

(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2006-508965

(P2006-508965A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-551895 (P2004-551895)	(71) 出願人	591002957
(86) (22) 出願日	平成15年11月6日 (2003. 11. 6)		スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ ション
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月6日 (2005. 7. 6)		SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/035588		アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940 6-0939、キング・オブ・プルシア、 スウェードランド・ロード709番
(87) 国際公開番号	W02004/043379	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成16年5月27日 (2004. 5. 27)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/424, 223	(74) 代理人	100116311
(32) 優先日	平成14年11月6日 (2002. 11. 6)		弁理士 元山 忠行
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 化学物質

(57) 【要約】

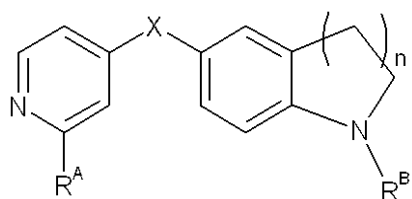
ピリジニル - ベンゾヘテロサイクリルキナーゼ阻害化合物を開示する。また、かかる化合物の製造方法および疾患の治療においてかかる化合物を用いる方法も開示する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



I

10

[ 式中、

n は 1、2 または 3 の整数であり；

$R^A$  は  $-CONHR^1$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NHCOR^1$ 、 $-NHCONHR^1$ 、 $-NHCO_2R^1$ 、 $-NH SO_2R^1$  または  $-NH SO_2NHR^1$  であり；

$R^1$  は水素または置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - またはヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 基であり、

該置換されていてもよい  $R^1$  基はハロゲン、 $-R^{1a}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-SO_2R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、シアノ、ニトロ、 $-COR^{1c}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-NR^{1b}COR^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1b}SO_2R^{1c}$ 、および  $-SO_2NR^{1a}R^{1b}$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、

$R^{1a}$  は水素、または置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、またはヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 基であり、

$R^{1b}$  は水素または非置換  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

$R^{1c}$  は置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、またはヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 基であり、

該置換されていてもよい  $R^{1a}$  基および  $R^{1c}$  基は各々独立して  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$  アルキル、 $-CON(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)C_1 - C_4$  アルキル、 $-C(O)C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、および  $-NHS(O)_2(C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい (ここ

50

で、該  $C_1 - C_4$  アルキルは置換  $C_1 - C_4$  アルキルである)、または

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N および NO から選択される 1 つまたはそれ以上の付加的ヘテロ原子部分を含有し、  
 該置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環を形成し、  
 該置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環は  $C_1 - C_4$  アルキル、  
 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  ハロアルキル、ハロゲン、  
 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$  アルキル、 $-CON(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 $-CONH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)C_1 - C_4$  アルキル、 $-C(O)C_1 - C_4$  ハロアルキル、  
 $-OC(O)C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 および  $-NHS(O)_2(C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、  
 (ここで、該  $C_1 - C_4$  アルキルは非置換  $C_1 - C_4$  アルキルである)、

X は  $NR^2$ 、O、S、SO または SO<sub>2</sub> であり、

$R^2$  は水素、または置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、  
 アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - またはヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 基であり、

該置換されていてもよい  $R^2$  基はハロゲン、 $-R^{2a}$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2c}$ 、  
 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、シアノ、ニトロ、 $-COR^{2c}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-NR^{2b}COR^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、  
 $-NR^{2b}SO_2R^{2c}$ 、および  $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、

$R^{2a}$  は水素、または置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、  
 アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、  
 ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、  
 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、  
 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、またはヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 基であり、

$R^{2b}$  は水素または非置換  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

$R^{2c}$  は置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、  
 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、  
 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、  
 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、またはヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 基であり、

該置換されていてもよい  $R^{2a}$  基および  $R^{2c}$  基は各々独立して  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$  アルキル、 $-CON(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 $-CONH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH C(O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)C_1 - C_4$  アルキル、 $-C(O)C_1 - C_4$  ハロアルキル、  
 $-OC(O)C_1 - C_4$  アルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 および  $-NHS(O)_2(C_1 - C_4 \text{ ハロアルキル})$

)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい(ここで、該 $C_1 - C_4$ アルキルは非置換 $C_1 - C_4$ アルキルである)、または

$R^{2a}$ および $R^{2b}$ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NおよびN-Oから選択される1つまたはそれ以上の付加的ヘテロ原子部分を含含有していてもよい置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環を形成しており、該置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル)( $C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキル)、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $-CON(C_1 - C_4$ アルキル)( $C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH$  10  
2、 $-NHC(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NHS(O)_2(C_1 - C_4$ アルキル)、および $-NHS(O)_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく(ここで、該 $C_1 - C_4$ アルキルは非置換 $C_1 - C_4$ アルキルである)、

$R^B$ は $-CONHR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-COC(R^4R^5)R^3$ であり、

$R^3$ は水素、または置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール- $C_1 - C_4$ アルキル-もしくはヘテロアリール- $C_1 - C_4$ アルキル-基で 20  
あり、

該置換されていてもよい $R^3$ 基はハロゲン、 $-R^{3a}$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-SR^{3a}$ 、 $-SO_2R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、シアノ、ニトロ、 $-COR^{3c}$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-NR^{3b}COR^{3a}$ 、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $-NR^{3b}SO_2R^{3c}$ 、および $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$ から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、

$R^{3a}$ は水素、または置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール- $C_1 - C_4$ アルキル-、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_1 - C_4$ アルキル-、ヘテロアリール- $C_1 - C_4$ アルキル-、ヘテロサイクリル- $C_1 - C_4$ アルキル-、アリール- $C_2 - C_4$ アルケニル-、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_2 - C_4$ アルケニル-、ヘテロアリール- $C_2 - C_4$ アルケニル-、ヘテロサイクリル- $C_2 - C_4$ アルケニル-、アリール- $C_2 - C_4$ アルキニル-、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_2 - C_4$ アルキニル-、ヘテロアリール- $C_2 - C_4$ アルキニル-、またはヘテロサイクリル- $C_2 - C_4$ アルキニル-基であり、 30

$R^{3b}$ は水素または非置換 $C_1 - C_4$ アルキルであり、

$R^{3c}$ は置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール- $C_1 - C_4$ アルキル-、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_1 - C_4$ アルキル-、ヘテロアリール- $C_1 - C_4$ アルキル-、ヘテロサイクリル- $C_1 - C_4$ アルキル-、アリール- $C_2 - C_4$ アルケニル-、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_2 - C_4$ アルケニル-、ヘテロアリール- $C_2 - C_4$ アルケニル-、ヘテロサイクリル- $C_2 - C_4$ アルケニル-、アリール- $C_2 - C_4$ アルキニル-、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル- $C_2 - C_4$ アルキニル-、ヘテロアリール- $C_2 - C_4$ アルキニル-、またはヘテロサイクリル- $C_2 - C_4$ アルキニル-基であり、 40

該置換されていてもよい $R^{3a}$ 基および $R^{3c}$ 基は各々独立して $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル)( $C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキル)、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $-CON(C_1 - C_4$ アルキル)( $C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4$ アル 50

キル)、 $-NH S(O)_2(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、および $-NH S(O)_2(C_1 - C_4 \text{ハロアルキル})$ から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい(ここで、該 $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ は非置換 $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ である)、または

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NおよびN Oから選択される1つまたはそれ以上の付加的ヘテロ原子部分を含もっている置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環は $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-OC_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-OC_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{アルキル})(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-CON(C_1 - C_4 \text{アルキル})(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CONH(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)C_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-C(O)C_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-OC(O)C_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-OC(O)C_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-NH S(O)_2(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、および $-NH S(O)_2(C_1 - C_4 \text{ハロアルキル})$ から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく(ここで、該 $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ は非置換 $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ である)、

$R^4$ および $R^5$ は水素および非置換 $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ から独立して選択されるか、または  
 $R^4$ および $R^5$ はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい3 ~ 6員飽和炭素環を表し、該置換されていてもよい3 ~ 6員環は $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-OC_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-OC_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{アルキル})(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-CON(C_1 - C_4 \text{アルキル})(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CONH(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)C_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-C(O)C_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-OC(O)C_1 - C_4 \text{アルキル}$ 、 $-OC(O)C_1 - C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-NH S(O)_2(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、および $-NH S(O)_2(C_1 - C_4 \text{ハロアルキル})$ から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている(ここで、該 $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ は非置換 $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ である)]

で示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体。

【請求項2】

nが1または2である請求項1記載の化合物。

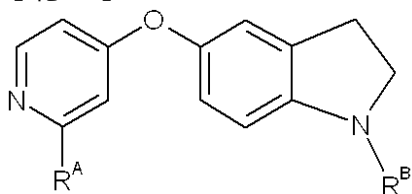
【請求項3】

XがOまたは $NR^2$ である請求項1または請求項2記載の化合物。

【請求項4】

式：

【化1】

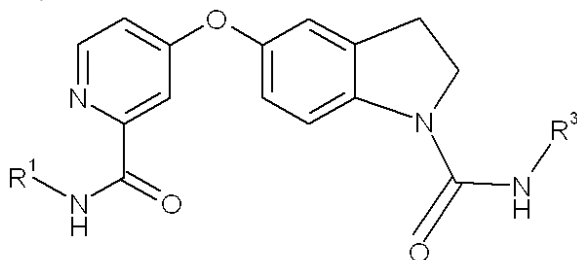


で示される請求項1記載の化合物。

【請求項5】

式：

## 【化 1】



で示される請求項 1 記載の化合物。

10

## 【請求項 6】

$R^A$  が  $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{NHCOR}^1$ 、または  $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^1$  であり、 $R^1$  が  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、またはヘテロサイクリル -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - であり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルが  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、および  $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよいが、または該アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル、またはアリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - もしくはヘテロサイクリル -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル部分が非置換であるかまたは  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキルおよびハロ

20

## 【請求項 7】

$R^B$  が  $-\text{CONHR}^3$  または  $-\text{SO}_2\text{R}^3$  であり； $R^3$  がアリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールが非置換であるかまたは  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキル、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^A$  が  $-\text{CONHR}^1$  であり、 $R^1$  が  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、またはヘテロサイクリル -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - であり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルが  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、および  $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよいが、またはアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル、または該アリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、もしくはヘテロサイクリル -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル部分が非置換であるかまたは  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、請求項 1 記載の化合物。

30

## 【請求項 9】

$R^B$  が  $-\text{CONHR}^3$  であり、 $R^3$  がアリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールが非置換であるかまたは  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキル、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、請求項 1 記載の化合物。

40

## 【請求項 10】

$R^A$  が  $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{NHCOR}^1$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^1$  であり、 $R^1$  が  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、またはヘテロサイクリル -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - であり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルが  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよいが、または該アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル、または該アリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - 、もしくはヘテロサイクリル -  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル - のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル部分が非置換であるかまたは  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、請求項 1 記載の化合物。

50

C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、または該アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリルまたは該アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル - 、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル - 、もしくはヘテロサイクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル - のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル部分が非置換であるかまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されており、R<sup>B</sup>が - CONHR<sup>3</sup>または - SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>であり；R<sup>3</sup>がアリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールが非置換であるかまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、請求項1記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体。

10

【請求項11】

R<sup>1</sup>がメチル、エチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、N,N-ジエチルアミノプロピル、N-メチル-ピペリジニル、ピペリジニル-エチル、ピロリジニル-ブチル、モルホリノ-エチル、またはモルホリノ-プロピルであり；

R<sup>3</sup>が置換フェニルまたは置換イソオキサゾリルであり、該フェニルまたはイソオキサゾリルがF、Cl、CF<sub>3</sub>、またはtert-ブチルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、

請求項10記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体。

20

【請求項12】

nが1または2であり；

R<sup>A</sup>が - CONHR<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>がメチル、エチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、N,N-ジエチルアミノプロピル、N-メチル-ピペリジニル、ピペリジニル-エチル、ピロリジニル-ブチル、モルホリノ-エチル、またはモルホリノ-プロピルであり；

XがOであり；

R<sup>B</sup>が - CONHR<sup>3</sup>であり、R<sup>3</sup>が置換フェニルまたは置換イソオキサゾリルであり、該フェニルまたはイソオキサゾリルがF、Cl、CF<sub>3</sub>、またはtert-ブチルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、

請求項1記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体。

30

【請求項13】

nが1であり；

R<sup>A</sup>が - CONHR<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>がメチル、エチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、N,N-ジエチルアミノプロピル、N-メチル-ピペリジニル、ピペリジニル-エチル、ピロリジニル-ブチル、モルホリノ-エチル、またはモルホリノ-プロピルであり；

XがOであり；

R<sup>B</sup>が - CONHR<sup>3</sup>であり、R<sup>3</sup>が置換フェニルまたは置換イソオキサゾリルであり、該フェニルまたはイソオキサゾリルがF、Cl、CF<sub>3</sub>、またはtert-ブチルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されている、

請求項1記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体。

40

【請求項14】

a) 請求項1記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の治療上有効量、および

b) 医薬上許容される担体、希釈剤および賦形剤のうち1種類またはそれ以上を含み、

c) さらに、抗腫瘍薬、血管形成を阻害する作用薬、またはそのコンビネーションから選択される付加的な作用薬を含んでいてもよい、

医薬組成物。

【請求項15】

不適当なTIE-2キナーゼ、VEGFR-2キナーゼ、VEGFR-3キナーゼまたはRafキナーゼ活性の少なくとも1つによって媒介される障害を有する哺乳動物の治療

50

方法であって、かかる哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の治療上有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 16】

癌を有する哺乳動物の治療方法であって、かかる哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の治療上有効量を投与することを含む、

さらに、少なくとも 1 つの付加的抗癌療法の治療上有効量を投与することを含んでもよい（例えば、付加的抗癌療法は請求項 1 記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の投与前、投与と同時、または投与後に投与される）、方法。

【請求項 17】

哺乳動物における新血管新生および / または血管透過性に付随した障害の領域における細胞増殖によって特徴付けられる疾患を有する哺乳動物の治療方法であって、かかる哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の治療上有効量を投与することを含む方法。

【請求項 18】

不適当な T I E - 2 キナーゼ、V E G F R - 2 キナーゼ、または V E G F R - 3 キナーゼ活性の少なくとも 1 つによって媒介される障害を有する哺乳動物の治療方法であって、かかる哺乳動物に

a) 請求項 1 記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体、および

b) 成長因子受容体機能を阻害する作用薬

の治療上有効量を投与することを含む方法

（ここで、該成長因子受容体機能を阻害する作用薬は血小板由来成長因子受容体の機能、上皮成長因子受容体の機能、e r B 2 受容体の機能、e r B 4 受容体の機能、V E G F 受容体の機能、および / または T I E - 2 受容体の機能を阻害する作用薬から選択され、

ここで、

i) 成長因子受容体機能を阻害する作用薬は上皮成長因子受容体および e r B 2 受容体の機能を阻害するか；

ii) 成長因子受容体機能を阻害する作用薬は上皮成長因子受容体、e r B 2 受容体、および e r B 4 受容体の少なくとも 2 つの受容体の機能を阻害するか；または

iii) 成長因子受容体機能を阻害する作用薬は V E G F 受容体および T I E - 2 受容体の少なくとも 1 つの受容体の機能を阻害する）。

【請求項 19】

不適当な血管形成によって特徴付けられる障害を有する哺乳動物の治療方法であって、かかる哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはその塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体の治療上有効量を投与することを含み（ここで、不適当な血管形成は不適当な V E G F R - 2 キナーゼ、V E G F R - 3 キナーゼ、または T I E - 2 キナーゼ活性の少なくとも 1 つによって生じる）、

さらに V E G F R 2 阻害剤の治療上有効量を投与することを含んでもよい、方法。

【請求項 20】

障害が癌、および新血管新生および / または血管透過性に付随した障害の領域における細胞増殖によって特徴付けられる哺乳動物を冒している疾患から選択される、請求項 15 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

（発明の背景）

本発明は、ピリジニル - ベンゾヘテロサイクリル誘導体、これを含む組成物および薬物、ならびにかかる化合物、組成物および薬物の製造方法および使用に関する。かかる

10

20

30

40

50



ピリジニル - ベンゾヘテロサイクリル誘導体は不適当な血管形成に付随した疾患の治療に有用である。

#### 【 0 0 0 2 】

血管形成のプロセスはすでに存在している脈管構造からの新たな血管、一般的には毛細血管の発生である。血管形成は以下のものを包含すると定義される：( i ) 内皮細胞の活性化；( ii ) 血管透過性の上昇；( iii ) 続いて生じる基底膜の溶解、および暫定的フィブリンゲル細胞外マトリックスの形成を導く血漿成分の血管外遊走；( iv ) 内皮細胞の増殖および動員；( v ) 機能的毛細血管を形成するための、動員された内皮細胞の再構築；( vi ) 毛細血管ループ形成；および( vii ) 基底膜の沈着、および血管周囲細胞の、新たに形成された血管への補充。正常な血管形成は胚の発生から成熟を経る組織増殖の間に活性化され、次いで、成人期の間に相対静止状態の期間に入る。正常な血管形成はまた創傷治癒の間および雌の生殖サイクルのある時期にも活性化される。不適当な血管形成は、種々の網膜症；虚血性疾患；アテローム性動脈硬化症；慢性炎症性障害；および癌を包含するいくつかの病状に付随している。病状における血管形成の役割は、例えば、以下の文献において議論されている：Fan et al., Trends in Pharmacol. Sci. 16: 54-66; Shawver et al., DDT Vol.2, No.2 February 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1: 27-31; Colville-Nash and Scott, Ann. Rheum. Dis., 51, 919, 1992; Brooks et al., Cell, 79, 1157, 1994; Kahlon et al., Can. J. Cardiol. 8, 60, 1992; Folkman, Cancer Biol., 3, 65, 1992; Denekamp, Br. J. Rad. 66, 181, 1993; Fidler and Ellis, Cell, 79, 185, 1994; O'Reilly et al., Cell, 79, 315, 1994; Ingber et al., Nature, 348, 55, 1990; Friedlander et al., Science, 270, 1500, 1995; Peacock et al., J. Exp. Med. 175, 1135, 1992; Peacock et al., Cell. Immun. 160, 178, 1995; および Tarabotti et al., J. Natl. Cancer Inst. 87, 293, 1995.

#### 【 0 0 0 3 】

癌において、固形腫瘍の増殖は血管形成依存的であることが示されている (Folkmann, J., J. Nat'l. Cancer Inst., 1990, 82, 4-6参照)。したがって、前 - 血管形成経路 (pro-angiogenic pathways) を標的とすることは、大きなまだ対処されていない医学的な要求のあるこれらの領域における新しい治療薬を提供するために広く追求されている戦略である。血管形成および固形腫瘍の血管新生に関与しているチロシンキナーゼの役割が注目を集めている。最近まで、この領域における大部分の関心が血管内皮成長因子 (VEGF) および血管内皮成長因子受容体 (VEGFR) といわれるその受容体のような成長因子に集まっていた。VEGF はポリペプチドであり、インビトロにおいて内皮細胞に対して分裂促進的であり、インビボにおいて血管形成応答を刺激する。VEGF はまた不適当な血管形成にも関連している (Pinedo, H.M. et al. The Oncologist, Vol.5, No.90001, 1-2, April 2000)。VEGFR はプロテインチロシンキナーゼ (PTK) である。PTK は、細胞増殖および分化の調節に関与するタンパク質における特異的なチロシル残基のリン酸化を触媒する (A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp. 1, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401)。

#### 【 0 0 0 4 】

VEGF に対する 3 種類の PTK 受容体が同定されている：VEGFR - 1 (Flt - 1)、VEGFR - 2 (Flk - 1 または KDR) および VEGFR - 3 (Flt - 4)。これらの受容体は血管形成に関与しており、シグナル伝達に関与している (Mustonen, T. et al. J. Cell Biol. 1995, 129: 895-898)。内皮細胞において主に発現される膜貫通受容体 PTK である VEGFR - 2 は特に興味深いものである。VEGF による VEGFR - 2 の活性化は、腫瘍血管形成を開始するシグナル伝達経路における重要な工程である。VEGF 発現は腫瘍細胞に構成的であり、また特定の刺激に応答してアップレギュレートされうる。かかる刺激の 1 つは低酸素であり、その場合、VEGF 発現は腫瘍および関連宿主組織のどちらにおいてもアップレギュレートされる。VEGF リガンドは、VE

G F R - 2 の細胞外 V E G F 結合部位と結合することにより V E G F R - 2 を活性化する。このことは V E G F R の受容体二量体化および V E G F R - 2 の細胞内キナーゼドメインにおけるチロシン残基の自己リン酸化を導く。キナーゼドメインはホスファートを A T P からチロシン残基へと転移させるように作動し、かくして、V E G F R - 2 の下流のシグナリングタンパク質のための結合部位を提供し、最終的に血管形成の開始を導く (McMahon, G., The Oncologist, Vol.5, No.90001, 3-10, April 2000)。

#### 【 0 0 0 5 】

アンジオポエチン 1 ( A n g 1 ) は内皮特異的受容体チロシンキナーゼ T I E - 2 のリガンドであり、新規な血管形成因子である ( Davis et al., Cell, 1996, 87: 1161-1169 ; Partanen et al., Mol. Cell Biol., 12: 1698-1707 (1992) ; 米国特許番号第 5,521,073 号 ; 第 5,879,672 号 ; 第 5,877,020 号 ; および第 6,030,831 号 ) 。頭字語 T I E は「 I g および E G F 相同ドメインを含むチロシンキナーゼ」を表す。T I E は、もっぱら血管内皮細胞および初期造血細胞内で発現される特定のクラスの受容体チロシンキナーゼを同定するために用いられる。典型的には、T I E 受容体キナーゼは E G F 様ドメインおよび鎖内ジスルフィド結合により安定化された細胞外折り畳みユニットからなる免疫グロブリン ( I G ) 様ドメインの存在により特徴付けられる ( Partanen et al., Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237: 159-172 ) 。血管発生の初期段階の間に機能する V E G F とは異なり、A n g 1 およびその受容体 T I E - 2 は血管発達の後期段階、すなわち、血管リモデリング ( リモデリングは血管内腔の形成をいう ) および成熟の間に機能する ( Yancopoulos et al., Cell, 1998, 93: 661-664 ; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3): 342-3 ; Suri et al., Cell 87, 1996: 1171-1180 ) 。

#### 【 0 0 0 6 】

したがって、T I E - 2 の阻害は、血管形成により開始される新たな血管構造のリモデリングおよび成熟を中断させることに役立ち、それにより血管形成プロセスを中断させるものと考えられる。さらにまた、V E G F R - 2 のキナーゼドメイン結合部位における阻害は、チロシン残基のリン酸化をブロックし、血管形成の開始を中断させるのに役立つであろう。おそらく、それゆえ、T I E - 2 および / または V E G F R - 2 の阻害は腫瘍血管形成を妨げ、腫瘍増殖を遅延または根絶するのに役立つはずである。したがって、癌または不適当な血管形成に付随した他の障害の治療が提供されうる。

#### 【 0 0 0 7 】

R a f キナーゼの阻害剤は腫瘍細胞増殖の中断における使用、したがって、癌、例えば、メラノーマ、組織球性リンパ腫、肺腺癌、結腸直腸癌、卵巣癌および小細胞肺癌、ならびに膀胱癌および乳癌の治療における使用が示唆されている ( Helen Davies et al., Nature, 2002, 417: 949 ) 。活性細胞表面受容体は、血漿膜の内面で r a s / r a p タンパク質を活性化し、順次、R a f タンパク質を補充し、活性化する。活性 R a f タンパク質は細胞内プロテインキナーゼ M E K 1 および M E K 2 をリン酸化し、活性化する。順次、活性 M E K は p 4 2 / p 4 4 マイトジェン活性プロテインキナーゼ ( M A P K ) のリン酸化および活性化を触媒する。環境変化に対する細胞応答に直接または間接的に寄与する活性 M A P K の種々の細胞質基質および核基質は知られている。哺乳動物において R a f タンパク質をコードする 3 種類の異なる遺伝子 : A - R a f 、 B - R a f および C - R a f ( R a f - 1 としても知られている ) が同定され、m R N A のディファレンシャルスプライシングにより生じるアイソフォーム変種が知られている。おそらく、それゆえ、R a f キナーゼの阻害は腫瘍増殖を遅延または根絶するのに役立つはずである。したがって、癌の治療が提供され得る。

#### 【 0 0 0 8 】

ピリジニル - ベンゾヘテロサイクリル化合物は T I E - 2 キナーゼ活性、V E G F R - 2 キナーゼ活性、V E G F R - 3 キナーゼ活性または R a f キナーゼ活性のうち 1 つまたはそれ以上の活性の阻害剤である。かかるピリジニル - ベンゾヘテロサイクリル誘導体は不適当な T I E - 2 キナーゼ、V E G F R - 2 キナーゼ、V E G F R - 3 活性または R a f キナーゼ活性の少なくとも 1 つの活性によって媒介される障害 ( 癌および / または新血

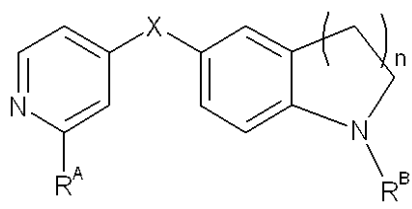
管新生および／または血管透過性に付随した障害の領域における細胞増殖によって特徴付けられる哺乳動物を冒している疾患を包含してよい)、および／または不適当な血管形成によって特徴付けられる障害の治療において; および／または癌および／または新血管新生および／または血管透過性に付随した障害の領域における細胞増殖によって特徴付けられる哺乳動物を冒している疾患を治療するのに有用である。

【0009】

(発明の概要)

本発明は、式 I :

【化 1】



I

10

[ 式中、

n は 1、2 または 3 の整数であり;

$R^A$  は  $-CONHR^1$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NHCOR^1$ 、 $-NHCONHR^1$ 、 $-NHCO_2R^1$ 、 $-NHOSO_2R^1$  または  $-NHOSO_2NHR^1$  であり;

20

$R^1$  は水素または置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - またはヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 基であり、

該置換されていてもよい  $R^1$  基はハロゲン、 $-R^{1a}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-SO_2R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、シアノ、ニトロ、 $-COR^{1c}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-NR^{1b}COR^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1b}SO_2R^{1c}$ 、および  $-SO_2NR^{1a}R^{1b}$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、

$R^{1a}$  は水素、または置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、またはヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 基であり、

30

$R^{1b}$  は水素または非置換  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

$R^{1c}$  は置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、ヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$  アルキル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、ヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルケニル - 、アリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、ヘテロアリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 、またはヘテロサイクリル -  $C_2 - C_4$  アルキニル - 基であり、

40

該置換されていてもよい  $R^{1a}$  基および  $R^{1c}$  基は各々独立して  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$  アルキル、 $-OC_1 - C_4$  ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_4$  アルキル) $(C_1 - C_4$  アルキル)、 $-NH(C_1 - C_4$  アルキル)、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$  アルキル、 $-CON(C_1 - C_4$  アルキル) $(C_1 - C_4$  アルキル)、 $-CONH(C_1 - C_4$  アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-N$

50

H C ( O ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、 - C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、 - C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、 - O C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、 - O C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、 - S O<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、 - S O<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル )、 - S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、 - S O<sub>2</sub> N H ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、 - N H S ( O )<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、および - N H S ( O )<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル ) から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい ( ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルは置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである )、または

R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、S O、S O<sub>2</sub>、N および N O から選択される 1 つまたはそれ以上の付加的ヘテロ原子部分を含有していてもよい置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、- O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、- O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、ハロゲン、- O H、- N H<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、- N H ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、シアノ、ニトロ、オキソ、- C O<sub>2</sub> H、- C ( O ) O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、- C O N ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、- C O N H ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、- C O N H<sub>2</sub>、- N H C ( O ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、- C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、- C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、- O C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、- O C ( O ) C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、- S O<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、- S O<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル )、- S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N H ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、- N H S ( O )<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、および - N H S ( O )<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル ) から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく ( ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルは非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである )、

X は N R<sup>2</sup>、O、S、S O または S O<sub>2</sub> であり、

R<sup>2</sup> は水素、または置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - またはヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 基であり、

該置換されていてもよい R<sup>2</sup> 基はハロゲン、- R<sup>2a</sup>、- O R<sup>2a</sup>、- S R<sup>2a</sup>、- S O<sub>2</sub> R<sup>2c</sup>、- N R<sup>2a</sup> R<sup>2b</sup>、シアノ、ニトロ、- C O R<sup>2c</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>2a</sup>、- N R<sup>2b</sup> C O R<sup>2a</sup>、- C O N R<sup>2a</sup> R<sup>2b</sup>、- N R<sup>2b</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>2c</sup>、および - S O<sub>2</sub> N R<sup>2a</sup> R<sup>2b</sup> から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>2a</sup> は水素、または置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、ヘテロサイクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、ヘテロサイクリル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、またはヘテロサイクリル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 基であり、

R<sup>2b</sup> は水素または非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>2c</sup> は置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、ヘテロサイクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - 、アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、ヘテロサイクリル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、またはヘテロサイクリル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 基であり、

該置換されていてもよい R<sup>2a</sup> 基および R<sup>2c</sup> 基は各々独立して C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、- O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、- O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、ハロゲン、- O H、- N H<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、- N H ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル )、シアノ、ニトロ、オキソ、- C O<sub>2</sub> H、- C ( O ) O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、- C O N ( C<sub>1</sub> -

10

20

30

40

50

C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH<sub>2</sub>、-NH  
HC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキ  
ル、-OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
アルキル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アル  
キル)、-NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、および-NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル  
)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい(こ  
こで、該C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである)、または

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NおよびN Oから選択される1つまたはそれ以上の付加的ヘテロ原子部分を含  
有していてもよい置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環を形成して  
おり、該置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アル  
キル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ  
ゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
アルキル)、シアノ、ニトロ、オキソ、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CO  
N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH  
2、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハ  
ロアルキル、-OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>(  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>  
-C<sub>4</sub>アルキル)、-NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、および-NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハ  
ロアルキル)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよ  
く(ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである)、

R<sup>B</sup>は-CONHR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-COC(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)R<sup>3</sup>であり、  
R<sup>3</sup>は水素、または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>  
-C<sub>6</sub>アルキニル、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイク  
リル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-もしくはヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-基で  
あり、

該置換されていてもよいR<sup>3</sup>基はハロゲン、-R<sup>3a</sup>、-OR<sup>3a</sup>、-SR<sup>3a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3c</sup>  
、-NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>、シアノ、ニトロ、-COR<sup>3c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>、-NR<sup>3b</sup>COR<sup>3a</sup>、-C  
ONR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>、-NR<sup>3b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3c</sup>、および-SO<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>から独立して選択される1  
つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>3a</sup>は水素、または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C  
2-C<sub>6</sub>アルキニル、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイク  
リル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、  
ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、ヘテロサイクリル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、アリー  
ル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル-、ヘテロア  
リール-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル-、ヘテロサイクリル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル-、アリール-  
C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル-、ヘテロアリー  
ル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル-、またはヘテロサイクリル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル-基であり、

R<sup>3b</sup>は水素または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>3c</sup>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
ニル、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリー  
ル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、ヘテロアリー  
ル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、ヘテロサイクリル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、アリール-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>  
アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル-、ヘテロアリール-C<sub>2</sub>  
-C<sub>4</sub>アルケニル-、ヘテロサイクリル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル-、アリール-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>ア  
ルキニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル-、ヘテロアリール-C<sub>2</sub>-  
C<sub>4</sub>アルキニル-、またはヘテロサイクリル-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル-基であり、

該置換されていてもよいR<sup>3a</sup>基およびR<sup>3c</sup>基は各々独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>ハロアルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、-O  
H、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)

、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ アルキル、 $-CON(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-OC(O)C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2(C_1-C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_4$ アルキル)、および $-NHS(O)_2(C_1-C_4$ ハロアルキル)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい(ここで、該 $C_1-C_4$ アルキルは非置換 $C_1-C_4$ アルキルである)、または

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、SO、 $SO_2$ 、NおよびN Oから選択される1つまたはそれ以上の付加的ヘテロ原子部分を含有していてもよい置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該置換されていてもよいヘテロサイクリルまたはヘテロアリール環は $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1-C_4$ アルキル、 $-OC_1-C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_4$ アルキル)、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ アルキル、 $-CON(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-OC(O)C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2(C_1-C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_4$ アルキル)、および $-NHS(O)_2(C_1-C_4$ ハロアルキル)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく(ここで、該 $C_1-C_4$ アルキルは非置換 $C_1-C_4$ アルキルである)、

$R^4$ および $R^5$ は水素および非置換 $C_1-C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または  
 $R^4$ および $R^5$ はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい3~6員飽和炭素環を表し、該置換されていてもよい3~6員環は $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1-C_4$ アルキル、 $-OC_1-C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_4$ アルキル)、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ アルキル、 $-CON(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-OC(O)C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2(C_1-C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_4$ アルキル)、および $-NHS(O)_2(C_1-C_4$ ハロアルキル)から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている(ここで、該 $C_1-C_4$ アルキルは非置換 $C_1-C_4$ アルキルである)]

で示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体に関する。

#### 【0010】

本発明は、また、式Iで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体の治療上有効量および医薬上許容される担体、希釈剤および賦形剤のうち1種類またはそれ以上を含む医薬組成物に関する。別の実施態様において、本発明は哺乳動物における不適当なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3またはRafキナーゼ活性の少なくとも1つによって媒介される障害の治療方法であって、かかる哺乳動物に請求項1記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体の治療上有効量を投与することを含む方法に関する。また別の実施態様において、本発明は治療において用いるための式Iで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体に関する。別の実施態様において、本発明は不適当なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3またはRafキナーゼ活性の少なくとも1つによって媒介される障害の治療において用いるための薬物の製造における式Iで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体の使用に関する。本発明のさらなる態様において、哺乳動物における不適当なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および

R a f キナーゼ活性の少なくとも1つによって媒介される障害の治療方法であって、かかる哺乳動物に(i)式Iで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体、および(ii)成長因子受容体機能を阻害する作用薬の治療上有効量を投与することを含む方法が提供される。本発明は哺乳動物における不適当な血管形成によって特徴付けられる障害の治療方法であって、かかる哺乳動物に式Iで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の治療上有効量を投与することを含む方法に関する。

#### 【0011】

(発明の詳細な説明)

発行された特許、公開または未公開特許出願、および他の刊行物を包含する本明細書において引用または参照する全ての文献はあたかも完全に記載されているかのように出典明示により本明細書の記載とする。

10

#### 【0012】

本明細書で用いる場合、「有効量」なる用語は、例えば研究者または臨床医によって求められている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または医薬の量を意味する。さらにまた、「治療上有効量」なる用語は、かかる量を投与されなかった対応する対象体と比較して、疾患、障害または副作用の治療、治癒、予防または寛解の改善、または疾患または障害の進行速度の低下を生じさせる量を意味する。該用語はまた正常な生理学的機能を増強するのに有効な量もその範囲内に包含する。

#### 【0013】

20

本明細書で用いる場合、「アルキル」なる用語は、本明細書において定義する1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、特記しない限り1~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素基を表す。本明細書で用いる「アルキル」の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチルおよびイソペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」なる用語は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有する上記で定義したアルキル基を表す。本発明において有用な分枝鎖状または直鎖状「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、およびイソペンチルが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

30

#### 【0014】

本明細書で用いる場合、「アルケニル」なる用語は、本明細書において定義する1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、特記しない限り2~10個の炭素原子、および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を表す。本明細書で用いる「アルケニル」の例としては、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、およびイソブテニルが挙げられる。「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル」なる用語は、少なくとも2個、多くとも6個の炭素原子を含有する上記にて定義したアルケニル基を表す。本発明において有用な「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル」基の例としては、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、およびイソブテニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

#### 【0015】

「アルキニル」は、本明細書において定義する1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、特記しない限り2~10個の炭素原子、および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖状炭化水素基を表す。本明細書で用いる「アルキニル」の例としては、アセチレニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、および1-ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0016】

「ハロゲン」なる用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)またはヨウ素(I)を表し、「ハロ」なる用語はフルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードなるハロゲン基を表す。

50

## 【0017】

本明細書で用いる場合、「 $C_1 - C_6$ ハロアルキル」なる用語は、上記にて定義した少なくとも1個のハロ基で置換されている少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有する上記にて定義したアルキル基を表す。本発明において有用な分枝鎖状または直鎖状「 $C_1 - C_6$ ハロアルキル」基の例としては、1個またはそれ以上のハロ、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードで独立して置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよびn-ブチルが挙げられるがこれらに限定されるものではなく、例えば、トリフルオロメチルである。

## 【0018】

本明細書で用いる場合、「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル」なる用語は、飽和または部分不飽和であってよく、本明細書において定義する1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、3~7個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素基を表す。「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル」基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0019】

本明細書で用いる場合、「アリアル」なる用語は、置換されていてもよいベンゼン環、または1個またはそれ以上の置換されていてもよいベンゼン環と縮合して環系を形成する置換されていてもよいベンゼン環を表す（これらの環は本明細書において定義する1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）。かかる環または環系は、1個またはそれ以上の置換されていてもよいアリアル環（ベンゼン環を包含する）またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。「アリアル」基の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびインデニル、ならびにそれらの置換誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0020】

本明細書で用いる場合、「ヘテロサイクリック」なる用語または「ヘテロサイクリル」なる用語は、本明細書において定義する1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、S、SO、SO<sub>2</sub>、O、N、またはN-オキシドから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子環部分を含む3員~12員環を表す。かかる環は飽和しているか、または、1またはそれ以上の飽和度を有することができる。かかる環は、1つまたはそれ以上の他の置換されていてもよい「ヘテロサイクリック」環またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。「ヘテロサイクリック」部分の例としては、テトラヒドロフラニル、ピラニル、1,4-ジオキシル、1,3-ジオキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニルおよびテトラヒドロチエニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0021】

本明細書で用いる場合、「ヘテロアリアル」なる用語は、S、SO、SO<sub>2</sub>、O、N、またはN-オキシドから選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子環部分を含む置換されていてもよい単環式5~7員芳香環を表すか、または1つまたはそれ以上の置換されていてもよいヘテロアリアル環、アリアル環（ベンゼン環を包含する）、ヘテロサイクリック環、またはシクロアルキル環と縮合したかかる芳香環（例えば、二環式環系または三環式環系）を表す（これらの環は本明細書において定義する1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）。本明細書で用いる「ヘテロアリアル」基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソ-ピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インダゾリル、およびそれらの置換されたものが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

10

20

30

40

50



## 【0022】

「ハロアルキル」、「アリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -」、「アリール -  $C_2 - C_4$ アルケニル -」、または「ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -」のように「アルキル」（またはアルケニルもしくはアルキニル）なる用語が他の置換基と組み合わせて用いられる場合、「アルキル」（またはアルケニルもしくはアルキニル）なる用語は二価の直鎖または分枝鎖状炭化水素基を包含するように意図される。例えば、「シクロアルキルアルキル」は - アルキル - シクロアルキルなる基を意味するように意図される。ここで、そのアルキル部分は二価の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素基であり、そのシクロアルキル部分は本明細書に定義するとおりであり、 $CH_2$  - シクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロヘキシル、または  $-CH_2(CH_3)CHCH_2-$ シクロペンテニルなる基において存在する結合配置によって表される。「アリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -」の例としては、ベンジルおよびフェニルプロピルが挙げられるがこれらに限定されるものではない。「ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -」の例としては、2 - ピリジルメチル、3 - イソオキサゾリルメチル、3 - (1 - メチル - 5 - t - ブチル - ピラゾイル)メチル、3 - イソオキサゾリルメチル、および 2 - イミダゾリルエチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。「ヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$ アルキル -」の例としては、1 - メチル - ピペリジニル - 4 - プロピル、モルホリノエチル、モルホリノプロピル、ピロリジニル - ブチル、ピロリジニル - ブチル、およびピロリジニル - ペンチルが挙げられるがこれらに限定されるものではない。「アリール -  $C_2 - C_4$ アルケニル -」なる用語は - アルケニル - アリールなる基を意味するように意図される。ここで、そのアルケニル部分は 2 ~ 4 個の炭素原子および少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含有する二価の直鎖または分枝鎖状炭化水素基であり、そのアリール部分は本明細書で定義するとおりであり、スチリル基、例えば、 $-CH=CH-$ フェニルにおいて存在する結合配置によって表される。

## 【0023】

基または部分が「置換されていてよい」場合、該基または部分は非置換であってもまたは本明細書において定義する 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてよく、ここで、各置換基は独立して選択される。

## 【0024】

本明細書で用いる場合、「生理学的に機能する誘導体」なる用語は、哺乳動物に投与した場合に本発明の化合物またはその活性代謝物を（直接または間接的に）提供する能力を有する、本発明の化合物のいずれもの医薬上許容される誘導体、例えば、エステルまたはアミドを表す。かかる誘導体は、過度の実験を伴わずに、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles and Practiceの教示（生理学的に機能する誘導体を教示する範囲では出典明示により本明細書の記載とする）を参照して当業者にとって明確である。

## 【0025】

本明細書で用いる場合、「溶媒和物」なる用語は、溶質（本発明においては式 I で示される化合物またはその塩もしくは生理学的に機能する誘導体）および溶媒によって形成される可変の化学量論の複合物を表す。本発明の目的のためのかかる溶媒は、溶質の生物学的活性を妨害してはならない。適当な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられるがこれに限定されるものではない。好ましくは、用いられる溶媒は、医薬上許容される溶媒である。適当な医薬上許容される溶媒の例としては、水、エタノールおよび酢酸が挙げられるがこれらに限定されるものではない。最も好ましくは、用いられる溶媒は水である。

## 【0026】

本明細書で用いる場合、「置換された」なる用語は、挙げられた置換基（複数でも可）での置換をいい、特記しないかぎり複数回置換することができる。

## 【0027】

本明細書に記載されているある種の化合物は、1 個またはそれ以上のキラル原子を含有しているか、または 2 種類のエナンチオマーとして存在する能力を有していてもよい。本

発明の化合物はエナンチオマーの混合物および精製エナンチオマーまたはエナンチオマー富化混合物を含む。また、上記式 I により示される化合物の個々の異性体および完全にまたは部分的に平衡化するそれらの混合物も本発明の範囲内に含まれる。また、本発明は、1 個またはそれ以上のキラル中心が反転したその異性体との混合物としての上記式で示される化合物の個々の異性体も範囲内に含む。また、式 I で示される化合物のすべての互変異性体および互変異性体混合物も式 I で示される化合物の範囲内に含まれることが理解される。

【0028】

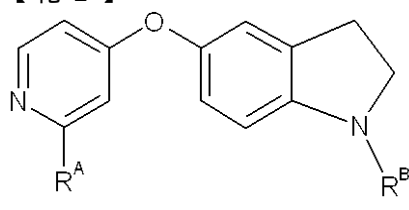
本発明の一の特定の実施態様において、本発明は  $n$  が 1 または 2 である式 I で示される化合物である。別の特定の実施態様において、本発明は  $n$  が 1 である式 I で示される化合物である。別の実施態様において、本発明は  $X$  が O または  $NR^2$  である式 I で示される化合物である。さらに別の実施態様において、本発明は  $X$  が O である式 I で示される化合物である。

10

【0029】

式 I で示される化合物の別の実施態様は、式 I I :

【化 2】



I I

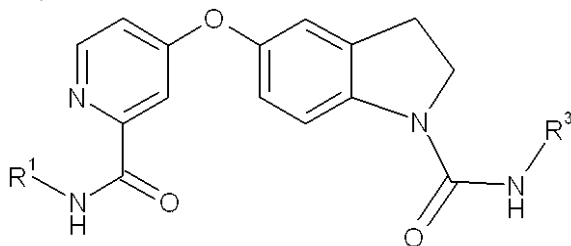
20

で示される化合物である。

【0030】

式 I で示される化合物のより特定の実施態様は式 I I I :

【化 3】



I I I

30

で示される化合物である。

【0031】

本発明の一の実施態様において、 $R^A$  は  $-CONHR^1$ 、 $-NHCOR^1$ 、または  $-NH-SO_2R^1$  であり、ここで、 $R^1$  は  $C_1-C_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール- $C_1-C_4$  アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_4$  アルキル-、またはヘテロサイクリル- $C_1-C_4$  アルキル- であり、ここで、 $C_1-C_6$  アルキルは  $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4$  アルキル) $(C_1-C_4$  アルキル)、および  $-NH(C_1-C_4$  アルキル) から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよいが、該アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロサイクリル、または該アリール- $C_1-C_4$  アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_4$  アルキル- またはヘテロサイクリル- $C_1-C_4$  アルキル- のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリル部分は非置換であるか、または  $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている。

40

【0032】

本発明の別の実施態様において、 $R^A$  は  $-CONHR^1$  である。本発明のさらなる実施態様において、 $R^A$  は  $-CONHR^1$  であり、 $R^1$  は  $C_1-C_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール- $C_1-C_4$  アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_4$

50

アルキル -、またはヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$ アルキル - であり、ここで、該  $C_1 - C_6$ アルキルは -  $NH_2$ 、-  $N(C_1 - C_4アルキル)(C_1 - C_4アルキル)$ 、および -  $NH(C_1 - C_4アルキル)$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、または該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリル、または該アリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$ アルキル - またはヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$ アルキル - のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリル部分は、非置換であるか、または、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている。本発明のさらなる実施態様において、 $R^A$  は -  $CONHR^1$  であり、 $R^1$  はメチル、エチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、 $N,N$ -ジエチルアミノプロピル、 $N$ -メチル-ピペリジニル、ピペリジニル-エチル、ピロリジニル-ブチル、モルホリノ-エチル、またはモルホリノ-プロピルである。

10

#### 【0033】

本発明の別の実施態様において、 $R^B$  は -  $CONHR^3$ 、-  $SO_2R^3$ 、または -  $COC(R^4R^5)R^3$  であり、ここで、 $R^3$  はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは非置換であるか、または、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている。

20

#### 【0034】

本発明のさらに別の実施態様において、 $R^B$  は -  $CONHR^3$  または -  $SO_2R^3$  であり、ここで、 $R^3$  はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは非置換であるか、または、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている。

#### 【0035】

本発明のさらに別の実施態様において、 $R^B$  は -  $CONHR^3$  であり、 $R^3$  はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは非置換であるか、または、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている。

30

#### 【0036】

本発明のさらに別の実施態様において、 $R^B$  は -  $CONHR^3$  であり、 $R^3$  は置換フェニルまたは置換イソオキサゾリルであり、ここで、該フェニルまたはイソオキサゾリルは  $F$ 、 $Cl$ 、 $CF_3$ 、または  $tert$ -ブチルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって置換されている。

#### 【0037】

式 I、II または III で示される化合物とは、特に他に限定しない限り、 $n$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  に関して上記にて定義した式 I、II または III の範囲内の全ての化合物をいうと理解されるべきである。

40

#### 【0038】

例えば、本発明の一の実施態様は、 $n$  が 1 であり； $R^A$  が -  $CONHR^1$ 、-  $NHCOR^1$ 、-  $NHSO_2R^1$  であり、ここで、 $R^1$  が  $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -、またはヘテロサイクリル -  $C_1 - C_4$ アルキル - であり、ここで、該  $C_1 - C_6$ アルキルが -  $NH_2$ 、-  $N(C_1 - C_4アルキル)(C_1 - C_4アルキル)$ 、および -  $NH(C_1 - C_4アルキル)$  から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、または該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリル、または該アリール -  $C_1 - C_4$ アルキル -、ヘテロアリール -  $C_1 - C_4$ アルキル - またはヘテロサイクリル -  $C_1 - C$

50

<sup>4</sup>アルキル - のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリル部分が非置換であるか、または、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されており；XがOであり； $R^B$ が $-CO-NHR^3$ または $-SO_2-NHR^3$ であり；ここで、 $R^3$ がアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールが非置換であるか、または、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルまたはハロゲンから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されている式Iで示される化合物；またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体に関する。

#### 【0039】

式Iで示される化合物の別の実施態様において、nは1であり； $R^A$ は $-CONHR^1$ であり、 $R^1$ はメチル、エチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、N,N-ジエチルアミノプロピル、N-メチル-ピペリジニル、ピペリジニル-エチル、ピロリジニル-ブチル、モルホリノ-エチル、またはモルホリノ-プロピルであり；XはOであり； $R^B$ は $-CONHR^3$ であり、ここで、 $R^3$ は置換フェニルまたは置換イソオキサゾリルであり、ここで、該フェニルまたはイソオキサゾリルはF、Cl、 $CF_3$ 、またはtert-ブチルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されているもの；またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体である。

#### 【0040】

本発明の化合物の特定の実施例としては以下の化合物が挙げられる：

- 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (4' - クロロ - 3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (2' - フルオロ - 5' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (2' - フルオロ - 5' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - ヘキシルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフルオロ  
酢酸塩、
- 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (4' - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3' - クロロフェニル) - アミド、
- 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (ビス - 3', 5' - トリフルオロメチルフェニル) - アミド、
- 5 - (2 - エチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - プロピルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - フェニルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - ベンジルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - フェネチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - [2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオ  
キシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェ  
ニル) - アミド、

- 5 - [2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - [2 - (3 - ジエチルアミノ - プロピルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - [2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、 10
- 5 - [2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ブチルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、
- 5 - (2 - イソプロピルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフルオロ酢酸塩、
- 5 - (2 - イソプロピルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフル 20  
 オロ酢酸塩、
- 5 - [2 - (2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフルオロ酢酸塩、
- 5 - [2 - (2 - フェノキシ - エチルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフルオロ酢酸塩、
- 5 - [2 - (3 - エトキシ - プロピルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフルオロ酢酸塩、 30
- 5 - [2 - (3 - イソプロポキシ - プロピルカルバモイル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフルオロ酢酸塩、および
- 5 - (2 - ヘキシルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド・トリフルオロ酢酸塩、

またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能する誘導体。

#### 【0041】

典型的には、本発明の塩は医薬上許容される塩である。「医薬上許容される塩」なる用語は特定の化合物の遊離酸または塩基の生物学的有効性を保持するが生物学的にまたは他 40  
 に望ましくなくはない塩を記載するように意図される。

#### 【0042】

本発明の化合物が塩基である場合、望ましい塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸などのような無機酸で、または酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸もしくはガラクトン酸のようなピラノシジル酸、クエン酸もしくは酒石酸のような - ヒドロキシ酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸のようなアミノ酸、安息香酸もしくは桂皮酸のような芳香酸、または p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸のようなスルホン酸などのような有機酸で遊離塩基を処理 50  
 することを含む、当該技術分野で知られているいずれもの好適な方法によって製造され得

る。医薬上許容される塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、クロリド、ブロミド、ヨージド、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - 二酸塩、ヘキシシン - 1, 6 - 二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩、ならびにキシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩およびナフタレン - 2 - スルホン酸塩のようなスルホン酸塩が挙げられる。 10

#### 【0043】

本発明の化合物が酸である場合、望ましい塩は、アミン（第一、第二、または第三）、または水酸化アルカリ金属もしくは水酸化アルカリ土類金属などのような無機塩基または有機塩基で遊離酸を処理することを含む、当該技術分野で知られているいずれもの好適な方法によって製造され得る。好適な塩の例としては、グリシンおよびアルギニンのようなアミノ酸、アンモニア、第一、第二および第三アミン、およびエチレンジアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ピペリジン、モルホリンおよびピペラジンのような環状アミンから誘導された有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導された無機塩 20

#### 【0044】

医薬上許容されない他の塩は本発明の化合物の製造において有用であり得、これらは本発明のさらなる態様を形成する。

#### 【0045】

治療に用いるためには、式 I、II または III で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体の治療上有効量はそのまま化学物質として投与することができるが、該活性成分を医薬組成物として提供することができる。したがって、本発明はまた、式 I、II または III で示される化合物および / またはその塩、溶媒和物および / または生理学的に機能する誘導体の治療上有効量、ならびに 1 種類またはそれ 30

以上の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。式 I、II または III で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体は上記のとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は他の処方成分と適合し、そのレシピエントにとって有害ではないという意味で許容されなければならない。本発明の別の態様のとおり、式 I、II または III で示される化合物またはその塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体を 1 種類またはそれ以上の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の製造方法も提供される。

#### 【0046】

医薬製剤は、単位投与あたり予め決められた量の活性成分を含有する単位投与形態で提供され得る。かかる単位は、処置される状態、投与経路、ならびに患者の年齢、重量および状態に依存して、例えば、式 I、II または III で示される化合物 0.5 mg ~ 1 g、好ましくは、1 mg ~ 700 mg、より好ましくは、5 mg ~ 100 mg を含有し得るか、または、医薬製剤は単位投与あたり予め決められた量の活性成分を含有する単位投与形態で提供され得る。好ましい単位投与製剤は、本明細書に記載するような一日量もしくはそれ以下の用量、またはそれを適当に小分けした量の活性成分を含有するものである。さらにまた、かかる医薬製剤は製薬分野においてよく知られている方法のいずれかによって調製することができる。 40

#### 【0047】

医薬製剤は、適当な経路、例えば、経口（頬側または舌下を包含する）、直腸、鼻、局所（頬側、舌下または経皮を包含する）、膣または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または 50

皮内を包含する)経路による投与に適応し得る。かかる製剤は、製薬の分野において知られているいずれもの方法によって、例えば、活性成分と担体または賦形剤を配合させることによって、調製され得る。

【0048】

例えば、経口投与に適する医薬製剤は、カプセル剤もしくは錠剤のような個別の単位；散剤もしくは顆粒剤；水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤；食用フォーム剤もしくはホイップ剤；または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤として提供され得る。

【0049】

例えば、錠剤またはカプセル剤の剤形での経口投与については、活性な薬物成分を、エタノール、グリセロールおよび水などのような経口用の無毒性の医薬上許容される不活性担体と組み合わせることができる。散剤は、当該化合物を適当な微細なサイズに粉碎し、同様に粉碎した、デンプンまたはマンニトールのごとき食用炭水化物のような医薬担体と混合することによって調製される。フレーバー剤、保存剤、分散剤および着色剤も存在することができる。

【0050】

カプセル剤は上記したように粉末混合物を調製し、成形ゼラチンシースに充填することによって調製される。充填操作前に粉末混合物にコロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールのような滑剤および滑沢剤を加えることができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムのような崩壊剤または可溶化剤を加えてカプセルを摂取した場合の薬物の利用能を向上させることができる。

【0051】

さらにまた、望ましい場合または必要な場合には、混合物に適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混和することができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくは - ラクトースのような天然糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ならびにワックスなどが挙げられる。これらの投与剤形で用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイトおよびキサンタンガムなどが挙げられるがこれらに限定されるものではない。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒またはスラッグ化し、滑沢剤および崩壊剤を加え、錠剤に圧縮することによって製剤化される。粉末混合物は、適当には粉碎された、当該化合物を、上記希釈剤または基剤、および、任意には、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンのような結合剤、パラフィンのような溶液遅延剤、四級塩のような吸収促進剤および/またはベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムのような吸収剤と混合することによって調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカシア漿剤またはセルロース物質もしくは高分子物質の溶液のような結合剤で湿潤させ、フルイにかけることによって造粒することができる。造粒とは別の方法としては、粉末混合物を錠剤形成器にかけ、得られた不完全に形成されたスラッグを顆粒に破碎する。ステアリン酸、ステアリン酸の塩、タルクまたは鉱油の添加によって該顆粒を滑沢剤処理して錠剤フォーミングダイへのスティッキングを防止することができる。次いで、滑沢剤処理した混合物を錠剤に圧縮する。本発明の化合物はさらさらした不活性担体と混合し、造粒またはスラッグ化工程を介さずに直接錠剤に圧縮することができる。シェラックのシーリングコート、糖または高分子物質のコーティングおよびワックスの艶出しコーティングを含む透明なまたは不透明な保護コーティングを施すことができる。これらのコーティングに色素を加えて種々の単位投薬を区別することができる。

【0052】

液剤、シロップ剤またはエリキシル剤のような経口流体は、所定の量が化合物の予め決

10

20

30

40

50

められた量を含むような投与単位形態として調製され得る。シロップ剤は当該化合物を適当に香味付けた水溶液に溶解することにより調製することができ、エリキシル剤は無毒性のアルコール性ビヒクルの使用により調製される。懸濁剤は無毒性ビヒクルに化合物を分散させることにより製剤化され得る。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルのような可溶化剤および乳化剤、保存剤、ならびにハッカ油または天然甘味料もしくはサッカリンまたは他の人工甘味料のような香味添加剤などを添加することもできる。

【 0 0 5 3 】

適当な場合には、経口投与用投与単位製剤をマイクロカプセル化することができる。該製剤は、例えば、粒状物質をポリマーまたはワックスなどでコーティングするかまたはその中に埋めることによって、放出を延長または持続するように調製することもできる。

10

【 0 0 5 4 】

式 I、II または III で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体は、小さい単層ベシクル、大きい単層ベシクルおよび多重層ベシクルのようなりポソームデリバリーシステムの形態で投与することができる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンのような種々のリン脂質から形成することができる。

【 0 0 5 5 】

化合物分子とカップリングする個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により式 I、II または III で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体をデリバリーすることもできる。該化合物は目標を定めることができる薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせることもできる。かかるポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらにまた、当該化合物は薬物の放出制御を行うのに有用な特定クラスの生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋性または両親媒性ブロックコポリマーとカップリングさせてもよい。

20

【 0 0 5 6 】

経皮投与に適した医薬製剤はレシipientの表皮と長時間密接に接触したままであるように意図される個別パッチ剤として提供される。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 1986, 3(6):318に一般的に記載されているようにイオントフォレーシスによりパッチからデリバリーされ得る。

30

【 0 0 5 7 】

局所投与に適した医薬製剤は軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、パスタ剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤または油剤として製剤化され得る。

【 0 0 5 8 】

眼または他の外部組織、例えば、口および皮膚の処置のためには、該製剤は、好ましくは、局所軟膏剤またはクリーム剤として適用される。軟膏剤に製剤化する場合、活性成分はパラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかと一緒に用いることができる。別法としては、活性成分は水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と一緒にクリームとして製剤化することができる。

40

【 0 0 5 9 】

眼への局所投与に適した医薬製剤としては、活性成分を適当な担体、特に、水性溶媒に溶解または懸濁させた点眼剤が挙げられる。

【 0 0 6 0 】

口中への局所投与に適した医薬製剤としては、ロゼンジ剤、トローチ剤およびマウスウォッシュ剤が挙げられる。

【 0 0 6 1 】

50



直腸投与に適した医薬製剤は坐剤または浣腸剤として提供され得る。

【0062】

担体が固体である鼻投与に適した医薬製剤としては、例えば20～500ミクロンの範囲の粒度を有する粗い粉末が挙げられ、鼻で吸うような方法で、すなわち、鼻に密着させている散剤の容器から鼻孔を通して急速に吸入することにより投与される。鼻スプレー剤または点鼻剤としての投与に好適な、担体が液体である製剤としては、活性成分の水性または油性液剤が挙げられる。

【0063】

吸入による投与に適した医薬製剤としては、種々のタイプの定量型加圧エアゾール剤、ネブライザーまたはインサフレーターによって発生させることができる微粒子ダスト剤またはミスト剤が挙げられる。

10

【0064】

腔投与に適した医薬製剤はペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、パスタ剤、フォーム剤またはスプレー製剤として提供され得る。

【0065】

非経口投与に適した医薬製剤としては、抗酸化剤、バッファー、静菌剤、および該製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。該製剤は、一回投与または多投与容器、例えば、密封したアンプル剤およびバイアル剤として提供され得、使用直前に、滅菌液体担体、例えば、注射用蒸留水を添加することだけを必要とする凍結乾燥状態で貯蔵され得る。無菌の散剤、顆粒剤および錠剤から即席の注射用液剤および懸濁剤を調製することができる。

20

【0066】

当該製剤は、特に上記した成分に加えて、当該製剤のタイプを顧慮して当該技術分において慣用的な他の作用薬を含んでもよいこと、例えば、経口投与に好適な製剤がフレーバー剤を含んでもよいことが理解されるべきである。

【0067】

本発明の化合物の治療上有効量は例えば、動物の年齢および重量、処置を必要とする正確な状態およびその重篤度、製剤の性質、ならびに投与経路を含む多数の因子に依存するであろうし、最終的には主治医または獣医の裁量によるであろう。しかしながら、新生物増殖、例えば、大腸癌または乳癌の治療のための式I、IIまたはIIIで示される化合物の有効量は、一般的に1日あたりレシピエント（哺乳動物）の体重1kgにつき0.1～100mgの範囲であり、より通常には1日あたり体重1kgにつき1～10mgの範囲である。かくして、70kgの哺乳動物成体については、1日あたりの実際の量は、通常、70～700mgであり、この量を、1日1回で、またはより通常には、合計1日量が同じになるように1日何回か（例えば、2回、3回、4回、5回または6回）に分けて投与してもよい。その塩または溶媒和物、または生理学的に機能する誘導体の有効量は式I、IIまたはIIIで示される化合物自体の有効量の比率として決定され得る。同様の用量が本明細書において言及する他の症状の治療に適当であると考えられる。

30

【0068】

本発明の化合物ならびにそれらの塩および溶媒和物、およびその生理学的に機能する誘導体は単独で、または上記症状の治療のための他の治療剤と組み合わせて用いてもよい。特に、抗癌療法においては、他の化学療法剤、ホルモン剤または抗体剤との組み合わせ、ならびに外科的治療法および放射線治療との組み合わせが考えられる。かくして、本発明による併用療法は式I、IIまたはIIIで示される少なくとも1種類の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物またはその生理学的に機能する誘導体の投与および少なくとも1種類の他の癌療法の使用を含む。好ましくは、本発明による併用療法は、式I、IIまたはIIIで示される少なくとも1種類の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物またはその生理学的に機能する誘導体、および少なくとも1種類の他の医薬的に活性な作用薬、好ましくは、抗腫瘍薬の投与を含む。式I、IIまたはIII

40

50

Iで示される化合物および他の医薬的に活性な薬剤と一緒に投与しても別々に投与してもよく、別々に投与する場合には、同時に投与しても、いずれかの順番で連続して投与してもよい。所望の併用療法効果を得るために、式I、IIまたはIIIで示される化合物および他の医薬的に活性な作用薬の量ならびに投与の相対的なタイミングが選択されるであろう。

#### 【0069】

式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはその生理学的に機能する誘導体および少なくとも1種類の付加的癌治療方法は、かかる他の抗癌療法と同時に用いても、いずれもの治療的に適当な組み合わせで連続的に用いてもよい。一の実施態様において、他の抗癌療法は、少なくとも1種類の抗腫瘍薬の投与を含む少なくとも1種類の付加的化学療法である。式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体と他の抗腫瘍薬との併用投与は、(1)どちらの化合物も含む単一の医薬組成物または(2)それぞれがこれらの化合物の1つを含む別々の医薬組成物にて同時に投与することによる本発明の組み合わせにおけるものでもよい。別法として、この組み合わせは、まず一の抗腫瘍薬を投与し、次に他方を投与するかまたはその逆である逐次的な方法で別々に投与してもよい。かかる逐次投与は時間的に近くても離れていてもよい。

10

#### 【0070】

抗腫瘍薬は細胞周期特異的に抗腫瘍効果を引き起こしてもよく、すなわち、期特異的であり、細胞周期の特異的な期において作用するか、または、DNAを結合し、非細胞周期特異的に作用し、すなわち、非細胞周期特異的であり、他のメカニズムによって作動する。

20

#### 【0071】

式I、IIまたはIIIで示される化合物およびその塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体との組み合わせに有用な抗腫瘍薬としては以下のものが挙げられる：

#### 【0072】

(1)細胞周期特異的抗腫瘍薬：パクリタキセルおよびそのアナログ・ドセタキセルのようなジテルペノイド類；ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレリンのようなビンカルカノイド類；エトポシドおよびテニポシドのようなエポドフィロトキシン類；5-フルオロウラシルおよびフルオロデオキシウリジンのようなフルオロピリミジン類；ゲムシアピン(gemciabine)、フルダラビン、メトトレキセート、クラドラビン(cladribine)、シタラビン、メルカプトプリンおよびチオグアニンのような代謝拮抗剤；および9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、および7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20-カンプトテシンの種々の光学形態のようなカンプトテシン類が挙げられるがこれらに限定されるものではない；

30

#### 【0073】

(2)細胞毒性化学療法剤：メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メクロレタミン、ヘキサメチルメラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、およびダカルバジンのようなアルキル化剤；プレオマイシン、ドキソルピシン、ダウノマイシン、エビルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのような抗腫瘍抗生物質；およびシスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンのような白金配位錯体が挙げられるがこれらに限定されるものではない；および

40

#### 【0074】

(3)他の化学療法剤：タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン(iodoxyfene)のような抗エストロゲン剤；酢酸メゲストロールのようなプロゲステローゲン類(progestrogens)；アナストロゾール、レトラゾール(letrozole)、ボラゾール、およびエキセメスタンのようなアロマターゼ阻害剤；フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、および酢酸シプロテロンのような抗アンドロゲ

50

ン剤；プレドニゾンおよびデカドロンのようなグルココルチコイド類；酢酸ゴセレリンおよびルプロリド（luprolide）のようなLHRHアゴニスト類およびアンタゴニスト類；デュタステリド、フィナステリドのようなテストステロン5 $\alpha$ -ジヒドロレダクターゼ阻害剤；マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤；抗プロゲステロゲン剤；L-アスパラギナーゼのような他の生物学的作用薬；ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能阻害剤；肝細胞成長因子、erb-B2、erb-B4、上皮成長因子受容体（EGFR）、血小板由来成長因子受容体（PDGFR）、チロシンキナーゼ類、例えば、EphB<sub>4</sub>、c-kitおよびbcr/abl、血管内皮成長因子受容体（VEGFR）、およびTIE-2の機能の阻害剤（本発明に記載したVEGFRおよびTIE-2阻害剤以外のもの）のような小分子および抗体成長因子機能阻害剤；およびCDK2およびCDK4の阻害剤のような他のキナーゼ阻害剤；および他の抗腫瘍剤、例えば、サリドマイド、免疫複合体、サイトカイン類、例えば、IL-2、IFN $\gamma$  および、樹状細胞ワクチンを包含する腫瘍ワクチン、全てのシクロオキシゲナーゼ阻害剤および放射線増感剤、例えば、テマゾラミド（temozolamide）が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

10

#### 【0075】

式I、IIまたはIIIで示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体は、プロテインキナーゼであるTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3およびRafの少なくとも1つの阻害剤として活性を有する。

#### 【0076】

20

かくして、本発明はまた、医学的治療、特に、不適当なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3およびRafキナーゼ活性の少なくとも1つによって媒介される障害の治療において用いるための式I、IIまたはIIIで示される化合物およびその医薬上許容される塩または溶媒和物、またはその生理学的に機能する誘導体を提供する。

#### 【0077】

本明細書において言及される不適当なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および/またはRafキナーゼ活性とは特定の哺乳動物対象体において予想される正常なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および/またはRafキナーゼ活性から逸脱するいずれものTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および/またはRafキナーゼ活性である。不適当なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および/またはRafキナーゼ活性は、例えば、活性の異常な上昇、またはTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および/またはRafキナーゼ活性のタイミングおよび/または制御の逸脱の形態を取り得る。かかる不適当な活性は、例えば、不適当あるいは制御されない活性化を導くプロテインキナーゼの過剰発現または変異から生じうる。さらにまた、望ましくないTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3キナーゼおよび/またはRaf活性は悪性のような異常な源中に存在しうる。すなわち、TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および/またはRafキナーゼ活性のレベルが不適当と考えられるほど異常である必要はなく、むしろ活性が異常な源に由来するのである。

30

#### 【0078】

同様に、本明細書において言及される不適当な血管形成とは、特定の哺乳動物対象体において予想される正常な血管形成活性から逸脱した血管形成活性である。不適当な血管形成は、例えば、活性の異常な上昇、または血管形成活性のタイミングおよび/または制御の逸脱の形態を取り得る。かかる不適当な活性は、例えば、不適当あるいは制御されない活性化を導くプロテインキナーゼの過剰発現または変異から生じうる。さらにまた、望ましくない血管形成活性は悪性のような異常な源中に存在しうる。すなわち、血管形成活性のレベルが不適当と考えられるほど異常である必要はなく、むしろ活性が異常な源に由来するのである。

40

#### 【0079】

本発明は、不適当なTIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3および/またはRaf活性に関連した疾患の予防および/または治療のために、TIE-2、VEGFR-2

50

、 V E G F R - 3 および / または R a f キナーゼを調節するか、モジュレートするか、または阻害する方法に関する。

【 0 0 8 0 】

詳細には、本発明の化合物は、腫瘍増殖および転移を包含する癌の感受性のある形態の治療に有用である。さらにまた、本発明の化合物を用いて、ある種の既存の癌化学療法との相加効果または相乗的效果を得ることができ、および / またはある種の既存の癌化学療法および放射線治療の有効性を回復させることができる。

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物はまた、関節炎および再狭窄を包含する血管増殖性疾患；肝硬変およびアテローム性動脈硬化症を包含する線維性疾患；糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、臓器移植拒絶反応および糸球体症を包含するメサングウム細胞増殖性障害；および乾癬、真性糖尿病、慢性創傷治癒、炎症性障害（例えば、関節リウマチ）、卒中および神経変性疾患を包含する代謝障害；さらに糖尿病性網膜症；黄斑変性症；眼新血管新生により特徴付けられる他の疾患；ならびに血管腫により特徴付けられる疾患を包含する、新血管新生および / または血管透過性に関連する疾患の領域における細胞増殖により特徴付けられる、哺乳動物を冒している 1 種類またはそれ以上の疾患の治療に有用である。

10

【 0 0 8 2 】

本発明のさらなる態様は、不適当な T I E - 2、V E G F R - 2、V E G F R - 3 および R a f 活性の少なくとも 1 つにより媒介される障害に罹患している哺乳動物の治療方法であって、かかる対象体に式 I、I I または I I I で示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体の有効量を投与することを含む方法を提供する。好ましい実施態様において、該障害は癌、例えば悪性腫瘍である。本発明の別の態様はまた、該障害が本明細書に開示したものを含む新血管新生および / または血管透過性に付随した障害の領域における細胞増殖により特徴付けられる、哺乳動物を冒している疾患である、かかる方法も提供する。

20

【 0 0 8 3 】

本発明のさらなる態様は、癌に罹患している哺乳動物の治療方法であって、かかる対象体に式 I、I I または I I I で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、またはその生理学的に機能する誘導体の有効量を投与することを含む方法を提供する。

30

【 0 0 8 4 】

本発明のさらなる態様は、不適当な T I E - 2、V E G F R - 2、V E G F R - 3 および R a f キナーゼ活性の少なくとも 1 つにより特徴付けられる障害の治療のための薬物の製造における式 I、I I または I I I で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、またはその生理学的に機能する誘導体の使用を提供する。好ましい実施態様において、該障害は癌、例えば悪性腫瘍である。本発明の別の態様はまた、該障害が本明細書に開示したものを含む新血管新生および / または血管透過性に付随した疾患の領域における細胞増殖により特徴付けられる、哺乳動物を冒している疾患である、かかる使用も提供する。

40

【 0 0 8 5 】

本発明のさらなる態様は、癌、例えば悪性腫瘍の治療のための薬物の製造における式 I、I I または I I I で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、またはその生理学的に機能する誘導体の使用を提供する。

【 0 0 8 6 】

本発明の化合物での治療を必要とする哺乳動物は、典型的にはヒトである。

【 0 0 8 7 】

別の実施態様において、不適当な T I E - 2、V E G F R - 2、V E G F R - 3 および R a f キナーゼ活性の少なくとも 1 つにより媒介される障害の治療のために、例えば癌、例えば悪性腫瘍の治療において ( a ) 式 I、I I または I I I で示される化合物またはそ

50

の塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体および (b) キナーゼシグナリングを阻害する作用薬の治療上有効量を哺乳動物に併用投与することができる。かかるキナーゼシグナリング受容体としては、例えば、EGFR、PDGFR、erbB2、erbB4、VEGFR、TIE-2、Raf、Akt、PI<sub>3</sub>K、およびmTorが挙げられる。発癌性キナーゼシグナリング受容体およびそれらのキナーゼ機能を阻害する作用薬は、例えば、Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803-818およびBlume-Jensen, Peter, Nature (2001) 411:355に記載されている。

#### 【0088】

式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体および成長因子受容体機能を阻害するための作用薬を、いずれもの治療上適当な組み合わせで同時にまたは逐次的に用いてもよい。この組み合わせは、(1) どちらの化合物も含む単一の医薬組成物または(2) それぞれがこれらの化合物の1つを含む別々の医薬組成物にて同時に投与することによって本発明の組み合わせにおいて用いてもよい。別法として、この組み合わせは、まず一方を投与し、次に他方を投与するかまたはその逆である逐次的方法で別々に投与してもよい。かかる逐次投与は時間的に近くても離れていてもよい。

10

#### 【0089】

本発明の別の態様において、哺乳動物における不適当な血管形成により媒介される障害を治療する方法であって、かかる哺乳動物に式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体の治療上有効な量を投与することを含む方法が提供される。一の実施態様において、不適当な血管形成活性は、不適当なVEGFR1、VEGFR2、VEGFR3またはTIE-2活性の少なくとも1つによるものである。別の実施態様において、不適当な血管形成は、不適当なVEGFR-2、VEGFR-3およびTIE-2キナーゼ活性の少なくとも1つによるものである。好ましい実施態様において、不適当な血管形成活性は、不適当なVEGFR-2およびTIE-2キナーゼ活性の少なくとも1つによるものである。さらなる実施態様において、該方法は、さらに、VEGFR-2阻害剤の治療上有効な量を式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体とともに投与することを含む。好ましくは、該障害は癌、例えば悪性腫瘍である。本発明のこの態様はまた、該障害が本明細書に開示したものを包含する新血管新生および/または血管透過性に付随した障害の領域における細胞増殖により特徴付けられる、哺乳動物を冒している疾患である、かかる方法も提供する。

20

30

#### 【0090】

本発明の別の態様において、哺乳動物における不適当な血管形成により特徴付けられる障害を治療する際に用いる薬物の製造における式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体の使用が提供される。一の実施態様において、不適当な血管形成活性は不適当なVEGFR1、VEGFR2、VEGFR3またはTIE-2活性の少なくとも1つによるものである。別の実施態様において、不適当な血管形成は不適当なVEGFR-2、VEGFR-3およびTIE-2キナーゼ活性の少なくとも1つによるものである。好ましい実施態様において、不適当な血管形成活性は不適当なVEGFR-2およびTIE-2キナーゼ活性の少なくとも1つによるものである。さらなる実施態様において、該使用は、さらに、該薬物を製造するためのVEGFR2阻害剤の使用を包含する。好ましくは、該障害は癌、例えば悪性腫瘍である。本発明のこの態様はまた、障害が本明細書に開示したものを包含する新血管新生および/または血管透過性に不随した障害疾患の領域における細胞増殖により特徴付けられる哺乳動物を冒している疾患である、かかる使用も提供する。

40

#### 【0091】

式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体とVEGFR2阻害剤との組み合わせは、(1) どちらの化合物も含む単一の医薬組成物または(2) それぞれがこれらの化合物の1つを含む別々の医薬組成物に

50

て同時に投与することによって本発明の組み合わせで用いてもよい。別法として、この組み合わせは、まず一方を投与し、次に他方を投与するかまたはその逆である逐次的な方法で別々に投与してもよい。かかる逐次投与は時間的に近くても離れていてもよい。

#### 【0092】

本発明のさらなる態様は、不適当な R a f キナーゼ活性によって媒介される障害に罹患している哺乳動物の治療方法であって、かかる対象体に式 I、II または III で示される化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の有効量を投与することを含む方法を提供する。R a f プロテインキナーゼは特異的な細胞外刺激が哺乳動物の細胞における正確な細胞応答を誘発するシグナル伝達経路の重要な要素である。活性細胞表面受容体は、血漿膜の内面で r a s / r a p タンパク質を活性化し、順次、R a f タンパク質を補充し、活性化する。活性 R a f タンパク質は細胞内プロテインキナーゼ M E K 1 および M E K 2 をリン酸化し、活性化する。順次、活性 M E K は p 4 2 / p 4 4 マイトジェン活性プロテインキナーゼ ( M A P K ) のリン酸化および活性化を触媒する。環境変化に対する細胞応答に直接または間接的に寄与する活性 M A P K の種々の細胞質基質および核基質は知られている。哺乳動物において R a f タンパク質をコードする 3 種類の異なる遺伝子: A - R a f、B - R a f および C - R a f ( R a f - 1 としても知られている) が同定されおり、m R N A のディファレンシャルスプライシングにより生じるアイソフォーム変種が知られている。

10

#### 【0093】

R a f キナーゼの阻害剤は腫瘍細胞増殖の中断における使用、したがって、癌、例えば、メラノーマ、組織球性リンパ腫、肺腺癌、結腸直腸癌、卵巣癌および小細胞肺癌、ならびに膀胱癌および乳癌の治療における使用が示唆されている。

20

#### 【0094】

標準的な化学反応を包含する種々の方法により本発明の化合物を製造することができる。すでに定義された変数は、特記しない限り、すでに定義した意味を持ち続けるものとする。説明的な一般合成方法を以下に示し、次いで、本発明の特定の化合物を実施例において製造する。

#### 【0095】

一部を下記合成スキームに示す有機合成の分野で知られた方法により一般式 I、II または III で示される化合物を製造することができる。下記スキームの全てにおいて、化学の一般的原理に照らして必要な場合には感受性または反応性の基に対する保護基が用いられることが十分に理解されよう。有機合成の標準的方法に従って保護基を取り扱う (T. W. Green and P.G.M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。これらの基は、化合物の合成の都合のよい段階で、当業者に容易に明らかな方法を用いて除去される。方法の選択ならびに反応条件およびそれらの実行順序は式 I、II または III で示される化合物の製造に適したものではなくてはならない。当業者は式 I、II または III で示される化合物に立体中心が存在するかどうかを認識するであろう。したがって、本発明は可能な立体異性体のどちらも包含し、さらにラセミ化合物のみならず個々のエナンチオマーも同様に包含する。化合物が単一のエナンチオマーであることを望まれる場合、立体特異的合成により、または最終生成物もしくは都合のよいいずれもの中間体の分割によりそれを得てもよい。当該分野において知られているいずれもの適当な方法により、最終生成物、中間体、または出発物質の分割を行ってもよい。例えば、Stereochemistry of Organic Compounds by E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照。

30

40

#### 【0096】

式 I、II または III で示される化合物は、目的の 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール誘導体の合成のための一般的な経路を示すスキーム 1 および 2 に示される合成シーケンスに従って製造され得る。スキーム 1 による合成経路の特に詳細は 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸アミドの製造方法を含む実施例

50

に示されている。本明細書に詳細に記載される化合物の全ては下記実施例 1 ~ 8 に記載される方法に従って製造されてよい。

【 0 0 9 7 】

5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - イン  
ドール誘導体の合成はスキーム 1 に示される経路によって行われてもよい。この合成は適  
当に置換されている塩化ピリジニル ( ii ) を用いる。該塩化ピリジニルはここではメチル  
カルバモイルピリジニルクロリドが例示されているがこれに限定されるように解すべきでは  
ない。かくして、臭化ナトリウムの存在下にてピコリン酸を塩化チオニルで処理して 4 -  
クロロピリジン - 2 - カルボニルクロリド中間体を得、次いで、適当なアミンで処理する  
。ナトリウム t - ブトキシドの存在下にて該塩化ピリジニル ( ii ) を 1 - アセチル - 2 , 3 -  
ジヒドロ - 5 - ヒドロキシインドールと反応させて N - アセチル - ジアリールエーテル  
を得、これを酸で処理して対応するジアリールエーテル ( iii ) を得る。 ( iii ) を適当  
に置換したイソシアナートで処理して対応する尿素 ( iv ) を得る ; ( iii ) を標準的なペ  
プチドカップリング試薬と一緒に適当に置換した酸でまたは適当に置換した酸塩化物で処  
理してアミド ( v および vi ) を得る ; ( iii ) を適当に置換した塩化スルホニルで処理し  
てスルホンアミド ( vii ) を得る。

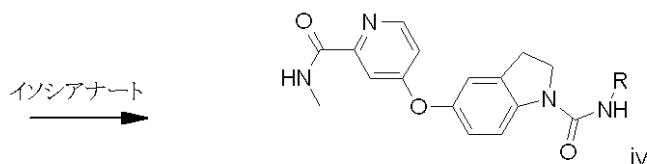
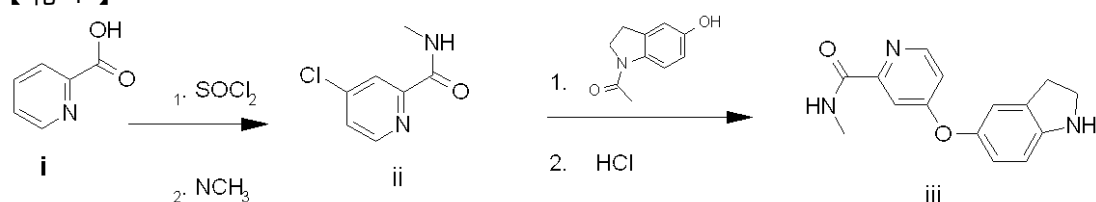
10

【 0 0 9 8 】

スキーム 1

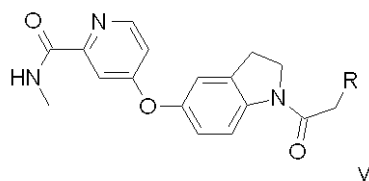
【 化 4 】

20

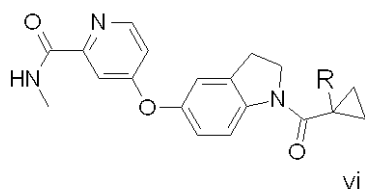


30

酸  
カップリング試薬

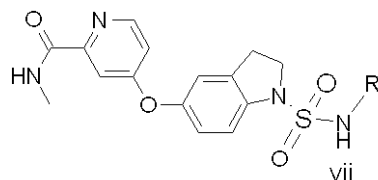


塩酸化物



40

塩化スルホニル



【 0 0 9 9 】

5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルアミノ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - イン

50

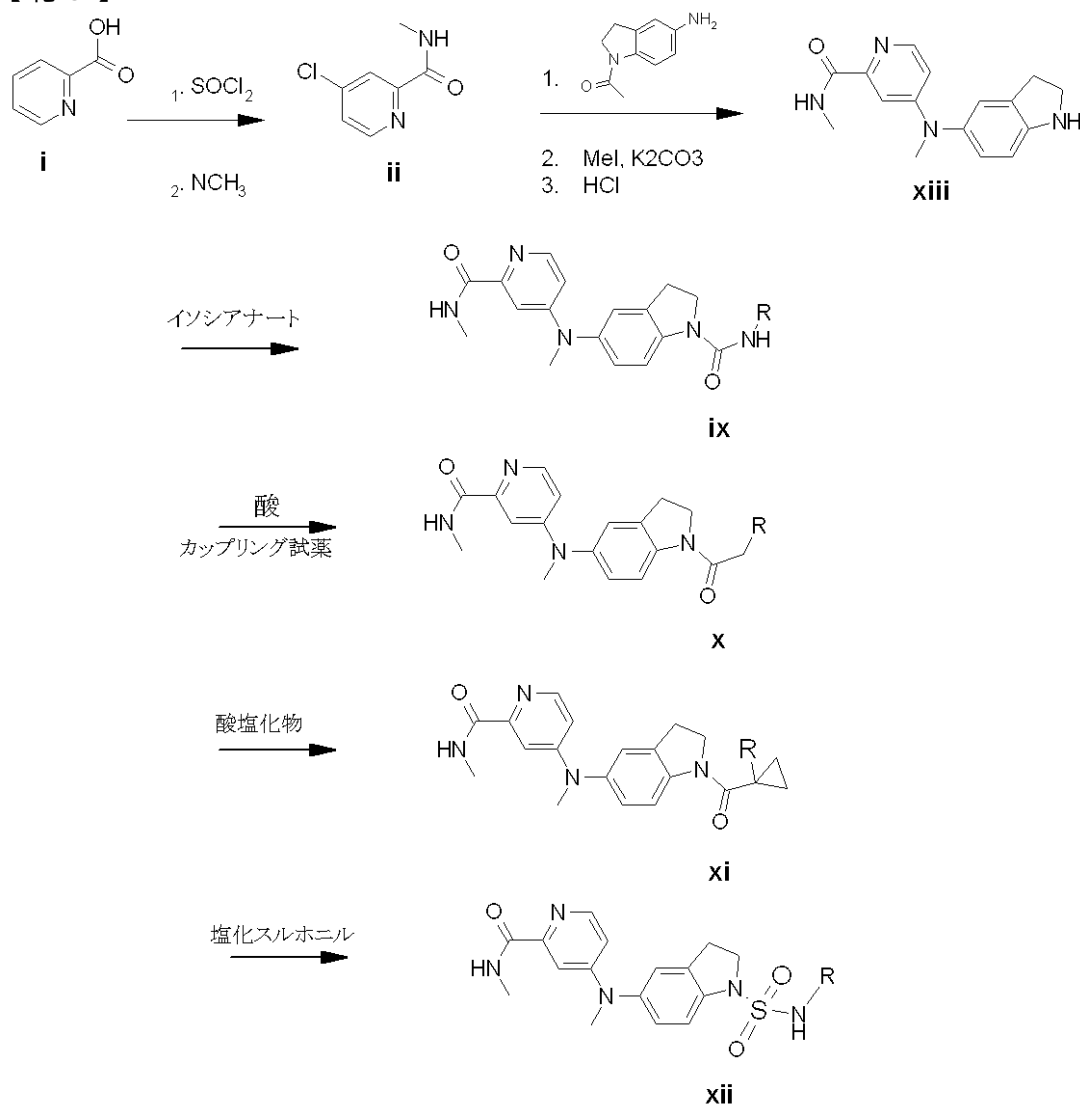
ドール誘導体の有効な合成はスキーム 2 に示される経路によって行われ得る。この合成は適当に置換した塩化ピリジニル (ii) を用いる。該塩化ピリジニルはここではメチルカルバモイルピリジニルクロリドが例示されているがこれに限定されるように解すべきではない。スキーム 1 に記載されている該塩化ピリジニル (ii) をエーテル性塩化水素のような酸の存在下にて 1 - アセチル - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - アミノインドールと反応させて N - アセチル - ジアリールアミン塩を得、DMF のような溶媒中にて炭酸カリウムのような塩基の存在下でのヨウ化メチル (これに限定されない) のような標準的な条件でアルキル化され、水性酸で処理した後、対応するジアリールアミン (viii) を得る。(viii) を適当に置換したイソシアナートで処理して対応する尿素 (ix) を得る；(viii) を標準的なペプチドカップリング試薬と一緒に適当に置換した酸でまたは適当に置換した酸塩化物で処理してアミド (x および xi) を得る；および (viii) を適当に置換した塩化スルホニルで処理してスルホンアミド (xii) を得る。

10

【 0 1 0 0 】

スキーム 2

【 化 5 】



20

30

40

【 0 1 0 1 】

( 実施例 )

ここで、本発明の特定の実施態様を単なる一例として例示する。例示した化合物の物理データはこれらの化合物の特定された構造と一致する。

【 0 1 0 2 】

本明細書のこれらの方法、スキームおよび実施例に用いる記号および慣用的表現は現代

50



の科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Society または Journal of Biological Chemistryに用いられているものと一致する。アミノ酸残基を示すのに一般的に標準的な一文字または三文字表記法を用い、特記しない限り、L配置とする。特記しないかぎり、全ての出発物質を商業的供給者から入手し、それ以上精製せずに使用した。詳細には、実施例および明細書全体において下記の略号を使用することができる：g（グラム）；mg（ミリグラム）；L（リットル）；mL（ミリリットル）；μL（マイクロリットル）；psi（ポンド毎平方インチ）；M（モラー）；mM（ミリモラー）；i.v.（静脈内）；Hz（ヘルツ）；MHz（メガヘルツ）；mol（モル）；mmol（ミリモル）；rt（室温）；min（分）；h（時）；mp（融点）；TLC（薄層クロマトグラフィー）；Tr（保持時間）；RP（逆相）；MeOH（メタノール）；i-PrOH（イソプロパノール）；TEA（トリエチルアミン）；TFA（トリフルオロ酢酸）；TFAA（無水トリフルオロ酢酸）；THF（テトラヒドロフラン）；DMSO（ジメチルスルホキシド）；AcOEt（酢酸エチル）；DME（1,2-ジメトキシエタン）；DCM（ジクロロメタン）；DCE（ジクロロエタン）；DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）；DMPU（N,N'-ジメチルプロピレン尿素）；CDI（1,1-カルボニルジイミダゾール）；IBCF（クロロギ酸イソブチル）；HOAc（酢酸）；HOSu（N-ヒドロキシスクシンイミド）；HOBt（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）；mCPBA（メタ-クロロ過安息香酸）；EDC（エチルカルボジイミド・塩酸塩）；BOC（tert-ブチルオキシカルボニル）；FMOC（9-フルオレニルメトキシカルボニル）；DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）；CBZ（ベンジルオキシカルボニル）；Ac（アセチル）；atm（気圧）；TMSE（2-(トリメチルシリル)エチル）；TMS（トリメチルシリル）；TIPS（トリイソプロピルシリル）；TBS（tert-ブチルジメチルシリル）；DMAP（4-ジメチルアミノピリジン）；BSA（ウシ血清アルブミン）；ATP（アデノシン三リン酸）；HRP（ホースラディッシュペルオキシダーゼ）；DMEM（ダルベッコ変法イーグル培地）；HPLC（高速液体クロマトグラフィー）；BOP（ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸塩化物）；TBAF（テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド）；HBtU（O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）；HEPES（4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸）；DPPA（ジフェニルホスホリルアジド）；fHNO<sub>3</sub>（発煙HNO<sub>3</sub>）；およびEDTA（エチレンジアミン四酢酸）。

#### 【0103】

エーテルという場合はすべてジエチルエーテルであり、食塩水はNaCl飽和水溶液のことである。特記しないかぎり、すべての温度は（摂氏）で表す。すべての反応は特記しないかぎり不活性雰囲気下にて室温で行われる。

#### 【0104】

<sup>1</sup>H NMR（以下、「NMR」ともいう）スペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400 装置、Bruker AVANCE-400、General Electric QE-300 または Bruker AM 400 分光計にて記録した。化学シフトは100万分率（ppm，単位）で表す。結合定数はヘルツ（Hz）の単位である。スプリッティングパターンは見かけの多重度を示し、s（一重項）、d（二重項）、t（三重項）、q（四重項）、quint（五重項）、m（多重項）、br（幅広い）とする。

#### 【0105】

質量スペクトルはエレクトロスプレーイオン化を用いてオープンアクセスLC/MSシステムにて行った。LC条件：3.2分の間4.5%から90%のCH<sub>3</sub>CN（0.02% TFA）、0.4分保持および1.4分再平衡化；MS、214nmにおけるUVおよび光散乱検出器（ELS）による検出。カラム：1×40mm Aquasil（C18）。

#### 【0106】

分析用hplcについて；4.6×150mm I.D. Zorbax Eclipse X 50

DB - C18カラム上に反応混合物約0.05mgをH<sub>2</sub>O (0.1% TFA) 中5% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) から95% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) までの勾配を用いて3 mL / 分で注入した。

# 【0107】

分取 (prep) hplc について; 50 × 20 mm I.D. YMC CombiPrep ODS - Aカラム上に最終生成物約50mgをDMSO 500 μL 中にてH<sub>2</sub>O (0.1% TFA) 中10% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) ~ 90% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) の10分勾配および2分保持を用いて20 mL / 分で注入した。Merckシリカゲル60 (230 - 400メッシュ) でフラッシュクロマトグラフィーを行った。

# 【0108】

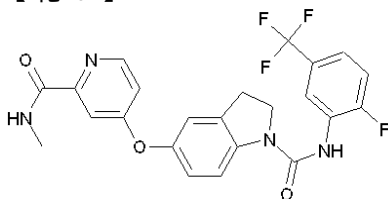
赤外 (IR) スペクトルは1 mmのNaClセルを用いてNicolet 510 FT - IR分光計にて得た。大部分の反応を0.25 mm E. Merckシリカゲルプレート (60F - 254) での薄層クロマトグラフィーによりモニターし、UV光、5%エタノール性ホスホモリブデン酸またはp - アニスアルデヒド溶液を用いて可視化した。

# 【0109】

## 実施例 1

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (2' - フルオロ - 5' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド

# 【化6】



# 【0110】

a) 4 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。ピコリン酸 (6.6 g、50 mmol) を塩化チオニル (30 mL) に溶解し、臭化カリウム (595 mg、5 mmol) を添加した。該混合物を還流下にて一夜維持し、次いで、得られた赤色溶液を減圧濃縮した。得られた赤色油状物をトルエンに溶解し、濾過してKBrを除去し、減圧濃縮した (×3)。次いで、該赤色油状物をTHF (100 mL) に溶解し、THF中2 Mメチルアミンの攪拌溶液 (100 mL、200 mmol) を室温にて滴下した。該反応を室温で一夜攪拌した。THFを減圧除去し、残留物を酢酸エチルと5%重炭酸ナトリウム溶液との間で分配させた。層を分取し、有機層を水 (×3) および食塩水で洗浄した。乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮させて赤色油状物 (6.6 g) を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付して酢酸エチル / ヘキサンの勾配液で溶離することにより精製して、標記化合物を油状物として得、これを放置して結晶化した (4.31 g、50%)。LC - MS (m/e) = 171.0 [M + H]<sup>+</sup>。保持時間 = 1.29分。

# 【0111】

b) 4 - (1 - アセチル - 2,3 - ジヒドロ - 1 - H - インドール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。Rickard Hunt in J.Chem.Soc.C, 344(1966)によって記載された方法によって製造されてもよい1 - アセチル - 2,3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシインドール (700 mg、4 mmol) をDMF (4 mL) に溶解し、カリウムt - ブトキシド (500 mg、1.1当量) で室温にて5分間処理し、次いで、4 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (680 mg、4 mmol) および炭酸カリウム (550 mg) を添加した。この混合物をPersonal Chemistryシンセサイザーにて160 °Cで10分間マイクロ波処理した。Hplcにより反応が不完全であることが判明したので、該混合物を容量10 mLに希釈し (DMF)、さらに4 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (150 mg、0.88 mmol) およびカリウムt - ブトキシド (100 mg) で処理し、160 °Cで20分間マイクロ波処理

10

20

30

40

50

した。該混合物を酢酸エチルと水との間で分配させ、水性相を E t O A c ( × 4 ) で抽出した。合わせた抽出物を水 ( × 3 ) および食塩水で洗浄し、次いで、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、減圧蒸発させ、E t <sub>2</sub> O / ヘキサンでトリチュレートした後、標記化合物をオフホワイト色の固体として得た ( 1 . 0 4 2 g 、 9 6 . 5 % ) 。 L C - M S ( m / e ) = 3 1 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。保持時間 = 1 . 6 2 分。H p l c 9 3 %。

【 0 1 1 2 】

c ) 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - H - インドール - 5 - イルオキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。6 N H C l ( 1 5 m l 、 3 個のバイアルに 5 m l ずつ ) 中の 4 - ( 1 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - H - インドール - 5 - イルオキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ( 9 9 9 m g 、 3 . 2 m m o l ) をマイクロ波リアクター中に置き、130 で15分間加熱した。該水溶液を 5 % N a H C O <sub>3</sub> で塩基性にして p H 9 にし、E t O A c ( × 4 ) で抽出した。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、減圧蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーに付して 3 0 ~ 7 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離した後、標記化合物を白色泡沫体として得た ( 0 . 4 8 0 g 、 5 6 % ) 。 L C - M S ( m / e ) = 2 7 0 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。保持時間 = 1 . 1 5 分。H p l c 9 2 %。

10

【 0 1 1 3 】

d ) 5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 ( 2 ' - フルオロ - 5 ' - トリフルオロメチル - フェニル ) - アミド。2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナート ( 2 4 . 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) のジクロロメタン ( 0 . 5 m l ) 中溶液に 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - H - インドール - 5 - イルオキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ( 3 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を 0 にて添加した。0 で30分後、該反応を室温に加熱し、室温にて一夜撹拌した。H p l c により反応が完了したことを確認した。形成された白色沈澱物を E t <sub>2</sub> O で希釈した後、濾過により除去して標記化合物を白色固体として得た ( 3 4 m g 、 6 0 % ) 。 L C - M S ( m / e ) = 4 7 5 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。保持時間 = 2 . 2 2 分。H p l c 1 0 0 %。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 5 2 - 8 . 4 8 ( m , 1 H ) 、 8 . 4 0 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) 、 8 . 1 2 0 ( b r s , 1 H ) 、 8 . 0 1 8 ( d , J = 9 . 3 H z , 1 H ) 、 7 . 7 1 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) 、 7 . 3 1 - 7 . 2 6 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 2 - 6 . 9 7 ( m , 3 H ) 、 6 . 8 3 ( d , J = 3 . 8 H z , 1 H ) 、 4 . 2 3 ( t , 2 H , J = 8 . 5 H z ) 、 3 . 3 3 ( t , 2 H , J = 8 . 5 H z ) 、 3 . 0 3 ( d , J = 5 . 1 H z , 3 H ) 。

20

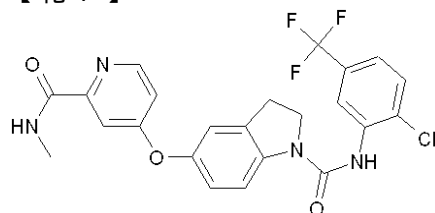
30

【 0 1 1 4 】

実施例 2

5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 ( 2 ' - クロロ - 5 ' - トリフルオロメチル - フェニル ) - アミド

【 化 7 】



40

【 0 1 1 5 】

2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを用いた以外は実施例 1 ( d ) の方法に従って、標記化合物を白色固体として製造した ( 5 0 m g 、 8 5 % ) 。 L C - M S ( m / e ) = 4 9 1 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。保持時間 = 2 . 4 4 分。H p l c 1 0 0 %。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 7 5 ( d , J = 2 . 2 1 H ) 、 8 . 4 0 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) 、 8 . 1 6 8 ( b r s , 1 H , N H ) 8 . 0 7 ( d , J = 8 . 4 H z

50

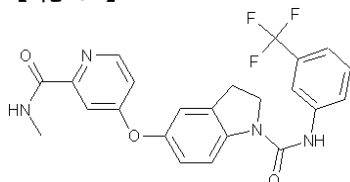
, 1 H)、7.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H)、7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.31 - 7.26 (m, 2 H)、7.02 - 6.97 (m, 3 H)、4.26 (t, 2 H, J = 8.5 Hz)、3.34 (t, 2 H, J = 8.5 Hz)、3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3 H)。

【0116】

実施例 3

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド

【化 8】



10

【0117】

2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに 3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを用いた以外は実施例 1 (d) の方法に従って、標記化合物を白色固体として製造した (45.6 mg、83%)。LC - MS (m/e) = 457.20 [M + H]<sup>+</sup>。保持時間 = 2.29 分。Hplc 98.5%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1 H)、8.18 (br s, 1 H, NH)、8.00 (d, J = 9.4 Hz, 1 H)、7.76 - 7.68 (m, 3 H)、7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.03 - 6.88 (m, 4 H)、4.17 (t, 2 H, J = 8.5 Hz)、3.28 (t, 2 H, J = 8.5 Hz)、3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3 H)。

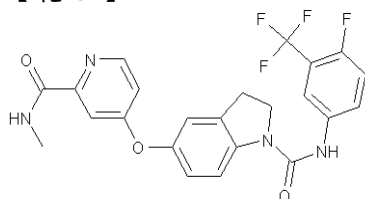
20

【0118】

実施例 4

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (4' - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド

【化 9】



30

【0119】

2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを用いた以外は実施例 1 (d) の方法に従って、標記化合物を白色固体として製造した (41.1 mg、72%)。LC - MS (m/e) = 475.2 [M + H]<sup>+</sup>。保持時間 = 2.27 分。Hplc 100%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1 H)、8.20 (br s, 1 H, NH) 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1 H)、7.17 (t, J = 9.1 Hz, 1 H)、7.03 (dd, J = 5.6 Hz および J = 2.6 Hz, 1 H)、6.95 - 6.89 (m, 3 H)、4.15 (t, J = 8.5 Hz, 2 H)、3.28 (t, J = 8.5 Hz, 2 H)、3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3 H)。

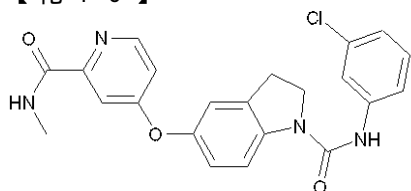
40

【0120】

実施例 5

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 (3' - クロロフェニル) - アミド

## 【化 10】



## 【0121】

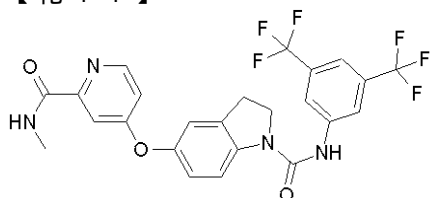
2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに 3 - クロロ - フェニルイソシアナートを用いた以外は実施例 1 (d) の方法に従って、標記化合物を白色固体として製造した (39.7 mg、78%)。LC - MS (m/e) = 423.0 [M + H]<sup>+</sup>。保持時間 = 2.17 分。Hplc 97%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.25 (br s, 1H, NH)、8.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.60 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、7.355 - 7.241 (m, 3H)、7.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、4.17 (t, 2H, J = 8.5 Hz)、3.28 (t, 2H, J = 8.5 Hz)、3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

## 【0122】

## 実施例 6

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドル - 1 - カルボン酸 (ビス - 3',5' - トリフルオロメチルフェニル) - アミド

## 【化 11】



## 【0123】

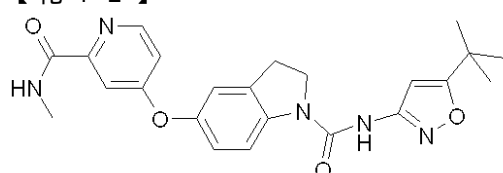
2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりにビス - 3,5 - トリフルオロメチルフェニル - イソシアナートを用いた以外は実施例 1 (d) の方法に従って、標記化合物を白色固体として製造した (45.6 mg、72%)。LC - MS (m/e) = 525.2 [M + H]<sup>+</sup>。保持時間 = 2.54 分。Hplc 100%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.26 (br s, 1H, NH)、8.010 (m, 3H)、7.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.188 (s, 1H)、7.05 (dd, J = 5.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H)、4.17 (t, 2H, J = 8.5 Hz)、3.29 (t, 2H, J = 8.5 Hz)、3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

## 【0124】

## 実施例 7

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドル - 1 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド・トリフルオロ酢酸塩

## 【化 12】



## 【0125】

10

20

30

40

50

1 - アセチル - 2,3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシインドール (54 mg、2 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、Hunig 塩基 (72  $\mu$ L、4 mmol) および (5 - t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - カルバミン酸フェニル (78 mg、3 mmol) で処理し、次いで、190 で 800 秒間マイクロ波処理した。粗製反応混合物を逆相カラムにてクロマトグラフィーに付して 5% ~ 95% アセトニトリル / 0.1% TFA 水で溶離した。次いで、このクロマトグラフィーから単離した物質を別の C18 逆相カラムを用いてクロマトグラフィーに付し (45 mg)、最後にアセトニトリル / 水から再結晶して白色結晶を得た (20 mg、23%)。LC-MS (m/e) = 436.4 [M + H]<sup>+</sup>。保持時間 = 2.11 分。Hplc 93%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.50 (d, J = 5.86 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.2 - 6.9 (m, 3H)、7.188 (s, 1H)、6.554 (s, 1H)、4.17 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、3.3 (t, 2H)、2.96 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

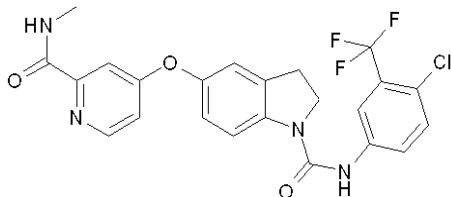
10

## 【0126】

## 実施例 8

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (4' - クロロ - 3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド

## 【化 13】



20

## 【0127】

2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを用いた以外は実施例 1 (d) の方法に従って、標記化合物を白色固体として製造した (850 mg、86%)。LC-MS (m/e) = 491.04 [M + H]<sup>+</sup>。保持時間 = 2.44 分。Hplc 94%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H) 8.015 (br s, 1H, NH)、7.97 (m, 1H) 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.70 (dd, J = 2.5 Hz, J = 8.8 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.452 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.37 - 6.922 (m, 3H)、6.71 (s, 1H)、4.14 (t, 2H, J = 8.4 Hz)、3.26 (t, 2H, J = 8.4 Hz)、3.01 (d, J = 5.2 Hz, 3H)。

30

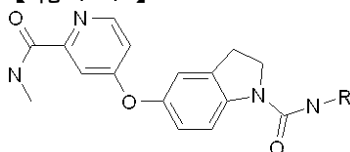
## 【0128】

## 実施例 9 ~ 31

2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに適当なイソシアナートを用いた以外は実施例 1 (d) の方法に従って、以下の標記化合物を製造した：

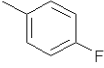
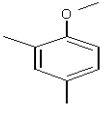
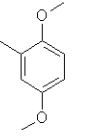
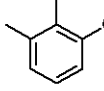

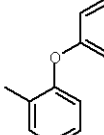
40

## 【化 14】



## 【0129】

【表 1 - 1】

実施例 番号	R	化合物名	LC質量 スペクト ル[M+H] ] @ 保持 時間
9		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸(4'-フルオロフェニル)-アミド	407.2 @ 2.0 0分
10		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-アミド	433.4 @ 2.2 4分
11		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸(2,5-ジメトキシ-フェニル)-アミド	448.8 @ 2.1 5分
12		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸3-クロロ-2-メチル-フェニル)-アミド	436.6 @ 2.1 0分
13		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド	395.2 @ 2.0 2分
14		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸(2-フェノキシ-フェニル)-アミド	481.0 @ 2.4 2分


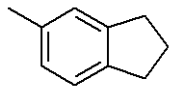
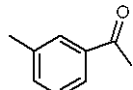
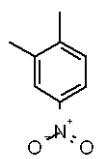
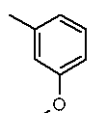
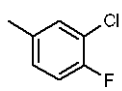
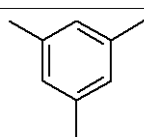
10

20

30

【0130】

【表 1 - 2】

15		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸tert-ブチルアミド	369.2 @ 1.8 7分
16		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸-インダン-5-イルアミド	429.0 @ 2.2 2分
17		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-アセチル-フェニル)-アミド	431.2 @ 1.8 5分
18		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)-アミド	448.0 @ 2.0 7分
19		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-メトキシ-フェニル)-アミド	419.2 @ 1.9 7分
20		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アミド	441.0 @ 2.2 2分
21		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3,5-ジメチル-フェニル)-アミド	417.2 @ 2.1 2分

10

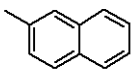
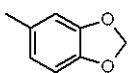
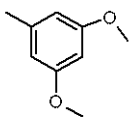
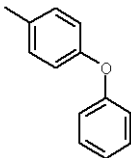
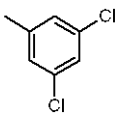
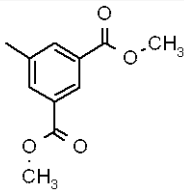
20

30

【0131】



【表 1 - 3】

2 2		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸ナフタレン-2-イル-アミド	4 3 9.2 @ 2.2 5分
2 3		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルアミド	4 3 3.0 @ 1.9 0分
2 4		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3,5-ジメトキシフェニル)-アミド	4 4 9.0 @ 2.0 2分
2 5		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(4-フェノキシフェニル)-アミド	4 8 1.0 @ 2.3 5分
2 6		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3,5-ジクロロフェニル)-アミド	4 5 7.0 @ 2.4 7分
2 7		5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-アセチルフェニル)-アミド	5 0 5.2 @ 2.1 7分

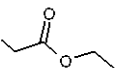
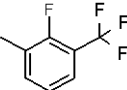
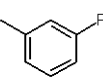

10

20

30

【 0 1 3 2 】

【表 1 - 4】

28		( { 1 - [ 5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル ] - メタノイル } - アミノ ) - 酢酸エチル	399.2 @ 1.5 5分
29		5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) - アミド	475.0 @ 2.2 5分
30		5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - カルボン酸 ( 3 - フルオロフェニル ) - アミド	464.2 @ 2.2 9分
31		5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - カルボン酸 ( 3 - メチルフェニル ) - アミド	403.2 @ 2.1 5分

10

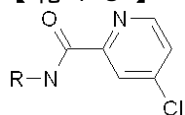
20

## 【0133】

## 実施例 32 ~ 48

N - メチルアミンの代わりに適当なアミンを用いた以外は実施例 1 ( a ) に記載した方法に従って、以下の標記化合物を製造した。かくして、ピコリン酸および対応するアミンから出発して実施例 1 ( a ) において上記したように以下の 4 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸アミドを製造した：

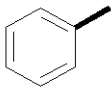
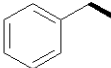
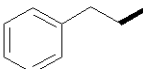
## 【化 15】



30

## 【0134】

【表 2 - 1】

中間 体番 号	R	化合物名	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )
3 2 a	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$	4-クロロピリジン-2-カルボン酸 エチルアミド	1.29 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.53 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.48 (q, 1H, $J=2\text{Hz}$ ), 8.02 (br s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$ ) 8.45 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$ )
3 3 a	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-クロロピリジン-2-カルボン酸 プロピルアミド	1.00 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.66 (m, 2H), 3.44 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.43 (q, 1H, $J=2\text{Hz}$ ), 8.02 (br s, 1H) 8.21 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$ ) 8.46 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$ )
3 4 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸 フェニルアミド	7.18-7.50 (m, 6H) 8.33 (m, 1H) 8.45 (s, 1H) 9.93 (br s, 1H)
3 5 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸 ベンジルアミド	4.69 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$ ), 7.20-7.48 (m, 6H) 8.31 (m, 2H) 8.45 (s, 1H)
3 6 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸 フェネチルアミド	2.87 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 7.18-7.44 (m, 6H) 8.06 (br s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.43 (s, 1H)

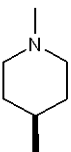
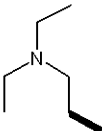
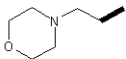
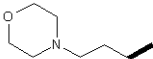
10

20

30

【 0 1 3 5 】

【表 2 - 2】

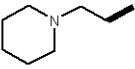
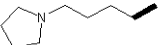

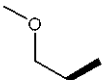
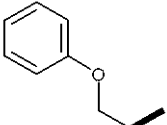
37a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(1-メチルピペリジン-4-イル)-アミド	1.64(m, 2H)、 2.02(m, 2H)、 2.18(m, 2H)、 2.32(s, 3H) 2.85(m, 2H) 3.95(m, 1H) 7.44(q, 1H, J=2Hz)、 7.95(br s, 1H) 8.25(d, 1H, J=2Hz) 8.41(d, 1H, J=4.8Hz)
38a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-ジエチルアミノ-エチル)-アミド	1.06(m, 6H)、 1.80(m, 2H)、 1.93(m, 2H)、 2.59(m, 6H) 3.88(m, 2H) 7.41(q, 1H, J=2Hz)、 8.21(d, 1H, J=2Hz) 8.45(d, 1H, J=4.8Hz) 8.97(br s, 1H)
39a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド	2.56(m, 4H)、 2.64(m, 2H)、 3.62(m, 2H)、 3.77(m, 4H) 7.44(q, 1H, J=2Hz)、 8.21(d, 1H, J=2Hz) 8.32(br s, 1H) 8.49(d, 1H, J=4.8Hz)
40a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-アミド	1.45(m, 4H)、 1.88(m, 2H)、 2.60(m, 4H)、 3.63(m, 2H) 3.86(m, 4H) 7.45(q, 1H, J=2Hz)、 8.22(d, 1H, J=2Hz) 8.58(d, 1H, J=4.8Hz) 8.98(br s, 1H)

10

20

30

【表 2 - 3】




4 1 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド	1.44(m, 2H)、 1.64(m, 2H)、 2.46-2.68(m, 6H)、 3.82(m, 2H) 3.86(m, 4H) 7.43(q, 1H, J=2Hz)、 8.33(d, 1H, J=2Hz) 8.41(br s, 1H) 8.47(d, 1H, J=4.8Hz)
4 2 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-アミド	1.65(m, 4H)、 1.83(m, 4H)、 2.03(m, 2H)、 2.54(m, 2H) 3.76(m, 4H) 7.43(q, 1H, J=2Hz)、 8.21(m, 2H) 8.45(d, 1H, J=4.8Hz)
4 3 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸イソプロピルアミド	1.31(d, 6H, J=6Hz)、 4.29(m, 1H)、 7.43(q, 1H, J=2Hz) 7.69(br s, 1H) 8.22(d, 1H, J=2Hz) 8.46(d, 1H, J=4.8Hz)
4 4 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド	3.42(s, 3H)、 3.66(m, 2H)、 3.70(m, 2H) 7.44(q, 1H, J=2Hz) 8.22(br s, 2H) 8.48(d, 1H, J=4.8Hz)
4 5 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-フェノキシ-エチル)-アミド	4.00(m, 2H)、 4.19(m, 2H) 6.98(m, 4H) 7.31(m, 2H) 8.23(d, 1H, J=2Hz) 8.41(br s, 1H) 8.48(d, 1H, J=4.8Hz)

10

20

30

【表 2 - 4】

4 6 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(3-エトキシプロピル)-アミド	1.26(t, 3H, J=7.2Hz) 1.92(m, 3H), 3.56(m, 6H), 7.44(q, 1H, J=2Hz) 8.21(d, 1H, J=2Hz) 8.46(m, 2H)
4 7 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸(3-イソプロポキシプロピル)-アミド	1.22(m, 8H) 1.92(m, 2H), 3.62(m, 5H), 7.43(q, 1H, J=2Hz) 8.21(d, 1H, J=2Hz) 8.46(d, 1H, J=4.8Hz) 8.84(m, 2H)
4 8 a		4-クロロピリジン-2-カルボン酸ヘキシルアミド	0.93(m, 3H) 1.45(m, 6H), 1.66(m, 2H), 3.50(m, 2H), 7.44(q, 1H, J=2Hz) 7.99(m, 2H) 8.23(d, 1H, J=2Hz) 8.46(m, 2H)

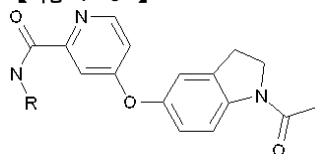
10

20

## 【0138】

次いで、1-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシインドールおよび対応する4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸アミドから出発して実施例1(b)において上記したように以下の4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸アミドを製造した：

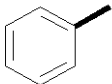
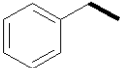
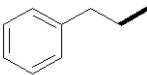
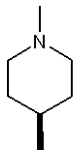
## 【化16】



30

## 【0139】

【表 3 - 1】

実施 例番 号	R	化合物名	LC質量スペ クトル[M+H ] @ 保持時間
32	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$	4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸エチルアミド	326.4 @ 1.66分
33	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸プロピルアミド	340.2 @ 1.77分
34		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸フェニルアミド	352.2 @ 1.83分
35		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド	374.2 @ 2.17分
36		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸フェネチルアミド	388.2 @ 1.97分
37		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド	402.2 @ 2.05分

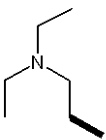
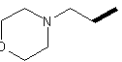
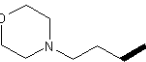
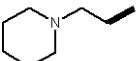
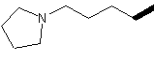

10

20

30

【0140】

【表 3 - 2】

38		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2-ジエチルアミノ-エチル)-アミド	395.2 @ 1.28分
39		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド	411.4 @ 1.30分
40		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-アミド	425.0 @ 1.37分
41		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド	409.2 @ 1.30分
42		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-アミド	423.0 @ 1.35分
43		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸イソプロピルアミド	340.0 @ 2.90分

10

20

30

【0141】



【表 3 - 3】

44		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド	356.0 @ 2.82分
45		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェノキシ-エチル)-アミド	418.4 @ 3.05分
46		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(3-エトキシ-プロピル)-アミド	384.2 @ 1.89分
47		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(3-イソプロポキシ-プロピル)-アミド	398.2 @ 2.05分
48		4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸ヘキシルアミド	382.4 @ 2.42分

10

20

30

## 【0142】

## 実施例 49 ~ 65

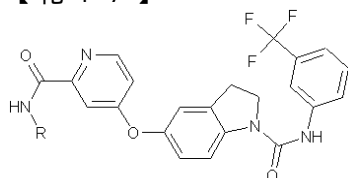
N-メチルアミンの代わりに適当なアミンを用いた以外は実施例 1 (a)、1 (b) および 1 (c) に記載した方法に従い、3-トリフルオロメチルフェニルイソシアナートを用いるカップリングについて以下の方法を用いて、以下の標記化合物 5-(2-置換カルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミドを製造した。

対応する 4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸アミドから出発して実施例 1 (c) において記載したように N-アセチル化合物の加水分解を行って標記化合物を得、これをそれ以上精製せずに次工程で用いた。以下のようにカップリングを行った：4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸アミド(0.2 mmol)のNMP(0.5 mL)中溶液に 3-トリフルオロメチル-フェニルイソシアナート(0.3 mmol)を添加した。該反応を室温にて 30 分間攪拌し、次いで、分取 HPLC により精製した。次いで、純粋な所望の生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

40

## 【0143】

## 【化 17】



## 【 0 1 4 4 】

## 【表 4 - 1】

実施 例 番 号	R	化合物名	LC質量 スペクト ル[M+ H] @ 保持時間
49	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	5-(2-エチルカルバモイル- ピリジン-4-イルオキシ)-2,3- ジヒドロインドール-1-カルボ ン酸(3-トリフルオロメチル- フェニル)-アミド	471. 2 @ 2 .25分
50	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5-(2-プロピルカルバモイル- ピリジン-4-イルオキシ)-2,3- ジヒドロインドール-1-カル ボン酸(3-トリフルオロメチル- フェニル)-アミド	485. 2 @ 2 .25分
51		5-(2-フェニルカルバモイル- ピリジン-4-イルオキシ)-2,3- ジヒドロインドール-1-カル ボン酸(3-トリフルオロメチル- フェニル)-アミド	519. 2 @ 2 .62分
52		5-(2-ベンジルカルバモイル- ピリジン-4-イルオキシ)-2,3- ジヒドロインドール-1-カル ボン酸(3-トリフルオロメチル- フェニル)-アミド	533. 2 @ 2 .49分
53		5-(2-フェネチルカルバモイル- ピリジン-4-イルオキシ)-2,3- ジヒドロインドール-1-カル ボン酸(3-トリフルオロメチル- フェニル)-アミド	547. 2 @ 2 .54分
54		5-[2-(1-メチル-ピペリジン -4-イルカルバモイル)-ピリジ ン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒ ドロインドール-1-カルボン酸 (3-トリフルオロメチル-フェ ニル)-アミド	540. 2 @ 1 .95分

10

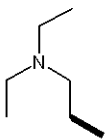
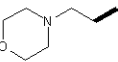
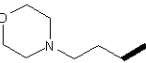
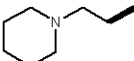
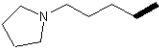
20

30

40

## 【 0 1 4 5 】

【表 4 - 2】

55		5-[2-(3-ジエチルアミノ-プロピルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	556.2 @ 2.0 4分
56		5-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	556.0 @ 1.9 4分
57		5-[2-(3-モルホリン-4-イル-プロピルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	570.0 @ 1.9 4分
58		5-[2-(2-ピペリジン-1-イル-エチルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	554.4 @ 2.0 9分
59		5-[2-(4-ピロリジン-1-イル-ブチルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	568.2 @ 2.2 2分

10

20

30

【0146】

【表 4 - 3】

6 0		5-(2-イソプロピルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	4 8 4. 6 @ 2 . 5 0 分
6 1		5-[2-(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	5 0 1. 2 @ 2 . 3 5 分
6 2		5-[2-(2-フェノキシ-エチルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	5 6 3. 0 @ 2 . 7 1 分
6 3		5-[2-(3-エトキシ-プロピルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	5 2 9. 2 @ 2 . 5 5 分
6 4		5-[2-(3-イソプロポキシ-プロピルカルバモイル)-ピリジン-4-イルオキシ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	5 4 3. 4 @ 2 . 6 2 分
6 5		5-(2-ヘキシルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド	5 2 7. 2 @ 2 . 8 7 分

10

20

30

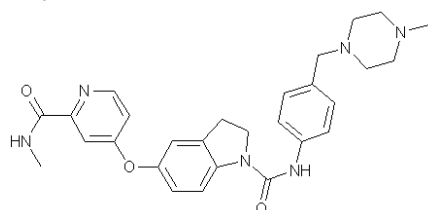
## 【 0 1 4 7 】

## 実施例 6 6

5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-アミド

40

## 【化 1 8】



## 【 0 1 4 8 】

50

a) 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン。4 - ニトロベンジルクロリド (0.5 g、2.91 mmol) をアセトン (10 mL) に溶解し、この溶液に  $K_2CO_3$  (0.8 g、5.8 mmol) および 1 - メチルピペラジン (0.39 mL、3.5 mmol) を添加した。還流下にて 1 時間加熱した後、該混合物を冷却し、濾過により過剰の  $K_2CO_3$  を除去し、アセトンを真空蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジンをオフホワイト色の固体として得た (0.59 g、収率 86%) : MS (M+1) 236 ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、3.66 (s, 2H)、2.75 (bs, 4H)、2.55 (bs, 4H)、2.42 (s, 3H)。

10

## 【0149】

b) 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミン。EtOH (2.1 mL) 中 Pt/C (5% w/w、 $H_2O$  含有率 62%) 5 mg を入れたフラスコに 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン (100 mg、0.43 mmol) を加えた。LCMS 分析によって反応が完了したことが確認されるまで (4 時間)、該反応混合物を  $H_2$  雰囲気下にて攪拌した。該混合物を濾過し、EtOH ですすぎ、濃縮して 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミンを黄色油状物として得た (97 mg、100%)。これは次工程のために十分に純粋であった。MS (M+1) 206 ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、3.67 (bs, 2H)、3.49 (s, 2H)、2.66 (bs, 8H)、2.42 (s, 3H)。

20

## 【0150】

c) 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - アミド。25 mL のフラスコに窒素雰囲気下にてクロロギ酸フェニル (0.0245 mL、0.195 mmol) および THF (0.65 mL) を加えた。該混合物を 0 に冷却し、THF (0.6 mL) 中の 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミン (0.04 g、0.195 mmol) をシリンジによって 30 分間にわたって滴下した。Et<sub>3</sub>N (0.028 mL、0.197 mmol) を添加し、不均一混合物を 2 時間にわたってゆっくりと室温に加温した。この時点で、ピリジルインドリン (0.052 g、0.195 mmol) および THF (0.4 mL) を入れたフラスコに粗製カルバマートの混合物をカニユーラで移した。さらに Et<sub>3</sub>N (0.085 mL、0.605 mmol) を添加し、隔壁をコンデンサーと取り替え、混合物全体を窒素下にて一夜還流させた。冷却後、該混合物を  $H_2O$ 、 $CH_2Cl_2$ 、および  $NaHCO_3$  飽和水溶液で処理した。層を分取し、水性部分をさらに  $CH_2Cl_2$  (2x) で抽出した。逆相 HPLC にて精製し、次いで、 $NaHCO_3$  水溶液で処理し、 $CH_2Cl_2$  で抽出して 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - アミドを遊離塩基として得た (8.8 mg、収率 10%) : MS (M+1) 501 ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.98 (m, 2H)、7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、6.95 (m, 3H)、6.44 (s, 1H)、4.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H)、3.48 (s, 2H)、3.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、3.01 (d, J = 5.2 Hz, 3H)、2.49 (m, 8H)、2.29 (s, 3H)。

30

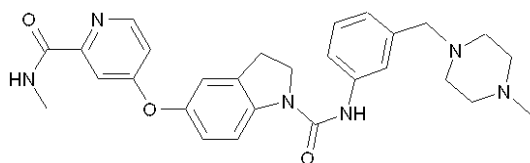
40

## 【0151】

## 実施例 67

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - アミド

## 【化 19】



## 【0152】

実施例 66 (a) において 4 - ニトロベンジルクロリドの代わりに 3 - ニトロベンジル  
ブロミドを用いた以外は実施例 66 (a) ~ 66 (c) の方法に従って、以下の化合物を  
製造した：

10

## 【0153】

a) 1 - メチル - 4 - (3 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン：収率 67 %；MS (M +  
1) 236；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.21 (s, 1H)、8.11  
(ddd, J = 0.8, 1.2, 8.4 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H)  
)、7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、3.61 (s, 2H)、2.59 (bs, 8H)  
)、2.39 (s, 3H)。

## 【0154】

b) 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル - アミン：収率 83 %  
；MS (M + 1) 206；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.06 (t, J =  
8.0 Hz, 1H)、6.5 - 6.7 (m, 3H)、3.63 (bs, 2H)、3.48 (s  
, 2H)、2.47 (bs, 8H)、2.29 (s, 3H)。

20

## 【0155】

c) 5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ -  
インドール - 1 - カルボン酸 [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル]  
- アミド：収率 35 %；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.36 (d, J  
= 5.6 Hz, 1H)、7.98 (m, 2H)、7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7  
.45 (dd, J = 2.1、8.0 Hz, 1H)、7.35 (s, 1H)、7.29 (d, J  
= 7.6 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.95 (m, 3H)、6  
.48 (s, 1H)、4.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、3.50 (s, 2H)、3  
.26 (t, J = 8.4 Hz, 2H)、3.01 (d, J = 5.2 Hz, 3H)、2.50 (b  
s, 8H)、2.30 (s, 3H)。

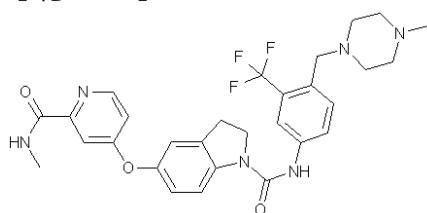
30

## 【0156】

## 実施例 68

5 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフ  
ルオロメチル - フェニル] - アミド

## 【化 20】



40

## 【0157】

a) 1 - メチル - 4 - (ニトロ - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン：4 - ニ  
トロ - 2 - (トリフルオロメチル)トルエン (0.5 g、2.44 mmol) の AcOH (1  
.9 mL) 中懸濁液に NBS (0.651 g、3.66 mmol) およびベンゾイルペルオ  
キシド (6 mg、0.024 mmol) を添加し、該混合物を還流下に一夜加熱した。  
冷却後、溶媒を真空除去し、EtOAc および NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を添加し、層を分取し  
た。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して粗製臭化ベンジル (700 mg

50

）を得、これをそれ以上精製せずに次反応に用いた。

【 0 1 5 8 】

粗製 1 - ブロモメチル - 4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン ( 4 0 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 . 8 m L ) 中溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 1 9 7 m L 、 1 . 4 1 m m o l ) および 1 - メチルピペラジン ( 0 . 1 5 7 m L 、 1 . 4 1 m m o l ) を添加した。2 時間攪拌した後、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液を添加し、該混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 x ) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して 1 - メチル - 4 - ( ニトロ - トリフルオロメチル - ベンジル ) - ピペラジン ( 2 4 9 m g 、 収率 5 8 % ) を得た：MS (  $M + 1$  ) 3 0 4 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 5 1 ( d ,  $J = 2 . 0$  H z , 1 H ) 、 8 . 3 7 ( d d ,  $J = 2 . 0$  , 8 . 4 H z , 1 H ) 、 8 . 1 0 ( d ,  $J = 8 . 4$  H z , 1 H ) 、 3 . 7 5 ( s , 2 H ) 、 2 . 4 9 ( m , 8 H ) 、 2 . 3 2 ( s , 3 H ) 。

10

【 0 1 5 9 】

実施例 6 6 ( a ) において 1 - メチル - 4 - ( 4 - ニトロ - ベンジル ) - ピペラジンの代わりに 1 - メチル - 4 - ( ニトロ - トリフルオロメチル - ベンジル ) - ピペラジンを用いた以外は実施例 6 6 ( b ) および 6 6 ( c ) の方法に従って以下の化合物を製造した：

【 0 1 6 0 】

b ) 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル - アミン：収率 7 0 % ; MS (  $M + 1$  ) 2 7 4 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 4 7 ( d ,  $J = 8 . 4$  H z , 1 H ) 、 6 . 9 1 ( d ,  $J = 2 . 4$  H z , 1 H ) 、 6 . 7 9 ( d d ,  $J = 2 . 4$  , 8 . 4 H z , 1 H ) 、 3 . 7 5 ( b s , 2 H ) 、 3 . 5 3 ( s , 2 H ) 、 2 . 4 8 ( b s , 8 H ) 、 2 . 2 9 ( s , 3 H ) 。

20

【 0 1 6 1 】

c ) 5 - ( 2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アミド：収率 1 6 % ; MS (  $M + 1$  ) 5 6 9 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 3 6 ( d ,  $J = 5 . 2$  H z , 1 H ) 、 8 . 0 0 ( m , 2 H ) 、 7 . 6 9 ( m , 4 H ) 、 6 . 9 5 ( m , 3 H ) 、 6 . 5 6 ( s , 1 H ) 、 4 . 1 6 ( t ,  $J = 8 . 4$  H z , 2 H ) 、 3 . 6 2 ( s , 2 H ) 、 3 . 2 8 ( t ,  $J = 8 . 4$  H z , 2 H ) 、 3 . 0 1 ( d ,  $J = 5 . 2$  H z , 3 H ) 、 2 . 5 0 ( m , 8 H ) 、 2 . 3 1 ( s , 3 H )

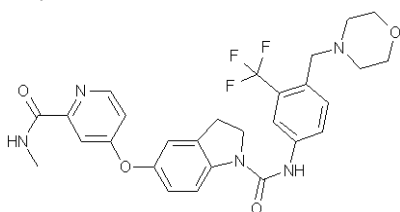
30

【 0 1 6 2 】

実施例 6 9

実施例 6 6 ( a ) において 1 - メチルピペラジンの代わりにモルホリンを用いた以外は実施例 6 8 ( a ) - 6 8 ( c ) の方法に従って以下の化合物を製造した：

【 化 2 1 】



40

【 0 1 6 3 】

a ) 4 - ( ニトロ - トリフルオロメチル - ベンジル ) - モルホリン。収率 5 9 % ; MS (  $M + 1$  ) 2 9 1 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 5 1 ( d ,  $J = 2 . 4$  H z , 1 H ) 、 8 . 3 8 ( d d ,  $J = 2 . 4$  , 8 . 4 H z , 1 H ) 、 8 . 1 2 ( d ,  $J = 8 . 4$  H z , 1 H ) 、 3 . 7 5 ( d d ,  $J = 4 . 4$  , 4 . 8 H z , 6 H ) 、 2 . 5 1 ( d d ,  $J = 4 . 4$  , 4 . 8 H z , 4 H ) 。

【 0 1 6 4 】

b ) 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル - アミン：

50

収率 84% ; MS (M+1) 261 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.80 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H)、3.78 (bs, 2H)、3.71 (dd, J = 4.4, 4.8 Hz, 4H)、2.44 (dd, J = 4.4, 4.8 Hz, 4H)。

【0165】

c) 5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸(4-モルホリン-4-イルメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド：収率 28% ; MS (M+1) 556 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.01 (m, 2H)、7.69 (m, 4H)、6.96 (m, 3H)、6.58 (s, 1H)、4.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H)、3.72 (dd, J = 4.4, 4.8 Hz, 4H)、3.62 (s, 2H)、3.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、3.01 (d, 5.2 Hz, 3H)、2.47 (dd, J = 4.4, 4.8 Hz, 4H)。

10

【0166】

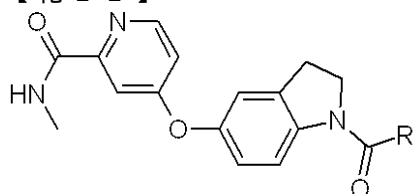
実施例 70 ~ 82

4-(2,3-ジヒドロ-1-H-インドール-6-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(実施例 1(c)、27 mg、0.1 mmol)および 1,1'-カルボニル-ジイミダゾール(32 mg、0.2 mmol)を DMF (1.0 ml)に溶解し、室温で 5 分間攪拌し、次いで、対応する置換酢酸(0.2 mmol)およびトリエチルアミン(19  $\mu\text{l}$ 、0.1 mmol)を添加した。この混合物を室温で一夜攪拌した。粗製反応混合物を逆相カラムにてクロマトグラフィー処理して 10% ~ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA 水で溶離し、溶媒を除去した後、以下の標記化合物を得た：

20

【0167】

【化 22】

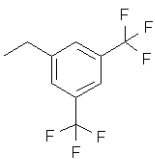
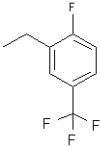
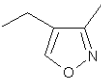
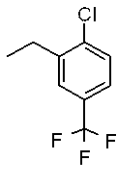
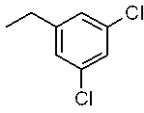
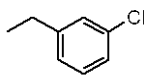


30

【0168】



【表 5 - 1】

実施例 番号	R	化合物名	LC質量 スペクト ル[M+H] ] @ 保持 時間
70		4- { 1-[ 2-(ビス-トリフルオロメ チル-フェニル)-エタノイル]- 2, 3 -ジヒドロ-1H-インドール-5- イルオキシ } -ピリジン-2-カルボン 酸メチルアミド	524 @ 2.88 分
71		4- { 1-[ 2-(フルオロ-トリフルオ ロメチル-フェニル)-エタノイル]- 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール- 5-イルオキシ } -ピリジン-2-カル ボン酸メチルアミド	474 @ 2.34 分
72		4- { 1-[ 2-(3-メチル-イソオキ サゾール-4-イル)-エタノイル]- 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール- 5-イルオキシ } -ピリジン-2-カル ボン酸メチルアミド	393 @ 1.95
73		4- { 1-[ 2-(クロロ-トリフルオロ メチル-フェニル)-エタノイル]- 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5- イルオキシ } -ピリジン-2-カルボ ン酸メチルアミド	490 @ 2.32 分
74		4- { 1-[ 2-(3, 5-ジクロロ-フェ ニル)-エタノイル]- 2, 3-ジヒド ロ-1H-インドール-5-イルオキシ } -ピリジン-2-カルボン酸メチル アミド	456 @ 2.21 分
75		4- { 1-[ 2-(フルオロ-トリフルオ ロメチル-フェニル)-エタノイル]- 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール- 5-イルオキシ } -ピリジン-2-カル ボン酸メチルアミド	422 @ 1.98 分

10

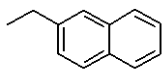
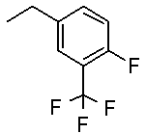
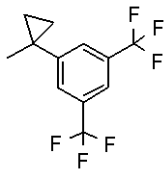
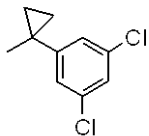
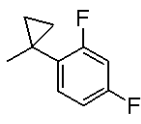
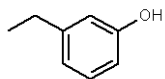
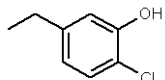
20

30

40

【0169】

【表 5 - 2】

76		4-[1-(2-ナフタレン-2-イル-エタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	438 @ 2.67 分
77		4-{1-[2-(フルオロトリフルオロメチル-フェニル)-エタノイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	474 @ 2.40 分
78		4-(1-{1-[1-(ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-シクロプロピル]-メタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	540 @ 1.85 分
79		4-(1-{1-[1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-シクロプロピル]-メタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	482 @ 2.55 分
80		4-(1-{1-[1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-シクロプロピル]-メタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	450 @ 1.65 分
81		4-{1-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エタノイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	404 @ 1.89 分
82		4-{1-[2-(4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-エタノイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	438 @ 1.95 分

10

20

30

## 【0170】

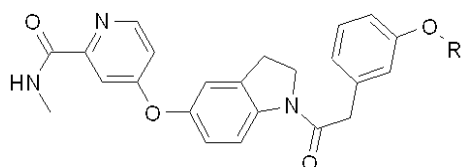
## 実施例 83 ~ 86

4-{1-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エタノイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(20mg、0.05mmol)および対応するアルキルクロリド・HCl塩(0.075mmol)をDMF 1.0mlに溶解し、カリウムt-ブトキシド(12mg、0.1mmol)および炭酸カリウム(14mg、0.1mmol)で処理した。該反応混合物を室温で一夜攪拌した。粗製反応混合物を逆相カラムにてクロマトグラフィー処理して10%~70%アセトニトリル/0.1%TFA水で溶離して以下の標記化合物を得た：

## 【0171】

40

## 【化 2 3】



## 【0 1 7 2】

【表 6】

実施例 番号	R	化合物名	LC質量 スペクト ル[M+ H] @ 保持時間
8 3		4-(1-{2-[3-(3-ピペラジン-1-イル-プロポキシ)-フェニル]-エタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	5 3 0 @ 2. 2 5 分
8 4		4-(1-{2-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-エタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	5 0 1 @ 1. 8 3 分
8 5		4-(1-{2-[3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-エタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	4 7 5 @ 2. 1 2 分
8 6		4-(1-{2-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-エタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	5 1 8 @ 2. 0 8

10

20

30

## 【0 1 7 3】

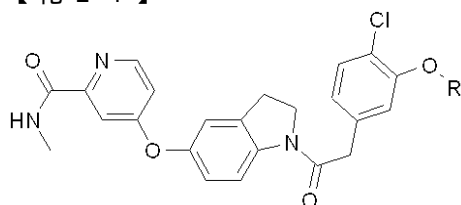
実施例 8 7 ~ 8 9

4 - { 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - エタノイル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ( 2 1 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l ) 、 対応する塩化アルキル・H C l 塩 ( 1 . 5 当量 ) 、 E t <sub>3</sub> N ( 1 0 u L ) および 1 8 - クラウン - 6 ( 1 m g ) の K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 飽和溶液 ( 0 . 2 5 m L ) を含むアセトニトリル ( 1 m L ) 中混合物をマイクロ波にて 1 8 0 で 1 5 分間加熱した。粗製反応混合物を逆相カラムにてクロマトグラフィー処理して 1 0 % ~ 7 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % T F A 水で溶離して以下の標記化合物を得た：

## 【0 1 7 4】

40

## 【化 2 4】



## 【 0 1 7 5】

## 【表 7】

実施例 番号	R	化合物名	LC質量 スペクト ル[M+H] ] @ 保持 時間
8 7		4-(1-{2-[3-クロロ-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-エタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	535 @ 1.75 分
8 8		4-(1-{2-[3-クロロ-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-エタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	509 @ 1.65 分
8 9		4-(1-{2-[3-クロロ-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-エタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	551 @ 1.66 分

10

20

30

## 【 0 1 7 6】

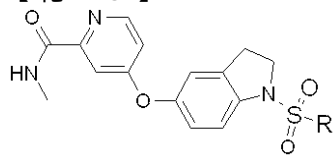
## 実施例 90 ~ 99

4-(2,3-ジヒドロ-1-H-インドール-6-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(27mg、0.1mmol)およびアリアル-2-スルホニルクロリド(0.12mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.0ml)に溶解した。この混合物に、トリエチルアミン(50 $\mu\text{L}$ )を0 で添加し、室温に加温した。この混合物を室温で一夜撹拌した。粗製反応混合物を逆相カラムにてクロマトグラフィー処理して10%~90%アセトニトリル/0.1%TFA水で溶離して以下の標記化合物を得た：

40

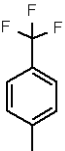
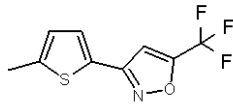
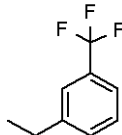
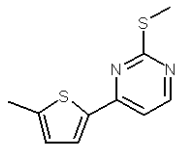
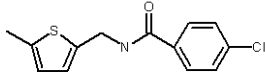
## 【 0 1 7 7】

【化 2 5】



【 0 1 7 8 】

【表 8 - 1】

実施例 番号	R	化合物名	LC 質 量ス ペ クトル[ M+H] @ 保 持時間
90		4-[1-(メチルトリフルオロメチルベンゼン スルホニル)-2,3-ジヒ ドロ-1H-インドール-5 -イルオキシ]-ピリジ ン-2-カルボン酸メチ ルアミド	492 @ 2. 34分
91		4-{1-[5-(5-トリ フルオロメチル-イソオ キサゾール-3-イル)-チ オフェン-2-スルホニ ル]-2,3-ジヒドロ-1H -インドール-5-イルオ キシ}-ピリジン-2-カ ルボン酸メチルアミド	551 @ 2. 62分
92		4-[1-(3-トリフルオ ロメチルフェニルメタ ンスルホニル)-2,3-ジ ヒドロ-1H-インドール -5-イルオキシ]-ピリ ジン-2-カルボン酸メ チルアミド	492 @ 2. 61分
93		4-{1-[5-(2-メチ ルスルファニル-ピリミ ジン-4-イル)-チオフェ ン-2-スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イン ドール-5-イルオキシ }-ピリジン-2-カルボ ン酸メチルアミド	540. 2 @ 2.77 分
94		4-{1-[5-( {[1-( 4-クロロフェニル)- メタノイル]-アミノ}-メ チル)-チオフェン-2- スルホニル]-2,3-ジ ヒドロ-1H-インドール -5-イルオキシ}-ピリ ジン-2-カルボン酸メ チルアミド	583 @ 2. 34分

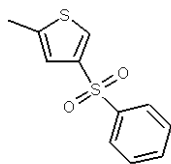
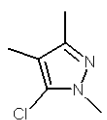
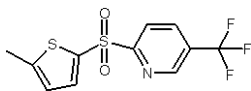
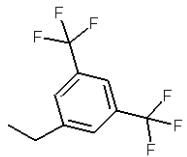
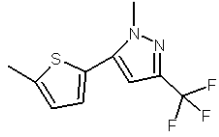
10

20

30

40

【表 8 - 2】

95		4-[1-(4-ベンゼンスルホニル-チオフェン-2-スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	566 @ 2. 28分
96		4-[1-(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	462 @ 2. 05分
97		4-{1-[5-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-スルホニル)-チオフェン-2-スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	625 @ 2. 43分
98		4-[1-(ビス-トリフルオロメチル-フェニルメタンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	560 @ 2. 46分
99		4-{1-[5-(メチル-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-チオフェン-2-スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-オキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	464 @ 2. 56分

10

20

30

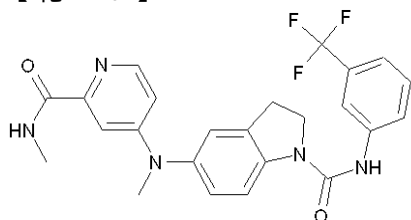
40

## 【0180】

## 実施例100

5-[メチル-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イル)-メチル-アミノ]-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸(3'-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

## 【化 2 6】



## 【0181】

a) 4 - (1 - アセチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。4 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (実施例 1 (a) 340 mg、2 mmol) および 1 - アセチル - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - アミノインドール (350 mg、2 mmol) のエーテル性 HCl (0.5 mL) を添加したイソプロパノール (5 mL) 中混合物を密封管中にて 85 °C で 5 日間加熱した。LC/MS により反応が完了したことが判明した。該反応混合物を EtOAc で希釈し、次いで、固体 NaHCO<sub>3</sub> で処理し、濾過した。濾液を濃縮して緑 - 茶色の固体を得、これをエーテルと一緒にトリチュレートして標記化合物を得た (699 mg、100%)。LC - MS (m/e) = 311 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0182】

b) 4 - [(1 - アセチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。4 - (1 - アセチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (93 mg、0.3 mmol) および CsCO<sub>3</sub> (600 mg) を DMF 中にて室温で 10 分間攪拌し、MeI (28 μL、0.45 mmol) を注入した。1 時間後、tLC により出発物質が存在することが判明したので、さらに MeI 10 μL を添加した。該反応を室温にて 18 時間攪拌し、次いで、水で希釈し、EtOAc で抽出した (×3)。有機抽出物を水 (×2) および食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した後、溶媒を減圧除去して黄色ガム状物を得、これを熱 Et<sub>2</sub>O と一緒にトリチュレートし、冷却し、ヘキサンで希釈して白色固体を得た (59 mg、61%)。LC - MS (m/e) = 325 [M + H]<sup>+</sup> @ 1.3 分。

## 【0183】

c) 4 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。2 N HCl (3 mL) 中の 4 - [(1 - アセチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (59 mg、0.182 mmol) を 85 °C で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、酸性溶液を 1 N NaOH で pH = 14 になるまで処理した。形成された白色固体を EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を蒸発させて所望の生成物 (49.7 mg、97%) を得、これをそれ以上には精製せずに次反応に用いた。

## 【0184】

d) 5 - [メチル - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イル) - メチル - アミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボン酸 (3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド。2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナート (40.0 mg、0.212 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 中溶液に室温にてメチル - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - H - インドール - 5 - メチル - アミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (50 mg、0.177 mmol) を添加した。該反応を室温で一晩攪拌した。HPLC により反応が完了したことを確認した。粗製反応混合物を逆相カラムにてクロマトグラフィー処理して 10% ~ 70% アセトニトリル / 0.1% TFA 水で溶離し、濃縮および蒸発の後、鮮烈な黄色の固体を得た (33 mg、40%)。LC - MS (m/e) = 470.2 [M + H]<sup>+</sup>。

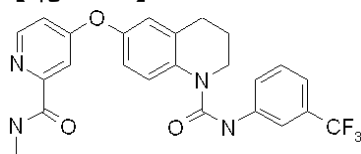
## 【0185】

実施例 101



6 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3,4 - トリヒドロ - キノリン - 1 - カルボン酸 (3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド

【化 27】



【0186】

a) 4 - (1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。HoeneI et al in J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 1933-1939(1980) 10  
 によって記載された方法によって製造することができる 6 - ヒドロキシ - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン (149 mg、1.0 mmol) を DMF (2 ml) に溶解し、カリウム t - ブトキシド (160 mg、1.43 当量) で室温にて 5 分間処理し、次いで、4 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (171 mg、1.0 mmol) を添加した。この混合物を Personal Chemistry シンセサイザー 中にて 160 で 20 分間マイクロ波照射下においた。該反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配させ、水性層を EtOAc (×4) で抽出した。合わせた抽出物を水 (×3) および食塩水で洗浄し、次いで、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧蒸発させた。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:2:1) 20  
 ) により精製して標記化合物をオフホワイト色固体として得た (239 mg、84%)。LC - MS (m/e) = 284 [M + H]<sup>+</sup>。

【0187】

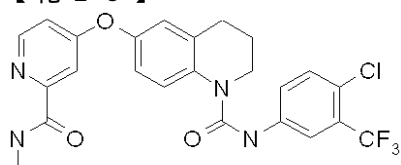
b) 6 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3,4 - トリヒドロ - キノリン - 1 - カルボン酸 (3' - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド。3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナート (61 μL、0.40 mmol) および 4 - (1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (57 mg、0.20 mmol) の DMF 中溶液を室温にて一夜攪拌し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc (1:1)) により精製して標記化合物を白色固体として得た (60 mg、64%)。 30  
 LC - MS (m/e) = 471 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.2 (br s, 1H)、7.77 (m, 2H)、7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.46 - 7.42 (m, 2H)、7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.12 (m, 2H)、7.02 - 7.00 (m, 2)、3.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、3.05 (d, J = 5.1 Hz, 3H)、2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、2.05 (m, 2H)。

【0188】

実施例 102

6 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3,4 - トリヒドロ - キノリン - 1 - カルボン酸 (3' - トリフルオロメチル - 4' - クロロ - フェニル) - アミド 40

【化 28】



3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを用いた以外は実施例 53 (b) の方法に従って標記化合物を白色固体として製造した (30 mg、70%)。LC - MS (m/e) = 505 / 507 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.43 (d, J 50

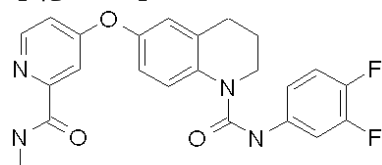
= 5.6 Hz, 1H)、8.06 (m, 1H)、7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.66 - 7.63 (m, 1H)、7.44 - 7.34 (m, 3H)、7.11 - 7.08 (m, 1H)、7.03 - 7.00 (m, 3)、3.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H)、2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、2.03 (m, 2H)。

# 【0189】

## 実施例 103

6 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2,3,4 - トリヒドロ - キノリン - 1 - カルボン酸 (3',4' - ジフルオロ - フェニル) - アミド

# 【化29】



10

3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートの代わりに 3,4 - ジフルオロ - フェニルイソシアナートを用いた以外は実施例 53 (b) の方法に従って標記化合物を白色固体として製造した (46 mg、81%)。LC-MS (m/e) = 439 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.98 (m, 1H)、7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.47 (ddd, J = 12.4, 7.1, 2.5 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.09 (s, 1H)、7.02 - 6.87 (m, 5H)、3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、2.94 (d, J = 5.1 Hz, 3H)、2.68 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、1.92 (m, 2H)。

20

# 【0190】

## 生物学的データ

以下の方法の1つまたはそれ以上により、化合物をTIE-2キナーゼおよびVEGFRキナーゼ阻害活性に関して試験する。

# 【0191】

## TIE-2 酵素アッセイ (TIE2-E)

30

該TIE-2 酵素アッセイは、LANC E法 (Wallac)、およびGSTによりタグを付けた、ヒトTIE2の細胞内ドメイン (アミノ酸762 - 1104、GenBank 受託番号L06139) のバキュロウイルスにより発現された組換え構築物であるGST-TIE2を用いるものである。該方法は、ATPからピオチン化合成ペプチドD1-15 (ピオチン-C6-LEARLVAYEGWVAGKKKアミド) 中のチロシン残基への - ホスファートの転移を触媒する精製酵素の能力を測定するものである。このペプチドリソ酸化を下記の手順を用いて検出する：酵素プレアクチベーションのために、GST-TIE2を22.5 mM HEPESバッファー (pH 7.4) 中2 mM ATP、5 mM MgCl<sub>2</sub>および12.5 mM DTTと一緒に室温で30分間インキュベートする。プレアクチベートGST-TIE2を96ウェルプレート中にて1 mM HEPES (pH 7.4) 中1 μM D1-15ペプチド、80 μM ATP、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1 mg/ml BSAおよび試験化合物 (DMSOにて10 mMストックから希釈して最終DMSO濃度2.4%) と一緒に室温で30分間インキュベートする。EDTA (最終濃度45 mM) を添加することにより反応を停止させる。次いで、ストレプトアビジン結合APC (アロフィコシアニン、Molecular Probe) およびユーロピウム標識抗リン酸化チロシン抗体 (Wallac) をそれぞれ最終濃度17 μg/ウェルおよび2.1 μg/ウェルで添加する。ARVOマルチラベルカウンター (Wallac Berthold Japan) を用いてAPCシグナルを測定する。ブランク対照ウェルに対する活性の阻害パーセントを計算する。非線形回帰 (Levenberg-Marquardt) および方程式  $y = V_{max} (1 - x / (K + x)) + Y_2$  [式中、KはIC<sub>50</sub>に等しい] を用いて活性を50%阻害する試験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) を内

40

50

挿する。モル濃度としての  $IC_{50}$  値を  $pIC_{50}$  値、すなわち  $-\log IC_{50}$  に変換する。

#### 【0192】

##### TIE2 酵素アッセイ (TIE2 - E2)

該 TIE2 酵素アッセイは、LANCET 法 (Wallac)、および GST によりタグを付けた、ヒト TIE2 の細胞内ドメイン (アミノ酸 762 - 1104、GenBank 受託番号 L06139) のバキュロウイルスにより発現された組換え構築物である GST-TIE2 を用いるものである。該方法は、ATP からビオチン化合成ペプチド D1-15 (ビオチン-C6-LEARLVAYEGWVAGKKK アミド) 中のチロシン残基への -ホスファートの転移を触媒する精製酵素の能力を測定するものである。このペプチドリ 10  
ン酸化を下記の手順を用いて検出する：酵素プレアクチベーションのために、GST-TIE2 を 100 mM HEPES バッファー (pH 7.4) 中 80  $\mu$ M ATP、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1 mg/ml BSA、0.01% Tween 20 および 1 mM DTT と一緒に室温で 2 時間インキュベートする。5 nM プレアクチベート GST-TIE2 を 96 ウェルプレート中にて 100 mM HEPES (pH 7.4) 中 1  $\mu$ M D1-15 ペプチド、80  $\mu$ M ATP、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1 mg/ml BSA、0.01% Tween 20 および試験化合物 (DMSO にて 10 mM ストックから希釈して最終 DMSO 濃度 2.4%) と一緒に室温で 2 時間インキュベートする。EDTA (最終濃度 45 mM) を添加することにより反応を停止させる。次いで、ストレプトアビジン結合 APC (アロフィコシアニン、Molecular Probe) およびユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体 (PerkinElmer) をそれぞれ最終濃度 8 nM および 1 nM で添加する。Wallac M 20  
i n t i l a b e l 1 4 2 0 カウンター (Wallac Berthold Japan) を用いて APC シグナルを測定する。ブランク対照ウェルに対する活性の阻害パーセントを計算する。非線形回帰 (Levenberg-Marquardt) および方程式  $y = V_{max} (1 - x / (K + x)) + Y_2$  [式中、K は  $IC_{50}$  に等しい] を用いて活性を 50% 阻害する試験化合物の濃度 ( $IC_{50}$ ) を内挿する。モル濃度の  $IC_{50}$  値を  $pIC_{50}$  値、すなわち  $-\log IC_{50}$  に変換する。

#### 【0193】

##### TIE2 自己リン酸化アッセイ (TIE2 - C)

TIE2 自己リン酸化アッセイは ELISA 法および TIE2 細胞内ドメイン / c-fms 細胞外ドメイン (TIE2 / c-fms) キメラタンパク質発現マウス 3T3 細胞株を用いるものである。このアッセイは細胞内で発現された TIE2 タンパク質の自己 30  
リン酸化レベルを測定するものである。細胞を 96 ウェルプレート中で培養し、加湿した 10% CO<sub>2</sub>、90% 空気のインキュベーターにて、10% 血清を含有する高グルコース DMEM 中にて 37 で増殖させる。アッセイ当日に、細胞から血清含有培地を取り除き、無血清培地と 1 時間交換する。試験化合物 (DMSO にて 10 mM ストックから希釈して最終 DMSO 濃度 0.1%) を無血清 DMEM 中にて TIE2 / c-fms 発現細胞と一緒に 30 分間インキュベートする。チロシンホスファターゼ阻害剤、オルトバナジン酸ナトリウムを 100 mM 水性ストックから最終濃度 1 mM となるように添加することによって受容体の内因性細胞脱リン酸を遮断する。培地を吸引除去し、細胞を、20 mM Tris-HCl (pH 8.0) 中、137 mM NaCl、2 mM EDTA、10% グリセロール、1 mM オルトバナジン酸ナトリウム、1 x チロシンホスファターゼ阻害剤カク 40  
テル (Sigma) および完全プロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche) を含有する溶解バッファーと一緒に氷上にて 30 ~ 60 分間インキュベートする。ラット抗-c-fms 抗体 (Zy med-clone 12-2d6) (2.5 mg/ml) コーティング 96 ウェルプレート中に細胞抽出物を移し、4 で 12 時間インキュベートする。抽出物を吸引除去し、プレートを、PBS、0.05% Tween-20、0.05% NP-40 および 5% Super Block (Pierce) を含むバッファーで洗浄し、次いで、HRP (ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ) コンジュゲート抗ホスホチロシン抗体 (Upstate Biotech) と一緒にインキュベートする。プレートを上記洗浄バッファーで再度洗浄し、比色 HRP 基質、TMB を加える。反応を 90 秒間進行させ、2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を添加して停止させる。HRP により 50  
触媒される TMB に由来する 450 nm における光学密度を、適当な波長で読み取り可能

であるプレートリーダー（例えば、Molecular DynamicsからのSpectroMax）で測定する。バナジン酸未処理対照ウェルに対する活性阻害パーセントを計算する。非線形回帰（Levenberg-Marquardt）および方程式  $y = V_{max} \times (1 - x / (K + x)) + Y_2$  [式中、KはIC<sub>50</sub>に等しい]を用いて、活性を50%阻害する試験化合物の濃度（IC<sub>50</sub>）を内挿する。

#### 【0194】

Tie 2 蛍光偏光キナーゼ活性アッセイ：(TIE 2 - FP)

組み換え Tie 2 の活性化：室温において、20 mM Tris - HCl、pH 7.5、12 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaCl、20 μM バナジン酸ナトリウム、1 mM DTT および 300 μM ATP 中で酵素を2時間インキュベートすることにより組換え型 GST - Tie 2 を活性化させる。次いで、活性化混合物を NAP - 25 脱塩カラム（Pharmacia Biotech カタログ番号 17 - 0852 - 02）に通して遊離 ATP を除去する。活性化酵素をアリコートとして 20 mM Tris - HCl、pH 7.5 および 100 mM NaCl 中で - 80 °C にて貯蔵する。

10

#### 【0195】

アッセイ条件：最終アッセイ条件は 50 mM HEPES、pH 7.5、5% DMSO（化合物をスクリーニングする場合）、200 μM ATP、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、50 μM バナジン酸ナトリウム、1 nM 活性化酵素および 200 μM ペプチドである。ATP（200 μM）を垂飽和しながら、かつ、活性化 Tie 2 およびペプチド基質（RFWKYEFWR - OH；MW 1873 Da、TFA 塩）の濃度を変えながら、化合物の IC<sub>50</sub> を測定する。Panvera 抗ホスホチロシン抗体（カタログ番号 P2840）および PTK グリーントレーサー（カタログ番号 P2842）を用いてリン酸化ペプチドを検出する。室温において30分間、138秒サイクルで TECAN Polarion にて偏光を測定する。次いで、通常の計算方法を用いて、偏光%から IC<sub>50</sub> を決定する。モル濃度の IC<sub>50</sub> 値を pIC<sub>50</sub> 値、すなわち - log IC<sub>50</sub> に変換する。

20

#### 【0196】

VEGF - R2 酵素アッセイ (VEGF - E)

該 VEGF 酵素アッセイは LANCE 法 (Wallac)、および GST によりタグを付けた、ヒト TIE 2 の細胞内ドメインのパキユロウイルスにより発現された組換え構築物である GST - VEGFR2 を用いるものである。該方法は、ATP からピオチン化合成ペプチド（ピオチン - アミノヘキシル - EEEEEYFELVAKKKK - NH<sub>2</sub>）中のチロシン残基への - ホスファートの転移を触媒する精製酵素の能力を測定するものである。このペプチドリソ酸化を下記の手順に従って検出する：GST - VEGFR2 を 100 mM HEPES バッファー中の 75 μM ATP、5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1 mM DTT、0.1 mg/mL BSA および試験化合物（DMSO にて 10 mM のストックから所望濃度に希釈）と一緒に室温で 40 ~ 60 分間インキュベートする。EDTA（最終濃度 50 mM）を添加することにより反応を停止させる。次いで、ストレプトアビジン結合 APC（アロフィコシアニン、Molecular Probe）およびユーロピウム標識抗リン酸化チロシン抗体（Wallac）をそれぞれ最終濃度 15 nM および 1 nM で添加する。ARVO マルチラベルカウンタ（Wallac Berthold, Japan）を用いて APC シグナルを測定する。ブランク対照ウェルに対する活性阻害パーセントを計算する。非線形回帰（Levenberg-Marquardt）および方程式  $y = V_{max} \times (1 - x / (K + x)) + Y_2$  [式中、KはIC<sub>50</sub>に等しい]を用いて、活性を50%阻害する試験化合物の濃度（IC<sub>50</sub>）を内挿する。モル濃度の IC<sub>50</sub> 値を pIC<sub>50</sub> 値、すなわち - log IC<sub>50</sub> に変換する。

30

40

#### 【0197】

VEGF - R2 酵素アッセイ (VEGF - E2)

該 VEGF 酵素アッセイは LANCE 法 (Wallac)、および GST によりタグを付けた、ヒト TIE 2 の細胞内ドメインのパキユロウイルスにより発現された組換え構築物である GST - VEGFR2 を用いるものである。該方法は、ATP からピオチン化合成ペプチド（ピオチン - アミノヘキシル - EEEEEYFELVAKKKK - NH<sub>2</sub>）中のチロシ

50

ン残基への - ホスファートの転移を触媒する精製酵素の能力を測定するものである。このペプチドリッ酸化を下記の手順に従って検出する：G S T - V E G F R 2を100 mM H E P E Sバッファー中の75  $\mu$ M A T P、5 mM M g C l<sub>2</sub>、0.1 mM D T T、0.1 mg / mL B S Aおよび試験化合物（D M S Oにて10 mMストックから所望濃度に希釈）と一緒に室温で40～60分インキュベートする。E D T A（最終濃度50 mM）を添加することにより反応を停止させる。次いで、ストレプトアビジン結合A P C（アロフィコシアニン、Molecular Probe）およびユーロピウム標識抗リン酸化チロシン抗体（W allac）をそれぞれ最終濃度15 n Mおよび1 n Mで添加する。A R V Oマルチラベルカウンター（Wallac Berthold, Japan）を用いてA P Cシグナルを測定する。ブランク対照ウェルに対する活性阻害パーセントを計算する。非線形回帰（Levernberg-Marquardt）および方程式  $y = V_{max} (1 - x / (K + x)) + Y_2$  [式中、KはI C<sub>50</sub>に等しい]を用いて、活性を50%阻害する試験化合物の濃度（I C<sub>50</sub>）を内挿する。モル濃度のI C<sub>50</sub>値をp I C<sub>50</sub>値、すなわち  $- \log I C_{50}$ に変換する。

10

20

30

40

50

【0198】

V E G Fにより駆動される細胞増殖アッセイ：B r d U取り込みアッセイ（V E G F - C）

ヒト臍帯内皮細胞（H U V E C、Clonetics、C C 2 5 1 9）をタイプIコラーゲン被覆100 mmペトリ皿中のE G M - M V培地（Clonetics、C C 3 1 2 5）中、加湿した5% C O<sub>2</sub>、95%空気インキュベーターにて37℃で継代する（インビトロにて6回よりも多く継代されたH U V E Cは廃棄され、アッセイに供さない）。トリプシン / E D T Aを用いて細胞を集め、血球計数盤を用いてカウントし、タイプIコラーゲン被覆96ウェルプレート（Becton Dickinson、354407）中の5% F B S（Hyclone、A 1115 - L）およびゲンタマイシン（50  $\mu$ g / mL、Gibco BRL）を含有するM 1 9 9培地（Gibco BRL、12340 - 030）中に5000個 / ウェルとなるように蒔く。37℃で一晩インキュベートした後、培地を0.6% D M S Oおよびゲンタマイシンならびに種々濃度の化合物を含むM 1 9 9無血清培地100  $\mu$ lと取り換える。化合物を、100% D M S O中にて製造した10 mMストック溶液から無血清M 1 9 9培地にて希釈する。37℃で30分インキュベートした後、細胞にゲンタマイシン、0.2%培養グレードのウシ血清アルブミン（B S A、Sigma A 1993）および20 ng / mLのV E G F（R&D systems、293 - V E）または0.6 ng / mLの塩基性F G F（R&D sy 30 stems、233 - F B）を含有する100  $\mu$ lの無血清M 1 9 9培地をフィードし、37℃でさらに24時間培養した。プロモデオキシウリジン（無血清M 1 9 9中10  $\mu$ MのB r d U）を37℃でさらに24時間細胞をパルスした。製造者のプロトコールに従ってB r d U細胞増殖E L I S A（Roche Molecular Biochemicals、1647229）を用いて増殖中のH U V E C中へのB r d Uの取り込みを分析する。マルチラベルカウンター（A R V O S X、Wallac）を用いて450 nmにおける光学密度を測定する。ブランク対照ウェルに対する細胞増殖の阻害パーセントを計算する。非線形回帰（Levernberg-Marquardt）および方程式  $y = V_{max} (1 - x / (K + x)) + Y_2$  [式中、KはI C<sub>50</sub>に等しい]を用いて、細胞増殖を50%阻害する試験化合物の濃度（I C<sub>50</sub>）を内挿する。モル濃度のI C<sub>50</sub>値をp I C<sub>50</sub>値、すなわち  $- \log I C_{50}$ に変換する。

【0199】

V E G F R - 3 - 均一時間分解蛍光アッセイ（V E G F R 3 - 3 - H T R F）

このアッセイは、基質リン酸化アッセイにおける血管内皮成長因子3（V E G F R 3）チロシンキナーゼ阻害活性を評価する。アッセイは、小分子有機化合物の、ペプチド基質のチロシンリン酸化を阻害する能力を試験する。

基質リン酸化アッセイは、アミノ末端G S T - タグ化融合タンパクとしてのS f . 9 昆虫細胞内で発現されるV E G F R 3触媒ドメインを用いる。ヒトV E G F R 3の触媒ドメイン（GenBank受託番号X M 0 0 3 8 5 2に基づくA A残基番号819 - 1298）をヒトP l a c e n t a M a r a t h o n R e a d y c D N A（Clontech）からP C Rによりクローン化する。P C R生成物を、N - 末端G S Tタグを含有するp F a s t

B a c 1 ベクターにサブクローン化する。得られた p F B / G S T / V E G F R 3 i c d ベクターを用いて、タンパク質発現のための組換えバキュロウイルスを生成する。V E G F R 3 触媒ドメイン翻訳配列は以下の通りである。

【 0 2 0 0 】

MSPILGYWKI	KGLVQPTRLL	LEYLEEKYEE	HLYERDEGDK	WRNKKFELGL
EFPNLPYYID	GDVKLTQSMA	IIRYIADKHN	MLGGCPKERA	EISMLEGAVL
DIRYGVSRIA	YSKDFETLKV	DFLSKLPEML	KMFEDRLCHK	TYLNGDHVTH
PDFMLYDALD	VVLYMDPMCL	DAFPKLVCFK	KRIEAIQID	KYLKSSKYIA
WPLQGWQATF	GGGDHPPKSD	LLVPRGSPEF	KGLPGEVPLE	EQCEYLSYDA
SQWEFPRERL	HLGRVLGYGA	FGKVVEASAF	GIHKGSSCDT	VAVKMLKEGA
TASEQRALMS	ELKILIHIGN	HLNVVNLLGA	CTKPQGPLMV	IVEFCKYGNL
SNFLRAKRDA	FSPCAEKSPE	QRGRFRAMVE	LARLDRRRPG	SSDRVLFARF
SKTEGGARRA	SPDQEAEDLW	LSPLTMEDLV	CYSFQVARGM	EFLASRKCIH
RDLAARNILL	SESDVVKICD	FGLARDIYKD	PDYVRKGSAR	LPLKWMAPES
IFDKVYTTQS	DVWSFGVLLW	EIFSLGASPY	PGVQINEEFC	QRLRDGTRMR
APELATPAIR	RIMLNCWSGD	PKARPAFSEL	VEILGDLLQG	RGLQEEEEVC
MAPRSSQSSE	EGSFSQVSTM	ALHIAQADAE	DSPPSLQRHS	LAARYYNWVS
FPGCLARGAE	TRGSSRMKTF	EEFPMTPTTY	KGSVDNQTD	GMVLASEEFE
QIESRHRQES	GFR			

10

【 0 2 0 1 】

20

自己リン酸化は酵素がペプチド基質への添加前に完全に活性化されることを許す。該アッセイは、A T P およびマグネシウムを含有するバッファー中でのプレインキュベーションを経る自己リン酸化により活性化された酵素を用いて行われる。次いで、活性化酵素を希釈し、滴定化合物および基質混合物に加える。

【 0 2 0 2 】

1 0 0 m M H E P E S ( p H 7 . 2 )、7 5 μ M A T P、0 . 3 m M D T T、0 . 1 m g / m L B S A および 1 0 m M M g C l<sub>2</sub> を含有するバッファー中で 2 0 0 n M V E G F R 3 酵素をインキュベートすることにより該酵素を室温にて 4 5 分間活性化させた。活性化後、V E G F R 3 を、2 × 希釈バッファー：2 0 0 m M H E P E S ( p H 7 . 5 )、0 . 2 m g / m L B S A、0 . 6 m M D T T で 1 0 0 倍に希釈する。希釈した酵素混合物 2 0 μ L をアッセイプレート中にて 2 × 基質混合物 ( 1 5 0 μ M A T P、2 0 m M M g C l<sub>2</sub>、0 . 7 2 μ M ビオチン化ペプチド ) 2 0 μ L に加えた。最終アッセイ条件は、1 0 0 m M H E P E S ( p H 7 . 2 )、7 5 μ M A T P、1 0 m M M g C l<sub>2</sub>、0 . 1 m g / m L B S A、0 . 3 m M D T T、0 . 3 6 μ M ビオチン化ペプチドおよび 1 n M V E G F R 3 酵素である。アッセイプレートを室温で 1 . 5 時間インキュベートした後、酵素反応を停止させるためにウェルに 1 0 0 m M E D T A 3 0 μ L を加える。次いで、リン酸化基質を検出するために、該アッセイプレートに 4 0 μ L / ウェルの H T R F 混合物を加える。最終アッセイ濃度は 1 0 0 m M H E P E S ( p H 7 . 2 )、0 . 1 m g / m L B S A、1 5 n M ストレプトアビジン標識アロフィコシアニン ( PerkinElmer ) および 1 n M ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体 ( PerkinElmer ) である。アッセイプレートを密封せずに、W a l l a c M u l t i l a b e l C o u n t e r 1 4 2 0 ( PerkinElmer ) で計数した。

30

40

【 0 2 0 3 】

用量応答に関するデータを、データ換算式  $(100)(U1 - C2) / (C1 - C2)$  対化合物の濃度 [ ここで、U は未知数であり、C 1 は D M S O に関して得られる平均対照値であり、C 2 は 0 . 1 M の E D T A に関して得られる平均対照値である ] を用いて計算した % 対照としてプロットする。データは、 $y = ((Vmax)(x) / (K + x))$  [ 式中、V m a x は最大漸近線であり、K は I C<sub>50</sub> である ] により表される曲線に適合する。

【 0 2 0 4 】

実施例 3、4、6 および 7 の化合物は 2 5 0 n m 未満の I C<sub>50</sub> をもって T I E 2 キナー

50

ぜの阻害を示した。実施例 1 ~ 8 の化合物は 250 nm 未満の  $IC_{50}$  をもって VEGFR 2 キナーゼの阻害を示した。実施例 8 の化合物は 250 nm 未満の  $IC_{50}$  をもって Raf キナーゼの阻害を示した。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/35588

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC(7) : C07D 401/00, 211/68, 211/80, 213/02

US CL : 540/597; 546/193,277.7, 278.1

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 540/597; 546/193,277.7, 278.1

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 practicable, search terms used)  
stic**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA), No. 136:340689, 'Preparation of urea derivatives containing nitrogenous aromatic ring compounds as inhibitors of angiogenesis', abstract, WO 2002/032872, FUNAHASHI et al. 25 April 2002.	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"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)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"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

27 September 2004 (27.09.2004)

Date of mailing of the international search report

12 OCT 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450  
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Alton Pryor

Telephone No. 703 308-1235



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>C 0 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/14	
<b>C 0 7 D 413/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/14	

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, EG, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC, SG, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA

- (72) 発明者 ジェリー・リロイ・アダムズ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番
- (72) 発明者 デボラ・エル・ブライアン  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番
- (72) 発明者 イーリ・カスパレック  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番
- (72) 発明者 フランシス・デイビッド・キング  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク
- (72) 発明者 アンドリュー・ケネス・タックル  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク
- (72) 発明者 デイビッド・マシュー・ウィルソン  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク
- (72) 発明者 スティーブン・ニール・グッドマン  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB08 BB09 CC12 CC14 CC51 CC81 CC92  
DD06 DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC28 BC42 BC50 BC67 BC73  
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZB26