

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年12月13日 (13.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/142323 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61K 31/416 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
 A61P 9/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
 A61P 15/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61P 19/10 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/061598

(22) 国際出願日: 2007年6月8日 (08.06.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-159501 2006年6月8日 (08.06.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 9 6 Yamaguchi (JP). 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 Osaka (JP).

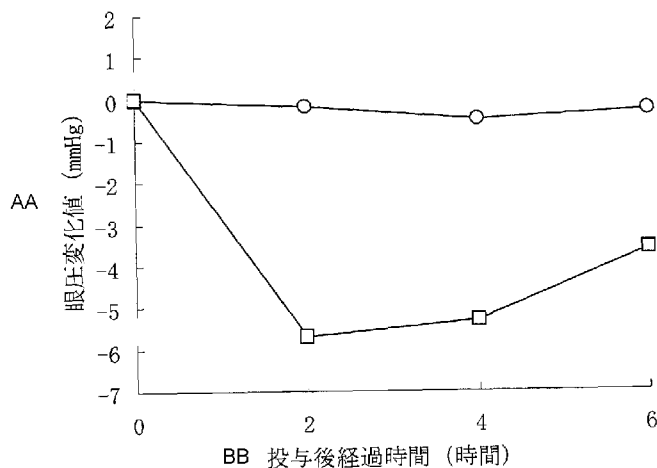
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 萩原 昌彦 (HAGIHARA, Masahiko) [JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社有機化学研究所内 Yamaguchi (JP). 津▲ざき▼康則 (TSUZAKI, Yasunori) [JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社有機化学研究所内 Yamaguchi (JP). 小森 健一 (KOMORI, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社有機化学研究所内 Yamaguchi (JP). 西田 洋 (NISHIDA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒7808633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社有機化学

[続葉有]

(54) Title: NOVEL INDAZOLE DERIVATIVE HAVING SPIRO RING STRUCTURE IN SIDE CHAIN

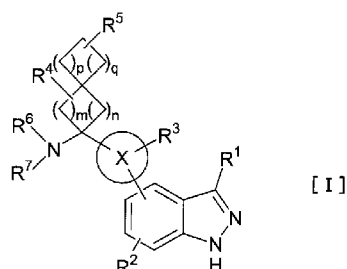
(54) 発明の名称: 側鎖にスピロ環構造を有する新規インダゾール誘導体



AA CHANGE OF INTRAOCULAR PRESSURE (mmHg)

BB TIME AFTER ADMINISTRATION (HOUR)

(57) Abstract: The present invention aims to produce a novel pharmaceutically useful indazole derivative having a spiro ring structure in a side chain, and to find a novel pharmacological action of the derivative. Specifically disclosed is a compound represented by the general formula (I) below, which has excellent Rho kinase inhibitory activity. In the formula below, ring X represents a benzene ring or a pyridine ring; R¹ and R² independently represent a halogen, H, OH, alkoxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alkyl, cycloalkyl or the like; R³ represents a halogen, H or the like; R⁴ and R⁵ independently represent a halogen, H or the like; R⁶ and R⁷ independently represent H, an alkyl or the like; and m, n, p and q independently represent an integer of 0-3. In this connection, each group may have a substituent.



[続葉有]



研究所内 Yamaguchi (JP). 木戸 一貴 (KIDO, Kazutaka) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 藤本 智和 (FUJIMOTO, Tomokazu) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 松本 雄 (MATSUGI, Takeshi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 島崎 敦 (SHIMAZAKI, Atsushi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,

KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

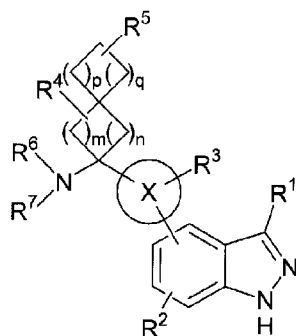
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、医薬として有用な、側鎖にスピロ環構造を有する新規インダゾール誘導体を創製し、その誘導体の新たな薬理作用を見つけることを課題とする。本発明化合物は一般式 [I] で示され、優れた Rho キナーゼ阻害作用を有する。式中、環 X はベンゼン環、又はピリジン環を; R^1 と R^2 は、ハロゲン、H、OH、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリアルオキシ、アルキル、シクロアルキル等を; R^3 はハロゲン、H 等を; R^4 と R^5 は、ハロゲン、H 等を; R^6 と R^7 は、H、アルキル等を; m、n、p 及び q は 0～3 の整数を示す。尚、各基は置換基を有してもよい。

【化1】



[I]

明 細 書

側鎖にスピロ環構造を有する新規インダゾール誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は医薬として有用な、側鎖にスピロ環構造を有する新規インダゾール誘導体又はその塩に関する。本発明に係るインダゾール誘導体は、Rhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

背景技術

- [0002] 低分子量GTP結合タンパク質であるRhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルにより活性化される。活性化されたRhoは、Rhoキナーゼ情報伝達系及びアクチン情報伝達系を介して、平滑筋収縮、細胞の形態変化、細胞運動、細胞分裂、細胞間接着、血小板凝集、白血球凝集、癌細胞の浸潤・亢進等、種々の細胞現象の分子スイッチとして機能する。
- [0003] また、これらの細胞現象が、高血圧症、狭心症、喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精及び受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患に深く関与していることが知られている。
- [0004] したがって、Rhoを阻害することで、Rhoが関与する前記疾患の予防及び／又は治療が可能になると考えられている。
- [0005] 一方、Rhoを介する情報伝達系の下流に存在するRhoキナーゼを阻害することによっても、Rhoによる種々の細胞現象を抑制できることが知られている。
- [0006] すなわち、Rhoキナーゼを阻害する化合物は、Rhoが関与する前記疾患、例えば、高血圧症、狭心症、喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精及び受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の有効な予防及び／又は治療剤となると考えられている(特許文献1)。
- [0007] Rhoキナーゼ阻害剤は、一般的にRhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレ

オニンキナーゼの阻害剤として定義されている。そのRhoキナーゼ阻害剤には、ROK α (ROCK-II)、ROK β (ROCK-I、p160ROCK)、その他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を阻害する化合物等が含まれる。

- [0008] 公知のRhoキナーゼ阻害剤としては、特許文献1に開示されているアミド誘導体、特許文献2、非特許文献1及び特許文献3に開示されているイソキノリンスルホニル誘導体、特許文献4に開示されているヘテロサイクルアミノ誘導体、特許文献5及び特許文献6に開示されているインダゾール誘導体、特許文献7及び特許文献8に開示されているキナゾリン誘導体等が挙げられる。
- [0009] また、Rhoキナーゼ阻害剤が緑内障の治療剤として有用であることが、特許文献6、特許文献9及び特許文献10に開示されている。
- [0010] しかしながら、上記いずれの文献にも本発明に係る側鎖にスピロ環構造を有するインダゾール誘導体についての具体的な開示はない。

非特許文献1: Nature, 389, 990-994 (1997)

特許文献1: 国際公開WO98/06433号パンフレット

特許文献2: 国際公開WO97/23222号パンフレット、

特許文献3: 国際公開WO99/64011号パンフレット

特許文献4: 国際公開WO2001/56988号パンフレット

特許文献5: 国際公開WO2002/100833号パンフレット

特許文献6: 国際公開WO2005/035506号パンフレット

特許文献7: 国際公開WO2002/076976号パンフレット

特許文献8: 国際公開WO2002/076977号パンフレット

特許文献9: 国際公開WO2000/09162号パンフレット

特許文献10: 国際公開WO2000/57914号パンフレット

発明の開示

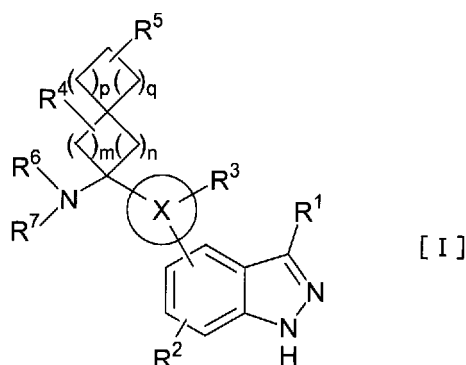
発明が解決しようとする課題

- [0011] 医薬として有用な、側鎖にスピロ環構造を有する新規インダゾール誘導体を創製すること、また、その誘導体の新たな薬理作用を見出すことは非常に興味深い課題である。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者等は、上記の課題を解決するために側鎖にスピロ環構造を有する新規インダゾール誘導体(以下、本インダゾール誘導体とする)の合成研究を行い、新規化合物を創製することに成功した。
- [0013] また、本インダゾール誘導体の医薬としての有用性を種々検討したところ、本インダゾール誘導体はRhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼが関与する疾患の治療剤として有用であることを見出した。
- [0014] さらに、本インダゾール誘導体のRhoキナーゼが関与する具体的な疾患への適用を検証するために、本インダゾール誘導体の眼圧下降作用についても検討した。その結果、本インダゾール誘導体は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患治療剤として有用であることも併せて見出し、本発明を完成させた。
- [0015] 本発明は下記一般式[I]で表される化合物又はその塩(以下、特記なき限り『本発明化合物』とする)及び本発明化合物を含有する医薬組成物に関する。詳しくは、本発明化合物を有効成分とするRhoキナーゼ阻害剤に関する発明であり、より具体的には、緑内障等の眼疾患治療剤に関する発明である。
- [0016] 本発明化合物は、下記一般式[I]に示されているとおり、X環の側鎖にスピロ環構造の置換基を有する点に化学構造的特徴を有する。

[化1]



- [0017] [式中、環Xはベンゼン環、又はピリジン環を示し；
 R^1 と R^2 は同一又は異なって、ハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルケニルオキシ基、置換若しくは無置換ア

ルキニルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルケニルオキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換アルキニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換シクロアルケニル基、置換若しくは無置換アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、スルフィン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロスルフィニル基、置換若しくは無置換アルキルスルフィニル基、置換若しくは無置換アリールスルフィニル基、スルホン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロスルホニル基、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、ニトロ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換単環式複素環からなる群より選択される1又は複数の基を示し；

R^3 はハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、及び置換若しくは無置換アリール基からなる群より選択される1又は複数の基を示し；

R^4 と R^5 は同一又は異なって、ハロゲン原子、水素原子、及び置換又は無置換アルキル基からなる群より選択される1又は複数の基を示し；

R^6 と R^7 は同一又は異なって、水素原子、置換又は無置換アルキル基、及び置換又は無置換アリール基からなる群より選択される基を示し；

R^6 と R^7 は一緒になって単環式複素環を形成してもよく；

m、n、p及びqは、同一又は異なって0～3の整数を示す、但し、mとnの合計が1以上の整数であり、かつ、pとqの合計が1以上の整数である。以下、同じ。]

発明の効果

[0018] 本発明は医薬として有用な、側鎖にスピロ環構造を有する新規インダゾール誘導体又はその塩を提供する。本発明に係るインダゾール誘導体は、優れたRhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼが関与する疾患、例えば、高血圧症、狭心症、喘

息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精及び受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の治療剤として有用であることが期待される。

発明を実施するための最良の形態

- [0019] 本明細書中で規定した各環、原子又は基について以下に詳しく説明する。
- [0020] 『シクロアルカン環』とは、炭素原子数3～8個のシクロアルカン環を示す。具体例として、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。
- [0021] 『単環式複素環』とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは複数のヘテロ原子を環内に有する飽和又は不飽和の単環式複素環を示す。
- [0022] 飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン等が、酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が、硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、イソオキサゾリジン、モルホリン等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、イソチアゾリジン、チオモルホリン等が挙げられる。
- [0023] 不飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するジヒドロピロール、ピロール、ジヒドロピラゾール、ピラゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピリジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、ピリミジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン等が、酸素原子を環内に有するジヒドロフラン、フラン、ジヒドロピラン、ピラン等が、硫黄原子を環内に有するジヒドロチオフェン、チオフェン、ジヒドロチオピラン、チオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するジヒドロオキサゾール、オキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロオキサジン、オキサジン等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するジヒドロチアゾール、チアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾール、ジヒドロチアジン、チアジン等が挙げられる。

- [0024] 『ハロゲン原子』とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。
- [0025] 『アルコキシ』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルコキシを示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。
- [0026] 『アルケニルオキシ』とは、炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルケニルオキシを示す。具体例として、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、3-ブテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘプテニルオキシ、7-オクテニルオキシ、1-メチルビニルオキシ等が挙げられる。
- [0027] 『アルキニルオキシ』とは、炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルキニルオキシを示す。具体例として、エチニルオキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘプチニルオキシ、7-オクチニルオキシ、2-メチルブチニルオキシ等が挙げられる。
- [0028] 『シクロアルキルオキシ』とは、炭素原子数3～8個のシクロアルキルオキシを示す。具体例として、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等が挙げられる。
- [0029] 『シクロアルケニルオキシ』とは、炭素原子数3～8個のシクロアルケニルオキシを示す。具体例として、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロヘプテニルオキシ、シクロオクテニルオキシ等が挙げられる。
- [0030] 『アリールオキシ』とは、炭素原子数が6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシを示す。具体例としてフェノキシ、ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が挙げられる。
- [0031] 『アルキル』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルを示す。具体例として、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。
- [0032] 『アルケニル』とは、炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルケニルを示す。具体例として、ビニル、アリル、1-プロペニル、3-ブテニル、3-ペンテニル、4-ヘキセ

ニル、5-ヘプテニル、7-オクテニル、1-メチルビニル等が挙げられる。

[0033] 『アルキニル』とは、炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルキニルを示す。具体例として、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ペンチニル、4-ヘキシニル、5-ヘプチニル、7-オクチニル、2-メチルブチニル等が挙げられる。

[0034] 『シクロアルキル』とは、炭素原子数3～8個のシクロアルキルを示す。具体例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

[0035] 『シクロアルケニル』とは、炭素原子数3～8個のシクロアルケニルを示す。具体例として、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等が挙げられる。

[0036] 『アリール』とは、炭素原子数6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。具体例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

[0037] 『カルボキシ基のエステル』とは、カルボキシ基とアルキルアルコール、アリールアルコール等とからなるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。

[0038] 『カルボキシ基のアミド』とは、カルボキシ基とアンモニア、1級又は2級アミン等とからなるアミドを示す。アミンはアルキルアミンでもアリールアミンでもよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジヘキシルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、メチルフェニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。

[0039] 『アルキルカルボニル』とは、炭素原子数2～7個の直鎖又は分枝のアルキルカルボニルを示す。具体例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソペンチルカルボニル等が挙げられる。

- [0040] 『アリールカルボニル』とは、炭素原子数が7～15個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素カルボニルを示す。具体例としてフェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、アントリルカルボニル、フェナントリルカルボニル等が挙げられる。
- [0041] 『アルキルアミノ』とは、モノ又はジアルキルアミノを示す。具体例として、メチルアミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。
- [0042] 『アリールアミノ』とは、モノ又はジアリールアミノを示す。具体例として、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、メチルフェニルアミノ、エチルフェニルアミノ、ジフェニルアミノ等が挙げられる。
- [0043] 『アルキルチオ』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルチオを示す。具体例として、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。
- [0044] 『アリールチオ』とは、炭素原子数が6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素チオを示す。具体例としてフェニルチオ、ナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオ等が挙げられる。
- [0045] 『スルフィン酸基のエステル』とは、スルフィン酸基とアルキルアルコール、アリールアルコール等とからなるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。
- [0046] 『スルフィン酸基のアミド』とは、スルフィン酸基とアンモニア、1級又は2級アミン等とからなるアミドを示す。アミンはアルキルアミンでもアリールアミンでもよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジヘキシルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、メチルフェニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。
- [0047] 『アルキルスルフィニル』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルスル

フィニルを示す。具体例として、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、n-ヘキシルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル等が挙げられる。

[0048] 『アリールスルフィニル』とは、炭素原子数が6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素スルフィニルを示す。具体例としてフェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル、アントリルスルフィニル、フェナントリルスルフィニル等が挙げられる。

[0049] 『スルホン酸基のエステル』とは、スルホン酸基とアルキルアルコール、アリールアルコール等とからなるエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。

[0050] 『スルホン酸基のアミド』とは、スルホン酸基とアンモニア、1級又は2級アミン等とからなるアミドを示す。アミンはアルキルアミンでもアリールアミンでもよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジヘキシルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、メチルフェニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。

[0051] 『アルキルスルホニル』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルスルホニルを示す。具体例として、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、イソペンチルスルホニル等が挙げられる。

[0052] 『アリールスルホニル』とは、炭素原子数が6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素スルホニルを示す。具体例としてフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、アントリルスルホニル、フェナントリルスルホニル等が挙げられる。

[0053] 『アルコキシイミノ』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルコキシイミノを示

す。具体例として、メトキシイミノ、エトキシイミノ、n-プロポキシイミノ、n-ブトキシイミノ、n-ペントキシイミノ、n-ヘキシルオキシイミノ、イソプロポキシイミノ、イソブトキシイミノ、sec-ブトキシイミノ、tert-ブトキシイミノ、イソペントキシイミノ等が挙げられる。

[0054] 『アリールオキシイミノ』とは、炭素原子数が6～14個の単環式又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシイミノを示す。具体例としてフェノキシイミノ、ナフチルオキシイミノ、アントリルオキシイミノ、フェナントリルオキシイミノ等が挙げられる。

[0055] 『置換シクロアルカン環』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルカン環を示す。

[0056] 『置換単環式複素環』とは、その炭素原子部分がハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ヒドロカルボニル基すなわちホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有する単環式複素環基を示す。

[0057] 『置換アルコキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

[0058] 『置換アルケニルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択

される1又は複数の基を置換基として有するアルケニルオキシ基を示す。

[0059] 『置換アルキニルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキニルオキシ基を示す。

[0060] 『置換シクロアルキルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルキルオキシ基を示す。

[0061] 『置換シクロアルケニルオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルケニルオキシ基を示す。

[0062] 『置換アリールオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールオキシ基を示す。

[0063] 『置換アルキル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキル基を示す。

[0064] 『置換アルケニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ

シ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルケニル基を示す。

[0065] 『置換アルキニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキニル基を示す。

[0066] 『置換シクロアルキル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルキル基を示す。

[0067] 『置換シクロアルケニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルケニル基を示す。

[0068] 『置換アリール基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、及びアリールオキシイミノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリール基を示す。

[0069] 『置換アルキルカルボニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくは

そのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキルカルボニル基を示す。

[0070] 『置換アリールカルボニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールカルボニル基を示す。

[0071] 『置換アルキルアミノ基』とは、そのアルキル部分がハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキルアミノ基を示す。

[0072] 『置換アリールアミノ基』とは、そのアリール部分がハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールアミノ基を示す。

[0073] 『置換アルキルチオ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

[0074] 『置換アリールチオ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールチオ基を示す。

[0075] 『置換アルキルスルフィニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ア

リールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキルスルフィニル基を示す。

[0076] 『置換アリールスルフィニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールスルフィニル基を示す。

[0077] 『置換アルキルスルホニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキルスルホニル基を示す。

[0078] 『置換アリールスルホニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基、及びシアノ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールスルホニル基を示す。

[0079] 本発明化合物が、遊離の、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はアリールアミノ基を置換基として有する場合、それらの基は保護基で保護されていてもよい。

[0080] 遊離のヒドロキシ基の保護基とは、メキシメチル基、ベンジル基、トリチル基、4-メトキシフェニルメチル基、ベンジルオキシメチル基、メチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基又は無置換アルケニル基; 3-ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換複素環基; トリフルオロアセチル基、アセチル基、4-クロロベンゾイル基、ベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオ

レニルメトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、4-ニトロフェノキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基;トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基;等の遊離のヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

[0081] 遊離の、アミノ基、アルキルアミノ基又はアリールアミノ基の保護基とは、ベンジル基、トリチル基、ジフェニルメチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、アリル基等の置換アルキル基又は無置換アルケニル基;ヒドロカルボニル基すなわちホルミル基;トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、4-クロロベンゾイル基、ベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基又は無置換複素環カルボニル基;2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、3-ニトロフェノキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基;ベンジルスルホニル基、トリルスルホニル基、メチルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル基、フェニルスルホニル基等の置換若しくは無置換アルキルスルホニル基又は置換若しくは無置換アリールスルホニル基;等の遊離の、アミノ基、アルキルアミノ基又はアリールアミノ基の保護基として汎用されるものを示す。

[0082] また、本発明化合物のインダゾール環の窒素原子は、保護基で保護されていてもよい。

[0083] インダゾール環の窒素原子の保護基とは、ベンジル基、トリチル基、ジフェニルメチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、アリル基等の置換アルキル基又は無置換アルケニル基;ヒドロカルボニル基すなわちホルミル基;トリクロロアセチル基、

トリフルオロアセチル基、アセチル基、4-クロロベンゾイル基、ベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基又は無置換複素環カルボニル基; 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、3-ニトロフェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基; ベンジルスルホニル基、トリルスルホニル基、メチルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル基、フェニルスルホニル基等の置換若しくは無置換アルキルスルホニル基又は置換若しくは無置換アリールスルホニル基; 等のインダゾール環の窒素原子の保護基として汎用されるものを示す。

[0084] 本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩; 酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩; リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩; カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩; アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げられる。

[0085] 本発明でいう『複数の基』は、それぞれの基が同一であっても異なるものであってもよく、 R^2 の場合、2~3個の基を意味し、 R^3 の場合、2~4個の基を意味し、 R^4 と R^5 の場合、2~12個の基を意味する。また、ハロゲン原子、水素原子及び単環式複素環も『基』の中に含まれる。

[0086] 本発明化合物に幾何異性体、例えば、シン-アンチ(syn-anti)異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0087] さらに本発明化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0088] 一般式[I]で上記のように規定される本発明化合物において、好ましい例としては、前記置換アルコキシ基、置換アルキル基、置換アルケニル基、及び／又は置換アリール基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、無置換アルコキシ基、無置換アリール基、ヒド

ロキシイミノ基、及び無置換アルコキシイミノ基からなる群より選択される1又は複数の基で置換された化合物又はその塩が挙げられる。

[0089] 一般式[I]で上記のように規定される本発明化合物において、別の好ましい例としては、下記の7つの選択肢i)からvii)のうちの1又は2以上の組み合わせで規定される化合物又はその塩が挙げられる：

- i) 環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し；
- ii) R^1 が水素原子、置換アルキル基、無置換アルケニル基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、又はシアノ基を示し；
- iii) R^2 が水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、無置換アルケニルオキシ基、無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、無置換アルケニル基、無置換シクロアルキル基、アミノ基、無置換アルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は単環式複素環基を示し；
- iv) R^3 がハロゲン原子、又は水素原子を示し；
- v) R^4 及び R^5 が水素原子を示し；
- vi) R^6 及び R^7 が水素原子を示し；
- vii) m、n、p及びqが、同一又は異なって0～2の整数を示す、但し、mとnの合計が1以上の整数であり、かつ、pとqの合計が1以上の整数である。

[0090] 中でも好ましくは、下記の5つの選択肢i)からv)のうちの1又は2以上の組み合わせで規定される化合物又はその塩が挙げられる：

- i) 環Xがピリジン環を示し；
- ii) R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 水素原子を示し；
- iii) R^2 が無置換シクロアルキル基を示し；
- iv) m及びnが1を示し；
- v) p及びqのどちらか一方が0を、他方が1を示す。

[0091] 一般式[I]で上記のように規定される本発明化合物において、別の好ましい例としては、置換アルコキシ基がハロゲン原子で置換され、及び／又は、置換アルキル基がヒドロキシ基、及びヒドロキシイミノ基からなる群より選択される1又は複数の基で置換された化合物又はその塩が挙げられる。

[0092] 一般式[I]で上記のように規定される本発明化合物において、さらに好ましい例としては、下記の8つの選択肢i)からviii)のうちの1又は2以上の組み合わせで規定される化合物又はその塩が挙げられる:

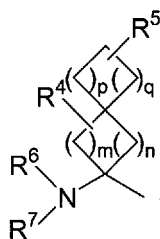
- i) 環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し;
- ii) R^1 が水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基、1-メチルビニル基、カルボキシ基、メキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基、又はシアノ基を示し;
- iii) R^2 が水素原子、ヒドロキシ基、メキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、アリルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、エチル基、ビニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ピロリジン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ピペリジン環、ピリジン環、又はモルホリン環を示し;
- iv) R^3 が塩素原子、又は水素原子を示し;
- v) R^4 及び R^5 が水素原子を示し;
- vi) R^6 及び R^7 が水素原子を示し;
- vii) m及びnが1を示し;
- viii) p及びqのどちらか一方が0を、他方が1を示す。

[0093]

一般式[I]で前記のように規定される本発明化合物において、環Xがインダゾール環の5位に置換された化合物又はその塩が特に好ましい。

[0094] 本発明化合物は前述したとおり、一般式[I]に示される、X環の側鎖にスピロ環構造の置換基を有する点に化学構造的特徴を有する。すなわち、一般式[I]の下記の置換基が、

[化2]



[0095] a) 環Xがベンゼン環である場合にはその4位に、また、

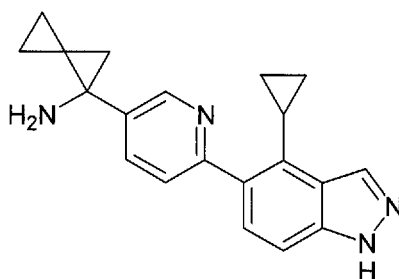
b) 環Xがピリジン環である場合にはその5位に、

結合した本発明化合物がとりわけ好ましい。

[0096] 本発明化合物における特に好ましい具体例として、以下に示す化合物又はその塩が挙げられる。

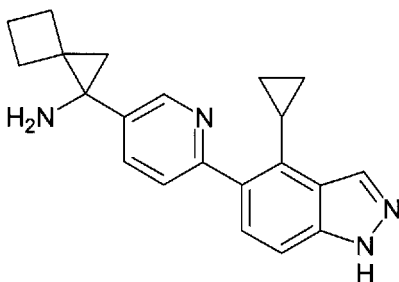
[0097] 5-〔5-(1-アミノスピロ〔2, 2〕ペンター-1-イル)ピリジン-2-イル〕-4-シクロプロピル-1H-インダゾール

[化3]



[0098] 5-〔5-(1-アミノスピロ〔2, 3〕ヘキサ-1-イル)ピリジン-2-イル〕-4-シクロプロピル-1H-インダゾール

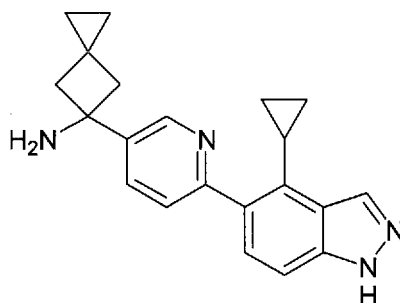
[化4]



[0099] 5-〔5-(5-アミノスピロ〔2, 3〕ヘキサ-5-イル)ピリジン-2-イル〕-4-シクロ

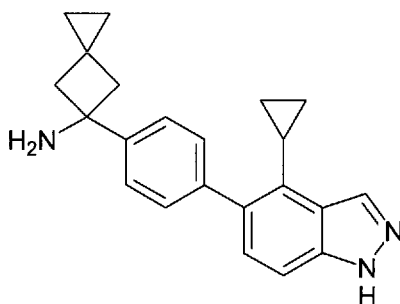
ロプロピル-1H-インダゾール

[化5]



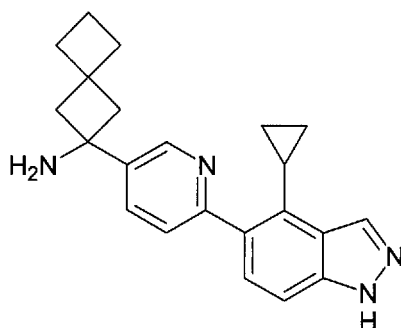
[0100] 5-{4-(5-アミノスピロ[2, 3]ヘキサ-5-イル)フェニル}-4-シクロプロピル-1H-インダゾール

[化6]



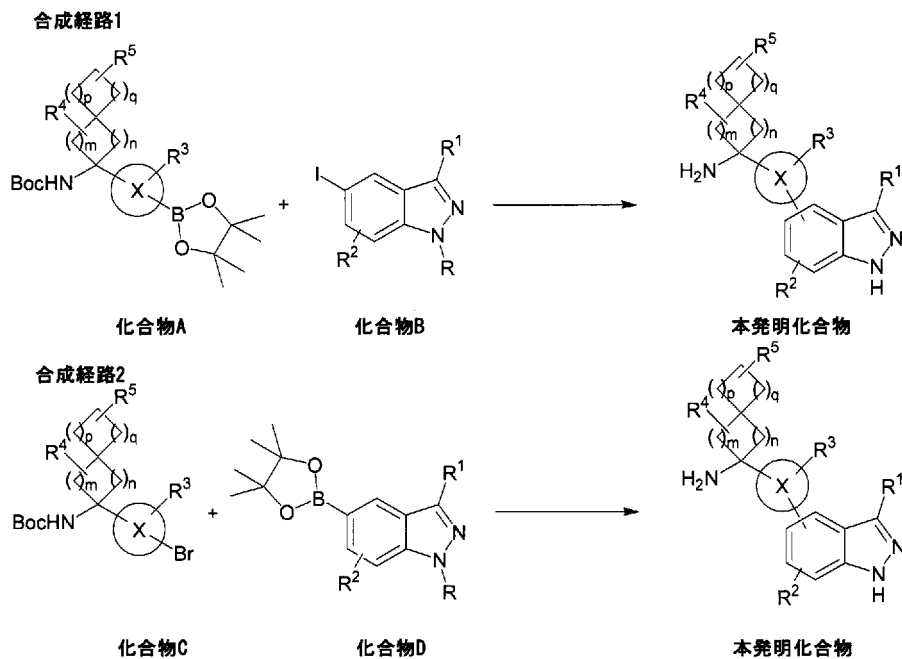
[0101] 5-{5-(2-アミノスピロ[3, 3]ヘプタ-2-イル)ピリジン-2-イル}-4-シクロプロピル-1H-インダゾール

[化7]



[0102] 本発明化合物の代表的な製造方法を下記に記す。尚、本発明化合物の個々の具体的な製造方法については、後述の実施例[製造例の項]で詳細に説明する。

[化8]



[0103] 合成経路1又は合成経路2:化合物Aと化合物B又は化合物Cと化合物Dとを有機溶媒中、金属触媒及び／又は塩基存在下、カップリング反応させることで本発明化合物を得ることができる。

[0104] 上記の製造方法において、製造の便宜上、保護基を使用した場合には、その保護基を汎用される方法にて除去することができる。

[0105] 環X及び／又はインダゾール環の置換基は、当初から所望の置換基を導入しておいてもよく、また、上記の方法により基本骨格を製造した後に、酸化、還元、アルキル化、エステル化、アミド化、オキシム化、脱水反応、脱保護反応、アセチル化、加水分解、トリフラート化、カップリング反応、環化反応及び／又はそれらの反応を組み合わせた汎用される合成方法を使用して、基本骨格に所望の置換基を導入してもよい。

[0106] 本発明化合物の合成中間体の製造方法については、後述の実施例[製造例の項]で詳述する。

[0107] また、合成中間体は国際公開WO2005/035506号パンフレットに記載の方法に準じて製造することができる。

[0108] 本発明化合物の有用性を見出すため、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性について評価検討した。その詳細は後述の実施例[薬理試験の項(Rhoキナーゼ阻害

活性評価試験)]で説明するが、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、274巻、32418頁、1999年発行[J.Biol.Chem.,274,32418(1999)]に記載の方法及び市販の活性型ROCKII[アップステイツ・バイオテクノロジー、カタログ 番号14-338、(5ユニット/50マイクロリットル) upstate biotechnology, Catalog No.14-338,(5Unit/50 μ l)]付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性を評価検討した。その結果、本発明化合物は優れたRhoキナーゼ阻害作用を有しており、Rhoキナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることを見出した。

- [0109] さらに本発明化合物のRhoキナーゼが関与する具体的な疾患への適用を検証するために、本発明化合物の眼圧下降作用についても検討した。その詳細は後述の実施例[薬理試験の項(眼圧下降作用測定試験)]で説明するが、カニクイザル(性別：雄性、一群4～5匹)に本発明化合物を点眼投与したところ、本発明化合物は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患の治療剤としても有用であることも併せて見出した。
- [0110] 前述したようにRhoキナーゼは、高血圧症、狭心症、喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精及び受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患と深く関係していることが知られている。したがって、本発明化合物はRhoキナーゼの関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。
- [0111] また、本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤とはRhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。
- [0112] さらに本発明における緑内障としては、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、台地状虹彩シンドローム(plateau iris syndrom)等が例示される。
- [0113] 本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される

技術を組合わせて使用することで製剤化することができる。

- [0114] 錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、例えば、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤；カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤；パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤；甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。
- [0115] また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤；リン酸、リン酸塩、クエン酸、氷酢酸、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモール等の緩衝剤；塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調節剤；ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000、精製大豆レシチン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール等の可溶化又は分散剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の増粘剤；エデト酸、エデト酸ナトリウム等の安定化剤；汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等の保存又は防腐剤；クロロブタノール、ベンジルアルコール、リドカイン等の無痛化剤等を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。
- [0116] 尚、注射剤又は点眼剤の場合、pHは4.0～8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。
- [0117] 本発明はまた、患者に本発明化合物又はその塩の有効な量を投与することからなるRhoキナーゼの阻害方法、および、患者に本発明化合物又はその塩の有効な量を

投与することからなる緑内障の治療方法に関する。

[0118] 本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤であれば通常1日当たり0.01～1000mg、好ましくは1～100mgを1回又は数回に分けて投与することができる。

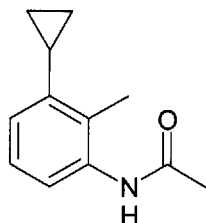
[0119] また、点眼剤であれば通常0.0001%～10% (w/v)、好ましくは0.001%～5% (w/v)の濃度のものを1回又は数回に分けて投与することができる。

[0120] 以下に本発明化合物(実施例1～2)及び合成中間体(参考例1～9)の製造例、製剤例並びに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。また、実施例の物性におけるR_f値は、薄層クロマトグラフィー(メルク社製、TLCプレートシリカゲル60F₂₅₄(商品名))を用いて測定した値を表し、特記なき限り化学構造式中のBocはtert-ブトシカルボニル基を、THPはテトラヒドロピラニル基を表す。

[0121] (参考例1)

3-シクロプロピル-2-メチルアセトアニド(参考化合物1)の合成

[化9]



[0122] 窒素気流下、トルエン2000mlに3-クロロ-2-メチルアセトアニド184g(1.00mol)、シクロプロピルボロン酸129g(1.50mol)、リン酸カリウム二水和物745g(3.00mol)、水120ml、20重量%トリシクロヘキシルホスフィン/トルエン溶液63.0ml(0.040mol)、酢酸パラジウム4.49g(0.020mol)を順次加え、90℃から100℃で7時間加熱撹拌した。

[0123] 反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、水1000ml、酢酸エチル1000mlを加え、セライト(商品名)濾過を行い、濾液を分液した。有機層を水1000ml、飽和塩化ナトリウム水溶液1000mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧

濃縮した。得られた残渣にn-ヘキサン2000mlを加え、生成した固体を濾取し、乾燥することにより、標記の化合物156gを灰白色固体として得た(収率82%)。

[0124] 融点:119-120°C。

[0125] R_f値:0.25(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(V/V))。

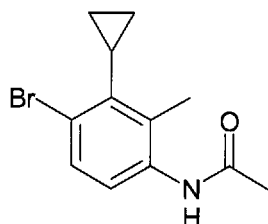
[0126] マススペクトル(CI, m/z):190(M⁺+1)。

[0127] ¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):0.54-0.59(m,2H),0.87-0.93(m,2H),1.85-1.94(m,1H),2.04(s,3H),2.23(s,3H),6.83(d,J=7.3Hz,1H),7.01-7.06(m,1H),7.12(d,J=7.3 Hz,1H),9.32(brs,1H)。

[0128] (参考例2)

4-ブロモ-3-シクロプロピル-2-メチルアセトアニリド(参考化合物2)の合成

[化10]



[0129] 窒素気流下、3-シクロプロピル-2-メチルアセトアニリド(参考化合物1)185g(0.978mol)の酢酸1800ml溶液に、酢酸ナトリウム88.2g(1.08mol)を加えた。反応溶液に20°Cから30°Cで臭素55.1ml(1.08mol)を滴下し、室温で3時間攪拌した。

[0130] 反応終了後、反応溶液に水1800ml、5重量%亜硫酸水素ナトリウム水溶液300mlを加え、室温で30分間攪拌した。生成した固体を濾取、水1000mlで洗浄、乾燥することにより標記の化合物242gを白色固体として得た(収率92%)。

[0131] 融点:170-172°C。

[0132] R_f値:0.25(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(V/V))。

[0133] マススペクトル(CI, m/z):268,270(M⁺+1)。

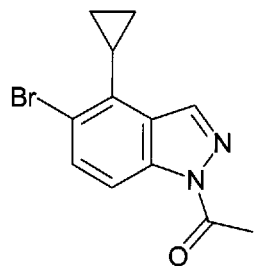
[0134] ¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):0.50-0.56(m,2H),1.08-1.14(m,2H),1.72-1.81(m,1H),2.04(s,3H),2.29(s,3H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),7.37(d,J=8.5Hz,1H),9.34(brs,1

H)。

[0135] (参考例3)

1-アセチル-5-ブロモ-4-シクロプロピル-1H-インダゾールの合成

[化11]



[0136] 窒素気流下、4-ブロモ-3-シクロプロピル-2-メチルアセトアニリド(参考化合物2) 228g (0.850mol) の酢酸エチル2280ml溶液に、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム13.7g (0.042mol)、酢酸カリウム167g (1.70mol)、無水酢酸240ml (2.54mol)、亜硝酸イソアミル230ml (1.72mol) を順次加え、加熱還流条件下で11時間撹拌した。

[0137] 反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、水2280mlを加え分液した。有機層中に析出した固体を濾取し、乾燥することにより、標記の化合物139gを淡黄色固体として得た(収率59%)。

[0138] 融点:125-126°C。

[0139] R_f値:0.25(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1(V/V))。

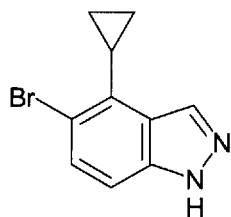
[0140] マススペクトル(CI, m/z):279,281(M⁺+1)。

[0141] ¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm):0.87-0.92(m,2H),1.20-1.27(m,2H),2.12-2.21(m,1H),2.77(s,3H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),8.15-8.18(m,1H),8.28(d,J=0.7Hz,1H)。

[0142] (参考例4)

5-ブロモ-4-シクロプロピル-1H-インダゾールの合成

[化12]



[0143] 1-アセチル-5-ブロモ-4-シクロプロピル-1H-インダゾール(参考化合物3) 195g(700mmol)のメタノール/テトラヒドロフラン混合溶液700ml(1:1(V/V))に、7N水酸化ナトリウム水溶液120ml(840mmol)を10℃から20℃で加え、室温で30分間撹拌した。

[0144] 反応終了後、反応溶液を2N塩酸で中和し、水1400mlを加え、室温で30分間撹拌した。生成した固体を濾取し、水500mlで洗浄し、乾燥することにより標記の化合物161gを微橙色固体として得た(収率97%)。

[0145] 融点:149-151℃。

[0146] R_f値:0.65(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(V/V))。

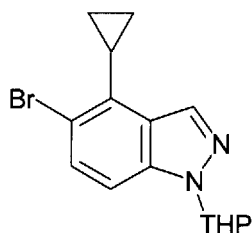
[0147] マススペクトル(CI, m/z):237,239(M⁺+1)。

[0148] ¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):0.96-1.01(m,2H),1.12-1.19(m,2H),2.19-2.28(m,1H),7.31-7.34(m,1H),7.46(d,J=8.5Hz,1H),8.11(d,J=1.0Hz,1H),13.23(brs,1H)。

[0149] (参考例5)

5-ブロモ-4-シクロプロピル-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(参考化合物5)の合成

[化13]



[0150] 窒素気流下、5-ブロモ-4-シクロプロピル-1H-インダゾール(参考化合物4)154g(0.650mol)のアセトニトリル1040ml溶液に、ピリジニウム p-トルエンスルホ

ナート32.7g(0.13mol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン119ml(1.30mol)を加え、室温で27時間攪拌した。

[0151] 反応終了後、反応溶液にトルエン2300mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液1000ml、飽和塩化アンモニウム水溶液1000ml、飽和塩化ナトリウム水溶液1000ml、水1000mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール650ml、水650mlを加え、生成した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥することにより標記の化合物202gを橙色固体として得た(収率97%)。

[0152] 融点:75-76°C。

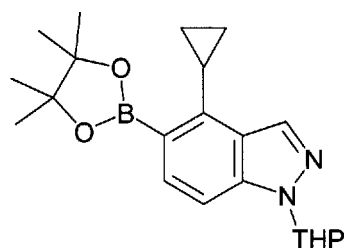
[0153] R_f値:0.40(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1(V/V))。

[0154] マススペクトル(EI, m/z):320,322(M⁺)。

[0155] ¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm):0.93-0.98(m,2H),1.14-1.21(m,2H),1.63-1.80(m,3H),2.01-2.25(m,3H),2.47-2.60(m,1H),3.68-3.76(m,1H),3.98-4.03(m,1H),5.66(dd, J₁=9.4Hz, J₂=2.8Hz, 1H),7.28-7.32(m,1H),7.50(d, J=9.0Hz, 1H),8.12(d, J=0.7Hz, 1H)。

[0156] (参考例6)

4-シクロプロピル-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)-1H-インダゾール(参考化合物6)の合成
[化14]



[0157] 5-ブロモ-4-シクロプロピル-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(参考化合物5)70g(220mmol)のトルエン490ml溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらトリエチルアミン91ml(650mmol)を室温で滴下した。アルゴンガスで10分間バブリングした後、アルゴン気流下攪拌しながらジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム4.6g(6.6mmol)、次いで4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン63ml(430mmol)を室温で滴下し、110°Cで6時間加熱攪拌した。

[0158] 反応終了後、反応溶液に水14ml、10%クエン酸水溶液350ml、セライト14gを加え10分間攪拌後濾過した。濾液を分液し、有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液350ml、セライト14gを加え10分間攪拌後濾過した。濾液を分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣にn-ヘプタン700mlを加え、セライトを通して濾過した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物74gを淡黄色油状物として得た(収率92%)。

[0159] R_f値:0.43(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1(V/V))。

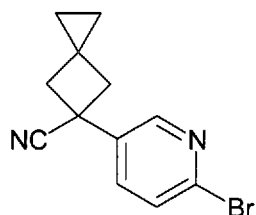
[0160] マススペクトル(CI, m/z):369(M⁺+1)。

[0161] ¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm):0.93-1.15(m,4H),1.37(s,12H),1.55-1.87(m,3H),1.97-2.25(m,2H),2.45-2.65(m,1H),2.65-2.80(m,1H),3.65-3.80(m,1H),3.95-4.10(m,1H),5.65-5.75(m,1H),7.34(d,J=8.5Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),8.11(s,1H)。

[0162] (参考例7)

2-ブロモ-5-(5-シアノスピロ[2,3]ヘキサ-5-イル)ピリジン(参考化合物7)の合成

[化15]



[0163] 2-ブロモ-5-シアノメチルピリジン(国際公開WO2003/050087パンフレット参照)4.0g(20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド40ml溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら水素化ナトリウム(鋳物油55%分散物)2.0g(46mmol)を0℃で分割添加した。次いで1,1-ビス(ヨードメチル)シクロプロパン(マイケル イー・ライト等ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー 58巻、4122頁、1993年発行[Michael E. Wright et al. J. Org. Chem., 58, 4122(1993)]参照)6.6g(21mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液を攪拌下0℃で滴下し、2時間攪拌した。

[0164] 反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液にゆっくり注加し、水を加えた後、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物2. 2gを無色油状物として得た（収率41％）。

[0165] R_f値：0.51（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1（V/V））。

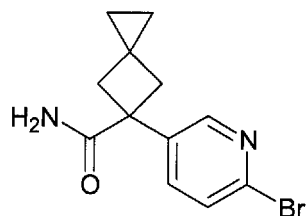
[0166] マススペクトル（CI, *m/z*）：263, 265（*M*⁺ + 1）。

[0167] ¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：0.59-0.67(m, 2H), 0.74-0.81(m, 2H), 2.66-2.73(m, 2H), 3.03-3.10(m, 2H), 7.55(dd, J₁=8.4Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 7.73(dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.7Hz, 1H), 8.62(dd, J₁=2.7Hz, J₂=0.7Hz, 1H)。

[0168] （参考例8）

5-（5-アミノカルボニルースピロ[2, 3]ヘキサ-5-イル）-2-ブロモピリジン（参考化合物8）の合成

[化16]



[0169] 2-ブロモ-5-（5-シアノースピロ[2,3]ヘキサ-5-イル）ピリジン（参考化合物7）2. 0g（7. 6mmol）の*n*-ヘプタン100ml溶液にシリカゲル10g（PSQ 60B 富士シリシア化学株式会社製）、二酸化マンガン15gを加え90℃で2時間攪拌した。

[0170] 反応終了後、反応溶液を室温まで冷却しセライト濾過した。残った固形物を酢酸エチル300mlで3回洗浄し、濾液と洗浄液を集め減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル10ml、*n*-ヘプタン50mlを加え超音波処理を行った後、生成した固体を濾取した。得られた固体を*n*-ヘプタンで洗浄することにより、標記の化合物1. 6gを白色粉末として得た（収率75％）。

[0171] 融点：174-175℃

Rf値:0.19(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(V/V))。

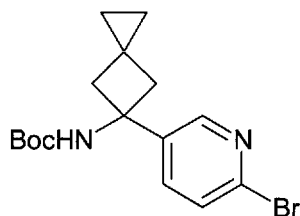
[0172] マススペクトル(CI, m/z):281,283($M^+ + 1$)。

[0173] ^1H -NMRスペクトル(CDCl_3 , δ ppm):0.40-0.65(m,4H),2.55-2.65(m,2H),2.90-3.00(m,2H),5.35-5.80(m,2H),7.49(dd,J1=8.3Hz,J2=1.0Hz,1H),7.55(dd,J1=8.3Hz,J2=2.7Hz,1H),8.40-8.45(m,1H)。

[0174] (参考例9)

2-ブロモ-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノスピロ[2,3]ヘキサ-5-イル)ピリジン(参考化合物9)

[化17]



[0175] 5-(5-アミノカルボニルスピロ[2,3]ヘキサ-5-イル)-2-ブロモピリジン(参考化合物8)1.6g(5.7mmol)のtert-ブタノール16ml溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン2.7g(6.3mmol)を室温で添加し、60℃で20分間加熱攪拌した。次いで、ピリジン1.0ml(12mmol)を加え、90℃で30分間加熱攪拌した。

[0176] 反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン100mlを加え、水50mlで3回洗浄し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣にn-ヘプタンを加え生成した固体を濾取し、n-ヘプタンで洗浄することにより、標記の化合物1.0gを白色粉末として得た(収率50%)。

[0177] 融点:122-123℃

Rf値:0.40(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1(V/V))。

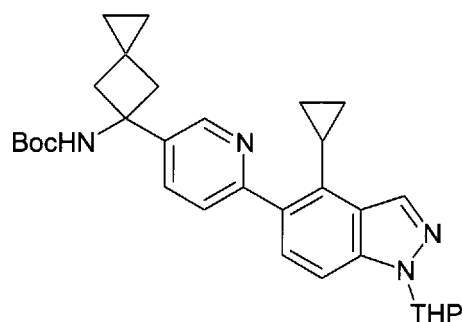
[0178] マススペクトル(CI, m/z):353,355($M^+ + 1$)。

[0179] ^1H -NMRスペクトル(CDCl_3 , δ ppm): 0.50-0.70(m, 4H), 1.40(brs, 9H), 2.45-2.75(m, 4H), 5.26(brs, 1H), 7.45(dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.80(m, 1H), 8.46-8.60(m, 1H)。

[0180] (実施例1)

5-{5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノスピロ[2,3]ヘキサ-5-イル)ピリジン-2-イル}-4-シクロプロピル-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例化合物1)の合成

[化18]



[0181] 4-シクロプロピル-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)-1H-インダゾール(参考化合物6) 1.0g (2.7mmol) のトルエン6ml溶液に、アルゴン気流下エタノール1.2ml、水1.2ml、リン酸カリウム2水和物2.1g (8.5mmol)、2-ブロモ-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノスピロ[2,3]ヘキサ-5-イル)ピリジン(参考化合物9) 1.0g (2.8mmol) を加え、アルゴンガスで10分間バブリングした。次いで、アルゴン気流下20重量% トリシクロヘキシルホスフィン/トルエン溶液0.090ml (0.057mmol)、酢酸パラジウム6.4mg (0.029mmol) を加え、90℃で5時間加熱攪拌した。

[0182] 反応終了後、反応溶液にトルエン10ml、水5mlを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル10ml、n-ヘプタン20mlを加え生成した固体を濾取することにより、標記の化合物700mgを白色粉末として得た(収率48%)。

[0183] 融点:199-202℃。

[0184] R_f値:0.33 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

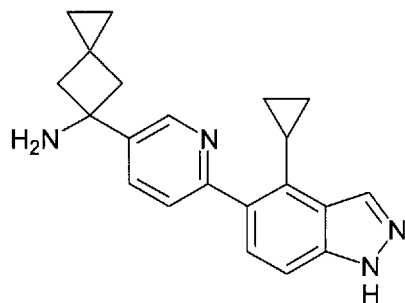
[0185] マススペクトル (CI, m/z): 515 (M⁺+1)。

[0186] ¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm): 0.45-0.70(m, 6H), 0.80-0.95(m, 2H), 1.41(bris, 9H), 1.60-1.90(m, 3H), 2.00-2.24(m, 2H), 2.27-2.40(m, 1H), 2.50-2.80(m, 5H), 3.70-3.82(m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 5.28(bris, 1H), 5.70-5.78(m, 1H), 7.49(d, J=8.6Hz, 1H), 7.52-7.63(m, 2H), 7.80-7.95(m, 1H), 8.22(s, 1H), 8.85-8.95(m, 1H)。

[0187] (実施例2)

5- {5- (5-アミノスピロ[2, 3]ヘキサ-5-イル)ピリジン-2-イル} }-4-シクロプロピル-1H-インダゾール 2塩酸塩 (実施例化合物2) の合成

[化19]



[0188] 5- {5- (5-tert-ブトキシカルボニルアミノスピロ[2, 3]ヘキサ-5-イル)ピリジン-2-イル} }-4-シクロプロピル-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール (実施例化合物1) 700mg (1.4mmol) にエタノール2ml、水0.1ml及び36重量%塩化水素/エタノール溶液5mlを加え、アルゴン気流下、室温で3時間、35℃で2時間撹拌した。

[0189] 反応終了後、反応溶液を室温まで冷却した後、エタノールを1ml加え濾過し、エタノールで洗浄した。得られた固体に、80℃でエタノール1.5ml、水0.3mlを加え、15分間加熱撹拌して、溶解した。

[0190] 溶解液を0℃に冷却しエタノール1.5mlを加え、生成した固体を濾取し、エタノール洗浄することにより、標記の化合物300mgを白色粉末として得た (収率55%)。

[0191] 融点: >300℃ (分解)。

[0192] R_f値:0.30(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01(V/V/V))

。

[0193] マススペクトル(CI, m/z):331(M⁺+1)。

[0194] ¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):0.40-0.73(m,6H),0.80-1.00(m,2H),2.44-2.54(m,1H),2.74(d,J=13.9Hz,2H),2.97(d,J=13.9Hz,2H),7.45-7.65(m,2H),8.07(d,J=8.3 Hz,1H),8.27(s,1H),8.5(d,J=8.3Hz,1H),9.00-9.08(m,1H),9.10-9.40(m,3H),13.2(bris,1 H)。

[0195] [製剤例]

本発明化合物の一般的な製剤例を以下に示す。

[0196] 1)錠剤

処方1 100mg中

本発明化合物	1mg
--------	-----

乳糖	66.4mg
----	--------

トウモロコシデンプン	20mg
------------	------

カルボキシメチルセルロースカルシウム	6mg
--------------------	-----

ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
----------------	-----

ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
--------------	-------

上記処方の錠剤に、コーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等通常のコート剤)2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る(以下の処方の錠剤も同じ)。また、本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

[0197] 2)カプセル剤

処方2 150mg中

本発明化合物	5mg
--------	-----

乳糖	145mg
----	-------

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

[0198] 3) 点眼剤

処方3 100ml中

本発明化合物	100mg
塩化ナトリウム	900mg
ポリソルベート80	200mg
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

[0199] [薬理試験]

A. Rhoキナーゼ阻害活性評価試験

本発明化合物のRhoキナーゼ阻害剤としての有用性を調べるため、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー, 274巻, 32418頁, 1999年発行[J.Biol.Chem., 274, 32418(1999)]に記載の方法及び市販の活性型ROCKII[アップステイツ・バイオテクノロジー, カタログ 番号14-338, (5ユニット/50マイクロリットル)upstate biotechnology, Catalog No.14-338, (5Unit/50 μ l)]付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性を評価検討した。被験化合物としては、実施例化合物2を使用した。

[0200] (試薬の調製)

1) 緩衝液の調製

50mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン(Tris) (pH7. 5)、2mM エチレングリコールビス(β -アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸(EGTA)、1mM エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、5mM 塩化マグネシウム(MgCl_2)、5mM β -グリセロールホスフェイト及び2mM ジチオスレイトール(DTT)となるよう、これらの成分を蒸留水に加え、緩衝液を調製した。

[0201] 2) [γ - ^{32}P]ATP溶液の調製

10mM ATP水溶液と市販の[γ - ^{32}P]ATP溶液[NEN社 Code No.NEG-002A]

の混合液を緩衝液で希釈して、 $300\ \mu\text{M}$ の $[\gamma - ^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 溶液を調製した。

[0202] 3) ROCKII溶液の調製

市販の活性型ROCKII[upstate biotechnology, Catalog No.14-338, (5Unit/50 μl)]を緩衝液で1/100希釈して、ROCKII溶液を調製した。

[0203] 4) 1mM 基質溶液の調製

S6キナーゼ基質ペプチド(S6 Kinase Substrate Peptide) [アップステイツ バイオテクノロジー, カタログ 番号12-124, (2ミリグラム) upstate biotechnology, Catalog No. 12-124, (2mg)]を蒸留水に溶解して1mM 基質溶液を調製した。

[0204] 5) リン酸溶液の調製

市販のリン酸を蒸留水で各濃度に調製した。

[0205] 6) 被験化合物溶液の調製

被験化合物は10%ジメチルスルホキシド(DMSO)水溶液に溶解した。

[0206] (評価方法)

1) マイクロチューブに被験化合物溶液5 μl および $[\gamma - ^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 溶液5 μl を加えた後、4°Cに冷却する。

[0207] 2) 次に、マイクロチューブにROCKII溶液10 μl 、1mM基質溶液2.5 μl 及び緩衝液37.5 μl を加えて反応混液を作成し、4°Cに冷却する。

[0208] 3) マイクロチューブをウォーターバス(30°C)中で15分間インキュベートする。

[0209] 4) 4°Cに冷却した後、マイクロチューブに250mMリン酸溶液(5 μl)を加えて反応を停止する。

[0210] 5) 反応混液30 μl を濾紙(ワットマンP81) (商品名)にスポットする。

[0211] 6) 未反応の $[\gamma - ^{32}\text{P}]\text{ATP}$ を洗浄するために75mMリン酸溶液の入ったビーカーに濾紙を移し、5分間振盪する。さらに4回このリン酸溶液で洗浄する。

[0212] 7) 濾紙をエタノールに浸漬した後に乾燥し、液体シンチレーションカウンターによりリン酸化された基質の量を測定する。

[0213] (IC_{50} の算出)

ROCKII溶液の代わりに緩衝液を入れたバックグラウンドマイクロチューブ中のリン酸化基質量と、被験化合物溶液の代わりに10%DMSO水溶液を入れたコントロー

ルマイクロチューブ中のリン酸化基質量の差を100%とする。被験化合物溶液を入れたマイクロチューブ中のリン酸化基質量を内挿し、被験化合物溶液添加時のリン酸化基質量を相対値として算出する。複数濃度の被験化合物溶液添加時のリン酸化基質量から酵素活性を50%阻害する被験化合物溶液濃度を IC_{50} として算出する。

[0214] (Ki値の算出)

以下の計算式に従って、Ki値を算出する。Sは反応液中に含まれるATP濃度を、Kmはミハエリスーメンテン[Michaelis-Menten]定数を表す。

[0215]
$$Ki = IC_{50} / (1 + S / Km)$$

(結果及び考察)

被験化合物として、実施例化合物2を使用した時の結果を表1に示す。

[表1]

表 1

被験化合物	K i 値 (nM)
実施例化合物 2	3.5

[0216] 表1に示したとおり、被験化合物は、優れたRhoキナーゼ阻害作用を示した。この結果から、本発明化合物はRhoキナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることがわかった。

[0217] B.眼圧下降作用測定試験

本発明化合物の緑内障治療剤としての有用性を調べるため、カニクイザル(性別: 雄性、一群4~5匹)に本発明化合物を投与した場合の眼圧下降効果を評価検討した。被験化合物としては実施例化合物2(以下、被験化合物とする)を使用した。

[0218] (被験化合物溶液の調製)

被験化合物を2.6%グリセリン液に溶解後、水酸化ナトリウムを加えてpHを調整し(pH6.0~7.0)、濃度0.1%の被験化合物溶液を調製した。

[0219] (眼圧下降評価試験方法)

1) 0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液をカニクイザルの両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

- [0220] 2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し初期眼圧とした。
- [0221] 3) 被験化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した(対側眼は無処置)。
- [0222] 4) 被験化合物溶液点眼の2時間、4時間及び6時間後に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴両眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。各時間の眼圧は3回測定し、その平均値を算出した。
- [0223] 尚、コントロールには被験化合物溶液に代えて、基剤(2.6%グリセリン液)のみを投与して、他は上記の1～4)と同じ方法で試験した。

[0224] (結果及び考察)

被験化合物を使用した時の結果を図1に示す。また、眼圧は初期眼圧からの変化値を示す。

- [0225] 図1に示したとおり、被験化合物は、優れた眼圧下降作用を示した。この結果から本発明化合物は緑内障治療剤として特に有用であることが分かった。

産業上の利用可能性

- [0226] 本発明に係るインダゾール誘導体は、Rhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

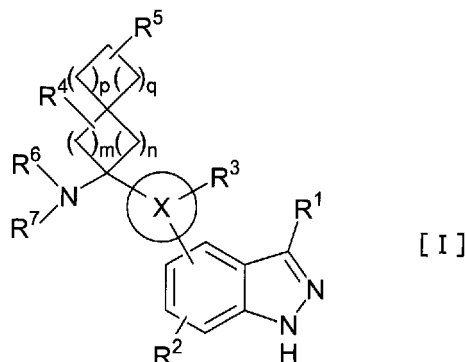
図面の簡単な説明

- [0227] [図1]各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物投与群を、○はコントロール群を示す。

請求の範囲

[1] 下記一般式[I]で表される化合物又はその塩。

[化1]



[式中、環Xはベンゼン環、又はピリジン環を示し；

R¹とR²は同一又は異なって、ハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルケニルオキシ基、置換若しくは無置換アルキニルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換シクロアルケニルオキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換アルキニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換シクロアルケニル基、置換若しくは無置換アリール基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、スルフィン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロスルフィニル基、置換若しくは無置換アルキルスルフィニル基、置換若しくは無置換アリールスルフィニル基、スルホン酸基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロスルホニル基、置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換アリールスルホニル基、ニトロ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換単環式複素環からなる群より選択される1又は複数の基を示し；

R³はハロゲン原子、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置

換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、及び置換若しくは無置換アリール基からなる群より選択される1又は複数の基を示し；

R^4 と R^5 は同一又は異なって、ハロゲン原子、水素原子、及び置換又は無置換アルキル基からなる群より選択される1又は複数の基を示し；

R^6 と R^7 は同一又は異なって、水素原子、置換又は無置換アルキル基、及び置換又は無置換アリール基からなる群より選択される基を示し；

R^6 と R^7 は一緒になって単環式複素環を形成してもよく；

m、n、p及びqは、同一又は異なって0～3の整数を示す、但し、mとnの合計が1以上の整数であり、かつ、pとqの合計が1以上の整数である。]

[2] 置換アルコキシ基、置換アルキル基、置換アルケニル基、又は置換アリール基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、無置換アルコキシ基、無置換アリール基、ヒドロキシイミノ基、及び無置換アルコキシイミノ基からなる群より選択される1又は複数の基で置換されたアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、又はアリール基を示す請求項1記載の化合物又はその塩。

[3] 一般式[I]において、

環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し；

R^1 が水素原子、置換アルキル基、無置換アルケニル基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、アミノ基、又はシアノ基を示し；

R^2 が水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、無置換アルケニルオキシ基、無置換シクロアルキルオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、無置換アルケニル基、無置換シクロアルキル基、アミノ基、無置換アルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は単環式複素環基を示し；

R^3 がハロゲン原子、又は水素原子を示し；

R^4 及び R^5 が水素原子を示し；

R^6 及び R^7 が水素原子を示し；

m、n、p及びqが、同一又は異なって0～2の整数を示す、但し、mとnの合計が1以上の整数であり、かつ、pとqの合計が1以上の整数である、請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

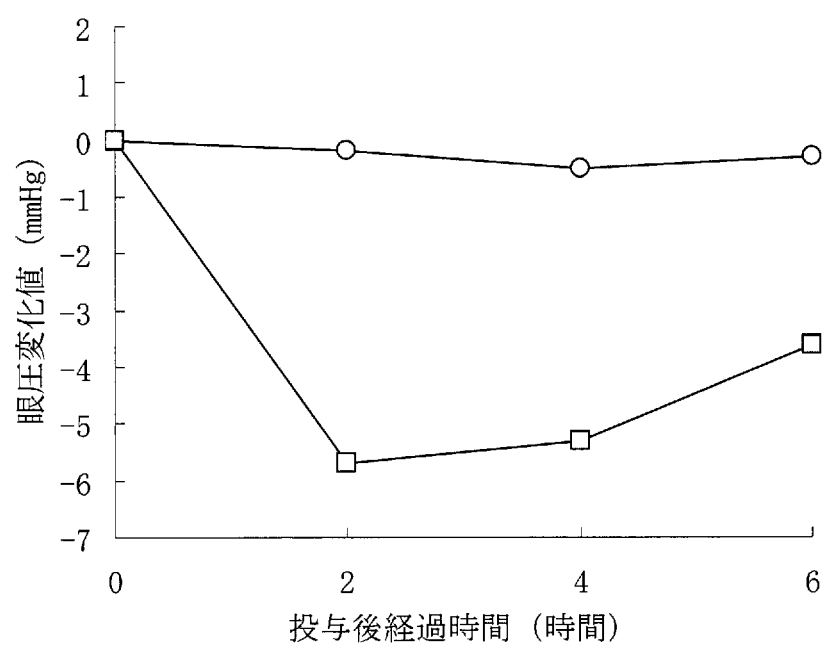
- [4] 置換アルコキシ基がハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を示し、置換アルキル基がヒドロキシ基、及びヒドロキシイミノ基からなる群より選択される1又は複数の基で置換されたアルキル基を示す請求項3記載の化合物又はその塩。
- [5] 一般式[I]において、
 環Xがベンゼン環、又はピリジン環を示し；
 R^1 が水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基、1-メチルビニル基、カルボキシ基、メキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基、又はシアノ基を示し；
 R^2 が水素原子、ヒドロキシ基、メキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、アリルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、エチル基、ビニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ピロリジン環、ピロール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ピペリジン環、ピリジン環、又はモルホリン環を示し；
 R^3 が塩素原子、又は水素原子を示し；
 R^4 及び R^5 が水素原子を示し；
 R^6 及び R^7 が水素原子を示し；
 m及びnが1を示し；
 p及びqのどちらか一方が0を、他方が1を示す請求項1～4のいずれか1記載の化合物又はその塩。
- [6] 一般式[I]において、環Xがインダゾール環の5位に置換された請求項1～5のいずれか1記載の化合物又はその塩。
- [7] ・5-{5-(1-アミノスピロ[2, 2]ペンタ-1-イル)ピリジン-2-イル}-4-シクロプロピル-1H-インダゾール、
 ・5-{5-(1-アミノスピロ[2, 3]ヘキサ-1-イル)ピリジン-2-イル}-4-シクロプロピル-1H-インダゾール、

- ・5- {5- (5-アミノスピロ[2, 3]ヘキサ-5-イル)ピリジン-2-イル}-4-シクロプロピル-1H-インダゾール、
- ・5- {4- (5-アミノスピロ[2, 3]ヘキサ-5-イル)フェニル}-4-シクロプロピル-1H-インダゾール、及び
- ・5- {5- (2-アミノスピロ[3, 3]ヘプタ-2-イル)ピリジン-2-イル}-4-シクロプロピル-1H-インダゾール

からなる群より選択される化合物又はその塩。

- [8] 請求項1～7のいずれか1記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。
- [9] 請求項1～7のいずれか1記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するRhoキナーゼ阻害剤。
- [10] 請求項1～7のいずれか1記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する緑内障治療剤。
- [11] 患者に請求項1～7のいずれか1記載の化合物又はその塩の有効な量を投与することからなるRhoキナーゼの阻害方法。
- [12] 患者に請求項1～7のいずれか1記載の化合物又はその塩の有効な量を投与することからなる緑内障の治療方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061598

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/04(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P1/00 (2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P15/06(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/00-401/14, C07D231/00-231/56, A61K31/00-31/80 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/035506 A1 (UBE IND LTD.), 21 April, 2005 (21.04.05), Full text & EP 1679308 A1 & CN 1863779 A & US 2007/129404 A1	1-10
A	WO 2002/100833 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.), 19 December, 2002 (19.12.02), Claims & EP 1403255 A1 & US 2004/138286 A1 & AU 2002306284 A1	1-10
A	WO 2005/082890 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 09 September, 2005 (09.09.05), Claims & EP 1718638 A1 & JP 2007-523186 A	1-10
☒ 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 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “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 “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 “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 “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 August, 2007 (30.08.07)		Date of mailing of the international search report 18 September, 2007 (18.09.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061598

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-528314 A (BAYER CORP.), 16 September, 2004 (16.09.04), Claims & WO 2002/76977 A2 & US 2003/087919 A1 & EP 1370552 A2 & AU 2002245709 A1 & MX 2003008659 A1 & US 2006/142314 A1	1-10
A	JP 2004-524350 A (BAYER CORP.), 12 August, 2004 (12.08.04), Claims & WO 2002/76976 A2 & US 2003/125344 A1 & EP 1370553 A2 & AU 2002250394 A1 & MX 2003008658 A1 & US 2006/142313 A1	1-10
A	WO 2005/080394 A1 (BIOAXONE THERAPEUTIQUE INC.), 01 September, 2005 (01.09.05), Claims & US 2005/272751 A1 & EP 1720874 A1 & JP 2007-523202 A	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061598

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D231/56(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061598

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11 to 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D401/00-401/14, C07D231/00-231/56, A61K31/00-31/80			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 7 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 7 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 7 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	WO 2005/035506 A1 (UBE IND LTD) 2005.04.21, 全文 & EP 1679308 A1 & CN 1863779 A & US 2007/129404 A1	1-10	
A	WO 2002/100833 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO LTD) 2002.12.19, 特許請求の範囲参照 & EP 1403255 A1 & US 2004/138286 A1 & AU 2002306284 A1	1-10	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 3 0 . 0 8 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 1 8 . 0 9 . 2 0 0 7	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官（権限のある職員） 高岡 裕美 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	4 C 9 7 3 7

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 1 - 1 2 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 1 - 1 2 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2005/082890 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 2005.09.09, 特許請求の範囲参照 & EP 1718638 A1 & JP 2007-523186 A	1-10
A	JP 2004-528314 A (BAYER CORP) 2004.09.16, 特許請求の範囲参照 & WO 2002/76977 A2 & US 2003/087919 A1 & EP 1370552 A2 & AU 2002245709 A1 & MX 2003008659 A1 & US 2006/142314 A1	1-10
A	JP 2004-524350 A (BAYER CORP) 2004.08.12, 特許請求の範囲参照 & WO 2002/76976 A2 & US 2003/125344 A1 & EP 1370553 A2 & AU 2002250394 A1 & MX 2003008658 A1 & US 2006/142313 A1	1-10
A	WO 2005/080394 A1 (BIOAXONE THERAPEUTIQUE INC) 2005.09.01, 特許請求の範囲参照 & US 2005/272751 A1 & EP 1720874 A1 & JP 2007-523202 A	1-10

発明の属する分野の分類

C07D401/04(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P15/06(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D231/56(2006.01)i