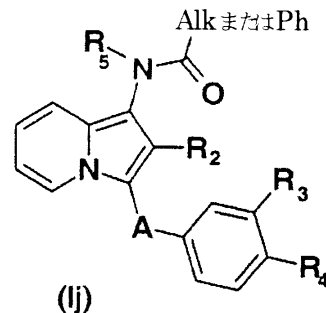
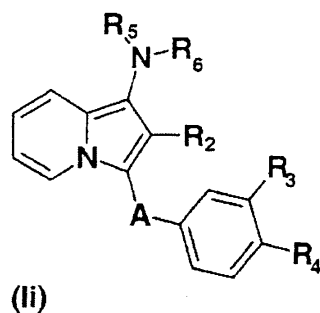
30

d) R_1 が基-NH-CO₂t-Butylを表すときは、式 Iaまたは Idの化合物を;

・ 式 I iの化合物を得るために、脱保護に続くアルキル化、そして第2の任意のアルキル化に付すか、

・ または R_5 が水素原子を表す式 I jの化合物を得るために、脱保護に続くアシル化、 R_5 がアルキル基を表す式 I jの化合物を得るために、続いて任意のアルキル化に付すか、

【化10】



40

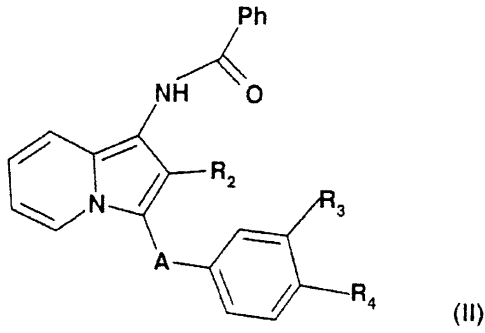
あるいは、

e) R_1 が基-NH-CO₂tButylを表すときは、式 I kの化合物を;

・ 式 I I :

50

【化 1 1】

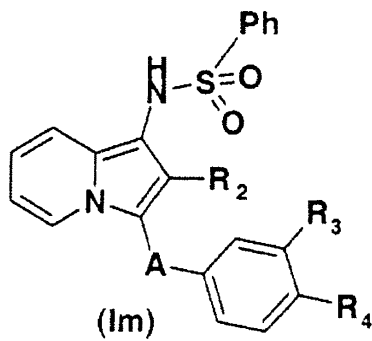


10

の化合物を得るために、脱保護に続くアシル化に付すか、

・ または、式 Im:

【化 1 2】

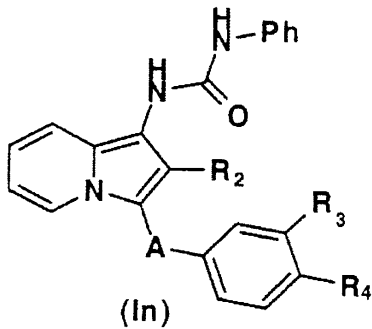


20

の化合物を得るために、脱保護に続くスルホン化に付すか、

・ または、式 In:

【化 1 3】



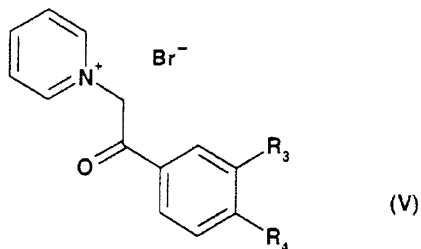
30

の化合物を得るために、脱保護に続くフェニルイソシアネートでの処理に付すことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 6】

式 V:

【化 1 4】

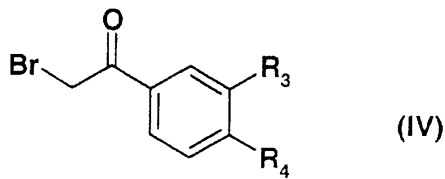


50

の化合物を得るために、

R_1 が電子吸引基を表し、 R_2 が水素原子またはハロゲン化アルキル基を表し、Aが基-CO-を表すときは、ピリジンを、式IV：

【化15】

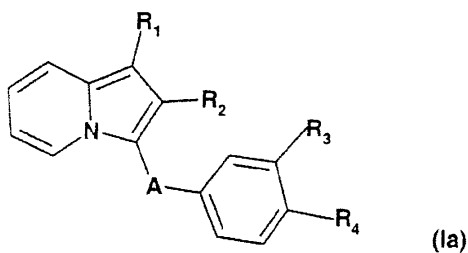


10

のプロモアセトフェノンと反応させ、

次いで、 R_1 がエトキシカルボニル基を表し、 R_2 が水素原子またはハロゲン化アルキル基を表す式Ia

【化16】



20

R_3 および/または $R_4 = NO_2$

の化合物を得るために、酸化剤の存在下に、アクリル酸エチルまたはエチル クロトネートのハロゲン化誘導体との1,3-双極付加環化に付すことを特徴とする、請求項1～4のいずれか1つに記載の式Iの化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明の主題は、新規な1,2,3-置換インドリジン誘導体類(FGFs (塩基性繊維芽細胞増殖因子)の阻害剤である)、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物である。

FGFsは、胚発育中の大多数の細胞により、そして種々の病的状態下の成熟組織の細胞により合成されるポリペプチドのファミリーである。

【0002】

FGF-1の選択的阻害剤であるナフチリジンジアミン類のいくつかの誘導体および対応するウレアは、公知である(Batley B.ら、Life Sciences、(1998)、Vol. 62 No. 2、pp. 143-150; Thompson A.ら、J. Med. Chem.、(2000)、Vol. 43、pp. 4200-4211)。

【0003】

いくつかのインドリジン誘導体は、特許出願および特許US 4 378 362、FR 2 341 578、GB 2 064 536、EP 0 097 636、EP 302 792、EP 0 382 628ならびにEP 0 235 111に記載されている。これらの化合物は、狭心症および不整脈の治療において有用である。これらの化合物のいくつかに対して、カルシウム移動阻害特性が記載されている。

40

【0004】

ヨーロッパ特許出願第0 022 762号は、キサンチンオキシダーゼおよびアデノシンデアミナーゼ阻害活性ならびに尿酸排泄活性を有する、いくつかのインドリジン誘導体も記載している。これらの化合物は、尿酸過剰に引き続き生じる生理障害、免疫系の破壊の治療におよび寄生薬剤として用いることができる。

【0005】

今回、インドリジンから誘導されるいくつかの化合物が、FGFの、そのレセプターへの

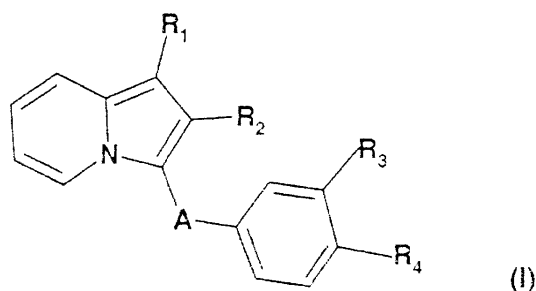
50

バインディングの有効なアンタゴニストであることが見出された。

したがって、本発明の主題は、式 I :

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



10

[式中、

- R_1 は、ヒドロキシ基、炭素原子1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素原子2~6のアルコシカルボニル基、または式 :

【 0 0 0 7 】

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$

20

【 0 0 0 8 】

- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2) : NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

30

【 0 0 0 9 】

[ここで、

• Alk は、炭素原子1~5のアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖状のアルキレン基を表し、

40

• $cAlk$ は、炭素原子3~6のシクロアルキル基を表し、

• n は、0~5の整数を表し、

• m は、1~5の整数を表し、

【 0 0 1 0 】

• R_5 および R_6 は、同一または異なって、それぞれが水素原子、直鎖もしくは分枝鎖状の炭素原子1~5のアルキル基、またはベンジル基を表し、

• R_7 は、水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、

• R_8 は、炭素原子1~5のアルキル基または基- $CO-Alk$ を表し、

【 0 0 1 1 】

50

・ Phは、1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表す]

の基を表し、
【0012】

- R₂は、水素原子、炭素原子1~5のアルキル基、ハロゲン原子3~5を含む炭素原子1~5のハロゲン化アルキル基、炭素原子3~6のシクロアルキル基、または1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表し、

【0013】

- Aは、基-CO-、-SO-または-SO₂-を表し、
- R₃およびR₄は、同一または異なって、それぞれが水素原子、炭素原子1~5のアルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基、炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、式：

- ・ -Alk-COOR₇
- ・ -NR₅R₆
- ・ -NH-Alk-COOR₇
- ・ -NH-COO-Alk
- ・ -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
- ・ -N(R₁₁)-SO₂-Alk

【0014】

- ・ -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- ・ -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- ・ -N(R₁₁)-CO-Alk
- ・ -N(R₁₁)-CO-CF₃
- ・ -NH-Alk-HetN
- ・ -O-Alk-NR₉R₁₀
- ・ -O-Alk-CO-NR₅R₆
- ・ -O-Alk-HetN

【0015】

[ここで、n、m、Alk、R₅、R₆およびR₇は、R₁について上記で定義した意味を有しており、そして

・ R₉およびR₁₀は、同一または異なって、それぞれが水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、

・ R₁₁は、水素原子または基-Alk-COOR₁₂ (ここで、R₁₂は水素原子、炭素原子1~5のアルキル基もしくはベンジル基を表す)を表し、

・ HetNは、少なくとも1つの窒素原子、ならびに窒素および酸素から選択されるヘテロ原子を任意に含む、5-または6-員の複素環を表す]の基を表すか、

【0016】

あるいは、R₃およびR₄は、一緒になって、5-から6-員の不飽和の複素環を形成する、但し、R₃がアルコキシ基を表し、かつR₄が基-O-Alk-NR₉R₁₀またはヒドロキシ基を表すとき、R₁はアルコキシ基を表さない]

の、任意にそれらの医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい、新規なインドリジン誘導体である。

【0017】

- R₁がヒドロキシ基、炭素原子1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基、または式：

- ・ -NR₅R₆
- ・ -NH-SO₂-Alk
- ・ -NH-SO₂-Ph

10

20

30

40

50

- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk

【 0 0 1 8 】

- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

10

【 0 0 1 9 】

[式中、

• Alkは、炭素原子1~5のアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖状のアルキレン基を表し、

20

- cAlkは、炭素原子3~6のシクロアルキル基を表し、
- nは、0~5の整数を表し、
- mは、1~5の整数を表し、

• R₅およびR₆は、同一または異なって、それぞれが水素原子、直鎖もしくは分枝鎖状の炭素原子1~5のアルキル基、またはベンジル基を表し、

【 0 0 2 0 】

• R₇は、水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、

• R₈は、炭素原子1~5のアルキル基または基-CO-Alkを表し、

• Phは、1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表す] の基を表し、

30

【 0 0 2 1 】

- R₂が炭素原子1~5のアルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子3~6のシクロアルキル基、または1以上のハロゲン原子、炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基、1以上のカルボキシ基または炭素原子2~6の1以上のアルコキシカルボニル基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表し、

【 0 0 2 2 】

- Aが、基-CO-または-SO₂-を表し、

- R₃およびR₄が、同一または異なって、それぞれが水素原子、炭素原子1~5のアルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基、炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、式：

40

- -Alk-COOR₇
- -NR₅R₆
- -NH-Alk-COOR₇
- -NH-COO-Alk

【 0 0 2 3 】

- -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk
- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀

50

- ・ -N(R₁₁)-CO-Alk
- ・ -N(R₁₁)-CO-CF₃
- ・ -NH-Alk-HetN

【0024】

[ここで、n、m、Alk、R₅、R₆およびR₇は、R₁について上記で定義した意味を有しており、そして

・ R₉およびR₁₀が、同一または異なって、それぞれが水素原子または炭素原子1~5のアルキル基を表し、

・ R₁₁が、水素原子または基-Alk-COOR₁₂ (ここで、R₁₂は水素原子、炭素原子1~5のアルキル基またはベンジル基を表す)を表し、

10

【0025】

・ HetNが、少なくとも1つの窒素原子、ならびに窒素および酸素から選択されるヘテロ原子を任意に含む、5-または6-員の複素環を表す]の基を表し、任意にそれらの医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい、式Iの化合物が好ましい。

【0026】

- R₁が、炭素原子1~5のアルコキシ基、カルボキシ基、基-O-Alk-COOH (ここで、Alkは炭素原子1~5のアルキレン基を表す)、式-O-Alk-Ph (ここで、Alkは炭素原子1~5のアルキレン基を表し、Phは1以上のハロゲン原子または炭素原子1~5の1以上のアルコキシ基または1以上のカルボキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基を表す)の基、式-NH-CO-Phの基、式-NH-SO₂-Phの基、または式-NH-CO-NH-Phの基を表し、

20

【0027】

- R₂が、炭素原子1~5のアルキル基を表し、
 - Aが、基-CO-を表し、
 - R₃およびR₄は、異なって、それぞれが水素原子、炭素原子1~5のアルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基または炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基を表し、任意にそれらの医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい、式Iの化合物が特に好ましい。

【0028】

本発明の化合物のうち、特に好ましい化合物は、任意にその医薬的に許容される塩の1つの形態にあってもよい、以下の：

30

- (4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン
- 3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボン酸
- 2-[[3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]オキシ]酢酸
- (4-アミノ-3-メトキシフェニル)[1-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-メチルインドリジン-3-イル]メタノン
- (4-アミノ-3-メトキシフェニル)[1-[(3-メトキシベンジル)オキシ]-2-メチルインドリジン-3-イル]メタノン

40

【0029】

- 4-[[3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]オキシ]メチル)安息香酸
- 3-(4-カルボキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボン酸
- メチル 3-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イルカルボニル)ベンゾエート
- 4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]安息香酸
- 2-アミノ-5-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]安息香酸

【0030】

- 2-アミノ-5-([1-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)安息香酸

50

- 2-アミノ-5-([2-メチル-1-[(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]インドリジン-3-イル]カルボニル)安息香酸

- 2-アミノ-5-([1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)安息香酸

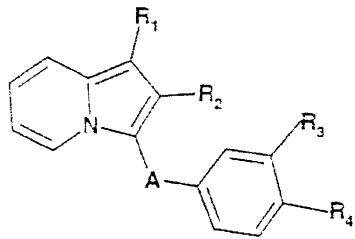
である。

【0031】

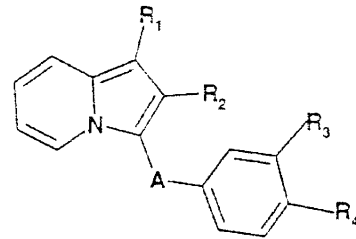
本発明は；

A) 式 Ia、Id または Ik：

【化2】



(Ia)



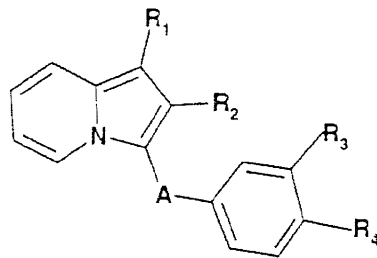
(Id)

R₃および/またはR₄ = NO₂

R₃および/またはR₄ = -CO₂アルキル

【0032】

【化3】



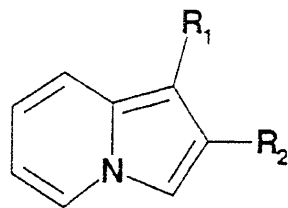
(Ik)

R₃および/またはR₄ = -NH-COCH₃

の化合物を得るために、式 II：

【0033】

【化4】



(II)

[式中、R₁およびR₂は、式 I について定義した意味を有するが、R₂は水素原子またはハロゲン化アルキル基を表さない]

のインドリジン誘導体を、式 III：

【0034】

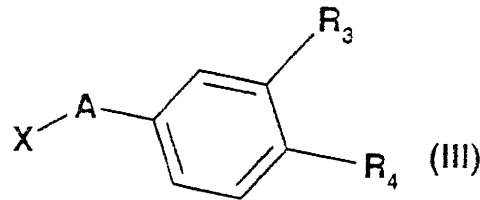
10

20

30

40

【化5】



[式中、Xはハロゲン原子を表し、R₃またはR₄は、同一または異なって、それぞれが水素原子、ニトロ基、トリフルオロアセトアミド基または炭素原子2~6のアルコキシカルボニル基を表す]

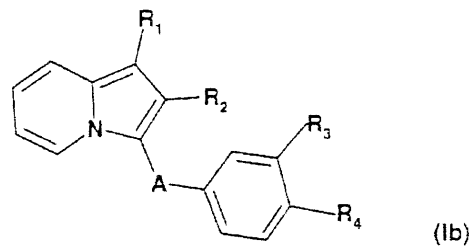
10

の誘導体と縮合させ、次いで、

【0035】

a) 式Ib:

【化6】



20

R₃および/またはR₄ = -NH₂

[式中、R₃および/またはR₄はアミノ基を表す]

の化合物を得るために、式Iaの化合物を還元し、式Ibの化合物を次いで；

【0036】

・ R₄および/またはR₃が基-NR₅R₆ (式中、R₅は水素原子を表し、R₆は炭素原子1~5のアルキル基を表す)および、基-NH-Alk-NR₅R₆または基-NH-Alk-COOR₇ (式中、R₇は水素原子を表さない)を表す、式Iの化合物を得るために、ハロゲン化アルキルの作用に付し、それから、引き続きけん化により、R₄および/またはR₃が基-NH-Alk-COOR₇ (ここで、R₇は水素原子を表す)を表す、式Iの化合物を得るか、

30

あるいは、

【0037】

・ R₄および/またはR₃が、基-NH-CO-Alkまたは基-NH-CO-Alk-NR₉R₁₀を表す、式Iの化合物を得るために、アシル化に付し、次いで、基-N(R₁₁)-CO-Alkまたは基-N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀ (ここで、R₁₁は基-Alk-COOR₁₂ (ここで、R₁₂は水素原子を表わさない)を表す)を得るために、アルキル化に付し、次いで後者の化合物を、R₄および/またはR₃が基-N(R₁₁)-CO-Alkまたは基-N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀ (ここで、R₁₁は基-Alk-COOHを表す)を表す式Iの化合物を得るために、任意にけん化に付すか、

40

あるいは、

【0038】

・ R₄および/またはR₃が基-NH-SO₂-Alkまたは基-NH-SO₂-Alk-NR₉R₁₀を表す、式Iの化合物を得るためにスルホン化に付し、次いで基-N(R₁₁)-SO₂-Alkまたは基-N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀ (ここで、R₁₁は基-Alk-COOR₁₂ (ここで、R₁₂は水素原子を表さない)を表す)を得るために、アルキル化に付し、次いで後者の化合物を、R₄および/またはR₃が基-N(R₁₁)-SO₂-Alkまたは基-N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀ (ここで、R₁₁は基-Alk-COOHを表す)を表す式Iの化合物を得るために、任意にけん化に付す、

【0039】

b) 式Iの化合物(ここで、R₃および/またはR₄はカルボキシ基を表す)を得るために、

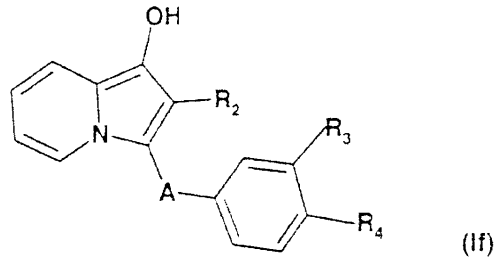
50

式 I d (ここで、 R_3 および/または R_4 はアルコキシカルボニル基を表す)の化合物をけん化に付すか、
あるいは、

【 0 0 4 0 】

c) 式 I f :

【 化 7 】

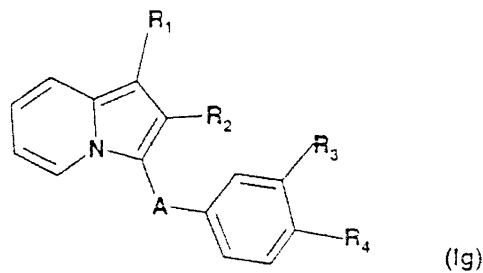


10

[式中、 R_3 および/または R_4 は上記で定義した意味を有する]
の化合物を得るために、 R_1 がベンジルオキシ基を表すとき、式 I aの化合物をトリフルオロ酢酸の作用に付すか、または式 I dの化合物を水素添加に付し、次いで、式 I g :

【 0 0 4 1 】

【 化 8 】



20

【 0 0 4 2 】

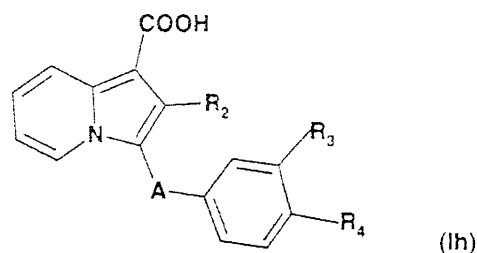
[式中、 R_3 および/または R_4 は上記で定義した意味を有し、 R_1 は、炭素原子1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、基-O-(CH₂)_n-cAlk、基-O-Alk-COOR₇、基-O-Alk-NR₅R₆、基-O-(CH₂)_n-Ph、基-O-Alk-O-R₈ -(ここで、 R_8 が基-COCH₃を表すときは、引き続くけん化により基-O-Alk-OH-を得ることができる)、または基-O-Alk-CN (ここで、ヒドロキシルアミンで処理することにより、基-O-Alk-C(NH₂)=NOHを得ることができる)を表す]
の化合物を得るために、式 I fの化合物をO-アルキル化に付すか、

あるいは、

【 0 0 4 3 】

d) 式 I h :

【 化 9 】



40

[式中、 R_3 および/または R_4 は上記で定義した意味を有する]
の化合物を得るために、 R_1 がアルコキシカルボニル基を表すときは、式 I aの化合物をけん化に付し、次いで R_1 が基-CO-NH-Alkを表す式 I の化合物を得るためにアミン誘導体の作用に付すか、または、 R_1 が基-CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇を表す式 I の化合物を得るためにアミ

50

ノ酸誘導体の作用に付すか、
あるいは、

【 0 0 4 4 】

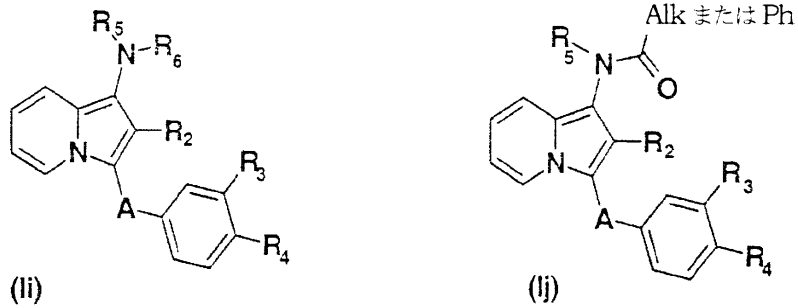
e) R_1 が基-NH-CO₂t-Butylを表すときは、式 I a または I d の化合物を；

・ 式 I i の化合物を得るために、アルキル化に続く脱保護、そして第 2 の任意のアルキル化に付すか、

・ または R_5 が水素原子を表す式 I j の化合物を得るために、脱保護に続くアシル化、 R_5 がアルキル基を表す式 I j の化合物を得るために、続いて任意のアルキル化に付すか、

【 0 0 4 5 】

【 化 1 0 】



10

20

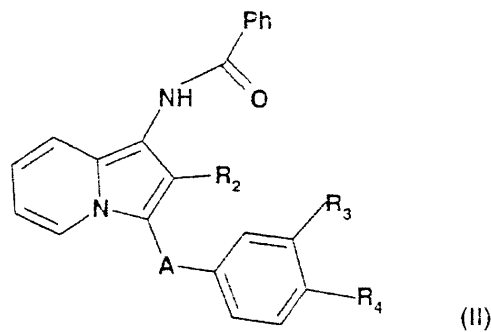
あるいは、

【 0 0 4 6 】

f) R_1 が基-NH-CO₂tButylを表すときは、式 I k の化合物を；

・ 式 I l :

【 化 1 1 】



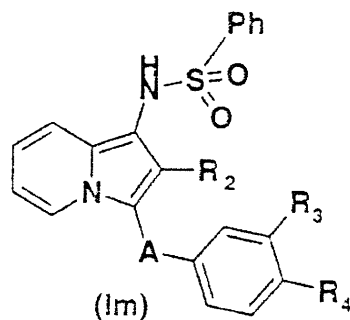
30

の化合物を得るために、脱保護に続くアシル化に付すか、

・ または、式 I m :

【 0 0 4 7 】

【 化 1 2 】

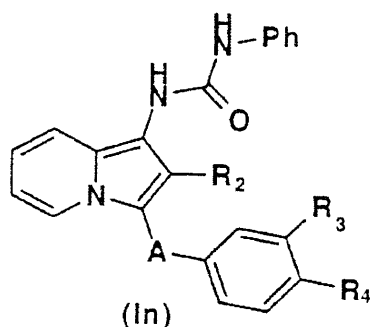


40

の化合物を得るために、脱保護に続くスルホン化に付すか、

50

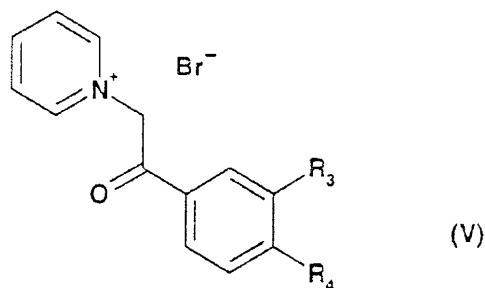
・ または、式 In：
【 0 0 4 8 】
【 化 1 3 】



10

の化合物を得るために、脱保護に続くフェニルイソシアネートでの処理に付すか、
あるいは、

【 0 0 4 9 】
B) 式 V：
【 化 1 4 】

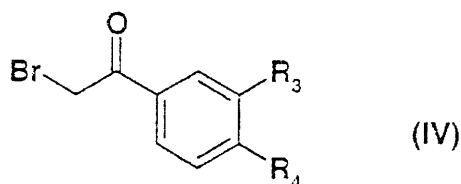


20

の化合物を得るために、
R₁が電子吸引基を表し、R₂が水素原子またはハロゲン化アルキル基を表し、Aが基-CO-を
表すときは、ピリジンを、式 IV：

【 0 0 5 0 】
【 化 1 5 】

30



のプロモアセトフェノンと反応させ、
次いで、R₁がエトキシカルボニル基を表し、R₂が水素原子またはハロゲン化アルキル基を
表す式 Iaの化合物を得るために、酸化剤の存在下に、アクリル酸エチルまたはエチル ク
ロトネートのハロゲン化誘導体との1,3-双極付加環化に付すことを特徴とする、式 I の化
合物の製造方法にも関する。

【 0 0 5 1 】

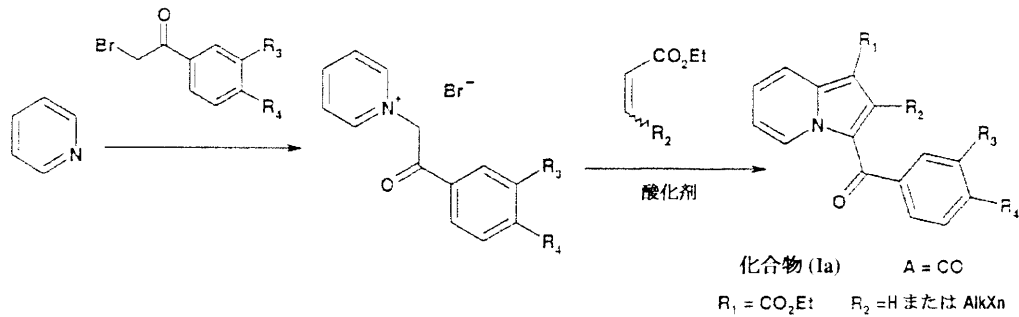
図 1 および 2 は、物質 Ia ~ Ig および Ik の合成図式を示す。

式 Ia の化合物(ここで、R₂は水素原子またはハロゲン化アルキル基を表し、Aは基-CO-
を表し、R₁はアルコキシカルボニルのような電子吸引基である)は、公知の付加環化方法
に従って製造される[J. Heterocyclic Chem., (2001)、38、853-857]。

【 0 0 5 2 】

40

【化16】



10

【0053】

適当な置換されているプロモアセトフェノンを用いるピリジンの4級化は、ピリジニウムを生じる。ジメチルホルムアミドのような極性溶媒中、テトラピリジンコバルト(II)ジクロメートのような酸化剤の存在下に、後者の1,3-双極付加環化を行う。

【0054】

本発明による化合物は、 R_3 および/または R_4 がニトロ基を表すときは、公知のベンゾイル化法(Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., (1983), 18(4), pp. 339-346)を用いて、式IIのインドリジン誘導体、および塩化ニトロベンゾイル誘導体または塩化ニトロベンゼンスルホニル誘導体(これらの化合物は式IIIの化合物に対応している)から製造する。このようにして式Iaの化合物を得る。

20

【0055】

R_3 および/または R_4 がアミノ基を表す式Ibの化合物を、ニトロ官能基を還元することにより式Iaの化合物から得る。式Ibの化合物を、ハロゲン化アルキルの作用に付し、 R_3 および/または R_4 が基-NR₅R₆(ここで、R₅は水素原子を表し、R₆は上記で定義した意味を有する)、基-NH-Alk-NR₅R₆または基-NH-Alk-COOR₇(ここで、R₇は水素原子を表さない)を表す式Icの化合物を得る。R₇が水素原子を表す化合物は、後者の化合物から、それを引き続きけん化に付して得られる。

式Ibの化合物をアシル化することにより、 R_3 および/または R_4 が基-NH-CO-Alkまたは基-NH-CO-Alk-NR₉R₁₀を表す式Icの化合物が得られる。

30

【0056】

R_3 および/または R_4 が基-NH-CO-Alkまたは基-NH-CO-Alk-NR₉R₁₀を表すこれらの化合物を、アルコキシカルボニル残基を含む誘導体でアルキル化に付すことにより、 R_3 および/または R_4 が基-N(R₁₁)-CO-Alkまたは基-N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀(ここで、R₁₁は基-Alk-COOR₁₂(ここで、R₁₂は水素原子を表さない)を表す)式Iの化合物が得られる。後者の物質をけん化に付すことにより、 R_3 および/または R_4 が基-N(R₁₁)-CO-Alkまたは基-N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀(ここで、R₁₁が基-Alk-COOHを表す)を表す化合物が得られる。

【0057】

式Ibの化合物のスルホン化により、 R_3 および/または R_4 が基-NH-SO₂-Alkまたは基-NH-SO₂-Alk-NR₉R₁₀を表す式Icの化合物が得られる。

40

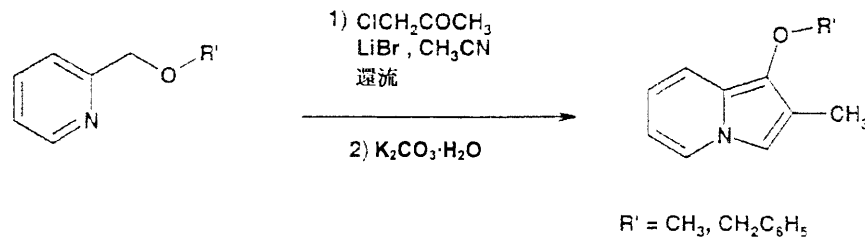
R_3 および/または R_4 が基-NH-SO₂-Alkまたは基-NH-SO₂-Alk-NR₉R₁₀を表すこれらの化合物を、アルコキシカルボニル残基を含む誘導体でのアルキル化に付すことにより、 R_3 および/または R_4 が基-N(R₁₁)-SO₂-Alkまたは基-N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀(ここで、R₁₁は基-Alk-COOR₁₂(ここで、R₁₂は水素原子を表さない)を表す)を表す式Iの化合物が得られる。後者の化合物をけん化に付すことにより、 R_3 および/または R_4 が基-N(R₁₁)-SO₂-Alkまたは基-N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀(ここで、R₁₁は基-Alk-COOHを表す)を表す化合物が得られる。

【0058】

式IIのインドリジン誘導体を、式IIIの塩化アルコキシカルボニルベンゾイル誘導体と反応させることにより、 R_3 および/または R_4 がアルコキシカルボニル基を表す式Idの

50

【化18】



【0067】

10

式Iの化合物はFGF1および2の強力なアンタゴニストである。分化内皮細胞からの新しい血管の形成を阻害し、CD34+ CD133+ 成人骨髄細胞の内皮細胞への分化をブロックする、それらの両方の能力が、インビトロで実証された。その上、病的な脈管形成を抑制するそれらの能力が、インビボで実証された。

【0068】

一般に、FGFsは、オートクリン、パラクリンまたはジャクスタクリン分泌を介して、癌細胞の成長の刺激の制御解除の現象に、大いに関与している。その上、FGFsは、腫瘍の成長において、転移の減少にもおいての両方で圧倒的な役割を果たす腫瘍脈管形成に影響を及ぼす。

【0069】

20

脈管形成は、既存の血管から、または骨髄細胞の可動化および分化による新しい毛細血管の発生プロセスである。したがって、制御されていない内皮細胞の増殖および骨髄からの血管芽細胞の可動化の両方が、腫瘍新血管新生プロセスにおいて観察される。いくつかの増殖因子が、とりわけFGF1またはa-FGFおよびFGF2またはb-FGFにおいて内皮の増殖を刺激するのが、インビトロおよびインビボで示された。

【0070】

これら2つの因子は増殖、培養液中の内皮細胞によるプロテアーゼの移動および産生、ならびにインビボでの新血管新生を引き起こす。a-FGFおよびb-FGFは内皮細胞と、2つの種類のレセプター、細胞表面および細胞外基質に位置してチロシンキナーゼ活性(FGFRs)を有する高親和性レセプターおよびヘパリン硫酸プロテオグリカン(HSPG)型の低親和性レセプターを介して相互に作用する。一方、内皮細胞に対するこれら2つの因子のパラクリンの役割は広く説明されており、a-FGFおよびb-FGFはオートクリンプロセスを通してこれらの細胞に作用することもできる。

30

【0071】

したがって、a-FGFおよびb-FGFならびにそれらのレセプターは、脈管形成プロセスを抑制することを目的とする療法のための非常に適切なターゲットを表す(Keshet E., Ben-Sasson S.A., J. Clin. Invest., (1999), Vol. 501, pp. 104-1497; Presta M., Rusnati M., Dell'Era P., Tanghetti E., Urbinati C., Giuliani R.ら、New York: Plenum Publishers, (2000), pp. 7-34, Billottet C., Janji B., Thiery J.P., Jouanneau J., Oncogene, (2002), Vol. 21, pp. 8128-8139)。

40

【0072】

さらに、腫瘍細胞の種々のタイプに対するa-FGFおよびb-FGFならびにそれらのレセプター(FGFR)による発現を測定することを目的とする系統的な研究は、これら2つのF因子に対する細胞応答が、研究されたヒト腫瘍系の大多数において機能的であることを実証した。これらの結果は、a-FGFおよびb-FGFのアンタゴニストが腫瘍細胞の増殖を抑制することもできるという仮説を支持した(Chandler L.A., Sosnowski B.A., Greenlees L., Aukerman S.L., Baird A., Pierce G.F., Int. J. Cancer, (1999), Vol. 58, pp. 81-451)。

【0073】

a-FGFおよびb-FGFは、前立腺細胞の成長および維持において重要な役割を果たす。これらの因子に対する細胞応答の変化が、前立腺癌の進行において重要な役割を果たすことが

50

、動物モデルおよびヒトの両方で示された。事実、これらの病態において、腫瘍に存在する繊維芽細胞および内皮細胞によるa-FGFおよびb-FGFの生産の増加、および腫瘍細胞上のFGFRレセプターの発現の増加が記録された。

【 0 0 7 4 】

したがって、前立腺癌細胞のパラクリン刺激が生じ、このプロセスがこの病態の重要な構成要素となり得る。本発明の化合物のようなFGFRレセプター拮抗活性を有する化合物は、これらの病態における一般的に好まれる療法を表すことができる(Giri D., Ropiquet F., Clin. Cancer Res., (1999), Vol. 71, pp. 5-1063; Doll J.A., Reiher F.K., Crawford S.E., Pins M.R., Campbell S.C., Bouck N.P., Prostate, (2001), Vol. 305, pp. 49-293)。

10

【 0 0 7 5 】

いくつかの研究が、ヒト乳癌系(特にMCF7)および腫瘍のバイオプシーの両方でのa-FGFおよびb-FGFならびにそれらのFGFRレセプターの存在を示している。これらの因子は、この病態において転移を高度に誘発する極めて攻撃的な表現型の様相に対して応答可能であり得る。したがって、式Iの化合物のようなFGFレセプター拮抗活性を有する化合物は、これらの病態における一般的に好まれる療法を表すことができる(Vercoutter-Edouart A-S., Czeszak X., Crepin M., Lemoine J., Boilly B., Le Bourhis X.ら、Exp. Cell Res., (2001), Vol. 262, pp. 59-68)。

【 0 0 7 6 】

癌性の黒色腫は、高い頻度で転移を誘導し、かつ種々の化学療法治療に対して非常に耐性である腫瘍である。脈管形成プロセスは、癌性黒色腫の進行において圧倒的な役割を演じる。さらに、転移の出現の蓋然性は、原発腫瘍の血管新生での増加と共に非常に強力に増加することが示されている。黒色腫細胞は、a-FGFおよびb-FGFを含む種々の脈管形成因子を産生し、かつ分泌する。

20

【 0 0 7 7 】

さらに、可溶性FGFR1によるこれらの2つの因子の細胞性の効果の抑制が、インビトロにおける黒色腫腫瘍細胞の増殖および生存をブロックし、そしてインビボでの腫瘍の進行をブロックすることが示されている。したがって、本発明の化合物のようなFGFRレセプター拮抗活性を有する化合物は、これらの病態において一般的に好まれる療法を表すことができる(Rofstad E.K., Halsor E.F., Cancer Res., (2000); Yayan A., Ma Y-S., Safran M., Klagsbrun M., Halaban R., Oncogene, (1997), Vol. 14, pp. 2999-3009)。

30

【 0 0 7 8 】

神経膠腫細胞は、インビトロおよびインビボでa-FGFおよびb-FGFを産生し、それらの表面において種々のFGFRを有する。したがって、このことは、これらの2つの因子が、オートクリンおよびパラクリンの効果を介して、このタイプの腫瘍の進行において中枢の役割を演じることを示唆している。さらに、充実性腫瘍の大多数のように、神経膠腫の進行および転移を誘導するそれらの能力は、原発腫瘍における脈管形成のプロセスに高く依存している。FGFR1のアンチセンスがヒト星状細胞腫の増殖をブロックすることも示されている。

【 0 0 7 9 】

さらに、ナフトレンスルホン酸誘導体は、インビトロでのa-FGFおよびb-FGFの細胞性の効果、ならびにインビボでこれらの成長因子により誘導される脈管形成を抑制することが記載されている。これらの化合物の脳内への注入は、アポトーシスにおける非常に高い増加、および脈管形成における実質的な減少を誘導し、ラットにおける神経膠腫のかなりの退縮となる。

40

【 0 0 8 0 】

したがって、本発明の化合物のような、a-FGFおよび/またはb-FGFおよび/またはFGFRレセプターへのアンタゴニスト活性を有する化合物は、これらの病態において一般的に好まれる療法を表すことができる(Yamada S.M., Yamaguchi F., Brown R., Berger M.S., Morrison R.S., Glia, (1999), Vol. 76, pp. 28-66; Auguste P., Gursel D.B., Lemiere S.

50

、Reimers D.、Cuevas P.、Carceller F.ら、Cancer Res.、(2001)、Vol. 26、pp. 61-1717)。

【0081】

さらに最近、白血病およびリンパ腫におけるプロ脈管形成剤(proangiogenic agents)の潜在的な役割が証明されている。実際に、一般にこれらの病態における細胞性のクローンは、免疫系により自然に破壊されるか、またはそれらの生存および次にそれらの増殖を促進する脈管形成性の表現型に転換するかのいずれかであり得ることが報告されている。表現型のこの変化は、特にマクロファージによる脈管形成因子の過剰発現、および/または細胞外基質からのこれらの因子の可動化により誘発される(Thomas D.A.、Giles F.J.、Cortes J.、Albitar M.、Kantarjian H.M.、Acta Haematol.、(2001)、Vol. 207、pp. 106-190)。

10

【0082】

脈管形成因子のうち、b-FGFは、多くのリンパ芽球性および造血性の腫瘍細胞株において検出されている。FGFRレセプターもこれらの株の大多数に存在し、これらの細胞の増殖を誘発する、a-FGFおよびb-FGFの可能性のあるオートクリン細胞性の効果を示唆する。さらに、パラクリン効果による骨髄の脈管形成は、これらの病態のいくつかの進行に関連していたことが報告されている。

【0083】

より具体的には、CLL (慢性リンパ性白血病)細胞において、b-FGFが抗アポトーシスタンパク質 (Bcl2)の発現を増加させ、これらの細胞の生存性の増加に導き、よってそれらの癌化に大きく参加することが示されている。さらに、これらの細胞において測定されるb-FGFのレベルは、疾患の臨床上的進行の段階、およびこの病態において適用される化学療法(フルダラビン)に対する耐性と、非常によく相関している。

20

【0084】

したがって、本発明の化合物のようなFGFRレセプター拮抗活性を有する化合物は、この病態において、フルダラビンまたはその他の活性物質との組み合わせのいずれかにおいて、一般的に好まれる療法を表すことができる (Thomas D.A.、Giles F.J.、Cortes J.、Albitar M.、Kantarjian H.M.、Acta Haematol.、(2001)、Vol. 207、pp. 106-190; Gabrilove J.L. Oncologist.、(2001)、Vol. 6、pp. 4-7)。

【0085】

骨髄の脈管形成のプロセスおよびCML (慢性骨髄単球性白血病)における骨髄外の疾患の間には、相関関係が存在する。多くの研究が、特にFGFRレセプター拮抗活性を有する化合物により脈管形成の抑制が、この病態における一般的に好まれる療法を表すことができることを示している。

30

【0086】

血管の平滑筋細胞の増殖および移動は、動脈の血管内膜の肥大に貢献し、よって脈管形成術および動脈内膜切除術の後のアテローム性動脈硬化症および再狭窄において圧倒的な役割を演じている。

【0087】

インビボでの研究は、バルーン損傷(balloon injury)による頸動脈の損傷後の、a-FGFおよびb-FGFの局所産生を示している。同じモデルにおいて、抗-FGF2中和抗体は、血管の平滑筋細胞の増殖を抑制し、よって血管内膜の肥大を減少させる。

40

【0088】

サポニンのような分子に結合したキメラタンパク質FGF2は、b-FGFの、そのFGFRレセプターへの結合をブロックし、インビトロにおける血管の平滑筋細胞の増殖、およびインビボでの血管内膜の肥大を抑制する(Epstein C.E.、Siegal C.B.、Biro S.、Fu Y.M.、FitzGerald D.、Circulation.、(1991)、Vol. 87、pp. 84-778; Waltenberger J.、Circulation.、(1997)、pp. 96-4083)。

【0089】

したがって、本発明の化合物のようなFGFRレセプターのアンタゴニストは、単独、また

50

はPDGFのようなこれらの病態に關与するその他の成長因子へのアンタゴニスト化合物との組み合わせのいずれかで、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、血管形成術後または血管内人工挿入物（ステント）のフィッティング後または冠状動脈バイパス手術中のような、血管の平滑筋細胞の増殖に關与する病態において、一般的に好まれる療法を表す。

【0090】

心肥大症は、圧力または容量の点での過負荷により誘導される心室壁のストレスに応答して起こる。この過負荷は、高血圧、AC（大動脈絞窄）、心筋梗塞および種々の血管の疾患のような多くの生理病理学的状態の結果であろう。この病態の結果は、心筋細胞の肥大、マトリックスタンパク質の蓄積および胎児遺伝子の再発現のような、形態学的、分子学的および機能的な変化である。b-FGFはこの病態に關与している。実際に、新生ラットの心筋細胞の培養へのb-FGFの添加は、収縮タンパク質に対応する遺伝子のプロフィールを修飾し、胎児性の遺伝子プロフィールに導く。

10

【0091】

さらに、大人のラットの筋細胞は、b-FGFの効果の下で肥大性の応答を示し、この応答は、抗-b-FGF中和抗体によりブロックされる。b-FGFについてトランスジェニックノックアウトマウスでインビボにおいて行われた実験は、b-FGFがこの病態における心筋細胞肥大への主要な刺激因子であることを示す(Schultz JeJ., Witt S.A., Nieman M.L., Reiser P.J., Engle S.J., Zhou M.ら、J. Clin. Invest., (1999)、Vol. 19, pp. 104-709)。

【0092】

したがって、本発明の化合物のようなFGFRレセプター拮抗活性を有する化合物は、心不全および心臓の組織の縮退に關連するいずれのその他の病態の治療において、一般的に好まれる療法を表す。この治療は、単独、または現在の治療(ベータ-ブロッカー、利尿薬、アンジオテンシンアンタゴニスト、抗不整脈剤、抗-カルシウム剤、抗血栓薬など)との組み合わせで行うことができる。

20

【0093】

糖尿病に起因する血管の疾患は、血管の反応性および血流の変化、過透過性、悪化した増殖応答およびマトリックスタンパク質の沈着の増加を特徴とする。より具体的には、a-FGFおよびb-FGFは、糖尿病性網膜症の患者の網膜前膜の中、毛管の下にある膜の中、および増殖性網膜症を患う患者のガラス体液中に存在する。a-FGFおよびb-FGFの両方に結合し得る可溶性FGFレセプターは、糖尿病に關連する血管の疾患において開発されている (Tilton R.G., Dixon R.A.F., Brock T.A., Exp. Opin. Invest. Drugs, (1997)、Vol. 84, pp. 6-1671)。したがって、FGFRレセプター拮抗活性を有する式Iの化合物のような化合物は、単独、またはVEGFのような、これらの病態に關与するその他の成長因子に対するアンタゴニスト化合物との組み合わせのいずれかで、一般的に好まれる療法を表すことができる。

30

【0094】

リウマチ性関節炎(RA)は、未知の病原学を伴う慢性疾患である。一方、それは多数の器官に影響を及ぼし、RAの最も重篤な形態は、破壊に至る関節の進行性滑液の炎症である。脈管形成は、この病態の進行に大きく影響を及ぼすように見える。したがって、a-FGFおよびb-FGFは、RAを患っている患者の滑液膜組織中および関節液中で検出されており、この成長因子がこの病態の発生および/または進行に關与することを示す。

40

【0095】

ラットのAIAモデル(関節炎のアジュバント誘導モデル; adjuvant-induced model of arthritis)において、b-FGFの過剰発現は疾患の重篤度を増加させるが、抗-b-FGF中和抗体はRAの進行をブロックすることが示されている(Yamashita A., Yonemitsu Y., Okano S., Nakagawa K., Nakashima Y., Iriya T.ら、J. Immunol., (2002)、Vol. 57, pp. 168-450; Manabe N., Oda H., Nakamura K., Kuga Y., Uchida S., Kawaguchi H., Rheumatol., (1999)、Vol. 20, pp. 38-714)。したがって、本発明の化合物は、この病態における一般的に好まれる療法を表す。

【0096】

50

IBD (炎症性腸疾患)は、腸の慢性炎症性疾患の2つの形態：UC (潰瘍性大腸炎)およびクローン病(CD)を含む。IBDは、免疫不全を特徴とし、これは炎症性サイトカインの不适当的な産生となり、局部微小血管系の確立を誘導する。この炎症性起源の脈管形成の結果は、血管収縮により誘導される腸の虚血である。b-FGFの循環中および局所での高いレベルが、これらの病態を患う患者において測定された(Kanazawa S., Tsunoda T., Onuma E., Majima T., Kagiya M., Kkuchi K., American Journal of Gastroenterology, (2001), Vol. 28, pp. 96-822; Thorn M., Raab Y., Larsson A., Gerdin B., Hallgren R., Scandinavian Journal of Gastroenterology, (2000), Vol. 12, pp. 35-408)。炎症性脈管形成のモデルにおいて高い抗脈管形成活性を示す本発明の化合物は、これらの病態における一般的に好まれる療法を表す。

10

【0097】

FGFR1、2および3は、色素形成(chromogenesis)および骨形成のプロセスに関与する。永久に活性化されているFGFRの発現に導く変異は、大多数のヒト遺伝病に関連しており、これは、パイファー、クルゾン、アペール、ジャクソン-ヴァイスおよびベアレ-ステープンソンの皮膚回転状症候群のような骨格の奇形となる。より特異的にFGFR3に影響するこれらの変異のいくつかは、特に軟骨発育不全 (ACH)、低軟骨形成症 (HCH)およびTD (致死性骨異形成症)に導き、ACHは小人症の最も一般的な形態である。

【0098】

生化学的観点から、これらのレセプターの活性化の維持は、リガンドの不在中での受容体の二量体化を介して起こる(Chen. L., Adar R., Yang X., Monsonego E.O., Li C., Hauschka P.V., Yagon A. and Deng C.X., (1999), The Journal of Clin. Invest., Vol. 104, No. 11, pp. 1517-1525)。したがって、b-FGFの結合およびFGFRに対してアンタゴニスト活性を示し、それによりレセプターの二量体化を抑制する本発明の化合物は、これらの病態における一般的に好まれる療法を表す。

20

【0099】

本発明の化合物は、その低い毒性ならびにその薬理的および生物学的特性のおかげで、血管新生が高度におこる(肺、乳、前立腺、食道)か、または転移を誘導する(大腸、胃、黒色腫)か、またはオートクリン様式においてa-FGFまたはb-FGFに感受性であるいずれの癌、さらにはリンパ腫および白血病型の病態における治療に用途を見出す。これらの化合物は、単独、または適切な化学療法との組み合わせにおいて一般的に好まれる療法を表す。

30

【0100】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、血管形成術後再狭窄のような心血管疾患の治療、血管内人工挿入物のフィッティングおよび/または大動脈冠動脈バイパス手術またはその他の血管移植および心肥大症に続いて現れる合併症に関連する疾患、または糖尿病性網膜症のような糖尿病の血管性合併症の治療においても用途を見出す。本発明の化合物は、リウマチ性関節炎またはIBDのような慢性炎症性疾患における用途も見出す。最後に、本発明の化合物は、軟骨発育不全 (ACH)、低軟骨形成症 (HCH)およびTD (致死性異形成症)の治療に用い得る。

【0101】

したがって、その他の特徴によると、本発明の主題は、任意に不活性で適当な1以上の医薬添加物との組み合わせで、本発明の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩の1つを有効成分として含む医薬組成物である。

40

【0102】

上記の医薬添加物は、医薬投与形態、および経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、経粘膜、局所または直腸の投与の所望の形態にしたがって選択される。

本発明の医薬組成物は、好ましくは経口経路により投与される。

【0103】

経口投与のための本発明の医薬組成物において、有効成分は、通常の医薬担体との混合物として単回投与形態において投与され得る。適当な単回投与形態は、例えば任意に刻み

50

目をつけた錠剤、ゼラチンカプセル、粉末、顆粒および経口の溶液または懸濁物を含む。

【0104】

錠剤の形態にある固体組成物を製造する場合、主有効成分を、ゼラチン、スターチ、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴムなどの医薬賦形剤と混合する。

錠剤をスクロースまたはその他の適当な材料で被覆することが可能であり、またはその代わりに、延長された遅延の活性を有するか、もしくは予め決められた量の有効成分を継続的に放出するようにそれら进行处理することが可能である。

【0105】

ゼラチンカプセルの形態にある製剤は、有効成分を希釈剤と混合し、得られた混合物をゼラチンソフトカプセルまたはハードカプセルに注ぐことにより得られる。

シロップまたはエリキシルの製剤は、好ましくはカロリーフリーの甘味料、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、風味増強剤および適切な着色剤と共に活性成分を含むことができる。

【0106】

水分散性の粉末または顆粒は、分散剤、ポリビニルピロリドンのような湿潤剤または懸濁剤との混合物、および甘味料または矯味矯臭剤との混合物として有効成分を含むことができる。

有効成分は、任意に1以上の担体または添加剤とともにマイクロカプセルの形態に処方することもできる。

【0107】

本発明の医薬組成物において、有効成分は、シクロデキストリン、それらのエーテルまたはそれらのエステル中の包接複合体の形態にあることもできる。

【0108】

投与される有効成分の量は、常に、疾患の進行の程度ならびに患者の年齢および体重に依存する。

経口投与のための本発明の組成物は、したがって、0.01 ~ 700 mgの推奨される投与量を含む。

限定されないで示される次の実施例は、本発明を説明する。

【実施例】

【0109】

製造例

製造例 I

tert-ブチル 2-メチルインドリジン-1-イルカルバメートの合成

アセトニトリル50 ml中のtert-ブチル[(ピリジン-2-イル)メチル]カルバメート10 g (48 mmol)に、炭酸カリウム11.7 g (62.4 mmol)およびリチウムプロマイド6.3 g (72 mmol)、引き続きクロロアセトン5 ml (62.4 mmol)を加え、媒体を還流下に終夜加熱する。

【0110】

それを冷却し、水40 mlおよび炭酸カリウム11.7 g (62.4 mmol)を加え、媒体を90 °Cで2時間30分加熱する。反応媒体を冷却し、酢酸エチルで抽出する。

沈降後に有機相を移し、食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。この生成物をトルエン/酢酸エチル混液(95 : 5)で溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーで精製する。6.27 gの白色粉末を回収する。

収率 : 53%

融点 : 111

【0111】

製造例 II

N-ベンジル-N-メチル-N-(2-メチルインドリジン-1-イル)アミンの合成

N-ベンジル-N-メチル-N-[(ピリジン-2-イル)メチル]アミン2.47 gおよびクロロアセトンを出発して、チチバピン反応を用いて製造例 Iの化合物と同じ方法に従って、この化合

10

20

30

40

50

物を得る。970 mgの黄色の油を得る。

収率：34%

質量分析 (ES+ モード) : MH⁺ = 251

【 0 1 1 2 】

製造例 III

1-メトキシ-2-メチルインドリジンの合成

2-(メトキシメチル)ピリジンおよびクロロアセトンを出発してチチバピン反応を用いて、この化合物を得る。この生成物は黄色の油の形態で単離され、冷蔵庫の中で結晶化する。

収率：77.5%

質量分析 (ES+ モード) : MH⁺ = 161.8

【 0 1 1 3 】

製造例 IV

1-ベンジルオキシ-2-メチルインドリジンの合成

チチバピン反応を用い製造例Iに記載したものと同一方法に従ってこの化合物を得る。この物質を黄色の油の形態で単離する。

収率：39%

【 0 1 1 4 】

製造例 V

メチル 5-(クロロカルボニル)-2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエートの合成

工程A

4-アミノ-3-(メトキシカルボニル)安息香酸の合成

ジメチルホルムアミド10 mlおよびメタノール10 ml中の溶液状態の[J. Med. Chem., (1981), 24(6), 735-742に記載されている]2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸2.5 g (12.1 mmol)に、4-ジメチルアミノピリジン150 mg (1.21 mmol)を加え、この混合物を60 °Cで3時間加熱する。反応媒体を減圧下に濃縮する。残渣を水の中に採取し、酢酸エチルで抽出する。有機相を食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。得られた固体を酢酸エチル中に採取し、ろ過して乾燥する。1.98 gの白色粉末を得る。

収率：84%

融点：224.5

【 0 1 1 5 】

工程B

メチル 3-(メトキシカルボニル)-4-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエートの合成

ジクロロメタン15 ml中の懸濁液状態の4-アミノ-3-(メトキシカルボニル)安息香酸1.0 g (5.12 mmol)に無水トリフルオロ酢酸868 μl (6.15 mmol)を速やかに加える。この溶液を室温で30分間攪拌する。溶液を濃縮乾固し、得られた固体をペンタン/エチルエーテル混液中に採取し、次いでろ取する。1.48 gの白色粉末を乾燥後に得る。

収率：99%

融点：239

【 0 1 1 6 】

工程C

ジクロロメタン9 ml中の溶液状態のメチル 3-(メトキシカルボニル)-4-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエート784 mg (2.69 mmol)に、チオニルクロライド530 μl (7.27 mmol)およびジメチルホルムアミド3滴を加え、次いで媒体を還流下に90分間加熱する。それを蒸発乾固し、過剰のチオニルクロライドをトルエンとの共沸により取り除く。黄色固体の形態にある834 mgの酸クロライドを得、その固体を更なる精製をせずにそのまま、インドリジンベンゾイル化の工程で用いる。

10

20

30

40

50

収率：定量的。

【 0 1 1 7 】

実施例

実施例 1

(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン

1,2-ジクロロメタン50 mlに溶解した(その製造を製造例 IIIに記載した)1-メトキシ-2-メチルインドリジン3 g (0.0186 mol)に、3-メトキシ-4-塩化ニトロベンゾイル4.21 g (0.0195 mol)を加え、媒体を室温で4時間攪拌する。

反応媒体を水に注ぐ。沈降後に有機相を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮する。

残渣をジクロロメタンで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。蒸発後に、6.05 gの黄色固体を得る。

収率：95%

融点：287

【 0 1 1 8 】

実施例 2~28

上記に記載の製造例に記載の方法を実施し、好適に置換されているベンゾイルクロライドで1-または2位において様々に置換されたインドリジン類の3位のベンジル化により、以下の表1に記載されているAが基-CO-を表す式Iの化合物を合成した。

【 0 1 1 9 】

表I

10

20

【表 1】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	融点 (°C) または 質量分析 (MH ⁺)
2	OBn	Ph	OMe	NO ₂	94	186°C
3	OBn	Me	OMe	NO ₂	95	153°C
4	OBn	Me	H	CO ₂ Me	70.5	110°C
5	OMe	cPr	OMe	NO ₂	81	112°C
6	OMe	Ph	OMe	NO ₂	82	65°C
7	OMe	Me	H	NO ₂	88	146°C
8	OMe	Me	H	CO ₂ Me	92	143°C
9	OMe	Me	CO ₂ Me	H	75	121°C
10	OMe	Me	NO ₂	CO ₂ Me	57	138°C
11	OMe	Me	OMe	CO ₂ Me	88.5	145°C
12	OMe	Me	H	CH ₂ CO ₂ Me	75	94°C
13	CO ₂ Et	Me	OMe	-NO ₂	91	137°C
14	CO ₂ Et	Me	OMe	CO ₂ Me	45.5	141°C
15	CO ₂ Et	Ph	OMe	NO ₂	85	151°C
16	CO ₂ Et	Me	H	CO ₂ Me	98	139°C
17	N(Me)Bn	Me	OMe	NO ₂	90	MH ⁺ = 430.3
18	NHBOC	Me	OMe	NO ₂	76	MH ⁺ = 426.5
19	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	NO ₂	92	137°C
20	OMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	100	150°C
21	OMe	Me	NO ₂	OMe	90	135°C
22	CO ₂ Et	Me	NO ₂	OMe	30	60°C
23	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	NO ₂	92	137°C
24	OMe	Me	CO ₂ Me	OMe	69	119°C
25	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	OMe	12	110°C
26	OMe	cPr	CO ₂ Me	NO ₂	34	MH ⁺ = 395.2
27	NH-BOC	Me	CO ₂ Me	NO ₂	81	92°C
28	NH-BOC	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	81	226°C

【 0 1 2 0 】

Bn = ベンジル

Me = メチル

Et = エチル

BOC = t-ブトキシカルボニル

【 0 1 2 1 】

実施例 29

(1-アミノ-2-メチルインドリジン-3-イル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン

0 に冷却したtert-ブチル 3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルバメート643 mg (1.51 mmol)のジクロロメタン(20 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸2.32 mlを滴下する。導入が完了したら媒体を室温に戻して4時間攪拌する。反応媒体を炭酸カリウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。沈降後に有機相を分離し、食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。得られた結晶をイソプロピルエーテル中に採取し、ろ取り、イソプロピルエーテルで洗浄し、次いで乾

10

20

30

40

50

燥する。425 mgの褐色固体を得る。

収率：87%

質量分析 (ES+ モード) $MH^+ = 326.3$

【 0 1 2 2 】

上記に記載の製造例に記載の方法を実施することにより、以下の表 2 に記載のAが基-CO-を表す式 I の化合物を、トリフルオロ酢酸の助けでインドリジン類の1位におけるアミンの脱保護により合成した。

【 0 1 2 3 】

表 II

【表 2】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	融点 (°C)
30	NH ₂	Me	CO ₂ M e	NO ₂	91	162°C
31	NH ₂	Me	CO ₂ M e	NHCOCF 3	88	231°C

【 0 1 2 4 】

実施例 32

N-[3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]メタンスルホンアミド

実施例 29の化合物350 mg (1.08 mmol)のピリジン(3 ml)溶液に、メシルクロライド0.292 ml (3.78 mmol)を加え、媒体を室温で4時間攪拌する。反応媒体を減圧下に濃縮する。残渣を1 N塩酸中に採取し、ジクロロメタンで抽出する。沈降後に有機相を分離し、食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。残渣をエタノールから結晶化する。327 mgの黄色結晶を得る。

収率：75%

質量分析 (ES+ モード) $MH^+ = 404.3$

【 0 1 2 5 】

実施例 33

メチル 5-[(1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]-2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエート

先の実施例と同じ方法に従って、3-メトキシベンゼンスルホニルクロライドを用いるメチル 5-[(1-アミノ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]-2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエートのスルホン化によりこの化合物を製造する。466 mgの黄色粉末を得る。

収率：83%

融点：220.5

【 0 1 2 6 】

実施例 34

メチル 5-[(1-[(3-メトキシアニリノ)カルボニルアミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]-2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエート

テトラヒドロフラン13 mlに溶解したメチル 5-[(1-アミノ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]-2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエート400 mg (0.95 mmol)に、3-メトキシフェニルイソシアネート140 μl (1.05 mmol)を加える。反応混合物を40で20時間加熱して減圧下に濃縮する。得られた残渣をアセトン中に採取し、固体をろ取

10

20

30

40

50

し、アセトン次いでエチルエーテルで洗浄する。442 mgの黄色粉末を得る。

収率：82%

融点：314

【0127】

実施例 35

(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)[2-メチル-1-(メチルアミノ)インドリジン-3-イル]メタノン

工程A

tert-ブチル 3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル(メチル)カルバメートの合成

0 に冷却したテトラヒドロフラン50 ml中の溶液状態のtert-ブチル 3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルバメート3.05 g (7.2 mmol)を、テトラヒドロフラン10 ml中の懸濁状態の水素化ナトリウム(油中懸濁物として60%) 315 mg (7.9 mmol)に滴下する。0 で1時間攪拌後、媒体を0 で保持しながら、ヨウ化メチル0.59 ml (9.5 mmol)を加える。室温に戻して1時間攪拌する。反応媒体を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。沈降後に有機相を分離し、食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。3.47 gのオレンジ色の泡沫を得る。

収率：96%

質量分析 (ES+ モード) $MH^+ = 440.3$

【0128】

工程B

0 に冷却した工程Aで得られた物質3.38 g (7.7 mmol)のジクロロメタン(60 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸13 mlを滴下する。導入が完了したときに、媒体を室温に戻して3時間攪拌する。

反応媒体を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。沈降後に有機相を分離し、食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

残渣をトルエン/酢酸エチル混液(9/1)で溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーで精製する。蒸発後に2.2 gの赤色粉末を得る。

収率：76%

質量分析 (ES+ モード) $MH^+ = 340.2$

【0129】

実施例 36および37

実施例 35 - 工程Aに記載の方法を実施して、以下の表に記載されているAが基-CO-を表す式Iの化合物を、テトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミドのような溶媒中、水素化ナトリウムの存在下に、3-メトキシベンジルクロライドを用いるインドリジンの1位におけるtert-ブチルカルバメートのアルキル化により合成する。

【0130】

表III

【表3】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	融点(°C) または 質量分析(MH ⁺)
36	N(BOC)Bn-3-OMe	Me	OMe	NO ₂	91	MH ⁺ = 546.4
37	N(BOC)Bn-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	80	65°C

【0131】

実施例 38および39

実施例 35 - 工程Bに記載の方法を実施して、以下の表IVに記載のAが基-CO-を表す式Iの化合物を、トリフルオロ酢酸の助けでインドリジン類の1位におけるアミンの脱保護により合成する。

【0132】

表 IV

【表4】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	質量分析 (MH ⁺)
38	NHBn-3-OMe	Me	OMe	NO ₂	89	MH ⁺ = 446.3
39	NHBn-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	99	MH ⁺ = 444.4

10

【0133】

実施例 40

[1-(ジメチルアミノ)-2-メチルインドリジン-3-イル](3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン

0 に冷却したテトラヒドロフラン5 ml中の懸濁状態の水素化ナトリウム(60%油中懸濁物) 44 mg (1.1 mmol)に、テトラヒドロフラン10 ml中の溶液状態の実施例 21の化合物38 2 mg (1.1 mmol)を滴下する。導入が完了してから媒体を1時間以上室温に戻し、次いでヨウ化メチル69 μl (1.1 mmol)を加え、媒体を室温で17時間攪拌する。

20

反応媒体を食塩の飽和溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。沈降後に有機相を分離し、食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

残渣をトルエン/酢酸エチル混液(95/5)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。143 mgのオレンジ色の泡沫を得る。

収率：37%

【0134】

実施例 41

[1-[(3-メトキシベンジル)(メチル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル](3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン

30

ジメチルホルムアミド15 ml中の溶液状態の[1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル](3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン542 mg (1.22 mmol)に、炭酸セシウム595 mg (1.83 mmol)およびヨウ化メチル83 μl (1.34 mmol)を加える。

反応混合物を40 °Cで21時間加熱する。

【0135】

この混合物を食塩の飽和溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

この生成物をトルエン/酢酸エチル混液(95/5)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。赤色ゴムを得る。

40

収率：96%

質量分析 (ES⁺ モード) MH⁺ = 460.3

【0136】

実施例 42

メチル 2-アミノ-5-([1-[(3-メトキシベンジル)(メチル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)ベンゾエート

メチル 2-アミノ-5-([1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)ベンゾエート340 mg (0.76 mmol)を出発して、上記の実施例に記載したものと同一方法に従ってこの化合物を製造する。260 mgのオレンジ色の固体を得る。

収率：80%

50

融点：60

【0137】

実施例 43

メチル 5-([1-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)-2-[2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエート

ジメチルホルムアミド30 mlおよびジクロロメタン60 mlに溶解した3-メトキシ安息香酸 1.16 g (7.6 mmol)に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (BOP) 3.37 g (7.6 mmol)およびトリエチルアミン2.1 mlを加える。

【0138】

媒体を室温で15分間攪拌し、次いでメチル 5-[(1-アミノ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]-2-[2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエート3.04 g (7.2 mmol)を加える。

室温で16時間攪拌後、反応媒体中に得られた黄色析出物をろ取り、ジクロロメタンで洗浄する。2.38 gの黄色粉末を得る。

収率：60%

融点：239

【0139】

実施例 44~61

上記方法に従った方法を実施して、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(BOP)の存在下に、(1-アミノ-2-メチルインドリジン-3-イル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノンまたはメチル 5-[(1-アミノ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]-2-[2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエートと、適当なカルボン酸とをカップリングさせることにより、以下の表Vに記載の化合物を合成する。

【0140】

表 V

10

20

【表5】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	融点 (°C)
44	NHCOPh-4-Cl	Me	OMe	NO ₂	76	255°C
45	NHCOPh-4-CO ₂ Me	Me	OMe	NO ₂	88	274°C
46	NHCOPh-3-OMe	Me	OMe	NO ₂	86	180°C
47	NHCOPh-3-OMe-4-NO ₂	Me	OMe	NO ₂	60	286°C
48	NHCOPh-2,3-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	87	215°C
49	NHCOPh-2,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	83	214°C
50	NHCOPh-3,4-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	76	260°C
51	NHCOPh-3,4,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	83	259 °C
52	NHCOPh-3,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	74	223°C
53	NHCOPh-3-OMe 4-Me	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	82	251 °C
54	NHCOPh-3,4-メチレンジオキシ	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	79	245°C
55	NHCOPh-3-OMe 4-Cl	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	82	264°C
56	NHCOPh-3-OMe 4-F	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	27	260°C
57	NHCOPh-2,5-OMe 4-Cl	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	82	242°C
58	NHCO-5-インドリル	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	76	186°C
59	NHCOPh-3-OMe 4-CO ₂ Me	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	77	191°C
60	NHCOPh-3-OCF ₃	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	60	258°C
61	NHCOPh-2,4,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	64	253°C

【0141】

実施例 62

N-[3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]アセトアミド
ジクロロメタン10 mlに溶解した(1-アミノ-2-メチルインドリジン-3-イル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン410 mg (1.26 mmol)に、無水酢酸1.20 ml (12.60 mmol)を加える。

反応混合物を室温で15分間攪拌する。得られた析出物をろ取り、エチルエーテルで洗浄し、次いで乾燥して295 mgのオレンジ色の粉末を得る。

収率：63%

融点：238

【0142】

実施例 63

3-メトキシ-N-[3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]-N-メチルベンズアミド

テトラヒドロフラン19 ml中の溶液状態の3-メトキシ-N-[3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]ベンズアミド466 mg (1.01 mmol)に、水素化ナトリウム(60%油中懸濁液)51 mgを加える。

媒体を室温で10分間攪拌し、次いでヨウ化メチル65 μlを加える。2時間攪拌後、反応媒体に水を加え、次いで媒体を酢酸エチルで抽出する。有機相を食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

この生成物をジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。435 mgの黄色固体を得る。

収率：91%

融点：190

【0143】

10

20

40

50

実施例 64

メチル 5-([1-[(3-メトキシベンゾイル)(メチル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)-2-ニトロベンゾエート

上記の実施例に記載のプロトコールに従って、ヨウ化メチルを用いるメチル 5-([1-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)-2-ニトロベンゾエート 1.9 g (3.9 mmol) のメチル化により、この化合物を製造する。1.85 g の赤色固体を得る。

収率：84%

融点：158.5

【0144】

10

実施例 65

エチル [3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)インドリジン-1-イル]カルボキシレート

工程A

1-[2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]ピリジニウム ブロマイドの合成
アセトニトリル 13 ml 中の溶液状態の (Bull. Soc. Chim. Fr., (1962)、2255-2261 に記載されている) 2-ブロモ-1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-エタノン 1.32 g (4.82 mmol) に、ピリジン 467 μ l (5.78 mmol) を加え、媒体を室温で 5 時間攪拌する。

反応媒体を沈殿させる。

エチルエーテルを加え、結晶をろ取し、エチルエーテルで洗浄し、次いで乾燥する。1.65 g の黄色結晶を得る。

収率：97%

融点：216

【0145】

20

工程B

ジメチルホルムアミド 4.5 ml 中のトリエチルアミン 219 μ l (1.56 mmol) に、1-[2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]ピリジニウム ブロマイド 500 mg (1.42 mmol) を少しずつ加え、その後エチル 4,4,4-トリフルオロクロトネート 1.06 ml (7.08 mmol) およびテトラピリジンコバルト(II) ジクロメート 561 mg (0.92 mmol) を加える。

反応媒体を 90 °C で 6 時間加熱する。反応媒体を冷却し、次いで 1 N 塩酸に注ぎ、このようにして得られた生成物を酢酸エチルで抽出する。

沈降後に有機相を分離し、水、次いで食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

得られた生成物をジクロロメタンで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。437 mg の黄色粉末を得る。

収率：71%

融点：63

【0146】

30

実施例 66

エチル [3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)インドリジン-1-イル]カルボキシレート

先の実施例の工程Bと同じ方法に従って、アクリル酸エチルを用いる(先の実施例の工程Aで得られた) 1-[2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]ピリジニウム ブロマイドの 1,3-双極付加環化により、この化合物を得る。ジクロロメタンで溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に黄色粉末を得る。

収率：78%

融点：168

【0147】

40

実施例 67

(1-ヒドロキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン

実施例 3 の化合物、[1-(ベンジルオキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)](3-メトキシ-4

50

-ニトロフェニル)メタノン5 g (12 mmol)のトリフルオロ酢酸(30 ml)溶液を還流下に2時間加熱する。

反応媒体を減圧下に蒸発させる。残渣を酢酸エチル中に採取し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、次いで有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させる。

得られた生成物をジクロロメタン/メタノール混液(99/1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。2.93 gのオレンジ色の粉末を得る。

収率：75%

融点：193

【0148】

実施例 68

メチル 4-([3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]オキシ)メチル)ベンゾエート

炭酸カリウム508 mg (3.68 mmol)の存在下に、(1-ヒドロキシ-2-メチル-3-インドリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン1 g (3.06 mmol)のジメチルホルムアミド(16 ml)溶液に、メチル 4-(プロモメチル)ベンゾエート812 mg (3.37 mmol)を加え、媒体を90 で4時間加熱する。

反応媒体を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。

有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固する。得られた生成物をトルエン/酢酸エチル混液(9/1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。880 mgの黄色粉末を得る。

収率：60.5%

融点：154

【0149】

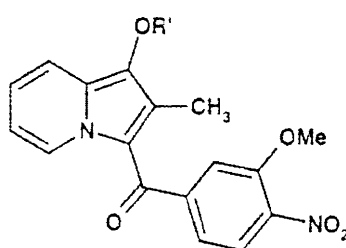
実施例 69~84

実施例 68に記載の方法 に従った方法を実施して、(1-ヒドロキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノンを、適当に選択したハロゲン化誘導体でアルキル化することにより、以下の表VIに記載の化合物を合成する。実施例80の化合物を得るために、実施例79の化合物をけん化に付す。

【0150】

表VI

【化19】



$R_1 = OR'$

【0151】

10

20

30

40

【表 6】

実施例	R'	収率(%)	融点
69	CH ₂ C ₆ H ₅ -2Cl	90	173°C
70	CH ₂ C ₆ H ₅ -3Cl	74	179°C
71	CH ₂ C ₆ H ₅ -4Cl	82	162°C
72	CH ₂ C ₆ H ₅ -2OMe	84	148°C
73	CH ₂ C ₆ H ₅ -3OMe	67.5	145°C
74	CH ₂ C ₆ H ₅ -4OMe	71	135°C
75	CH ₂ C ₆ H ₅ -3CO ₂ Me	57	171°C
76	CH ₂ CO ₂ Et	91	127°C
77	CH ₂ CONH ₂	65	222°C
78	(CH ₂) ₂ NMe ₂	26	108°C
79	(CH ₂) ₂ OAc	68	Oil
80	(CH ₂) ₂ OH	90	142°C
81	CH ₂ CN	91.5	176°C
82	iPr	19	283°C
83	CH ₂ cPr	22	111°C
84	CH ₂ C ₆ H ₅ -2-CO ₂ Me	82	146°C

式 Ia の化合物

【 0 1 5 2 】

実施例 85

メチル 4-[(1-ヒドロキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]ベンゾエート

10% Pd/C 690 mg の存在下に、エタノール 40 ml 中のメチル 4-[(1-(ベンジルオキシ)-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]ベンゾエート 3.45 g (8.64 mmol) に、シクロヘキセン 8.75 ml (86.37 mmol) を加え、媒体を還流下に 1 時間加熱する。

反応媒体を室温に冷却し、結晶をタルクろ過で取り除く。ろ液は減圧下である。

得られた生成物をジクロロメタン/メタノール混液 (98/2) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。2.5 g のオレンジ色の粉末を得る。

収率 : 93.5%

融点 : 192

【 0 1 5 3 】

実施例 86

メチル 4-[[1-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル]ベンゾエート

炭酸カリウム 268 mg (1.94 mmol) の存在下に、ジメチルホルムアミド 10 ml 中の実施例 85 の化合物、メチル 4-[(1-ヒドロキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]ベンゾエート 500 mg (1.62 mmol) に、プロモ酢酸エチル 202 μl (1.78 mmol) を加え、媒体を 90 °C で 1 時間加熱する。

反応媒体を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、次いで沈降後分離する。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させる。得られた生成物をトルエン/酢酸エチル混液 (9/1) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。570 mg の黄色粉末を得る。

収率 : 89%

融点：84.5

【0154】

実施例 87

メチル 4-([1-[(3-メトキシベンジル)オキシ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)ベンゾエート

実施例 86のものと同じ方法に従って、3-メトキシベンジル プロマイドを用いるメチル 4-[(1-ヒドロキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]ベンゾエートのO-アルキル化により、この化合物を得る。106 で溶融する黄色粉末を得る。

収率：76%

【0155】

実施例 88

3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボン酸

ジオキササン50 ml中の懸濁状態の、-実施例 1の方法に従って、J. Chem. Soc.、(1963)、pp. 3277-3280に記載のエチル (2-メチルインドリジン-1-イル)カルボキシレートのベンゾイル化により製造した-実施例 13の化合物、エチル 3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボキシレート5 g (13.1 mmol)に、1 N水酸化ナトリウム26.2 mlを加え、媒体を還流下に17時間加熱する。反応媒体を減圧下に濃縮する。残渣を水中に採取し、エチルエーテルで洗浄し、媒体を沈降後に分離する。硫酸水素カリウム溶液で、水相をpH 6に酸性化し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。4.9 gのオレンジ色の粉末を得る。

収率：定量的

融点：215

【0156】

実施例 89

N-エチル 3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボキサミド

ジメチルホルムアミド12 ml中の実施例 88の酸750 mg (2.12 mmol)に、トリエチルアミン0.61 ml (4.34 mmol)を加え、引き続きベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート983 mg (2.22 mmol)を少しずつ加える。媒体を室温で5分間攪拌し、次いで182 mg (2.22 mmol)のエチルアミン 塩酸塩を加える。

【0157】

反応媒体を室温で終夜攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。沈降後に有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

この生成物をジクロロメタン/メタノール(98/2)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィで精製する。700 mgの黄色粉末を得る。

収率：87%

融点：188

【0158】

実施例 90

エチル 2-([[3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]カルボニル]アミノ)アセテート

先の化合物と同じ方法に従って、3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボン酸とエチル グリシネート 塩酸塩とのカップリングにより、この化合物を得る。

この生成物をジクロロメタン/メタノール(93/7)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィで精製する。黄色粉末を得る。

収率：86%

融点：191

【0159】

10

20

30

40

50

実施例 91

1-メトキシ-2-メチル-3-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]インドリジン

1,2-ジクロロメタン8 mlに溶解した1-メトキシ-2-メチルインドリジン500 mg (3.1 mmol)に、1,2-ジクロロメタン4 ml中の溶液状態の塩化4-ニトロベンゼンスルホニル690 mg (3.1 mmol)を加え、媒体を室温で20時間攪拌する。反応媒体を水およびジクロロメタンに注ぐ。沈降後に有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

この生成物をシクロヘキサン/酢酸エチル(9/1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。330 mgの黄色の油を得る。

収率：31%

【0160】

10

実施例 92

1-メトキシ-2-メチル-3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]インドリジン

上記の実施例に記載のプロトコールに従って、塩化3-ニトロベンゼンスルホニルを用いる1-メトキシ-2-メチルインドリジン1 g (6.2 mmol)のスルホン化により、この化合物を製造する。540 mgの黄色の油を得る。

収率：98%

【0161】

実施例 93

4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)スルホニル]安息香酸のナトリウム塩

実施例 91の化合物と同じ方法に従って、4-クロロスルホニル安息香酸を用いる1-メトキシ-2-メチルインドリジンのスルホン化により、この化合物を得る。この生成物をジクロロメタン/アセトン(9/1)で溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーで精製する。120 mgの黄色粉末を得る。

収率：11%

1当量の1 N水酸化ナトリウムの添加により、メタノールに溶解したこの化合物を塩化する。メタノールを留去し、残渣をアセトンから結晶化する。生成物をろ過し、アセトン次いでエチルエーテルで洗浄して乾燥する。黄色粉末の形態にある100 mgのナトリウム塩を得る。

融点：175

【0162】

20

30

実施例 94

(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン

エタノール100 ml中の実施例 1の化合物、(1-メトキシ-2-メチル-3-インドリジニル)(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン6 g (0.0176 mol)に、10% Pd/C 700 mg、次いでシクロヘキセン35.71 ml (0.352 mol)を加え、媒体を還流下に2時間加熱する。反応媒体を冷却し、タルクろ過し、触媒をジクロロメタンで洗浄する。ろ液を減圧下に濃縮する。残渣をジクロロメタン中に採取する。有機相を1 N水酸化ナトリウム次いで水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。5.05 gの黄色粉末を回収する。

上記で得られた粉末を、ジクロロメタン60 mlに加えたメタノール20 mlに溶解し、次いでエチルエーテル中の1 N塩酸21 mlを加えることにより、この物質を塩化する。エチルエーテルの添加後、得られる析出物をろ取し、エチルエーテルで洗浄し、次いで乾燥する。塩酸塩の形態にある5.4 gの黄色粉末を回収する。

収率：88%

融点：198

【0163】

40

実施例 95 ~ 117

上記の製造例に記載の方法を実施して、触媒として10% Pd/Cの存在下に、式 Iaの化合物のニトロ官能基を、シクロヘキセンで還元することにより、以下の表VIIに記載の化合物を合成する。

【0164】

50

表VII
【表7】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	塩	融点または 質量分析 (MH ⁺)
95	OMe	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	90	HCl, 0.45H ₂ O	209°C
96	OMe	cPr	OMe	NH ₂	95	HCl, 0.15H ₂ O	191°C
97	CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	91	HCl	194°C
98	OCH ₂ CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	182°C
99	OCH ₂ CONH ₂	Me	OMe	NH ₂	87	HCl	MH ⁺ =354.1
100	O(CH ₂) ₂ OH	Me	OMe	NH ₂	89	HCl, 0.5H ₂ O	205°C
101	OMe	Me	H	NH ₂	86	HCl, 0.2H ₂ O	221°C
102	CONHEt	Me	OMe	NH ₂	72	HCl, 0.45H ₂ O	221°C
103	CONHCH ₂ CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	91	HCl, 1.05H ₂ O	196°C
104	OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	87	0.4H ₂ O	297°C
105	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	NH ₂	95	-	172°C
106	OMe	Me	NH ₂	OMe	82	HCl	209°C
107	CO ₂ Et	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	86	-	180°C
108	CO ₂ Et	Me	NH ₂	OMe	85	-	162°C
109	CO ₂ Et	CF ₃	OMe	NH ₂	81	-	75°C
110	CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	89	-	143°C
111	NHCOPh-4-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	72	HCl	275°C
112	NHCOPh-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	77	HCl, 0.4H ₂ O	209°C
113	NHCOPh(3-OMe)+NH ₂	Me	OMe	NH ₂	82	2HCl, 1H ₂ O	178°C
114	NHAc	Me	OMe	NH ₂	57	HCl, 0.35H ₂ O	253°C
115	N(Me)COPh-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	98	HCl	113°C
116	N(Me)COPh-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	99	-	91°C
117	N(BOC)COPh-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	98	-	82°C

【0165】

実施例 118

(4-アミノ-3-メトキシフェニル)[1-[(2-クロロベンジル)オキシ]-2-メチルインドリジン-3-イル]メタノン 塩酸塩

メタノール5 mlおよびジクロロメタン10 ml中の[1-[(2-クロロベンジル)オキシ]-2-メチルインドリジン-3-イル](3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン470 mg (1.04 mmol)に、10% Pd/C 47 mg、次いでヒドラジン水和物253 μl (5.21 mmol)を加え、媒体を室温で終夜撹拌する。反応媒体をタルクでろ過し、触媒をメタノールで洗浄する。

ろ液を減圧下に濃縮する。残渣を酢酸エチル中に採取し、有機相を食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。460 mgの黄色粉末を回収する。

上記で得られた粉末を酢酸エチルおよびメタノールの混液に溶解し、次いでエチルエー

10

20

30

40

50

テル中の1 N塩酸1.25ml (1.2当量)を加えることによりこの物質を塩化する。エチルエーテルの添加後、得られる析出物をろ過し、エチルエーテルで洗浄し、次いで乾燥する。塩酸塩 $0.65\text{H}_2\text{O}$ の形態にある440 mgの黄色粉末を回収する。

収率：90%

融点：177

【 0 1 6 6 】

実施例 119 ~ 140

実施例 118に記載の製造に従った方法を実施して、触媒として10% Pd/Cの存在下に、式 Iaの化合物のニトロ官能基をヒドラジン水和物で還元することにより、以下の表VIIIに記載の化合物を合成する。

【 0 1 6 7 】

表VIII

【表 8】

実施例	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	塩	融点または 質量分析(MH ⁺)
119	CO	OBn	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	94	HCl, 0.2H ₂ O	207°C
120	CO	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	Me	OMe	NH ₂	31	2HCl, 2H ₂ O	246°C
121	CO	OBn-4-Cl	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	177°C
122	CO	OBn-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	95	HCl	181°C
123	CO	OBn-4-OMe	Me	OMe	NH ₂	99	HCl, 0.3H ₂ O	128°C
124	CO	OBn-2-OMe	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	164°C
125	CO	OBn-3-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	75	HCl	185°C
126	CO	OBn-4-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	93	HCl, 1H ₂ O	160°C
127	CO	OBn-3-Cl	Me	OMe	NH ₂	96	HCl	175°C
128	CO	N(Me)Bn	Me	OMe	NH ₂	78	HCl, 1.6H ₂ O	114°C
129	CO	NHBOC	Me	OMe	NH ₂	95	塩基	MH ⁺ = 396.4
130	CO	NHMe	Me	OMe	NH ₂	88	HCl, 1.15H ₂ O	210°C
131	CO	NHSO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	83	HCl	228°C

【 0 1 6 8 】

10

20

30

40

【表 8 - 1】

実施例	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	塩	融点または 質量分析 (MH ⁺)
132	CO	OMe	Me	NH ₂	CO ₂ Me	72	-	135°C
133	SO ₂	OMe	Me	H	NH ₂	66	-	157°C
134	SO ₂	OMe	Me	NH ₂	H	45	-	137°C
135	CO	OCH ₂ cPr	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	181°C
136	CO	OiBu	Me	OMe	NH ₂	60	HCl	103°C
137	CO	NMe ₂	Me	OMe	NH ₂	80	2HCl, 0.2H ₂ O	171°C
138	CO	OBn-2-CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	98	HCl, 0.5H ₂ O	185°C
139	CO	NHBn-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	72	HCl	186°C
140	CO	N(Me)Bn-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	95	HCl, 1.5H ₂ O	161°C

10

20

30

40

【0169】

実施例 141

4-クロロ-N-[3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド9 ml中の4-クロロ-N-[3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]ベンズアミド384 mg (0.83 mmol)および酸化白金115 mgの混合物を、5パールの水素下で室温で24時間攪拌し、次いでタルクでろ過する。ろ液を減圧下

50

に濃縮する。

この生成物をトルエン/アセトン(9/1～8/2)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。エチルエーテル中の1 N塩酸1 mlを、ジクロロメタン5 mlおよびメタノール5 mlに懸濁した得られた黄色粉末に加える。得られる析出物をろ取し、アセトンで洗浄し、次いでメタノール2 mlおよび水40 mlに溶解させる。このようにして得られた塩酸塩を凍結乾燥する。162 mgのオレンジ色の粉末を得る。

収率：50%

融点：191

【0170】

実施例 142

[1-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルインドリジン-3-イル](3-メトキシ-4-ニトロフェニル)メタノン

ジオキササン6 mlに溶解した実施例 79の化合物、2-[3-(3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イル]オキシ酢酸エチル420 mg (1.02 mmol)に、1 N水酸化ナトリウム1.52 mlを加え、媒体を室温で6時間攪拌する。反応媒体を水および酢酸エチルに注ぐ。沈降後に有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。340 mgのオレンジ色の粉末を得、その粉末を更なる精製をせずに、引き続きニトロ還元工程で用いる。

収率：90%

融点：142

【0171】

実施例 143

4-[(1-メトキシ-2-メチル-3-インドリジニル)カルボニル]安息香酸のナトリウム塩

メタノール15 mlに加えたジオキササン15 ml中の溶液状態の実施例 8の化合物、メチル 4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]ベンゾエート720 mg (2.23 mmol)に、1 N水酸化ナトリウム2.45 mlを加え、媒体を室温で終夜攪拌する。反応媒体を減圧下に濃縮する。残渣を水中に採取し、エチルエーテルで洗浄し、沈降後分離する。水相を1 N塩酸で酸性化し、ジクロロメタンで抽出する。

有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。700 mgのオレンジ色の粉末を得、その粉末をメタノール20 mlに懸濁し、次いで1当量の1 N水酸化ナトリウムを加える。得られた溶液を減圧下に濃縮する。残渣をアセトンから結晶化する。生成物をろ取し、アセトン次いでエチルエーテルで洗浄し、乾燥して680 mgの黄色粉末を得る。

収率(Na塩)：92%

融点 > 400

【0172】

実施例 144～157

実施例 143に記載の方法に従った方法を実施して、式 I dの化合物のエステル官能基のけん化により、以下の表IXに記載の化合物を合成する。

【0173】

表IX

10

20

30

40

【表 9】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	塩	融点
144	OMe	Me	CO ₂ H	H	76	Na	218°C
145	OMe	Me	NO ₂	CO ₂ H	85	Na	265°C
146	OMe	Me	NH ₂	CO ₂ H	77	Na	315°C
147	OBn-3-OMe	Me	H	CO ₂ H	81	Na, 0.7H ₂ O	268°C
148	OMe	Me	OMe	CO ₂ H	87	Na, 1H ₂ O	235°C
149	OMe	Me	H	CH ₂ CO ₂ H	91	Na, 0.7H ₂ O	248°C
150	OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	98	Na, 1H ₂ O	258°C
151	OMe	Me	CO ₂ H	NO ₂	83	Na, 0.95H ₂ O	164°C
152	OMe	Me	CO ₂ H	OMe	92	Na, 0.65H ₂ O	318°C
153	H	Me	CO ₂ H	NH ₂	95	Na, 1.3H ₂ O	300°C
154	OMe	cPr	CO ₂ H	NH ₂	100	Na, 1.75H ₂ O	249°C
155	N(Me)COPh-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	77	Na, 3.2 H ₂ O	230°C
156	NHBn-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	83	Na, 1.15H ₂ O	164°C
157	N(Me)Bn-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	78	Na, 1.2H ₂ O	211°C

10

20

【0174】

実施例 158

2-アミノ-5-([1-[3-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)安息香酸

ジオキサン40 mlおよびメタノール20 ml中の、懸濁状態のメチル 5-([1-[3-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチルインドリジン-3-イル]カルボニル)-2-[2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ベンゾエート3.31 g (6.0 mmol)に、水酸化ナトリウム溶液(2 N) 6.6 mlを加える。反応媒体を還流下に2.5時間加熱し、次いで室温に戻して減圧下に濃縮する。得られた残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液中に採取し、酢酸エチルで抽出する。傾瀉る過後、水相を1モル塩酸で酸性化する。得られる析出物をろ取りし、十分に水洗し、真空乾燥する。2.4 gの黄色粉末を得る。

30

収率：90%

融点：290

Na塩、1水和物：融点：265

【0175】

実施例 159~174

上記の方法に従った方法を実施して、R₃およびR₄のメチルエステルおよびトリフルオロアセトアミドを水酸化ナトリウムで加水分解することにより、以下の表Xに記載されている、Aが-CO-を表す式Iの化合物を合成した。

40

【0176】

表X

【表 10】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	塩	融点 (°C)
159	NHCOPh-2,3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	75	Na, 3.0 H ₂ O	236°C
160	NHCOPh-2,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	77	Na, 2.5 H ₂ O	265°C
161	NHCOPh-3,4-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	79	Na, 2.0 H ₂ O	331°C
162	NHCOPh-3,4,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	92	Na, 1.5 H ₂ O	349°C
163	NHCOPh-3,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	71	Na, 2.0 H ₂ O	293°C
164	NHCOPh-(3-OMe)4-Me	Me	CO ₂ H	NH ₂	78	Na, 1.0 H ₂ O	277°C
165	NHCOPh-3,4-メチレンジオキシ	Me	CO ₂ H	NH ₂	94	Na, 1.8 H ₂ O	>400°C
166	NHCOPh(4-Cl)-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	67	Na, 3.0 H ₂ O	320°C
167	NHCOPh(4-F)3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	72	Na, 2.25 H ₂ O	276°C
168	NHCOPh(4-Cl)2.5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	82	Na, 2.5 H ₂ O	280°C
169	NHCO-5-インドリル	Me	CO ₂ H	NH ₂	86	Na, 2.8 H ₂ O	296°C
170	NHCOPh(3-OMe)4-CO ₂ H	Me	CO ₂ H	NH ₂	74	2Na, 2.5 H ₂ O	323°C
171	NHCOPh-3-OCF ₃	Me	CO ₂ H	NH ₂	76	Na, 1.5 H ₂ O	321°C
172	NHCOPh-2,4,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	53	Na, 2.5 H ₂ O	272°C
173	NHSO ₃ Ph-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	50	Na, 2 H ₂ O	238°C
174	NHCONHPh-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	75	Na, 1.2 H ₂ O	378°C

【 0 1 7 7 】

実施例 175

3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボン酸

ジオキサン30 ml中の溶液状態のエチル 3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチル

10

20

30

40

50

-1-インドリジンカルボキシレート2.1 g (5.96 mmol)に、2 N水酸化ナトリウム30 mlを加え、媒体を還流下に20時間加熱する。反応媒体を減圧下に濃縮する。

残渣を水中に採取し、エチルエーテルで洗浄し、沈降後分離する。硫酸水素カリウムの10%水溶液で水相をpH 6.5酸性化し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。1.8 gの黄色粉末を得る。

収率：93%

次いで、この化合物の2つの塩を調製する：

ナトリウム塩、1水和物、融点：224 ；

塩酸塩、融点：213

【0178】

実施例 176～185

上記の製法に従った方法を実施して、水酸化ナトリウムを用いる、Aが基-CO-を表す式I dの化合物の置換基R₁に含まれるエステル官能基のけん化により、以下の表XIに記載の化合物を合成する。

【0179】

表 XI

【表11】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	塩	融点 (°C)
176	OCH ₂ CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	91	-	227°C
177	CONHCH ₂ CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	90	Na, 0.95H ₂ O	297°C
178	OBn-3-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	84	Na, 1.25H ₂ O	207°C
179	OBn-4-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	76	Na, 0.7H ₂ O	216°C
180	CO ₂ H	C ₆ H ₅	3-OMe	4-NH ₂	84	Na, 1.25H ₂ O	305°C
181	OBn-2-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	100	Na, 1.5H ₂ O	分解 174 330°C
182	CO ₂ H	CF ₃	3-OMe	4-NH ₂	87	Na, 1H ₂ O	254°C
183	CO ₂ H	H	3-OMe	4-NH ₂	90	Na, 1.9H ₂ O	225°C
184	CO ₂ H	Me	3-NH ₂	4-OMe	91	Na, 1H ₂ O	225°C
185	NHCOPh-4-CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	48	HCl	256°C

【0180】

実施例 186

3-(4-カルボキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボン酸の2ナトリウム塩

ジオキサソラン20 mlに加えたエタノール20 ml中の、溶液状態のエチル 3-[4-(メトキシカルボニル)ベンゾイル]-2-メチルインドリジン-1-イルカルボキシレート910 mg (2.49 mmol)に、1 N水酸化ナトリウム7.47 mlを加え、媒体を還流下に6時間加熱する。反応媒体を減圧下に濃縮する。残渣を水中に採取し、エチルエーテルで洗浄し、沈降後分離する。水相を1 N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。650 mgの黄色粉末を得、その粉末をメタノール20 mlに懸濁し、次いで1 N水酸化ナトリウム4.02 ml (2当量)を加える。

得られた溶液を減圧下に濃縮する。残渣をアセトンから結晶化する。生成物をろ取り、アセトン次いでエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。700 mgの黄色粉末を得る。

収率、2ナトリウム塩、2水和物：81%

融点：> 400

【0181】

実施例 187～191

実施例 186に記載の方法を実施して、1 N水酸化ナトリウムを用いる、Aが基-CO-を表す式Iの化合物の置換基R₁およびR₄に含まれるエステル官能基のけん化により、以下の表XIIに記載の化合物を合成する。

【0182】

表 XII

10

20

30

40

50

【表 1 2】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	収率 (%)	塩	融点 (°C)
187	OCH ₂ CO ₂ H	Me	H	CO ₂ H	90	2Na, 2H ₂ O	>400°C
188	CO ₂ H	Me	OMe	CO ₂ H	96	2Na, 1.5H ₂ O	323°C
189	CO ₂ H	Me	CO ₂ H	NH ₂	82	2Na, 1.9H ₂ O	336°C
190	CO ₂ H	Me	CO ₂ H	NO ₂	96	2Na, 2.5H ₂ O	321°C
191	CO ₂ H	Me	CO ₂ H	OMe	66	2Na, 1.4H ₂ O	310°C

10

【 0 1 8 3 】

実施例 192

(4-[[3-(ジブチルアミノ)プロピル]アミノ]-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン 塩酸塩

テトラヒドロフラン5 mlに溶解した実施例 94に記載した化合物、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン700 mg (2.25 mmol)を、テトラヒドロフラン5 ml中のカリウムtert-ブトキシド278.4 mg (2.25 mmol)に加え、媒体を室温で15分間攪拌する。

次いで、テトラヒドロフラン5 ml中の塩化ジブチルアミノプロピル510.5 mg (2.48 mmol)を加え、媒体を還流下に終夜加熱する。

20

反応媒体を冷却し、水に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出する。沈降後に有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

【 0 1 8 4 】

この生成物をジクロロメタン/アセトン混液(9/1)次いで(1/1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。

700 mgのオレンジ色の樹脂を得、その樹脂をエチルエーテル中で、1当量のエチルエーテル中の1 N塩酸の添加により塩化する。

得られた結晶をろ取り、エチルエーテルで洗浄して乾燥する。塩酸塩、1.25H₂Oの形態にあるオレンジ色の粉末を得る。

30

収率：65%

融点：51

【 0 1 8 5 】

実施例 193

[3-メトキシ-4-(メチルアミノ)フェニル](1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン 塩酸塩

実施例 192に記載したのと同じ方法により、ヨウ化メチルを用いる(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノンのアルキル化により、この化合物を得る。黄色粉末を得る。

収率：45%

40

融点：172

【 0 1 8 6 】

実施例 194

(4-[[3-(ジブチルアミノ)プロピル]アミノ]-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)メタノン 二塩酸塩

実施例 192に記載したのと同じ方法により、塩化ジブチルアミノプロピルを用いる実施例 95の化合物、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)メタノンのアルキル化により得る。オレンジ色の粉末を得る (2塩酸塩：1.3H₂O)。

収率：37%

融点：158

50

【 0 1 8 7 】

実施例 195

エチル 2-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート

実施例 192に記載したのと同じ方法により、プロモ酢酸エチルを用いる実施例 94の化合物、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノンのアルキル化により、この化合物を得る。黄色粉末を得る。

収率：60.5%

融点：125

【 0 1 8 8 】

実施例 196

2-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]酢酸

エタノール10 ml中の溶液状態の実施例 195で得られた化合物、エチル 2-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート1 g (2.52 mmol)に、1 N水酸化ナトリウム3.15 mlを加え、媒体をt室温で終夜攪拌する。反応媒体を減圧下に濃縮する。残渣を水中に採取し、エチルエーテルで洗浄し、沈降後分離する。水相を1 N塩酸で中和する。形成した析出物をろ取りし、水洗し、乾燥し、次いでエチルエーテル中に採取し、ろ過して乾燥する。黄色粉末を得る。

収率：48.5%

融点：196

【 0 1 8 9 】

実施例 197

エチル 2-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート

実施例 192に記載の方法に従って、プロモ酢酸エチルを用いる実施例 95の化合物、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)メタノンのアルキル化により、この化合物を得る。黄色粉末を得る。

収率：78%

融点：132

【 0 1 9 0 】

実施例 198

2-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]酢酸

実施例 196の化合物と同じ方法に従って、1 N水酸化ナトリウムを用いる実施例 197の化合物、エチル 2-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテートのけん化により得る。黄色粉末を得る。

収率：80%

融点：206

【 0 1 9 1 】

実施例 199

3-(ジブチルアミノ)-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]プロパンアミド 塩酸塩

5 に冷却したジクロロメタン20 ml中の実施例 94の化合物、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン2.5 g (8.06 mmol)に、トリエチルアミン2.5 ml (17.7 mmol)、引き続きジクロロメタン10 ml中の溶液状態の塩化3-クロロプロピオニル846 μl (8.86 mmol)を加え、媒体を室温で3時間攪拌する。反応媒体を、水次いで食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

【 0 1 9 2 】

得られた残渣をエタノール40 mlに溶解し、ジブチルアミン1.7 g (13.2 mmol)を加え、

10

20

30

40

50

次いで媒体を還流下に7時間加熱する。反応媒体を減圧下に濃縮する。この生成物をジクロロメタン/メタノール混液(98:2)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。2.6 gの物質を得、その物質をエチルエーテル中の1 N塩酸を添加することにより塩化する。黄色粉末を得る(塩酸塩、0.25H₂O)。

収率: 65%

融点: 82

【0193】

実施例 200

3-(ジブチルアミノ)-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]プロパンアミド 塩酸塩

10

実施例 199に記載したものと同一方法に従って、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)メタノンの塩化3-クロロプロピオニルを用いるアシル化により、引き続きジブチルアミンを用いるアミノ化により、この化合物を得る。黄色粉末を得る(塩酸塩、半水和物)。

収率: 52%

融点: 190

【0194】

実施例 201

N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]アセトアミド

20

実施例 199に記載したものと同一方法に従って、塩化アセチルを用いる実施例 94の化合物、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノンのアシル化により、この化合物を得る。この生成物をジクロロメタン/メタノール混液(99:1)で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製する。黄色粉末を得る(0.3H₂O)。

収率: 73%

融点: 180

【0195】

実施例 202

エチル 2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニルカルバメート

30

実施例 199に記載したものと同一方法に従って、クロロギ酸エチルを用いる(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノンのアシル化により、この化合物を得る。この生成物をジクロロメタンで溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製する。黄色粉末を得る。

収率: 41%

融点: 140

【0196】

実施例 203

エチル 2-[[3-(ジブチルアミノ)プロパノイル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート 塩酸塩

40

ジメチルホルムアミド10 ml中の溶液状態の実施例 199の化合物、3-(ジブチルアミノ-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]プロパンアミド1 g (2.03 mmol)を、ジメチルホルムアミド10 ml中の水素化ナトリウム(油中60%分散体) 89.1 mg (2.23 mmol)に滴下し、次いで媒体を室温で1時間攪拌する。次いで、プロモ酢酸エチル247 μl (2.23 mmol)を加え、媒体を室温で終夜攪拌する。

【0197】

反応媒体を水および酢酸エチルに注ぐ。沈降後に有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。この生成物をジクロロメタン/メタノール混液(97:3)で溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーで精製する。850 mgの油が得られ

50

、その油をエチルエーテルに溶解し、1当量のエチルエーテル中の1 N塩酸の添加により塩化する。黄色結晶を得る(塩酸塩、水和物)。

収率：72%

融点：67

【0198】

実施例 204

2-[[3-(ジブチルアミノ)プロパノイル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]酢酸の塩酸塩

エタノール5 ml中の溶液状態の実施例 203で得られたエチル 2-[[3-(ジブチルアミノ)プロパノイル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート340 mg (0.586 mmol)に、1 N水酸化ナトリウム586 μ lを加え、媒体を室温で終夜攪拌する。反応媒体を減圧下に濃縮する。残渣を水中に採取し、エチルエーテルで洗浄し、沈降後分離する。水相を1 N塩酸で中和し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

この生成物をジクロロメタン/メタノール混液(8:2)で溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーで精製する。230 mgの油を得、その油を酢酸エチルに溶解し、1当量のエチルエーテル中の1 N塩酸の添加により塩化する。黄色粉末を得る(塩酸塩、 $0.6H_2O$)。

収率：71%

融点：151

【0199】

実施例 205

エチル 2-[[3-(ジブチルアミノ)プロパノイル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニル-3-インドリジニル)カルボニル]アニリノ]アセテート 塩酸塩

実施例 203に記載の方法に従って、プロモ酢酸エチルを用いる実施例 200の化合物、3-(ジブチルアミノ)-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]プロパンアミドのアルキル化により得る。エチルエーテル中の1 N塩酸を用いる塩化後に、黄色粉末(塩酸塩)を得る。

収率：55%

融点：64

【0200】

実施例 206

2-[[3-(ジブチルアミノ)プロパノイル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]酢酸の塩酸塩

実施例 204のものと同じ方法に従って、1 N水酸化ナトリウムを用いる実施例 205の化合物、エチル 2-[[3-(ジブチルアミノ)プロパノイル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテートのけん化により得る。エチルエーテル中の1 N塩酸を用いる塩化後に黄色粉末を得る。

収率：75%

融点：113

【0201】

実施例 207

2-(ジブチルアミノ)-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]-1-エタンスルホンアミド 塩酸塩

ジクロロメタン15 ml中の(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノン1 g (3.22 mmol)に、トリエチルアミン471.5 μ l (3.38 mmol)、引き続きジクロロメタン5 ml中の溶液状態の塩化2-クロロエチルスルホンニル346.9 μ l (3.22 mmol)を加え、媒体を室温で終夜攪拌する。反応媒体を水次いで食塩の飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

得られた残渣をエタノール10 mlに溶解する。ジブチルアミン375 mg (2.9 mmol)を加え

10

20

30

40

50

、媒体を還流下に4時間加熱する。反応媒体を減圧下に濃縮する。この生成物をジクロロメタン/メタノール混液(98:2)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。1.18 gの物質を得、その物質をエチルエーテル中の1 N塩酸の添加により塩化する。黄色粉末を得る(塩酸塩、半水和物)。

収率: 69%

融点: 91

【0202】

実施例 208

2-(ジブチルアミノ)-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]-1-エタンスルホンアミド 塩酸塩

10

実施例 207の化合物と同じ方法に従って、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)メタノンの塩化2-クロロエチルスルホニルを用いるスルホン化により、引き続きジブチルアミンを用いるアミノ化によりこの化合物を得る。黄色粉末を得る(塩酸塩、半水和物)。

収率: 63%

融点: 111

【0203】

実施例 209

N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]メタンスルホンアミド

20

実施例 207の化合物と同じ方法に従って、塩化メタンスルホニルを用いる(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)メタノンのスルホン化により得る。この生成物をトルエン/酢酸エチル混液(7:3)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色粉末を得る。

収率: 67%

融点: 165

【0204】

実施例 210

エチル 3-[3-メトキシ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルインドリジン-1-イルカルボキシレート

30

実施例 207に記載したものと同一方法に従って、塩化メタンスルホニルを用いる実施例 97の化合物、エチル 3-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)-2-メチルインドリジン-1-イルカルボキシレートのスルホン化により、この化合物を得る。この生成物をトルエン/酢酸エチル混液(8:2)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色粉末を得る。

収率: 57%

融点: 178

【0205】

実施例 211

3-[3-メトキシ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルインドリジン-1-イルカルボン酸のナトリウム塩

40

ジオキサン7 mlに加えた水7 ml中のエチル 3-[3-メトキシ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルインドリジン-1-イルカルボキシレート290 mg (0.675 mmol)に、水酸価ナトリウム1 mlを加え、媒体を還流下に6時間加熱する。

媒体を冷却し、水に注ぎ、硫酸水素カリウムの水溶液で中和し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

220 mgの黄色粉末を得る。水中のこの物質の懸濁液への1当量の1 N水酸化ナトリウムの添加および溶解が得られるまでの室温での攪拌により、この物質を塩化する。

次いで、得られた溶液を凍結乾燥する。黄色の凍結乾燥した物質を回収する(Na塩、1.8 5H₂O)。

50

収率：81%

質量分析 (ES+ モード) $MH^+ = 403.2$

【0206】

実施例 212

2-[[[2-(ジブチルアミノ)エチル]スルホニル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]酢酸の塩酸塩

工程A

ベンジル 2-[[[2-(ジブチルアミノ)エチル]スルホニル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート

ジメチルホルムアミド10 ml中の溶液状態の実施例 207の化合物、2-(ジブチルアミノ)-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]-1-エタンスルホンアミド400 mg (0.755 mmol)に、炭酸カリウム125 mg (0.906 mmol)、次いでベンジル プロモアセテート142 μ l (0.906 mmol)を加え、媒体を60 で1時間加熱する。反応媒体を水および酢酸エチルに注ぐ。

10

沈降後に有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。

この生成物をジクロロメタン/メタノール混液(98:2)で溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーで精製する。440 mgの油を得、その油を直接次の工程で用いる。

収率：86%

【0207】

工程B

20

10% Pd/C 100 mgの存在下に、エタノール5 ml中のベンジル 2-[[[2-(ジブチルアミノ)エチル]スルホニル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート430 mg (0.634 mmol)に、シクロヘキセン1.3 ml (12.7 mmol)を加え、媒体を還流下に3時間加熱する。反応媒体を冷却する。結晶をろ取し、ろ液を減圧下に濃縮する。

この生成物をジクロロメタン/メタノール混液(9:1)で溶出するシリカカラムフラッシュクロマトグラフィーで精製する。250 mgの油を得、その油を酢酸エチルに溶解し、1当量のエチルエーテル中の1 N塩酸の添加により塩化する。オレンジ色の粉末を得る(塩酸塩、2水和物)。

収率：67%

30

融点：85

【0208】

実施例 213

ベンジル 2-[[[2-(ジブチルアミノ)エチル]スルホニル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテート 塩酸塩

実施例 212工程Aと同じ方法に従って、2-(ジブチルアミノ)-N-[2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-メチルインドリジン-3-イル)カルボニル]フェニル]-1-エタンスルホンアミドのベンジル プロモアセテートを用いるアルキル化により、この化合物を得る。

エチルエーテル中の1 N塩酸を用いる塩化後に、黄色粉末(塩酸塩、半水和物)を得る。

収率：55%

40

融点：95

【0209】

実施例 214

2-[[[2-(ジブチルアミノ)エチル]スルホニル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]酢酸の塩酸塩

実施例 212工程Bと同じ方法に従って、実施例 213の化合物、ベンジル 2-[[[2-(ジブチルアミノ)エチル]スルホニル]-2-メトキシ-4-[(1-メトキシ-2-フェニルインドリジン-3-イル)カルボニル]アニリノ]アセテートを、エタノール中、Pd/Cの存在下に、シクロヘキセンを用いる水素添加により、この化合物を得る。エチルエーテル中の1 N塩酸を用いる塩化後に、黄色粉末(塩酸塩、 $1.5H_2O$)を得る。

50

収率：75%

融点：113

【0210】

実施例 215

近接シンチレーション法による精製レセプター-FGF R IIIcに対する¹²⁵I-b-FGFのバインディングの研究

ウェル当たり0.1%ゼラチン100 μlを用いて、NBSプレート(コーニング 3600白色固体NB S96ウェルプレート)を、37 °Cで2時間コーティングする。インキュベーションの終わりに、コーティングを取り除いてプレートをすすぎ、十分に乾燥する。バインディングバッファ(40 mMピストリスバッファ、pH 7.0) 100 μlを、プレート中に分配する。

10

【0211】

本発明の化合物の希釈物を、10 μl/ウェルの量でウェル中に分配する。次いで、そこへb-FGF (アマシャム ARM 35050) 10 μl/ウェルおよびFGF R IIIc (R&D Systems 658 FR) 10 μl/ウェルを分配する。次に、¹²⁵I-b-FGF (デュボンNEN NEX 268 -比放射能>70 μCi) 10 μl/ウェルおよびSPAビーズ(アマシャムRPQN 00019) 50 μl/ウェルをそこへ加える。プレートを数秒間揺すり、光を防いで37 °Cで60分間インキュベートする。

インキュベーションの終わりに、プレートをMIBROBETA TRILUX放射能カウンター (WALL AC-PERKINELMER)で読む。

本発明の化合物は、 10^{-6} M ~ 10^{-9} Mの間の比放射能を実証した。

【0212】

20

実施例 216

b-FGF 30 ng/mlまたはa-FGF 10 ng/mlに対するHUVECの増殖に対する式Iの化合物の効果 (PBSで50 (g/mlに調製した)フィブロネクチンの溶液200 μl/ウェルを用いて24-ウェルプレート(FALCON PRIMARIA)をコーティングする。

RPMI 1640培地 + 10% FCS + 1% グルタミン + ヘパリン-ECGF (HE)混合物中に30 000細胞/ml/ウェルの量で播種する。

37 °Cで、5% CO₂、細胞が接着するために要する時間インキュベートする。

物質および調製溶液を、最終濃度1 μMを有するDMSO/反応媒体に最終 10^{-7} Mで溶解する。

【0213】

30

5%CO₂の存在下に、37 °Cで6時間の細胞の接着後に、媒体をRPMI 1640 0.1% FCS + グルタミン + HEで置き換える。

誘導体化のために、ネガティブコントロールとして0.1%FCS、ポジティブコントロールとして0%FCSおよびコントロールとして0.1%FCS + b-FGF 30 ng/mlまたはa-FGF 10 ng/mlを用いる。次いで、インキュベーションを5%CO₂の存在下に37 °Cで24時間行う。

2日目に、細胞をPBS 1 mlおよびトリプシン200 μlですすぎ、次いでそれらを等張液(isotone)中に回復させる。カウンティングを行う(n > 9 (m))。

b-FGFまたはa-FGFにより誘導される内皮細胞の増殖のこの試験において、本発明の化合物は 10^{-5} Mと 10^{-9} Mの間の特異的活性を示した。

【0214】

40

実施例 217

インビトロでの脈管形成のモデル

チャンバースライド(バイオコートセルウェア ラットテイルI型コラーゲン、8-ウェルカルチャースライド：Becton Dickinson 354630)の各ウェルに、コラーゲン(ラットテイルI型コラーゲン：Becton Dickinson 354236)中の1/6希釈した160 μlのマトリゲル (成長因子減少マトリゲル：Becton Dickinson 356230)を分配することによりゲルを調製する。37 °Cで1時間ゲル化させる。

【0215】

ヒト静脈内皮細胞 (HUVEC ref : C-015-10C - cascade Biologics、INC)またはブタ大動脈内皮細胞 (PAEC)を、HUVECについてはEBM培地(Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 1

50

0 (g/ml、およびPAECについてはDMEM + 3% FCS + 2 mM グルタミン + 1 mM ピルビン酸ナトリウム + 1% 非必須アミノ酸(GIBCO)の400 μ l中に $15 \cdot 10^3$ 細胞/ウェルで播種する。

【0216】

本発明の物質の存在下または非存在下に、b-FGF (TEBU/Peprtech) 10 ng/mlまたはa-FGF (TEBU/Peprtech) 10 ng/mlで、37 °Cで5% CO₂の存在下に、24時間刺激する。

24時間後、4倍レンズの顕微鏡下での検査および画像解析(BIOCOM - Visiolab 2000 ソフトウェア)の前に、細胞を固定し、スライドをマッソン3色染色で染色する。

b-FGFまたはa-FGFにより誘導されるインビトロでの脈管形成試験について、本発明の化合物は、 10^{-7} Mおよび 10^{-11} Mの間の特異的活性を示した。

10

【0217】

実施例 218

マウスでの炎症性脈管形成のモデル

脈管形成は、リウマチ性関節炎、IBDのような慢性炎症性疾患の発生だけでなく、充実性腫瘍の発生にも必要である。新しい血管の形成は、病的組織の灌流だけでなく、疾患の慢性化を確立する原因であるサイトカインの移送をも許容する。

Colville-Nash P.ら(D. JPET., 1995, Vol. 274 No. 3, pp. 1463-1472)により記載されるモデルは、脈管形成の発生を調節しうる薬理学的薬剤の研究を可能にする。

【0218】

約25 gの非血族のホワイトマウスである動物に、腹腔内経路によりペントバルビタールナトリウム (60 mg/kg; Sanofi Nutrition Sante Animale)で麻酔をかける。

20

皮下に3 mlの空気を注入することにより、マウスの背中に空気嚢をつくる。

覚醒後、動物は、通常、強制給餌による処置を受け、そして嚢の中に0.5 mlのフロイントアジュバント(Sigma)と0.1% クロトン油(Sigma)の注入を受ける。

【0219】

7日後、マウスに再び麻酔をかけ、40 °Cの加熱プレート上に置く。1mlのカルミンレッド (10%ゼラチン中に5%-Aldrich Chemicals)を、テイルの静脈内に注射する。次いで、動物を4 °Cに2~3時間置く。

次いで、皮膚を除去し、56 °Cのオーブンで48時間乾燥させる。乾燥した組織を秤量し、消化バッファー(2 mM ジチオトレイトール、2 mM Na₂HPO₄、1 mM EDTA、12 U/ml パパイン) 1.8 ml中に24時間置く。

30

【0220】

次いで、染色を5 M NaOH 0.2 ml中で溶解する。皮膚を2000 gで10分間遠心分離する。上清を、0.2 μ mのセルロースアセテートメンブレン上でろ過する。ろ液を、分光光度計で、一連のカルミンレッドの較正に対して、492 nmでよむ。

2つのパラメータを調査する：肉芽腫の乾燥重量、および該組織の消化後の染色量。

結果を、平均値(± SEM)として表す。群の間の差は、分散分析、その後、参照群が「溶媒コントロール」群であるダンネットの試験(Dunnet's test)を用いて試験される。

本発明の化合物は、0.1~100 mg/kgの投与量で、経口経路により活性である。

【0221】

40

実施例 219

マウスにおけるマトリゲル脈管形成のモデル

Passanitiら(Laboratory Investigation (1992) 67 (4) pp. 519-524)により記載されるモデルは、b-FGFにより特異的に誘導される脈管形成の出現を変更させ得る薬理学的薬剤の研究を可能にする。FGF2 (Peprtech)を、4 °Cで液体の形態に保たれているマトリゲル(Beckton Dickinson)に、300 ng/mlの量で添加する。均質化後、混合物(0.5 ml)を、予め腹腔内経路によりペントバルビタールナトリウム(60 mg/kg; Sanofi Nutrition Sante Animale)で麻酔をかけた約20 gの雌のブラックマウス(C57/B16)の背中の基部に皮下注射する。

【0222】

50

動物を強制給餌により処理する。5日後、マウスを再び麻酔にかけ、背中の基部(the base of the back)の皮膚を除去する；この段階で、肉芽腫の血管新生における定量的な違いを評価し(認められたスコア；awarded scores)、肉芽腫を撮影する。次いで、その細胞充実性を定量するために、肉芽腫中のDNAのアッセイを行う。そのために、単離した肉芽腫を37 °Cにおいて終夜、コラゲナーゼ(3 mg/ml)で消化する。850 gで10分間の遠心分離後、上清を捨て、ペレットを、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂および5 mM グルコースを含むPBSバッファー1.2 ml中に再溶解する。存在するDNAの量を、キット(Cyquant-GR(登録商標)、Molecular probe)により、供給業者の使用説明書にしたがって測定する。

【0223】

結果を、平均値(± SEM)として表す。群の間の差は、分散分析、その後、参照群が「溶媒コントロール」群であるダンネットの試験を用いて試験される。 10

組織学的研究のために、肉芽腫を筋肉および皮膚と共に除去し、終夜、10%のホルムアルデヒド溶液中に固定し、パラフィン(Embedder Leica(登録商標))中に包埋する。次いで、肉芽腫をマイクロトーム(Leica)により薄く切り、マッソン3色染色で染色する。次いで、肉芽腫の新血管新生を評価する。血管新生のレベルは、0および5の値の間である。

本発明の化合物は、0.1~100 mg/kgの投与量で、経口経路により活性である。

【0224】

実施例 220

マウスにおける腫瘍脈管形成のモデル

このモデルは、腫瘍の発生により特異的に誘導される脈管形成の出現を修飾し得る薬理的薬剤の研究を可能にする。約20 gのC56/B16マウスを、腹腔内経路によりペントバルビタールナトリウム(60 mg/kg; Sanofi Nutrition Sante Animale)で麻酔にかけ、2・10⁵ 細胞/マウスでのマウスリス肺細胞の背中への皮下注射により、腫瘍を確立する。5日後、マウスを強制給餌により毎日処理する。腫瘍のサイズを21日間、1週間当たり2回測定し、腫瘍の容量を式：
$$V = \frac{1}{6}(\pi) \left(\frac{D_1}{2} \right)^2 \left(\frac{D_2}{2} \right)$$
(式中、 D_1 は最大径を表し、 D_2 は最小径を表す)を用いて計算する。 20

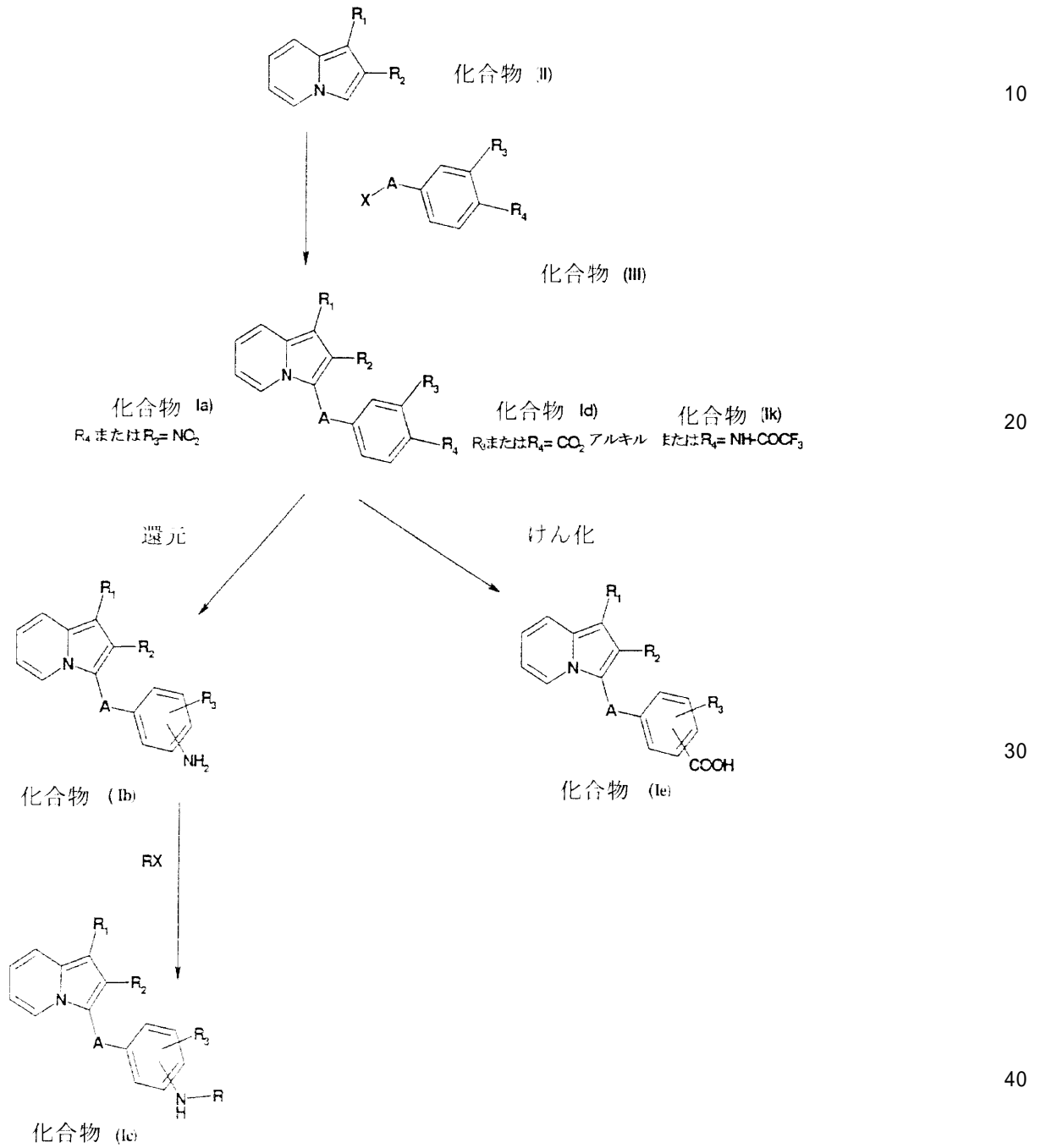
結果を、平均値(± SEM)として表す。群の間の差は、分散分析、その後、参照群が「溶媒コントロール」群であるダンネットの試験を用いて試験される。

本発明の化合物は、0.1~100 mg/kgの投与量で、経口経路により活性である。

【化 2 0】

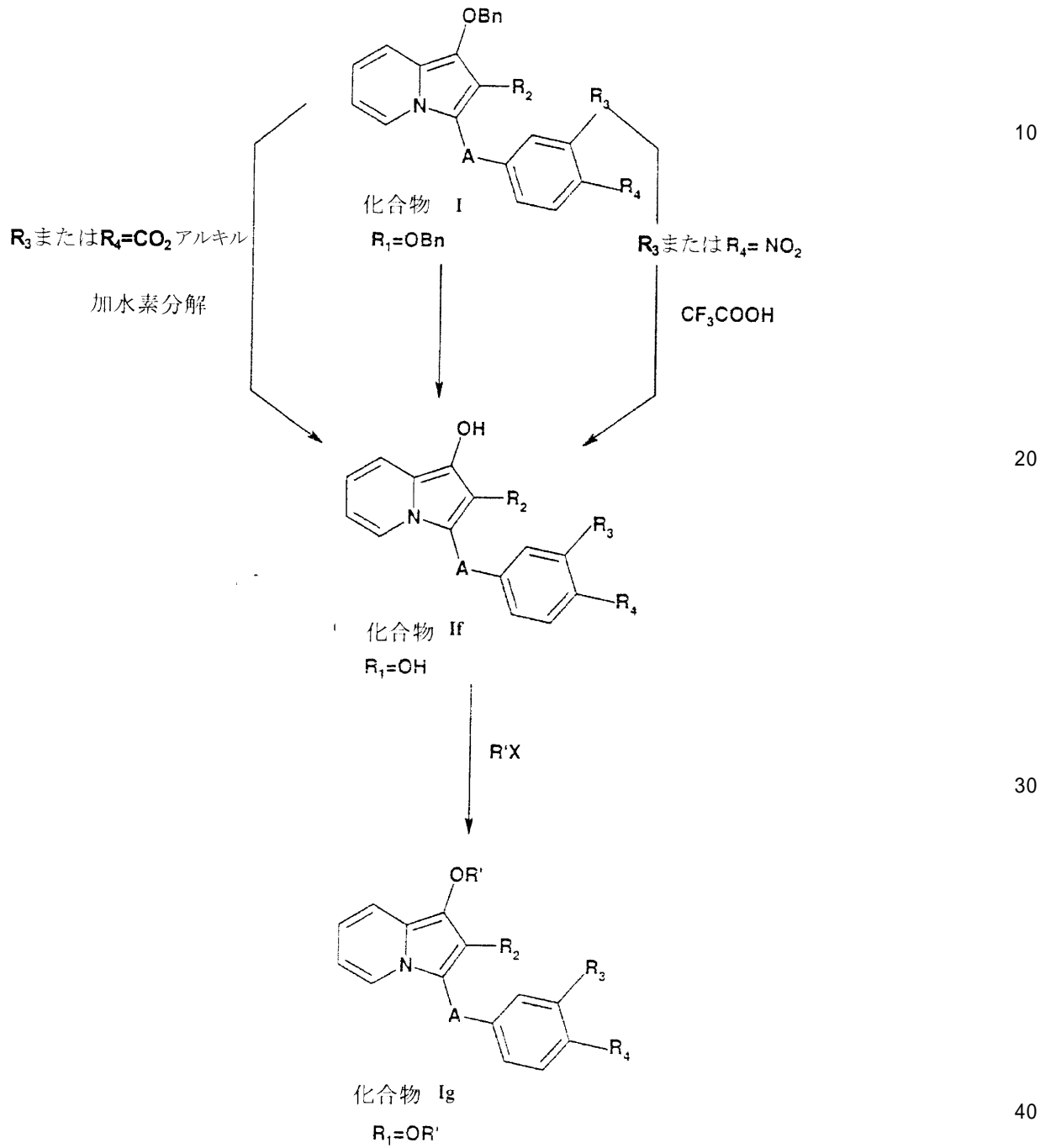
図 1

一般的な合成図式



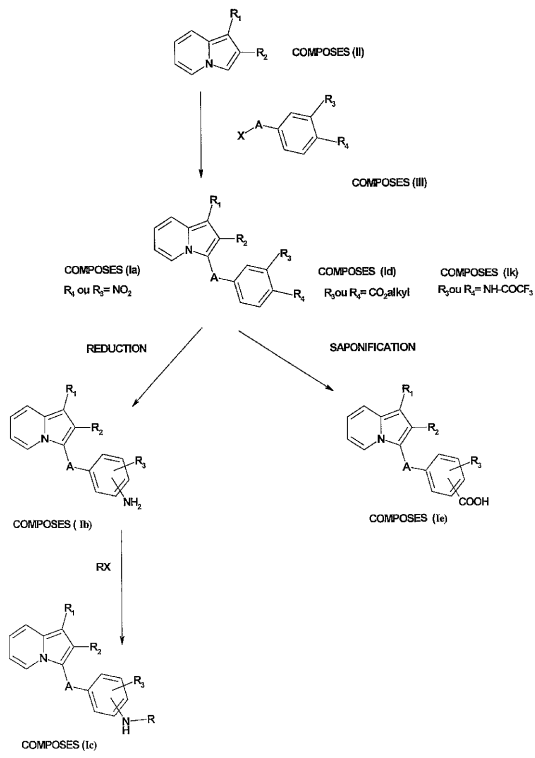
【化 2 1】

図 2



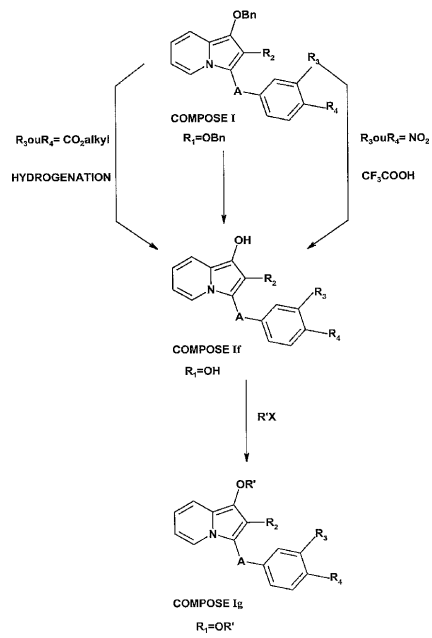
【 1 】

FIGURE 1
SCHEMA GENERAL DE SYNTHÈSE



【 2 】

FIGURE 2



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 ボーデス, マリー - フランソワ
フランス、エフ - 3 1 8 6 0 ラバーセ シュル レーゼ、インパッセ デンルー、3 6 7
- (72)発明者 ガイッコ, ナタリー
フランス、エフ - 3 1 0 0 0 トゥールーズ、クアイ デ トウニス、6 6
- (72)発明者 ハーバート, ジャン - マルク
フランス、エフ - 3 1 1 7 0 トゥーネフェウイッレ、リュ デ ラマンディアー、1 0

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 米国特許第 0 4 9 5 7 9 2 5 (U S , A)
米国特許第 0 4 9 9 4 4 7 4 (U S , A)
米国特許第 0 5 0 1 7 5 7 9 (U S , A)
Xudong Wei, et. al. , A facile one-step synthesis of aromatic indolizines by 1,3-dipolar cycloaddition of pyridinium and related heteroaromatic ylides with alkenes in the presence of TPCD [Copy4(HCrO4)2] , J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, , 1 9 9 3 年 , No.20 , 24 87-2489
Richard A. Nugent, Megan Murphy , The synthesis of indolizines: the reaction of -halo pyridinium salts with -dicarbonyl species , J. Org. Chem. , 1 9 8 7 年 , Vol.52, No.1 1 , 2206-2208
T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito , Studies of heteroaromaticity - LXIV : Characterization of pyridinium N-allylides , Tetrahedron , 1 9 7 2 年 , Volume 28, Issue 19 , 4947-4958
Tadashi Sasaki, Ken Kanematsu and Yusuke Yukimoto , The chemistry of cyanoacetylenes. Part V. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of cyanoacetylenes with N-ylides and N-imines , Journal of the Chemical Society C: Organic , 1 9 7 0 年 , No.3 , 481-485
J Pharm Biomed Anal , 1 9 8 4 年 , Vol.2, No.1 , 3-17
J. Chem. Research (S) , 1 9 8 6 年 , No.2 , 74-75

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D
CAplus/REGISTRY(STN)