

(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2008-502672

(P2008-502672A)

(43) 公表日 平成20年1月31日 (2008.1.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 209/42 (2006.01)	C O 7 D 209/42 C S P	4 C O 6 3
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 8 4
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

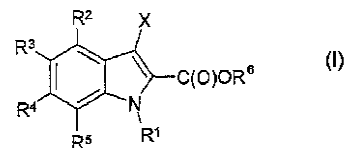
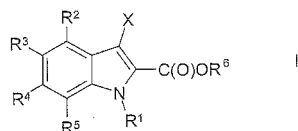
(21) 出願番号	特願2007-516048 (P2007-516048)	(71) 出願人	505347558
(86) (22) 出願日	平成17年6月17日 (2005. 6. 17)		バイオリボックス エービー
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月19日 (2007. 2. 19)		スウェーデン国 エスイー-171 65
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/002404		ソルナ, ブラン 5, ベルセリウス
(87) 国際公開番号	W02005/123675		ヴェイ 3
(87) 国際公開日	平成17年12月29日 (2005. 12. 29)	(74) 代理人	100109726
(31) 優先権主張番号	60/580, 403		弁理士 園田 吉隆
(32) 優先日	平成16年6月18日 (2004. 6. 18)	(74) 代理人	100101199
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 義教
		(72) 発明者	オロフsson, クリストファー
			スウェーデン国 エスイー-171 65
			ソルナ, ブラン 5, ベルセリウス
			ヴェイ 3, バイオリボックス エー
			ビー
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症の治療に有用なインドール類

(57) 【要約】

X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶が記載した意味を有する式(I)の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩を提供するもので、該化合物は、ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1の活性阻害が所望され及び/又は必要とされる疾患の処置、特に炎症の治療に有用である。

【化1】

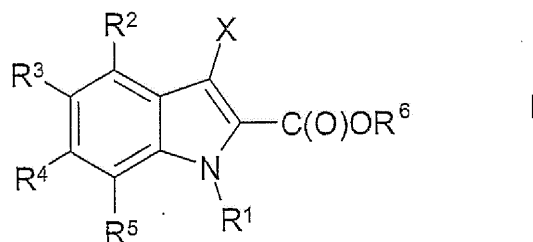


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 I :

【化 1】



10

[上式中、

X 及び R¹ が独立して、アリール基又はヘテロアリール基で、その双方の基が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいものを表し；

R²、R³、R⁴ 及び R⁵ 基の一つが、アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいものを表し；また

a) 他の基が独立して、水素、G¹、アリール基、ヘテロアリール基(後者の 2 つの基は A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)、C₁ - 8 アルキル、及びヘテロシクロアルキル基(後者の 2 つの基は、G¹ 及び / 又は Z¹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)から選択され；及び / 又は

b) 互いに隣接する任意の 2 つの他の基が、場合によっては結合して、式 I の化合物に必須のベンゼン環の 2 つの原子と共に、1 ~ 3 のヘテロ原子及び / 又は 1 ~ 3 の二重結合を有していてもよい 3 員ないし 8 員環を形成し、該環はハロ、-R⁶、-OR⁶ 及び=O から選択される一又は複数の置換基によりそれ自身置換されていてもよく；

A が上述したそのたびごとに；

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II) C₁ - 8 アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G¹ 及び / 又は Z¹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) G¹ 基；

を表し、又は

IV) 2 つの A 置換基が互いに結合して、2 つの A 置換基が結合しているアリール又はヘテロアリール基の少なくとも二の隣接していてもよい原子と共に、さらなる 3 員ないし 5 員環を形成してよく、該環は 1 ~ 3 のヘテロ原子及び / 又は 1 ~ 2 の二重結合を有していてもよく、またハロで置換されていてもよい C₁ - 8 アルキル、又はハロにより置換されていてもよく；

R⁶ が上述したそのたびごとに；

I) 水素；

II) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

III) C₁ - 8 アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G¹ 及び / 又は Z¹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

を表し；

G¹ が上述したそのたびごとに、ハロ、シアノ、-N₃、-NO₂、-ONO₂、又は-A¹-R⁷を表し；

ここで A¹ が、-C(O)A²-、-S(O)_nA³-、-N(R⁸)A⁴-、又は-OA⁵-から選択されるスペーサー基、又は単結合を表し；

A² 及び A³ が独立して、単結合、-O-、-N(R⁸)-又は-C(O)-を表し；

A⁴ 及び A⁵ が独立して、単結合、-C(O)-、-C(O)N(R⁸)-、-C(O)O-、-S(O)_n-又は-S(O)_nN(R⁸)-を表し；

50

Z^1 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^7$ 、 $=NS(O)_nN(R^8)(R^7)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

B が上述したそのたびごとに：

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が G^2 、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ及び / 又はジメチルメチレンジオキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II) $C_1 - 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G^2 及び / 又は Z^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) G^2 基；又は

IX) メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ又はジメチルメチレンジオキシ；
を表し；

G^2 が上述したそのたびごとに、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、又は $-A^6-R^9$ を表し；

ここで A^6 が、 $-C(O)A^7-$ 、 $-S(O)_nA^8-$ 、 $-N(R^{10})A^9-$ 、又は $-OA^{10}-$ から選択されるスペーサー基、又は単結合を表し；

A^7 及び A^8 が独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^9 及び A^{10} が独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{10})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-S(O)_nN(R^{10})-$ を表し；

Z^2 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^9$ 、 $=NS(O)_nN(R^{10})(R^9)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が独立して：

i) 水素；

ii) メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、ジメチルメチレンジオキシ、 G^3 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基；

iii) $C_1 - 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G^3 及び / 又は Z^3 で置換されていてもよいもの；

から選択され；

R^7 及び R^8 、又は R^9 及び R^{10} の任意の対は、同一又は隣接原子上に存在する場合は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1 ~ 3 のヘテロ原子及び / 又は 1 ~ 3 の二重結合を有していてもよい、さらなる 3 員ないし 8 員環を形成してよく、該環は G^3 及び / 又は Z^3 から選択される一又は複数の置換基により置換されていてもよく；

G^3 が上述したそのたびごとに、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、又は $-A^{11}-R^{11}$ を表し；

ここで A^{11} が、 $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S(O)_nA^{13}-$ 、 $-N(R^{12})A^{14}-$ 、又は $-OA^{15}-$ から選択されるスペーサー基、又は単結合を表し；

A^{12} 及び A^{13} が独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{12})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^{14} 及び A^{15} が独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-S(O)_nN(R^{12})-$ を表し；

Z^3 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=NS(O)_nN(R^{12})(R^{11})$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

n が上述したそのたびごとに、1 又は 2 を表し；

R^{11} 及び R^{12} が独立して：

i) 水素；

ii) $C_1 - 6$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方の基がハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-N(R^{13})(R^{14})$ 、 $-O(R^{13})$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

iii) アリール又はヘテロアリール基で、その双方がハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-N(R^{13})(R^{14})$ 及び $-O(R^{13})$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

10

20

30

40

50

から選択され；又は

任意の対の R^{11} 及び R^{12} は、同一又は隣接原子上に存在する場合は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1～3のヘテロ原子及び/又は1～3の二重結合を有していてもよい、さらなる3員ないし8員環を形成してよく、該環は八口、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{13})(R^{14})$ 、 $-O(R^{13})$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} 及び R^{14} が独立して、水素及び C_{1-4} アルキルから選択され、後者の基は一又は複数のハロ基で置換されていてもよい]の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

10

A^2 及び A^3 が独立して、単結合、 $-O-$ 、又は $-N(R^8)-$ を表し；

Z^1 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=NOR^7$ 、 $=NS(O)_nN(R^8)(R^7)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

A^7 及び A^8 が独立して、単結合、 $-O-$ 、又は $-N(R^{10})-$ を表し；

Z^2 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=NOR^9$ 、 $=NS(O)_nN(R^{10})(R^9)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

A^{12} 及び A^{13} が独立して、単結合、 $-O-$ 、又は $-N(R^{12})-$ を表し；及び/又は

Z^3 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=NS(O)_nN(R^{12})(R^{11})$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表す；

請求項1に記載の化合物。

20

【請求項3】

n が2を表す、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

A が G^1 を表す、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

G^1 がハロ、シアノ、 $-NO_2$ 又は $-A^1-R^7$ を表す、請求項1ないし4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

G^1 が $-NO_2$ 又は $-A^1-R^7$ を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

30

A^1 が、単結合、 $-N(R^8)A^4$ - 又は $-OA^5$ - を表す、請求項1ないし6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

A^4 及び A^5 が独立して、単結合を表す、請求項1ないし7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R^7 及び R^8 が独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、後者の基が G^3 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい、請求項1ないし8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

40

G^3 がハロを表す、請求項1ないし9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R^1 が、置換されていてもよいフェニル、ナフチル又はピリジル基を表す、請求項1ないし10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

X が、置換されていてもよいフェニル又はピリジル基を表す、請求項1ないし11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R^3 及び R^4 が独立して、 G^1 、水素、又は置換されていてもよいフェニル又はピリジル基を表す、請求項1ないし12のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 14】

R^3 及び R^4 が独立して、水素、又は置換されていてもよいフェニル又はピリジル基を表す、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^3 及び R^4 の少なくとも一方が、置換されていてもよいフェニル又はピリジルを表し、他方が G^1 又は水素を表す、請求項 1 ないし 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 又は R^4 が置換されていてもよいフェニル又はピリジル基を表す場合、適切であるならば R^2 、 R^5 及び R^3 又は R^4 等の請求項 1 に記載の式 I のインドールの必須ベンゼン環における他の置換基が、独立して水素又は G^1 を表す、請求項 13 ないし 15 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 17】

他の置換基が水素を表す、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

任意の置換基が、シアノ、ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキルで、アルキル基が直鎖状又は分枝状、環状、部分的に環状、不飽和及び / 又は一又は複数のハロ基で置換されていてもよいもの、 $-OR^{15}$ 及び $-N(R^{15})R^{16}$ で、 R^{15} 及び R^{16} が独立して H 又はアルキル基が一又は複数のハロ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表すものから選択される、請求項 11 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 19】

任意の置換基が、ハロ、 $-NO_2$ 、アルキル基が直鎖状又は分枝状、環状、部分的に環状、不飽和及び / 又は一又は複数のハロ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{15}$ 及び $-N(R^{15})R^{16}$ で、 R^{15} 及び R^{16} が独立して H 又はアルキル基が一又は複数のハロ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表すものから選択される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^6 が水素を表す、請求項 1 ないし 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

医薬として使用される、請求項 1 ないし 20 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 22】

請求項 1 ないし 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む薬学的製剤。

【請求項 23】

ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1、ロイコトリエン C_4 及び / 又は 5-リポキシゲナーゼ-活性化タンパク質の活性阻害が所望され及び / 又は必要とされる疾患の処置のための医薬の製造のための、請求項 1 ないし 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 24】

ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1の活性阻害が所望され及び / 又は必要とされる、請求項 23 に記載の使用。

40

【請求項 25】

疾患が炎症である、請求項 23 又は 24 に記載の使用。

【請求項 26】

疾患が、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛、筋膜障害、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、火傷、外科又は歯科処置、悪性腫瘍、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、関節リウマチ、発熱、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、脳卒中、真性糖尿病

50

、神経変性疾患、自己免疫疾患、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、冠状動脈性心臓病、サルコイドーシス、炎症痛、過剰プロスタグランジンE症候群、古典的パーター症候群、ホジキン病、管遺残症、炎症要素を伴う任意の他の疾患、パジェット病、又は歯周病である、請求項25に記載の使用。

【請求項27】

m P G E S - 1、L T C₄及び/又はF L A Pの活性阻害が所望され及び/又は必要とされる疾患の処置方法において、請求項1ないし20のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量を、そのような症状を患っている、又は罹りやすい患者に投与することを含む方法。

【請求項28】

m P G E S - 1の活性阻害が所望され及び/又は必要とされる、請求項27に記載の方法。

10

【請求項29】

(A)請求項1ないし20のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩；及び

(B)炎症の処置に有用な他の治療剤、

を含む組み合わせ品であって、成分(A)及び(B)の各々が薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合されて製剤化されている組み合わせ品。

【請求項30】

請求項1ないし20のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、炎症の処置に有用な他の治療剤、及び薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体を含む薬学的製剤を含む、請求項29に記載の組み合わせ品。

20

【請求項31】

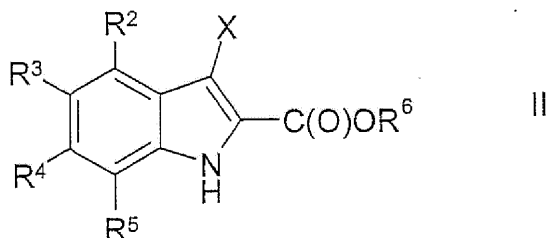
(a)請求項1ないし20のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む薬学的製剤；及び
(b)炎症の処置に有用な他の治療剤を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む薬学的製剤、

の成分を含むパーツのキットを含み、成分(a)及び(b)がそれぞれ他方と併用して投与するのに適した形態で提供される、請求項29に記載の組み合わせ品。

【請求項32】

(i)次の式II：

【化2】



[上式中、X、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶が、請求項1で定義したものである]の化合物と、次の式III：

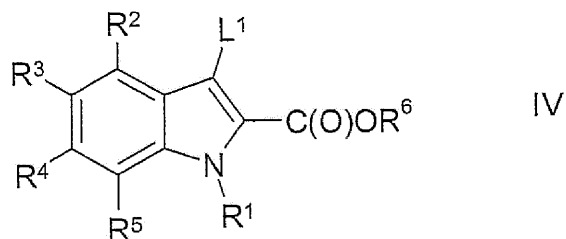
40



[上式中、L¹は適切な離脱基を表し、R¹は請求項1で定義したものである]の化合物とを反応させ；

(ii)次の式IV：

【化 3】



[上式中、 L^1 は上で定義したものであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は請求項 1 で定義したものである]

の化合物と、次の式 V :

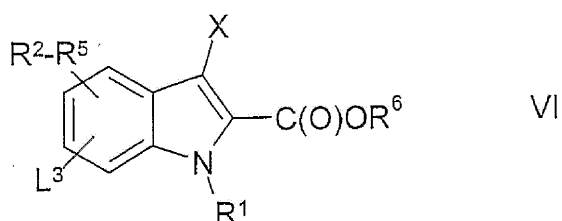


[上式中、 L^2 は適切な離脱基を表し、 X は請求項 1 で定義したものである]

の化合物とを反応させ ;

(i i i) 次の式 V I :

【化 4】



[上式中、 L^3 は上述した L^1 又は L^2 を表し、該基は、インドールのベンゼノイド環の一又は複数の炭素原子に結合しており、ベンゼノイド環の残りの位置は、 L^3 置換基の数に依存して、1 ~ 3 の R^2 - R^5 置換基で置換されており、 R^2 - R^5 は、適切であるならば R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 等の既に環に存在している置換基の任意の一つを表し、ここで X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は請求項 1 で定義したものである]

の化合物と、次の式 V I I :



[上式中、 R^{17} は、適切であるならば R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 を表し、上述したように、 L^4 は L^3 が L^2 である場合に L^1 、又は L^3 が L^1 である場合に L^2 を表す]

の化合物とを反応させる ;

ことを含む、請求項 1 に記載の化合物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

(発明の分野)

この発明は、エイコサノイド及びグルタチオン代謝における膜結合タンパク質(M A P E G)ファミリーに属する酵素の阻害剤として有用な化合物である、新規の薬学的に有用な化合物に関する。M A P E G ファミリーのメンバーには、ミクロソームプロスタグランジン E シンターゼ-1 (m P G E S - 1)、5 - リポキシゲナーゼ-活性化タンパク質(F L A P)、ロイコトリエン C_4 シンターゼ及びミクロソームグルタチオン S - トランスフェラーゼ(M G S T 1、M G S T 2 及び M G S T 3)が含まれる。本化合物は、呼吸器系疾患を含む炎症性疾患の処置における潜在的有用性を有する。また本発明は、医薬としてのこのような化合物の使用、それらを含む薬学的組成物、及びそれらを生産するための合成経路にも関する。

【0002】

(発明の背景)

10

20

30

40

50

その性質が炎症性である多くの疾患 / 障害がある。炎症症状の現在の治療に伴う主要な問題の一つは効能の欠落及び / 又は副作用 (実際の又はそのように思われているもの) の発生である。

人々に影響を与える炎症疾患には、喘息、炎症性大腸炎、関節リウマチ、変形性関節症、鼻炎、結膜炎及び皮膚炎が含まれる。

また炎症は、痛覚の一般的な原因でもある。炎症性痛覚は多くの理由、例えば感染、外科処置又は他の外傷によっても生じるおそれがある。さらに、悪性腫瘍及び心臓血管病を含むいくつかの疾患は、患者の総合的症状に加えて、炎症性要素も有することが知られている。

【 0 0 0 3 】

喘息は、炎症及び気管支収縮の双方の要素を含む気道疾患である。喘息の処置方法は症状の重篤度に基づく。軽いケースでは処置しないか、あるいは気管支収縮の要素に影響を及ぼす β -アゴニストを吸入することによってのみ治療されるが、より重症の喘息を患っている患者は、典型的には、かなりの程度で本質的に抗炎症性であるコルチコステロイド類を吸入することで、定期的に処置される。

炎症及び気管支収縮の要素を有する気道の他の一般的疾患は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) である。この疾患は致死的であり、この症状からの罹患率及び死亡率はかなりのものである。現在、この疾患の経過を変えることのできる薬理的処置法は知られていない。

【 0 0 0 4 】

シクロオキシゲナーゼ (COX) 酵素には 2 つの形態があり、一つは、多くの細胞及び組織で構造的に発現するもの (COX-1) で、もう一つは、炎症反応中、サイトカイン類等の炎症誘導刺激物により誘発されるもの (COX-2) である。

COX はアラキドン酸を不安定な中間プロスタグランジン H_2 (PGH_2) に代謝する。 PGH_2 は、 PGE_2 、 PGF_2 、 PGD_2 、プロスタサイクリン及びトロンボキサン A_2 を含む、他のプロスタグランジン類にさらに代謝される。これらのアラキドン酸代謝産物は、炎症誘導効果を含む、明白な生理学的及び病態生理学的活性を有することが知られている。

特に、 PGE_2 は強力な炎症誘導媒介物であること、さらには発熱や痛覚を誘発することが知られている。従って、「NSAIDs」(非ステロイド性抗炎症剤) 及び「コキシブ (coxibs)」(選択的 COX-2 阻害剤) を含む多くの薬剤が、 PGE_2 の形成を阻害するために開発されている。これらの薬剤は、COX-1 及び / 又は COX-2 を阻害し、よって PGE_2 の形成を低減させることにより、主として作用する。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、COX を阻害することで、アラキドン酸の全ての代謝産物の形成が低減してしまう結果になり、該代謝産物のいくつかは有益な効果を有していることが知られているために、不具合を有する。この点を考慮し、COX を阻害することにより作用する薬剤は、生物学的効果に悪影響を与える原因となることが知られている / 推察される。例えば、NSAID により、COX を非選択的に阻害すると、胃腸に副作用が生じ、血小板及び腎機能に影響を与えるおそれがある。さらに、コキシブにより COX-2 が選択的に阻害されると、このような胃腸での副作用は低減するが、心臓血管に問題が生じると考えられる。

【 0 0 0 6 】

よって、上述したような副作用を生じることのない炎症疾患の代替治療は、病院においてはまさに有益なこととなる。

特に、 PGH_2 の炎症誘導媒介物である PGE_2 への変形を (好ましくは選択的に) 阻害する薬剤により、他の有益なアラキドン酸代謝産物の形成を低減させることなく、炎症反応が低下すると期待される。従って、このような阻害により、上述した所望しない副作用が軽減すると期待される。

【 0 0 0 7 】

10

20

30

40

50

P G H₂ は、プロスタグランジンEシンターゼ(P G E S)により、P G E₂ に変形し得る。2つのミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ(m P G E S - 1 及びm P G E S - 2)、及び1つの細胞質プロスタグランジンEシンターゼ(c P G E S)が記載されている。

【0008】

ロイコトリエン類(L T s)は、C O X / P G E S 経路のものとは異なる一連の酵素により、アラキドン酸から形成される。ロイコトリエンB₄は強力な炎症誘導媒介物であることが知られており、一方システイニル含有ロイコトリエンC₄、D₄及びE₄(C y s L T s)は、主として非常に強力な気管支収縮剤であり、喘息の病理に関連している。C y s L T sの生物学的活性は、C y s L T₁及びC y s L T₂と称される2つのレセプターを介して媒介される。ステロイドの代替として、ロイコトリエンレセプターアンタゴニスト(L T R a s)が、喘息の処置に開発されている。これらの薬剤は経口的に付与されるが、炎症を満足のいく程度にはコントロールしない。現在使用されているL T R a sはC y s L T₁に対して高度に選択的である。喘息、場合によってはC O P Dの良好なコントロールは、双方のC y s L Tレセプターの活性を低減できる場合に達成され得ると仮定される。このことは、非選択的L T R a sを開発するばかりでなく、C y s L T sの合成に関与している酵素等のタンパク質の活性を阻害することによっても達成され得る。これらのタンパク質としては、5-リポキシゲナーゼ、5-リポキシゲナーゼ-活性化タンパク質(F L A P)及びロイコトリエンC₄シンターゼを挙げることができる。またF L A P阻害剤は、炎症誘導性L T B₄の形成も低減させる。

10

20

【0009】

m P G E S - 1、F L A P及びロイコトリエンC₄シンターゼは、エイコサノイド及びグルタチオン代謝ファミリーにおける膜結合タンパク質(M A P E G)に属する。このファミリーの他のメンバーには、ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ(M G S T 1、M G S T 2 及びM G S T 3)が含まれる。例えば、P.-J. Jacobssonら、Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161, S20(2000)が参照される。M A P E Gの一つに対するアンタゴニストとして調製される化合物が、他のファミリーのメンバーに対する阻害活性を示すこともよく知られている、例えばJ. H Hutchinsonら、J. Med. Chem. 38, 4538(1995)、及びD. Claveauら、J. Immunol. 170, 4738(2003)。また先の文献には、このような化合物が、5-リポキシゲナーゼ等のM A P E Gファミリーに属さないアラキドン酸カスケードにおいて、タンパク質と顕著な交差反応することが示されている、ということが記載されている。

30

【0010】

よって、m P G E S - 1の作用を阻害し、ひいては特定のアラキドン酸代謝産物P G E₂の形成を低減可能な薬剤は、炎症の処置において有益であると思われる。さらに、ロイコトリエンの合成に関与するタンパク質の作用を阻害可能な薬剤は、喘息及びC O P Dの処置においても有益であると思われる。

【0011】

(従来技術)

種々のインドール-2-カルボキシレート類とその誘導体は、国際公開第01/30343号、国際公開第96/03377号、国際公開第01/00197号、及び国際公開第99/33800号、米国特許第5189054号及び同4960786号、欧州特許出願第483881号、及びイタリア国特許第1303260号に開示されている。しかしながら、これらの文献のいずれにも、インドール-2-カルボキシレート類が炎症の治療に使用されることについては、開示も示唆もされていない。

40

同様のインドール-2-カルボキシレートは、国際公開第99/07678号、国際公開第99/07351号、国際公開第00/46198号、国際公開第00/46197号、国際公開第00/46195号、国際公開第00/46199号、国際公開第96/18393号、国際公開第02/30895号、国際公開第99/05104号、国際公開第01/32621号及び国際公開第2005/005415号、米国特許第50811

50

45号及び同5081138号、及び欧州特許出願第166591号及び欧州特許第985666号にて、炎症の処置における使用可能性について開示されている。しかしながら、これらの文献のいずれにも、芳香族基がインドール窒素を介して環系に直接結合している化合物については開示されていない。

【0012】

また国際公開第94/13662号及び欧州特許第186367号には、炎症の処置におけるインドール類の使用可能性について記載されている。しかしながら、これらの公報には、インドールのベンゼノイド部分が芳香環で置換されている化合物については、記載も示唆もされていない。

国際公開第94/14434号、国際公開第99/43672号、国際公開第98/08818号、国際公開第99/43654号及び国際公開第99/43651号、及び米国特許第6500853号及び同6630496号には、構造的に類似したインドール類の、このような使用可能性について記載されている。しかしながら、芳香族基がインドール窒素を介して直接結合しているインドール-2-カルボキシラートについては、これらの公報のいずれにも特定の開示はない。

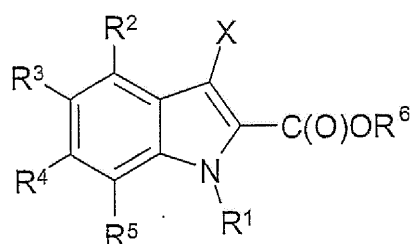
10

【0013】

(発明の開示)

本発明は、次の式 I :

【化1】



20

[上式中、

X 及び R¹ は独立して、アリール基又はヘテロアリール基で、その双方の基が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいものを表し；

R²、R³、R⁴ 及び R⁵ 基の一つは、アリール基又はヘテロアリール基(その双方が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの)を表し；また

30

a) 他の基は独立して、水素、G¹、アリール基、ヘテロアリール基(後者の2つの基は A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)、C₁₋₈ アルキル、及びヘテロシクロアルキル基(後者の2つの基は、G¹ 及び / 又は Z¹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)から選択され；及び / 又は

b) 互いに隣接する任意の2つの他の基は、場合によっては結合して、式 I の化合物に必須のベンゼン環の2つの原子と共に、1~3のヘテロ原子及び / 又は1~3の二重結合を有していてもよい3員ないし8員環を形成し、該環は八口、-R⁶、-OR⁶ 及び=O から選択される一又は複数の置換基によりそれ自身置換されていてもよく；

A は、上述したそのたびごとに；

40

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II) C₁₋₈ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G¹ 及び / 又は Z¹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) G¹ 基；

を表し、又は

IV) 2つの A 置換基は、互いに結合して、2つの A 置換基が結合しているアリール又はヘテロアリール基の少なくとも二の(例えば隣接している)原子と共に、さらなる3員ないし5員環を形成してよく、該環は1~3(例えば1又は2)のヘテロ原子及び / 又は1~2(例えば1)の二重結合を有してよく、また八口で置換されていてもよい C₁₋₈ アル

50

キル、又はハロにより置換されていてもよく；

R^6 は、上述したそのたびごとに；

I) 水素；

II) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

III) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G^1 及び / 又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

を表し；

G^1 は、上述したそのたびごとに、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、又は $-A^1-R^7$ を表し；

ここで A^1 は、 $-C(O)A^2-$ 、 $-S(O)_n A^3-$ 、 $-N(R^8)A^4-$ 、又は $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基、又は単結合を表し；

A^2 及び A^3 は独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^8)-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^4 及び A^5 は独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-S(O)_n N(R^8)-$ を表し；

Z^1 は上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^7$ 、 $=NS(O)_n N(R^8)(R^7)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

B は、上述したそのたびごとに；

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が G^2 、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ及び / 又はジメチルメチレンジオキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G^2 及び / 又は Z^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) G^2 基；又は

IV) メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ又はジメチルメチレンジオキシ；を表し；

G^2 は、上述したそのたびごとに、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、又は $-A^6-R^9$ を表し；

ここで A^6 は、 $-C(O)A^7-$ 、 $-S(O)_n A^8-$ 、 $-N(R^{10})A^9-$ 、又は $-OA^{10}-$ から選択されるスペーサー基、又は単結合を表し；

A^7 及び A^8 は独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^9 及び A^{10} は独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{10})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-S(O)_n N(R^{10})-$ を表し；

Z^2 は、上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^9$ 、 $=NS(O)_n N(R^{10})(R^9)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は独立して；

i) 水素；

ii) G^3 、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ及び / 又はジメチルメチレンジオキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基；

iii) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が G^3 及び / 又は Z^3 で置換されていてもよいもの；

から選択され；

R^7 及び R^8 、又は R^9 及び R^{10} の任意の対は、例えば同一又は隣接原子上に存在する場合は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1～3のヘテロ原子及び / 又は1～3の二重結合を有していてもよい、さらなる3員ないし8員環を形成してよく、該環は G^3 及び / 又は Z^3 から選択される一又は複数の置換基により置換されていてもよく；

G^3 は、上述したそのたびごとに、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、又は $-A^{11}-R^{11}$ を表し；

10

20

30

40

50

ここで A^{11} は、 $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S(O)_n A^{13}-$ 、 $-N(R^{12})A^{14}-$ 、又は $-O A^{15}-$ から選択されるスペーサー基、又は単結合を表し；

A^{12} 及び A^{13} は独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{12})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^{14} 及び A^{15} は独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-S(O)_n N(R^{12})-$ を表し；

Z^3 は上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=NS(O)_n N(R^{12})(R^{11})$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

n は上述したそのたびごとに、1 又は 2 を表し；

R^{11} 及び R^{12} は独立して；

i) 水素；

10

ii) C_{1-6} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方の基がハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{13})(R^{14})$ 、 $-O(R^{13})$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

iii) アリール又はヘテロアリール基で、その双方がハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{13})(R^{14})$ 及び $-O(R^{13})$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

から選択され；又は

任意の対の R^{11} 及び R^{12} は、例えば同一又は隣接原子上に存在する場合は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1 ~ 3 のヘテロ原子及び / 又は 1 ~ 3 の二重結合を有していてもよい、さらなる 3 員ないし 8 員環を形成してよく、該環はハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{13})(R^{14})$ 、 $-O(R^{13})$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

20

R^{13} 及び R^{14} は独立して、水素及び C_{1-4} アルキルから選択され、後者の基は一又は複数のハロ基置換されていてもよい]

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで該化合物及び塩は、以下「本発明の化合物」と称される。

【0014】

薬学的に許容可能な塩には、酸付加塩及び塩基付加塩が含まれる。そのような塩は従来からの手段、場合によっては溶媒、又は塩が不溶性である媒質中において、例えば式 I の化合物の遊離酸又は遊離塩基形態ものと、適切な酸又は塩基の一又は複数の等価物とを反応させ、続いて標準的な技術(例えば真空中、凍結乾燥又は濾過)を使用して、前記溶媒又は前記媒体を除去することによって形成され得る。また塩は、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、他の対イオンと交換することによって調製することもできる。

30

本発明の化合物は二重結合を含んでいてもよく、よって各個々の二重結合について E (entgegen 反対側) 及び Z (zusammen 同じ側) 幾何異性体として存在しうる。全てのそのような異性体とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

さらに本発明の化合物はまた互変異性を示しうる。全ての互変異性形態とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

【0015】

40

本発明の化合物はまた一又は複数の不斉炭素原子を含んでいてもよく、従って光学的及び / 又はジアステレオ異性を示しうる。ジアステレオ異性体は、従来からの技術、例えばクロマトグラフィー又は分別晶出を使用して分離することができる。様々な立体異性体は、例えば分別晶出又は HPLC のような従来からの技術を使用して化合物のラセミ又は他の混合物の分離によって単離することができる。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化又はエピマー化を引き起こさない条件で適切な光学的に活性な出発材料を反応させ(すなわち「キラルプール」法)、続いて適切な段階で除去可能な「キラル補助基」と適切な出発材料とを反応させ、例えばホモキラル酸で誘導体化させ(すなわち、動力学的分割を含む分割)、その後従来からの手段、例えばクロマトグラフィーにより、ジアステレオ異性誘導体を分離させ、又は当業者に知られている全ての条件下で、適切なキラル試薬又

50

はキラル触媒と反応させることにより作製され得る。全ての立体異性体とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

【0016】

他に特定されない限り、ここで定義される $C_1 - q$ アルキル基(ここで q は範囲の上限である)は直鎖状鎖であり得、あるいは炭素原子の数が十分な場合(つまり、適切であるならば最小2又は3個)は分枝状鎖、及び/又は環状($C_3 - q$ シクロアルキル基を形成)であり得る。挙げることのできる $C_3 - q$ シクロアルキル基には単環又は二環のアルキル基が含まれ、ここでシクロアルキル基はさらに架橋していてもよい。さらに十分な数(つまり、最小4個)の炭素原子が存在する場合、このような基は部分的に環状であってよい。このようなアルキル基は飽和していてもよく、又は十分な数(つまり、最小で2個)の炭素原子が存在する場合、不飽和(例えば $C_3 - q$ シクロアルケニル、 C_8 シクロアルキニル、特に $C_2 - q$ アルケニル、又は $C_2 - q$ アルキニル基)であってよい。さらに、置換基が他の環状化合物であるケースにおいては、環状置換基がシクロアルキル基上の単一原子を介して結合して、いわゆる「スピロ」-化合物を形成していてもよい。

ここで使用される場合、「ハロ」なる用語には、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードが含まれる。

【0017】

挙げることができるヘテロシクロアルキル基には、環系の少なくとも一つ(例えば1~4)の原子が炭素以外(つまりヘテロ原子)であるものが含まれ、環系の原子の全数は、3~12(例えば5~10)である。さらに、このようなヘテロシクロアルキル基は、飽和又は不飽和であってよく、一又は複数の二重及び/又は三重結合を含み、例えば $C_2 - q$ (特に $C_3 - q$)ヘテロシクロアルケニル(ここで q は範囲の上限である)又は $C_3 - q$ ヘテロシクロアルキニル基を形成するものであってもよい。挙げることができる $C_2 - q$ ヘテロシクロアルキル基には、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロリル(2,5-ジヒドロピロリルを含む)、ジオキサニル(1,3-ジオキサニルを含む)、ジオキサニル(1,3-ジオキサニル及び1,4-ジオキサニルを含む)、ジチアニル(1,4-ジチアニルを含む)、ジチオラニル(1,3-ジチオラニルを含む)、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3-スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル(1,3,5-トリチアニルを含む)、トロパニル等々が含まれる。挙げることができる他のヘテロシクロアルキル基には、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ-[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、及び6-オキサビシクロ[3.2.1]-オクタニルが含まれる。挙げることができるヘテロシクロアルキル基には、単環及び二環のヘテロシクロアルキル基が含まれ、該基はさらに架橋していてもよい。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適切ならば、ヘテロ原子を含む環系の任意の原子上に位置し得る。さらに、他の置換基が他の環状化合物である場合は、環状置換基は単一原子を介してヘテロシクロアルキル基に結合し、いわゆる「スピロ」化合物を形成していてもよい。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、(適切ならば)ヘテロ原子を含む環系の任意の原子(例えば窒素原子)、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介するものであり得る。ヘテロシクロアルキル基はまたN-又はS-酸化形態であってよい。

【0018】

疑念を避けるために、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基において使用される場合、「二環」なる用語は、第2環が第1環の隣接する2つの原子の間に形成される基を称する。シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基において使用される場合、「架橋」なる用語は、2つの隣接しない原子がアルキレン又はヘテロアルキレン鎖(適切であるならば)のいずれかにより連結している単環又は二環基を称する。

【0019】

挙げることができるアリール基は C_{6-13} (例えば C_{6-10}) アリール基を含む。そのような基は単環又は二環であってよく、 $6 \sim 13$ (例えば 10) の環炭素原子を有し、その少なくとも一つの環が芳香族性である。 C_{6-13} アリール基には、フェニル、ナフチル等々、例えばフルオレニル、特に $1, 2, 3, 4$ -テトラヒドロナフチル、インダニル及びインデニルが含まれる。アリール基の結合点は環系の任意の原子を介しうる。

しかしながら、アリール基が二環又は三環である場合、それらは、芳香環を介して残りの分子に好ましくは結合している。

【0020】

挙げることができるヘテロアリール基には、 5 及び 10 員のものが含まれる。そのような基は単環、二環又は三環であり得、環の少なくとも一つが芳香族性であり、環系の原子の少なくとも一つ(例えば $1 \sim 4$) が炭素以外(つまりヘテロ原子)である。挙げることができる複素環基には、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキサソリル($1, 3$ -ベンゾジオキサソリルを含む)、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル($2, 1, 3$ -ベンゾチアゾリルを含む)、ベンゾオキサジアゾリル($2, 1, 3$ -ベンゾオキサジアゾリルを含む)、ベンゾオキサジニル($3, 4$ -ジヒドロ- $2H$ - $1, 4$ -ベンゾオキサジニルを含む)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル($2, 1, 3$ -ベンゾセレナジアゾリルを含む)、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾ[$1, 2-a$]ピリジル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアジオリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル($1, 5$ -ナフチリジニル及び $1, 8$ -ナフチリジニルを含む)、オキサジアゾリル($1, 2, 3$ -オキサジアゾリル、 $1, 2, 4$ -オキサジアゾリル及び $1, 3, 4$ -オキサジアゾリルを含む)、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル($1, 2, 3, 4$ -テトラヒドロイソキノリニル及び $5, 6, 7, 8$ -テトラヒドロイソキノリニルを含む)、テトラヒドロキノリニル($1, 2, 3, 4$ -テトラヒドロキノリニル及び $5, 6, 7, 8$ -テトラヒドロキノリニルを含む)、テトラゾリル、チアジアゾリル($1, 2, 3$ -チアジアゾリル、 $1, 2, 4$ -チアジアゾリル及び $1, 3, 4$ -チアジアゾリルを含む)、チアゾリル、チオクロマニル、チエニル、トリアゾリル($1, 2, 3$ -トリアゾリル、 $1, 2, 4$ -トリアゾリル及び $1, 3, 4$ -トリアゾリルを含む)等々が含まれる。ヘテロアリール基上の置換基は、適切ならば、ヘテロ原子を含む環系の任意の原子上に位置し得る。ヘテロアリール基の結合点は、(適切ならば)ヘテロ原子(例えば窒素原子)を含む環系の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介するものであり得る。しかしながら、ヘテロアリール基が二環又は三環である場合、それらは、芳香環を介して残りの分子に好ましくは結合している。ヘテロアリール基はまた N -又は S -酸化形態であってもよい。

【0021】

挙げることができるヘテロ原子には、リン、ケイ素、ホウ素、テルル、好ましくはセレン、さらに好ましくは酸素、窒素及び/又は硫黄が含まれる。

疑念を避けるために、置換されていてもよいメチレンジオキシ基は、環系に結合している場合、環系の任意の2つの隣接する原子の間に形成される。

疑念を避けるために、本発明の化合物における2又はそれ以上の置換基が同一でありうる場合には、各置換基の実際の同一性は、何らの方法においても互いに依存しない。例えば、 R^1 と X が、双方とも一又は複数の C_{1-8} アルキル基によって置換されたアリール基を表す状況では、問題のアルキル基は同一か又は異なってもよい。同様に、基がここで定義された一を越える置換基によって置換されている場合は、個々の置換基の同一性は相互に依存しているとは見なされることはない。例えば X 及び/又は R^1 が、 C_{1-8} アルキルに加えて G^1 で置換されたアリール基を表す場合、 C_{1-8} アルキル基は G^1 で置

10

20

30

40

50

換されており、2つの G^1 基の同一性は相互に依存しているとは見なされることはない。

【0022】

挙げることのできる本発明の化合物には：

A^2 及び A^3 が独立して、単結合、 $-O-$ 、又は $-N(R^8)-$ を表し；

Z^1 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=NOR^7$ 、 $=NS(O)_nN(R^8)(R^7)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

A^7 及び A^8 が独立して、単結合、 $-O-$ 、又は $-N(R^{10})-$ を表し；

Z^2 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=NOR^9$ 、 $=NS(O)_nN(R^{10})(R^9)$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表し；

A^{12} 及び A^{13} が独立して、単結合、 $-O-$ 、又は $-N(R^{12})-$ を表し；及び / 又は

Z^3 が上述したそのたびごとに、 $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=NS(O)_nN(R^{12})(R^{11})$ 、 $=NCN$ 、又は $=C(H)NO_2$ を表す；

ものが含まれる。

10

【0023】

本発明の好ましい化合物には：

G^1 が、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、又は $-A^1-R^7$ を表し；

A^4 及び A^5 が独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ 、又は $-C(O)O-$ を表し；

Z^1 が、 $=NOR^7$ 、 $=NCN$ 、又は好ましくは $=O$ を表し；

G^2 が、シアノ、 $-N_3$ 、又は好ましくはハロ、 $-NO_2$ 、又は $-A^6-R^9$ を表し；

20

A^6 が、 $-N(R^{10})A^9-$ 、又は $-OA^{10}$ を表し；

A^9 が、 $-C(O)N(R^{10})-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は好ましくは単結合又は $-C(O)-$ を表し；

；

A^{10} が、 A^9 、好ましくは単結合を表し；

Z^2 が、 $=NOR^9$ 又は $=NCN$ 、又は好ましくは $=O$ を表し；

G^3 が、ハロ、 $-NO_2$ 、又は $-A^{11}-R^{11}$ を表し；

A^{11} が、 $-N(R^{12})-$ 、又は $-O-$ を表し；

Z^3 が、 $=O$ を表し；

n が 2 を表し；

R^{11} 及び R^{12} のいずれかが置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表す場合、任意の置換基が一又は複数のハロ基であり；

30

R^{13} 及び R^{14} のいずれかが置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表す場合、任意の置換基が一又は複数のフルオロ基である；

ものが含まれる。

【0024】

本発明の好ましい化合物には、 R^1 、 X 、及び(それらがアリール又はヘテロアリール基を表す場合に) R^2 、 R^3 、 R^4 及び / 又は R^5 は、置換されていてもよいフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル(例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル又は4-イミダゾリル)、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル(例えば2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル)、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサリル、ベンゾチアゾリル、及び / 又はベンゾジオキサニル基を表すものが含まれる。挙げることのできる他の基には、置換されていてもよい5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニル及びテトラゾリルが含まれる。

40

【0025】

R^1 の好ましい真意には、置換されていてもよいフェニル、ナフチル及びピリジルが含

50

まれる。

Xの好ましい真意には、置換されていてもよいフェニル及びピリジルが含まれる。

R²、R³、R⁴及びR⁵の好ましい真意には、任意の一つがアリール又はヘテロアリール基を表す場合、置換されていてもよいフェニル及びピリジルが含まれる。

【0026】

R¹、X、R²、R³、R⁴及びR⁵基における任意の置換基は、好ましくは：
シアノ；

ヘテロシクロアルキル、例えばさらなるヘテロ原子(例えば窒素又は酸素ヘテロ原子)を有していてもよく、一又は複数のハロ又はC₁₋₃アルキル(例えばメチル)基で置換されていてもよい、4～8(例えば5又は6)員の窒素含有ヘテロシクロアルキル基で、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニル基を形成するものから選択され；好ましくは

10

ハロ(例えば、フルオロ、クロロ又はブロモ)；

-NO₂；

C₁₋₆アルキルで、該アルキル基が直鎖状又は分枝状(例えばC₁₋₄アルキル(メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル又はt-ブチルを含む)、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル又はイソヘキシル)、環状(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、部分的に環状(例えばシクロプロピルメチル)、不飽和(例えば1-プロベニル、2-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル又は5-ヘキセニル)であってよく、及び/又は一又は複数のハロ(例えばフルオロ)基で置換されていてもよいもの(例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルを形成)；

20

-OR¹⁵；

-N(R¹⁵)R¹⁶；で、

R¹⁵及びR¹⁶が独立して、上述したそのたびごとに、H、又はC₁₋₆アルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル又はt-ブチルを表すもの(アルキル基が一又は複数のハロ(例えばフルオロ)基で置換されていてもよいもの(例えばトリフルオロメチルを形成))；

から選択される。

R⁶の好ましい真意には、C₁₋₄アルキル、特に水素が含まれる。

30

【0027】

より好ましい化合物には：

Xが、アリール基、例えばフェニル基、又はヘテロアリール基、例えばピリジル基で、その双方が一又は二のA基で置換されていてもよいものを表し；

R¹が、アリール基、例えばフェニル又はナフチル基、又はヘテロアリール基、例えばピリジル基で、その双方が一又は二のA基で置換されていてもよいものを表し；

R³及びR⁴は独立して、G¹、又は好ましくは水素、アリール基、例えばフェニル基、又はヘテロアリール基、例えばピリジル基で、後者の2つの基が一又は二のA基で置換されていてもよいものを表し；

R³及びR⁴の少なくとも一方は、置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールを表し、他方はG¹、又は好ましくは水素を表し；

40

R³又はR⁴がアリール又はヘテロアリール基を表す場合、式Iの化合物の必須ベンゼン環における他の置換基(すなわち、R²、R⁵及びR³又はR⁴(適切であるならば))は独立して、G¹(例えば、ハロ(特にクロロ)、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシ)、又は好ましくは水素を表し；

AがG¹を表し；

G¹が、ハロ(例えばクロロ)、シアノ、又は好ましくは-NO₂又は-A¹-R⁷を表し；

；

A¹が、単結合、-N(R⁸)A⁴-又は-OA⁵-を表し；

A⁴及びA⁵が独立して、単結合を表し；

50

R^7 及び R^8 が独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、後者の基が G^3 から選択される—又は複数の置換基で置換されていてもよく；

G^3 がハロ(特にフルオロ)を表す；

ものが含まれる。

【0028】

本発明の特に好ましい化合物は：

X が、単一の $-A^1-R^7$ 基で、例えば 3-、又は好ましくは 4 位が置換されたフェニル基を表し；この場合、 A^1 は $-OA^5$ -を表し、ここで A^5 は上述したもの、好ましくは単結合であり、 R^7 が、例えば C_{1-4} アルキル、特に分枝状であってもよいプロピルを表してよく、それで、例えば 4-イソプロポキシフェニル基を形成し；又は X は、単一の $-A^1-R^7$ 基で、インドール環への X の結合点に対して、例えばメタ、又は好ましくはパラ基が置換されていてもよいピリジル基(例えば 3-ピリジル基)を表してよく、この場合、 A^1 は $-OA^5$ -を表し、 A^5 が上述したもの、好ましくは単結合であり、 R^7 が C_{1-4} アルキル、例えば分枝状であってもよいプロピルを表してよく、それで、例えば 6-イソプロポキシピリド-3-イル又は 3-ピリジル基を形成し；

R^6 が水素を表し；

R^1 がナフチル基(例えば 2-ナフチル)、好ましくは不飽和のもの、又はフェニル基で、 $-A^1-R^7$ 基で置換されたもの、場合によってはさらに $-NO^2$ 基を表し、ここで、 A^1 は $-OA^5$ -、単結合又は $-N(R^8)A^4$ -を表してよく、 A^4 及び A^5 は上述したもの、好ましくは単結合であり、 A^1 が $-OA^5$ -を表す場合、 R^7 は好ましくは C_{1-4} アルキル基、例えば—又は複数の G^3 基で置換されていてもよい、分枝状であってもよいプロピル基又はメチル基であり、 G^3 が好ましくはハロ(特にフルオロ)であり、 A^1 が単結合を表す場合、 R^7 は好ましくは C_{1-2} アルキル基、例えばメチルであり、 A^1 が $-N(R^8)A^4$ -を表す場合、 R^8 は H 又は C_{1-2} アルキル、例えばメチルを表してよく、 R^7 は C_{1-4} アルキル、例えばエチル、又は好ましくはメチルもしくは分枝状であってもよいプロピルを表してよく、よって、 R^1 はイソプロピルフェニル(例えば、2-、3-及び 4-イソプロポキシフェニル)、4-ジメチルアミノフェニル、4-イソプロピルアミノフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル又は 4-メチル-3-ニトロフェニルを表してよく；

又は R^1 は、例えば $-A^1-R^7$ 基で置換されていてもよいピリジル(例えば、2-ピリジル又は 3-ピリジル)基を表してよく、この場合、 A^1 は $-OA^5$ -又は単結合を表してよく、ここで A^5 が上述したもの、好ましくは単結合であり、 A^1 が $-OA^5$ -を表す場合、 R^7 は好ましくは C_{1-4} アルキル基、例えば C_{1-3} アルキル基、例えば分枝状であってもよいプロピル基であり、 A^1 が単結合を表す場合、 R^7 は好ましくは C_{1-2} アルキル基、例えばメチルで、—又は複数の G^3 基で置換されていてもよいものであり、ここで G^3 は上述したもの、好ましくはフルオロ基であり、よって、 R^1 は 5-トリフルオロメチルピリド-2-イル、6-イソプロポキシピリド-3-イル又は 3-ピリジルを表してよく；

R^2 が H を表し；

R^3 が H、フェニル又はピリジルを表し、後者の 2 つの基は置換されていてもよく、例えばフェニル基は単一の $-A^1-R^7$ 基で、例えば 3-、又は好ましくは 4 位が置換されていてもよく、この場合、 A^1 は単結合又は $-OA^5$ -を表してよく、ここで A^5 は好ましくは単結合であり、 R^7 は C_{1-4} アルキル基、例えばメチル又は分枝状であってもよいブチルで、—又は複数の G^3 基で置換されていてもよいものを表してよく、ここで G^3 はハロ、例えばフルオロであり、よって、 R^3 は 4-tert-ブチルフェニル又は 4-トリフルオロメチルフェニルを表してよく；

R^4 が、H、フェニル又はピリジルを表し、後者の 2 つの基は置換されていてもよく、例えばフェニル基は単一の $-A^1-R^7$ 基で、例えば 3-、又は好ましくは 4 位が置換されていてもよく、この場合、 A^1 は $-OA^5$ -を表してよく、ここで A^5 は単結合であり、 R^7 は C_{1-4} アルキル基、好ましくは C_{1-3} アルキル基、例えば分枝状であってもよいプロピル基を表し、アルキル基は—又は複数の G^3 基で置換されていてもよいものであり、ここで G^3 はハロ、例えばフルオロであり、よって、 R^4 は 4-イソプロポキシフェニル

基を表してよく；

R^5 が水素を表す；

ものである。

【0029】

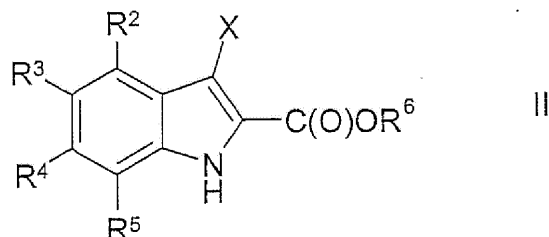
本発明の特に好ましい化合物には、以下に記載する実施例のものが含まれる。

また本発明の化合物は、例えば以下に記載されているような、当業者によく知られている技術に従い作製され得る。

本発明のさらなる態様では、式 I の化合物の調製方法が提供されており、該方法には以下のことが含まれる：

(i) 次の式 I I：

【化 2】



[上式中、X、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上で定義したものである]

の化合物と、次の式 I I I：

$R^1 L^1$ I I I

[上式中、 L^1 は適切な離脱基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホナート基(例えば $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$ 又はノナフラート(nonaflate))、又は $-B(OH)_2$ を表し、 R^1 は上で定義したものである]

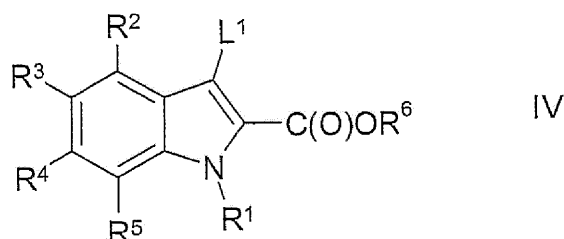
の化合物とを、例えば場合によっては適切な金属触媒(又はそれらの塩又は錯体)、例えば Cu 、 $Cu(OAc)_2$ 、 CuI (又は CuI / ジアミン錯体)、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 又は $NiCl_2$ 、及び付加的な添加剤、例えば Ph_3P 、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、キサントフォス(xantphos)、 NaI 、又は適切なクラウンエーテル、例えば 18-クラウン-6-ベンゼンの存在下、また適切な塩基、例えば NaH 、 Et_3N 、ピリジン、 N,N' -ジメチルエチレンジアミン、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 $t-BuONa$ 、又は $t-BuOK$ (又はそれらの混合物)の存在下、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジオキサン、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物)において、又は試薬自体が溶媒として作用する場合(例えば、 R^1 がフェニルを表し、 L^1 がブロモを表す、例えばブロモベンゼンの場合)には、付加的な溶媒の不在下で反応させる。

この反応は、室温又はそれ以上(例えば高温、特に使用される溶媒系の還流温度)で、又はマイクロ波照射を使用して実施してよい。

【0030】

(ii) 次の式 I V：

【化 3】



10

20

30

40

50

[上式中、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上で定義したものである]
の化合物と、次の式 V :



[上式中、 L^2 は適切な離脱基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、 $-B(OH)_2$ 、又はその保護された誘導体、例えば 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)、 $-Sn(アルキル)_3$ (例えば、 $-SnMe_3$ 又は $-SnBu_3$)、又は当業者に知られている類似した基を表し、 X は上で定義したものである]

の化合物とを反応させる。当業者であるならば、 L^1 と L^2 とが、互いに融和性があるであろうことを理解しているであろう。この反応は、例えば適切な溶媒、例えばジオキサン、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物中、適切な塩基、例えば Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 KOH 、 $NaOH$ 、 K_2CO_3 、 CsF 、 Et_3N 、 $(i-Pr)_2NEt$ 、 $t-BuONa$ 、又は $t-BuOK$ (又はそれらの混合物) と共に、適切な触媒系、例えば金属(又はその塩もしくは錯体)、例えば CuI 、 $PdCl_2$ 、 Pd/C 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 又は $NiCl_2$ 、及び添加剤、例えば $t-Bu_3P$ 、 $(C_6H_{11})_3P$ 、 Ph_3P 、 $AsPh_3$ 、 $P(o-Tol)_3$ 、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2, 2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン又はキサントフォスの存在下で実施してよい。また反応は、例えば室温又はそれ以上(例えば高温、特に溶媒系の還流温度)で、又はマイクロ波照射を使用して実施してもよい。当業者であるならば、(式 I V 及び V の化合物の) L^1 又は L^2 がそれぞれハロを表す場合、このような化合物は、まず

(I) 当業者に知られている標準的な条件下(例えば、マグネシウム、又は適切な試薬、例えば C_{1-6} アルキル- Mg -ハライド及び $ZnCl_2$ 又は $LiCl$ の混合物を使用)で、対応するグリニャール試薬を形成させ、続いて、当業者に知られている条件下で、場合によっては触媒(例えば $FeCl_3$)の存在において、式 I V 又は V (適切であるならば)の化合物と反応させる；又は

(II) (適切な溶媒(例えば THF 等の極性のある非プロトン性溶媒)の存在下で $n-BuLi$ 又は $t-BuLi$ を用いて)当業者に知られているハロゲン-リチウム交換反応条件下で、対応するリチオ化化合物を形成し、続いて式 I V 又は V (適切な場合)の化合物と反応させる；

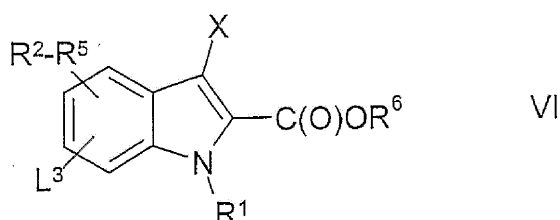
ことにより活性化されてよい、ということを理解しているであろう。

グリニャール試薬のマグネシウム又はリチオ化種のリチウムを、異なる金属、例えば亜鉛($ZnCl_2$ を使用)に交換し(金属交換反応を実施することができる)、そのようにして形成された中間生成物をついで例えば上述したような当業者に知られている条件下で式 I V 又は V (適切ならば)の化合物と反応させることができることを当業者であればまた理解できるであろう。

【0031】

(iii) 次の式 VI :

【化 4】



VI

10

20

30

40

50

[上式中、 L^3 は、上で定義した L^1 又は L^2 を表し、該基は、インドールのベンゼノイド環の一又は複数の炭素原子に結合しており、ベンゼノイド環の残りの位置は、1 ~ 3 (L^3 置換基の数に依存する)の R^2 - R^5 置換基で置換されており、 R^2 - R^5 は、既に環に存在している置換基、すなわち R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の任意の一つを表し(適切であるならば)、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上で定義したものである]の化合物と、次の式 V I I :



[上式中、 R^1 は R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 (適切であるならば)を表し、上で定義したように、 L^4 は L^1 (L^3 が L^2 である場合)又は L^2 (L^3 が L^1 である場合)を表す]の化合物とを反応させる。このような反応は、上述した方法工程(i i)に関して上述したような条件下で実施されてもよい。

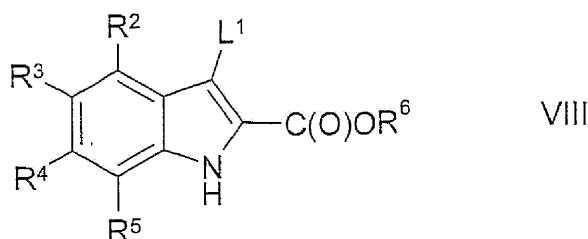
10

【0032】

式 I I の化合物は、以下のようにして調製され得る：

(a) 次の式 V I I I :

【化5】

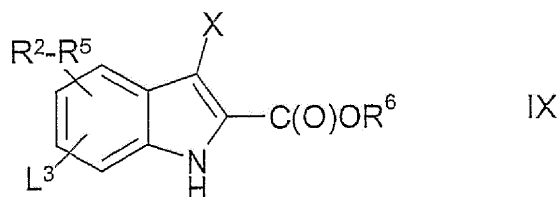


20

[上式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上で定義したものである]の化合物と、上述した式 V の化合物とを、例えば上述した方法工程(i i)等の、式 I の化合物の調製について記載した条件下で反応させる。

(b) 次の式 I X :

【化6】



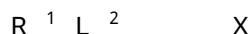
30

[上式中、 X 、 L^3 、 R^2 - R^5 及び R^6 は上で定義したものである]の化合物と、上述した式 V I I の化合物とを、例えば上述した方法工程(i i i)等の、式 I の化合物の調製について記載した条件下で反応させる。

【0033】

式 I V の化合物は、以下のようにして調製され得る：

(a) 上で定義した式 V I I I の化合物と、次の式 X :



[上式中、 R^1 及び L^2 は上で定義したものである]

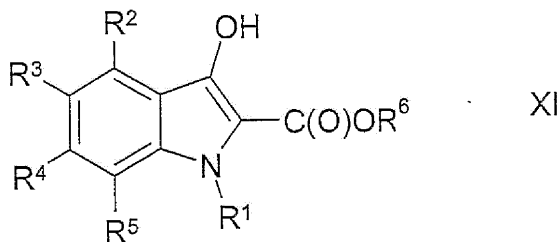
の化合物とを、例えば上述した方法工程(i i)等の、式 I の化合物の調製について記載した条件下で反応させる。

(b) 上で定義した式 V I I I の化合物と、上で定義した式 I I I の化合物とを、例えば方法工程(i)等の、式 I の化合物の調製について記載した反応条件下で反応させる；又は

(c) L^1 がスルホナート基を表す式 I V の化合物と、次の式 X I :

40

【化 7】



[上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上で定義したものである]

の化合物とを、当業者に知られている条件下、(例えば塩化トシル、塩化メシル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等の)スルホナート基にヒドロキシル基を転換させる適切な試薬を用いて反応させる。

【0034】

式 V I の化合物は、上で定義した式 I X の化合物と、上で定義した式 I I I の化合物とを、例えば方法工程 (i) 等の、式 I の化合物の調製について記載した反応条件下で反応させることにより調製され得る。

【0035】

L^3 が L^2 を表す式 V I の化合物は、 L^3 が L^1 を表す式 V I の化合物と、 L^1 基を L^2 基に転換させる適切な試薬とを反応させることにより調製され得る。この転換は、当業者に知られている方法により実施されてよく、例えば；

i) L^3 が 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イルである式 V I の化合物は、試薬ビス(ピナコラト)ジボロンと、 L^3 が L^1 を表す式 V I の化合物とを、例えば上述した方法工程 (i i) 等の、式 I の化合物の調製について記載した反応条件下で反応させることにより調製され；

i i) L^3 が $-B(OH)_2$ を表す式 V I の化合物は、 L^3 がハロを表す式 V I の対応する化合物と、例えばボロン酸又はその保護誘導体(例えば、ビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル)とを反応させ、続いて(必要ならば)標準的な条件下で脱保護することにより調製され；ここで当業者であれば、 L^3 がハロを表す式 V I の化合物は、まず、例えば上述した方法工程 (i i) 等の、式 I の化合物の調製について記載した条件下で、対応するグリニャール試薬又は他の金属に(例えば、金属交換反応を介して)転換させる必要があり；又は

i i i) L^3 がハロ基を表す式 V I の化合物は、当業者に知られている条件下、例えば工程 (a) 等の、式 V I I I の化合物の調製について記載したような、ハロゲン化物イオンの適切な供給源を使用することにより、 L^3 が異なるハロ基を表す式 V I の対応する化合物を反応させることにより調製され、例えばプロモ基のヨード基への転換は、場合によっては適切な触媒(例えば Cu I)、及び / 又は触媒量の塩基(例えば、 N', N - ジメチル - 1, 2 - ジアミノエタン)の存在下、また適切な溶媒、例えば方法工程 (i) 等の、式 I の化合物の調製について記載したものの存在下で実施されてよい。

【0036】

それぞれ式 I V、V I I 及び I X の化合物における、 L^1 、 L^4 基及び L^3 基の転換は、式 V I の化合物における L^3 基の転換について記載したものに類似した方法で実施されてよい。

【0037】

式 V I I I の化合物は、標準的な技術により調製されてよい。例えば；

(a) L^1 がプロモ又はヨードを表す式 V I I I の化合物は、次の式 X I I：

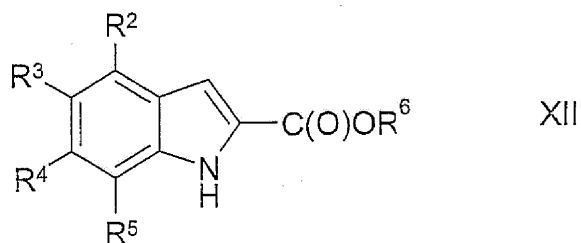
10

20

30

40

【化 8】

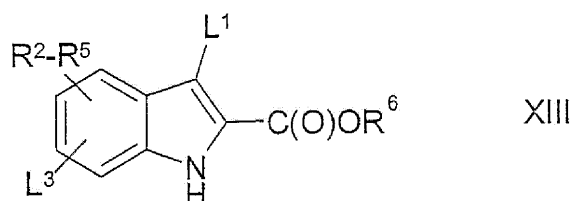


[上式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上で定義したものである]

の化合物と、(例えばN-ブロモスクシンイミド、ヨウ素、又はNaIとN-クロロスクシンイミドの混合物等の)臭化物又はヨウ化物イオンの供給源であることが公知の試薬又は試薬の混合物とを反応させることにより調製されてよく、この反応は、例えば適切な溶媒(例えばアセトン又はベンゼン)中、室温で実施されてよく；

(b) 次の式XIII：

【化 9】

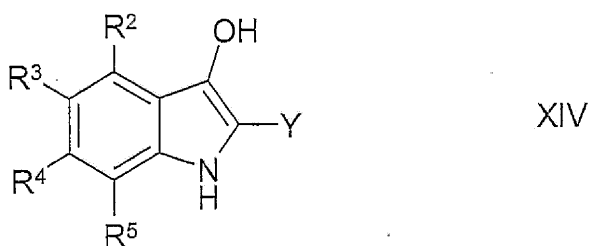


[上式中、 L^1 、 L^3 、 R^2-R^5 及び R^6 は上で定義したものである]

の化合物と、上で定義した式VIIの化合物とを、例えば上述した方法工程(iii)等の、式Iの化合物の調製について記載した反応条件下で反応させることによっても調製され；又は

(c) L^1 がスルホナート基を表す式VIIの化合物は、次の式XIV：

【化 10】



[上式中、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義したものである]

の化合物を、上述したように、スルホナート基にヒドロキシル基を転換させるための適切な試薬と反応させることにより調製されてもよい。

【0038】

式III、V、VII、IX、X、XI、XII、XIII及びXIVの化合物は、いずれも商業的に入手可能であり、文献においても公知であり、又は適切な試薬及び反応条件を使用して、市販されている出発物質から標準的な技術に従い、従来からの合成手順により、又はここに記載したプロセスに類似した方法で得られ得る。この点において、当業者は、とりわけ「Comprehensive Organic Synthesis」, B. M. Trost、及びI. Fleming, Pergamon Press, 1991を参考にすることができる。

【0039】

式II、IV、VI、VIII、IX、XI、XII、XIII及びXIVのインドール類は、標準的な複素環化学テキスト(例えば「Heterocyclic Chemistry」, J. A. Joule, K. Mills 及び G. F. Smith, 第3版, Chapman & Hallから出版、又は「Comprehensive

10

20

30

40

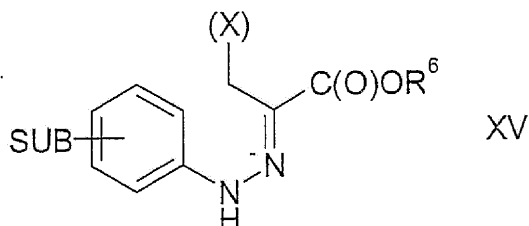
50

Heterocyclic Chemistry II」, A. R. Katritzky, C. W. Rees及びE. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996)を参照にして調製される、及び / 又は次の一般的手順に従い作製され得る。

【0040】

例えば、式 I I、I X 及び X I I の化合物は、次の式 X V :

【化 1 1】



10

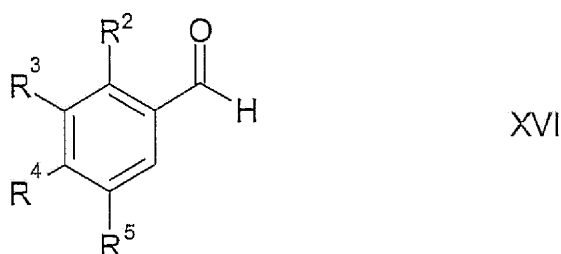
[上式中、S U B は、形成される式 I I、I X 又は X I I の化合物に存在する置換パターンを表し、(X)は、上で定義した置換基 X (式 I I 及び I X の化合物の形成に必要)又は水素(式 X I I の化合物の形成に必要)のいずれかを表し、R⁶ は上で定義したものである]の化合物を、当業者に知られているフィッシャーインドール合成条件下で反応させることにより調製され得る。

【0041】

また式 X I I の化合物は、次の式 X V I :

20

【化 1 2】



30

[上式中、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ は上で定義したものである]の化合物と、次の式 X V I I :



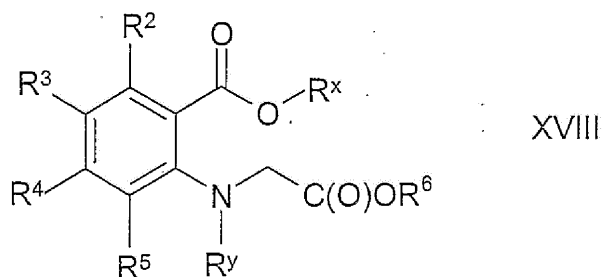
[上式中、R⁶ は上で定義したものであり、好ましくは水素を表さない]

の化合物とを、当業者に知られている条件(すなわち、縮合反応を誘発させ、続いて熱的に誘発される環化がなされる条件)下で反応させることにより調製され得る。

【0042】

式 X I と X I V の化合物は、次の式 X V I I I :

【化 1 3】



40

[上式中、R^x は C₁ - 6 アルキル基を表し、R^y は上で定義した R¹ (式 X I の化合物の形成に必要)、又は水素(式 X I V の化合物の形成に必要)、又はその窒素保護誘導体のいずれかを表し、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は上で定義したものである]

の化合物を、当業者に知られている標準的な環化条件下で反応させることにより調製され

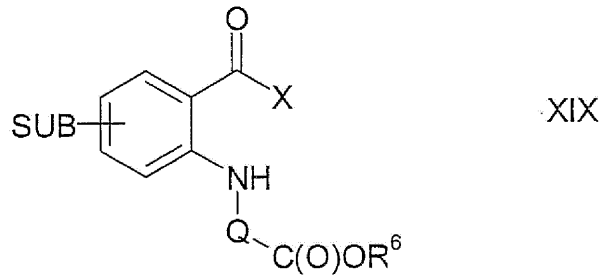
50

得る。

【 0 0 4 3 】

式 I I 及び I X の化合物は、次の式 X I X :

【 化 1 4 】



10

[上式中、Qは-C(O)-又は-CH₂-のいずれかを表し、SUB、X及びR⁶は上で定義したものである]

の化合物を反応させることにより調製され得る。Qが-C(O)-を表す場合、分子内環化は、当業者に知られている条件、例えば極性のある非プロトン性溶媒(例えばTHF)の存在下、室温で、TiCl₃/C₈K、TiCl₄/Zn又はSmI₂等の還元剤により誘発され得る。Qが-CH₂-を表す場合、反応は当業者に知られている分子内縮合反応条件下、塩基の存在において実施され得る。

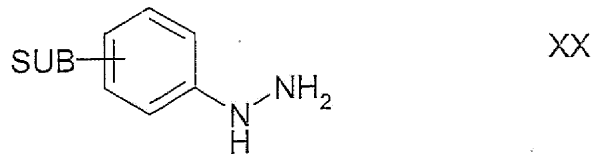
【 0 0 4 4 】

20

式 X V の化合物は、以下のようにして調製され得る：

(a) 次の式 X X :

【 化 1 5 】

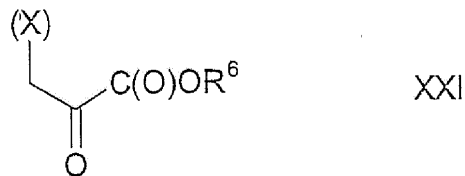


[上式中、SUBは上で定義したものである]

30

の化合物と、次の式 X X I :

【 化 1 6 】



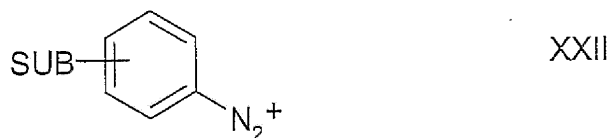
[上式中、(X)及びR⁶は上で定義したものである]

40

の化合物とを、当業者に知られている縮合条件下で反応させる；又は

(b) 次の式 X X I I :

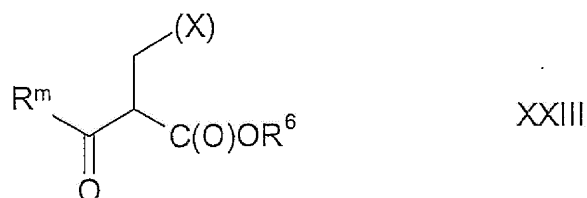
【 化 1 7 】



[上式中、SUBは上で定義したものである]

の化合物と、次の式 X X I I I :

【化 18】



[上式中、 R^m はOH、 $O-C_{1-6}$ アルキル、又は C_{1-6} アルキルを表し、(X)及び R^6 は上で定義したものである]

の化合物とを、例えば当業者に知られているジャップ-クリンゲマン(Japp-Klingemann)条件下で反応させる。

【0045】

式XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII及びXXIIIの化合物は、商業的に入手可能であり、文献において知られているか、又は適切な試薬及び反応条件を使用して入手可能な出発材料から標準的な技術に従い、従来からの合成手順により、又はここに記載したプロセスに類似した方法で得られ得る。この点において、当業者は、とりわけ「Comprehensive Organic Synthesis」, B. M. Trost、及びI. Fleming, Pergamon Press, 1991を参考にすることができる。

【0046】

本発明の最終的な化合物又は関連した中間体における置換基X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、当業者によく知られている方法により、上述した方法の後又は間に、一又は複数回、修飾されてもよい。そのような方法の例には、置換、還元、酸化、アルキル化、加水分解、エステル化、及びエーテル化が含まれる。前駆体基は、異なったその基に、又は式Iに定義した基に、反応列の間の任意の時間に変化させることができる。例えば、 R^6 が最初に水素を表さない(それでエステル官能基が提供される)場合に、当業者であれば、合成中の任意の段階(例えば最終工程)において、関連した置換基が加水分解されて、カルボン酸官能基(R^6 が水素である場合)を形成すると理解するであろう。この点に関し、当業者は、「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」, A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn及びC. W. Rees, Pergamon Press, 1995を参考にすることができる。

本発明の化合物は従来からの技術を使用して、その反応混合物から単離することができる。

【0047】

上述及び以下に記載のプロセスにおいて、中間化合物の官能基は保護基によって保護することが必要でありうることは当業者によって理解されるであろう。

官能基の保護及び脱保護は上述のスキームの反応の前又は後に起こりうる。

保護基は当業者によく知られ以下に記載するような技術に従って取り除くことができる。例えば、ここで記載された保護化合物/中間体は標準的な脱保護技術を使用して非保護化合物に化学的に転換されうる。

関連する化学のタイプが保護基の必要性及びタイプ並びに合成を達成するためのシーケンスに影響するであろう。

保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Chemistry」, J W F McOmie編, Plenum Press (1973)、及び「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3版, T.W. Greene及びP.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)に十分に記載されている。

【0048】

医療及び医薬用途

本発明の化合物は医薬として表示される。本発明のさらなる側面では、医薬としての使用のための本発明の化合物が提供される。

本発明の化合物は薬理学的活性を有しているが、このような活性を有していないが、非

経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて本発明の化合物を形成しうる、本発明の化合物のある種の薬学的に許容可能な(例えば「保護された」)誘導体が存在し得、又は調製され得る。(そのような活性が代謝されて生じる「活性」化合物の活性よりもかなり低いという条件で、ある薬理学的活性を持ちうる)そのような化合物は、従って本発明の化合物の「プロドラッグ」として記述されうる。

【0049】

「本発明の化合物のプロドラッグ」に、我々は、経口又は非経口投与後に、予め定めた時間(例えば、約1時間)内に実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物を含める。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0050】

さらに、本発明のある種の化合物(限定するものではないが、 R^6 が水素以外である式Iの化合物を含む)は、薬理学的活性を有していないか又は最小であるが、非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて、このような薬理学的活性を有する本発明の化合物を形成しうる(限定するものではないが、 R^6 が水素を表す式Iの対応化合物を含む)。そのような化合物(それらが代謝されて生じる、本発明の「活性」化合物の活性よりもかなり低い、ある薬理学的活性を持ちうる化合物を含む)も「プロドラッグ」として記述され得る。

よって、本発明の化合物は、薬理学的活性を有し、及び/又は非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて、薬理学的活性を有する化合物が形成されるために、有用である。

【0051】

本発明の化合物は、プロスタグランジンEシンターゼ活性(特に、ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1(mPGE S-1)活性)を(例えば選択的に)阻害し得る、すなわち、例えば以下のテストに示されうるように、mPGE S-1又はmPGE S-1酵素が一部を形成する錯体の作用を妨げ、及び/又はmPGE S-1調節効果を発現し得るために、特に有用である。よって、本発明の化合物は、PGE S、特にmPGE S-1の阻害が必要な症状の処置に有用であり得る。

本発明の化合物は、例えばEur. J. Biochem., 208, 725-734(1992)に記載されているようなテストに示されるように、ロイコトリエン C_4 (LT C_4)の活性を阻害し、よってLT C_4 の阻害が必要とされる症状の処置に有用であり得る。また本発明の化合物は、例えばMol. Pharmacol., 41, 873-879(1992)に記載されているテストに示されるように、5-リポキシゲナーゼ-活性化タンパク質(FLAP)の活性も阻害し得る。

よって、本発明の化合物は、炎症の治療に有用であると期待される。

【0052】

「炎症」という用語は、上で述べたもののような身体外傷、感染、慢性疾患によって誘発されうる局所的又は全身性保護反応、及び/又は外部刺激に対する化学的及び/又は生理学的反応(例えばアレルギー反応の一部として)によって特徴付けられる任意の症状を含むと当業者に理解される。有害因子と傷ついた組織の双方を破壊、希釈又は隔離する作用をするあらゆるそのような応答は、例えば発熱、腫れ、痛み、発赤、血管拡張及び/又は血流増加、白血球の罹患領域への侵入、機能喪失及び/又は炎症症状に伴うことが知られている任意の他の徴候に顕れうる。

【0053】

よって、「炎症」という用語は、任意の炎症疾患、障害又は症状自体、それを伴う炎症要素を持つ任意の症状、及び/又はとりわけ急性、慢性、潰瘍、特異性、アレルギー性及び壊死性炎症、及び当業者に知られている炎症の他の形態を含む、徴候として炎症を特徴とする任意の症状を含むものとまた理解される。よって、その用語はまた本発明の目的に対して炎症痛、一般的な痛み及び/又は発熱を含む。

従って、本発明の化合物は、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛、筋膜障害、ウィルス感染症(C型肝炎、特にインフルエンザ、風邪、带状疱疹、及びAIDS)、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、火傷、外科又は歯科処置、悪性

10

20

30

40

50

腫瘍(例えば乳癌、大腸癌、及び前立腺癌)、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、関節リウマチ、発熱(例えばリウマチ熱)、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、脳卒中、真性糖尿病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病及び多発性硬化症、自己免疫疾患、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、冠状動脈性心臓病、サルコイドーシス、並びに炎症要素を伴う任意の他の疾患の処置に有用であり得る。挙げることのできる他の疾患には、炎症痛、過剰プロスタグランジンE症候群(hyperprostaglandin E syndrome)、古典的パーター症候群、ホジキン病及び管遺残症(persistent ductus(PDA))が含まれる。

【0054】

本発明の化合物は、主題における骨減少の低減等、炎症メカニズムに関連していない効果も有している。この関連において挙げることのできる症状には、骨粗鬆症、骨関節炎、パジェット病及び/又は歯周病が含まれる。よって、本発明の化合物は、主題における骨塩量の増加、並びに罹患率の減少、及び/又は骨折の治癒にも有用であり得る。

本発明の化合物は、上述した症状の治療及び/又は予防処置の双方を示す。

【0055】

本発明のさらなる側面では、LT C₄、FLAP、及び/又は好ましくはPGE S(例えばmPGE S-1)の阻害によって調節可能な、及び/又はそれらに伴う疾患の処置方法、及び/又はLT C₄、FLAP、及び/又は好ましくはPGE S(特にmPGE S-1)の活性の阻害が望まれる、及び/又は必要とされる疾患(例えば炎症)の処置方法であって、該方法が、上で定義した本発明の化合物の治療的有効量を、そのような症状を患っている、又はそのような症状に罹りやすい患者に投与することを含む方法が提供される。

【0056】

「患者」は哺乳動物(ヒトを含む)の患者を含む。

「有効量」という用語は、処置された患者に治療効果を付与する化合物の量を称する。効果は客観的(すなわち、ある試験又はマーカーで測定可能)でありうるか、又は主観的(すなわち、主体が効果の顕れを示すか又は効果を感じる)でありうる。

本発明の化合物は通常は経口的、静脈内、皮下的、口腔的、経直腸的、皮膚的、経鼻的、経気管的、経気管支的、舌下の、任意の他の非経口経路によって又は吸入を介して、薬学的に許容可能な投薬形態で投与されるであろう。

【0057】

本発明の化合物は単独で投与されてもよいが、好ましくは、経口投与のための錠剤、カプセル剤又はエリキシル剤、直腸投与のための坐薬、非経口又は筋肉内投与のための滅菌液又は懸濁液等々を含む既知の薬学的製剤によって投与される。

そのような製剤は標準的な、及び/又は認められている薬学的実務に従って調製することができる。

【0058】

本発明のさらなる側面では、よって、上で定義した本発明の化合物を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む薬学的製剤が提供される。

本発明の化合物は、炎症の処置に有用な他の治療剤(例えば、NSAIDs及びコキシブ)と組み合わせてもよい。

【0059】

本発明のさらなる側面では、

(A)上で定義した本発明の化合物；及び

(B)炎症の処置に有用な他の治療剤；

を含む組み合わせ品であって、成分(A)及び(B)の各々が薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合されて製剤化されている組み合わせ品が提供される。

そのような組み合わせ品は他の治療剤との併用での本発明の化合物の投与をもたらし、よって、その製剤の少なくとも一つが本発明の化合物を含み、少なくとも一つが他の治療剤を含む別個の製剤として提供でき、あるいは組み合わせ(すなわち、本発明の化合物と

10

20

30

40

50

他の治療剤を含む単一製剤として提供される)調製品として提供(製剤化)され得る。

【0060】

よって、さらに次のものが提供される：

(1) 上で定義した本発明の化合物、炎症の処置に有用な他の治療剤、及び薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体を含む薬学的製剤；及び

(2)(a)上で定義した本発明の化合物を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む薬学的製剤；及び

(b)炎症の処置に有用な他の治療剤を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む薬学的製剤；

の成分を含むパーツのキットであって、成分(a)及び(b)がそれぞれ他方と併用して投与するのに適した形態で提供されるキット。

10

【0061】

本発明の化合物は様々な用量で投与できる。経口、肺及び局所用量は、毎日体重当たり約0.01(mg/kg/日)～約100mg/kg/日、好ましくは約0.01～約10mg/kg/日、より好ましくは約0.1～約5.0mg/kg/日の範囲であり得る。例えば、経口投与では、組成物は典型的には約0.01mg～約500mg、好ましくは約1mg～約100mgの活性成分を含む。経静脈的には、最も好ましい用量は一定速度の注入の間、約0.001～約10mg/kg/時間の範囲である。有利には、化合物は単一の毎日の用量で投与することができ、又は毎日の全用量を、毎日2回、3回又は4回の分割量で投与してもよい。

20

とにかく、医師又は当業者であれば、個々の患者に最も適し、投与経路、治療されるべき症状のタイプと重症度、並びに処置される特定の患者の種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能及び応答によって変わり得る実際の用量を決定することができるであろう。上記の用量は平均的な場合の例である；より高い又は低い用量範囲が有利となる個々の場合ももちろん有り得、それも本発明の範囲内である。

【0062】

本発明の化合物は、それらが、プロスタグランジンEシンターゼ(PGES)、特にミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1(mPGES-1)の、効果的、好ましくは選択的阻害剤であるという利点を持っている。本発明の化合物は、他のCOX生成アラキドン酸代謝産物の形成を低減させることなく、特定のアラキドン酸代謝産物PGE₂の形成を低減させ、よって上述した関連する副作用が生じるおそれがない。

30

また本発明の化合物は、それらが、上述した兆候又は他のものに用いられるかどうかにかかわらず、従来技術で知られている化合物に対して、より効能があり、毒性が少なく、より長く作用し、より強力で、副作用が少なく、より吸収されやすく、及び/又はより良好な薬物動態学的特性を有し(例えばより高い経口バイオアベイラビリティ及び/又はより低いクリアランス)を持ち、及び/又は他の有用な薬理学的、物理的、又は化学的性質を有するという利点を持っている。

【0063】

生物学的試験

アッセイにおいて、ヒトmPGES-1は、基質PGH₂がPGE₂に転換される反応を触媒する。mPGES-1を大腸菌で発現させ、膜画分を、20mMのNaPi-バッファ-pH8.0に溶解させ、-80℃で保存する。アッセイにおいて、ヒトmPGES-1を、2.5mMのグルタチオンと共に、0.1MのKPiバッファ-pH7.35に溶解させる。停止溶液は、FeCl₂(25mM)及びHCl(0.15M)を含有する、H₂O/MeCN(7/3)からなる。アッセイを室温で96ウェルプレートで実施する。PGE₂量の分析は逆相HPLC(3.9x150mmのC18カラムを具備するウォーターズ(Waters)2795)を用いて実施する。移動相は、TFA(0.056%)を含有するH₂O/MeCN(7/3)からなり、ウォーターズ2487UV-検出器を用い、195nmで吸光度を測定する。

40

次のものを順に各ウェルに添加する：

50

1. グルタチオンと、100 μ L のヒト m P G E S - 1 が K P i - バッファーに入ったもの。全タンパク質濃度：0.02 mg / mL。

2. D M S O に 1 μ L の阻害剤が入ったもの。室温で 25 分間、プレートにインキュベート。

3. 4 μ L の 0.25 mM の P G H₂ 溶液。室温で 60 秒、プレートにインキュベート。

4. 100 μ L の停止溶液。

サンプル当たり 180 μ L を H P L C で分析。

【実施例】

【0064】

本発明を次の実施例によって例証するが、そこでは次の省略を用られる：

c y	シクロヘキシル
d b a	ジベンジリデンアセトン
D I B A L	ジイソブチルアルミニウム水素化物
D M A P	4,4-ジメチルアミノピリジン
D M F	ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
E t O A c	酢酸エチル
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー
M e C N	アセトニトリル
M S	質量スペクトル
N M R	核磁気共鳴
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン

キサントフォス 9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン

以下に記載した合成において特定される出発材料と化学試薬は、例えばシグマ-アルドリッチファインケミカルズ社(Sigma-Aldrich Fine Chemicals)から商業的に入手可能である。

【0065】

実施例 1

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1,3-ビス(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸

(a) 5-(4-tert-ブチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-プロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル(3.48 g、13 mmol)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸(4.63 g、26 mmol)、K₃PO₄(9.93 g、45 mmol)、Pd(OAc)₂(146 mg、0.65 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(396 mg、1.3 mmol)、EtOH(20 mL)及びトルエン(10 mL)の混合物を、アルゴン下、室温で 20 分間攪拌し、ついで 100 で 24 時間加熱した。混合物を放置して冷却させ、NaHCO₃(飽和水溶液)に注ぎ、EtOAc で抽出した。組合せた抽出物を水及びブラインで洗浄し、ついで Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濃縮し、クロマトグラフィーによる精製を行ったところ、副題の化合物(3.27 g、78%)が得られた。

【0066】

(b) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ヨードインドール-2-カルボン酸エチルエステル

光を除外して、この反応を実施した。アセトン(15 mL)に NaI(300 mg、2.0 mmol)が入った溶液を、アセトン(4 mL)に N-クロロスクシンイミド(270 mg、2.0 mmol)が入った攪拌溶液に滴下し、15 分後、アセトン(20 mL)に、5-(4-tert-ブチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(650 mg、2.0 mmol；上述した工程(a)を参照)を滴下した。室温で 30 分後、混合物を Na₂S₂O₃(10%水溶液、40 mL)に注ぎ、EtOAc で抽出した。組み合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ついで、有機相を濃縮し、クロマ

10

20

30

40

50

トグラフィーで精製したところ、副題の化合物が得られた。この生成物を、さらに精製することなく、次の工程で利用した。

【0067】

(c) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ヨードインドール-2-カルボン酸エチルエステル(146 mg、0.32 mmol; 上述した工程(b)を参照)、4-イソプロポキシフェニルボロン酸(86 mg、0.48 mmol)、 K_3PO_4 (238 mg、1.12 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (3.6 mg、0.016 mmol)、及びトルエン(3 mL)を、室温で20分、80 で4時間攪拌した。混合物を $NaHCO_3$ (飽和水溶液)に注ぎ、EtOAcで抽出した。組み合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製したところ、副題の化合物が得られた。

10

【0068】

(d) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1,3-ビス(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水 CH_2Cl_2 (15 mL)、続いてトリエチルアミン(490 μ L、352 mg、3.48 mmol)、ピリジン(280 μ L、275 mg、3.48 mmol)及び3分子ふるい(約2 g)を、5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(793 mg、1.74 mmol; 上述の工程(c)を参照)、 $Cu(OAc)_2$ (632 mg、3.48 mmol)、及び4-イソプロポキシフェニルボロン酸(626 mg、3.48 mmol)に添加した。周囲温度で30時間、混合物を激しく攪拌し、ついでセラライト(Celite)(登録商標)を通して濾過した。濾過ケーキをEtOAcで洗浄し、濃縮し、クロマトグラフィーで精製したところ、副題の化合物が提供された。

20

【0069】

(e) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1,3-ビス(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1,3-ビス(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(166 mg、0.281 mmol; 上述した工程(d)を参照)、NaOH水(1 M、10 mL)及びMeCN(40 mL)の混合物を還流にて4時間加熱し、放置して冷却し、1 MのHClでpH 2に酸性化させ、EtOAcで抽出した。組み合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、EtOHついでMeCNから連続して再結晶化させたところ、表題の化合物が得られた。

30

200 MHz 1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 13.1-12.5(1 H, br s)、7.69(1 H, s)、7.59-7.37(7 H, m)、7.36-7.25(2 H, m)、7.19-7.11(1 H, m)、7.10-6.94(4 H, m)、4.67(1 H, 7重線、 $J = 6.1$ Hz)、4.65(1 H, 7重線、 $J = 6.1$ Hz)、1.31(6 H, d、 $J = 6.1$ Hz)、1.30(6 H, d、 $J = 6.1$ Hz)、1.27(9 H, s)。

40

【0070】

実施例 2

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-イソプロポキシフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸

5-プロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-tert-ブチルフェニルボロン酸、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、及び3-イソプロポキシフェニルボロン酸を使用し、実施例 1 に従い、表題の化合物を調製した。

200 MHz 1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 12.9-12.8(1 H, br s)、7.72-7.70(1 H, m)、7.62-7.35(8 H, m)、7.30-7.21(1 H, m)、7.07-6.90(5 H, m)、4.77-4.55(2 H, m)、1.38-1.23(21 H, m)。

50

【0071】

実施例 3

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-tert-ブチルフェニルボロン酸、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、及び2-イソプロポキシフェニルボロン酸を使用し、実施例1に従い、表題の化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 12.5-12.4(1H, br s)、7.65(1H, s)、7.58-7.33(9H, m)、7.24-6.93(5H, m)、4.66(1H, 7重線、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、4.46(1H, 7重線、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、1.31(6H, d、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、1.28(9H, s)、1.10(3H, d、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、1.02(3H, d、 $J = 6.0\text{ Hz}$)。

【0072】

実施例 4

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)-ピリド-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)-ピリド-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

CuI(7.6 mg、40 nmol)、N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン(13 μL 、120 nmol)及びトルエン(0.5 mL)を、5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(182 mg、400 nmol；実施例1(c)を参照)、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(181 mg、800 nmol)、 K_3PO_4 (196 mg、800 nmol)及びトルエン(2 mL)の混合物に、アルゴン下で添加した。混合物を110 で27時間加熱した。CuIの付加的な部分(7.6 mg、40 nmol)及びN,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン(13 μL 、120 nmol)を添加し、さらに22時間加熱し続けた。混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィーで精製したところ、副題の化合物(66 mg、28%)が得られた。

【0073】

(b) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)-ピリド-2-イル)インドール-2-カルボン酸

実施例1(e)に記載の手順に従い、5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリド-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(上述の工程(a)を参照)を加水分解することにより、表題の化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 13.2-13.0(1H, br s)、9.03(1H, s)、8.47(1H, dd、 $J = 8.6$ 、 2.2 Hz)、7.90(1H, d、 $J = 8.6\text{ Hz}$)、7.75-7.65(3H, m)、7.60-6.40(6H, m)、7.09-6.98(2H, m)、4.68(1H, 7重線、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、1.31(6H, d、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、1.28(9H, s)。

【0074】

実施例 5

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-tert-ブチルフェニルボロン酸、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、及び1-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)ベンゼンを使用し、実施例4に従い、表題の化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 12.9-12.8(1H, br s)、7.78(1H, s)、7.66-7.45(7H, m)、7.35-7.19(3H, m)、7.14-7.02(2H, m)、6.99-6.85(2H, m)、4.74(1H, 7重

線、 $J = 6.0 \text{ Hz}$)、 $3.06 (6 \text{ H}, s)$ 、 $1.39 (6 \text{ H}, d, J = 6.0 \text{ Hz})$ 、 $1.37 (9 \text{ H}, s)$ 。

【0075】

実施例 6

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(4-(イソプロピルアミノ)フェニル)インドール-2-カルボン酸

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-tert-ブチルフェニルボロン酸、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、及び1-ブロモ-4-(イソプロピルアミノ)ベンゼンを使用し、実施例4に従い、表題の化合物を調製した。

$200 \text{ MHz } ^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6, \text{ ppm})$ $7.70 (1 \text{ H}, s)$ 、 $7.62-7.36 (7 \text{ H}, m)$ 、 $7.19-7.05 (3 \text{ H}, m)$ 、 $7.04-6.92 (2 \text{ H}, m)$ 、 $6.70-6.58 (2 \text{ H}, m)$ 、 $5.8-5.6 (1 \text{ H}, br s)$ 、 $4.65 (1 \text{ H}, 7 \text{ 重線}, J = 6.1 \text{ Hz})$ 、 $3.65-3.47 (1 \text{ H}, m)$ 、 $1.30 (6 \text{ H}, d, J = 6.1 \text{ Hz})$ 、 $1.28 (9 \text{ H}, s)$ 、 $1.17 (6 \text{ H}, d, J = 6.3 \text{ Hz})$ 。

10

【0076】

実施例 6 A

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(4-(イソプロピルアミノ)フェニル)インドール-2-カルボン酸ヒドロクロリド

ジオキサン(1.5当量)に4MのHClが入ったものを、無水 Et_2O に5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(4-(イソプロピルアミノ)フェニル)インドール-2-カルボン酸(0.1 mmol/mL ; 実施例6を参照)が入ったものに添加した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を無水 Et_2O と共に粉砕した。濾過により固形物を収集し、真空中で乾燥させた。

20

$200 \text{ MHz } ^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6, \text{ ppm})$ $7.69 (1 \text{ H}, s)$ 、 $7.64-6.94 (14 \text{ H}, m)$ 、 $4.66 (1 \text{ H}, 7 \text{ 重線}, J = 6.1 \text{ Hz})$ 、 $3.54-3.55 (1 \text{ H}, m)$ 、 $1.30 (6 \text{ H}, d, J = 6.1 \text{ Hz})$ 、 $1.28 (9 \text{ H}, s)$ 、 $1.22 (6 \text{ H}, d, J = 6.3 \text{ Hz})$ 。

【0077】

実施例 7

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(6-(イソプロポキシピリド-3-イル)インドール-2-カルボン酸

30

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-tert-ブチルフェニルボロン酸、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、及び5-ブロモ-2-イソプロポキシピリジンを使用し、実施例4に従い、表題の化合物を調製した。

$200 \text{ MHz } ^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6, \text{ ppm})$ $13.0-12.8 (1 \text{ H}, br s)$ 、 $8.23 (1 \text{ H}, d, J = 2.7 \text{ Hz})$ 、 $7.79 (1 \text{ H}, dd, J = 8.7, 2.7 \text{ Hz})$ 、 $7.68 (1 \text{ H}, s)$ 、 $7.58-7.37 (7 \text{ H}, m)$ 、 $7.14 (1 \text{ H}, d, J = 8.7 \text{ Hz})$ 、 $7.04-6.94 (2 \text{ H}, m)$ 、 $6.89 (1 \text{ H}, d, J = 8.8 \text{ Hz})$ 、 $5.25 (1 \text{ H}, 7 \text{ 重線}, J = 6.2 \text{ Hz})$ 、 $4.65 (1 \text{ H}, 7 \text{ 重線}, J = 6.0 \text{ Hz})$ 、 $1.34 (6 \text{ H}, d, J = 6.2 \text{ Hz})$ 、 $1.30 (6 \text{ H}, d, J = 6.0 \text{ Hz})$ 、 $1.28 (9 \text{ H}, s)$ 。

40

【0078】

実施例 7 A

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)インドール-2-カルボン酸ヒドロクロリド

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)インドール-2-カルボン酸(実施例7を参照)から、実施例6Aに従い、表題の化合物を調製した。

$200 \text{ MHz } ^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6, \text{ ppm})$ $8.23 (1 \text{ H}, d, J = 2.7 \text{ Hz})$ 、 $7.79 (1 \text{ H}, dd, J = 8.7, 2.7 \text{ Hz})$ 、 $7.67 (1 \text{ H}, s)$ 、 $7.62-$

50

7.34 (7 H、m)、7.15 (1 H、d、 $J = 8.7$ Hz)、7.05-6.96 (2 H、m)、6.91 (1 H、d、 $J = 8.7$ Hz)、5.30 (1 H、7 重線、 $J = 6.2$ Hz)、4.66 (1 H、7 重線、 $J = 6.0$ Hz)、1.34 (6 H、d、 $J = 6.2$ Hz)、1.30 (6 H、d、 $J = 6.0$ Hz)、1.28 (9 H、s)。

【0079】

実施例 8

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-(4-メチル-3-ニトロフェニル)インドール-2-カルボン酸

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-tert-ブチルフェニルボロン酸、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、及び4-プロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼンを使用し、実施例 4 に従い、表題の化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 、ppm) 13.0 (1 H、br s)、8.10 (1 H、d、 $J = 2.0$ Hz)、7.76 (1 H、dd、 $J = 8.2$ 、 2.0 Hz)、7.72-7.65 (2 H、m)、7.61 (1 H、dd、 $J = 8.7$ 、 1.4 Hz)、7.56-7.38 (6 H、m)、7.25 (1 H、d、 $J = 8.7$ Hz)、7.06-6.96 (2 H、m)、4.67 (1 H、7 重線、 $J = 6.0$ Hz)、2.61 (3 H、s)、1.31 (6 H、d、 $J = 6.0$ Hz)、1.30 (9 H、s)。

【0080】

実施例 9

3,6-ビス(4-イソプロポキシフェニル)-1-(ナフタレン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

6-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、及びナフタレン-2-イルボロン酸を使用し、実施例 1 に従い、表題の化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 、ppm) 8.12-7.95 (4 H、m)、7.70-7.36 (9 H、m)、7.33-7.28 (1 H、m)、7.05-6.84 (4 H、m)、4.64 (1 H、7 重線、 $J = 6.0$ Hz)、4.56 (1 H、7 重線、 $J = 6.0$ Hz)、1.30 (6 H、d、 $J = 6.0$ Hz)、1.22 (6 H、d、 $J = 6.0$ Hz)。

【0081】

実施例 9 A

3,6-ビス(4-イソプロポキシフェニル)-1-(ナフタレン-2-イル)インドール-2-カルボン酸ナトリウム

CH_2Cl_2 に 3,6-ビス(4-イソプロポキシフェニル)-1-(ナフタレン-2-イル)-インドール-2-カルボン酸 (37 mg、67 mmol) が入った溶液に、MeONa の保存溶液 (3.37 M、19.9 μL) を添加した。混合物を、室温で 20 分攪拌した。濾過により沈殿物を収集し、真空中で乾燥させたところ、表題の化合物 (25 mg、65%) が提供された。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 、ppm) 8.12-7.95 (4 H、m)、7.76-7.65 (4 H、m)、7.62-7.61 (6 H、m)、7.00-6.87 (4 H、m)、4.63 (1 H、7 重線、 $J = 6.0$ Hz)、4.57 (1 H、7 重線、 $J = 6.0$ Hz)、1.31 (6 H、d、 $J = 6.0$ Hz)、1.25 (6 H、d、 $J = 6.0$ Hz)。

【0082】

実施例 10

1,3,6-トリス(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

6-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル、及び4-イソプロポキシフェニルボロニックを使用し、実施例 1 に従い、表題の化合物を調製した。

【0083】

実施例 10 A

1,3,6-トリス(4-イソプロポキシフェニル)-インドール-2-カルボン酸ナトリウム

1,3,6-トリス(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸 (実施例 10

10

20

30

40

50

を参照)から、実施例 9 A に従い、表題の化合物を調製した。

$200\text{ MHz } ^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \text{ ppm})$ $7.71-5.59(3\text{ H}, \text{ m})$ 、 $7.53-7.39(4\text{ H}, \text{ m})$ 、 $7.32-7.27(1\text{ H}, \text{ m})$ 、 $7.23-7.22(1\text{ H}, \text{ m})$ 、 $7.06-6.89(6\text{ H}, \text{ m})$ 、 $4.73-4.54(3\text{ H}, \text{ m})$ 、 $1.35-1.23(18\text{ H}, \text{ m})$ 。

【0084】

実施例 11

1-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-3-(ピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸

(a) 3-ヨード-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル 10

5-ブromoインドール-2-カルボン酸エチルエステル、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸、NaI、及びN-クロロスクシンイミドを使用し、実施例 1(a)及び1(b)に従い、副題の化合物を調製した。

(b) 3-(ピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

ジオキサンに $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ (0.055 mmol 、 5.5 mL 、 $5\text{ mol}\%$)が入ったものを、3-ヨード-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(480 mg 、 1.1 mmol ; 工程(a)を参照)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(248 mg 、 1.21 mmol 20)、 Na_2CO_3 (2Mの水溶液、 $2.75\text{ }\mu\text{L}$ 、 5.5 mmol)及びジオキサン(13 mL)の攪拌混合物に室温で添加した。混合物を 80°C で16時間攪拌し、放置して冷却させ、EtOAcで希釈し、ついでブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィーで精製したところ、副題の化合物(376 mg 、 79%)が生じた。

【0085】

(c) 5-ブromo-2-イソプロポキシピリジン

AgCO_3 (1.3 g 、 5 mmol)、トルエン(15 mL)及び2-ヨードプロパン(1.2 mL 、 12 mmol)を、5-ブromoピリジン-2(1H)-オン(1.74 g 、 10 mmol)に添加した。混合物を 50°C で16時間攪拌し、その後、放置して冷却させ、ついでEtOAcで希釈し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾過ケーキをEtOAcで 30 洗浄し、組合せた濾液を濃縮し、蒸留により精製したところ、副題の化合物(1.12 g 、 52%)が生じた。

(d) 1-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-3-(ピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

トルエン(0.5 mL)に、CuI(7.6 mg 、 40 nmol)及びN,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン($13\text{ }\mu\text{L}$ 、 120 nmol)の混合物が入ったものを、3-(ピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(164 mg 、 400 nmol ; 工程(b)を参照)、5-ブromo-2-イソプロポキシピリジン(216 mg 、 1 mmol ; 工程(c)を参照)、 K_3PO_4 (196 mg 、 800 nmol)及びトルエン(2 mL)の攪拌混合物に、アルゴン下、室温で添加した。混合物を 40 110°C で5時間、 140°C で16時間攪拌し、その後、放置して冷却させ、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾過ケーキをEtOAcで洗浄し、組合せた濾液を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製したところ、副題の化合物(57 mg 、 29%)が生じた。

【0086】

(e) 1-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-3-(ピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸

実施例 1(e)に記載の手順に従い、1-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-3-(ピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(工程(d)を参照)を加水分解することにより、表題の化合物を調製した。 50

200 MHz ^1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 8.90-8.71(1H, m)、8.65-8.43(1H, m)、8.26(1H, d、 $J = 2.6\text{ Hz}$)、8.10-7.99(1H, m)、7.94-7.71(6H, m)、7.66(1H, d、 $J = 8.8\text{ Hz}$)、7.56-7.41(1H, m)、7.23(1H, d、 $J = 8.8\text{ Hz}$)、6.91(1H, d、 $J = 8.8\text{ Hz}$)、5.30(1H、7重線、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、1.34(6H, d、 $J = 6.0\text{ Hz}$)。

【0087】

実施例 12

3-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸

(a) 2-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

ジオキサン(10 mL)に、5-ブromo-2-イソプロポキシピリジン(300 mg、1.4 mmol；実施例 11(c)を参照)、KOAc(206 mg、1.54 mmol)及びビスピナコラートジボラン(391 mg、1.54 mmol)の混合物が入ったものを、アルゴン下、80 で攪拌した。Pd₂(dba)₃(46 mg、50 nmol)、PCy₃(84 mg、300 nmol)及び無水ジオキサン(5 mL)の混合物を添加した。組合せた混合物を80 で16時間攪拌し、その後、放置して冷却し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾過ケーキをEtOAcで洗浄し、組合せた濾液を濃縮し、クロマトグラフィーで精製したところ、副題の化合物(216 mg、59%)が生じた。

【0088】

(b) 3-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水ジオキサン(5 mL)にPd₂(dba)₃(23 mg、25 nmol)及びPCy₃(42 mg、150 nmol)の混合物が入ったものを攪拌し、ついで、3-ヨード-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(326 mg、0.71 mmol；実施例 11(a)を参照)、2-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(205 mg、0.78 mmol；上述の工程(a)を参照)、Na₂CO₃(2 Mの水溶液、1.17 mL、2.34 mmol)及びジオキサンの混合物に、アルゴン下、80 で添加した。混合物を80 で16時間攪拌し、その後、放置して冷却させ、EtOAcで抽出した。組合せた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィーで濾過したところ、副題の化合物(219 mg、66%)が生じた。

【0089】

(c) 3-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(工程(b)を参照)及び4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸から、実施例 1(d)に記載の手順に従い、副題の化合物を調製した。

(d) 3-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸

実施例 1(e)に記載の手順に従い、3-(6-イソプロポキシピリド-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(工程(c)を参照)を加水分解することにより、表題の化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 8.46-8.33(1H, m)、7.98-7.71(6H, m)、7.68-7.51(5H, m)、7.26(1H, d、 $J = 8.8\text{ Hz}$)、6.87-6.79(1H, m)、5.30(1H、7重線、 $J = 5.9\text{ Hz}$)、1.32(6H, d、 $J = 5.9\text{ Hz}$)。

【0090】

10

20

30

40

50

実施例 13

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-1-ピリド-3-イル-1H-インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-イソ-プロポキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例1(c)を参照)及び3-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジンから実施例1(d)に従い、続いて実施例1(e)に記載の手順に従いエステルを加水分解することにより、表題の化合物を調製した。
200 MHz ^1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm) 8.72-8.52(2H, m)、8.01-7.91(1H, m)、7.72-7.38(9H, m)、7.17(1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、7.07-6.95(2H, m)、4.70(1H, 7重線、 $J = 6.1\text{ Hz}$)、1.31(6H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$)、1.28(9H, s)。

10

【0091】

実施例 14

実施例の表題の化合物を上記した生物学的試験で試験したところ、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 又はそれ以下の濃度で、mPGES-1を50%阻害することが見出された。例えば、次の実施例の化合物に対して、50%阻害は、以下の濃度で観察された：

実施例 2： 350 nM

実施例 5： 210 nM

実施例 6： 70 nM

実施例 11： 1800 nM

実施例 13： 950 nM

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB2005/002404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/42 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/404 A61P29/00

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/46195 A (FAULL ALAN WELLINGTON ; KETTLE JASON (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB)) 10 August 2000 (2000-08-10) claims	1,22,23, 27,29,32



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "C" 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

17 October 2005

Date of mailing of the international search report

21/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/002404

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 27,28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB2005/002404

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0046195	A	10-08-2000	
		AT 235465 T	15-04-2003
		AU 2120900 A	25-08-2000
		DE 60001811 D1	30-04-2003
		DE 60001811 T2	24-12-2003
		EP 1159269 A1	05-12-2001
		JP 2003502279 T	21-01-2003
		US 6911465 B1	28-06-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 2
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	41/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
			A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	41/00	

(81)指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, 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, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 スナ, エドガース
ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 ペルクマン, ベンジャミン
スウェーデン国 エスイー - 1 7 1 6 5 ソルナ, プラン 5, ベルセリウス ヴェイ 3
, バイオリボックス エービー
- (72)発明者 オゾラ, ヴィータ
ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 カツケヴィックス, マーティンス
ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 カルヴィンス, イバース
ラトビア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 シャール, ウェスリー
スウェーデン国 エスイー - 1 7 1 6 5 ソルナ, プラン 5, ベルセリウス ヴェイ 3
, バイオリボックス エービー

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 CC12 DD06 EE01
4C084 AA19 MA13 MA17 MA23 MA31 MA35 MA37 MA52 MA55 MA56
MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA061 ZA071 ZA081
ZA151 ZA331 ZA341 ZA361 ZA451 ZA591 ZA661 ZA671 ZA681 ZA731
ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZA971 ZB051 ZB081 ZB111 ZB112 ZB131
ZB151 ZB261 ZB331 ZB351 ZC121 ZC201 ZC311 ZC351
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 BC17 GA07 GA08 MA01 MA02
MA04 NA05 NA14 ZA06 ZA07 ZA08 ZA15 ZA33 ZA34 ZA36
ZA45 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA73 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96
ZA97 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC12
ZC20 ZC31 ZC35
4C204 BB01 CB03 DB25 EB03 FB07 FB16 FB17 GB07 GB14