

(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2004-518657

(P2004-518657A)

(43) 公表日 平成16年6月24日(2004.6.24)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 209/60

A61K 31/403

A61P 1/04

A61P 3/00

A61P 3/12

F I

C07D 209/60

A61K 31/403

A61P 1/04

A61P 3/00

A61P 3/12

テーマコード (参考)

4C086

4C204

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-551525 (P2002-551525)

(86) (22) 出願日 平成13年12月6日 (2001.12.6)

(85) 翻訳文提出日 平成15年6月18日 (2003.6.18)

(86) 国際出願番号 PCT/US2001/043184

(87) 国際公開番号 W02002/050028

(87) 国際公開日 平成14年6月27日 (2002.6.27)

(31) 優先権主張番号 60/256, 281

(32) 優先日 平成12年12月18日 (2000.12.18)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922

イーライ・リリー・アンド・カンパニー

E L I L L Y A N D C O M P A N Y

アメリカ合衆国46285インディアナ州
インディアナポリス市、リリー・コーポ
レート・センター

(74) 代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

(74) 代理人 100103230

弁理士 高山 裕貢

(74) 代理人 100087114

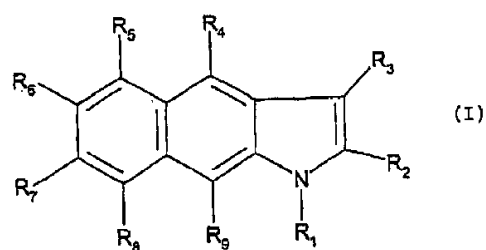
弁理士 齋藤 みの里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な s P L A₂ インヒビター

(57) 【要約】

新規なクラスのベンズ [g] インドール化合物ならびに炎症性疾患（たとえば、敗血性ショック）の治療のための s P L A₂ 媒介性の脂肪酸の遊離を阻害する化合物の使用を開示する。

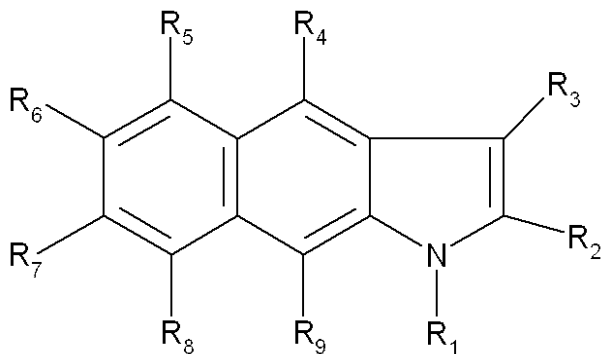


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



10

(I)

〔式中、 R_1 は、(a)、(b) および (c) の群から選ばれ；

ここで、

(a) は、 $C_2 - C_{20}$ アルキル、 $C_2 - C_{20}$ ハロアルキル、 $C_2 - C_{20}$ アルケニル、 $C_2 - C_{20}$ アルキニル、炭素環式基またはヘテロ環式基である；または

(b) は、1つまたはそれ以上の独立して選ばれる非妨害性置換基で置換された (a) の一員である；または

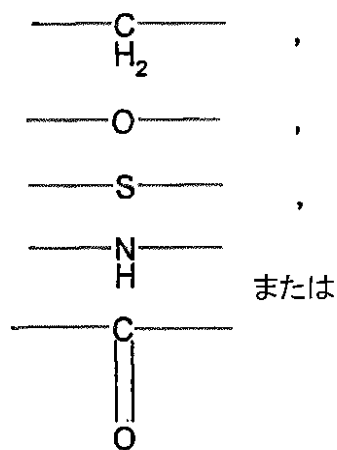
(c) は、 $-(L)-R_{80}$ 基であり、ここで、 $-(L)-$ は、炭素、水素、酸素、窒素およびイオウから選ばれる原子数 1～12 の二価の連結基であり ($-(L)-$ における原子の組合せは、(i) 炭素および水素のみ、(ii) イオウのみ、(iii) 酸素のみ、(iv) 窒素および水素のみ、(v) 炭素、水素およびイオウのみ、および (vi) 炭素、水素および酸素のみ、から選ばれる)、 R_{80} は (a) または (b) から選ばれる基である；

R_2 は、水素、または 1～10 の水素でない原子および必要な任意の数の水素原子を含む基であり；

R_3 は $-(L_3)-Z$ であり、ここで $-(L_3)-$ は、

30

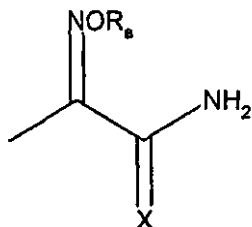
【化 2】



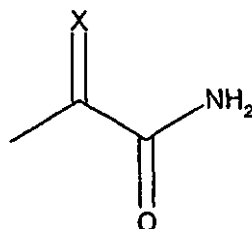
40

から選ばれる結合または 2 価の基から選ばれる 2 価の連結基であり、Z は、式

【化 3】



または

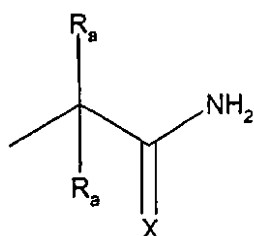


または

10

20

【化 4】



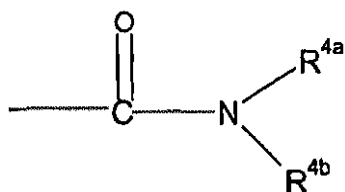
(ここで X は、酸素またはイオウであり、R_a は独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、アリール、C₁ - C₈ アルカリール、C₁ - C₈ アルコキシ、アラルキルおよび -CN から選ばれる)

30

で示されるオキシムアミドまたはオキシムチオアミド基から選ばれ；

R₄ は、水素、CONH₂、CONHR^{4b} または - (L_a) - (酸性基) で示される基であり、ここで - (L_a) - は、1 ~ 8 の酸リンカー長を有する酸リンカーであるか、または - (L_h) - (N-ヒドロキシ官能性アミド基) で示される基であって、ここで - (L_h) - は、1 ~ 8 の N-ヒドロキシ官能性アミドリinker長を有する N-ヒドロキシ官能性アミドリinkerであり；ここで N-ヒドロキシ官能性アミド基は、

【化 5】



40

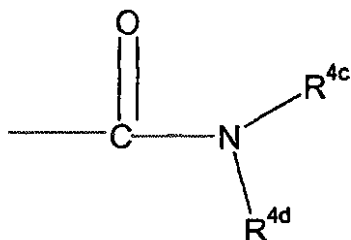
で示され、ここで、R^{4a} は、OH、(C₁ - C₆) アルコキシおよびアリールオキシから選ばれ、R^{4b} は水素、または (C₁ - C₈) アルキル、アリール、(C₇ - C₁₄) アラルキル、C₇ - C₁₄ アルカリール、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₁ - C₈) アルコシアルキルおよびハロゲン、-CF₃、-OH、(C₁ - C₈) アルキル、ア

50

ミノ、カルボニルおよび-CNで置換されたそれらの基から選ばれる有機置換基であるか；または

R_4 は、 $-(L_c)-$ (アシルアミノ酸基) $-$ で示される基であり、ここで「アシルアミノ酸基」は、式：

【化6】



10

で示され、ここで R^{4c} は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリールおよびアリール、 $-CF_3$ から選ばれ、 NR^{4d} は、アミノ酸のアミノ基の一部である窒素原子を有する天然または非天然アミノ酸のアミノ酸残基であり；

R_5 は、水素および非妨害性置換基から選ばれ；および

R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は独立して、非妨害性置換基から選ばれる]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

20

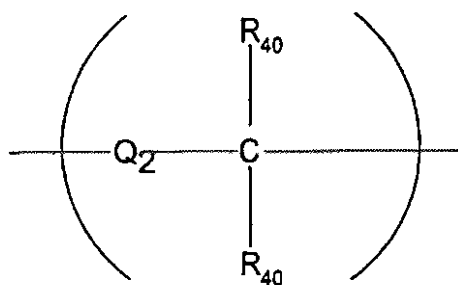
【請求項2】

R_2 が、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-O-$ ($(C_1 - C_3)$ アルキル)、 $-S-$ ($(C_1 - C_3)$ アルキル)、 $-(C_3 - C_4)$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ または $-SO_3$ である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_4 に関して、N-ヒドロキシ官能性アミドリinker基 $-(L_h)-$ 、または酸リンカー $-(L_a)-$ 、またはアシルアミノ酸リンカー $-(L_c)-$ が式：

【化7】



30

[ここで、 Q_2 は、基 $-(CH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ および $-S-$ から選ばれ、各 R_{40} は独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、 $(C_1 - C_8)$ アルカリール、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アラルキルおよびハロから選ばれる]

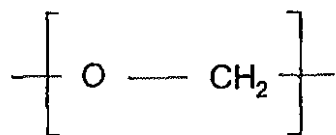
40

で示される基から選ばれる請求項1に記載の化合物。

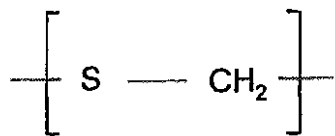
【請求項4】

R_4 に関して、N-ヒドロキシ官能性アミドリinker基 $-(L_h)-$ 、または酸リンカー $-(L_a)-$ 、またはアシルアミノ酸リンカー $-(L_c)-$ が、

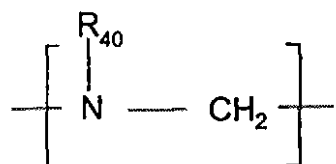
【化 8】



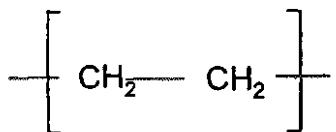
,



,



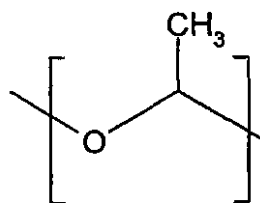
,



10

20

または



,

[式中、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} および R_{43} は独立して水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルから 30
選ばれる]

から独立して選ばれる 2 価の基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

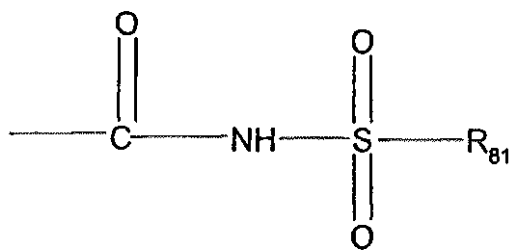
R_4 が、 $-(\text{L}_a)-$ (酸性基) で示される基であって、ここで (酸性基) が、

$-\text{COOH}$

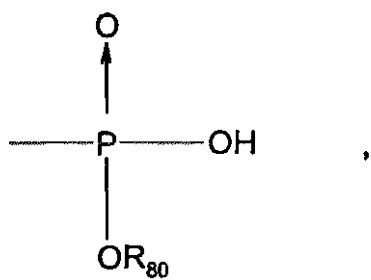
$-\text{5-テトラゾリル}$ 、

$-\text{SO}_3\text{H}$ 、

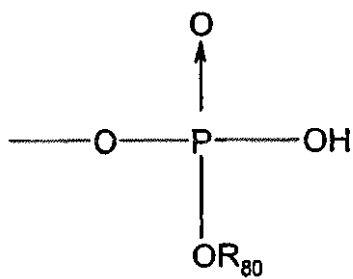
【化 9】



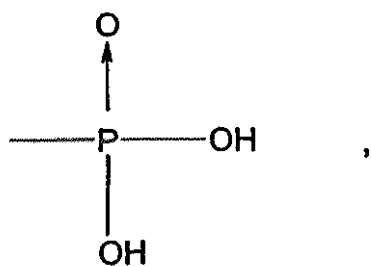
10



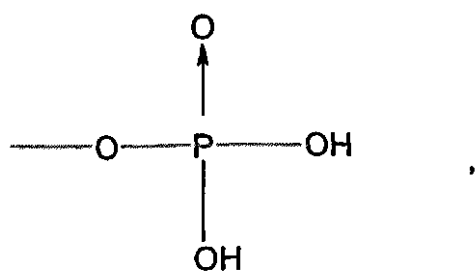
20



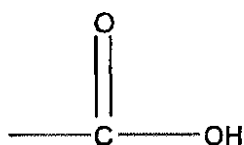
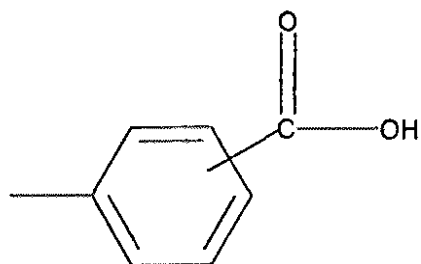
30



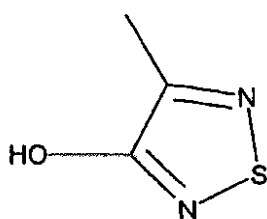
40



【化 1 0】



10



または

20

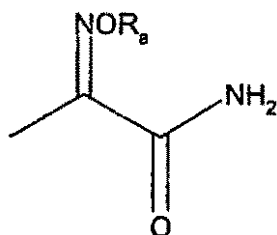
〔式中、 R_{80} は金属または $C_1 - C_8$ アルキルであり、 R_{81} は有機置換基または $-CF_3$ である〕

から選ばれる請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_3 に関して、 Z が式：

【化 1 1】



30

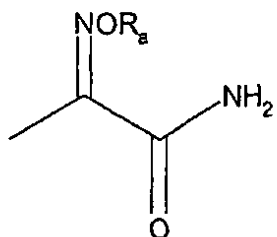
で示される基であり、連結基 $-(L_3)-$ が結合であり、および R_a が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニルまたはベンジルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 に関して、 Z が式：

40

【化 1 2】



で示される基であり、連結基 $-(L_3)-$ が結合であり、および R_a が水素である請求項 50

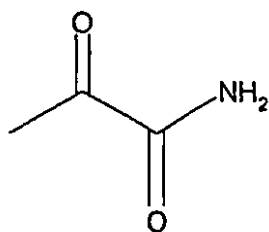
50

1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₃ に関して、Z が式：

【化 1 3】



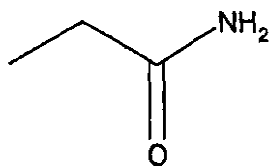
10

で示される基であり、連結基－(L₃)－が結合である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R₃ に関して、Z が式：

【化 1 4】



20

で示される基であり、連結基－(L₃)－が結合である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₆、R₇、R₈ または R₉ に関して、非妨害性置換基が独立して、水素、(C₁－C₈) アルキル、(C₂－C₈) アルケニル、(C₂－C₈) アルキニル、(C₇－C₁₂) アラルキル、(C₇－C₁₂) アルカリール、(C₃－C₈) シクロアルキル、(C₃－C₈) シクロアルケニル、フェニル、トルイル、キシレニル、ビフェニル、(C₁－C₈) アルコキシ、(C₂－C₈) アルケニルオキシ、(C₂－C₈) アルキニルオキシ、(C₂－C₁₂) アルコキシアルキル、(C₂－C₁₂) アルコキシアルキルオキシ、(C₂－C₁₂) アルキルカルボニル、(C₂－C₁₂) アルキルカルボニルアミノ、(C₂－C₁₂) アルコキシアミノ、(C₂－C₁₂) アルコキシアミノカルボニル、(C₁－C₁₂) アルキルアミノ、(C₁－C₆) アルキルチオ、(C₂－C₁₂) アルキルチオカルボニル、(C₁－C₈) アルキルスルフィニル、(C₁－C₈) アルキルスルホニル、(C₂－C₈) ハロアルコキシ、(C₁－C₈) ハロアルキルスルホニル、(C₂－C₈) ハロアルキル、(C₁－C₈) ヒドロキシアルキル、－C(O)O(C₁－C₈ アルキル)、－(CH₂)_n－O－(C₁－C₈ アルキル)、ベンジルオキシ、フェノキシ、フェニルチオ、－(CONHSO₂R)、－CHO、アミノ、アミジノ、ブロモ、カルバミル、カルボキシル、カルボアルコキシ、－(CH₂)_n－CO₂H、クロロ、シアノ、シアノグアニジニル、フルオロ、グアニジノ、ヒドラジド(hydrazide)、ヒドラジノ、ヒドラジド(hydrazido)、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ヨード、ニトロ、ホスホノ、－SO₃H、チオアセタール、チオカルボニルおよびカルボニル(ここで、n は 1～8 であり、R は (C₁－C₄) アルキル、フェニルまたは (C₇－C₁₂) アリールである) から選ばれる請求項 1 に記載の化合物。

30

40

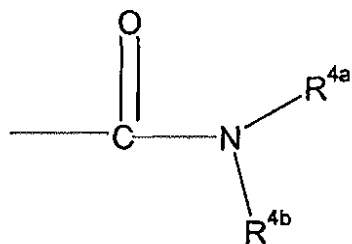
【請求項 11】

R₃ に関して、2 価の連結基－(L₃)－が結合である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R₄ が－(L_c)－(N-ヒドロキシ官能性アミド基)で示される基であり、(N-ヒドロキシ官能性アミド基)が

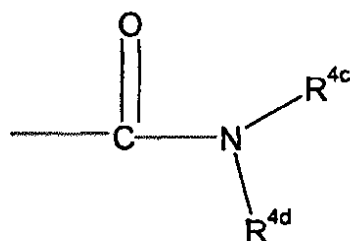
【化 1 5】



であり、 R^{4a} が独立して、水素、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびアリールオキシから選ばれ、 R^{4b} が独立して、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびアリールから選ばれる請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 1 3】

R_4 が $-(L_c)-$ (アシルアミノ酸基) で示される基であり、(アシルアミノ酸基) が【化 1 6】



20

であり、 R^{4c} が H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリールおよびアリールから選ばれ； NR^{4d} が、アミノ酸のアミノ基の一部である窒素原子を有する天然または非天然アミノ酸のアミノ酸残基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R_4 が $-(L_a)-$ (酸性基) であり、(酸性基) が $-COOH$ 、 $-COONa$ および $-COOK$ から選ばれる請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 1 5】

炎症性疾患に苦しむヒトの治療方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、以下から選ばれる、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む方法：

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-エチル-1-ベンジル-1 H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸・メチルエステル・ヘミ水和物；

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-エチル-1-ベンジル-1 H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸；

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-シクロヘキシルメチル-1 H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸・メチルエステル； 40

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-シクロヘキシルメチル-1 H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸；

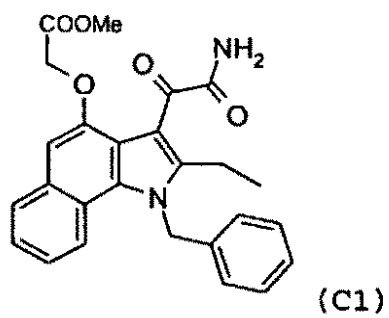
2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-[3-(4-フルオロフェニル)ベンジル]-1 H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸・メチルエステル；および

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-[3-(4-フルオロフェニル)ベンジル]-1 H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸。

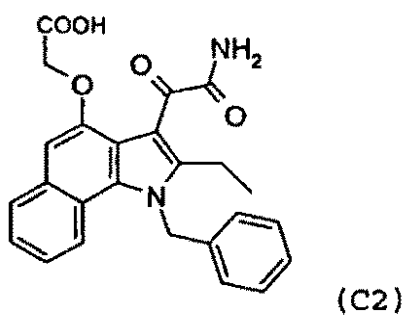
【請求項 1 6】

式 (C 1)、(C 2)、(C 3)、(C 4)、(C 5) または (C 6) で示されるベンゾ 50

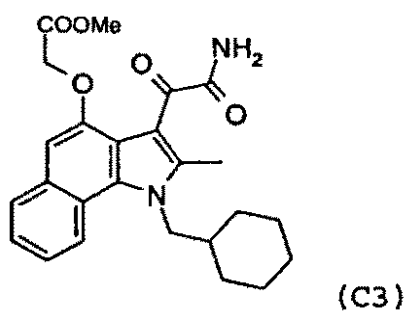
[f] インドール化合物：
【化 17】



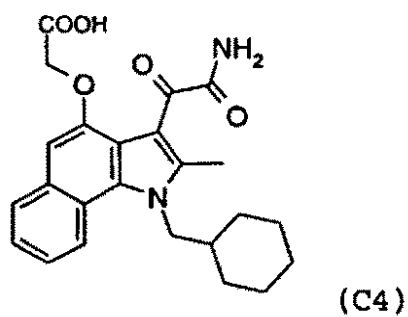
10



20

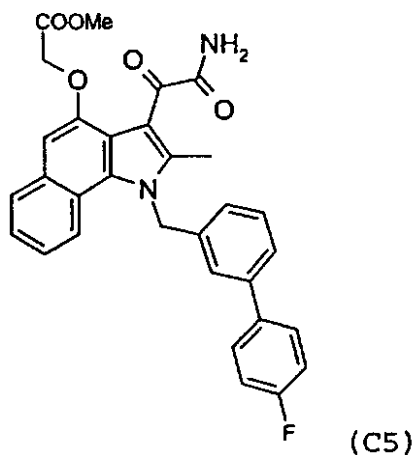


30



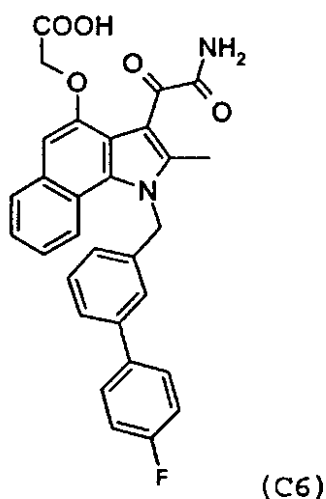
40

【化 18】



10

または



20

【請求項 17】

30

請求項 1 に記載のベンゾ [f] インドール化合物を医薬的に許容しうる担体または希釈剤とともに含有する医薬組成物。

【請求項 18】

s P L A₂ を治療有効量の請求項 1 に記載のベンゾ [f] インドール化合物と接触させることを含む s P L A₂ 媒介性の脂肪酸の遊離を阻害する方法。

【請求項 19】

炎症性疾患の病理学的作用を軽減するための、ヒトを含む哺乳動物を治療するための方法であって、該哺乳動物に治療有効量の請求項 1 に記載のベンゾ [f] インドール化合物を投与することを含む方法。

【請求項 20】

40

炎症性疾患の治療および／または改善に有用な請求項 1 に記載の化合物または治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬製剤。

【請求項 21】

s P L A₂ 媒介性の脂肪酸の遊離を阻害するのに有用な請求項 1 に記載の化合物または治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬製剤。

【請求項 22】

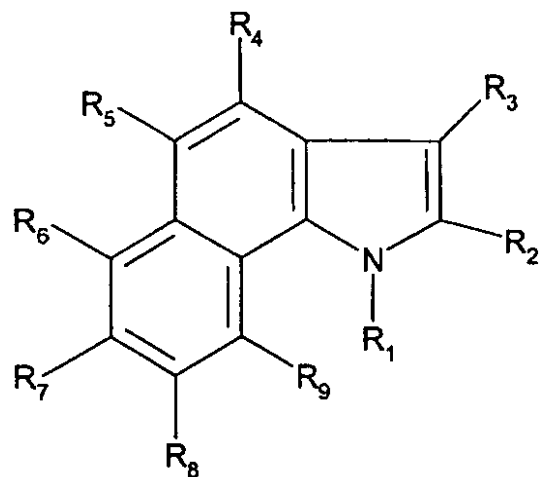
炎症性疾患の治療のための医薬の製造のための、治療有効量の請求項 1 に記載の s P L A₂ インヒビター化合物またはその混合物を含む医薬組成物の使用。

【請求項 23】

治療有効量の一般式 (I) :

50

【化 19】



(I)

10

[式中、R₁ は、(a)、(b) および (c) の群から選ばれ；
ここで、

(a) は、C₂ - C₂₀ アルキル、C₂ - C₂₀ ハロアルキル、C₂ - C₂₀ アルケニル、
C₂ - C₂₀ アルキニル、炭素環式基またはヘテロ環式基である；または 20

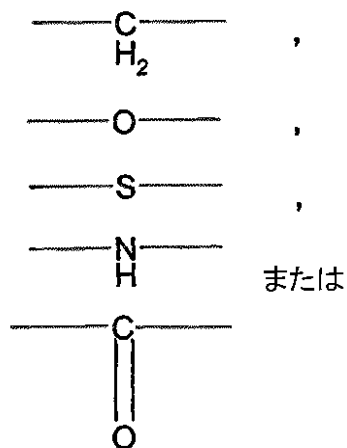
(b) は、1つまたはそれ以上の独立して選ばれる非妨害性置換基で置換された (a) の
一員である；または

(c) は、-(L)-R₈₀ 基であり、ここで、-(L)- は、炭素、水素、酸素、窒素
およびイオウから選ばれる原子数 1 ~ 12 の二価の連結基であり (-(L)- における原
子の組合せは、(i) 炭素および水素のみ、(ii) イオウのみ、(iii) 酸素のみ、(iv)
窒素および水素のみ、(v) 炭素、水素およびイオウのみ、および (vi) 炭素、
水素および酸素のみ、から選ばれる)、R₈₀ は (a) または (b) から選ばれる基であ
る；

R₂ は、水素、または 1 ~ 10 の水素でない原子および必要な任意の数の水素原子を含む
基であり； 30

R₃ は -(L₃)-Z であり、ここで -(L₃)- は、

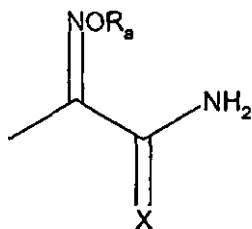
【化 20】



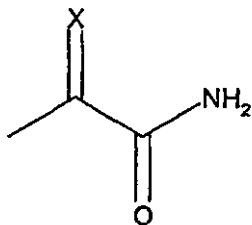
40

から選ばれる結合または 2 価の基から選ばれる 2 価の連結基であり、Z は、式

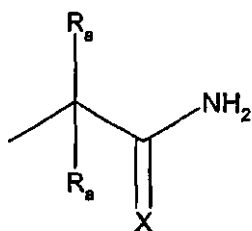
【化 2 1】



または



または

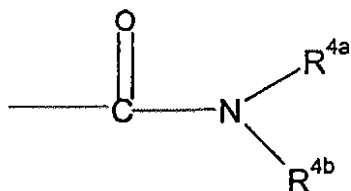


(ここで X は、酸素またはイオウであり、 R_a は独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルカリール、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、アラルキルおよび $-CN$ から選ばれる)

で示されるオキシムアミドまたはオキシムチオアミド基から選ばれ；

R_4 は、水素、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{4b}$ または $-(L_a)-$ (酸性基) で示される基であり、ここで $-(L_a)-$ は、1～8 の酸リンカー長を有する酸リンカーであるか、または $-(L_h)-$ (N-ヒドロキシ官能性アミド基) で示される基であって、ここで $-(L_h)-$ は、1～8 の N-ヒドロキシ官能性アミドリンカー長を有する N-ヒドロキシ官能性アミドリンカーであり；ここで N-ヒドロキシ官能性アミド基は、

【化 2 2】



で示され、ここで、 R^{4a} は、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびアリールオキシから選ばれ、 R^{4b} は水素、または $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、 $(C_7 - C_{14})$ アラルキル、 $C_7 - C_{14}$ アルカリール、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシアルキルおよびハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アミノ、カルボニルおよび $-CN$ で置換されたそれらの基から選ばれる有機置換基であるか；または

R_4 は、 $-(L_c)-$ (アシルアミノ酸基) で示される基であり、ここで「アシルアミ

10

20

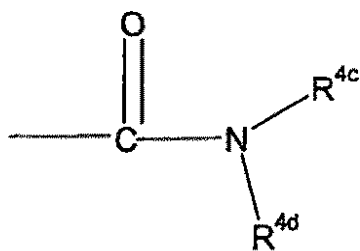
30

40

50

ノ酸基」は、式：

【化 2 3】



10

で示され、ここで R^{4c} は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリールおよびアリール、 $-CF_3$ から選ばれ、 NR^{4d} は、アミノ酸のアミノ基の一部である窒素原子を有する天然または非天然アミノ酸のアミノ酸残基であり；

R₅ は、水素および非妨害性置換基から選ばれ；および

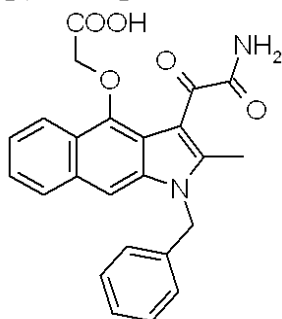
R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は独立して、非妨害性置換基から選ばれる]

で示されるベンゾ [f] インドール化合物またはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む炎症性疾患の治療または予防のための医薬の製造方法。

【請求項 24】

治療有効量の式 (C 1)、(C 2)、(C 3)、(C 4)、(C 5)、(C 6)、(C 7 20)、(C 8) または (C 9) または (C 10)

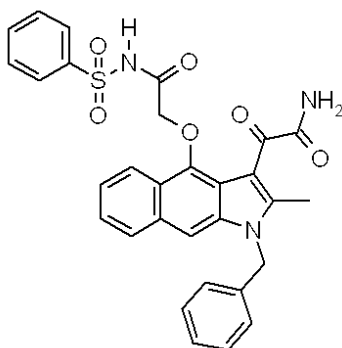
【化 2 4】



30

(C 1)

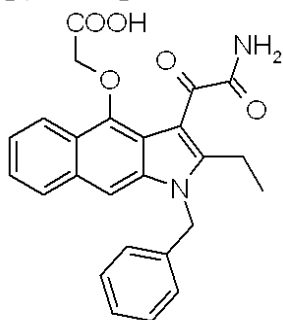
【化 2 5】



40

(C 2)

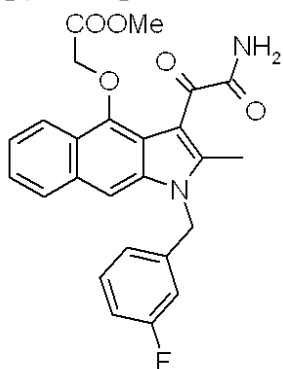
【化 2 6】



10

(C 3)

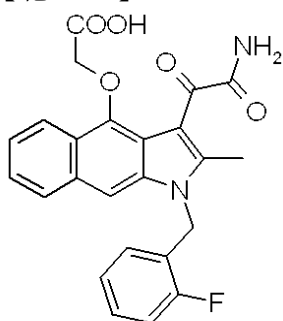
【化 2 7】



20

(C 4)

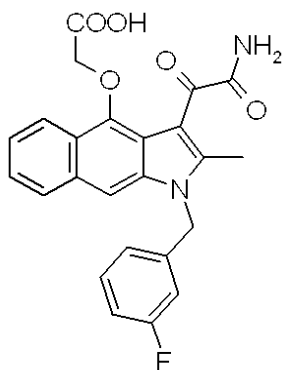
【化 2 8】



30

(C 5)

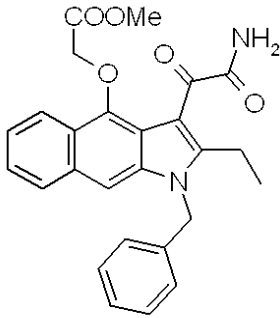
【化 2 9】



40

(C 6)

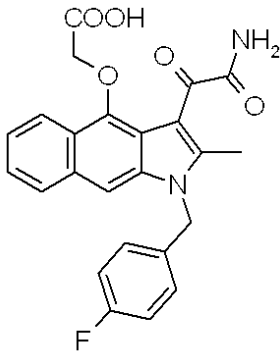
【化 3 0】



10

(C 7)

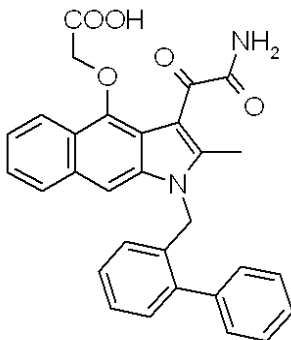
【化 3 1】



20

(C 8)

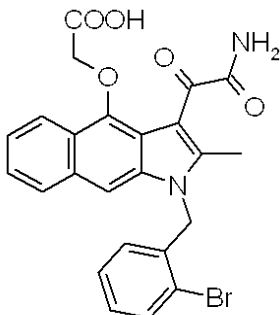
【化 3 2】



30

(C 9) または

【化 3 3】



40

(C 1 0)

で示されるベンズ [f] インドール化合物を投与することを含む炎症性疾患の治療または予防のための医薬の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、炎症性疾患に有用な新規なベンゾ[f]インドール化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト非膵臓性分泌型ホスホリパーゼA₂（以下、「sPLA₂」と呼ぶ）の構造および物理的な性質が、以下の2つの刊行物において十分に記載されている（Seilhamer, Jeffrey J.; Pruzanski, Waldemar; Vadas Peter, Plant, Shelley; Miller; Judy A.; Kloss, Jean; およびJohnson, Lorink. による「Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A₂ Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid」, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, 4月5日発行, pp. 5335-5338, 1989; 並びに、Kramer, Ruth M.; Hession, Catherine; Johansen, Berit; Hayes, Gretchen; McGray, Paula; Chow, E. Pingchang; Tizard, Richard; およびPepinsky, R. Blakeによる「Structure and Properties of a Human Nonpancreatic Phospholipase A₂」, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, 4月5日発行, pp. 5768-5775, 1989（これらは全体を参考文献として本発明に援用される））。 10 20

【0003】

sPLA₂は、膜リン脂質を加水分解するアラキドン酸カスケードの律速酵素であると考えられている。従って、sPLA₂媒介性の脂肪酸（たとえば、アラキドン酸）の遊離を阻害する化合物を開発することが重要である。該化合物は、敗血症または関節リウマチなどのsPLA₂の過剰産生によって誘発されたりおよび／または維持される病気の一般的な治療において価値があるであろう。

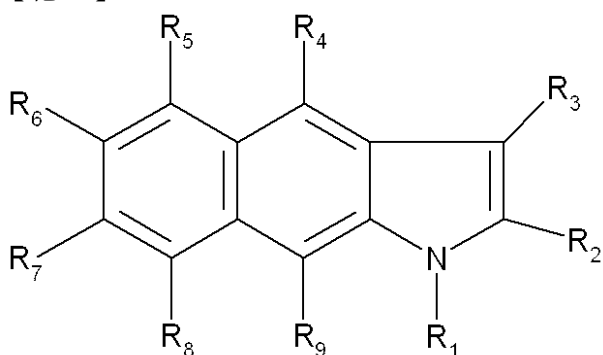
sPLA₂誘発性疾患の治療のための新規な化合物を開発することが望まれる。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、炎症性疾患の治療または予防に有用な、一般式（I）： 30

【化1】



40

（I）

〔式中、R₁は、（a）、（b）および（c）の群から選ばれ；

ここで、

（a）は、C₂-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀ハロアルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、炭素環式基またはヘテロ環式基である；または

（b）は、1つまたはそれ以上の独立して選ばれる非妨害性置換基で置換された（a）の一員である；または

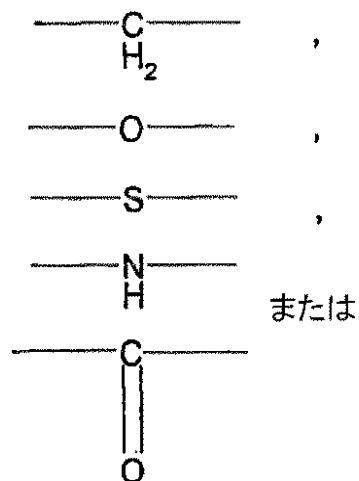
（c）は、-（L）-R₈₀基であり、ここで、-（L）-は、炭素、水素、酸素、窒素およびイオウから選ばれる原子数1~12の二価の連結基であり（-（L）-における原 50

子の組合せは、(i) 炭素および水素のみ、(ii) イオウのみ、(iii) 酸素のみ、(iv) 窒素および水素のみ、(v) 炭素、水素およびイオウのみ、および(vi) 炭素、水素および酸素のみ、から選ばれる)、 R_{80} は(a) または(b) から選ばれる基である；

R_2 は、水素、または1～10の水素でない原子および必要な任意の数の水素原子を含む基であり；

R_3 は $-(L_3)-Z$ であり、ここで $-(L_3)-$ は、

【化2】

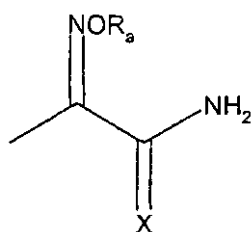


10

20

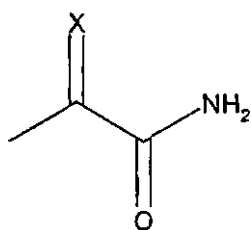
から選ばれる結合または2価の基から選ばれる2価の連結基であり、Zは、式

【化3】



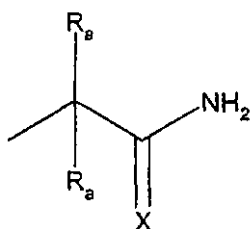
30

または



40

または



(ここでXは、酸素またはイオウであり、 R_a は独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、

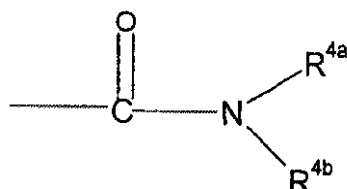
50

アリール、 $C_1 - C_8$ アルカリール、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、アラルキルおよび $-CN$ から選ばれる)

で示されるオキシムアミドまたはオキシムチオアミド基から選ばれ;

R_4 は、水素、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{4b}$ または $-(L_a)-$ (酸性基) で示される基であり、ここで $-(L_a)-$ は、1~8 の酸リンカー長を有する酸リンカーであるか、または $-(L_h)-$ (N-ヒドロキシ官能性アミド基) で示される基であって、ここで $-(L_h)-$ は、1~8 の N-ヒドロキシ官能性アミドリinker長を有する N-ヒドロキシ官能性アミドリinkerであり; ここで N-ヒドロキシ官能性アミド基は、

【化 4】



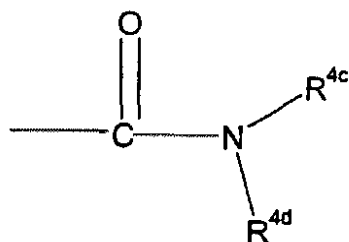
10

で示され、ここで、 R^{4a} は、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびアリールオキシから選ばれ、 R^{4b} は水素、または $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、 $(C_7 - C_{14})$ アラルキル、 $C_7 - C_{14}$ アルカリール、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコシアルキルおよびハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アミノ、カルボニルおよび $-CN$ で置換されたそれらの基から選ばれる有機置換基であるか;

20

または
 R_4 は、 $-(L_c)-$ (アシルアミノ酸基) で示される基であり、ここで「アシルアミノ酸基」は、式:

【化 5】



30

で示され、ここで R^{4c} は、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリールおよびアリール、 $-CF_3$ から選ばれ、 NR^{4d} は、アミノ酸のアミノ基の一部である窒素原子を有する天然または非天然アミノ酸のアミノ酸残基であり;

R_5 は、水素および非妨害性置換基から選ばれ;

R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は独立して、非妨害性置換基から選ばれる]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

40

【0005】

本発明は、哺乳動物 $sPLA_2$ のインヒビターとして強力で選択的な効果を有する式 (I) で示される新規なベンゾ [f] インドール化合物を提供する。

本発明はさらに、炎症性疾患の治療および/または予防に有用な式 (I) で示される新規なベンゾ [f] インドール化合物の使用に関する。

本発明はさらに、哺乳類の $sPLA_2$ 媒介性の脂肪酸の遊離を阻害するための式 (I) で示される新規なベンゾ [f] インドール化合物の使用に関する。

本発明はさらに、本発明のベンゾ [f] インドール化合物のいずれかを含有する医薬組成物を提供する。

本発明はさらに、敗血症の治療または予防のための式 (I) で示される化合物および担体

50

または希釈剤を含む製剤の使用に関する。

本発明は、炎症性疾患の治療用医薬の製造のための治療有効量の式 (I) で示される $sPLA_2$ インヒビター化合物およびその混合物を含む医薬組成物の使用に関する。

【0006】

I. 定義：

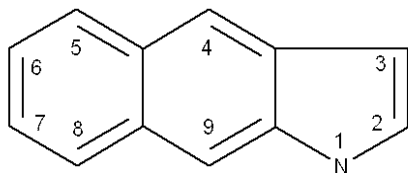
用語、「哺乳動物の」および「哺乳動物」には、ヒトおよび家畜四肢動物が含まれる。

用語「炎症性疾患」は、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症性ショック、成人型呼吸窮迫症候群、腭炎、外傷誘発性ショック、喘息、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、嚢胞性線維症、発作、急性気管支炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、変形性関節症、痛風、脊椎関節症 (spondylarthropathris)、硬直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節症、腸疾患性脊椎炎 (enteropathic spondylitis)、若年性関節症または若年性硬直性脊椎炎、応答性 (Reactive) 関節症、感染性または感染後関節炎、淋菌性関節症、結核菌性関節症、ウィルス性関節症、真菌性関節症、梅毒性関節症、ライム病、「脈管炎症候群 (vasculitis syndromes)」に関連する関節症、結節性多発性動脈炎、過敏性脈管炎、Luegenec肉芽腫症、リウマチ症多発筋痛症 (polymyalgic rheumatism)、関節細胞性動脈炎 (joint cell arteritis)、カルシウム結晶沈着性関節炎、偽痛風 (pseudogout)、非関節性リウマチ、滑液包炎、腱滑膜炎 (tenosynovitis)、外上顆炎 (テニス肘 (tennis elbow))、手根管症候群、反復的使用過多損傷 (repetitive use injury) (タイピング (typing))、種々の形態の関節炎、神経障害性関節疾患 (Charcotおよび関節 (Charcot and joint))、関節血症 (hemarthrosis (hemarthrosic))、ヘノッホーシェンライン紫斑病、肥大性骨関節症、多中心性細網組織球症、特定の疾患に関連する関節炎、サルコイローシス (sarcoidosis)、ヘモクロマトーシス、鎌状赤血球病および他の異常血色素症、高リポタンパク質血症、低ガンマグロブリン血症、上皮小体機能亢進症、先端巨大症、家族性地中海熱、ベーチェット病 (Behcet's Disease)、全身性紅斑性狼瘡、または再発性多発性軟骨炎のような疾患、ならびに、式 (I) で示される化合物を治療上有効な量で、 $sPLA_2$ が媒介する脂肪酸遊離を阻害するに十分な量で、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与し、それによりアラキドン酸カスケードおよびその有害産物を阻害もしくは予防することを含む、関連する疾患を意味する。

【0007】

本明細書に用いられる用語「ベンゾ [f] インドール」または「ベンゾ [f] インドール核」は、式 (X)：

【化6】



を有する核 (番号付けされた位置を有する) を意味する。

【0008】

本発明のベンゾ [f] インドール化合物には、以下の特定の定義を有する用語を用いる。

【0009】

それ自体または他の置換基の一部としての用語「アルキル」は、特に定義しない限り、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、 n -ペンチルおよび n -ヘキシルなどの直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。

単独でまたは他の用語を組み合わせて用いられる用語「アルケニル」は、直鎖または分枝

10

20

30

40

50

鎖の 1 価の指定された範囲の数の炭素原子を有する炭化水素基を意味し、ビニル、プロペニル、クロトニル、イソペンチルおよび種々のブテニル異性体などの基に代表される。

用語、「ヒドロカルビル (hydrocarbonyl)」は、炭素及び水素のみを含有する有機基を意味する。

用語、「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0010】

用語、ヘテロ環式基は、単環式または多環式の、飽和または不飽和の、置換されたまたは置換されていない、窒素、酸素または硫黄から選ばれるヘテロ原子を 1～3 個含有する、5～14 環原子のヘテロ環式核から導かれる基を意味する。典型的なヘテロ環式基は、ピロリル、ピロロジニル (pyrrolodiny l)、ピペリジニル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、フェニルイミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾ (b) チオフェニル、カルバゾリル、ノルハルマニル (norharmany l)、アザベンゾ (b) チオフェニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、インダゾリル、イミダゾ (1, 2-A) ピリジニル、ベンゾトリアゾリル、アントラニリル、1, 2-ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ピリジニル、ジピリジニル、フェニルピリジニル、ベンジルピリジニル、ピリミジニル、フェニルピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、キノリニル、フタラジニル (phthalaziny l)、キナゾリニル (quinazolinyl)、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサカニル (oxacany l)、1, 3-ジオキソラニル (dioxolany l)、1, 3-ジオキサニル (dioxany l)、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロチオフェニル、ペンタメチレンスルファジニル (pentamethylenesulfady l)、1, 3-ジチアニル、1, 4-ジチアニル、1, 4-チオキサニル、アゼチジニル、ヘキサメチレンイミニウム、ヘプタメチレンイミニウム、ピペラジニルおよびキノキサリニルである。

10

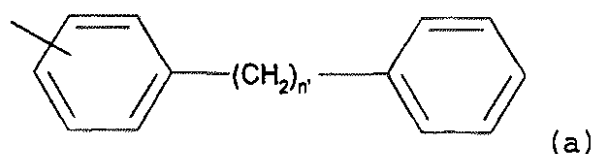
20

30

【0011】

用語、「炭素環式基」は、飽和または不飽和の、置換されたまたは置換されていない、(水素以外の) 環形成原子が炭素原子のみである 5～14 員の有機核から導かれる基を意味する。典型的な炭素環式基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ベンジル、スピロ [5, 5] ウンデカニル、ナフチル、ノルボルナニル (norbornany l)、ビスシクロヘプタジエニル、トルイル、キシレニル、インデニル、スチルベニル (stilbenyl)、テルフェニルイル、ジフェニルエチレニル、フェニル-シクロヘキセニル、アセナフチレニル (acenaphthyleny l) およびアントラセニル、ビフェニル、ジベンジルイル (dibenzylly l) および以下の式 (a) :

【化 7】



40

(式中、 n' は 1～8 の数である)

により表される関連のジベンジルイル同族体である。

【0012】

用語、「非妨害性置換基 (non-interfering substituent)」とは、ベンゾ [f] インドール核の 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 および / または 8 位、ならびに他の核置換基上での置換に適した基 (式 I に関して後述するように)、ならびに上で定義したヘテロ環式基および炭素環式基上での置換に適した基を意味する。例示的な非妨害性基は、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_7 - C_{12}$) アラルキル、($C_7 - C_{12}$) アルカリール、($C_3 - C_8$

50

シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、フェニル、ベンジル、トルイル、キシレニル、ビフェニル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $(C_2 - C_8)$ アルケニルオキシ、 $(C_2 - C_8)$ アルキニルオキシ、 $(C_2 - C_{12})$ アルコキシアルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルコキシアルキルオキシ、 $(C_2 - C_{12})$ アルキルカルボニル、 $(C_2 - C_{12})$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_2 - C_{12})$ アルコシアミノ、 $(C_2 - C_{12})$ アルコシアミノカルボニル、 $(C_1 - C_{12})$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_2 - C_{12})$ アルキルチオカルボニル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルホニル、 $(C_2 - C_8)$ ハロアルコキシ、 $(C_1 - C_8)$ ハロアルキルスルホニル、 $(C_2 - C_8)$ ハロアルキル、 $(C_2 - C_8)$ ヒドロキシアルキル、 $-C(O)O(C_2 - C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n - O - (C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、ベンジルオキシ、フェノキシ、フェニルチオ、 $-(CONHSO_2 R)$ 、 $-CHO$ 、アミノ、アミジノ、ブロモ、カルバミル、カルボキシル、カルボアルコキシ、 $-(CH_2)_n - CO_2H$ 、クロロ、シアノ、シアノグアニジニル、フルオロ、グアニジノ、ヒドラジド(hydrazide)、ヒドラジノ、ヒドラジド(hydrazido)、ヒドロキシ、ヒドロシアミノ、ヨード、ニトロ、ホスホノ、 $-SO_3H$ 、チオアセタール、チオカルボニルおよびカルボニルである。ここで、 n は1~8、 R は $(C_1 - C_8)$ アルキルを表す。

10

【0013】

用語、「有機置換基」とは、酸素、窒素、イオウ、ハロゲンまたは他の元素を有する、または有さない、炭素および水素からなる一価の基を意味する。例示的な有機置換基は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、 $(C_7 - C_{14})$ アラルキル、 $(C_7 - C_{14})$ アルカリール、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシアルキル、ならびにハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $(C_2 - C_8)$ アルキル、アミノ、カルボニルおよび $-CN$ で置換されているこれらの基である。

20

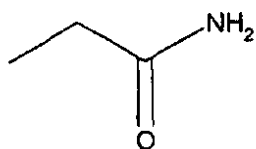
用語「置換基」は、1つまたはそれ以上の非妨害性置換基で置換された有機の基である。

【0014】

本明細書において用いられる「基(group)」、「ラジカル(radical)」または「フラグメント(fragment)」は同義であり、分子の結合または他のフラグメントに結合可能な分子の機能的集団またはフラグメントを表することを意図する。たとえば、アセトアミド基は、アセトアミドフラグメントまたはラジカルを示す。ベンゾ[f]インドール核に結合していない基、ラジカルまたはフラグメントの構造は、連結する結合のみとして最初の線を示すように引かれている。即ち、以下の基

30

【化8】



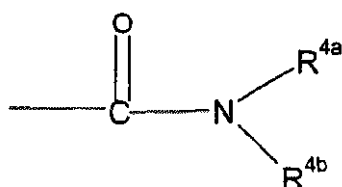
は、特に記載しない限り、プロパンアミドではなくアセトアミドラジカルを示している。

40

【0015】

用語「N-ヒドロキシ官能性アミド基」は次式で示される：

【化9】



50

[式中、 R^{4a} は、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびアリールオキシから選ばれ；および R^{4b} は、水素、または $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、 $(C_7 - C_{14})$ アラルキル、 $(C_7 - C_{14})$ アルカリール、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$ アルコシアルキルから選ばれる有機置換基およびそれらのハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アミノ、カルボニルおよび $-CN$ で置換された基である]

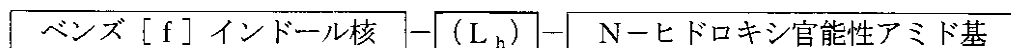
で示される。

【0016】

語句、「N-ヒドロキシ官能性アミドリンカー」とは、 $-(L_h)-$ で表される二価の連結基を意味し、これはベンゾ[f]インドール核の4位を

10

【化10】



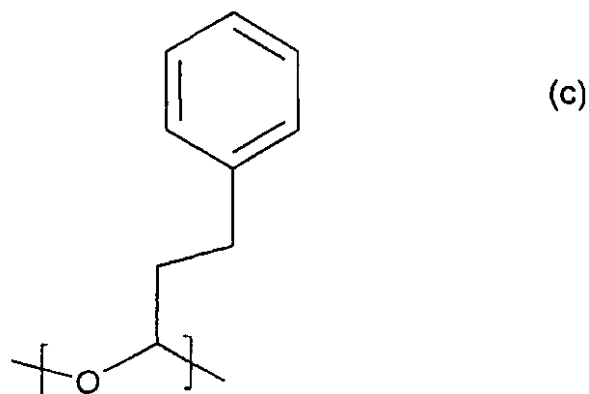
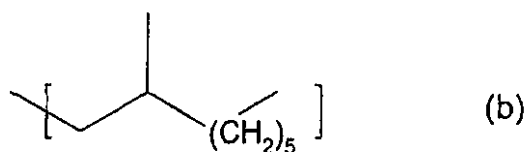
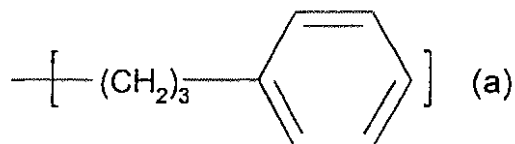
で表される関係で連結する機能を有する。

【0017】

語句、「N-ヒドロキシ官能性アミドリンカー長」とは、ベンゾ[f]インドール核の4位をN-ヒドロキシ官能性アミド基とつなぐ、最も短い鎖の連結基 $-(L_h)-$ における原子数（水素を除く）を意味する。 $-(L_h)-$ 中の炭素環式環の存在は、炭素環式環の直径の計算値にほぼ等しい原子数として数える。それゆえ、酸リンカー中のベンゼン環またはシクロヘキサン環は、 $-(L_h)-$ の長さの計算において2個の原子として数える。例示的なN-ヒドロキシ官能性アミドリンカー基は、式：

20

【化11】



30

40

[式中、基(a)、(b)および(c)は、それぞれ、5、7および2の酸リンカー長を有する]

により表される。

【0018】

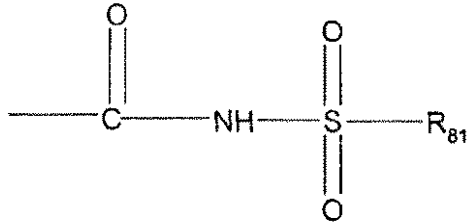
50

用語「（酸性基）」とは、適切な連結基（以下、「酸リンカー」と称する）を介して４位でベンゾ[f]インドール核に結合している場合にプロトンドナーとして働く、水素結合しうる有機基を意味する。（酸性基）の例は、以下の式：

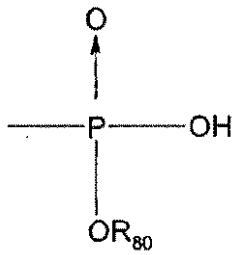
－５－テトラゾリル、

－SO₃H、

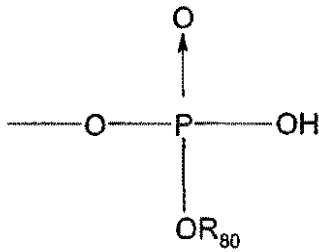
【化１２】



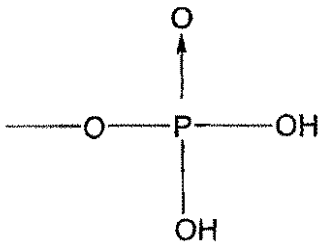
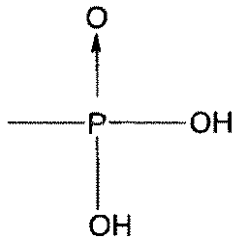
10



20

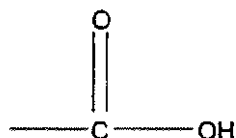
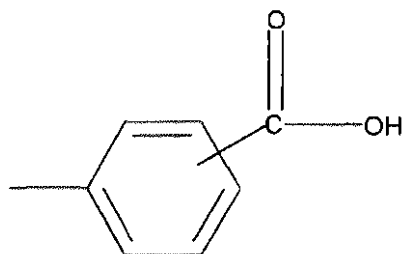


30

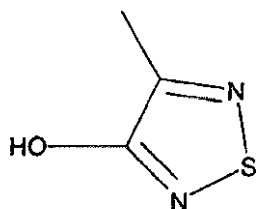


40

【化１３】



または



10

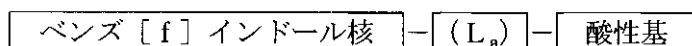
20

〔式中、 n は 1 ～ 8 であり、 R_{80} は金属または ($C_1 - C_8$) であり、 R_{81} は有機置換基または $-CF_3$ である〕である。

【0019】

語句、「酸リンカー」とは、 $-(L_a)-$ で表される二価の連結基を意味し、これはベンゾ[f]インドール核の 4 位を酸性基に一般的な関係：

【化 1 4】



30

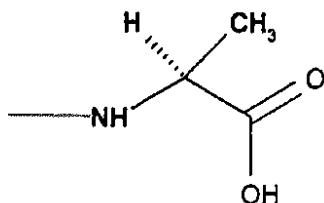
で表される関係で結合する機能を有する。

【0020】

語句、「酸リンカー長」とは、ベンゾ[f]インドール核の 4 位を酸性基とつなぐ、連結基 $-(L_a)-$ の最も短い鎖における原子数（水素を除く）を意味する。 $-(L_a)-$ 中の炭素環式環の存在は、炭素環式環の直径の計算値にほぼ等しい原子数として数える。それゆえ、酸リンカー中のベンゼン環またはシクロヘキサン環は、 $-(L_a)-$ の長さの計算において 2 個の原子として数える。例示的な酸リンカー基は、式：

【化 1 5】

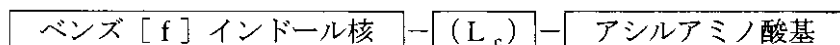
40



用語「アシルアミノ酸リンカー」は、 $-(L_c)-$ で示される 2 価のリンカー基を意味し、アシルアミノ酸基をベンゾ [f] インドール核の 4 位に連結する機能を有し、一般には以下のような関係にある：

10

【化 1 8】

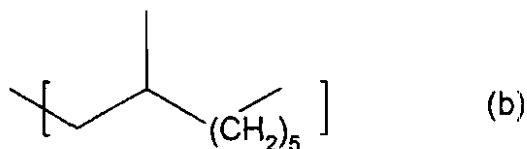
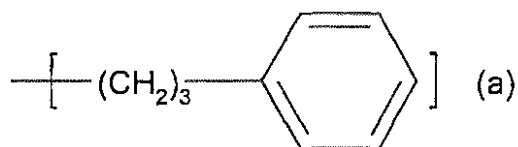


【0 0 2 3】

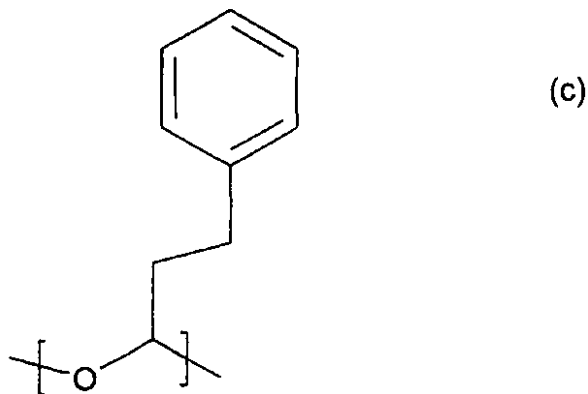
用語「アシルアミノ酸リンカー長」は、ベンゾ [f] インドール核の 4 位とアシルアミノ酸基とを連結するリンカー基 $-(L_c)-$ の最も短い鎖の（水素を除く）原子の数を意味する。 $-(L_c)-$ における炭素環の存在は、その炭素環の計算された直径に近い原子の数として数える。即ち、 $-(L_c)-$ の長さを計算する際、酸リンカーにおけるベンゼンまたはシクロヘキサン環は 2 原子として数える。「アシルアミノ酸リンカー基」の例としては、以下のものが含まれる：

20

【化 1 9】



30



40

〔式中、基 (a)、(b) および (c) は、それぞれ酸リンカー長 5、7 および 2 を有する〕。

【0 0 2 4】

用語、「アミン」には、第 1 級、第 2 級および第 3 級アミンが含まれる。

用語、「哺乳動物の」および「哺乳動物」には、ヒトおよび家畜化四肢動物が含まれる。

用語、「1 個または 2 個の炭素原子のアルキレン鎖」は、二価の基、 $-CH_2-CH_2-$

50

および $-\text{CH}_2-$ を意味する。

【0025】

用語、「1～10個の水素ではない原子を含有する基」は、ベンゾ[f]インドール核の2位に置換基を形成する比較的小さい基を意味し、この基は水素以外の原子のみを含有していてもよいし、あるいは水素以外の原子および水素以外の原子の置換されていない結合価を満たすために必要とされる水素原子を含んでいてよい〔たとえば、(i) 4個を超えない水素以外の原子を含有し、水素が存在しない基（たとえば、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_3$ ；ならびに(ii) 4個未満の水素以外の基を含有する水素原子を有する基（たとえば、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ および $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）〕。

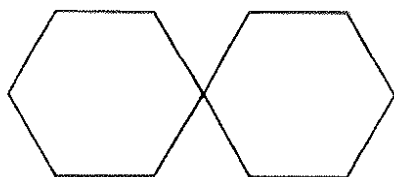
【0026】

用語、「オキシムアミド」は、基、 $-\text{C}(=\text{NOR})-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ を意味する。

用語、「チオオキシムアミド」は、基、 $-\text{C}(=\text{NOR})-\text{C}(\text{S})-\text{NH}_2$ を意味する。

用語、「スピロ[5.5]ウンデカニル」は、式：

【化20】



により表される基を意味する。

【0027】

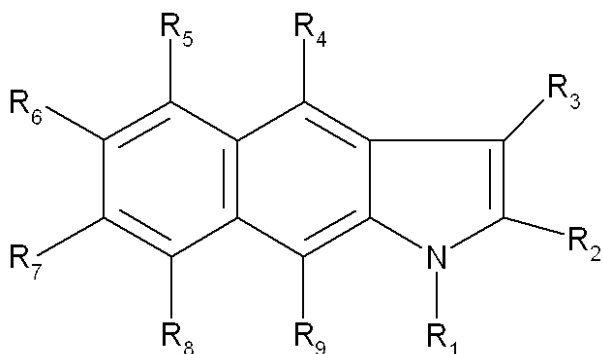
II. 本発明のベンゾ[f]インドール化合物：

本発明は、sPLA₂インヒビターとして有用な、炎症性疾患にともなう炎症の治療および／または予防のための新規なクラスのベンゾ[f]インドール化合物を提供する。本発明のクラスのベンゾ[f]インドール化合物のサブクラスとしては、ベンゾ[f]インドールオキシ酸誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-オキシムアミドオキシ酸誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-アセトアミドオキシ酸誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-グリオキシルアミド-N-ヒドロキシ官能性アミド誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-オキシムアミド-N-ヒドロキシ官能性アミド誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-アセトアミドヒドロキシ官能性アミド誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-グリオキシルアミドアシルアミノ酸誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-オキシムアミドアシルアミノ酸誘導体、ベンゾ[f]インドール-3-アセトアミドアシルアミノ酸誘導体が挙げられる。

【0028】

本発明の化合物は、一般式(I)：

【化21】



(I)

[式中、 R_1 は、(a)、(b) および (c) の群から選ばれ；

ここで、

(a) は、 $C_2 - C_{20}$ アルキル、 $C_2 - C_{20}$ ハロアルキル、 $C_2 - C_{20}$ アルケニル、 $C_2 - C_{20}$ アルキニル、炭素環式基またはヘテロ環式基である；または

(b) は、1つまたはそれ以上の独立して選ばれる非妨害性置換基で置換された (a) の一員である；または

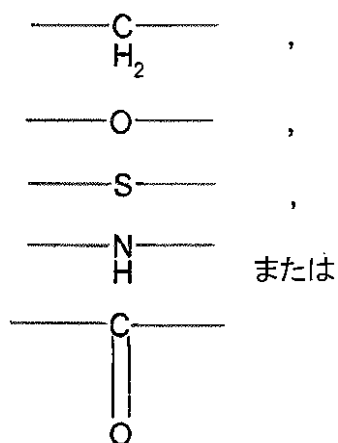
(c) は、 $-(L)-R_{80}$ 基であり、ここで、 $-(L)-$ は、炭素、水素、酸素、窒素およびイオウから選ばれる原子数 1～12 の二価の連結基であり ($-(L)-$ における原子の組合せは、(i) 炭素および水素のみ、(ii) イオウのみ、(iii) 酸素のみ、(iv) 窒素および水素のみ、(v) 炭素、水素およびイオウのみ、および (vi) 炭素、水素および酸素のみ、から選ばれる)、 R_{80} は (a) または (b) から選ばれる基である；

10

R_2 は、水素、または 1～10 の水素でない原子および必要な任意の数の水素原子を含む基であり；

R_3 は $-(L_3)-Z$ であり、ここで $-(L_3)-$ は、

【化 2 2】

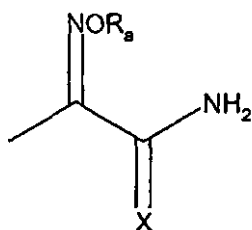


20

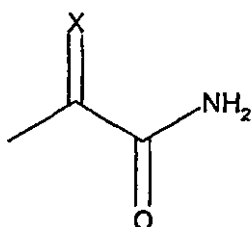
30

から選ばれる結合または 2 価の基から選ばれる 2 価の連結基であり、Z は、式

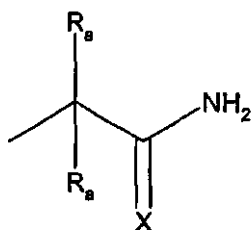
【化 2 3】



または



または



10

20

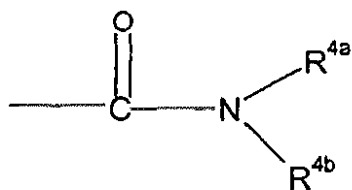
(ここでXは、酸素またはイオウであり、 R_a は独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルカリール、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、アラルキルおよび-CNから選ばれる)

で示されるオキシムアミドまたはオキシムチオアミド基から選ばれ;

R_4 は、水素、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{4b}$ または $-(L_a)-$ (酸性基)で示される基であり、ここで $-(L_a)-$ は、1~8の酸リンカー長を有する酸リンカーであるか、または $-(L_h)-$ (N-ヒドロキシ官能性アミド基)で示される基であって、ここで $-(L_h)-$ は、1~8のN-ヒドロキシ官能性アミドリinker長を有するN-ヒドロキシ官能性アミドリinkerであり;ここでN-ヒドロキシ官能性アミド基は、

30

【化24】



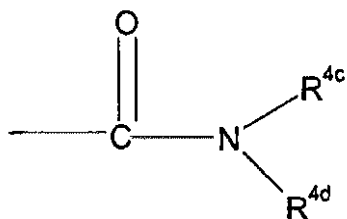
40

で示され、ここで、 R^{4a} は、OH、($C_1 - C_6$)アルコキシおよびアリールオキシから選ばれ、 R^{4b} は水素、または($C_1 - C_8$)アルキル、アリール、($C_7 - C_{14}$)アラルキル、 $C_7 - C_{14}$ アルカリール、($C_3 - C_8$)シクロアルキル、($C_1 - C_8$)アルコキシアルキルおよびハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、($C_1 - C_8$)アルキル、アミノ、カルボニルおよび-CNで置換されたそれらの基から選ばれる有機置換基であるか;または

R_4 は、 $-(L_c)-$ (アシルアミノ酸基)で示される基であり、ここで「アシルアミノ酸基」は、式:

50

【化 2 5】



で示され、ここで R^{4c} は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリールおよびアリール、 $-CF_3$ から選ばれ、 NR^{4d} は、アミノ酸のアミノ基の一部である窒素原子を有する天然または非天然アミノ酸のアミノ酸残基であり；

R_5 は、水素および非妨害性置換基から選ばれ；

R_6 は、複数または単数の独立して選ばれる非妨害性置換基である]

で示され、その医薬的に許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを包含する。

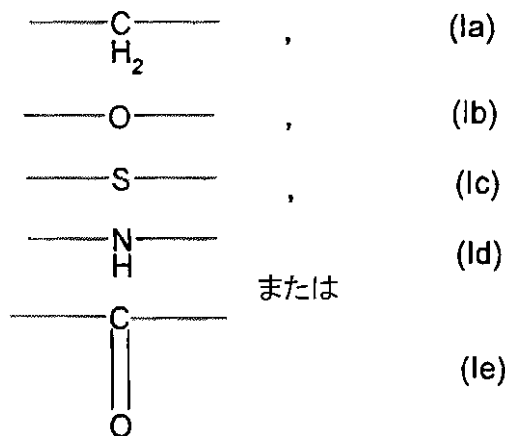
【0029】

式 (I) で示される化合物の好ましいサブグループ：

好ましい R_1 置換基：

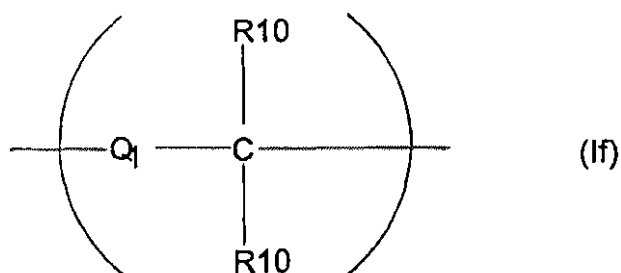
式 (I) で示される化合物の好ましいサブクラスは、 R_1 についての二価の連結基： $-(L_1)-$ が以下の式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) または (If) 20

【化 2 6】



または

または



30

40

[式中、 Q_1 は、結合または二価の基：(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) および (If) のいずれかであり、各 R_{10} は独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アル 50

キル、 $(C_1 - C_8)$ ハロアルキルまたは $(C_1 - C_8)$ アルコキシである] のいずれか 1 つによって示される基である。

【0030】

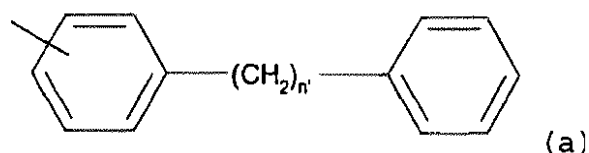
R_1 の連結基： $-(L_1)-$ として特に好ましいのは、炭素数が 1 または 2 であるアルキレン鎖、いわゆる $-(CH_2)-$ または $-(CH_2-CH_2)-$ である。

【0031】

R_{11a} として好ましい基は、 $(C_5 - C_{14})$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_{14})$ シクロアルケニル、フェニル、ナフチル、ノルボルナンイル、ビスクロヘプタジエニル、トリイル、キシレニル、インデニル、スチルベニル、テルフェニルイル、ジフェニルエチレンイル、フェニルシクロヘキセニル、アセナフチレニル、アントラセニル、ビフェニルおよびビベンジリル、ならびに式 (a)：

10

【化 27】



[式中、 n' は 1 ～ 8 の数である]

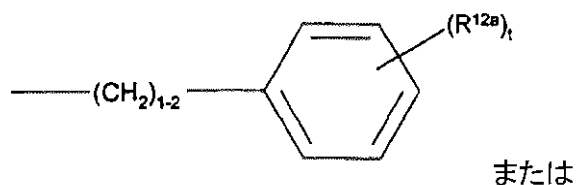
によって示される関連ビベンジリル同族体からなる群から選ばれる、置換または無置換の基である。

20

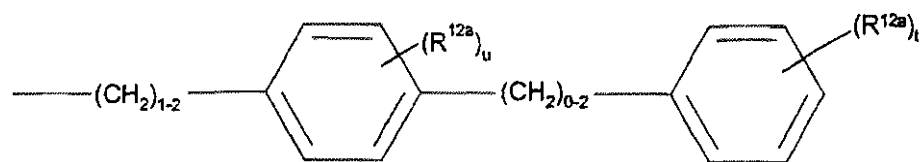
【0032】

R_1 について、組み合わせの基： $-(L_1)-R_{11a}$ が

【化 28】



30



[式中、 R^{12a} は独立して、ハロ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、 $-S-(C_1 - C_8)$ アルキル)、 $-O-(C_1 - C_8)$ アルキル) および $(C_1 - C_8)$ ハロアルキルから選ばれる基であり； t は、0 ～ 5 の数であり；および u は、0 ～ 4 の数である]

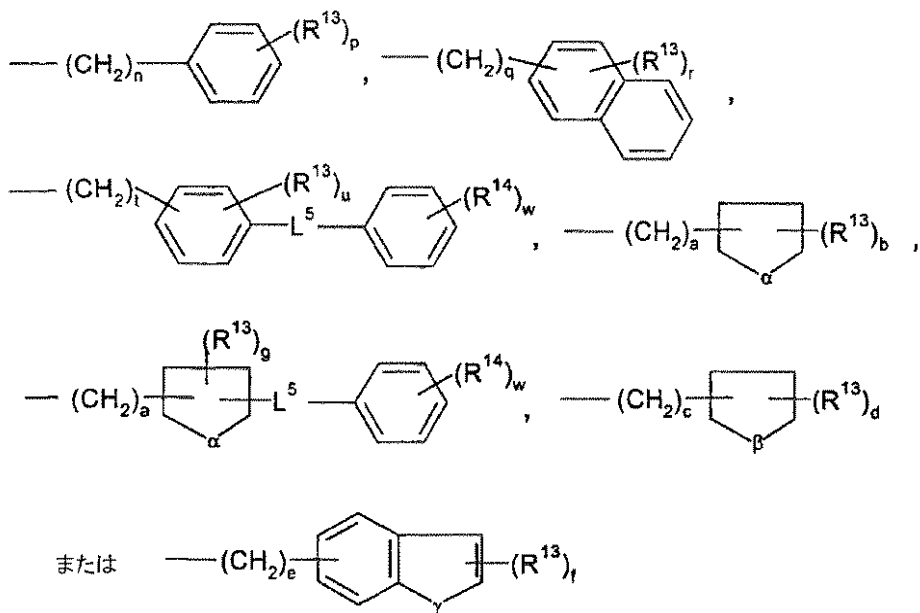
40

の群から選ばれたり、および基： $-(L_1)-R_{11a}$ (ここで、 $-(L_1)$ は原子数が 1 ～ 8 の二価の連結基であって、 R_{11a} は (a) または (b) から選ばれる基である) である化合物が、特に好ましい。

【0033】

R_{11a} として、 $-(CH_2)_m-R^{12a}$ が好ましく、ここで、 m は 1 ～ 6 の整数であって、 R^{12a} は式：

【化 29】



10

[式中、a、c、e、n、qおよびtは独立して、0～2の整数であり； R^{13} および R^{14} は独立して、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルキルオキシ、 C_1-C_8 アルキルチオ、アリール、ヘテロアリールおよび C_1-C_8 ハロアルキルから選ばれ； α は、酸素原子またはイオウ原子であり； L^5 は、結合、 $-(CH_2)_v-$ 、 $-C=C-$ 、 $-CC-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であって、vは0～2の整数であり； β は、 $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ であり； γ は、酸素原子またはイオウ原子であり；bは、0～3の整数であり；dは、0～4の整数であり；f、pおよびwは独立して、0～5の整数であり；rは、0～7の整数であり；およびuは、0～4の整数である]

20

によって示される(d)基、または少なくとも1つの置換基(該置換基は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_8 アルキルオキシ、 C_1-C_8 ハロアルキルオキシ、 C_1-C_8 ハロアルキル、アリールおよびハロゲンから選ばれる)で置換された(d)の一員の(e)である。

【0034】

30

好ましい R_2 置換基：

R_2 は、水素、(C_1-C_4)アルキル、(C_2-C_4)アルケニル、 $-O-$ (C_1-C_4)アルキル)、 $-S-$ (C_1-C_3)アルキル)、 $-(C_3-C_4)$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ および $-SO_3$ から選ばれることが好ましい。特に好ましい R_2 基は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-O-CH_3$ から選ばれる。

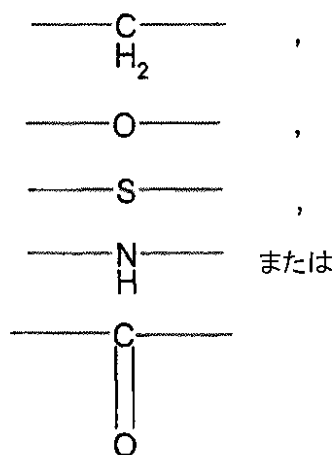
【0035】

好ましい R_3 置換基：

好ましい R_3 のサブグループは、 $-(L_3)-Z$ であって、 $-(L_3)-$ は結合または式：

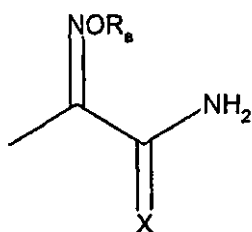
40

【化30】



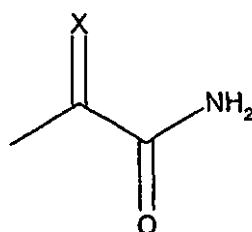
10

から選ばれる二価の基から選ばれる二価の連結基であり、Zは、式
【化 3 1】



20

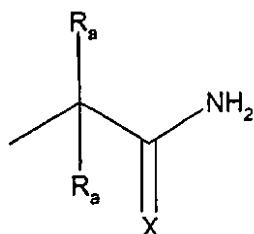
または



30

または

【化 3 2】



40

(ここでXは酸素またはイオウであり、R_aは独立して、水素、C₁－C₈アルキル、アリール、C₁－C₈アルカリール、C₁－C₈アルコキシ、アラルキルおよび－CNから選ばれる)

で示されるグリオキシルアミド、アセトアミド、オキシムアミドまたはオキシムチオアミ基から選ばれる。

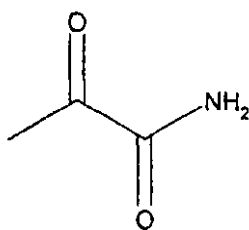
【0036】

式(I)で示される化合物のより好ましいサブクラスは、Xが酸素である化合物である。

50

他の式 (I) で示される化合物のより好ましいサブクラスは、Z が、

【化 3 3】

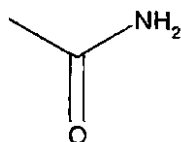


10

で示されるグリオキシルアミド (グリオキサミド) 基である化合物である。

他の式 (I) で示される化合物のより好ましいサブクラスは、Z が、

【化 3 4】



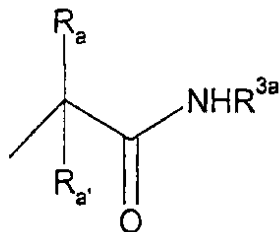
で示されるアミド基である化合物である。

20

【0037】

他の好ましい式 (I) で示される化合物は、Z が、式：

【化 3 5】



30

[式中、 R_a および $R_{a'}$ は独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、 $(C_1 - C_8)$ アラルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アラルキルおよび $-CN$ から選ばれ；および R^{3a} は、水素、 NH_2 、メチルまたはエチル、フェニル、ベンジルである]

で示されるアセトアミド基である化合物である。

R_3 基にとって、連結基 $-(L_3)-$ が、結合であるのが最も好ましい。

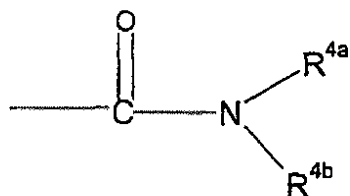
【0038】

好ましい R_4 置換基：

R_4 の好ましいサブグループは、水素、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{4b}$ または $-(L_a)-$ (酸性基) であり、ここで $-(L_a)-$ は、1~8 の酸リンカー長を有する酸リンカーであるか；または $-(L_h)-$ (N-ヒドロキシ官能性アミド基) で示される基であって、ここで $-(L_h)-$ は 1~8 の N-ヒドロキシ官能性アミドリンカー長を有する N-ヒドロキシ官能性アミドリンカーであり；および、ここで、N-ヒドロキシ官能アミド基は、

40

【化 3 6】

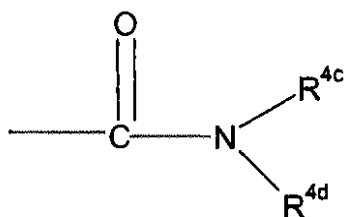


[式中、 R^{4a} は、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびアリールオキシから選ばれ；
 および R^{4b} は、水素、または $(C_1 - C_8)$ アルキル、アリール、 $(C_7 - C_{14})$ ア
 ラルキル、 $(C_7 - C_{14})$ アルカリール、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C$ 10
 $_8)$ アルコキシアルキルから選ばれる有機置換基およびそれらのハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-$
 OH、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、アミノ、カルボニルおよび $-CN$ で置換された基である
]

で示される；

あるいは、 R_4 は基： $-(L_c) - (\text{アシルアミノ酸基}) -$ であり、ここで、「アシルア
 ミノ酸基」は、式：

【化 37】



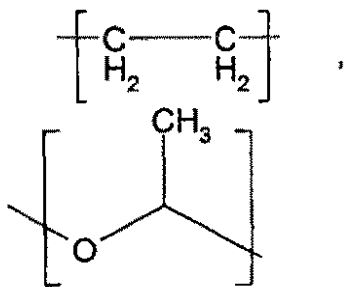
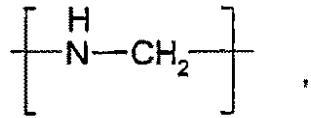
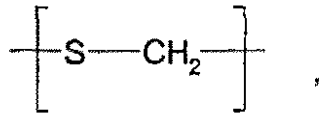
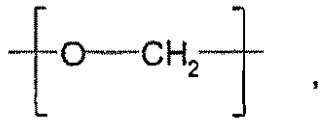
20

[式中、 R^{4c} は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロア
 リールおよびアリール、 $-CF_3$ から選ばれ；および NR^{4d} は、そのアミノ酸のアミ
 の基の一部である窒素原子を有する天然または非天然アミノ酸のアミノ酸残基である]
 で示される。 R^4 の最も好ましいサブグループは、水素、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{4b}$ ま
 たは $-(L_a) - (\text{酸性基})$ であり、ここで $-(L_a) -$ は、1～8 の酸リンカー長を有 30
 する酸リンカーである。

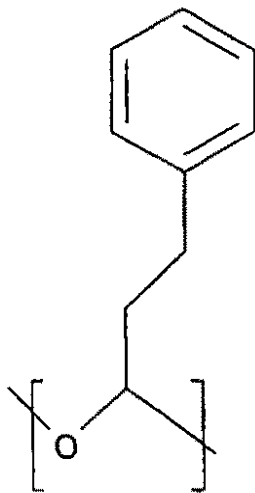
【0039】

式 (I) で示される化合物の他の好ましいサブクラスは、 $-(L_a) -$ が、

【化 38】



および



から選ばれる酸リンカーである化合物である。

【0040】

式 (I) で示される化合物の好ましいサブグループは、 R_4 が $-(L_c)-$ (アシルアミノ酸基) で示される基である化合物であり、ここで、 $-(L_c)-$ は 2 または 3 のアシルアミノ酸リンカー長を有するアシルアミノ酸リンカーであり、「アシルアミノ酸基」は、式：

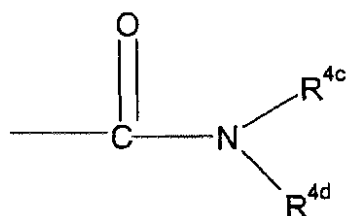
【化 39】

10

20

30

40



〔式中、 R^{4c} は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリールおよびアリール、 $-CF_3$ から選ばれ；および NR^{4d} は、そのアミノ酸のアミノ基の一部である窒素原子を有する天然または非天然アミノ酸のアミノ酸残基であり；ここでアミノ酸残基は、イソロイシン、バリン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、ロイシン、グリシン、アスパラギン、システイン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、リシン、メチオニン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびその誘導体から選ばれるアミノ酸に由来する〕

10

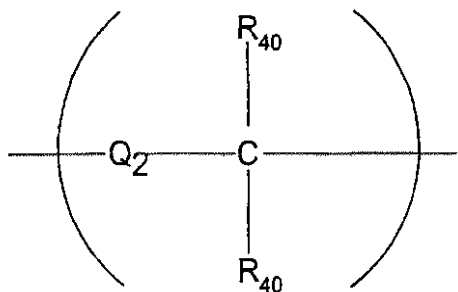
で示される。

【0041】

式 (I) で示される化合物の別の好ましいサブクラスは、 R_4 が 2 または 3 の N-ヒドロキシ官能性アミドリンカー長の N-ヒドロキシ官能性アミドリンカーを有する置換基であり、 R_4 に関して N-ヒドロキシ官能性アミドリンカー基 $-(L_h)-$ は式：

20

【化 40】



〔ここで、 Q_2 は、基 $-(CH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ および $-S-$ から選ばれ、各 R_{40} は独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルカリール、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、アラルキルおよびハロから選ばれる〕

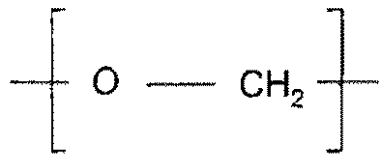
30

で示される基から選ばれる。

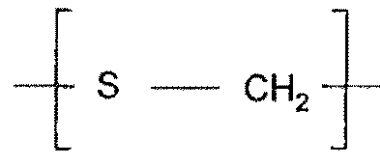
【0042】

式 (I) で示される化合物の最も好ましいサブクラスは、 R_4 に関して、酸リンカー $-(L_a)-$ 、または N-ヒドロキシ官能性アミドリンカー、 $-(L_h)-$ 、またはアシルアミノ酸リンカー $-(L_c)-$ が、以下の特定の基：

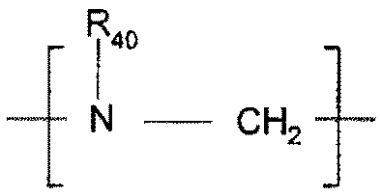
【化 41】



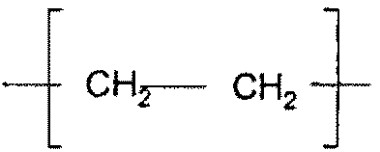
,



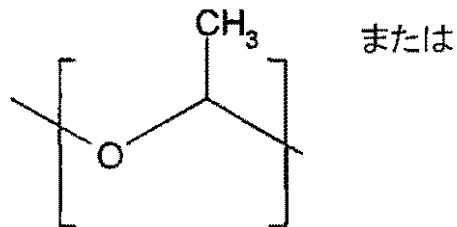
,



,



,



,

10

20

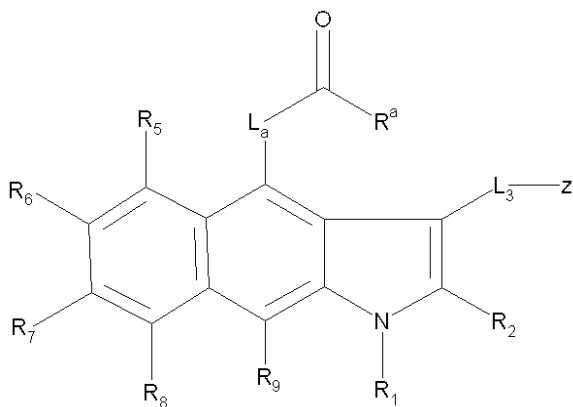
30

[式中、 R_{40} は水素または ($\text{C}_1 - \text{C}_8$) アルキルである]
から選ばれる化合物である。

【0043】

本発明の最も好ましい化合物は、一般式 (I I) または (I I I) もしくは (I V) :

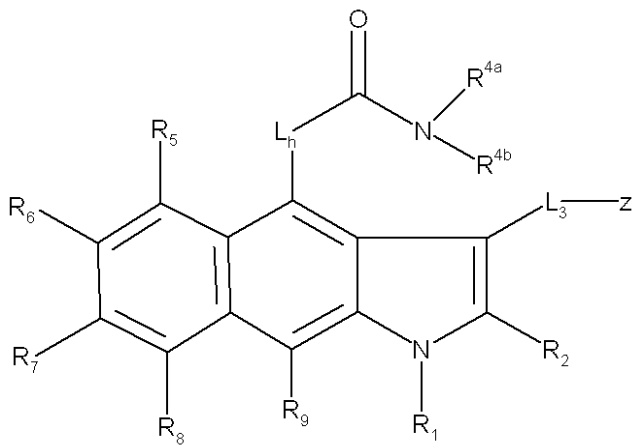
【化42】



40

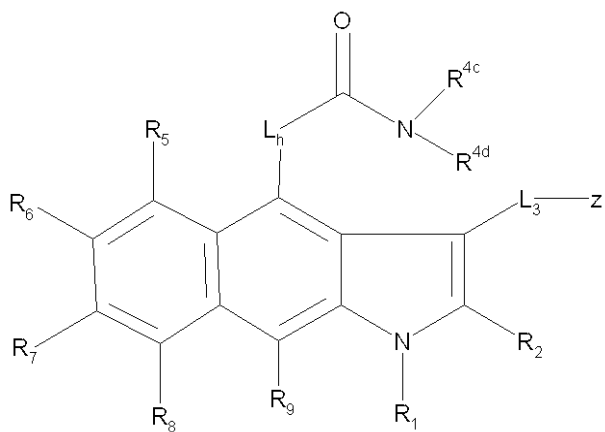
I I

【化43】



10

I I I、および
【化 4 4】



20

I V

〔式中、 R_1 は前記と同意義；

R_2 は前記と同意義；

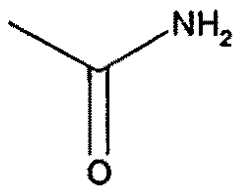
R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は前記と同意義；

L_3 は、結合が好ましい；

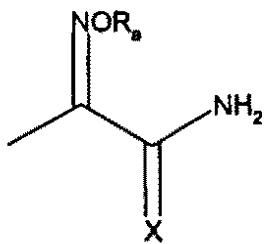
L_a 、 L_h 、 L_c はそれぞれ $-OCH_2$ が好ましい；および

Z は、式：

【化 4 5】



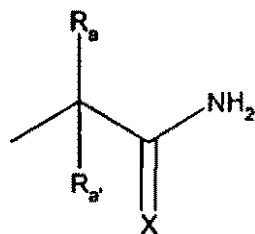
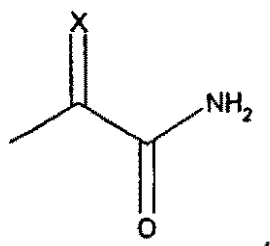
,



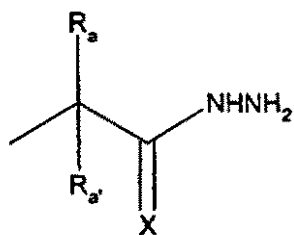
,

40

【化 4 6】



または



10

20

(ここでXは、酸素またはイオウであり、 R_a および $R_{a'}$ は独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、アリールおよび($C_1 - C_8$) アルカリールから選ばれる)
で示されるアミド、チオアミドまたはグリオキシルアミド、アセトアミドもしくはチオアセトアミド、オキシム、ヒドラジド基から選ばれる]

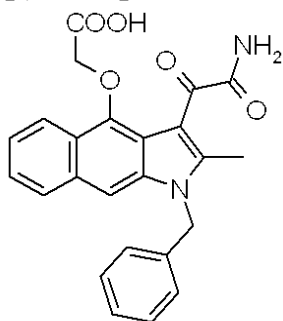
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ誘導体である。

30

【0044】

好ましい本発明化合物は、式：(C1)、(C2)、(C3)、(C4)、(C5)、(C6)、(C7)、(C8)または(C9)または(C10)で示される化合物である。

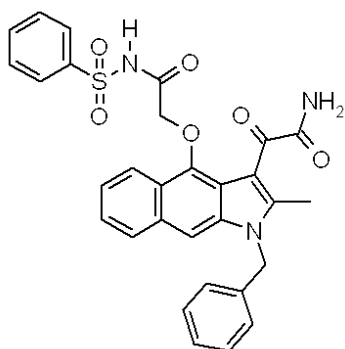
【化47】



40

(C1)

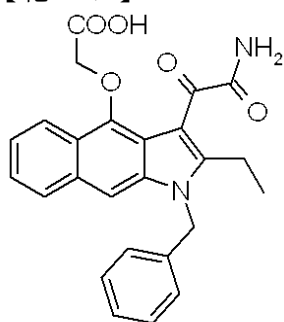
【化48】



10

(C 2)

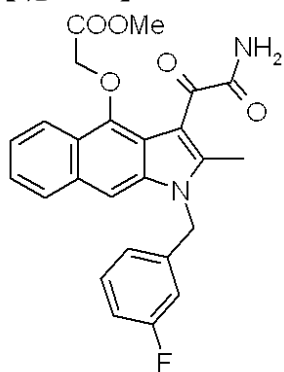
【化 4 9】



20

(C 3)

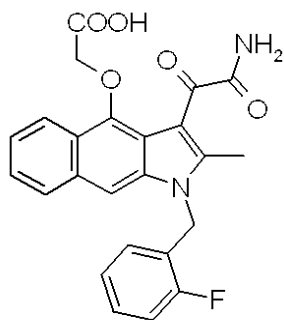
【化 5 0】



30

(C 4)

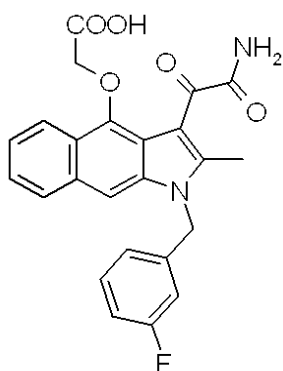
【化 5 1】



40

(C 5)

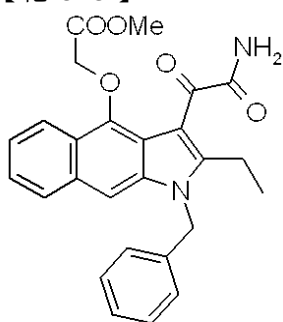
【化 5 2】



10

(C 6)

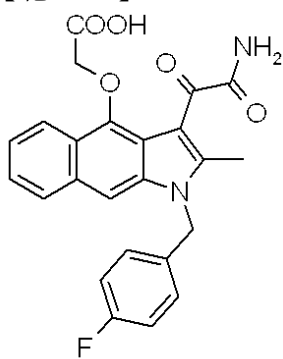
【化 5 3】



20

(C 7)

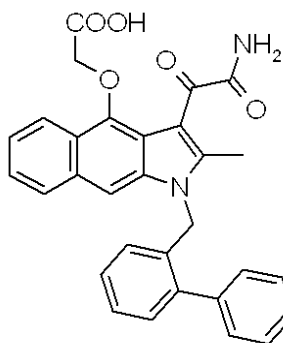
【化 5 4】



30

(C 8)

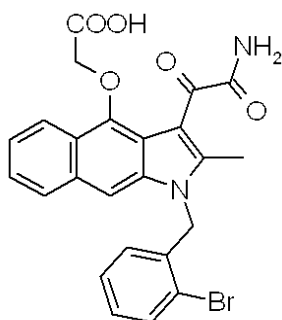
【化 5 5】



40

(C 9) または

【化 5 6】



(C 1 0)

10

【0045】

炎症性疾患に悩むヒトの処置のための本発明の化合物を例示する、最も好ましい化合物（およびその製薬的に許容しうる塩、溶媒和物およびプロドラッグのすべて）は、以下からなる群から選択される化合物の製薬的に許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグである：

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸エチルエステル；

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸ベンジルエステル；および

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸。 20

【0046】

式(I)、(II)、(III)および(IV)で示されるベンゾ[f]インドール化合物の塩は、本発明の別の態様である。

本発明の化合物が酸性または塩基性の官能基を有する場合には、親化合物よりも水に可溶であり、かつ生理学的に適当である様々な塩を形成することができる。代表的な医薬的に許容しうる塩としては、たとえばアルカリおよびアルカリ土類（たとえば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなど）の塩を含むが、これらに限定されない。塩は通常、溶液中で該酸を塩基を用いて処理するか、または該酸をイオン交換樹脂に曝露させることによって、該遊離の酸から製造する。 30

【0047】

医薬的に許容しうる塩の定義には、本発明の化合物の比較的に非毒性である無機塩基および有機塩基の付加塩を含む。このものとしては、たとえば本発明の化合物と塩を形成するのに十分な塩基性の窒素性の塩基から誘導される、アンモニウム、4級アンモニウムおよびアミンカチオンを含む（たとえば、S. M. Bergeらによる「Pharmaceutical Salts」, J. Phar. Sci., 66:1-19 (1977)を参照）。その上、本発明の化合物の塩基性の基は、適当な有機酸または無機酸と反応して、たとえば酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化水素酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、塩化物、エデト酸塩、エディシル酸塩、エストール酸塩（estolate）、 40 エシル酸塩、フッ化物、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化物、塩化物、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マルセエート（malseate）、マンデル酸塩、メシレート（メタンスルホン酸塩）、メチルプロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシレーン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシレート（トルエンスルホン酸塩）、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩および吉草酸塩などの塩を形成することができる。

【0048】

50

本発明のある化合物は、1つ以上のキラル中心を有しうる。従って、このものは光学的に活性な形態で存在しうる。同様に、該化合物がアルケニル基またはアルケニレン基を含む場合には、該化合物のシスーおよびトランスー異性体の可能性がある。該RーおよびSー異性体、ならびにその混合物（このものは、ラセミ混合物、ならびにシスーおよびトランスー異性体の混合物を含む）は、本発明によって包含される。別の不斉炭素原子が、置換基（たとえば、アルキル基）に存在することができる。該異性体の全て、ならびにその混合物は、本発明に含まれると意図する。特定の立体異性体を所望する場合には、そのものは、不斉中心を含んだり、および既に分割された出発物質を用いた立体特異的な反応を用いることによるか、あるいは立体異性体の混合物を得る方法と続く周知の方法による分割法によって、当該分野でよく知られる方法によって製造することができる。たとえば、ラセミ混合物は、いくつかの他の化合物の単一のエナンチオマーと反応させることができる。このことにより、該ラセミ体はジアステレオマーとジアステレオマーの混合物に変わる。それらは異なる融点、異なる沸点および異なる溶解度を有するので、通常の方法（たとえば、結晶化）によって分離することができる。

10

【0049】

プロドラッグとは、化学的にまたは代謝的に切断可能な基を有し、加溶媒分解によったりまたは生理学的な条件下でインビボで医薬的に活性である本発明の化合物を形成する、本発明の化合物の誘導体である。本発明の化合物の誘導体は、それらの酸および塩基の誘導体形態の両方で活性を有するが、その酸誘導体が哺乳生物における溶解度、組織適合性または遅い遊離の利点を与えることが多い（たとえば、Bundgard, H. による Design of Prodrugs, 7-9, 21-24 頁, エルゼビア、アムステルダム, 1985を参照）。プロドラッグとしては、当該分野の当業者にとって良く知られる誘導体を含み、たとえばエステル（これは、親の酸性化合物を適当なアルコールと反応させることによって製造される）、またはアミド（これは、親の酸性化合物を適当なアミンと反応させることによって製造される）を含む。本発明の化合物上にぶら下がっている酸性基から誘導される単純な脂肪族または芳香族のエステルが、好ましいプロドラッグである。たとえば、二重エステルタイプのプロドラッグ（たとえば、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アシルオキシカルボニル）オキシ）アルキルエステル）を製造することが望ましい。プロドラッグとして特に好ましいエステルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、モルホリノエチルおよびN, N-ジエチルグリコールアミドである。

20

30

【0050】

N, N-ジエチルグリコールアミドエステルプロドラッグは、式（I）の化合物のナトリウム塩を2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド（このものは、アルドリッチ社（Aldrich Chemical Co.）、ミルウォーキー、ウィスコンシン、米国から購入することができる；品番号25, 099-6）と反応（たとえば、ジメチルムアミドなどの媒質中で）させることによって製造することができる。

【0051】

モルホリニルエチルステルのプロドラッグは、式（I）の化合物のナトリウム塩を、4-（2-クロロエチル）モルホリン・塩酸塩（このものは、アルドリッチ社、ミルウォーキー、ウィスコンシン、米国から購入することができる；品番号C4, 220-3）と反応（たとえば、ジメチルホルムアミドなどの媒質中で）させることによって製造することができる。

40

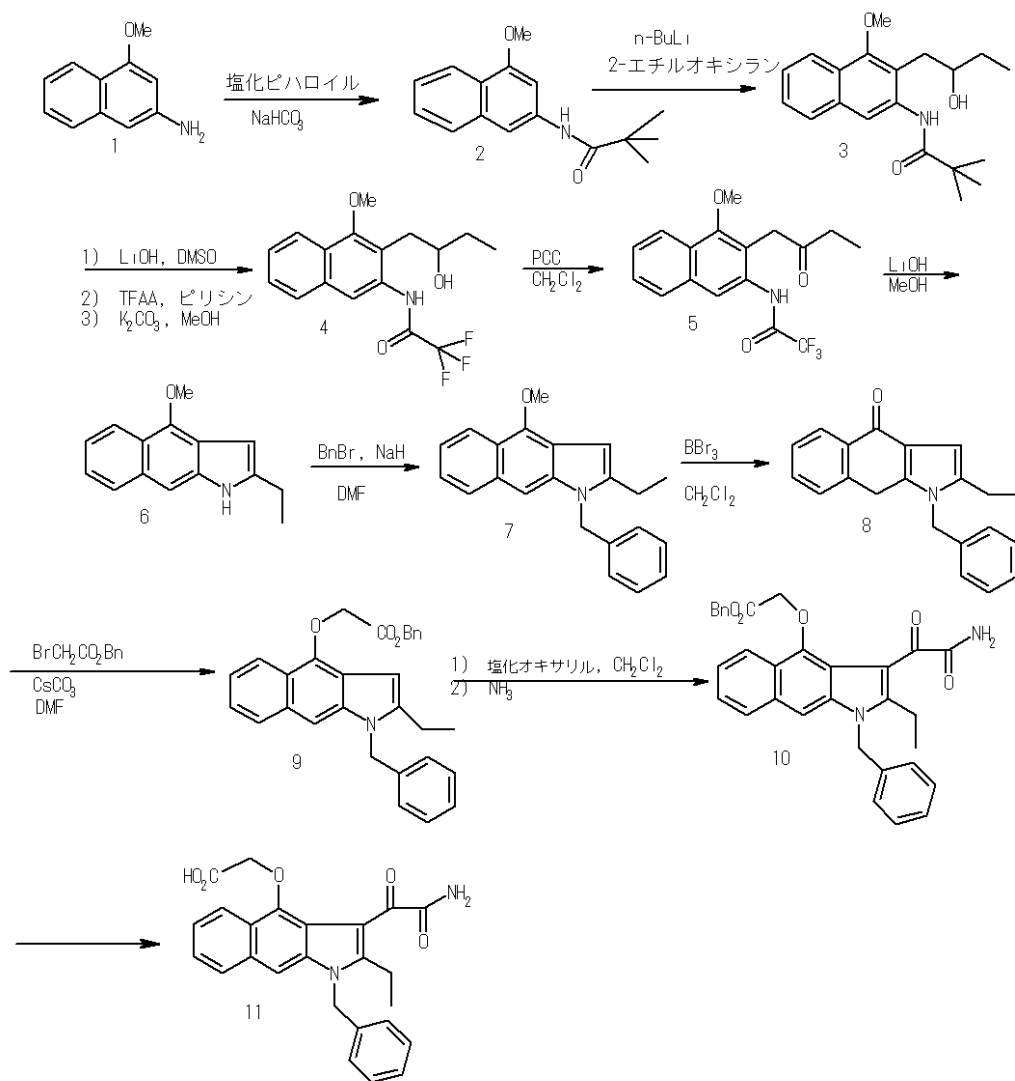
【0052】

III. ベンゾ[f]インドール-3-グリオキシルアミド化合物の製造方法：
ベンゾ[f]インドール化合物は、本発明化合物であり、本発明の他の化合物を製造するための中間体または出発物質としても有用である。ベンゾ[f]インドール-3-アミド化合物は、以下の反応式1の手順にしたがって製造する：

反応式1

【化57】

50



10

20

30

40

50

【0053】

反応式 1 は、3-アミノ-1-メトキシナフタレン (1) (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, USA から入手可能) を出発物質とする、本発明のベンゾ [f] インドール 3-グリオキシルアミド化合物を製造するためのプロトコルを示す。示したように、出発物質 (1) を塩化ピバロイルおよび無機および有機塩基から選択される塩基と反応させる。弱塩基が特に好ましい。弱い無機塩基がより特に好ましい。最も好ましいのは、炭酸水素ナトリウムである。反応は、室温で 1~4 時間、アセトン等の適当な溶媒中で行う。反応混合物の濃縮、結晶化および好ましくは水での洗浄による精製により、生成物を得る。さらに、精製を行ってもよいが、生成物を約 40~60℃ にて、真空下 (約 10 mmHg) で乾燥して、次工程に適当な物質 (2) を得てもよい。生成物 (2) は、2 位で金属化、即ち、 $n\text{-BuLi}$ でリチウム化して、例えば中間体の金属化された化学種を形成する。この金属化した生成物 (示していない 2-リチオ誘導体) に 2-エチルテトラヒドロフランを加え、水性の処理で求核開環反応でアルコール (3) を形成する。過剰の金属化剤、例えば、リチウム化剤が必要である。完全な金属化またはリチウム化、1 位での NH プロトンのための調整を引き起こすために必要であり、リチウム化および求核置換は、THF または他の適当な溶媒中で、約 -30°C ~ 0°C の温度で行う。(3) からの (4) の製造は、a) アミド (3) の遊離アミンへの加水分解; b) 中間体の遊離アミンの再アシル化 (この時点で無水トリフルオロ酢酸およびピリジンを用いてトリフルオロアセチル基として) の 2 工程が起こる。この反応過程はアミンとアルコールの両方のアシル化をもたらす。次いで、形成したエステルは、メタノール中で、塩基、例えば炭酸カリウムで加水分解して、化合物 (4) を得る。生成物 (4) を水性処理によ

て単離した後、減圧濃縮する。反応は、本質的に後述の実施例に記載したように行う。塩化クロム酸ピリジニウムの使用によって、アルコール（４）を対応のケトンに酸化する。好ましい反応溶媒は塩化メチレンである。当業者は、（４）から（５）への酸化にその他のアルコール酸化法もまた利用できることを理解する（Jerry March, Advanced organic Chemistry 参照）。得られた混合物を約 80℃ にて、約 1～6 時間、好ましくは約 3～5 時間加熱して化合物（５）を得る。有機溶媒好ましくはジエチルエーテルでの抽出処理、次いで、濃縮および適当な溶媒または溶媒系から結晶化することにより化合物（５）を単離することができる化合物（５）は環状エナミン形成反応によって環化して化合物（６）を形成する。これは、塩基、例えば、メタノール中の水酸化リチウムの使用によって起こさせて、炭素原子のケトンのカルボニル基を攻撃する求核窒素原子を生じさせる。これにより、環状カルビノール中間体を得られる。この環状カルビノール中間体は次の水素原子の *abstraction of a* 水素原子 *eliminates a molecule of water to form* 化合物（６）。いずれかの中間体または生成物の形成の詳細なメカニズムは本発明にとっては重要ではない。次いで、化合物（６）を求電子基との反応によって窒素で置換して、 R^1 を導入する。これは、塩基触媒の脱プロトン化次いで、*electrophile* での求核攻撃によって行う。この反応に適した求電子試薬は、前記 R_1 基を組み込むのに必要な試薬であり、ハロゲン化物、スルホン酸塩としてのアルキル、シクロアルキル、アリールおよびアルキルアリール基または他の脱離基などが挙げられる。例えば、ジメチルホルムアミドなどの適当な溶媒中での化合物（６）と水素化ナトリウムまたは適当な塩基（例えば、 $n-BuLi$ 、リチウムジイソプロピルアミドなどを含む）との反応に続き、臭化ベンジルなどの付加を行い、化合物（７）の化合物を得る。

10

20

【0054】

ジクロロメタンなどの適当な溶媒中、三臭化ホウ素またはナトリウムチオエトキシドと反応させることによって、化合物（７）を脱メチル化する。脱メチル化を完全に行うための三臭化ホウ素の典型的な十分量は、約 1.0～2.0 当量である。脱メチル化反応の温度は、約 -12℃～約 10℃ である。メチルアルコールまたは他の適当なプロトン性溶媒とともに攪拌することにより処理を完了させる。メチルアルコール中で攪拌を行った後、例えば、重炭酸ナトリウムなどの塩基で中和する。次いで、これを当業者に周知の方法によって有機相を抽出および精製する。この生成物（８）は、ケトとエノール形態の互変異性体でありうるが、核磁気共鳴解析は、ケト五編異性体として単離された生成物を示す。この生成物（８）を N,N -ジメチルホルムアミドに溶解し、次いで、わずかに過剰の炭酸セシウム（（７）に基いて約 1.05 モル当量）または他の弱塩基および置換された酢酸ハロゲン化物、例えばブromo酢酸ベンジルまたはブromo酢酸メチルを加えて、化合物（９）を得る。化合物（９）は、室温にて約 1～30 時間後に得られるが、約 1～6 時間後が好ましい。水性抽出およびクロマトグラフィーによって、化合物（９）を単離する。

30

【0055】

塩化メチレンなどの適当な溶媒中、式（９）で示される化合物を約 0～10℃ にて約 1 時間、塩化オキサリルと反応させる。次いで、これをアンモニア（アンモニアで飽和した THF 溶液）と反応させて、式（10）で示される化合物を得る。

40

【0056】

水酸化カリウムまたはリチウムなどで鹼化生成物（10）または他の塩基性化反応生成物を酸性化させることによって、必要に応じて遊離酸（11）を得る。大部分の無機強酸が、上述の酸性化に適している。しかし、希 HCl の使用が好ましい。もし可溶性であれば、有機相に遊離酸（11）を抽出し、通例の実験法により乾燥するか、または水性相から水を除去することにより乾燥してもよい。別法として、鹼化反応生成物（（10）と水酸化ナトリウムの反応）（これは、それ自体が本発明の化合物である）を単離してもよい。

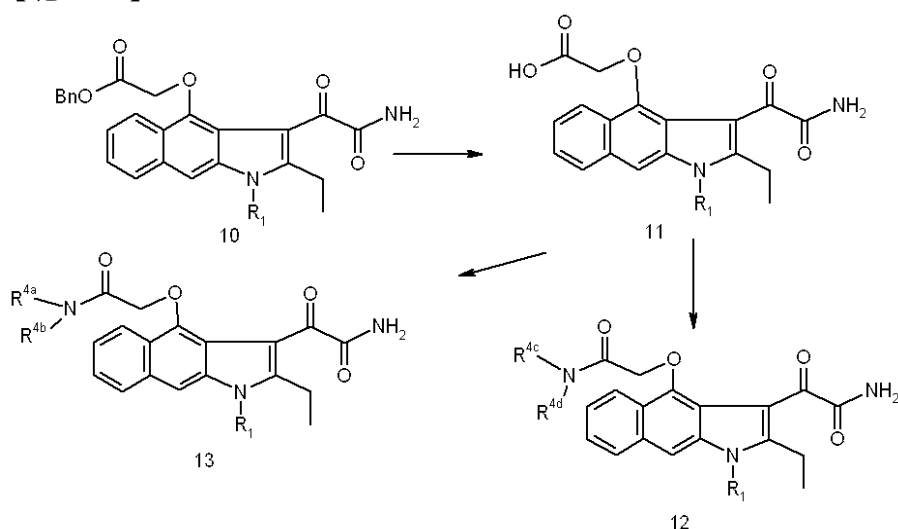
【0057】

4 位におけるアシルアミノ酸基または N -ヒドロキシ官能性アミド基誘導体への 3-グリオキシルアミド中間体の変換を、たとえば下記反応式 1a に示す。

50

反応式 1 b

【化 5 8】



10

反応式 1 b にしたがって、当業者に周知または一般的参考テキストに見出される手順によって、オキシ酢酸エステル (10) を遊離酸 (11) またはエステルもしくはアミドなどの誘導体へ変換することができる。たとえば、J. March による *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience publishers, ニューヨーク, 1985; および R. C. Larock による *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, ニューヨーク, N. Y., 1989) を参照。酸末端を保護したアミノ酸 (文献において知られる保護基を用いるが、メチルエステルが好ましい) との塩基触媒縮合により、酸 (11) を 4 位にて官能性をもたせ、アシルアミノ酸誘導体 (12) にする。該反応は、カップリング試薬 (たとえば、HOBt/EDCI、BOP/コリジン) または当業者に周知の他のアミド結合形成カップリング試薬を用いて達成される。

20

【0058】

N-ヒドロキシ官能性アミド基は、たとえば、ヒドロキシルアミン塩酸塩または置換ヒドロキシルアミン塩酸塩などとの反応により、酸 (11) またはその酸塩を経て導入し、式 (13) で示される N-ヒドロキシ官能性アミド化合物を脱保護および/または水性処理によって得てもよい。たとえば、過剰の 2, 4, 6-コリジン (コリジン) およびベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート (カップリング触媒、Tetrahedron Lett., 1219 (1975) 参照) の存在下で、周囲温度にて、式 (11) の酸化合物を o- (tert-ブチルジメチルシリル) ヒドロキシルアミンと反応させて、約 1~10 時間後に o- (tert-ブチルジメチルシリル) 置換 N-ヒドロキシ官能性アミド誘導体 (表示せず) を得る。シリルまたは他の保護基は、周知の方法、たとえばトリフルオロ酢酸の使用により除去し、N-ヒドロキシ官能性アミド化合物 (13) (式中、R^{4a} がヒドロキシであり、R^{4b} が水素である) を得る。

30

40

【0059】

典型的には、縮合またはカップリングはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたは水性混合物などの溶媒中で行う。一般に、プロトン性溶媒が本発明の目的にとって好ましい。反応は、たとえば、弱有機または無機塩基などの塩基によって触媒される。コリジンなどの有機の塩基が好ましい。また反応は、ヒドロキシ官能性アミド、置換ヒドロキシルアミンまたはその誘導体のラセミ化を妨害するまたは減少させる試薬の存在下で行うのが好ましい。特に好ましい試薬は、ベンゾトリアゾリル-N-オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。反応が完了したら、混合物を減圧濃縮する。得られる生成物混合物をクロマトグラフィーに付すか、またはたとえば音

50

波処理により結晶化して、目的化合物を得る。

【0060】

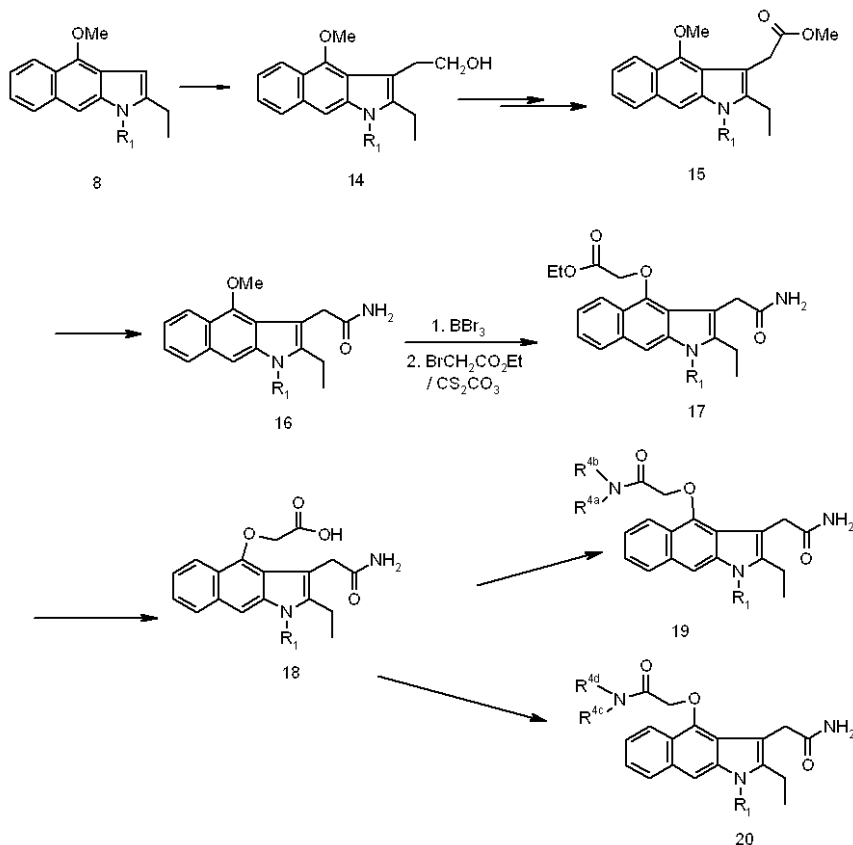
以下の反応式2に示すように、ベンズ[f]インドール-3-アセトアミドsPLA₂インヒビター誘導体である化合物(8)は、n-ブチルリチウムなどの有機リチウム試薬で、化合物(8)の3位におけるリチウム化を行い、次いで、リチウム化された中間体を酸化エチレンなどで処理して反応を停止し、加水分解を行うことによって、最終アルコール誘導体(14)を得る。

【0061】

反応式2

【化59】

10



20

30

それ自体が本発明の化合物である得られたアルコール中間体(14)を、酸化反応によって酸に変換したり、またはさらにエステル(15)へ変換することができる。中間体の酸を経るアルコール中間体(14)からエステル化合物への変換は、たとえば緩衝化したト-ブタノール中で過塩素酸ナトリウムを用いてアルコールを酸化し、続いて初期の酸からエステル(15)へのエステル化によって達成することができる。これらの変換の方法は当業者にとって周知であり、本明細書に開示した一般的な参考書に見出すことができる。エステル(15)を、アセトアミド誘導体(16)または他の置換アセトアミド化合物に変換することができる。たとえば、ベンゼンもしくは他の適当な溶媒または溶媒混合液中で酢酸メチル(15)をメチルクロロアルミニウムアミドと反応させることにより、アセトアミド(化合物16)を得る(Levin J. I. ; Turos, E. ; Weinreb, S. M. による *An alternative procedure for the aluminum-mediated conversion of esters to amides*. Syn. Comm., 1982, 12, 989-993を参照)。

40

【0062】

同様に、N-置換メチルクロロアルミニウムアミドを使用することにより、対応する置換アセトアミド(上記のWeinrebの文献を参照)を得る。別法として、最終アルコール(15)を、酸(アルコール酸化生成物)を介して、酸ハライド(すなわち、塩化物)に変換することができる。次いで、酸ハライドをアンモニア化して、使用したアミンに応

50

じたアセトアミドまたは置換アセトアミドを形成する。

【0063】

グリオキシルアミド化合物（反応式1b）について前述したように、上記の3-置換ベンズ[f]インドールアセトアミド化合物は、対応する4-置換N-ヒドロキシ官能性アミド（19）または4-置換アシルアミノ酸化合物（20）に変換することができる。たとえば、化合物（16）の4位におけるメトキシ基を前述のように脱メチル化し、DMF中でプロモメチル酢酸塩および炭酸セシウムと反応させて、4位におけるオキシ酢酸エステル基を形成してもよい（化合物（17））。さらに、（17）のオキシ酢酸エステル基を酸（18）にする。前述したように、酸（18）をN-ヒドロキシ官能性アミド基またはN-アシルアミノ酸基に変換する。

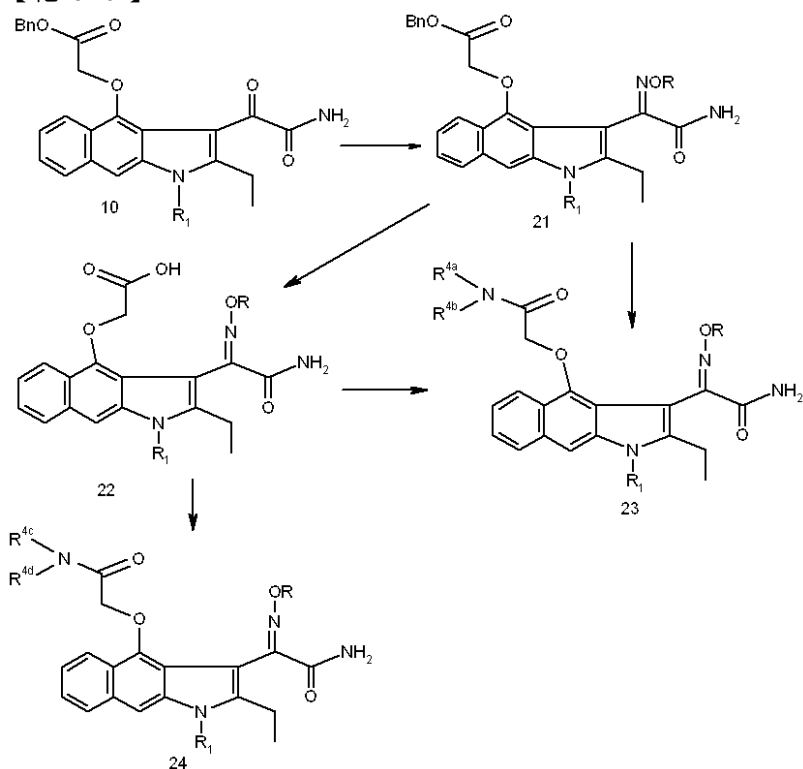
10

【0064】

本発明の置換ベンズ[f]インドール-3-オキシムアミド化合物は、以下の反応式3に示す手順にしたがって製造することができる。

反応式3

【化60】



20

30

オキシム官能基を導入するために、式（10）の化合物を、たとえばTHF／メタノール混合液中で約1～8時間または該反応が十分に完結したと考えるまで、ヒドロキシルアミン・塩酸塩（RがHである場合）とともに加熱する。本発明の化合物である反応生成物化合物（21）は、クロマトグラフィーまたは他の周知の実験室的方法によって単離する。置換されたオキシム（たとえば、Rはメチル、エチル、フェニルまたは他の非妨害性置換基である）は、上記の通り、対応する置換されたヒドロキシルアミン・塩酸塩または遊離の塩基をグリオキシルアミド（たとえば、化合物10）と反応させることによって製造することができる。

40

【0065】

同様に、酸化合物（11）のエステル（すなわち、メチルエステル）またはその酸塩を、上記の方法によって対応するオキシムまたは3位で置換されたオキシム官能基に変換することができる。たとえば化合物（21）において、置換ベンズ[f]インドール核の4位でのエステル官能基は、水酸化リチウムまたは他の周知のエステル加水分解法を用いた加水分解反応によって酸に変換することができ、式（22）で示される化合物を得ることができる。たとえば、J. MarchによるAdvanced Organic Chemistry

50

try, Wiley Interscience publishers, ニューヨーク, 1985; および R. C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, ニューヨーク, N. Y., 1989 を参照。

【0066】

さらに、上記の通り製造したオキシム化合物は、4位の遊離酸、エステルまたは酸塩の官能基を介して、4位でN-ヒドロキシ官能性アミドに変換することができる。たとえば、反応式3は、遊離酸化合物(22)のN-ヒドロキシアミド官能性アミド化合物(23)への変換を示す。

同様に、化合物(22)およびその類縁体を、上記の方法によってアシルアミノ酸化合物(24)および対応する同族体へ変換することができる。

【0067】

IV. 本発明化合物の使用法:

本明細書に記載するベンゾ[f]インドール化合物は、主に哺乳動物(ヒトを含む) sPLA₂ の直接的な阻害によって、および、アラキドン酸に対する拮抗薬としておよびアラキドン酸カスケード(たとえば、5-リポキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼなど)におけるアラキドン酸の下流の他の活性薬物として作用しないことによって、それらの有利な治療的な作用を与えると考える。

【0068】

sPLA₂ 媒介性の脂肪酸の遊離を阻害するための本発明の方法は、哺乳動物の sPLA₂ を、治療有効量の本明細書に記載の式(I)または(II)または(III)または(IV)に対応するベンゾ[f]インドール化合物(これは、その塩またはプロドラッグ誘導体を含む)と接触させることを含む。

【0069】

本発明の別の態様は、炎症性疾患(たとえば、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、肺炎、外傷、喘息、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、骨関節炎ならびに関連疾患を治療するための方法であって、哺乳動物(ヒトを含む)に治療有効量の本発明のベンゾ[f]インドール化合物を投与することを含む。

【0070】

上記の通り、本発明化合物は、アラキドン酸などの sPLA₂ 媒介性の脂肪酸の遊離を阻害するのに有用である。用語「阻害すること」とは、本発明の化合物によって、sPLA₂ 開始性の脂肪酸の遊離の防止または治療的に有意な低下を意味する。用語「医薬的に許容しうる」とは、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤中の他の成分と適合可能でなければならず、レシピエントにとって有害でないことを意味する。

【0071】

当然に、治療または予防効果を得るために本発明に従って投与する化合物の具体的な用量は、特定の周囲の環境(たとえば、投与する化合物、投与経路および治療中の病気を含む)によって決定されるであろう。典型的な用量は、本発明の活性化合物の約0.01mg/体重kg~約50mg/体重kgである非毒性の用量レベルを含むであろう。

【0072】

式(I)または(II)または(III)または(IV)で示される本発明の化合物またはこれらの化合物を含有する医薬製剤は、哺乳動物に投与するための単位用量剤形であることが好ましい。単位用量剤形は、1つのカプセル剤または錠剤のそのものであるか、またはこれらのいずれかの適当な数であることが可能である。単位用量の組成物における有効成分の量は、関与している特定の治療に従って、約0.1~約1000mg以上にまで変えたり、または調節することができる。当然のことながら、患者の年齢および症状に応じて、用量について日常の変更を行うことが必要である。用量はまた、投与の経路にも従属する。

【0073】

化合物は、経口、エアロゾル、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内などの様

10

20

30

40

50

々な経路によって投与することができる。

本発明の医薬製剤は、治療有効量の本発明のベンゾ [f] インドール化合物を医薬的に許容しうる担体または希釈剤と一緒に組み合わせる（たとえば、混合する）ことによって製造する。本発明の医薬製剤は、周知であり、容易に入手することができる成分を用いる周知の方法によって製造される。

【0074】

本発明の組成物を製造する場合に、有効成分は通常、担体と混合するか、担体によって希釈するか、またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の素材の容器の形態である担体に封入する。担体が希釈剤となる場合には、そのものは固体、半固体もしくは液体（これは、ビヒクルとなる）であったり、または錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（これは、固体として、あるいは液体媒質中で）もしくは軟膏（たとえば、活性化合物の10重量%までを含有する）の形態をとる。本発明の化合物は、投与前に製剤化されることが好ましい。

10

【0075】

医薬製剤について、当業界で知られるいずれかの適当な担体を使用することができる。このような製剤において、担体は固体、液体、または固体と液体の混合物である。たとえば、静脈内注射の場合には、本発明化合物を4%デキストロース／0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中で濃度が2mg/mLで溶解することができる。固体剤形の製剤としては、散剤、錠剤およびカプセル剤を含む。固体の担体は、芳香剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤およびカプセル化物質としても働く1つ以上の物質である。

20

【0076】

経口投与のための錠剤は、適当な賦形剤（たとえば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム）を崩壊剤（たとえば、トウモロコシ、デンプンまたはアルギン酸）および／または結合剤（たとえば、ゼラチンまたはアカシア）および滑沢剤（たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）と一緒に含む。経口投与用の好ましい錠剤製剤は、それらを必要とする患者の口中で迅速に溶解する製剤である。

【0077】

散剤では、担体は細かく分割した固体であって、細かく分割した有効成分と混合される。錠剤では、有効成分を必要な結合性質を有する担体と適当な比率で混合して、所望する形およびサイズに打錠する。散剤および錠剤は、約1～約99重量%の本発明の新規な化合物である有効成分のを含むのが好ましい。適当な固体担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖質ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックスおよびカカオバターが挙げられる。

30

【0078】

滅菌した液体剤形の製剤としては、懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。

有効成分を、医薬的に許容しうる担体（たとえば、滅菌水もしくは滅菌有機溶媒またはその両方の混合液）に溶解したり、または懸濁することができる。有効成分はまた、適当な有機溶媒（たとえば、プロピレングリコール水溶液）に溶解することができることが多い。他の組成物は、デンプン水溶液、カルボキシメチルセルロース溶液または適当な油に、細かく分割した有効成分を分散させることによって製造することができる。

40

【0079】

以下の医薬製剤例1～8は単なる例示であって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。「有効成分」とは、式（I）または（II）または（III）または（IV）に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを意味する。

【0080】

製剤例1

50

硬カプセル剤は、以下の成分を用いて製造する。

【表 1】

	量 (m g / カプセル)
有効成分	2 5 0
乾燥デンプン	2 0 0
ステアリン酸マグネシウム	1 0
合計	4 6 0 m g

10

【0 0 8 1】

製剤例 2

錠剤は、以下の成分を用いて製造する。

【表 2】

	量 (m g / 錠剤)
有効成分	2 5 0
微結晶セルロース	4 0 0
フュームした二酸化ケイ素	1 0
ステアリン酸	5
合計	6 6 5 m g

20

【0 0 8 2】

成分を混合し、圧縮して各々、6 6 5 m g 重量の錠剤を得る。

【0 0 8 3】

製剤例 3

以下の成分を含有するエアロゾル液剤を製造する。

【表 3】

	重量
有効成分	0 . 2 5
エタノール	2 5 . 7 5
プロペラント 2 2 (クロロジフルオロメタン)	7 4 . 0 0
合計	1 0 0 . 0 0

40

【0 0 8 4】

活性化化合物をエタノールと混合し、混合物をプロペラント 2 2 の一部に加え、- 3 0 ℃まで冷却して充填装置に移す。次いで、必要な量をステンレス鋼の容器に入れ、残りのプロペラントを用いて希釈する。次いで、バルブユニットを容器に備える。

【0 0 8 5】

製剤例 4

各々有効成分の 6 0 m g を含有する錠剤を以下の通り製造する。

【表 4】

有効成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン(10%水溶液として)	4 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	<u>1 mg</u>
合計	150 mg

10

【0086】

有効成分、デンプンおよびセルロースを45番メッシュのU. S. ふるいを通して濾過して、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、次いで混合物を14番メッシュのU. S. ふるいを通して濾過する。得られた顆粒を50℃で乾燥し、18番メッシュのU. S. ふるいを通して濾過する。次いで、予め60番メッシュのU. S. ふるいを通して濾過したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、混合し、錠剤機を用いて圧縮して各々150 mg重量の錠剤を得る。

20

【0087】

製剤例5

各々有効成分の80 mgを含むカプセル剤を以下の通り、製造する。

【表5】

有効成分	80 mg
デンプン	59 mg
微結晶セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2 mg</u>
合計	200 mg

30

【0088】

予め45番メッシュのU. S. ふるいを通して濾過した有効成分、セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、このものを200 mg量の硬カプセルに充填する。

【0089】

製剤例6

各々、有効成分の225 mgを含む坐剤を以下の通り製造する。

【表6】

有効成分	225 mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2,000 mg</u>
合計	2,225 mg

40

【0090】

有効成分を60番メッシュのU. S. ふるいを通して濾過し、このものを必要な最少量の熱を用いて予め融解した飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。次いで、混合物を名目上2 g容量の坐剤の型に注ぎ、冷却する。

【0091】

50

製剤例 7

5 m L の用量当たり、各々有効成分の 5 0 m g を含有する懸濁剤を、以下の通り製造する。

【表 7】

有効成分	5 0 m g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 0 m g
シロップ	1. 2 5 m L
安息香酸溶液	0. 1 0 m L
香料	適宜
着色剤	適宜
精製水を加えて、合計	5 m L

10

【0 0 9 2】

有効成分を予め 4 5 番メッシュの U. S. ふるいを通して濾過し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して、滑らかなペーストを得る。安息香酸溶液、香料および着色剤を一部の水を用いて希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な量の水を加えて、必要な量を得る。

20

【0 0 9 3】

製剤例 8

静脈用製剤を、以下の通り製造することができる。

【表 8】

有効成分	1 0 0 m g
等張性生理食塩水	1, 0 0 0 m L

上記の成分の溶液は通常、毎分 1 m L の速度で被験者に静脈内投与する。

30

【0 0 9 4】

アッセイ

以下の色素生産性アッセイ法は、組換えヒト分泌型ホスホリパーゼ A₂ のインヒビターを同定し、および評価するのに使用した。本明細書に記載のアッセイは、9 6 ウェルプレートを用いる大容量のスクリーニングに適用されている。このアッセイ法についての一般的な記載は、文献：「Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A₂ on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiter Plate Reader」, Laure J. Reynolds, Lori L. Hughes および Edward A Dennis による Analytical Biochemistry, 2 0 4, 1 9 0-1 9 7 頁, 1 9 9 2 (これは、本明細書の一部を構成する)に見出される。

40

【0 0 9 5】

試薬：

反応緩衝液

C a C l₂ · 2 H₂ O (1. 4 7 g / L)

K C l (7. 4 5 5 g / L)

ウシ血清アルブミン (脂肪酸なし) (1 g / L)

(シグマ A-7 0 3 0、シグマ (S i g m a C h e m i c a l C o.)

50

(セントルイスMO、米国)社の製品)

トリスHCl

(3.94 g/L)

pH 7.5 (NaOHを用いて調節)

【0096】

酵素緩衝液

0.05 NaOAc · 3H₂O、pH 4.5

0.2 HCl

酢酸を用いてpHを4.5に調節する。

DTNB — 5, 5'-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸

【0097】

ラセミのジヘプタノイルチオ-P C

ラセミの1, 2-ビス(ヘプタノイルチオ)-1, 2-ビス-ジデオキシ-sn-グリセ
ロー3-ホスホリルコリン

トリトンX-100 (登録商標) (10 μMと等しい反応緩衝液中で6.249 mg/mL
で製造する)

【0098】

反応混合物

濃度100 mg/mLでクロロホルム中に供給された、測定された量のラセミのジヘプタ
ノイルチオPCを乾固して、10ミルモルのトリトンX-100 (登録商標) 非イオン性
界面活性剤水溶液に再溶解する。反応緩衝液を溶液に加え、次いで、DTNBを加えて、
反応混合物を得る。

このようにして得られた反応混合物は、pH 7.5の緩衝水溶液中に、1 mMのジヘプタ
ノイルチオ-P C基質、0.29 mMのトリトンX-100 (登録商標) 界面活性剤およ
び0.12 mMのDTNBを含む。

【0099】

アッセイ手順:

1. 全てのウェルに反応混合物0.2 mLを加える。

2. 適当なウェルに、試験化合物 (または溶媒ブランク) 10 μLを加えて、20秒間混
合する。

3. SPLA₂ 50ナノグラム (10 μL) を適当なウェルに加える。

4. 40℃にて30分間、プレートをインキュベートする。

5. 自動プレート読み取り機を用いて405 nmにおけるウェルの吸光度を読み取る。

【0100】

試験を3回行った。代表的には、化合物を最終濃度5 μg/mLで試験した。405 nm
で測定したときに、阻害されていないコントロール反応液と比較して40%以上の阻害を
示した場合に、化合物は活性であるとみなした。405 nmにおける着色の発生の消失は
、阻害の証拠となる。活性であると最初に分かった化合物について再度アッセイして、そ
れらの活性を確認した。十分に活性である場合には、IC₅₀値を測定した。代表的には
、IC₅₀値 (たとえば、下記表Iを参照) は、反応液中の最終濃度が45 μg/mL ~
0.35 μg/mLの範囲となるように試験化合物を連続的に2倍に希釈することによっ
て測定した。より強いインヒビターは、より大きい希釈を有意に必要とした。全ての場
合において、阻害されていないコントロール反応液と比較して、インヒビターを含有する酵
素反応液によって得られる405 nmで測定した阻害%を測定した。各々の試料を3回滴
定し、結果の値をプロット作成およびIC₅₀値の算出のために平均化した。IC₅₀値
は、ログ濃度と10~90%阻害の範囲の阻害値とをプロットすることによって決定した
。

【0101】

結果

10

20

30

40

化合物（実施例番号）	IC ₅₀ (μM) (マイクロモル)
1	1.30
2	14.3
3	1.06

【0102】

本発明は、ある特定の実施態様によって上記に例示するが、これらの特定の実施例は特許請求の範囲に記載する通り、本発明の範囲を限定すると意図するものではない。

10

【0103】

実験

以下に記載の実施例の生成物、ならびに以下の方法で使用中の中間体は、全て、満足の行くNMRおよびIRスペクトルを示した。また、これらは正確な質量スペクトル値を有していた。

【実施例】

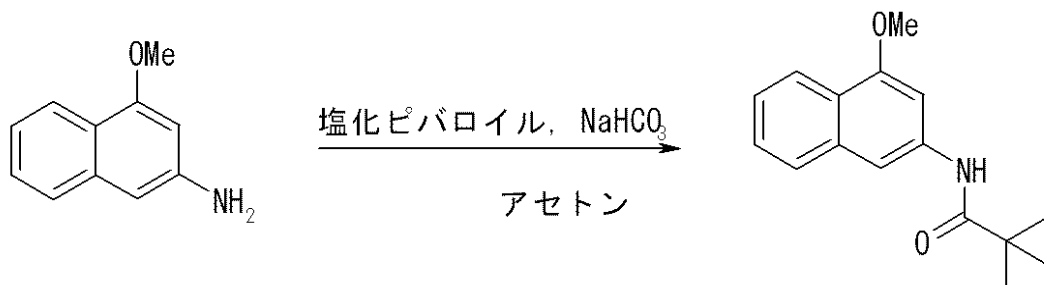
【0104】

実施例1

2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸エチルエステルの製造

20

【化61】



30

A. N-(4-メトキシナフタレン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオンアミドの製造

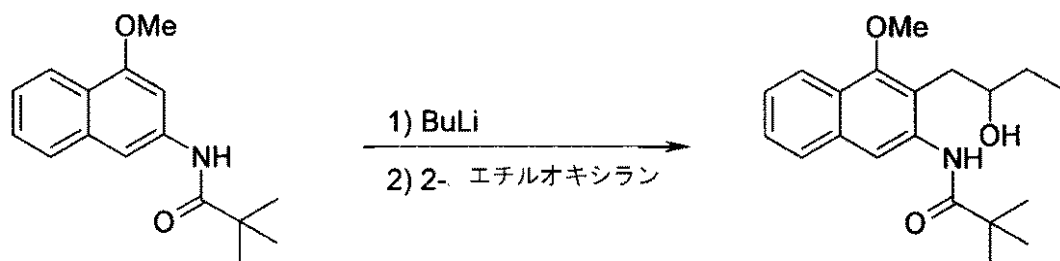
アセトン(200 mL)中、2-カルボメトキシ-3-ヒドロキシナフタレン(5.0 g, 29 mmol)、炭酸セシウム(138 g, 0.713 mol)およびヨードメタン(126 g, 0.890 mol)の混合物を24時間還流する。追加のヨードメタン(80.0 g, 0.565 mol)を加え、混合物を8時間還流し、次いで、室温にて56時間攪拌する。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濾過し、減圧濃縮して、70 g(91%)の標記生成物をコハク色油状物で得る。融点169-170°C. ¹NMR(CDCl₃) δ 8.14(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.67(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.48(bs, 1H), 7.43(t, J=7.0 Hz, 1H), 7.35(t, J=7.0 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 4.00(s, 3H), 1.35(s, 9H); MS FD+m/e 257(p); IR(CHCl₃, cm⁻¹) 3450, 3000, 1678, 1531.

40

Anal. Calcd for C₁₆H₁₉NO₂: C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44. Found: C, 74.76; H, 7.68; N, 5.58.

【0105】

【化62】



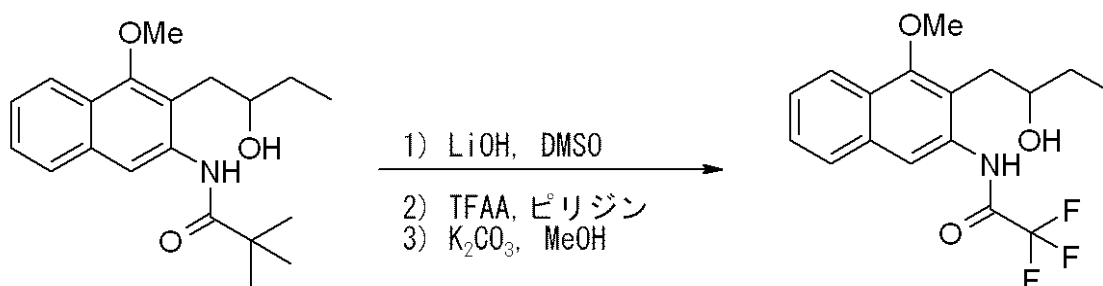
B. N-[3-(2-ヒドロキシブチル)-4-メトキシナフタレン-2-イル]-2,2-ジメチルプロピオンアミドの製造

0℃に冷却したテトラヒドロフラン(150 mL)中の水素化リチウムアルミニウム(13.5 g, 0.356 mol)の懸濁液に、テトラヒドロフラン(300 mL)中の2-カルボメトキシ-3-メトキシナフタレン(70.0 g, 0.324 mol)の溶液を30分間にわたって滴下する。混合物を室温にて3時間攪拌し、ヘキサンで希釈し、反応物に5 N水性水酸化ナトリウム溶液(13 mL)を注意深く加えて反応を停止する。次いで、得られる混合物を2時間攪拌し、濾過する。濾液を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濾過し、減圧濃縮して、56.8 g(93%)の標記化合物を濃厚なコハク色油状物で得る。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.19(b s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.97(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.42(m, 2H), 3.93(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.15(dd, J=13.9, 2.0 Hz, 1H), 2.73(dd, J=14.3, 9.4 Hz, 1H), 2.05(b s, 1H), 1.76(septet, J=7.5 Hz, 1H), 1.65(septet, J=7.2 Hz, 1H), 1.36(s, 9H), 1.07(t, J=7.5 Hz, 3H); M S E S-m/e 328(p-1). IR(CHCl₃, cm⁻¹) 3400(b), 3009, 1667, 1531.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₇NO₃: C, 72.92; H, 8.26; N, 4.25. Found: C, 72.72; H, 8.29; N, 4.40.

【0106】

【化63】



C. 2,2,2-トリフルオロ-N-[3-(2-ヒドロキシブチル)-4-メトキシナフタレン-2-イル]アセトアミドの製造

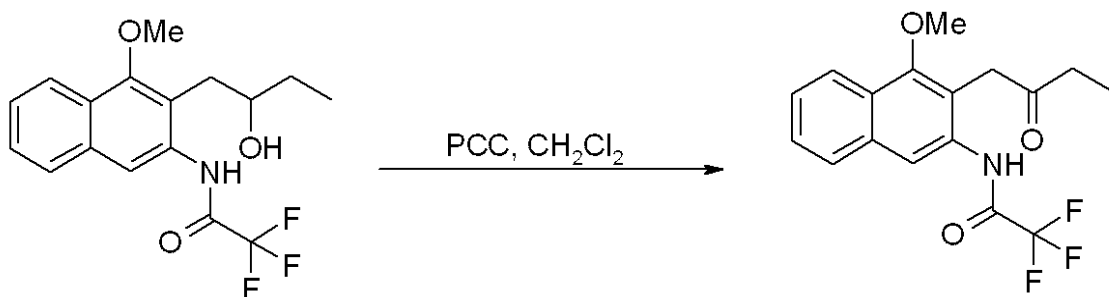
塩化メチレン中の2-ヒドロキシメチル-3-メトキシナフタレン(34.0 g、0.181 mol)および4-メチルモルホリンN-オキシド(23.1 g、0.199 mol)の溶液を0℃に冷却する。過ルテニウム酸テトラヒドロプロピルアンモニウム(1.27 g、3.62 mmol)を加え、フラスコの頂部に還流冷却器を取り付ける。冷却浴を取り外し、15分以内に混合物の還流を開始する。室温まで冷却後、混合物さらに2時間を攪拌する。混合物をシリカゲル(およそ500 cm³)で濾過し、次いで、エーテルで繰り返し洗浄する。合わせた濾液を減圧濃縮して、31.1 g(92%)の標記化合物を明黄褐色固体で得る。¹H NMR(CDCl₃) δ 10.63(b s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.01(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.48(m, 2H), 3.95(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.22(dd, J=14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.77(dd, J=14.3, 8.8 Hz, 1H), 2.23(b s,

1 H), 1.76 (septet, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.58 (septet, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS ES-m/e 341 (p). IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3465 (b), 1701, 1576, 1182.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈F₃NO₃: C, 59.82; H, 5.32; N, 4.10. Found: C, 59.64; H, 5.13; N, 4.02.

【0107】

【化64】



10

D. Preparation of 2,2,2-trifluoro-N-[4-methoxy-3-(2-oxopropyl)-naphthalen-2-yl]acetamide

−20°Cに冷却した無水エタノール(300 mL)中のナトリウム(3.1 g、0.14 mol)の溶液に、エーテル中の3-メトキシ-2-ナフトアルデヒド(22.6 g、0.121 mol)およびアジド酢酸エチル(43.0 g、0.333 mol)の溶液を、温度を−20°C以下に維持しながら加える。混合物を注意深く10°Cまで温めるとガスの発生が観察される。混合物を20°C以下の温度にて4時間攪拌する。混合物を室温まで温め、18時間攪拌する。混合物に水(1000 mL)を加えると黄色沈澱が得られる。吸引濾過により回収して、27.1 g(75%)の標記生成物(構造化学は未知)を得、これをヘキサンから再結晶する: mp 95–97°C(分解)。¹H NMR(CDCl₃) δ 10.08 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS ES-m/e 338 (p-1). IR(KBr, cm⁻¹) 3268, 1706, 1166.

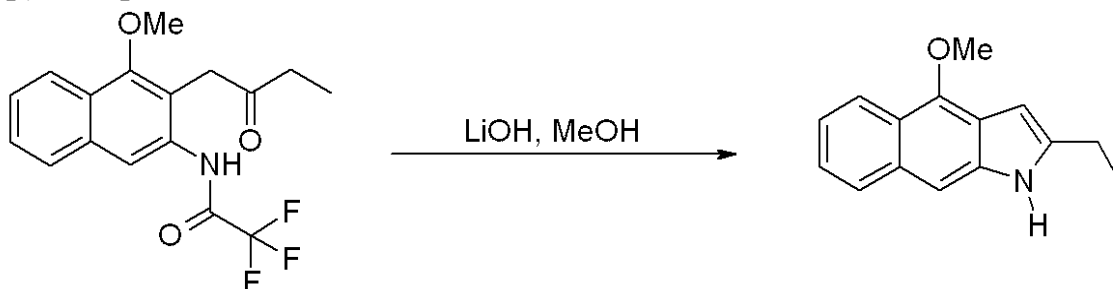
20

30

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆F₃NO₃: C, 60.18; H, 4.75; N, 4.13. Found: C, 59.92; H, 4.48; N, 4.05.

【0108】

【化65】



40

E. 2-ethyl-4-methoxy-1H-benzof[f]indole

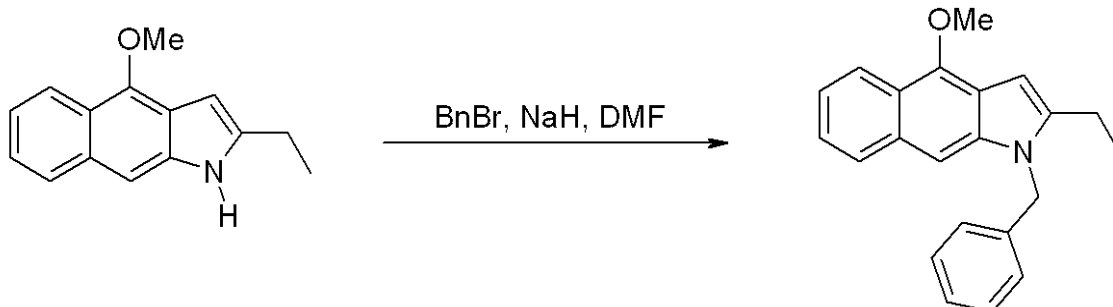
トルエン(300 mL)中の3-(3-メトキシナフト-2-イル)-2-アジド-2-プロピオン酸エチルエステル(12.0 g、40.4 mmol)の溶液を3時間還流する。溶液を室温まで冷却し、得られる沈澱を吸引濾過により集め、ヘキサンで洗浄して、8.9 g(82%)の標記化合物を結晶固体で得、これを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶する: mp 217–219°C。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.25 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

50

3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS ES-m/e 226 (p+1). IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3472, 3009, 1418, 1314. Anal. Calcd for C₁₅H₁₅NO: C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22. Found: C, 79.84; H, 6.82; N, 6.12.

【0109】

【化66】



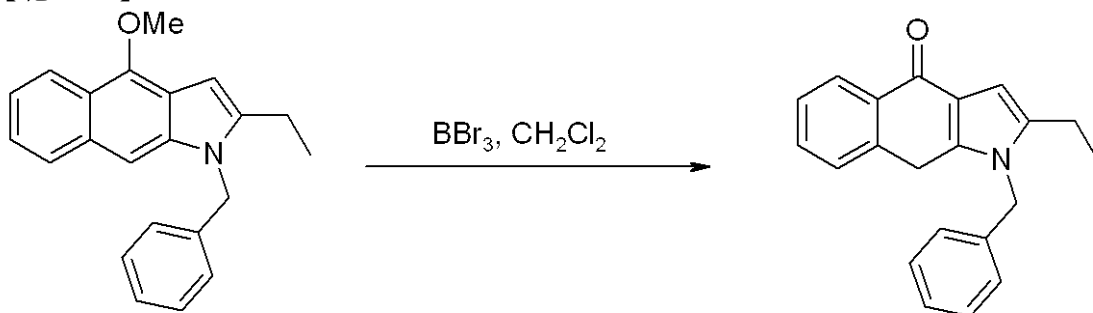
10

F. 1-ベンジル-2-エチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[f]インドールの製造
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の60%水素化ナトリウム/鉍物油 (0.18 g、予めヘキサンで洗浄する) の懸濁液に、2-カルボエトキシ-4-メトキシ四環系 (1.00 g、3.71 mmol) および臭化ベンジル (0.51 mL、4.3 mmol) を加える。得られる混合物を室温にて18時間攪拌する。追加の少量の60%水素化ナトリウム懸濁液および臭化ベンジルを加え、得られる混合物を~40℃にて4時間加熱する。水を加え、得られる沈澱を吸引濾過により集める。この物質を再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、0.20 g の標記化合物を得る。母液を減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、10%酢酸エチル/90%ヘキサン) に付し、追加の0.41 g (46% total) の標記化合物を黄色固体で得るクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン/ヘキサン) 化合物。MS ES+m/e 316 (p+1).

20

【0110】

【化67】



40

G. Preparation of 1-ベンジル-2-エチル-1,9-ジhydroベンゾ[f]インドール-4-オンの製造
水 (20 mL)、メタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (15 mL) 中の1-ベンジル-2-カルボエトキシ-4-メトキシ四環系 (0.81 g、2.3 mmol) の溶液を水酸化ナトリウム (0.67 g、17 mmol) で室温にて64時間処理する。混合物を濾過し、減圧濃縮する。残渣を水でスラリー化し、濃塩酸で酸性化し、得られる沈澱を吸引濾過により集める。固体を水で洗浄し、乾燥して、0.47 g (63%) の標記化合物をベージュ色固体で得る: mp 257-259℃ (分解)。δ 8.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 6.94 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s,

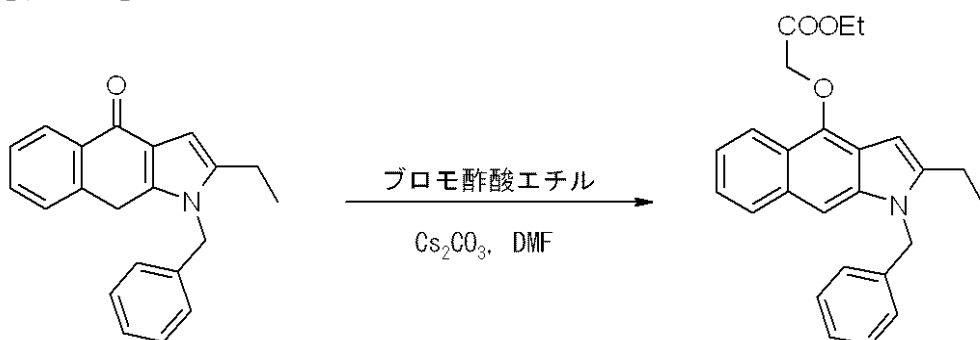
50

2 H), 2.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); M S E S + m/e 302 ($p + 1$). I R (K B r, cm^{-1}) 2962, 1618, 1290.

A n a l. C a l c d f o r $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 83.69; H, 6.35; N, 4.65. F o u n d: C, 82.70; H, 6.40; N, 4.78.

【0111】

【化68】



10

h. (1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イルオキシ)酢酸エチルエステルの製造

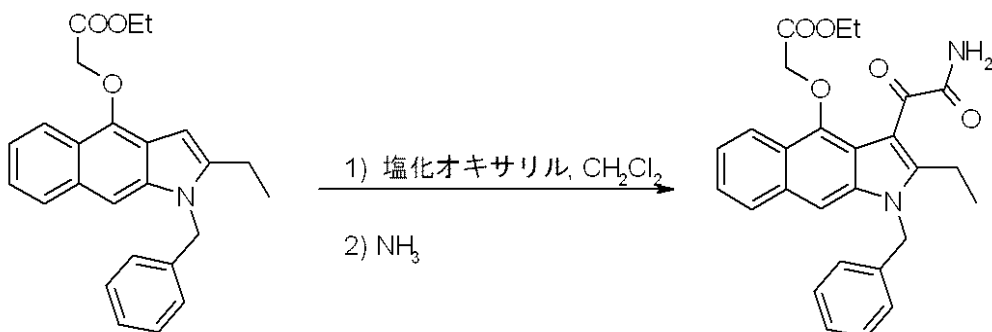
無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 1-ベンジル-2-カルボキシ-4-メトキシ四環系 (3.00 g、9.05 mmol) の溶液を 1.4 M メチルリチウムエーテル (31.1 mL、43.5 mmol) で室温にて滴下処理する。18 時間攪拌した後、混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、水性塩酸で酸性化する。混合物をエーテルで 3 回抽出する。合わせたエーテル抽出物を水で 1 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮しする。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、10% 酢酸エチル/90% ヘキサン) に付し、0.74 g (25%) の標記化合物を白色結晶固体で得る: mp 189–191 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.24 (m, 3 H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.74 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); M S E S + m/e 388 ($p + 1$).

20

30

【0112】

【化69】



40

I. 2-[[3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸エチルエステルの製造

1:1 = 酢酸エチル/エタノール (50 mL) 中の 2-アセチル-1-ベンジル-4-メトキシ四環系 (0.70 g、2.1 mmol) および 10% パラジウム/炭素 (300 mg) の混合物を室温にて 40 psi 圧で 18 時間水素添加する。クロロホルム (3 mL)

50

を加え、さらに混合物を18時間水素添加する。混合物をセライト（登録商標）で濾過し、酢酸エチルで完全に洗浄する。合わせた洗液を減圧濃縮して、0.47 g（70%）の標記化合物をオフホワイト固体で得る。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (bs, 1H), 5.49 (bs, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.05 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 3H), 1.20 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H); $\text{MS ES} + m/e$ 459 ($p+1$).

【0113】

実施例2. 2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸ベンジルエステルの製造

【化70】

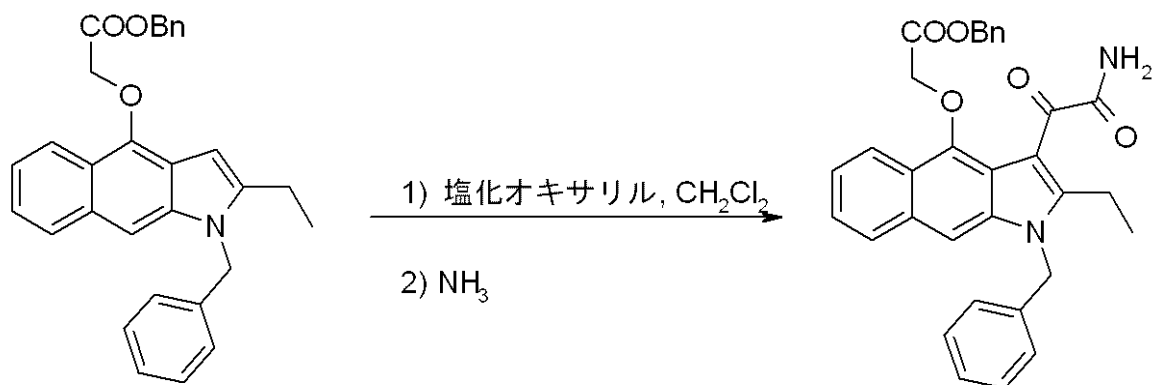


A. (1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イルオキシ)酢酸ベンジルエステルの製造

1 M 水性水酸化リチウム溶液 (2 mL) およびメタノール (1 mL) 中の 2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-エチル-1-ベンジル-1H-四環系-4-イル]オキシ]酢酸メチルエステル・ヘミ水和物 (8 mg, 0.022 mmol) の混合物を 40 °C にて 2 時間、室温にて 18 時間攪拌する。混合物を減圧濃縮し、水性塩酸で酸性化する。得られる沈澱を吸引濾過により集める、水で洗浄し、乾燥して、4.0 mg (53%) の標記生成物を黄色固体で得る。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.49 (bs, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.70 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.33 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H); $\text{MS ES} + m/e$ 450 ($p+1$).

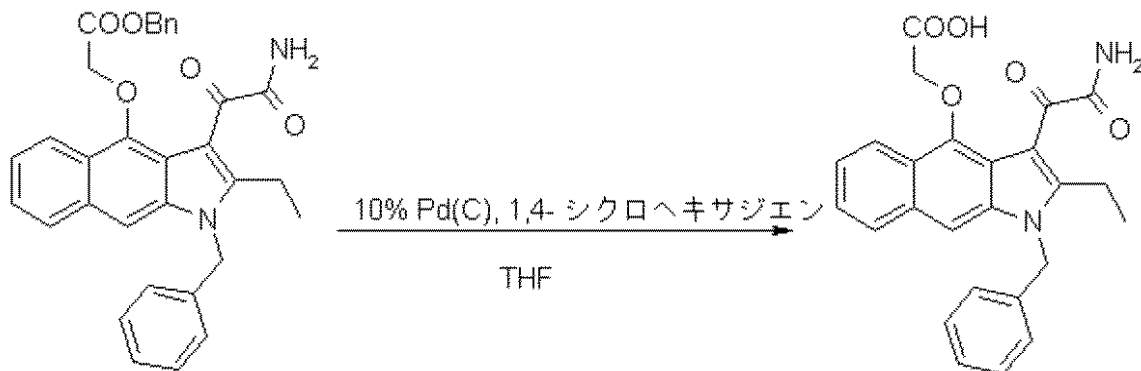
【0114】

【化71】



B. 2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸ベンジルエステルの製造
 テトラヒドロフラン(3 mL)中の2-カルボキシ-4-メトキシ四環系(0.24 g、1.0 mmol)の溶液を1.4 Mメチルリチウムエーテル(5.0 mL、7.0 mmol)で室温にて処理する。1時間攪拌した後、追加の1.4 Mメチルリチウムエーテル(1.4 mL、2.0 mmol)を加え、混合物を室温にて2時間攪拌する。反応物に水を加えて反応を停止し、混合物に飽和水性塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をエーテルで抽出し、有機層を水で1回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、シリカゲルパッドで濾過する。20%酢酸エチル/80%ヘキサンでパッドを完全に洗浄し、濾液減圧濃縮する。残渣を再結晶(酢酸エチル)に付し、0.17 g (71%)の標記生成物を黄色結晶で得る: mp 258-260°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (m, 7H), 7.29 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.45 (bs, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.30 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.04 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.7 Hz, 3H); MS ES+m/e 521 (p+1); IR (KBr, cm⁻¹) 3458, 1757, 1695, 1640.
 【0115】

実施例3. 2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸の製造
 【化72】



2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸の製造
 2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-ベンジル-2-エチル-1H-ベンゾ[f]インドール-4-イル]オキシ]酢酸ベンジルエステル(29 mg, 0.056 mmol), 10%パラジウム-οN-炭素(30 mg)を水素化ナトリウム/鉍物油の60%分散液(1.60 g、40 mmol)で処理する。30分間攪拌した後、ブロモメチルシクロヘキサン(5.5 mL、39 mmol)を加え、混合物を室温にて5日間攪拌する。追加の60%水素化ナトリウム分散液およびブロモメチルシクロヘキサン(およそ0.2当量)を加え、得られる混合物を2日間攪拌する。水(600 mL)を加え、得られる白色沈澱を吸引濾過により集める、水で1回洗浄し、乾燥して、10.9 g (90%)の標記化合物をオフホワイト固体で得る。ヘキサンから再結晶して分析用サンプルを調製する: mp 148-150°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.26 (m, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.97 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.3 Hz, 3H); TOFMS ES+C 25H₂3N₂O₅に関する計算値: m/z = 43

1 . 1 6 0 7 (p + 1) . F o u n d : 4 3 1 . 1 6 0 5 .

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/50028 A2(51) International Patent Classification: C07D 209/00,
A61K 31/40, A61P 29/00

(21) International Application Number: PCT/US01/43184

(22) International Filing Date: 6 December 2001 (06.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/256,281 18 December 2000 (18.12.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BEIGHT, Douglas,
Wade [US/US]; 3468 South County Road, 600 West,
Frankfort, IN 46041 (US). KINNICK, Michael, Dean
[US/US]; 343 Southberek Drive, South, Indianapolis, IN
46217 (US). LIN, Ho-Shen [US/US]; 8128 Trevellian
Way, Indianapolis, IN 46217 (US). MORIN, John,
Michael, Junior [US/US]; 9 Roselawn Avenue, Browns-
burg, IN 46112 (US). RICCHETTI, Michael, Enrico
[US/US]; 5832 Baron Court, Indianapolis, IN 46250
(US). SALL, Daniel, Jon [US/US]; 3601 Ostrom Court,
Greenwood, IN 46143 (US). SAWYER, Jason, Scott
[US/US]; 5718 North Winthrop Avenue, Indianapolis,
IN 46220 (US). SMITH, Edward, C R [US/US]; 9969
Parkway Drive, Fishers, IN 46038 (US).(74) Agents: GINAH, Francis, O. et al.; Eli Lilly and Com-
pany, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE
(utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE,
EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/50028 A2

(54) Title: NOVEL SPLA₂ INHIBITORS(57) Abstract: A novel class of benz[f]indole compounds is disclosed together with the use of such compounds for inhibiting sPLA₂-
mediated release of fatty acids for treatment of Inflammatory Diseases such as septic shock.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-1-

Novel sPLA₂ InhibitorsField of the Invention

This invention relates to novel benz[f]indole compounds useful for Inflammatory Diseases.

Background of the Invention

The structure and physical properties of human non-pancreatic secretory phospholipase A₂ (hereinafter called, "sPLA₂") has been thoroughly described in two articles, namely, "Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A₂ Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid" by Seilhamer, Jeffrey J.; Pruzanski, Waldemar; Vadas Peter; Plant, Shelley; Miller, Judy A.; Kloss, Jean; and Johnson, Lorin K.; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, Issue of April 5, pp. 5335-5338, 1989; and "Structure and Properties of a Human Non-pancreatic Phospholipase A₂" by Kramer, Ruth M.; Hession, Catherine; Johansen, Berit; Hayes, Gretchen; McGray, Paula; Chow, E. Pingchang; Tizard, Richard; and Pepinsky, R. Blake; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, Issue of April 5, pp. 5768-5775, 1989; the disclosures of which are incorporated herein by reference.

It is believed that sPLA₂ is a rate limiting enzyme in the arachidonic acid cascade which hydrolyzes membrane phospholipids. Thus, it is important to develop compounds, which inhibit sPLA₂ mediated release of fatty acids (e.g., arachidonic acid). Such compounds would be of value in the general treatment of conditions induced and/or maintained by overproduction of sPLA₂; such as sepsis or pain.

WO 02/50028

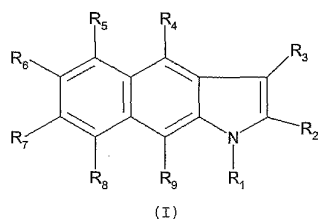
PCT/US01/43184

-2-

It is desirable to develop more effective compounds and treatments for sPLA₂ induced diseases.

Summary of the Invention

The present invention relates to a benz[f]indole compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



Wherein;

R₁ is selected from group (a), (b), or (c)

wherein;

(a) is C₂-C₂₀ alkyl, C₂-C₂₀ haloalkyl, C₂-C₂₀ alkenyl, C₂-C₂₀ alkynyl, carbocyclic radical, or heterocyclic radical, or

(b) is a member of (a) substituted with one or more independently selected non-interfering substituents;

(c) is the group -(L)-R₈₀; where, -(L)- is a divalent linking group of 1 to 12 atoms selected from carbon, hydrogen, oxygen, nitrogen, and sulfur; wherein the combination of atoms in -(L)- are selected from the group consisting of (i) carbon and hydrogen only, (ii)

WO 02/50028

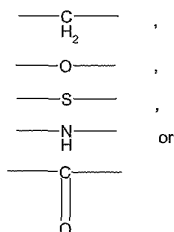
PCT/US01/43184

-3-

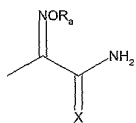
sulfur only, (iii) oxygen only, (iv) nitrogen and hydrogen only, (v) carbon, hydrogen, and sulfur only, and (vi) carbon, hydrogen, and oxygen only; and where R_{80} is a group selected from (a) or (b);

R_2 is hydrogen, or a group containing 1 to 10 non-hydrogen atoms plus any required hydrogen atoms;

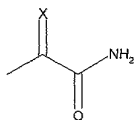
R_3 is $-(L_3)-Z$, where $-(L_3)-$ is a divalent linker group selected from a bond or a divalent group selected from:



and Z is selected from an oxime amide or oxime thioamide group represented by the formulae,



or

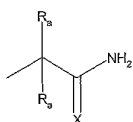


or

WO 02/50028

PCT/US01/43184

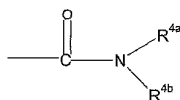
- 4 -



wherein X is oxygen or sulfur, R_a is independently selected from hydrogen, C₁-C₈ alkyl, aryl, C₁-C₈ alkaryl, C₁-C₈ alkoxy, aralkyl and -CN;

R_4 is the group, hydrogen, CONH₂, CONHR^{4b} or - (L_a)-(acidic group) wherein -(L_a)-, is an acid linker having an acid linker length of 1 to 8;

or the group -(L_h)-(N-hydroxyfunctional amide group); wherein -(L_h)-, is an N-hydroxyfunctional amide linker having a N-hydroxyfunctional amide linker length of 1 to 8; and wherein a N-hydroxyfunctional amide group is represented by the formula:



wherein R^{4a} is selected from the group consisting of OH, (C₁-C₆)alkoxy, and aryloxy; and

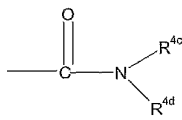
wherein R^{4b} is hydrogen or an organic substituent selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₇-C₁₄)aralkyl, (C₇-C₁₄)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkoxyalkyl and these groups substituted with halogen, -CF₃, -OH, (C₁-C₈)alkyl, amino, carbonyl, and -CN;

or R_4 is the group -(L_c)- (acylamino acid group)- wherein the "acylamino acid group" is represented by the formula:

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-5-



wherein R^{4c} is selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, heteroaryl and aryl, $-CF_3$; and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of either a natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom being part of the amino group of the amino acid.

R_5 is selected from hydrogen, a non-interfering substituent;

R_6 , R_7 , R_8 , and R_9 are independently selected from non-interfering substituent.

The present invention provides novel benz[f]indole compounds of formula I having potent and selective effectiveness as inhibitors of mammalian sPLA₂.

The present invention also relates to the use of novel benz[f]indole compounds of formula I useful in the treatment and/or prevention of Inflammatory Diseases.

This invention also relates to the use of a novel benz[f]indole compound of formula I to inhibit mammalian sPLA₂ mediated release of fatty acids.

The present invention provides a pharmaceutical composition containing any of the benz[f]indole compounds of the invention.

The present invention also relates to the use of a formulation comprising a compound of formula I, and a carrier or diluent for the treatment or prevention of sepsis

The present invention relates to the use of a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of sPLA₂ inhibitor compounds of

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-6-

formula I and mixtures thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of Inflammatory Diseases.

I. Definitions:

The terms, "mammal" and "mammalian" include human and domesticated quadrupeds.

The term, "Inflammatory Diseases" refers to diseases such as inflammatory bowel disease, sepsis, septic shock, adult respiratory distress syndrome, pancreatitis, trauma-induced shock, asthma, bronchial asthma, allergic rhinitis, rheumatoid arthritis, cystic fibrosis, stroke, acute bronchitis, chronic bronchitis, acute bronchiolitis, chronic bronchiolitis, osteoarthritis, gout, spondylarthropathris, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthropathy, enteropathic spondylitis, Juvenile arthropathy or juvenile ankylosing spondylitis, Reactive arthropathy, infectious or post-infectious arthritis, gonococcal arthritis, tuberculous arthritis, viral arthritis, fungal arthritis, syphilitic arthritis, Lyme disease, arthritis associated with "vasculitic syndromes", polyarteritis nodosa, hypersensitivity vasculitis, Luegenec's granulomatosis, polymyalgin rheumatica, joint cell arteritis, calcium crystal deposition arthropathris, pseudo gout, non-articular rheumatism, bursitis, tenosynovitis, epicondylitis (tennis elbow), carpal tunnel syndrome, repetitive use injury (typing), miscellaneous forms of arthritis, neuropathic joint disease (charco and joint), hemarthrosis (hemarthrosic), Henoch-Schonlein Purpura, hypertrophic osteoarthropathy, multicentric reticulohistiocytosis, arthritis associated with certain diseases, surcoilosis, hemochromatosis, sickle cell disease and other hemoglobinopathries, hyperlipoproteineimia, hypogammaglobulinemia, hyperparathyroidism, acromegaly,

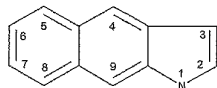
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-7-

familial Mediterranean fever, Behat's Disease, systemic lupus erythrematosis, or relapsing polychondritis and related diseases which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound of formula I in an amount sufficient to inhibit sPLA₂ mediated release of fatty acid and to thereby inhibit or prevent the arachidonic acid cascade and its deleterious products.

The term, "benz[f]indole", or "benz[f]indole nucleus" as used herein refers to a nucleus (having numbered positions) with the structural formula (X):



The benz[f]indole compounds of the invention employ certain defining terms as follows:

The term, "alkyl" by itself or as part of another substituent means, unless otherwise defined, a straight or branched chain monovalent hydrocarbon radical such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tertiary butyl, sec-butyl, n-pentyl, and n-hexyl.

The term, "alkenyl" employed alone or in combination with other terms means a straight chain or branched monovalent hydrocarbon group having the stated number ranges of carbon atoms, and typified by groups such as vinyl, propenyl, crotonyl, isopentenyl, and various butenyl isomers.

The term, "hydrocarbyl" means an organic group containing only carbon and hydrogen.

The term, "halo" means fluoro, chloro, bromo, or iodo. The term, heterocyclic radical, refers to radicals derived from monocyclic or polycyclic, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted heterocyclic

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-8-

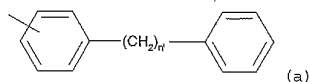
nuclei having 5 to 14 ring atoms and containing from 1 to 3 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen or sulfur. Typical heterocyclic radicals are pyrrolyl, pyrrolodiny, piperidinyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, phenylimidazolyl, triazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, benzo(b)thiophenyl, carbazolyl, norharmanyl, azabenz(b)thiophenyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, indazolyl, imidazo(1,2-A)pyridinyl, benzotriazolyl, anthranilyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, purinyl, pyridinyl, dipyridyl, phenylpyridinyl, benzylpyridinyl, pyrimidinyl, phenylpyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, quinolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, morpholino, thiomorpholino, homopiperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxacanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrothiophenyl, pentamethylenesulfadyl, 1,3-dithianyl, 1,4-dithianyl, 1,4-thioxanyl, azetidiny, hexamethyleneiminium, heptamethyleneiminium, piperazinyl and quinoxalinyl.

The term, "carbocyclic radical" refers to radicals derived from a saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted 5 to 14 membered organic nucleus whose ring forming atoms (other than hydrogen) are solely carbon atoms. Typical carbocyclic radicals are cycloalkyl, cycloalkenyl, phenyl, benzyl, spiro[5.5]undecanyl, naphthyl, norbornanyl, bicycloheptadienyl, toluyl, xylenyl, indenyl, stilbenyl, terphenyl, diphenylethylenyl, phenyl-cyclohexenyl, acenaphthylenyl, and anthracenyl, biphenyl, dibenzyl and related dibenzyl homologues represented by the formula (a):

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-9-



where n' is a number from 1 to 8.

The terms, "non-interfering substituent", or "non-interfering groups" refer to radicals suitable for substitution at positions 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, and/or 9 of the benz[f]indole nucleus and on other nucleus substituents (as hereinafter described for Formula I), and radicals suitable for substitution on the heterocyclic radical and carbocyclic radical as defined above. Illustrative non-interfering radicals are (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₇-C₁₂)aralkyl, (C₇-C₁₂)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)cycloalkenyl, phenyl, benzyl, toluyl, xylenyl, biphenyl, (C₁-C₈)alkoxy, C₂-C₈alkenyloxy, C₂-C₈alkynyloxy, (C₂-C₁₂)alkoxyalkyl, (C₂-C₁₂)alkoxyalkyloxy, C₂-C₁₂alkylcarbonyl, (C₂-C₁₂)alkylcarbonylamino, (C₂-C₁₂)alkoxyamino, (C₂-C₁₂)alkoxyaminocarbonyl, (C₁-C₁₂)alkylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₁₂)alkylthiocarbonyl, (C₁-C₈)alkylsulfinyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₂-C₈)haloalkoxy, (C₂-C₈)haloalkylsulfonyl, (C₂-C₈)haloalkyl, (C₂-C₈)hydroxyalkyl, -C(O)O((C₂-C₈)alkyl), -(CH₂)_n-O-(C₁-C₈alkyl), benzyloxy, phenoxy, phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, amino, amidino, bromo, carbamyl, carboxyl, carbalkoxy, -(CH₂)_n-CO₂H, chloro, cyano, cyanoguanidinyl, fluoro, guanidino, hydrazide, hydrazino, hydrazido, hydroxy, hydroxyamino, iodo, nitro, phosphono, -SO₃H, thioacetal, thiocarbonyl, and carbonyl; where n is from 1 to 8 and R is (C₁-C₈)alkyl.

WO 02/50028

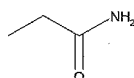
PCT/US01/43184

-10-

The term, "organic substituent" refers to a monovalent radical consisting of carbon and hydrogen with or without oxygen, nitrogen, sulfur, halogen, or other elements. Illustrative organic substituents are (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₇-C₁₄) aralkyl, (C₇-C₁₄)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkoxyalkyl and these groups substituted with halogen, -CF₃, -OH, (C₂-C₈)alkyl, amino, carbonyl, and -CN.

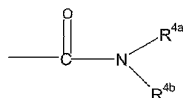
The term "substituted group" is an organic group substituted with one or more non-interfering substituents.

As used herein the terms "group", "radical" or "fragment" are synonymous and are intended to indicate functional groups or fragments of molecules attachable to a bond or other fragments of molecules. For example acetamide group represent the acetamide fragment or radical. Structures of groups, radicals or fragments unattached to the benz[f]indole nucleus have been drawn to show the first line as a connecting bond only. Thus, the group



represents the acetamide radical or group, not the propanamide radical unless otherwise indicated.

The term, "N-hydroxyfunctional amide group" is represented by the formula:



wherein R^{4a} is selected from the group consisting of OH, (C₁-C₆)alkoxy, and aryloxy; and

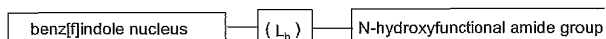
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-11-

wherein R^{4b} is hydrogen or an organic substituent selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₇-C₁₄)aralkyl, (C₇-C₁₄)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)alkoxyalkyl and these groups substituted with halogen, -CF₃, -OH, (C₁-C₈)alkyl, amino, carbonyl, and -CN.

The phrase, "N-hydroxyfunctional amide linker" refers to a divalent linking group symbolized as, -(L_h)-, which has the function of joining the 4-position of the benz[f]indole nucleus to an N-hydroxyfunctional amide group in the general relationship:

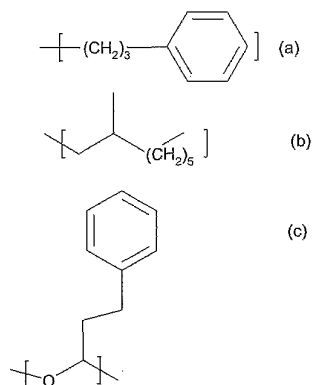


The words, "hydroxyfunctional amide linker length", refer to the number of atoms (excluding hydrogen) in the shortest chain of the linking group -(L_h)- that connects the 4-position of the benz[f]indole nucleus with the N-hydroxyfunctional amide group. The presence of a carbocyclic ring in -(L_h)- counts as the number of atoms approximately equivalent to the calculated diameter of the carbocyclic ring. Thus, a benzene or cyclohexane ring in the acid linker counts as 2 atoms in calculating the length of -(L_h)-. Illustrative "N-hydroxyfunctional amide linker" groups are;

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-12-

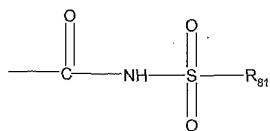


wherein, groups (a), (b) and (c) have acid linker lengths of 5, 7, and 2, respectively.

The term, "(acidic group)" means an organic group which when attached to a benz[f]indole nucleus at the 4- position, through suitable linking atoms (hereinafter defined as the "acid linker"), acts as a proton donor capable of hydrogen bonding. Illustrative of an (acidic group) are the following:

-5-tetrazolyl,

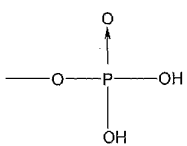
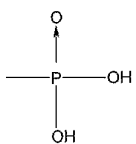
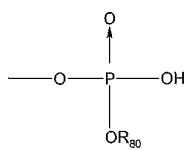
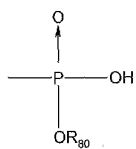
-SO₃H,



WO 02/50028

PCT/US01/43184

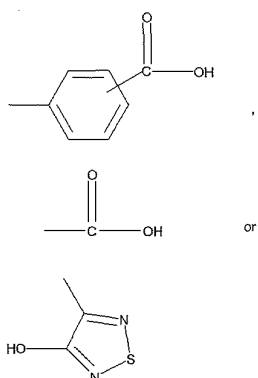
-13-



WO 02/50028

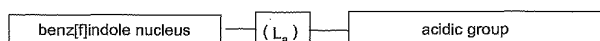
PCT/US01/43184

-14-



where n is 1 to 8, R_{80} is a metal or (C₁-C₈) and R_{81} is an organic substituent or -CF₃.

The words, "acid linker" refer to a divalent linking group symbolized as, -(L_a)-, which has the function of joining the 4- position of the benz[f]indole nucleus to an acidic group in the general relationship:



The words, "acid linker length", refer to the number of atoms (excluding hydrogen) in the shortest chain of the linking group -(L_a)- that connects the 4- position of the benz[f]indole nucleus with the acidic group. The presence of a carbocyclic ring in -(L_a)- counts as the number of atoms approximately equivalent to the calculated diameter of the carbocyclic ring. Thus, a

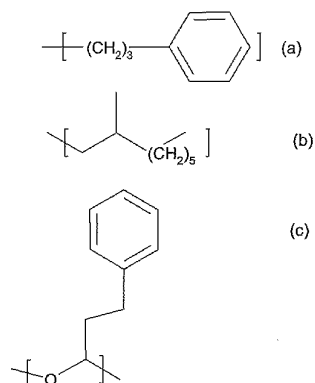
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-15-

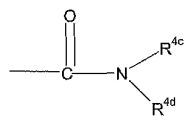
benzene or cyclohexane ring in the acid linker counts as 2 atoms in calculating the length of $-(L_a)-$.

Illustrative acid linker groups include;



wherein, groups (a), (b), and (c) have acid linker lengths of 5, 7, and 2, respectively.

The term, "acylamino acid group" is represented by the formula:



wherein R^{4c} is selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, heteroaryl and aryl, $-CF_3$; and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of either a natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom

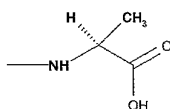
WO 02/50028

PCT/US01/43184

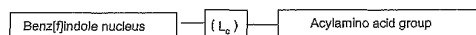
-16-

being part of the amino group of the amino acid. A typical amino acid is selected from the group comprising isoleucine, valine, phenylalanine, aspartic acid, leucine, glycine, asparagine, cysteine, glutamine, glutamic acid, histidine, lysine, methionine, serine, threonine, tryptophan, tyrosine and derivatives thereof. Contemplated within the definition of amino acid are L-proline, D-proline and derivatives thereof. Also contemplated within the definition of amino acids are peptides, polypeptides and derivatives thereof.

The term, "amino acid residue" refers to the portion of the amino acid group coupled at the nitrogen atom of the amino terminus. It is the amino acid less a hydrogen atom from the amino terminus. It is further illustrated as used herein for the amino acid alanine attached at the nitrogen atom as shown below:



The words, "acylamino acid linker" refer to a divalent linking group symbolized as, $-(L_c)-$, which has the function of joining the 4-position of the benz[f]indole nucleus to an acylamino acid group in the general relationship:



The words, "acylamino acid linker length", refer to the number of atoms (excluding hydrogen) in the shortest chain of the linking group $-(L_c)-$ that connects the 4-position of the benz[f]indole nucleus with the acylamino acid group. The presence of a carbocyclic ring in $-(L_c)-$ counts as the number of atoms approximately equivalent to the calculated diameter of the carbocyclic ring. Thus, a

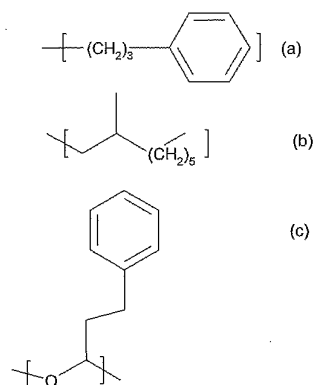
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-17-

benzene or cyclohexane ring in the acid linker counts as 2 atoms in calculating the length of $-(L_C)-$.

Illustrative "acylamino acid linker groups" include:



wherein, groups (a), (b) and (c) have acid linker lengths of 5, 7, and 2, respectively.

The term, "amine", includes primary, secondary and tertiary amines.

The term, "alkylene chain of 1 or 2 carbon atoms" refers to the divalent radicals, $-CH_2-CH_2-$ and $-CH_2-$.

The term, "group containing 1 to 10 non-hydrogen atoms" refers to relatively small groups which form substituents at the 2- position of the benz[f]indole nucleus, said groups may contain non-hydrogen atoms alone, or non-hydrogen atoms plus hydrogen atoms as required to satisfy the unsubstituted valence of the non-hydrogen atoms, for example; (i) groups absent hydrogen which contain no more than 4 non-hydrogen atoms such as

WO 02/50028

PCT/US01/43184

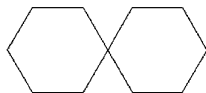
-18-

-CF₃, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -SO₃; and (ii) groups having hydrogen atoms which contain less than 4 non-hydrogen atoms such as -CH₃, -C₂H₅, and -CH=CH₂.

The term "oxime amide" means the radical,
-C(=NOR)-C(O)NH₂

The term "thio-oxime amide" means the radical
-C(=NOR)-C(S)-NH₂.

The term "spiro[5.5]undecanyl" refers to the group represented by the formula;



II. The benz[f]indole Compounds of the Invention:

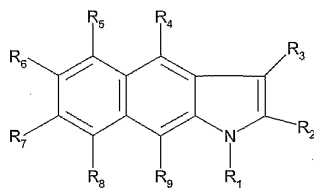
The present invention provides a novel class of benz[f]indole compounds useful as sPLA₂ inhibitors for the treatment and/or prophylaxis of inflammation attendant to inflammatory diseases. Subclasses of benz[f]indole compounds of this invention include benz[f]indole oxyacid derivatives, benz[f]indole-3-oxime amide oxyacid derivatives, benz[f]indole-3-acetamide oxyacid derivatives, benz[f]indole-3-glyoxylamide-N-hydroxyfunctional amide derivatives, benz[f]indole-3-oxime amide-N-hydroxyfunctional amide derivatives, benz[f]indole-3-acetamide hydroxy functional amide derivatives, benz[f]indole-3-glyoxylamide acylamino acid derivatives, benz[f]indole-3-oxime amide acylamino acid derivatives, benz[f]indole-3-acetamide acylamino acid derivatives.

The compounds of the invention are represented by the general formula (I) and include a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof;

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-19-



(I)

wherein;

R₁ is selected from group (a), (b), or (c)

wherein;

(a) is C₂-C₂₀ alkyl, C₂-C₂₀ haloalkyl, C₂-C₂₀ alkenyl, C₂-C₂₀ alkynyl, carbocyclic radical, or heterocyclic radical, or

(b) is a member of (a) substituted with one or more independently selected non-interfering substituents;

(c) is the group -(L)-R₈₀; where, -(L)- is a divalent linking group of 1 to 12 atoms selected from carbon, hydrogen, oxygen, nitrogen, and sulfur; wherein the combination of atoms in -(L)- are selected from the group consisting of (i) carbon and hydrogen only, (ii) sulfur only, (iii) oxygen only, (iv) nitrogen and hydrogen only, (v) carbon, hydrogen, and sulfur only, and (vi) carbon, hydrogen, and oxygen only; and where R₈₀ is a group selected from (a) or (b);

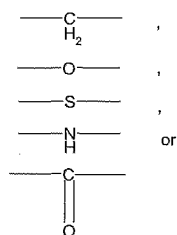
R₂ is hydrogen, or a group containing 1 to 10 non-hydrogen atoms plus any required hydrogen atoms;

WO 02/50028

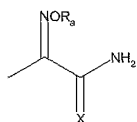
PCT/US01/43184

-20-

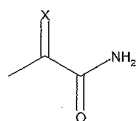
R₃ is -(L₃)-Z, where -(L₃)- is a divalent linker group selected from a bond or a divalent group selected from:



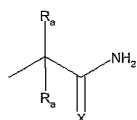
and Z is selected from an oxime amide or oxime thioamide group represented by the formulae,



or



or



wherein X is oxygen or sulfur, R_a is independently selected from hydrogen, C₁-C₈ alkyl, aryl, C₁-C₈ alkaryl, C₁-C₈ alkoxy, aralkyl and -CN;

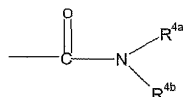
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-21-

R₄ is the group, hydrogen, CONH₂, CONHR^{4b} or - (L_a)-(acidic group) wherein -(L_a)-, is an acid linker having an acid linker length of 1 to 8;

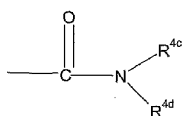
or the group -(L_h)-(N-hydroxyfunctional amide group); wherein -(L_h)-, is an N-hydroxyfunctional amide linker having a N-hydroxyfunctional amide linker length of 1 to 8; and wherein a N-hydroxyfunctional amide group is represented by the formula:



wherein R^{4a} is selected from the group consisting of OH, (C₁-C₆)alkoxy, and aryloxy; and

wherein R^{4b} is hydrogen or an organic substituent selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₇-C₁₄)aralkyl, (C₇-C₁₄)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkoxyalkyl and these groups substituted with halogen, -CF₃, -OH, (C₁-C₈)alkyl, amino, carbonyl, and -CN;

or R₄ is the group -(L_c)-(acylamino acid group) wherein the "acylamino acid group" is represented by the formula:



wherein R^{4c} is selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, heteroaryl and aryl, -CF₃; and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of either a

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-22-

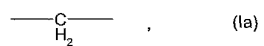
natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom being part of the amino group of the amino acid.

R₅ is selected from hydrogen, a non-interfering substituent; and
R₆, R₇, R₈, and R₉ independently selected from non-interfering substituent.

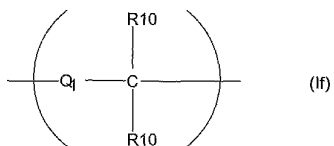
Preferred Subgroups of Compounds of Formula (I):

Preferred R₁ substituents:

A preferred subclass of compounds of formula (I) are those where for R₁ the divalent linking group - (L₁)- is a group represented by any one of the following formulae (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), or (If):



or



WO 02/50028

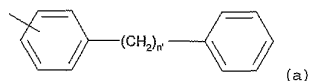
PCT/US01/43184

-23-

where Q_1 is a bond or any of the divalent groups (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), and (If) and each R_{10} is independently hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)haloalkyl or (C₁-C₈)alkoxy.

Particularly preferred as the linking group $-(L_1)-$ of R_1 is an alkylene chain of 1 or 2 carbon atoms, namely, $-(CH_2)-$ or $-(CH_2-CH_2)-$.

The preferred group for R_{11a} is a substituted or unsubstituted group selected from the group consisting of (C₅-C₁₄)cycloalkyl, (C₅-C₁₄)cycloalkenyl, phenyl, naphthyl, norbornanyl, bicycloheptadienyl, toluyl, xylenyl, indenyl, stilbenyl, terphenyl, diphenylethylenyl, phenyl-cyclohexenyl, acenaphthylenyl, and anthracenyl, biphenyl, bibenzyl and related bibenzyl homologues represented by the formula (a);



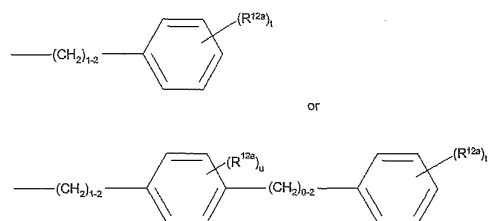
where n' is a number from 1 to 8.

Particularly preferred are compounds wherein for R_1 the combined group $-(L_1)-R_{11a}$ is selected from the group consisting of

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-24-



where R^{12a} is a radical independently selected from halo, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkoxy, $-S-(C_1-C_8)$ alkyl, $-O-(C_1-C_8)$ alkyl and (C_1-C_8) haloalkyl where t is a number from

0 to 5 and u is a number from 0 to 4.

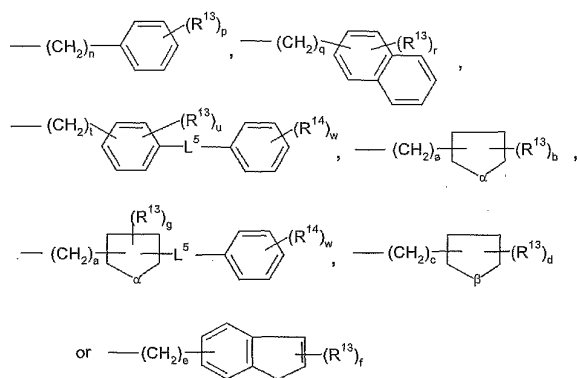
is the group $-(L_1)-R_{11a}$; where, $-(L_1)-$ is a divalent linking group of 1 to 8 atoms and where R_{11a} is a group selected from (a) or (b).

Preferred for R_{11a} is $-(CH_2)_m-R^{12a}$ wherein m is an integer from 1 to 6, and R^{12a} is (d) a group represented by the formula:

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-25-



wherein a, c, e, n, q , and t are independently an integer from 0 to 2, R^{13} and R^{14} are independently selected from a halogen, C_1 to C_8 alkyl, C_1 to C_8 alkyloxy, C_1 to C_8 alkylthio, aryl, heteroaryl, and C_1 to C_8 haloalkyl, α is an oxygen atom or a sulfur atom, L^5 is a bond, $-(CH_2)_v-$, $-C=C-$, $-CC-$, $-O-$, or $-S-$, v is an integer from 0 to 2, β is $-CH_2-$ or $-(CH_2)_2-$, γ is an oxygen atom or a sulfur atom, b is an integer from 0 to 3, d is an integer from 0 to 4, f, p , and w are independently an integer from 0 to 5, r is an integer from 0 to 7, and u is an integer from 0 to 4, or is (e) a member of (d) substituted with at least one substituent selected from the group consisting of C_1 to C_6 alkyl, C_1 to C_8 alkyloxy, C_1 to C_8 haloalkyloxy, C_1 to C_8 haloalkyl, aryl, and a halogen.

Preferred R_2 substituents:

R_2 is preferably selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl, -

WO 02/50028

PCT/US01/43184

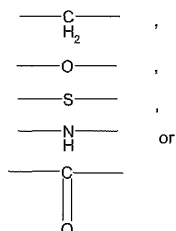
-26-

O-((C₁-C₄)alkyl), -S-((C₁-C₃)alkyl), -(C₃-C₄)cycloalkyl, -CF₃, halo, -NO₂, -CN, -SO₃.

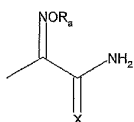
Particularly preferred R₂ groups are selected from hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, -F, -CF₃, -Cl, -Br, or -O-CH₃.

Preferred R₃:

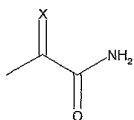
A preferred subgroups of R₃ is -(L₃)-Z, where -(L₃)- is a divalent linker group selected from a bond or a divalent group selected from:



and Z is selected from a glyoxylamide, acetamide, an oxime amide or oxime thioamide group represented by the formulae,

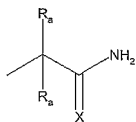


or



PCT/US01/43184

or



A more preferred subclass of compounds of formula (I) are those wherein X is oxygen.

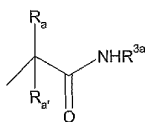
CC(=O)C(N)=OCC(N)=O

Also preferred are compounds of formula (I) wherein Z is an acetamide group represented by the formulae:

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-28-



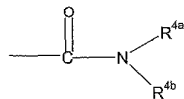
wherein R_a and $R_{a'}$ are independently selected from hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₁-C₈)alkaryl, (C₁-C₈)alkoxy, aralkyl and -CN, and R^{3a} is hydrogen, NH₂, methyl, ethyl, phenyl, benzyl.

For the group R_3 it is most preferred that the linking group -(L₃)- be a bond.

Preferred R_4 substituents:

A preferred subgroup of R_4 is the group, hydrogen, CONH₂, CONHR^{4b} or -(L_a)-(acidic group) wherein -(L_a)-, is an acid linker having an acid linker length of 1 to 8;

or the group -(L_h)-(N-hydroxyfunctional amide group), wherein -(L_h)-, is an N-hydroxyfunctional amide linker having a N-hydroxyfunctional amide linker length of 1 to 8; and wherein a N-hydroxyfunctional amide group is represented by the formula:



wherein R^{4a} is selected from the group consisting of OH, (C₁-C₆)alkoxy, and aryloxy; and

wherein R^{4b} is hydrogen or an organic substituent selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl,

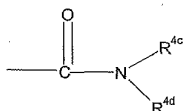
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-29-

aryl, (C₇-C₁₄)aralkyl, (C₇-C₁₄)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkoxyalkyl and these groups substituted with halogen, -CF₃, -OH, (C₁-C₈)alkyl, amino, carbonyl, and -CN;

or R₄ is the group -(Lc)- (acylamino acid group)- wherein the "acylamino acid group" is represented by the formula:



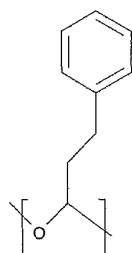
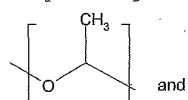
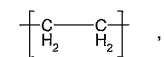
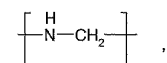
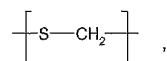
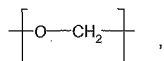
wherein R^{4c} is selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, heteroaryl and aryl, -CF₃; and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of either a natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom being part of the amino group of the amino acid. A most preferred subgroup of R₄ is the group, hydrogen, CONH₂, CONHR^{4b} or -(L_a)-(acidic group) wherein -(L_a)-, is an acid linker having an acid linker length of 1 to 8;

Also preferred is a subclass of compounds of formula I wherein -(L_a)- is an acid linker selected from the group consisting of;

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-30-

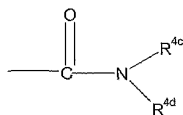


Another preferred subclass of compounds of formula I are those wherein R_4 is the group $-(\text{Lc})-$ (acylamino acid group)-, wherein $-(\text{Lc})-$ is an acylamino acid linker with an acylamino acid linker length of 2 or 3, and the "acylamino acid group" is represented by the formula:

WO 02/50028

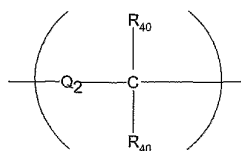
PCT/US01/43184

-31-



wherein R^{4c} is selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, heteroaryl and aryl, $-CF_3$; and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of either a natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom being part of the amino group of the amino acid; and wherein the amino acid residue is derived from an amino acid selected from the group comprising isoleucine, valine, phenylalanine, aspartic acid, leucine, glycine, asparagine, cysteine, glutamine, glutamic acid, histidine, lysine, methionine, serine, threonine, tryptophan, tyrosine and derivatives thereof.

Another preferred subclass of compounds of formula (I) are those wherein R_4 is a substituent having an N-hydroxyfunctional amide linker with an N-hydroxyfunctional amide linker length of 2 or 3 and the N-hydroxyfunctional amide linker group, $-(L_h)-$, for R_4 is selected from a group represented by the formula;



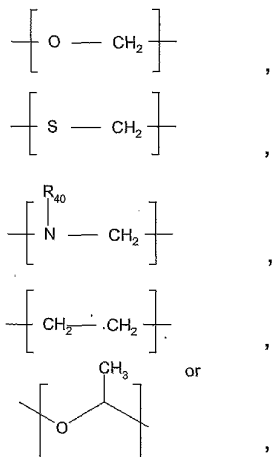
where Q_2 is selected from the group $-(CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, and $-S-$, and each R_{40} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, aryl, C_1-C_8 alkaryl, C_1-C_8 alkoxy, aralkyl, and halo.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-32-

Most preferred subclasses of compound of formula (I) are compounds where the acid linker $-(L_a)-$, or the N-hydroxyfunctional amide linker, $-(L_h)-$, or the acylamino acid linker $-(L_c)-$, for R_4 is independently selected from the specific groups;



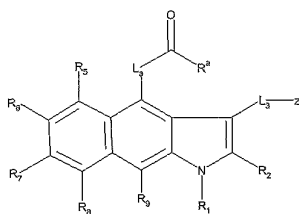
wherein R_{40} is hydrogen or (C₁-C₈)alkyl.

Most preferred compounds of the invention are those having the general formula (II) or (III) or (IV) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug derivative thereof;

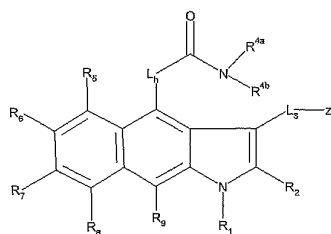
WO 02/50028

PCT/US01/43184

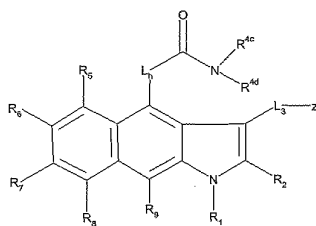
- 33 -



II



III, and



IV

wherein;

R₁ is as described previously;

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-34-

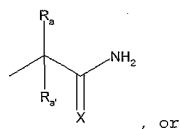
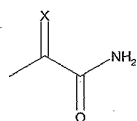
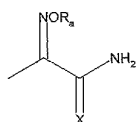
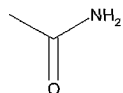
R_2 is as described previously;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , and R_9 are as described previously;

L_3 is preferably a bond;

L_a , L_h , and L_c are each preferably the group $-OCH_2-$;

and Z is selected from an amide, thioamide or glyoxylamide, acetamide or thioacetamide, oxime, hydrazide radical (group) represented by the formulae,

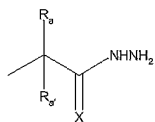


, or

WO 02/50028

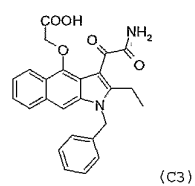
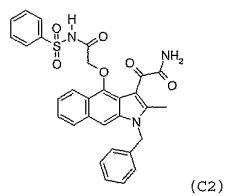
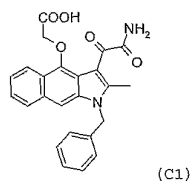
PCT/US01/43184

-35-



wherein X is oxygen or sulfur, R_a and R_{a'} are independently selected from hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, aryl, and (C₁-C₈)alkaryl.

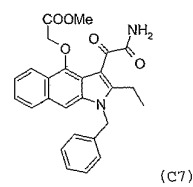
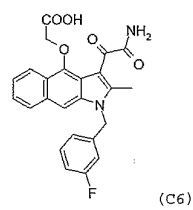
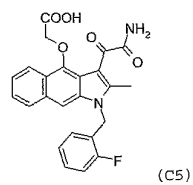
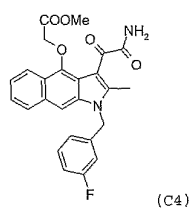
Preferred compounds of the invention are represented by the formulae (C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (C6), (C7), (C8), (C9), or (C10):



WO 02/50028

PCT/US01/43184

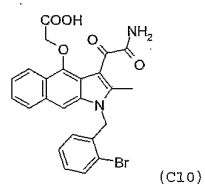
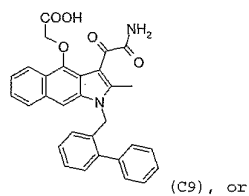
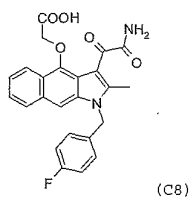
-37-



WO 02/50028

PCT/US01/43184

-38-



Most preferred compounds (and all pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrug derivatives thereof) which are illustrative of the compounds of the invention for treatment of a human afflicted with Inflammatory Disease, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or a prodrug derivative of a compound selected from the group consisting of:

2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1*H*-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid ethyl ester;

2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid benzyl ester; and 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid.

The salts of the benz[f]indole compounds represented by formulae (I), (II), (III), and (IV) are an additional aspect of the invention.

In those instances when the compound of the invention possesses acidic or basic functional groups, various salts may be formed which are more water soluble and more physiologically suitable than the parent compound. Representative pharmaceutically acceptable salts, include but are not limited to, the alkali and alkaline earth salts such as lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminum and the like. Salts are conveniently prepared from the free acid by treating the acid in solution with a base or by exposing the acid to an ion exchange resin.

Included within the definition of pharmaceutically acceptable salts are the relatively non-toxic, inorganic and organic base addition salts of compounds of the present invention, for example, ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, derived from nitrogenous bases of sufficient basicity to form salts with the compounds of this invention (see, for example, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Phar. Sci.*, 66: 1-19 (1977)). Moreover, the basic group(s) of the compound of the invention may be reacted with suitable organic or inorganic acids to form salts such as acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, chloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fluoride, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, bromide, chloride, hydroxynaphthoate,

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-40-

iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, malseate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate, pantothenate, phosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate, trifluoromethane sulfonate, and valerate.

Certain compounds of the invention may possess one or more chiral centers, and thus, may exist in optically active forms. Likewise, when the compounds contain an alkenyl or alkenylene group, there exist the possibility of cis- and trans- isomeric forms of the compounds. The R- and S- isomers and mixtures thereof, including racemic mixtures as well as mixtures of cis- and trans- isomers, are contemplated by this invention. Additional asymmetric carbon atoms can be present in a substituent group such as an alkyl group. All such isomers as well as the mixtures thereof are intended to be included in the invention. If a particular stereoisomer is desired, it can be prepared by methods well known in the art by using stereospecific reactions with starting materials which contain the asymmetric centers and are already resolved or, alternatively by methods which lead to mixtures of the stereoisomers and subsequent resolution by known methods. For example, a racemic mixture may be reacted with a single enantiomer of some other compound. This changes the racemic form into a mixture of stereoisomers and diastereomers, because they have different melting points, different boiling points, and different solubilities and can be separated by conventional means, such as crystallization.

Prodrugs are derivatives of the compounds of the invention which have chemically or metabolically cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-41-

which are pharmaceutically active in vivo. Derivatives of the compounds of this invention have activity in both their acid and base derivative forms, but the acid derivative form often offers advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Prodrugs include acid derivatives well known to practitioners of the art, such as, for example, esters prepared by reaction of the parent acidic compound with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a suitable amine. Simple aliphatic or aromatic esters derived from acidic groups pendent on the compounds of this invention are preferred prodrugs. In some cases it is desirable to prepare double ester type prodrugs such as (acyloxy) alkyl esters or (alkoxycarbonyloxy)alkyl esters. Particularly preferred esters as prodrugs are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, morpholinoethyl, and N,N-diethylglycolamido.

N,N-diethylglycolamido ester prodrugs may be prepared by reaction of the sodium salt of a compound of Formula (I) (in a medium such as dimethylformamide) with 2-chloro-N,N-diethylacetamide (available from Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; Item No. 25,099-6).

Morpholinylethyl ester prodrugs may be prepared by reaction of the sodium salt of a compound of formula (I) (in a medium such as dimethylformamide) with 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (available from Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA, Item No. C4, 220-3).

(III) Method of preparing the benz[f]indole-3-glyoxylamide Compound:

The benz[f]indole-3-glyoxylamide compounds are compounds of this invention and are also useful as

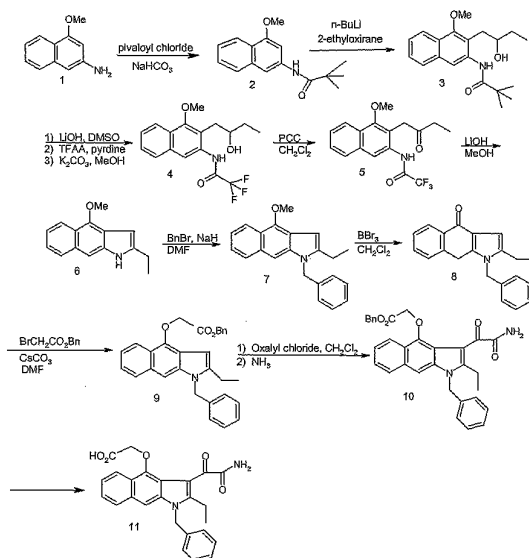
WO 02/50028

PCT/US01/43184

- 42 -

intermediates or starting materials for preparing other compounds of the invention. The benz[f]indole-3-amide compounds are prepared by following a protocol such as Scheme 1 below:

Scheme 1



Scheme 1 depicts a protocol for preparing benz[f]indole-3-glyoxylamide compounds of the invention starting from 3-amino-1-methoxynaphthalene (1) (available from Aldrich Chemical Co., Milwaukee, USA). As shown, the starting material (1) is reacted with pivaloyl chloride and a base selected from inorganic and organic bases. Weak bases are particularly preferred. Weak inorganic bases are more particularly

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-43-

preferred. Most preferred is sodium bicarbonate. The reaction is performed at room temperature over a period of 1 to 4 hours in a suitable solvent such as acetone. The product is obtained by concentration of the reaction mixture, crystallization, and purification preferably by washing with water. Further purification may be performed, however, the product may be dried under vacuum (approx 10mmHg) at about 40 to 60 °C to obtain material (2) suitable for the next step. The product (2) is metalated at the 2- position i.e. by lithiation with n-butyl lithium for example, to form an intermediate metalated species. To the metalated product (2-lithio derivative not shown) is added 2-ethyloxirane to form the alcohol (3) in a nucleophilic ring opening reaction upon aqueous work-up. An excess of the metalating agent, e.g., lithiating agent, is required to effect complete metalation or lithiation and contemplates adjustment for the -NH proton at the 1- position. The lithiation and nucleophilic substitution are performed in THF or other suitable solvent at temperatures of about -30 to 0 °C. The preparation of (4) from (3) involves a two step process of a) hydrolyzing the amide (3) to the free amine; b) re-acylating the intermediate free amine, this time as the trifluoroacetyl group, using trifluoroacetic anhydride and pyridine. This process results in acylation of both the amine and the alcohol. The ester formed is then hydrolyzed with a base, e.g., potassium carbonate in methanol resulting in compound (4). The product (4) is isolated by aqueous work-up, followed by concentration in vacuo. The reactions are performed essentially as presented in the examples *infra*. The alcohol (4) is oxidized to the corresponding ketone by use of pyridinium chlorochromate. The preferred reaction solvent is methylene chloride. One of skill

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-44-

in the art is aware that other alcohol oxidizing procedures may also be utilized for the oxidation of (4) to (5) (see Jerry March, *Advanced organic Chemistry*). The resulting mixture was heated to about 80°C for about 1 to 6 hours, preferably about 3 to 5 hours to afford the compound (5). The compound (5) may be isolated by extractive work up with an organic solvent preferably diethyl ether, followed by concentration and crystallization from a suitable solvent or solvent system. The compound (5) is cyclized via a cyclic enamine formation reaction to form compound (6). This is effected by using a base e.g., lithium hydroxide in methanol to possibly generate a nucleophilic nitrogen atom which attacks the carbonyl group of the ketone at the carbon atom. This results in a cyclic carbinol intermediate. The cyclic carbinol intermediate upon a subsequent abstraction of a hydrogen atom eliminates a molecule of water to form compound (6). The exact mechanism for the formation of any intermediate or product is not critical to the invention. The compound (6) is then substituted at the nitrogen by reaction with electrophilic groups to introduce the R₁ group. This is accomplished by a base catalyzed de-protonation followed by a nucleophilic attack on an electrophile. Electrophiles suitable for this reaction are those necessary to incorporate the R₁ group described previously and include for example, alkyl, cycloalkyl, aryl, and arylalkyl groups as the halides, sulfonates or other leaving groups. For example, the reaction of compound (6) with sodium hydride or a suitable base including for example, n-BuLi, lithium diisopropyl amide, and the like in a suitable solvent e.g., dimethylformamide, followed by

addition of benzyl bromide for example, affords upon work-up the compound of formula (7).

The compound (7) is de-methylated by reaction with boron tribromide or sodium thioethoxide in a suitable solvent such as dichloromethane. About 1.0 to 2.0 equivalents of boron tribromide, for example, is typically sufficient to effect complete de-methylation. The de-methylation reaction temperature is from about -12 °C to about 10 °C. Work-up is effected by stirring with methyl alcohol or other suitable protic solvent. The stirring in methyl alcohol is followed by neutralization with a base e.g., sodium bicarbonate. This is followed by extraction, and purification of the organic phase by methods known to one of skill in the art. The product (8) is possibly a tautomer between the keto and enol forms, however, nuclear magnetic resonance analysis shows the isolated product as the keto tautomer. The product (8) is dissolved in N,N-dimethylformamide followed by addition of a slight excess (about 1.05 mole equiv. based on (7)) of cesium carbonate or other mild base, and a substituted haloacetate, e.g., benzylbromoacetate or methylbromoacetate, to afford a compound (9). Compound (9) is obtained after about 1 to 30 hours, preferably about 1 to 6 hours of reaction at about room temperature. Compound (9) is isolated by aqueous extraction followed by chromatography.

The compound of formula (9) may be reacted with oxalyl chloride in a suitable solvent, e.g., methylene chloride at about 0 to 10°C for about 1 hour. This is followed by reaction with ammonia (THF solution saturated with ammonia) to afford the compound of formula (10).

The free acid (11) is optionally obtained by acidifying the saponification product of (10) or other

WO 02/50028

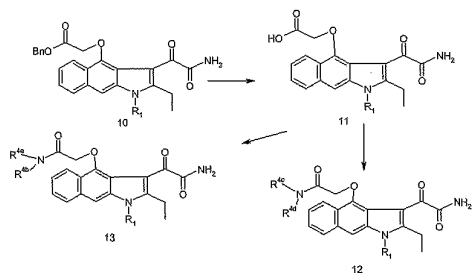
PCT/US01/43184

-46-

basification reaction product, e.g. with potassium or lithium hydroxide. Most strong inorganic acids are suitable for acidification as described previously. However, the use of dilute HCl is preferred. The free acid (11) may be extracted into an organic phase if soluble, and dried by common laboratory methods or dried by removing water from the aqueous phase. Alternatively the saponification reaction (sodium hydroxide reaction with (10)) product, itself a compound of the invention may be isolated.

Conversion of the 3-glyoxyamide intermediate to the acylamino acid group or the N-hydroxyfunctional amide group derivative at 4- position is shown for example in Scheme 1b below:

Scheme 1b



According to Scheme 1b, the oxyacetic acid ester (10) may be converted to the free acid (11) or to derivatives such as the ester or amide by procedures known to one of skill in the art or found in general reference texts. See for example, J. March Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience publishers, New

York, N.Y., 1985, and R. C. Larock Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, N.Y., 1989.

The acid (11) is functionalized at the 4- position to the acylamino acid derivative (12) by room temperature base catalyzed condensation with an amino acid protected at the acid terminus (using a protecting group known in the literature but preferably the methyl ester). The reaction is accomplished using coupling agents such as HOBT/EDCI, BOP/collidine or other amide bond forming coupling agents known to one of skill in the art.

The N-hydroxyfunctional amide group may be introduced via the acid (11) or acid salt thereof, by reaction with for example hydroxylamine hydrochloride or substituted hydroxylamine hydrochloride to afford the N-hydroxyfunctional amide compound of formula (13) upon deprotection and/or aqueous work-up. For example, the acid compound (11) is reacted with *o*-(*tert*-butyldimethylsilyl) hydroxylamine at ambient temperature, in the presence of excess 2,4,6-collidine (collidine) and benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (coupling catalyst, see *Tetrahedron Lett.*, 1219 (1975)) to afford after about 1-10 hours, the *o*-(*tert*-butyldimethylsilyl) substituted N-hydroxyfunctional amide derivative (not shown). The silyl or other protecting group is removed by well known methods such as, for example, the use of trifluoroacetic acid for removal of silyl protecting groups) to afford, for example, the N-hydroxyfunctional amide compound (13) wherein R^{4a} is hydroxy and R^{4b} is hydrogen.

Typically, the condensation or coupling is performed in a solvent such a dimethylformamide, tetrahydrofuran or aqueous mixtures of the like. In

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-48-

general protic solvents are preferred for the purpose of this invention. A base including for example, weak organic or inorganic bases catalyzes the reaction. Organic bases such as collidine are preferred. The reaction is also preferably run in the presence of agents that retard or reduce racemization of the hydroxyfunctional amide, the substituted hydroxylamine or its derivative. A particularly preferred agent is benzotriazolyl-N-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate. Upon completion of the reaction, the mixture is concentrated in vacuo. The resulting product mixture is chromatographed or crystallized, e.g., by sonication to obtain the target compound.

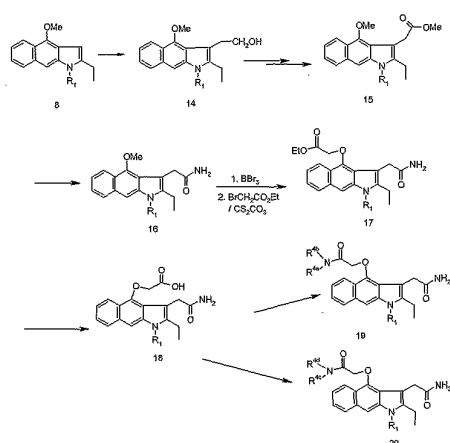
Benz[f]indol-3-acetamide sPLA₂ inhibitor derivatives of compounds (8) may be obtained by lithiation of compound (8) at the 3- position with an organolithium reagent e.g. n-butyllithium, followed by quenching the lithiated intermediate with ethylene oxide to afford the terminal alcohol derivative (14) upon hydrolysis. The protocol is shown below in Scheme 2.

Scheme 2

WO 02/50028

PCT/US01/43184

- 49 -



The resulting alcohol intermediate (14), itself a compound of the invention, may be converted by oxidation to the acid and further converted to the ester (15). Conversion of the alcohol intermediate (14) to an ester via an intermediate acid may be accomplished, for example, by oxidation of the alcohol with sodium hypochlorite in buffered *t*-butanol followed by esterification of an intermediate acid to the ester (15). The intermediate acid may be isolated if desired. Methods for these conversions are known to one of skill in the art and may be found in general reference texts disclosed herein. The ester (15) may be converted to the acetamide derivative (16) or other substituted acetamide compound. For example the reaction of the methyl acetate (15) with methylchloroaluminum amide in benzene or other suitable solvent or solvent mixtures affords the acetamide (compound 16). (See Levin, J.I.; Tuross, E.; Weinreb, S.M. *An alternative procedure for the aluminum-*

mediated conversion of esters to amides. *Syn.Comm.*, 1982, 12, 989-993).

Similarly, use of N-substituted methylchloroaluminum amides result in the corresponding substituted acetamides (see Weinreb *supra*). Alternatively the terminal alcohol (15) could be converted to the acid halide (i.e., chloride) via the acid (alcohol oxidation product). The acid halide is then ammoniated to form the acetamide or substituted acetamide depending on amine used.

The 3-substituted benz[f]indole acetamide compounds described above may be converted to the corresponding 4-substituted N-hydroxyfunctional amide compounds (19) or the 4-substituted acylamino acid compounds (20) as described previously for the glyoxylamide compounds (Scheme 1b). For example, the methoxy group at the 4-position of compound (16) may be de-methylated as described above, reacted with bromomethylacetate and cesium bromide in DMF to form the oxyacetic acid ester group at the 4-position (compound 17). The oxyacetic acid ester group of (17) is further elaborated to the acid (18). The acid (18) is converted to the N-hydroxyfunctional amide group or the N-acylamino acid group as discussed above.

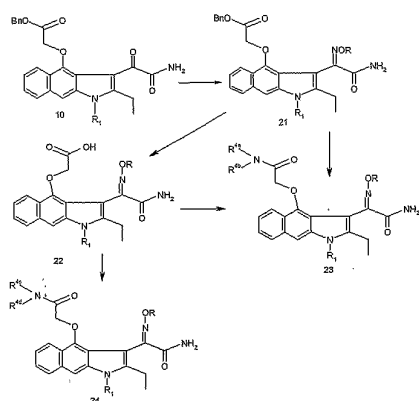
The substituted benz[f]indol-3-oxime amide compounds of the invention can be prepared following protocol of Scheme (3) below:

Scheme 3

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-51-



To introduce the oxime functionality, the compound of formula (10), for example, is heated with hydroxylamine hydrochloride (when R is H) in a THF/methanol mixture for about 1 to 8 hours or until the reaction is deemed satisfactorily complete. The reaction product compound (21), a compound of the invention, is isolated by chromatography or other known laboratory procedure. Substituted oximes such as when R is methyl, ethyl, phenyl or other non-interfering substituent may be prepared by reaction of the corresponding substituted hydroxylamine hydrochloride or free base with the glyoxylamide (e.g. compound (10)) as described *supra*.

Similarly, the ester i.e. methylester of the acid compound (11), or the acid salts thereof, may be converted to the corresponding oxime or substituted oxime functionality at the 3- position by the method described above. The ester functionality at the 4- position on the substituted benz[f]indole nucleus, as in for example, compound (21), may be converted to the acid by hydrolysis

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-52-

using lithium hydroxide or other known ester hydrolysis methods to afford a compound of formula (22). See, for example, J. March Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience publishers, New York, N.Y., 1985, and R. C. Larock Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, N.Y., 1989.

Furthermore, the oxime compounds prepared as described above may be converted to the N-hydroxyfunctional amide at the 4- position, via the ester (21), the free acid (22), or the acid salt functionalities at the 4- position. For example, Scheme (3) shows the conversion of the free acid compound (22) to the N-hydroxyfunctional amide compound (23).

Likewise, the compound (22) and analogs thereof may be converted to the acylamino acid compound (24) and corresponding homologs thereof, by procedures described *supra*.

IV. Methods of Using the Compounds of the Invention:

The benz[f]indole compounds described herein are believed to achieve their beneficial therapeutic action principally by direct inhibition of mammalian (including human) sPLA₂, and not by acting as antagonists for arachidonic acid, nor other active agents below arachidonic acid in the arachidonic acid cascade, such as 5-lipoxygenases, cyclooxygenases, and etc.

The method of the invention for inhibiting sPLA₂-mediated release of fatty acids comprises contacting mammalian sPLA₂ with a therapeutically effective amount of benz[f]indole compounds corresponding to Formulae (I) or (II) or (III) or (IV) as described herein including a combination thereof, a salt or a prodrug derivative thereof.

Another aspect of this invention relates to a method for treating Inflammatory Diseases such as inflammatory bowel disease, septic shock, adult respiratory distress syndrome, pancreatitis, trauma, asthma, bronchial asthma, allergic rhinitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and related diseases which comprises administering to a mammal (including a human) a therapeutically effective dose of a benz[f]indole compound of the invention.

As previously noted the compounds of this invention are useful for inhibiting sPLA₂ mediated release of fatty acids such as arachidonic acid. By the term, "inhibiting" is meant the prevention or therapeutically significant reduction in release of sPLA₂ initiated fatty acids by the compounds of the invention. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The specific dose of a compound administered according to this invention to obtain therapeutic or prophylactic effect will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case, including, for example, the compound administered, the route of administration and the condition being treated. Typical daily doses will contain a non-toxic dosage level of from about 0.01 mg/kg to about 50 mg/kg of body weight of an active compound of this invention.

Preferably compounds of the invention per Formula (I) or (II) or (III) or (IV) or pharmaceutical formulations containing these compounds are in unit dosage form for administration to a mammal. The unit dosage form can be a capsule or tablet itself, or the appropriate number of any of these. The quantity of

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-54-

Active ingredient in a unit dose of composition may be varied or adjusted from about 0.1 to about 1000 milligrams or more according to the particular treatment involved. It may be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage depending on the age and condition of the patient. The dosage will also depend on the route of administration.

The compound can be administered by a variety of routes including oral, aerosol, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and intranasal.

Pharmaceutical formulations of the invention are prepared by combining (e.g., mixing) a therapeutically effective amount of the benz[f]indole compound of the invention together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent therefor. The present pharmaceutical formulations are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients.

In making the compositions of the present invention, the Active ingredient will usually be admixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid or liquid material which acts as a vehicle, or can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), or ointment, containing, for example, up to 10% by weight of the active compound. The compounds of the present invention are preferably formulated prior to administration.

For the pharmaceutical formulations any suitable carrier known in the art can be used. In such a

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-55-

formulation, the carrier may be a solid, liquid, or mixture of a solid and a liquid. For example, for intravenous injection the compounds of the invention may be dissolved in at a concentration of 2 mg/ml in a 4% dextrose/0.5% Na citrate aqueous solution. Solid form formulations include powders, tablets and capsules. A solid carrier can be one or more substance, which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, binders, tablet disintegrating agents and encapsulating material.

Tablets for oral administration may contain suitable excipients such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate, together with disintegrating agents, such as maize, starch, or alginic acid, and/or binding agents, for example, gelatin or acacia, and lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, or talc. A preferred tablet formulation for oral administration is one that affords rapid dissolution in the mouth of a patient in need thereof.

In powders the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided Active ingredient. In tablets the Active ingredient is mixed with a carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets preferably contain from about 1 to about 99 weight percent of the Active ingredient which is the novel compound of this invention. Suitable solid carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, low melting waxes, and cocoa butter.

Sterile liquid form formulations include suspensions, emulsions, syrups and elixirs.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-56-

The Active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable carrier, such as sterile water, sterile organic solvent or a mixture of both. The Active ingredient can often be dissolved in a suitable organic solvent, for instance aqueous propylene glycol. Other compositions can be made by dispersing the finely divided Active ingredient in aqueous starch or sodium carboxymethyl cellulose solution or in a suitable oil.

The following pharmaceutical formulations 1 through 8 are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way. "Active ingredient", refers to a compound according to Formula (I) or (II) or (III) or (IV) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

Formulation 1

Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	250
Starch, dried	200
Magnesium stearate	<u>10</u>
Total	460 mg

Formulation 2

A tablet is prepared using the ingredients below:

	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	250
Cellulose, microcrystalline	400
Silicon dioxide, fumed	10
Stearic acid	<u>5</u>

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-57-

Total 665 mg

The components are blended and compressed to form tablets each weighing 665 mg

Formulation 3

An aerosol solution is prepared containing the following components:

	<u>Weight</u>
Active ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (Chlorodifluoromethane)	<u>74.00</u>
Total	100.00

The active compound is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to -30°C and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remainder of the propellant. The valve units are then fitted to the container.

Formulation 4

Tablets, each containing 60 mg of Active ingredient, are made as follows:

Active ingredient	60 mg
Starch	45 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4 mg
Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Talc	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-58-

The Active ingredient, starch and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The aqueous solution containing polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powder, and the mixture then is passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 150 mg.

Formulation 5

Capsules, each containing 80 mg of Active ingredient, are made as follows:

Active ingredient	80 mg
Starch	59 mg
Microcrystalline cellulose	59 mg
Magnesium stearate	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

The Active ingredient, cellulose, starch, and magnesium stearate are blended, passed through a No. 45 mesh U.S. sieve, and filled into hard gelatin capsules in 200 mg quantities.

Formulation 6

Suppositories, each containing 225 mg of Active ingredient, are made as follows:

Active ingredient	225 mg
Saturated fatty acid glycerides	<u>2,000 mg</u>

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-59-

Total 2,225 mg

The Active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimum heat necessary. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2g capacity and allowed to cool.

Formulation 7

Suspensions, each containing 50 mg of Active ingredient per 5 ml dose, are made as follows:

Active ingredient	50 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 ml
Benzoic acid solution	0.10 ml
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified water to total	5 ml

The Active ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor and color are diluted with a portion of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

Formulation 8

An intravenous formulation may be prepared as follows:

Active ingredient	100 mg
Isotonic saline	1,000 ml

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-60-

The solution of the above ingredients generally is administered intravenously to a subject at a rate of 1 ml per minute.

Assay

The following chromogenic assay procedure was used to identify and evaluate inhibitors of recombinant human secreted phospholipase A₂. The assay described herein has been adapted for high volume screening using 96 well microtiter plates. A general description of this assay method is found in the article, "Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A₂ on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiterplate Reader", by Laure J. Reynolds, Lori L. Hughes, and Edward A Dennis, Analytical Biochemistry, 204, pp. 190-197, 1992 (the disclosure of which is incorporated herein by reference):

Reagents:

REACTION BUFFER -

CaCl₂·2H₂O (1.47 g/L)

KCl (7.455 g/L)

Bovine Serum Albumin (fatty acid free) (1 g/L)

(Sigma A-7030, product of Sigma Chemical Co., St. Louis MO, USA)

TRIS HCl (3.94 g/L)

pH 7.5 (adjust with NaOH)

ENZYME BUFFER -

0.05 NaOAc.3H₂O, pH 4.5

0.2 NaCl

Adjust pH to 4.5 with acetic acid

DTNB - 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid

RACEMIC DIHEPTANOYL THIO - PC

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-61-

sn- racemic 1,2-bis(heptanoylthio)-1,2-dideoxy-
glycero-3-phosphorylcholine

TRITON X-100TM prepare at 6.249 mg/ml in
reaction buffer to equal 10uM.

REACTION MIXTURE -

A measured volume of racemic dipheptanoyl thio PC
supplied in chloroform at a concentration of 100 mg/ml
is taken to dryness and redissolved in 10 millimolar
TRITON X-100TM nonionic detergent aqueous solution.
Reaction Buffer is added to the solution, then DTNB to
give the Reaction Mixture.

The reaction mixture thus obtained contains 1mM
diheptanoyl thio-PC substrate, 0.29 mM Triton X-100TM
detergent, and 0.12 mM DTMB in a buffered aqueous
solution at pH 7.5.

Assay Procedure:

1. Add 0.2 ml reaction mixture to all wells;
2. Add 10 ul test compound (or solvent blank) to
appropriate wells, mix 20 seconds;
3. Add 50 nanograms of sPLA₂ (10 microliters) to
appropriate wells;
4. Incubate plate at 40 °C for 30 minutes;
5. Read absorbance of wells at 405 nanometers with an
automatic plate reader.

Tests were done in triplicate. Typically,
compounds were tested at a final concentration of 5
ug/ml. Compounds were considered active when they
exhibited 40% inhibition or greater compared to
uninhibited control reactions when measured at 405
nanometers. Lack of color development at 405
nanometers evidenced inhibition. Compounds initially
found to be active were re-assayed to confirm their
activity and, if sufficiently active, IC₅₀ values were
determined. Typically, the IC₅₀ values (see, Table I,

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-62-

below) were determined by diluting test compound serially two-fold such that the final concentration in the reaction ranged from 45 ug/mL to 0.35 ug/ml. More potent inhibitors required significantly greater dilution. In all cases, % inhibition measured at 405 nanometers generated by enzyme reactions containing inhibitors relative to the uninhibited control reactions was determined. Each sample was titrated in triplicate and result values were averaged for plotting and calculation of IC₅₀ values. IC₅₀ values were determined by plotting log concentration versus inhibition values in the range from 10-90% inhibition.

Results

Compound of Example#	IC ₅₀ (μM) (micromolar)
1	1.30
2	14.3
3	1.06

While the present invention has been illustrated above by certain specific embodiments, it is not intended that these specific examples should limit the scope of the invention as described in the appended claims.

Experimental

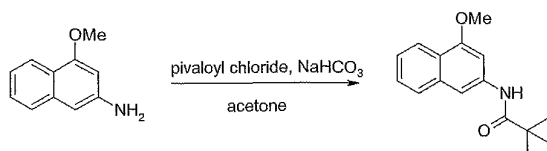
All of the products of the Examples described below as well as intermediates used in the following procedures showed satisfactory NMR and IR spectra. They also had the correct mass spectral values.

Example 1. Preparation of 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1*H*-benz[*f*]indol-4-yl]oxylacetic acid ethyl ester.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-63-



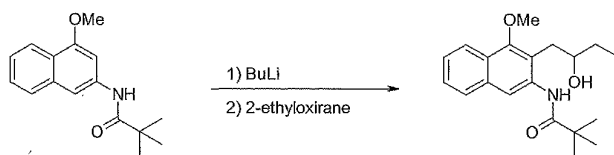
commercially available

A. Preparation of *N*-(4-methoxynaphthalen-2-yl)-2,2-dimethylpropionamide. A solution of 3-amino-1-methoxynaphthalene (5.0 g, 29 mmol) in acetone (200 mL) was treated with pivaloyl chloride (4.0 mL, 33 mmol) and the resulting suspension stirred at room temperature for 1 h. Excess sodium bicarbonate was added and the resulting mixture stirred for 1 h, filtered, and reduced in vacuo to a volume of approximately 100 mL. The mixture was diluted with water and the resulting precipitate collected via vacuum filtration. The solid was washed with water and dried under vacuum for 60 °C to provide the title compound in quantitative yield: mp 169-170 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); MS FD+ *m/e* 257 (p); IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3450, 3000, 1678, 1531. Anal. Calcd for C₁₆H₁₃NO₂: C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44. Found: C, 74.76; H, 7.68; N, 5.58.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

- 64 -

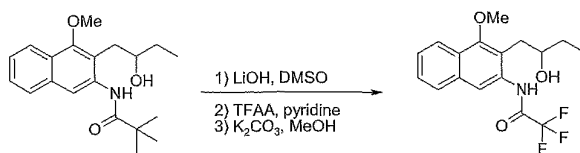


B. Preparation of *N*-[3-(2-hydroxybutyl)-4-methoxynaphthalen-2-yl]-2,2-dimethylpropionamide. To a solution of *N*-(4-methoxynaphthalen-2-yl)-2,2-dimethylpropionamide (514 mg, 2.00 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL) cooled in an ice/acetone bath was added 2.0 M *n*-butyllithium in hexane (3.0 mL, 6.0 mmol) slowly via syringe. The mixture was allowed to warm to room temperature over 30 min and an additional portion of tetrahydrofuran (5 mL) was added. 2-Ethyloxirane (0.57 mL, 6.6 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 40 h. The mixture was diluted with aqueous saturated ammonium chloride solution and ethyl acetate. The organic layer was washed once with saturated sodium bicarbonate solution, separated, dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel, methylene chloride/ethyl acetate) of the residue provided 396 mg (60%) of the title compound and 140 mg (27%) of starting material: mp 173-174 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.19 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 13.9, 2.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 14.3, 9.4 Hz, 1H), 2.05 (bs, 1H), 1.76 (septet, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.65 (septet, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS ES-*m/e* 328 (p-1). IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3400 (b), 3009, 1667, 1531. Anal. Calcd for C₂₀H₂₇NO₃: C, 72.92; H, 8.26; N, 4.25. Found: C, 72.72; H, 8.29; N, 4.40.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-65-



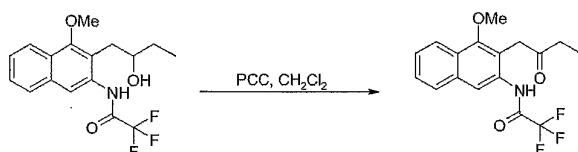
C. Preparation of 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-(2-hydroxybutyl)-4-methoxynaphthalen-2-yl]acetamide. To a mixture *N*-[3-(2-hydroxybutyl)-4-methoxynaphthalen-2-yl]-2,2-dimethylpropionamide (3.57 g, 10.8 mmol) and lithium hydroxide (0.52 g, 22 mmol) in methyl sulfoxide (8 mL) was added 1M aqueous lithium hydroxide solution (2 mL) and a trace of methanol. The mixture was warmed to 180°C while stirring and allowing some volatile material to distill away. After 1 h toluene (2 mL) was added and the resulting mixture stirred for 3 h and allowed to cool to room temperature. A solid mass formed that was broken up by the addition of water and ethyl acetate. The mixture was saturated with sodium chloride and the layers separated. The aqueous layer was extracted with an additional portion of ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were washed once with water, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in methylene chloride (20 mL) and treated with pyridine (2.6 mL, 32 mmol) and trifluoroacetic anhydride (3.1 mL, 22 mmol). The mixture was stirred for 20 h and partitioned between ether and 10% aqueous citric acid. The aqueous layer was washed with an additional portion of ether. The combined ether extracts were washed once with saturated sodium bicarbonate solution, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in methanol and an excess of potassium carbonate was added. The mixture was stirred 30 min and partitioned between ether and water. The organic layer was separated, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo to reveal a brown oil which crystallized on standing to give 3.28 g (89%) of the title compound: mp 120-123 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.63 (bs, 1H),

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-66-

8.19 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 14.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 14.3, 8.8$ Hz, 1H), 2.23 (bs, 1H), 1.76 (septet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.58 (septet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS ES- m/e 341 (p). IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3465 (b), 1701, 1576, 1182. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 59.82; H, 5.32; N, 4.10. Found: C, 59.64; H, 5.13; N, 4.02.



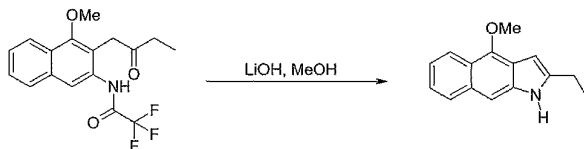
D. Preparation of 2,2,2-trifluoro-N-[4-methoxy-3-(2-oxobutyl)-naphthalen-2-yl]acetamide. To a solution of 2,2,2-trifluoro-N-[3-(2-hydroxybutyl)-4-methoxynaphthalen-2-yl]acetamide (6.24 g, 18.3 mmol) in methylene chloride (100 mL) was added pyridinium chlorochromate (6.20 g, 28.8 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 24 h. Silica gel (25 g) was added and the resulting suspension stirred for 1 h. The mixture was filtered through a pad of silica gel that was washed thoroughly with methylene chloride. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue dissolved in a minimum of

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-67-

methylene chloride. This solution was diluted with hexane and the resulting precipitate collected via vacuum filtration. Cooling of the filtrate provided additional material to provide a total of 4.03 g (65%) of the title compound as yellow needles: mp 130-131 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.08 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS ES- m/e 338 (p-1). IR (KBr, cm^{-1}) 3268, 1706, 1166. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 60.18; H, 4.75; N, 4.13. Found: C, 59.92; H, 4.48; N, 4.05.



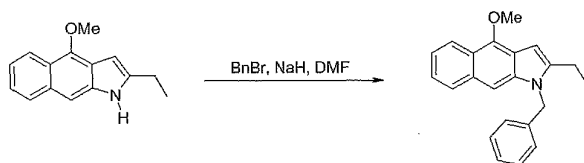
E. Preparation of 2-ethyl-4-methoxy-1H-benz[f]indole. A solution of 2,2,2-trifluoro-N-[4-methoxy-3-(2-oxobutyl)-naphthalen-2-yl]acetamide (173 mg, 0.510 mmol) in methanol (3 mL) was treated with 1 M aqueous lithium hydroxide solution (1 mL) and heated at 95 °C for 4 h and 60 °C for 18 h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with ether. The ether layer was washed once with water and the aqueous layer separated and extracted with a fresh portion of ether. The combined ether extracts were washed once with water, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel, methylene chloride/hexane) of the residue provided 94 mg (82%) of the title compound as an oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS ES- m/e 226 (p+1). IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3472, 3009, 1418, 1314.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-68-

Anal. Calcd for $C_{15}H_{15}NO$: C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22. Found: C, 79.84; H, 6.82; N, 6.12.



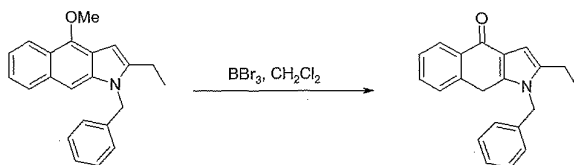
F. Preparation of 1-benzyl-2-ethyl-4-methoxy-1H-benz[f]indole.

To a solution of 2-ethyl-4-methoxy-1H-benz[f]indole (548 mg, 2.43 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was added benzyl bromide (0.64 mL, 5.8 mmol) followed by a 60% suspension of sodium hydride in mineral oil (290 mg, 7.3 mmol). After stirring for 1 h at room temperature, the mixture was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with water, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel, methylene chloride/hexanes) of the residue provided 635 mg of the title compound. MS ES+ m/e 316 ($p+1$).

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-69-

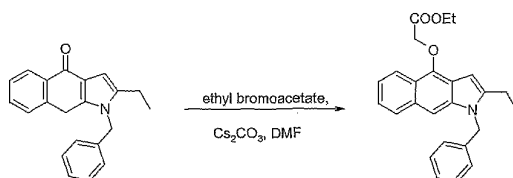


G. Preparation of 1-benzyl-2-ethyl-1,9-dihydrobenzo[f]indol-4-one. To a solution of 1-benzyl-2-ethyl-4-methoxy-1H-benz[f]indole (698 mg, 2.21 mmol) in methylene chloride (5 mL) was cooled to -10 °C and treated with boron tribromide (0.47 mL, 5.0 mmol). The mixture was warmed to 10 °C over 2.5 h then diluted with methanol. The mixture was diluted with methylene chloride and the resulting solution washed once with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was extracted with a fresh portion of methylene chloride. The combined organic layers were washed once with water, dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel, hexane/methylene chloride to acetone/methylene chloride) provided 310 mg (46%) of the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 4 H), 6.94 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS ES+ m/e 302 (p+1). IR (KBr, cm⁻¹) 2962, 1618, 1290. Anal. Calcd for C₂₁H₁₉NO: C, 83.69; H, 6.35; N, 4.65. Found: C, 82.70; H, 6.40; N, 4.78.

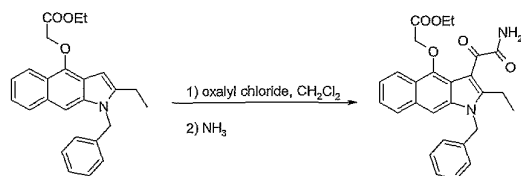
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-70-



H. Preparation of (1-benzyl-2-ethyl-1H-benzo[f]indol-4-yloxy)acetic acid ethyl ester. A mixture of 1-benzyl-2-ethyl-1,9-dihydrobenzo[f]indol-4-one (301 mg, 1.00 mmol), cesium carbonate (325 mg, 1.00 mmol), and ethyl bromoacetate (0.17 mL, 15 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 mL) was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was diluted with ether and the resulting solution washed twice with water. The organic layer was separated, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel, hexane/methylene chloride to acetone/methylene chloride) of the residue provided 168 mg (48%) of the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.74 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS ES+ m/e 388 ($p+1$).



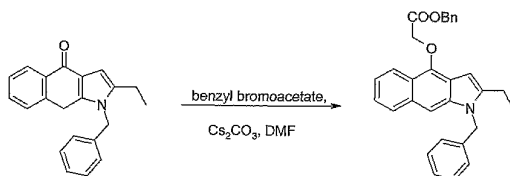
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-71-

I. Preparation of 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1*H*-benz[*f*]indol-4-yl]oxy]acetic acid ethyl ester. A solution of (1-benzyl-2-ethyl-1*H*-benzo[*f*]indol-4-yl)oxy]acetic acid ethyl ester (168 mg, 0.434 mmol) in methylene chloride (10 mL) was cooled to -55 °C and treated with oxalyl chloride (1.0 mL, 11 mmol). The mixture was stirred for 2 h, warmed to -10 °C, and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in methylene chloride (10 mL) and treated with an excess of a solution of ammonia in dioxane. The mixture was stirred for 30 min and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in methylene chloride which was washed once with water, dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated in vacuo. HPLC purification of the residue provided 74 mg (37%) of the title compound as a yellow powder. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (bs, 1H), 5.49 (bs, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS ES+ *m/e* 459 (*p*+1).

Example 2. Preparation of 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1*H*-benz[*f*]indol-4-yl]oxy]acetic acid benzyl ester.



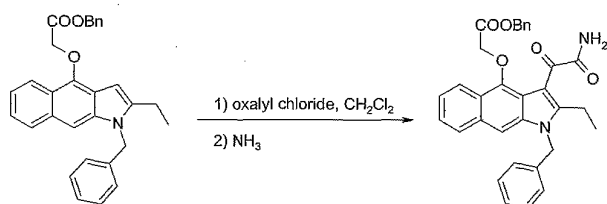
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-72-

A. Preparation of (1-benzyl-2-ethyl-1H-benzo[f]indol-4-yloxy)acetic acid benzyl ester. A mixture of 1-benzyl-2-ethyl-1,9-dihydrobenzo[f]indol-4-one (200 mg, 0.67 mmol), cesium carbonate (436 mg, 1.39 mmol), and ethyl bromoacetate (0.21 mL, 1.34 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was diluted with water and the resulting solution extracted three times with ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were washed three times with water, filtered through a plug of silica gel, and concentrated in vacuo. Chromatography (hexane/methylene chloride) of the residue provided 120 mg (40%) of the title compound as a yellow film.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.38 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.49 (bs, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.70 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS ES+ m/e 450 ($p+1$).



B. Preparation of 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid benzyl ester. A solution of (1-benzyl-2-ethyl-1H-benzo[f]indol-4-yloxy)acetic acid benzyl ester (110 mg, 0.24 mmol) in methylene chloride (2 mL) was cooled to in an ice/methanol bath and treated with oxalyl chloride (0.20 mL, 2.2 mmol). The mixture was stirred for 1.5 h while warming to -10°C , then concentrated in vacuo.

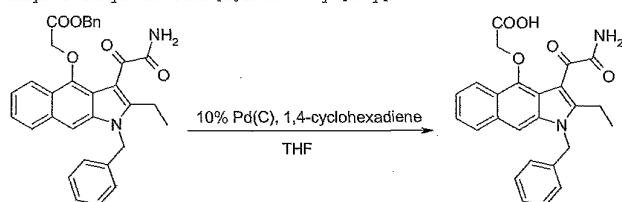
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-73-

The residue was dissolved in methylene chloride (5 mL) and treated with an excess of a solution of ammonia in dioxane. The mixture was stirred for 15 min and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel, methylene chloride/ether) of the residue provided 64 mg (51%) of the title compound as a brown foam. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (m, 7H), 7.29 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.45 (bs, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.30 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.04 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H); MS ES+ m/e 521 ($p+1$); IR (KBr, cm^{-1}) 3458, 1757, 1695, 1640.

Example 3. Preparation of 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid.



Preparation of 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid. A mixture of 2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid benzyl ester (29 mg, 0.056 mmol), 10% palladium-on-carbon (30 mg), and 1,4-cyclohexadiene (1 mL) in tetrahydrofuran (1 mL) was warmed to 50 °C with stirring for 3 h. The mixture was filtered and the resulting solution concentrated in vacuo. The filtered solids were washed with methanol and the resulting solution concentrated in vacuo. Both residues were dissolved methylene chloride and diluted with hexane. The resulting precipitate was collected via vacuum

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-74-

filtration to provide 8.8 mg (37%) of the title compound as a solid: mp 243-253 °C (dec). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.26 (m, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.97 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H); TOF MS ES+ exact mass calculated for C₂₅H₂₃N₂O₅: m/z = 431.1607 (p + 1). Found: 431.1605.

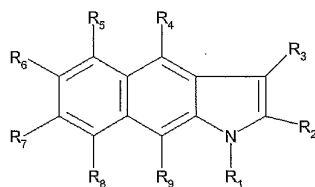
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-75-

WE CLAIM:

1. A benz[f]indole compound of formula (I),
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or
prodrug thereof:



(I)

wherein;

R₁ is selected from group (a), (b), or (c)

wherein;

(a) is C₂-C₂₀ alkyl, C₂-C₂₀ haloalkyl, C₂-C₂₀ alkenyl, C₂-C₂₀ alkynyl, carbocyclic radical, or heterocyclic radical, or

(b) is a member of (a) substituted with one or more independently selected non-interfering substituents;

(c) is the group -(L)-R₈₀; where, -(L)- is a divalent linking group of 1 to 12 atoms selected from carbon, hydrogen, oxygen, nitrogen, and sulfur; wherein the combination of atoms in -(L)- are selected from the group consisting of (i) carbon and hydrogen only, (ii) sulfur only, (iii) oxygen only, (iv) nitrogen and hydrogen only, (v) carbon, hydrogen, and sulfur only,

WO 02/50028

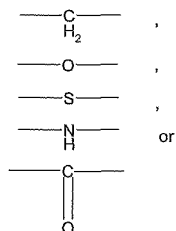
PCT/US01/43184

-76-

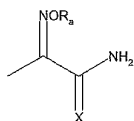
and (vi) and carbon, hydrogen, and oxygen only; and
 where R_{80} is a group selected from (a) or (b);

R_2 is hydrogen, or a group containing 1 to 10 non-hydrogen atoms plus any required hydrogen atoms;

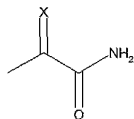
R_3 is $-(L_3)-Z$, where $-(L_3)-$ is a divalent linker group selected from a bond or a divalent group selected from:



and Z is selected from an oxime amide or oxime thioamide group represented by the formulae,



or

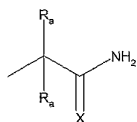


or

WO 02/50028

PCT/US01/43184

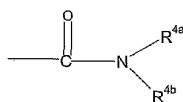
-77-



wherein X is oxygen or sulfur, R_a is independently selected from hydrogen, C₁-C₈ alkyl, aryl, C₁-C₈ alkaryl, C₁-C₈ alkoxy, aralkyl and -CN;

R_4 is the group, hydrogen, CONH₂, CONHR^{4b} or - (L_a)-(acidic group) wherein -(L_a)-, is an acid linker having an acid linker length of 1 to 8;

or the group -(L_h)-(N-hydroxyfunctional amide group); wherein -(L_h)-, is an N-hydroxyfunctional amide linker having a N-hydroxyfunctional amide linker length of 1 to 8; and wherein a N-hydroxyfunctional amide group is represented by the formula:



wherein R^{4a} is selected from the group consisting of OH, (C₁-C₆)alkoxy, and aryloxy; and

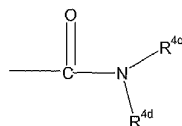
wherein R^{4b} is hydrogen or an organic substituent selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₇-C₁₄)aralkyl, (C₇-C₁₄)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkoxyalkyl and these groups substituted with halogen, -CF₃, -OH, (C₁-C₈)alkyl, amino, carbonyl, and -CN;

or R_4 is the group -(L_c)-(acylamino acid group)- wherein the "acylamino acid group" is represented by the formula:

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-78-



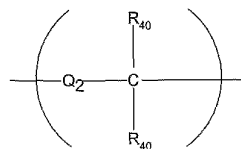
wherein R^{4c} is selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, heteroaryl and aryl, $-CF_3$; and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of either a natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom being part of the amino group of the amino acid.

R_5 is selected from hydrogen, a non-interfering substituent; and

R_6 , R_7 , R_8 , and R_9 are independently selected from non-interfering substituent.

2. The compound of Claim 1 wherein R_2 is hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl, $-O-(C_1-C_3)$ alkyl, $-S-(C_1-C_3)$ alkyl, (C_3-C_4) cycloalkyl, $-CF_3$, halo, $-NO_2$, $-CN$, or $-SO_3$.

3. The compound of Claim 1 wherein the N-hydroxyfunctional amide linker group, $-(L_h)-$, or the acid linker $-(L_a)-$, or the acylamino acid linker $-(L_c)-$, for R_4 is selected from a group represented by the formula;



where Q_2 is selected from the group $-(CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$,

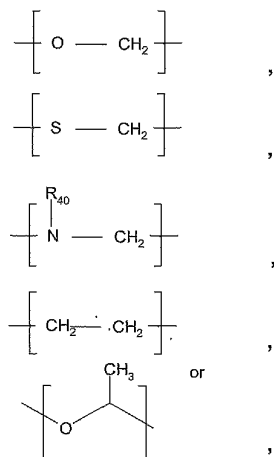
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-79-

-C(O)-, and -S-, and each R₄₀ is independently selected from hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₁-C₈)alkaryl, (C₁-C₈) alkoxy, aralkyl, and halo.

4. The compound of Claim 1 wherein the N-hydroxyfunctional amide linker group, -(L_H)-, or the acid linker -(L_A)-, or the acylamino acid linker -(L_C)-, for R₄ is a divalent group independently selected from,



where R₄₀, R₄₁, R₄₂, and R₄₃ are independently selected from hydrogen, C₁-C₈ alkyl.

5. The compound of claim 1 wherein R₄ is the group, -(L_A)-(acidic group) and wherein the (acidic group) is selected from the group:

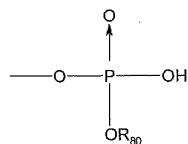
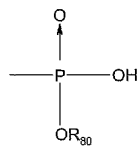
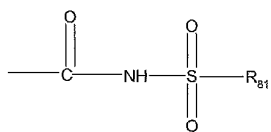
WO 02/50028

PCT/US01/43184

-80-

-COOH

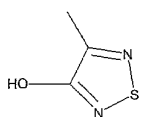
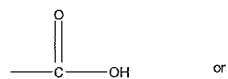
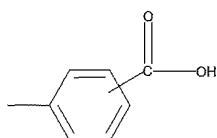
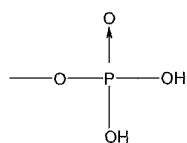
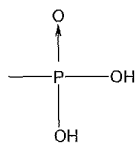
-5-tetrazolyl,

-SO₃H,

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-81-



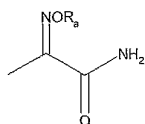
where R₈₀ is a metal or C₁-C₈ alkyl and R₈₁ is an organic substituent or -CF₃.

6. The compound of Claim 1 wherein for R₃, Z is the group represented by the formula;

WO 02/50028

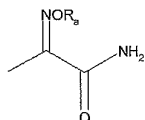
PCT/US01/43184

-82-



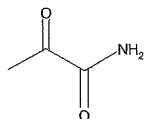
and the linking group $-(L_3)-$ is a bond; and R_a is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, phenyl or benzyl.

7. The compound of Claim 1 wherein for R_3 , Z is the group represented by the formula;



and the linking group $-(L_3)-$ is a bond; and R_a is hydrogen.

8. The compound of Claim 1 wherein for R_3 , Z is the group represented by the formula;



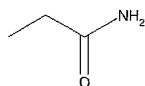
and the linking group $-(L_3)-$ is a bond.

9. The compound of Claim 1 wherein for R_3 , Z is the group represented by the formula;

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-83-



and the linking group $-(L_3)-$ is a bond.

10. The compound of Claim 1 wherein, for R_6 , R_7 , R_8 , or R_9 the non-interfering substituent is independently selected from hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_7-C_{12}) aralkyl, (C_7-C_{12}) alkaryl, (C_3-C_8) cycloalkyl, (C_3-C_8) cycloalkenyl, phenyl, tolyl, xylenyl, biphenyl, (C_1-C_8) alkoxy, (C_2-C_8) alkenyloxy, (C_2-C_8) alkynyloxy, (C_2-C_{12}) alkoxyalkyl, (C_2-C_{12}) alkoxyalkyloxy, (C_2-C_{12}) alkylcarbonyl, (C_2-C_{12}) alkylcarbonylamino, (C_2-C_{12}) alkoxyamino, (C_2-C_{12}) alkoxyaminocarbonyl, (C_1-C_{12}) alkylamino, (C_1-C_6) alkylthio, (C_2-C_{12}) alkylthiocarbonyl, (C_1-C_8) alkylsulfinyl, (C_1-C_8) alkylsulfonyl, (C_2-C_8) haloalkoxy, (C_1-C_8) haloalkylsulfonyl, (C_2-C_8) haloalkyl, C_1-C_8 hydroxyalkyl, $-C(O)O(C_1-C_8)$ alkyl, $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_8)$ alkyl, benzyloxy, phenoxy, phenylthio, $-(CONHSO_2R)$, $-CHO$, amino, amidino, bromo, carbamyl, carboxyl, carbalkoxy, $-(CH_2)_n-CO_2H$, chloro, cyano, cyanoguanidinyl, fluoro, guanidino, hydrazide, hydrazino, hydrazido, hydroxy, hydroxyamino, iodo, nitro, phosphono, $-SO_3H$, thioacetal, thiocarbonyl, and carbonyl; where n is from 1 to 8, and R is (C_1-C_4) alkyl, phenyl or (C_7-C_{12}) aryl.

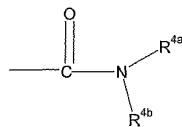
11. The compound of Claim 1 wherein for R_3 the divalent linking group $-(L_3)-$ is a bond.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-84-

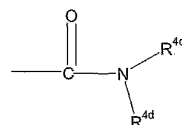
12. The compound of claim 1 wherein R_4 is the group, $-(L_C)-(N\text{-hydroxyfunctional amide group})$ and wherein the (N-hydroxyfunctional amide group) is:



and R^{4a} is independently selected from the group consisting of hydrogen, $-\text{OH}$, $(C_1-C_6)\text{alkoxy}$, and aryloxy ; and

wherein R^{4b} is independently selected from the group consisting of H, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, arylalkyl , heteroaryl and aryl .

13. The compound of claim 1 wherein R_4 is the group, $-(L_C)-(\text{acylamino acid group})$ and wherein the (acylamino acid group) is:



and R^{4c} is selected from the group consisting of H, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{alkoxy}$, heteroaryl and aryl ; and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of a natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom being part of the amino group of the amino acid.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-85-

14. The compound of claim 1 wherein R₄ is the group, -(L_a)-(acidic group) and wherein the (acidic group) is selected from the group consisting of -COOH, -COONa, and -COOK.

15. A method for treatment of a human afflicted with Inflammatory Disease, said method comprising administering to said human in need of such treatment, a therapeutically effective amount of compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or a prodrug derivative thereof selected from the group consisting of:

2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid ethyl ester;

2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid benzyl ester; and

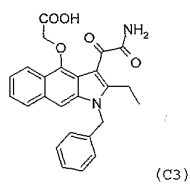
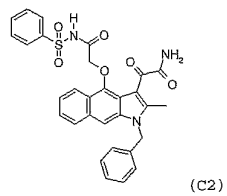
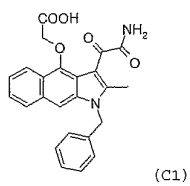
2-[[3-(2-amino-1,2-dioxoethyl)-1-benzyl-2-ethyl-1H-benz[f]indol-4-yl]oxy]acetic acid.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-86-

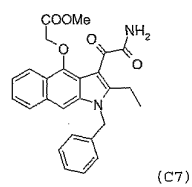
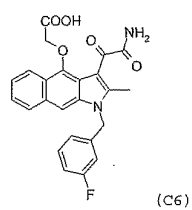
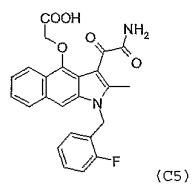
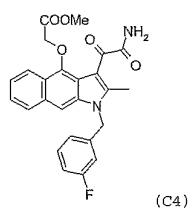
16. A benz[f]indole compound represented by the formulae (C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (C6), (C7), (C8), (C9), or (C10):



WO 02/50028

PCT/US01/43184

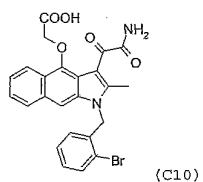
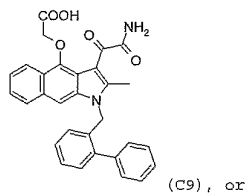
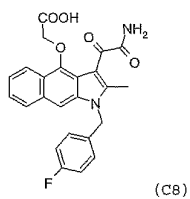
- 87 -



WO 02/50028

PCT/US01/43184

-88-



17. A pharmaceutical formulation comprising a benz[f]indole compound of any of Claims 1 through 16 together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

18. A method of inhibiting sPLA₂ mediated release of fatty acid comprising contacting sPLA₂ with a therapeutically effective amount of benz[f]indole compound of any of Claims 1 through 16.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

- 89 -

19. A method of treating a mammal, including a human, to alleviate the pathological effects of Inflammatory Diseases; wherein the method comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a benz[f]indole compound according to any of Claims 1 through 16.

20. A compound of claim 1 or a pharmaceutical formulation containing a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 useful for the treatment and/or amelioration of Inflammatory Diseases.

21. A pharmaceutical formulation containing a therapeutically effective amount of a compound of any of Claims 1 through 16 useful for inhibiting sPLA₂ mediated release of fatty acid.

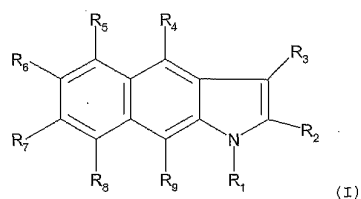
22. Use of a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of sPLA₂ inhibitor compounds according to Claim 1 and mixtures thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of Inflammatory Diseases.

23. A method for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of inflammatory diseases comprising administering a therapeutically effective amount of a benz[f]indole compound represented by the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-90-



wherein;

R₁ is selected from group (a), (b), or (c)

wherein;

(a) is C₂-C₂₀ alkyl, C₂-C₂₀ haloalkyl, C₂-C₂₀ alkenyl, C₂-C₂₀ alkynyl, carbocyclic radical, or heterocyclic radical, or

(b) is a member of (a) substituted with one or more independently selected non-interfering substituents;

(c) is the group -(L)-R₈₀; where, -(L)- is a divalent linking group of 1 to 12 atoms selected from carbon, hydrogen, oxygen, nitrogen, and sulfur; wherein the combination of atoms in -(L)- are selected from the group consisting of (i) carbon and hydrogen only, (ii) sulfur only, (iii) oxygen only, (iv) nitrogen and hydrogen only, (v) carbon, hydrogen, and sulfur only, and (vi) carbon, hydrogen, and oxygen only; and where R₈₀ is a group selected from (a) or (b);

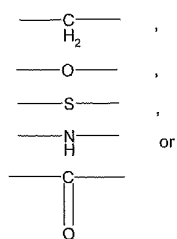
R₂ is hydrogen, or a group containing 1 to 10 non-hydrogen atoms plus any required hydrogen atoms;

R₃ is -(L₃)-Z, where -(L₃)- is a divalent linker group selected from a bond or a divalent group selected from:

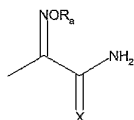
WO 02/50028

PCT/US01/43184

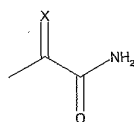
-91-



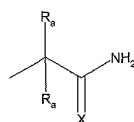
and Z is selected from an oxime amide or oxime thioamide group represented by the formulae,



or



or



wherein X is oxygen or sulfur, R_a is independently selected from hydrogen, C₁-C₈ alkyl, aryl, C₁-C₈ alkaryl, C₁-C₈ alkoxy, aralkyl and -CN;

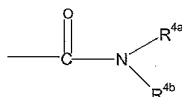
WO 02/50028

PCT/US01/43184

- 92 -

R₄ is the group, hydrogen, CONH₂, CONHR^{4b} or - (L_a)-(acidic group) wherein -(L_a)-, is an acid linker having an acid linker length of 1 to 8;

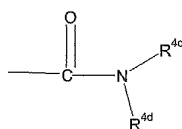
or the group -(L_h)-(N-hydroxyfunctional amide group); wherein -(L_h)-, is an N-hydroxyfunctional amide linker having a N-hydroxyfunctional amide linker length of 1 to 8; and wherein a N-hydroxyfunctional amide group is represented by the formula:



wherein R^{4a} is selected from the group consisting of OH, (C₁-C₆)alkoxy, and aryloxy; and

wherein R^{4b} is hydrogen or an organic substituent selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, (C₇-C₁₄)aralkyl, (C₇-C₁₄)alkaryl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkoxyalkyl and these groups substituted with halogen, -CF₃, -OH, (C₁-C₈)alkyl, amino, carbonyl, and -CN;

or R₄ is the group -(L_c)-(acylamino acid group)- wherein the "acylamino acid group" is represented by the formula:



wherein R^{4c} is selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, heteroaryl and aryl, -CF₃;

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-93-

and wherein NR^{4d} is an amino acid residue of either a natural or unnatural amino acid with the nitrogen atom being part of the amino group of the amino acid.

R₅ is selected from hydrogen, a non-interfering substituent; and

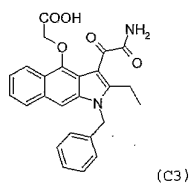
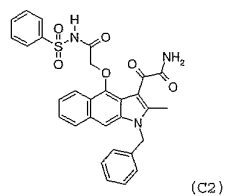
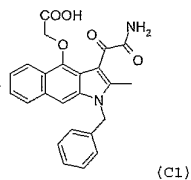
R₆, R₇, R₈, and R₉ are independently selected from non-interfering substituent.

WO 02/50028

PCT/US01/43184

-94-

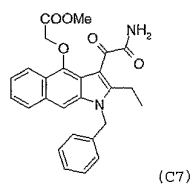
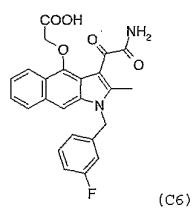
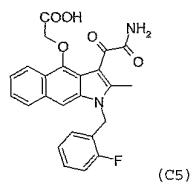
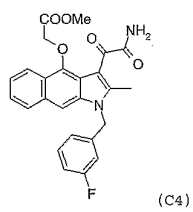
24. A method for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of inflammatory diseases comprising administering a therapeutically effective amount of a benz[f]indole compound represented by the formulae (C1), (C2), (C3), (C4), (C5), (C6), (C7), (C8), (C9), or (C10):



WO 02/50028

PCT/US01/43184

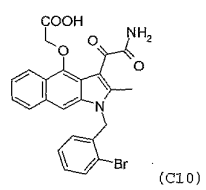
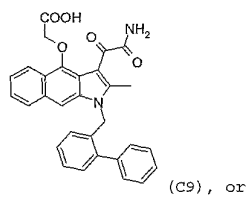
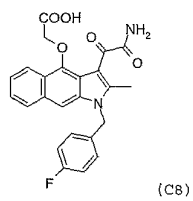
- 95 -



WO 02/50028

PCT/US01/43184

- 96 -



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/050028 A3(51) International Patent Classification: C07D 209/00,
A61K 31/40, A61P 29/00

(21) International Application Number: PCT/US01/43184

(22) International Filing Date: 6 December 2001 (06.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/256,281 18 December 2000 (18.12.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BEIGHT, Douglas, Wade** [US/US]; 3468 South County Road, 600 West, Frankfort, IN 46041 (US). **KINNICK, Michael, Dean** [US/US]; 343 Southcreek Drive, South, Indianapolis, IN 46217 (US). **LIN, Ho-Shen** [US/US]; 8128 Trevellian Way, Indianapolis, IN 46217 (US). **MORIN, John, Michael, Junior** [US/US]; 9 Roselawn Avenue, Brownsburg, IN 46112 (US). **RICHETT, Michael, Enrico** [US/US]; 5832 Baron Court, Indianapolis, IN 46250 (US). **SALL, Daniel, Jon** [US/US]; 3601 Ostrom Court, Greenwood, IN 46143 (US). **SAWYER, Jason, Scott** [US/US]; 5718 North Winthrop Avenue, Indianapolis, IN 46220 (US). **SMITH, Edward, C R** [US/US]; 9969 Parkway Drive, Fishers, IN 46038 (US).(74) Agents: **GINAH, Francis, O.** et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, (utility model), AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE

(utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

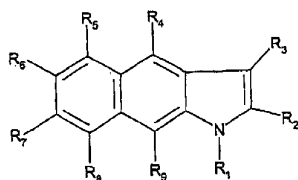
with international search report

(88) Date of publication of the international search report: 19 September 2002

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED BENZOINDOLES AS sPLA2 INHIBITORS

WO 02/050028 A3



(I)

(57) Abstract: A novel class of benz[*f*]indole compounds see structure (I) is disclosed together with the use of such compounds for inhibiting sPLA₂ mediated release of fatty acids for treatment of inflammatory diseases such as septic shock.

WO 02/050028 A3

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

【国際調査報告】

International Application No. PCT/US 01/43184	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/60 A61K31/40 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	
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, WPI Data, CHEM ABS Data	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
P, A	WO 01 21587 A (LIN HO SHEN ; LILLY CO ELI (US); HARPER RICHARD WALTZ (US); RICHTETT) 29 March 2001 (2001-03-29) claims 1-24
P, A	WO 01 05761 A (LIN HO SHEN ; LILLY CO ELI (US); RICHTETT MICHAEL ENRICO (US)) 25 January 2001 (2001-01-25) claims 1-24
A	US 3 812 112 A (KIMURA M ET AL) 21 May 1974 (1974-05-21) column 1 1-24
☐ Further documents are cited 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 claims) 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 "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 26 April 2002	Date of mailing of the international search report 14/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-2016	Authorized officer Kollmannsberger, M

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 01/43184
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 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 15, 18 and 19 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.: 1-24 (in part) because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 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 Application No. PCT/US 01 A3184

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-24 (in part)

The present claims partly relate to a products defined by reference to a desirable characteristic or property, namely that they are prodrugs of compounds structurally defined in the claims (i. e. they are metabolized in vivo to compounds defined in the claims).

An attempt is made to define the products by reference to a result to be achieved without giving technical features how this result is to be achieved. To determine the scope of the claims in-vivo-tests would have to be carried out. This lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been limited to those parts of the claims relating to compounds structurally defined in the claims.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/43184

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0121587	A	29-03-2001	AU 7053700 A
			WO 0121587 A2
			24-04-2001
			29-03-2001
WO 0105761	A	25-01-2001	AU 5873400 A
			WO 0105761 A1
			05-02-2001
			25-01-2001
US 3812112	A	21-05-1974	JP 49039261 B
			JP 49032848 B
			JP 49046319 B
			JP 49004474 B
			JP 49039279 B
			JP 49004476 B
			JP 49032876 B
			JP 49035000 B
			AT 307411 B
			AU 432570 B
			BE 771742 A1
			CA 988516 A1
			CH 563978 A5
			CS 196445 B2
			DE 2142196 A1
			FI 54917 B
			GB 1336913 A
			HU 163443 B
			IL 37586 A
			NL 7111679 A ,B,
			NO 135869 B
			PH 9962 A
			SE 393981 B
			SU 489323 A3
			US 3974145 A
			US 4060550 A
			AU 3266671 A
			ES 394512 A1
			ZA 7105643 A
			24-10-1974
			03-09-1974
			09-12-1974
			01-02-1974
			24-10-1974
			01-02-1974
			03-09-1974
			19-09-1974
			15-04-1973
			01-03-1973
			31-12-1971
			04-05-1976
			15-07-1975
			31-03-1980
			02-03-1972
			29-12-1978
			14-11-1973
			28-08-1973
			13-03-1975
			29-02-1972
			07-03-1977
			16-06-1976
			31-05-1977
			25-10-1975
			10-08-1976
			29-11-1977
			01-03-1973
			16-10-1974
			26-04-1972

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 5/06	A 6 1 P 5/06	
A 6 1 P 5/18	A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/04	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/06	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 ダグラス・ウェイド・ベイト
アメリカ合衆国46041インディアナ州フランクフォート、600ウエスト、サウス・カウンティ・ロード3468番
- (72)発明者 マイケル・ディーン・キニック
アメリカ合衆国46217インディアナ州インディアナポリス、サウス、サウスクリーク・ドライブ343番
- (72)発明者 ホーシェン・リン
アメリカ合衆国46217インディアナ州インディアナポリス、トレベリアン・ウェイ8128番
- (72)発明者 ジョン・マイケル・モリン・ジュニア
アメリカ合衆国46112インディアナ州ブラウンズバーグ、ローズローン・アベニュー9番
- (72)発明者 マイケル・エンリコ・リチュエット
アメリカ合衆国46250インディアナ州インディアナポリス、バロン・コート5832番
- (72)発明者 ダニエル・ジョン・ソール
アメリカ合衆国46143インディアナ州グリーンウッド、オストロム・コート3601番
- (72)発明者 ジェイソン・スコット・ソーヤー

アメリカ合衆国46220インディアナ州インディアナポリス、ノース・ウィンスロップ・アベニ
ュー5718番

(72)発明者 エドワード・シー・アール・スミス

アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、パークウェイ・ドライブ9969番

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA51 ZA53
ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZB32 ZB33 ZB35 ZC04 ZC06 ZC20 ZC21 ZC41
4C204 BB01 CB13 DB03 DB22 EB03 FB06 FB10 FB13 GB25