

(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2004-508366
(P2004-508366A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 209/34****A61K 31/404****A61K 31/4184****A61K 31/4196****A61K 31/4245**

F 1

C07D 209/34

A61K 31/404

A61K 31/4184

A61K 31/4196

A61K 31/4245

テーマコード(参考)

4 C050

4 C063

4 C086

4 C204

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-525134 (P2002-525134)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月23日 (2001.8.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年2月26日 (2003.2.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/026286
 (87) 国際公開番号 WO2002/020513
 (87) 国際公開日 平成14年3月14日 (2002.3.14)
 (31) 優先権主張番号 60/229,966
 (32) 優先日 平成12年9月1日 (2000.9.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレー
 アベニュー グラクソ ウエルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome House,
 Berkeley Avenue Greenford,
 Middlesex UB6 0NN, Great Britain
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 苞輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】オキシインドール誘導体

(57) 【要約】

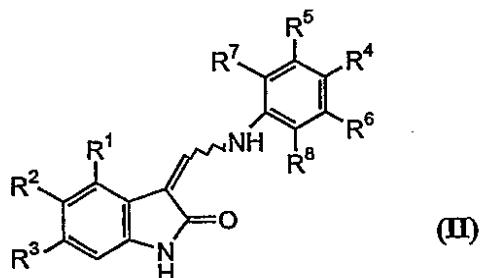
本発明はオキシインドール誘導体、それを含有する組成物、そしてその使用および製造方法に関する。一般にこれらの化合物は、一般的には分裂促進因子によって活性化されるシグナリング経路の変化によって軽減される疾病状態において、特に病理学的には細胞の異常増殖に関するプロテインキナーゼの阻害または拮抗において、薬剤として薬理学的に有用である。こうした疾病状態には腫瘍増殖、再狭窄、アテローム性動脈硬化、疼痛、および血栓症がある。特に、本発明は一連の置換されたオキシインドール化合物で、Trk ファミリータンパク質チロシンキナーゼの阻害を示し、癌治療および慢性疼痛への適用に有用であるものに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I :

【化 1】



10

【式中】

R<sup>1</sup> は水素であり；

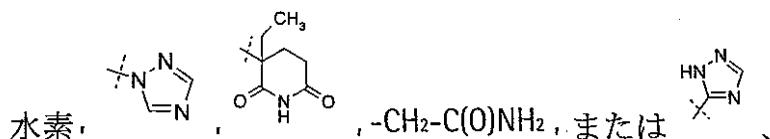
R<sup>2</sup> は水素であるか；または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は場合により結合して縮合環 Het を形成し、ここで Het はトリアジン環であり；

R<sup>3</sup> は水素であり；

R<sup>4</sup> は以下から成る群から選択され：

【化 2】



20

【化 3】

R⁵ が水素若しくは であるか

30

または

R⁴ および R⁵ は場合により結合して縮合尿素環を形成し；そして
R⁶、R⁷、および R⁸ は水素である。]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項 2】

以下の群から選択される化合物：

5 - { [(Z) - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インドール - 3 - イリデン)
メチル] アミノ } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;
(3 Z) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリノ] - メ
チレン } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
3 - エチル - 3 - (4 - { [(Z) - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インドー
ル - 3 - イリデン) メチル] アミノ } フェニル) - 2 , 6 - ピペリジンジオン ;
(8 Z) - 8 - { [3 - (5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アニ
リノ] メチレン } - 6 , 8 - ジヒドロ [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - e] インドー
ル - 7 (3 H) - オン ;
2 - (4 - { [(Z) - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インドール - 3 - イリ
デン) メチル] アミノ } フェニル) アセトアミド ; および
(3 Z) - 3 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アニリノ] メチ
レン } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

40

50

またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項 3】

治療的有効量の請求項 1 もしくは 2 記載の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体、および 1 以上の製薬上許容されるキャリアー、希釈剤、および添加剤を含有する医薬組成物。

【請求項 4】

哺乳動物における障害を治療する方法であって、該障害が不適切な TrkA 活性が介在するものであり、該哺乳動物に治療的有効量の請求項 1 もしくは 2 記載の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む、上記方法。

【請求項 5】

障害が疼痛である、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

障害が癌である、請求項 4 記載の方法。

【請求項 7】

治療に使用する、請求項 1 もしくは 2 記載の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【請求項 8】

不適切な TrkA 活性が介在する障害の治療に使用するための医薬の調製における、請求項 1 もしくは 2 記載の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体の使用。

【請求項 9】

障害が疼痛である、請求項 8 記載の使用。

【請求項 10】

障害が癌である、請求項 8 記載の使用。

【請求項 11】

哺乳動物における疼痛を治療する方法であって、該哺乳動物に治療的有効量の請求項 1 もしくは 2 記載の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む、上記方法。

【請求項 12】

哺乳動物における癌を治療する方法であって、該哺乳動物に治療的有効量の請求項 1 もしくは 2 記載の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む、上記方法。

【請求項 13】

哺乳動物における障害を治療する方法であって、該障害が不適切な分裂促進因子活性化型キナーゼ活性が介在するものであり、該哺乳動物に治療的有効量の請求項 1 もしくは 2 記載の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む、上記方法。

【請求項 14】

障害が疼痛である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

障害が癌である、請求項 13 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明はオキシンドール誘導体、それを含有する組成物、そしてその使用および製造方法に関する。一般にこれらの化合物は、一般的には分裂促進因子によって活性化されるシグナリング経路の変化によって軽減される疾病状態において、特に病理学的には細胞の異常増殖に関与するプロテインキナーゼの阻害または拮抗において、薬剤として薬理学的に有用である。こうした疾病状態には腫瘍増殖、再狭窄、アテローム性動脈硬化、疼痛、および血栓症がある。特に、本発明は一連の置換されたオキシンドール化合物で、Trk

10

20

30

40

50

ファミリータンパク質チロシンキナーゼの阻害を示し、癌治療および慢性疼痛への適用に有用であるものに関する。

【0002】

高等真核生物では、細胞の増殖、分化、代謝、および機能は厳格に制御されている。細胞が絶えず受けている一連の外部および内部シグナルに迅速かつ好適に応答する能力はこれらの過程の間で平衡を保つのに非常に重要である (Rozengurt, Current Opinion in Cell Biology 1992, 4, 161-5; Wilks, Progress in Growth Factor Research 1990, 2, 97-111)。細胞調節に対する制御を失うことは、しばしば異常な細胞機能や死を引き起こし、多くの場合、結果として生体は疾病状態となる。

10

【0003】

プロテインキナーゼは大きなファミリーのタンパク質であり、広範な細胞過程の調節および細胞機能制御の保持において中心的役割を果たす (Hanksら, Science 1988, 241, 42-52)。それらのキナーゼの一部には以下がある: ab1、ATK、bcr-ab1、Blk、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、Erbb2、Erbb3、Erbb4、ERK、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK-4、flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、tie₁、tie₂、TRK、Yes、およびZap70。

20

【0004】

キナーゼ調節を伴う経路で最も一般的に研究されているものの一つは細胞表面の受容体から核への細胞シグナリングである (CrewsおよびErikson, Cell 1993, 74, 215-7)。この経路の一例にはキナーゼのカスケードがあり、そこにおいては、増殖因子受容体チロシンキナーゼのメンバー（例えばEGF-R、PDGF-R、VEGF-R、IGF1-R、インスリン受容体）がリン酸化を介して他のキナーゼ（例えばSrcチロシンキナーゼ、および、Raf、Mek、およびErkセリン/スレオニンキナーゼファミリー）にシグナルを伝える (CrewsおよびErikson, Cell 1993, 74, 215-7; Ihleら, Trends in Biochemical Sciences 1994, 19, 222-7)。これらのキナーゼはそれぞれ、いくつかのファミリーメンバーで代表され (PelechおよびSanghera, Trends in Biochemical Sciences 1992, 17, 233-8)、それらは関連した、しかし機能的には異なる役割を果たす。増殖因子シグナリング経路の調節の喪失は癌および他の疾病状態で頻繁に起こっている。

30

【0005】

種々の証拠によって、神経増殖因子 (NGF) が持続的疼痛状態（神経障害性疼痛および炎症性疼痛を含む）の媒介物質でありうることが示唆されている。例えば：a) NGFは炎症組織において急激に上昇する；b) NGF特異的抗体は炎症性過敏症を実質的に低減する；c) 成体ラットにNGFを注射すると有害な熱および機械的刺激に対する重度の過敏症が誘引される；そしてd) 組換えNGFの低レベル投与は健康なヒトにおいて痛覚過敏を誘発する。NGFはいくつかの可能性のある機構を通じて痛覚過敏を生成する。NGFによって、疼痛性刺激を検出するニューロン（有害受容器）においてペプチド神経伝達物質がアップレギュレートされる。NGFは脊髄ニューロンの興奮性を上昇させて活性化する。マスト細胞はNGF受容体を発現し、NGFはヒスタミンおよびセロトニンを含有する顆粒の放出を起こす。ヒスタミンおよびセロトニンは有害受容器を感作する能力を有する。(Wood, John (2000) Pathology of Visceral Pain : Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications II. Genetic Approaches to Pain Therapy. Am. J. Physiol. 278 (40), G507-

40

50

G 5 1 2)

NGFは2つの異なる受容体、ニューロトロphins(neurotrophin)受容体 p75 (p75NTR)およびTrkBに結合する。p75NTRは、腫瘍壞死因子受容体 (TNFR) および FAS / AP01 を含む受容体のファミリーのメンバーである。これらの受容体は共通して細胞外ドメイン、1回膜貫通ドメイン、そして細胞質ドメインにシスティン・リッチなモチーフを有する。p75NTRはTNFRおよびFASと同様の様式で、NFkB、JNK、およびセラミド生成の活性化を介してシグナルを出す。NGF介在型生体応答におけるp75NTRの機能的重要性は明らかでない。提案されている機能には以下がある：a) TrkB誘導型応答の調節およびb) p75NTRを発現し、TrkBは発現しない細胞における細胞死の誘導。

10

【 0 0 0 6 】

TrkBはNGF誘導型生体応答の主要な媒介物質であると考えられている。それに対する最も強い証拠はNGFおよびTrkBのノックアウトマウスに由来する。この系のリガンドまたは受容体成分のいずれかが欠損したマウスは非常に類似した表現型を有する。それらの表現型の例には侵害受容活性の完全な喪失および温度受容の欠陥を特徴とする重度の感覚異常がある。解剖学的にはこれらのマウスは三叉神経節、背根神経節、および交感神経節における広範な末梢神経系細胞の喪失を示す。NGF誘導型応答におけるTrkBの関与を示す他の証拠はPC12細胞系の研究に由来する。PC12細胞は高レベルのp75NTRおよびTrkBを発現する。NGFによってPC12細胞の分化が誘引され、軸突起の発生を特徴とするニューロン表現型となる。TrkBの喪失によってP12細胞はNGFに応答して分化することがなくなる (Eggert, A. ら (2000) Molecular Dissection of TrkB Signal Transduction Pathways Mediating Differentiation in Human Neuroblastoma Cells, Oncogene , 19 (16), 2043 - 2051)。

20

【 0 0 0 7 】

TrkBシングナーゼが種々の癌 (例えは乳癌および前立腺癌を含む) の発生に役割を果たすという証拠がある (Guate, J. L ら (1999) Expression of p75LNGFR and TrkB Neurotrophin Receptors in Normal and Neoplastic Human Prostate. B JU Int . 84 (4), 495 - 502 ; Tagliafue, E. ら, Nerve Growth Factor cooperates with p185HER2 in Activating Growth of Human Breast Carcinoma Cells , (2000) J. Biol Chem. 275 (8), 5388 - 5394)。更に、TrkBシングナーゼシグナリングの介在によって有益な生物学的作用が得られるという強い証拠がある (LeSauter, L ら (1998) Development and Uses of Small Molecule Ligands of TrkB Receptors. Adv. Behav. Biol. 49 , 615 - 625 ; Zhu, Z ら (1999) Nerve Growth Factor Expression Correlates with Perineural Invasion and Pain in Human Pancreatic Cancer , Journal of Clinical Oncology , 17 (8), 2419 - 28 ; Friess, H. ら, Nerve Growth Factor and its High-Affinity Receptor in Chronic Pancreatitis (1999) Annals of Surgery 230 (5), 615 - 24)。

30

【 0 0 0 8 】

TrkBはTrkBおよびTrkCを含むチロシンキナーゼのサブファミリーに属する受容体チロシンキナーゼである。TrkBおよびTrkCは構造的にはTrkBと同様であるが、ノイロトロピンファミリーの中の異なるリガンドに応答する。TrkBを介するNGFシグナリングはPC12系で最もよくキャラクタライズされており、他のチロシンキ

40

50

ナーゼ受容体のシグナル変換機構と同様である。NGFはホモダイマーとして存在する。NGFの結合によりTrkAの2量体化および自己リン酸化が促進される。TrkAのリン酸化によってキナーゼドメインの触媒活性が上昇し、細胞質タンパク質を含有するSH2ドメインの結合部位が生成される。SH2ドメイン結合事象はいくつかのシグナル変換経路、例えばPLCg、ras、PI3キナーゼ/AKT、およびRaf/MEK/ERKの活性化を開始する(Frade, J. M.ら, (1998) *Nerve Growth factor: two receptors, multiple functions*, *BioEssays* 20: 137-145; Kaplan, D. R.ら, (1997) *Signal transduction by the neurotrophin receptors*, *Current Opinion in Cell Biology* 10: 213-221; Barbacid, M. (1995) *Neurotrophic factors and their receptors*, *Current Opinion in Cell Biology* 7: 148-155; Snider, W. D. (1994) *Functions of the Neurotrophins during nervous system development: What the knockouts are teaching us*, *Cell*, 77: 627-638)。

【0009】

従ってTrkファミリーのキナーゼ(TrkA、TrkB、およびTrkC)の選択的阻害が本発明の目的である。

20

【0010】

医学界では癌および疼痛(特に慢性疼痛)の軽減のための新規のより効果的な治療が必要とされ続けている。TrkAおよび他のTrkキナーゼはNGF誘導型生体応答の媒介物質として作用しうるため、TrkAおよび他のTrkキナーゼの阻害剤によって癌および慢性疼痛状態の効果的な治療が得られうる。現在のところ、容易に合成することができ、TrkAおよび他のTrkファミリーのキナーゼの有効な阻害剤である小分子化合物が求められているがまだ得られていない。本発明者等は今回、TrkAおよび/または他のTrkファミリーのキナーゼの触媒活性を選択的に阻害する新規のオキシンドール誘導体化合物を見出し、これによって癌および慢性疼痛に罹患した患者のための新規の治療方法を提供する。更に、キナーゼが誤った調節を受けている訳ではないが、それでも疾病状態の持続に関わっている場合、ある種のキナーゼの阻害剤を疾病的治療に利用できる可能性がある。

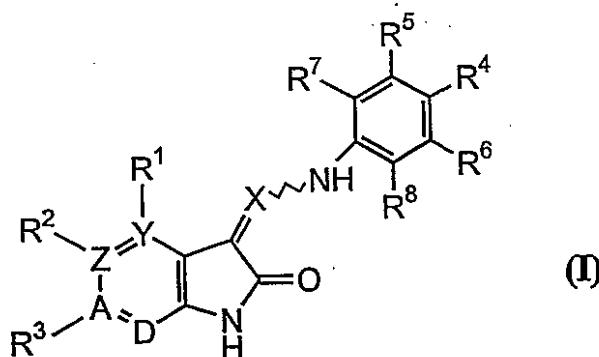
30

【0011】

(発明の概要)

本発明のある態様では、式(I):

【化4】



40

[式中、

Y、Z、A、およびDは炭素および窒素からなる群から独立して選択され:

(ただし: (1) ZおよびDは窒素であってもよいが、それ以外の場合はY、Z、A、お

50

よりDの1つだけが窒素であってもよい、そして(2)Y、Z、またはAが窒素の場合、それぞれの窒素原子に示す置換基R¹、R²、またはR³は存在しない)

Xは以下からなる群：N、CH、CCF₃、およびC(C₁₋₁₂脂肪族)、から選択され；

R¹は以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、チオール、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、アリール、アリール-C₁₋₁₂脂肪族、R⁹-アリール-C₁₋₁₂脂肪族、Cyc、Cyc-C₁₋₆脂肪族、Het、Het-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、C₁₋₁₂脂肪族アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノスルホニル、C₁₋₁₂アルコキシカルボニル、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、スルホンアミド、またはニトロ(ここで、R⁹、アリール、Cyc、およびHetは以下に定義する通りである)、から選択され；

R²は以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、N-ヒドロキシイミノ-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシカルボニル、カルボキシル-C₁₋₁₂脂肪族、アリール、R⁹-アリール-オキシカルボニル、R⁹-オキシカルボニル-アリール、Het、アミノカルボニル、C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、アリール-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、R⁹-アリール-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、Het-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、C₁₋₁₂アルコキシ-C₁₋₁₂脂肪族-アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₁₂脂肪族-スルホニル、アミノスルホニル、およびC₁₋₁₂脂肪族-アミノスルホニル(ここで、R⁹、アリール、およびHetは以下に定義する通りである：ただし、Xが窒素である場合、R²はクロロまたは3,6-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-2H-1,3,4-チアジアゾン-5-イルではない)、から選択されるか；または

R¹およびR²は場合により結合して以下のHetに定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合により以下からなる群：C₁₋₁₂脂肪族、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁₋₁₂アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ、およびオキソ、から選択される置換基で置換され；

R³は以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノスルホニル、C₁₋₁₂アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ-アリール、Het、ヒドロキシ-Het、Het-オキシ、またはハロゲン(ここで、アリールおよびHetは以下に定義される通りである：ただし、Xが窒素の場合、R³はフルオロではない)、から選択され；

R²およびR³は場合により結合して以下のHetに定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合によりC₁₋₆脂肪族またはC₁₋₆脂肪族-カルボニルで置換され；

R⁴、R⁵、およびR⁶は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、チオール、C₁₋₆脂肪族-チオ、ジ(トリフルオロメチル)ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、モノ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、アリール、アリール-C₁₋₁₂脂肪族、R⁹-アリール-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシ、アリールオキシ、Het-オキシ、アミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族アルコキシカルボニル、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニルアミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族スルホニル、Het-C₁₋₆脂肪族アミノカルボニル、Het-C₁₋₆脂肪族アミノカルボニルアミノ、Het

10

20

30

40

50

- C₁ - 6 脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、H e t - C₁ - 6 脂肪族カルボニル、H e t - C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 脂肪族スルホニル - C₁ - 6 脂肪族アミノアルキル、C₁ - 6 脂肪族スルホニル - C₁ - 6 脂肪族アミノアルキル - H e t - 、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 脂肪族カルボニルアミノ、(C₁ - 6 脂肪族カルボニル) (C₁ - 6 脂肪族) アミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - 6 脂肪族カルボニルアミノ、[(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - 6 脂肪族カルボニル] [C₁ - 6 脂肪族] アミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - 6 脂肪族スルホニルアミノ、[(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - 6 脂肪族スルホニル] [C₁ - 6 脂肪族] アミノ、ハロゲン、シアノ、ジエトキシホスホリルメチル、ニトロ、トリフルオロメチル (trifluoromethyl)、およびトリフルオロメトキシ (ここで、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 10)、アリール、Cyc、およびH e t は以下に定義する通りである：ただし、Xが窒素の場合、R⁴、R⁵、およびR⁶はニトロではない）、から独立して選択され；R⁷ およびR⁸ は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、ハロゲン、C₁ - 2 アルコキシ、ヒドロキシ、C₁ - 3 - 脂肪族、およびC₁ - 3 脂肪族、から独立して選択され；

ただし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸ は同時に水素ではできず；R⁷ は更に場合によりR⁵ と縮合してR⁵ からR⁷ 位へ縮合ベンゾ環を形成してもよく、そして式中、R⁴ は更に場合によりR⁵ と縮合してR⁴ からR⁵ 位へ縮合尿素環を形成してもよくな；

R⁹ は以下からなる群：C₁ - 1 - 2 脂肪族、ヒドロキシ、C₁ - 1 - 2 アルコキシ、およびハロゲン、から選択され；

R¹⁰ およびR¹¹ は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、C₁ - 6 脂肪族、およびH e t 、から独立して選択され；

アリールは以下からなる群：フェニル、ナフチル、フェナントリル、およびアントラセニル、から選択され；

Cyc は以下からなる群：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル、から選択され、そして場合により1以上の不飽和度を有し；

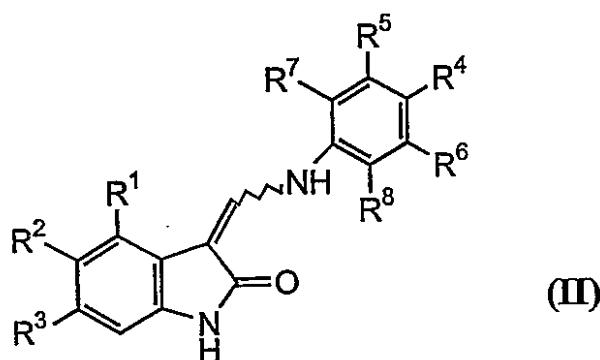
H e t は以下からなる群：ベンズイミダゾール、ジヒドロチオフェン、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イソキノリン、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオフェン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾール（ここで、該複素環はいずれも、場合により以下からなる群から選択される置換基で置換されてもよい：C₁ - 1 - 2 脂肪族、ヒドロキシ、C₁ - 1 - 2 アルコキシ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - 1 - 2 脂肪族、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - 1 - 2 脂肪族アミノ、オキソ、およびジオキソ）、から選択される飽和または不飽和複素環系である。]

で示される化合物、及び製薬上許容されるその塩、溶媒和物、多型、生理学的機能性誘導体（結晶または無晶型のそのエステル、アミド、カルバメート、溶媒和物、水和物、親和性試薬、およびプロドラッグを含む）を提供する。エステル、アミド、およびカルバメートは好ましくは加水分解、より好ましくは生物学的加水分解が可能である。

【 0 0 1 2 】

本発明の別の態様では、式（II）：

【 化 5 】



10

[式中、

R^1 は以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、チオール、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族、アリール、アリール- C_{1-12} 脂肪族、 R^9 -アリール- C_{1-12} 脂肪族、 C_{1-12} アルコキシ、 $Cyc-C_{1-6}$ 脂肪族、 Het 、 $Het-C_{1-12}$ 脂肪族、 C_{1-12} アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、 C_{1-12} 脂肪族アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノスルホニル、 C_{1-12} アルコキシカルボニル、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、スルホンアミド、またはニトロ（ここで、 R^9 、アリール、 Cyc 、および Het は以下に定義する通りである）、から選択され；

R^2 は以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、 N -ヒドロキシイミノ- C_{1-12} 脂肪族、 C_{1-12} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族、 C_{1-12} アルコキシカルボニル、カルボキシリル- C_{1-12} 脂肪族、アリール、 R^9 -アリール-オキシカルボニル、 R^9 -オキシカルボニル-アリール、 Het 、アミノカルボニル、 C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、アリール- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、 R^9 -アリール- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、アリール- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、 $Het-C_{1-12}$ 脂肪族-アミノカルボニル、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、 C_{1-12} アルコキシ- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、 C_{1-12} アルコキシ- C_{1-12} 脂肪族-アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-12} 脂肪族-スルホニル、アミノスルホニル、または以下からなる群から選択される1つ以上の置換基： C_{1-12} 脂肪族-アミノスルホニル（ここで、 R^9 、アリール、および Het は以下に定義する通りである）、から選択され；

R^1 および R^2 は場合により結合して以下の Het に定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合により C_{1-12} 脂肪族、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-12} アルコキシ、アミノ、ヒドロキシリル、(R^{10} , R^{11})-アミノ、またはオキソで置換され；

R^3 は以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノスルホニル、 C_{1-12} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ-アリール、 Het 、ヒドロキシ- Het 、 Het -オキシ、またはハロゲン（ここで、アリールおよび Het は以下に定義される通りである）、から選択され；

R^2 および R^3 は場合により結合して以下の Het に定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合により C_{1-6} 脂肪族または C_{1-6} 脂肪族-カルボニルで置換され；

R^4 、 R^5 、および R^6 は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、チオール、 C_{1-6} 脂肪族-チオ、ジ(トリフルオロメチル)ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、モノ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族、アリール、アリール- C_{1-12} 脂肪族、 R^9 -アリール- C_{1-12} 脂肪族、 Cyc 、 $Cyc-C_{1-6}$ 脂肪族、 Het 、 $Het-C_{1-12}$ 脂肪族、 C_{1-12} アルコキシ、アリールオキシ、 Het -オキシ、アミノ、(R^{10} , R

40

10

30

50

R^1) - アミノ - C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-12} 脂肪族アルコキシカルボニル、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニルアミノ、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-6} 脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-6} 脂肪族スルホニル、H e t - C_{1-6} 脂肪族アミノカルボニル、H e t - C_{1-6} 脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、H e t - C_{1-6} 脂肪族カルボニル、H e t - C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} 脂肪族スルホニル - C_{1-6} 脂肪族アミノアルキル、 C_{1-6} 脂肪族スルホニル - C_{1-6} 脂肪族アミノアルキル - H e t - 、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} 脂肪族カルボニルアミノ、(C_{1-6} 脂肪族カルボニル) (C_{1-6} 脂肪族) アミノ、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-6} 脂肪族カルボニルアミノ、[(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-6} 脂肪族カルボニル] [C_{1-6} 脂肪族] アミノ、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-6} 脂肪族スルホニルアミノ、[(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-6} 脂肪族スルホニル] [C_{1-6} 脂肪族] アミノ、ハロゲン、シアノ、ジエトキシホスホリルメチル、ニトロ、トリフルオロメチル(trifluoromethyl)、またはトリフルオロメトキシ(ここで、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、アリール、Cyc、およびH e tは以下に定義する通りである)、から独立して選択され；

R^7 および R^8 は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、ハロゲン、 C_{1-2} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-3} - 脂肪族、および C_{1-3} 脂肪族、から独立して選択され；

ただし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は同時に水素であることはできず；

R^7 は更に場合により R^5 と縮合して R^5 から R^7 位へ縮合ベンゾ環を形成し、そして式中、 R^4 は更に場合により R^5 と縮合して R^4 から R^5 位へ縮合尿素環を形成し；

R^9 は以下からなる群： C_{1-12} 脂肪族、ヒドロキシ、 C_{1-12} アルコキシ、またはハロゲン、から選択され；

R^{10} および R^{11} は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、 C_{1-6} 脂肪族、およびH e t、から独立して選択され；

アリールは以下からなる群：フェニル、ナフチル、フェナントリル、またはアントラセニル、から選択され；

Cycは以下からなる群：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル、から選択され、そして場合により1以上の不飽和度を有し；

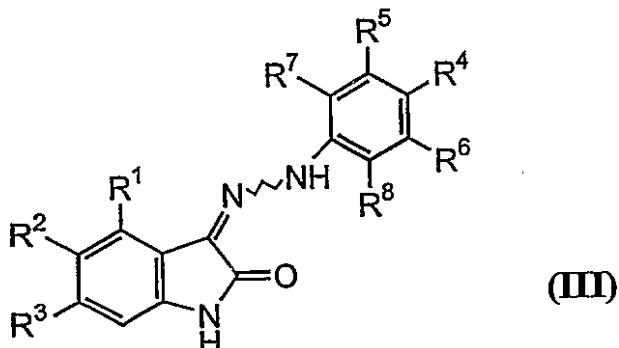
H e tは以下からなる群：ベンズイミダゾール、ジヒドロチオフェン、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イソキノリン、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオフェン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾール(ここで、該複素環はいずれも、場合により以下からなる群から選択される置換基で置換されてもよい： C_{1-12} 脂肪族、ヒドロキシ、 C_{1-12} アルコキシ、(R^{10} , R^{11}) - アミノ、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-12} 脂肪族、(R^{10} , R^{11}) - アミノ - C_{1-12} 脂肪族アミノ、オキソ、またはジオキソ)、から選択される飽和または不飽和複素環系である。]

で示される化合物、及び製薬上許容されるその塩、溶媒和物、または生理学的機能性誘導体(結晶または無晶型のそのエステル、アミド、カルバメート、溶媒和物、水和物、親和性試薬、およびプロドラッグを含む)を提供する。エステル、アミド、およびカルバメートは好ましくは加水分解、より好ましくは生物学的加水分解が可能である。

【0013】

本発明の別の態様では、式(I I I)：

【化6】



10

[式中、

R^1 は以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、チオール、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族、アリール、アリール- C_{1-12} 脂肪族、 R^9 -アリール- C_{1-12} 脂肪族、 Cyc 、 $Cyc-C_{1-6}$ 脂肪族、 Het 、 $Het-C_{1-12}$ 脂肪族、 C_{1-12} アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、 C_{1-12} 脂肪族アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノスルホニル、 C_{1-12} アルコキカルボニル、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、スルホンアミド、またはニトロ（ここで、 R^9 、アリール、 Cyc 、および Het は以下に定義する通りである）、から選択され；

R^2 は以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、N-ヒドロキシイミノ- C_{1-12} 脂肪族、 C_{1-12} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族、 C_{1-12} アルコキカルボニル、カルボキシル- C_{1-12} 脂肪族、アリール、 R^9 -アリール-オキシカルボニル、 R^9 -オキシカルボニル-アリール、 Het 、アミノカルボニル、 C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、アリール- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、 R^9 -アリール- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、 $Het-C_{1-12}$ 脂肪族-アミノカルボニル、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、 C_{1-12} アルコキシ- C_{1-12} 脂肪族-アミノカルボニル、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-12} 脂肪族-スルホニル、アミノスルホニル、または以下からなる群から選択される1つ以上の置換基： C_{1-12} 脂肪族-アミノスルホニル（ここで、 R^9 、アリール、および Het は以下に定義する通りである：ただし R^2 はクロロまたは3,6-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-2H-1,3,4-チアジアジン-5-イルではない）、から選択され；

R^1 および R^2 は場合により結合して以下の Het に定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合により C_{1-12} 脂肪族、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-12} アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、(R^{10} , R^{11})-アミノ、またはオキソで置換され；

R^3 は以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-12} 脂肪族、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノ、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ジ- C_{1-12} 脂肪族アミノスルホニル、 C_{1-12} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ-アリール、 Het 、ヒドロキシ- Het 、 $Het-O$ 、またはハロゲン（ここで、アリールおよび Het は以下に定義される通りである：ただし R^3 はフルオロではない）、から選択され；

R^2 および R^3 は場合により結合して以下の Het に定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合により C_{1-6} 脂肪族または C_{1-6} 脂肪族-カルボニルで置換され；

R^4 、 R^5 、および R^6 は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、 C_{1-12} 脂肪族、チオール、 C_{1-6} 脂肪族-チオ、ジ（トリフルオロメチル）ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、モノ- C_{1-12} 脂肪族アミノカルボニル、ヒドロキシ、ヒ

20

30

40

50

ドロキシ - C₁ - C₂ 脂肪族、アリール、アリール - C₁ - C₂ 脂肪族、R⁹ - アリール - C₁ - C₂ 脂肪族、Cyc、Cyc - C₁ - C₆ 脂肪族、Het、Het - C₁ - C₂ 脂肪族、C₁ - C₂ アルコキシ、アリールオキシ、Het - オキシ、アミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₂ 脂肪族アミノカルボニル、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₂ 脂肪族アルコキシカルボニル、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₂ 脂肪族アミノカルボニルアミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₆ 脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₆ 脂肪族スルホニル、Het - C₁ - C₆ 脂肪族アミノカルボニル、Het - C₁ - C₆ 脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、Het - C₁ - C₆ 脂肪族カルボニル、Het - C₁ - C₆ アルコキシカルボニル、C₁ - C₆ 脂肪族スルホニル - C₁ - C₆ 脂肪族アミノアルキル、C₁ - C₆ 脂肪族スルホニル - C₁ - C₆ 脂肪族アミノアルキル - Het - C₁ - C₆ アルコキシカルボニル、C₁ - C₆ 脂肪族カルボニルアミノ、(C₁ - C₆ 脂肪族カルボニル) (C₁ - C₆ 脂肪族) アミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₆ 脂肪族カルボニルアミノ、[(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₆ 脂肪族カルボニル] [(C₁ - C₆ 脂肪族) アミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₆ 脂肪族スルホニルアミノ、[(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₆ 脂肪族スルホニル] [(C₁ - C₆ 脂肪族) アミノ、ハロゲン、シアノ、ジエトキシホスホリルメチル、ニトロ、トリフルオロメチル(trifluoromethyl)、またはトリフルオロメトキシ(ここで、R⁹、R¹⁰、R¹¹、アリール、Cyc、およびHetは以下に定義する通りである：ただしR⁴、R⁵、およびR⁶はニトロではない)、から独立して選択され；

R⁷ およびR⁸ は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、ハロゲン、C₁ - C₂ アルコキシ、ヒドロキシ、C₁ - C₃ - 脂肪族、およびC₁ - C₃ 脂肪族、から独立して選択され；

ただし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は同時に水素であることはできず；

R⁹ は以下からなる群：C₁ - C₂ 脂肪族、ヒドロキシ、C₁ - C₂ アルコキシ、またはハロゲン、から選択され；

R¹⁰ およびR¹¹ は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、C₁ - C₆ 脂肪族、およびHet、から独立して選択され；

アリールは以下からなる群：フェニル、ナフチル、フェナントリル、またはアントラセニル、から選択され；

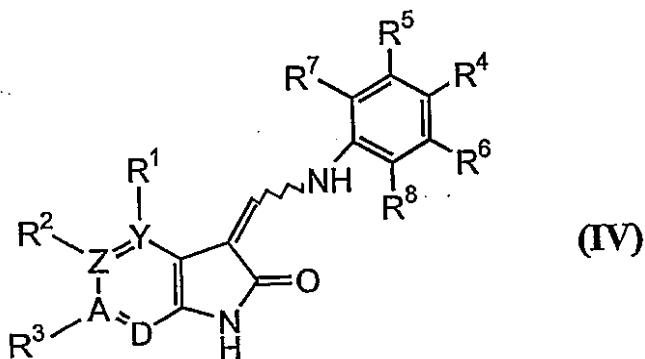
Cyc は以下からなる群：シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル、から選択され（そのいずれか1つは1以上の不飽和度を有してもよい）；

Het は以下からなる群：ベンズイミダゾール、ジヒドロチオフェン、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イソキノリン、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピベリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオフェン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾール(ここで、該複素環はいずれも、場合により以下からなる群から選択される置換基で置換されてもよい：C₁ - C₂ 脂肪族、ヒドロキシ、C₁ - C₂ アルコキシ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₂ 脂肪族、(R¹⁰, R¹¹) - アミノ - C₁ - C₂ 脂肪族アミノ、オキソ、またはジオキソ)、から選択される飽和または不飽和複素環系である。]

で示される化合物、及び製薬上許容されるその塩、溶媒和物、生理学的機能性誘導体(結晶または無晶型のそのエステル、アミド、カルバメート、溶媒和物、水和物、親和性試薬、およびプロドラッグを含む)を提供する。エステル、アミド、およびカルバメートは好ましくは加水分解、より好ましくは生物学的加水分解が可能である。

本発明の別の態様では、式(IV)：

【化7】



10

[式中、

Y、Z、A、およびDは炭素および窒素からなる群から独立して選択され（ただし：（1）ZおよびDは窒素であってもよいが、それ以外の場合はY、Z、A、およびDの1つだけが窒素であってもよい、そして（2）Y、Z、またはAが窒素の場合、それぞれの窒素原子に示す置換基R¹、R²、またはR³は存在しない）；

R¹は以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、チオール、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、アリール、アリール-C₁₋₁₂脂肪族、R⁹-アリール-C₁₋₁₂脂肪族、Cyc、Cyc-C₁₋₆脂肪族、Het、Het-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、C₁₋₁₂脂肪族アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノスルホニル、C₁₋₁₂アルコキカルボニル、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、スルホンアミド、またはニトロ（ここで、R⁹、アリール、Cyc、およびHetは以下に定義する通りである）、から選択され；

R²は以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、N-ヒドロキシイミノ-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシカルボニル、カルボキシル-C₁₋₁₂脂肪族、アリール、R⁹-アリール-オキシカルボニル、R⁹-オキシカルボニル-アリール、Het、アミノカルボニル、C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、アリール-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、R⁹-アリール-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、Het-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、C₁₋₁₂アルコキシ-C₁₋₁₂脂肪族-アミノカルボニル、C₁₋₁₂アルコキシ-C₁₋₁₂脂肪族-アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₁₂脂肪族-スルホニル、アミノスルホニル、または以下からなる群から選択される1つ以上の置換基：C₁₋₁₂脂肪族-アミノスルホニル（ここで、R⁹、アリール、およびHetは以下に定義する通りである）、から選択され；

R¹およびR²は場合により結合して以下のHetに定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合によりC₁₋₁₂脂肪族、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁₋₁₂アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ、またはオキソで置換され；

R³は以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノ、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ジ-C₁₋₁₂脂肪族アミノスルホニル、C₁₋₁₂アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ-アリール、Het、ヒドロキシ-Het、Het-オキシ、またはハロゲン（ここで、アリールおよびHetは以下に定義される通りである）、から選択され；

R²およびR³は場合により結合して以下のHetに定義される群から選択される縮合環を形成し、該縮合環は場合によりC₁₋₆脂肪族またはC₁₋₆脂肪族-カルボニルで置換され；

20

30

40

50

R₄、R₅、およびR₆は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、C₁₋₁₂脂肪族、チオール、C₁₋₆脂肪族-チオ、ジ(トリフルオロメチル)ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、モノ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₁₂脂肪族、アリール、アリール-C₁₋₁₂脂肪族、R⁹-アリール-C₁₋₁₂脂肪族、Cyc、Cyc-C₁₋₆脂肪族、Het、Het-C₁₋₁₂脂肪族、C₁₋₁₂アルコキシ、アリールオキシ、Het-オキシ、アミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニル、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族アルコキシカルボニル、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族アミノカルボニルアミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族スルホニル、Het-C₁₋₆脂肪族アミノカルボニル、Het-C₁₋₆脂肪族アミノカルボニルアミノ、Het-C₁₋₆脂肪族アルコキシカルボニルアミノ、Het-C₁₋₆脂肪族カルボニル、Het-C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆脂肪族スルホニル-C₁₋₆脂肪族アミノアルキル、C₁₋₆脂肪族スルホニル-C₁₋₆脂肪族アミノアルキル-Het-、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆脂肪族カルボニルアミノ、(C₁₋₆脂肪族カルボニル)(C₁₋₆脂肪族)アミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族カルボニルアミノ、[(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族カルボニル][(C₁₋₆脂肪族)アミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族スルホニルアミノ、[(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₆脂肪族スルホニル][(C₁₋₆脂肪族)アミノ、ハロゲン、シアノ、ジエトキシホスホリルメチル、ニトロ、トリフルオロメチル(trifluoromethyl)、またはトリフルオロメトキシ(ここで、R⁹、R¹⁰、R¹¹、アリール、Cyc、およびHetは以下に定義する通りである)、から独立して選択され；

R⁷およびR⁸は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、ハロゲン、C₁₋₂アルコキシ、ヒドロキシ、C₁₋₃-脂肪族、およびC₁₋₃脂肪族、から独立して選択され；

ただし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は同時に水素であることはできず；

R⁷は更に場合によりR⁵と縮合してR⁵からR⁷位へ縮合ベンゾ環を形成し、そして式中、R⁴は更に場合によりR⁵と縮合してR⁴からR⁵位へ縮合尿素環を形成し；

R⁹は以下からなる群：C₁₋₁₂脂肪族、ヒドロキシ、C₁₋₁₂アルコキシ、またはハロゲン、から選択され；

R¹⁰およびR¹¹は同一であっても異なってもよく、以下からなる群：水素、C₁₋₆脂肪族、およびHet、から独立して選択され；

アリールは以下からなる群：フェニル、ナフチル、フェナントリル、またはアントラセニル、から選択され；

Cycは以下からなる群：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、またはシクロオクチル、から選択され、そして場合により1以上の不飽和度を有し；

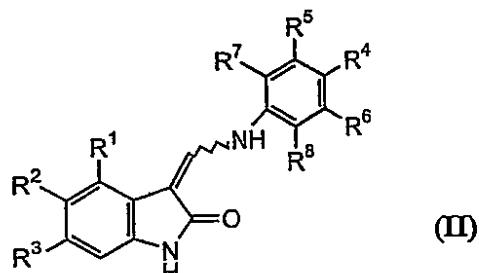
Hetは以下からなる群：ベンズイミダゾール、ジヒドロチオフェン、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イソキノリン、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオフェン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾール(ここで、該複素環はいずれも、場合により以下からなる群から選択される置換基で置換されてもよい：C₁₋₁₂脂肪族、ヒドロキシ、C₁₋₁₂アルコキシ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族、(R¹⁰, R¹¹)-アミノ-C₁₋₁₂脂肪族アミノ、オキソ、またはジオキソ)、から選択される飽和または不飽和複素環系である。]

で示される化合物、及び製薬上許容されるその塩、溶媒和物、多型、生理学的機能性誘導体（結晶または無晶型のそのエステル、アミド、カルバメート、溶媒和物、水和物、親和性試薬、およびプロドラッグを含む）を提供する。エステル、アミド、およびカルバメートは好ましくは加水分解、より好ましくは生物学的加水分解が可能である。

【0015】

本発明の別の態様では、式（II）：

【化8】



10

20

20

[式中：

R¹ は水素であり；

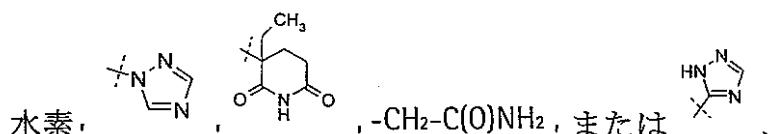
R² は水素であるか；または

R¹ および R² は場合により結合して縮合環 Het を形成し、Het はトリアゾール環であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は以下からなる群から選択され：

【化9】



30

【化10】



または、

R⁴ および R⁵ は場合により結合して縮合尿素環を形成し；そして
R⁶、R⁷、および R⁸ は水素である。】

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体である。

【0016】

次の考察は式（I）の化合物についてであるが、理解されるように式（I）の化合物には式（II）、（III）、および（IV）の化合物も含まれる；従って以下の式（I）に関する記載には、式（I）の化合物と同様に式（II）、（III）、および（IV）の化合物も含まれると理解するべきである。

【0017】

オキシインドールの環外の二重結合の存在により、本発明の化合物にはそれぞれ純粋な E および Z 幾何異性体、並びに E および Z 異性体の混合物が含まれる。記載および請求するように、本発明は Z および E 異性体の頻度に関する比率を制限しない。

【0018】

同様に、理解されるように本明細書で使用する式（I）の化合物は式で表す特定の互変異性体以外の全ての互変異性体を含む。

40

50

【0019】

記載するように、化合物のいくつかは1つ以上のキラル中心または不斉中心を含有し、従って右旋性または左旋性のいずれかである光学異性体として存在することが可能である。また、本発明の化合物にはそれぞれ純粋な右旋性または左旋性標品、およびその混合物が含まれる。

【0020】

上記の式(I)の化合物のあるものは、場合により立体異性体で提供される(例えば1つ以上の不斉炭素原子を含有するか、またはシス-トランス異性であってもよい)。個々の立体異性体(鏡像異性体およびジアステレオ異性体)およびそれらの混合物は本発明の範囲に含まれる。同様に、理解されるように、式(I)の化合物は場合により本発明の範囲内で種々の互変異性型で提供される。

10

【0021】

また本発明は、治療、特にキナーゼ(例えばTrkAチロシンキナーゼ)が介在する障害(例えば癌および慢性疼痛がある)の治療に使用するための式(I)の化合物および製薬上許容されるその塩(以下、集合的に“活性化合物”と呼ぶ)を提供する。更なる実施形態では、障害は異常な血管形成を伴うもの、例えば関節炎、糖尿病性網膜症、黄斑変性、および乾癬である。

【0022】

本発明の更なる態様は哺乳動物において障害を治療する方法を提供し、該障害は不適切な分裂促進因子活性化型キナーゼ活性が介在するものであり、該哺乳動物に治療的有効量の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を投与することを含む。ある実施形態では、障害は癌である。別の実施形態では、障害は慢性疼痛である。更なる実施形態では、障害は異常な血管形成、例えば関節炎、糖尿病性網膜症、黄斑変性、および乾癬を含む。

20

【0023】

関連する態様では、本発明はキナーゼを阻害する方法を含み、これは該キナーゼを式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体と接触させることを含む。

【0024】

本発明の別の態様は、不適切なTrkA活性が介在する障害の治療のための医薬品の調製における式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体の使用を提供する。ある実施形態では、障害は癌である。別の実施形態では、障害は慢性疼痛である。更なる実施形態では、障害は異常な血管形成、例えば関節炎、糖尿病性網膜症、黄斑変性、および乾癬を含む。

30

【0025】

更に、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体を臓器移植拒絶、腫瘍増殖、化学療法による粘膜炎、放射線による粘膜炎、足底・手掌症候群(plantar-palmar syndrome)、化学療法による脱毛症、化学療法による血小板減少、化学療法による白血球減少、および男性型多毛症の治療、または以下からなる群から選択される疾病状態の治療のための医薬品の調製に使用することができる：粘膜炎、再狭窄、アテローム性動脈硬化、リウマチ性関節炎、血管新生、肝硬変、腎炎、糖尿病性腎障害、悪性腎硬化、慢性閉塞性肺疾患、血栓性細小血管症、無糸球体腎症(aglomerulopathy)、乾癬、糖尿病、melilitus、炎症、神経変性疾患、黄斑変性、日光性角化症、および過剰増殖障害。

40

【0026】

本発明の別の態様は、それらの腫瘍のより有効な治療のために、式(I)の活性化合物を既知の抗腫瘍療法と共に投与する、またはそれと交互に投与するための使用を提供する。

【0027】

プロテインキナーゼの阻害に関連する本発明の他の態様を以下により詳細に考察する。

【0028】

ここで記載する不適切なTrkA活性とは、特定の哺乳動物被験体において予期される正

50

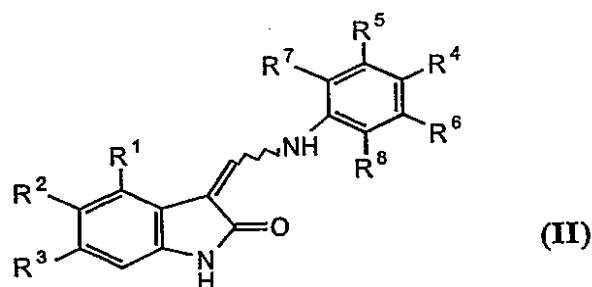
常なTrkA活性から逸脱したTrkA活性である。不適切なTrkA活性は、例えば活性の異常な上昇またはTrkA活性のタイミングおよび／もしくは(and or)制御の異常という形態をとりうる。その後、それらの不適切な活性は、例えばプロテインキナーゼの過剰発現または変異に起因し、不適切な、または制御されていない活性化を引き起こす。更に、理解されるように望ましくないTrkA活性は悪性腫瘍のような異常源にありうる。すなわち、TrkA活性のレベルが不適切と見なされるには異常である必要はなく、むしろ活性は異常源から誘導される。

【0029】

本発明の一部として合成される化合物が現在のところ好ましいが、これを以下の表1に掲載する。化合物は最初の欄に示す番号で表す；以下の残りの欄の変数は一般構造(II)と関連している。IUPACによる命名を表2に示す。それぞれの置換位置での置換は全て互いに独立して合成することができるので、表はマトリックスとして読むべきであり、置換基のいずれの組み合わせも本発明の開示および請求の範囲内である。

【0030】

【化11】



【表1】

実施例	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
1	H	H	H	-	-NHC(O)NH-	H	H	H
2	H	H	H		H	H	H	H
3	H	H	H		H	H	H	H
4		-NH-N=N-	H	H		H	H	H
5	H	H	H	-CH ₂ -C(O)NH ₂	H	H	H	H
6	H	H	H		H	H	H	H

10

20

30

40

本明細書に記載する例に相当する標準的に容認される命名を以下に示す。場合によっては、命名は1つ以上の可能な異性体に与えられる。

【0031】

【表2】

実施例 1	5- {[(Z) - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル] アミノ} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン
実施例 2	(3Z)-3-{[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アニリノ] メチレン} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
実施例 3	3-エチル-3-{(4-{[(Z) - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル] アミノ} フェニル) -2, 6-ペリジンジオン
実施例 4	(8Z)-8-{[3-(5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) アニリノ] メチレン} -6, 8-ジヒドロ[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-e]インドール-7(3H)-オン
実施例 5	2-(4-{[(Z) - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル] アミノ} フェニル) アセトアミド
実施例 6	(3Z)-3-{[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アニリノ] メチレン} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

本発明は構造式(I)の13の異なる置換位置を開示する。これらの置換位置はそれぞれ置換基を有するが、本発明の一部としてのその選択および合成は式(I)の全ての他の置換位置と独立している。ここでそれぞれの置換位置について更に記載する。

10

20

30

40

【0032】

Y、Z、A、およびDに好ましい置換は窒素または炭素である。Dに最も好ましい置換基は窒素および炭素である。Y、Z、A、およびDに一番好ましい置換基は炭素である。

【0033】

R¹位の好ましい置換には水素、フルオロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、シアノ、およびニトロがある。あるいはまた、R¹は場合によりR²と結合して以下からなる群から選択される縮合環構造を形成する：チアゾール、イミダゾール、トリアゾール、およびピリジン。更に、それらの縮合環構造は場合により以下からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される：ハロゲン、アミノ、低級アルキルで置換されたアミノ、低級アルキル、および低級アルキルカルボニル。好ましい実施形態では、R¹は水素およびメチルを含む群から選択されるか、またはR¹はR²と縮合して縮合チアゾール、縮合トリアゾール、および縮合ピリジンを含む群から選択される環構造を形成する。別の好ましい実施形態では、R¹はR²と縮合して縮合チアゾール、ピリジン、およびハロゲンまたはメチルで置換されたピリジンを含む群から選択される環構造を形成する。

30

40

【0034】

R²位の好ましい置換には水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、C₁₋₁₂アルコキシカルボニル、アリール、Het、アミノカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ハロゲン、およびヒドロキシがある。あるいはまた、R²はR¹と縮合してチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、およびピリジンを含む群から選択される縮合環構造を形成する。それらの縮合環は場合によりハロゲン、アミノ、低級アルキルで置換されたアミノ、低級アルキル、および低級アルキルカルボニルを含む群から選択される置換基で置換される。最も好ましくは、R²はヒドロキシル、ヒドロキシ、および低級アルキルを含む群から選択されるか、またはR¹と縮合して縮合チアゾール、縮合トリアゾール、および縮合ピリジンを含む群から選択される環構造を形成する。別の好ましい実施形態では、R²はヒドロキシおよびヒドロキシメチルを含む群から選択されるか、またはR¹と縮合して縮合チアゾール、ピリジン、およびハロゲンまたはメチルで置換されたピリジンを含む群から選択される縮合環構造を形成する。

40

【0035】

R³の好ましい置換には水素、低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲン、フェニル、Het、およびアルコキシがある。最も好ましいのは水素、ハロゲン、エテニル、およびメ

50

チルである。 R^3 の一番好ましい置換は水素およびプロモである。

【 0 0 3 6 】

R^4 の好ましい置換には以下がある：水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - 低級アルキル、カルボキシアミド、モノ - 低級アルキルアミノカルボニル、置換されたアリール - 低級アルキル、 Het 、 Het - 低級アルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、 Het - オキシ、アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルアミノカルボニル、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルコキシカルボニル、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、（低級アルキルカルボニル）（低級アルキル）アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルカルボニルアミノ、[モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルカルボニル] [低級アルキル] アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルスルホニルアミノ、[モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルスルホニル] [低級アルキル] アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルスルホニル、 Het 低級アルキルアミノカルボニル、 Het 低級アルキルアミノカルボニルアミノ、 Het 低級アルコキシカルボニルアミノ、 Het 低級アルキルカルボニル、 Het 低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノアルキル、低級アルキルスルホニル - 低級アルキル - アミノアルキル - Het - 、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、シアノ、ジエトキシホスホリルメチル、トリフルオロメチル (*trifluoromethyl*)、およびトリフルオロメトキシ。最も好ましい置換は以下である：低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - 低級アルキル、カルボキシアミド、モノ - 低級アルキルアミノカルボニル、置換されたアリール - 低級アルキル、 Het 、 Het - 低級アルキル、 Het - オキシ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルアミノカルボニル、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルコキシカルボニル、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、（低級アルキルカルボニル）（低級アルキル）アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルカルボニルアミノ、[モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルカルボニル] [低級アルキル] アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルスルホニルアミノ、[モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルスルホニル] [低級アルキル] アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルスルホニル、 Het 低級アルキルアミノカルボニル、 Het 低級アルキルカルボニル、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノアルキル、低級アルキルスルホニル - 低級アルキル - アミノアルキル - Het - 、ハロゲン、シアノ、およびトリフルオロメチル (*trifluoromethyl*)。一番好ましいのは以下である：ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、4 - ピリジルメチル、4 - モルホリノ、アセトアミド、N - メチルアセトアミド、カルボキシアミド、ジエチルアミノエチルスルホニル、5 - メチル - 3 - ピラゾロン - 1 - イル、および3 - エチル - ピペリジン - 2 , 6 - ジオン - 3 - イル。

【 0 0 3 7 】

R⁵ の好ましい置換には以下がある：水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、カルボキシアミド、モノ-低級アルキルアミノカルボニル、置換されたアリール-低級アルキル、H_{et}、H_{et}-低級アルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、H_{et}-オキシ、アミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルアミノカルボニル、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルコキシカルボニル、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、（低級アルキルカルボニル）（低級アルキル）アミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルカルボニルアミノ、[モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルカルボニル] [低級アルキル] アミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミ

ノ低級アルキルスルホニルアミノ、[モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルスルホニル] [低級アルキル]アミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルスルホニル、H e t 低級アルキルアミノカルボニル、H e t 低級アルキルアミノカルボニルアミノ、H e t 低級アルコキシカルボニルアミノ、H e t 低級アルキルカルボニル、H e t 低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノアルキル、低級アルキルスルホニル-低級アルキル-アミノアルキル-H e t -、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、シアノ、ジエトキシホスホリルメチル、トリフルオロメチル(trifluoromethyl)、およびトリフルオロメトキシ。最も好ましい置換は以下である：低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、カルボキシアミド、モノ-低級アルキルアミノカルボニル、置換されたアリール-低級アルキル、H e t 、H e t -低級アルキル、H e t -オキシ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルアミノカルボニル、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルコキシカルボニル、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、(低級アルキルカルボニル)(低級アルキル)アミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルカルボニルアミノ、[モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルカルボニル] [低級アルキル]アミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルスルホニルアミノ、[モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルスルホニル] [低級アルキル]アミノ、モノ-またはジ-低級アルキル-アミノ低級アルキルカルボニル、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノアルキル、低級アルキルスルホニル-低級アルキル-アミノアルキル-H e t -、ハロゲン、シアノ、およびトリフルオロメチル(trifluoromethyl)。一番好ましいのは以下である：ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、4-ピリジルメチル、4-モルホリノ、アセトアミド、N-メチルアセトアミド、カルボキシアミド、ジエチルアミノエチルスルホニル、5-メチル-3-ピラゾロン-1-イル、および3-エチル-ピペリジン-2,6-ジオン-3-イル。

【0038】

R⁶の最も好ましい置換は水素である。

【0039】

R⁷およびR⁸の好ましい置換は水素、ハロゲン、およびメチルである。

【0040】

R⁷の別の好ましい置換にはR⁷がR⁵と結合し、それによってR⁵からR⁷に縮合ベンゾ環を形成している状態がある。

【0041】

R⁴の別の好ましい置換にはR⁴がR⁵と結合し、それによってR⁴からR⁵に縮合尿素環を形成している状態がある。

【0042】

Xの好ましい置換にはN、C H、およびC C H₃がある。最も好ましいのはC Hである。

【0043】

一番好ましい化合物には以下がある：

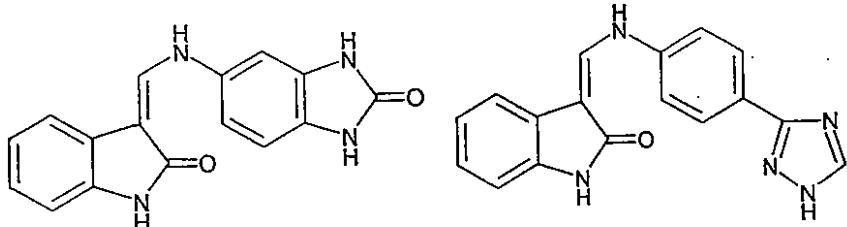
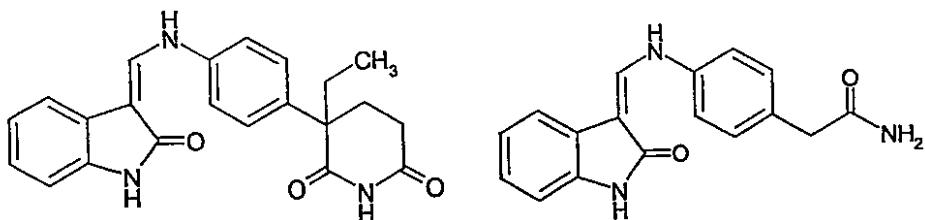
【化12】

10

20

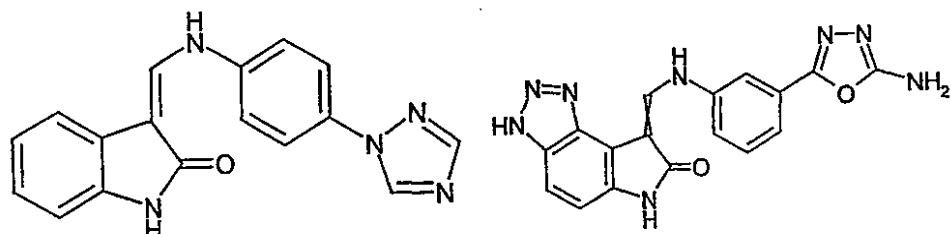
30

40



10

【化13】



20

(発明の詳細な説明)

“製薬上許容される塩”という用語に含まれる塩は、本発明の化合物の非毒性の塩をいい、一般に遊離の塩基を好適な有機もしくは無機酸と反応させるか、または酸を好適な有機もしくは無機塩基と反応させて調製する。代表的な塩には以下の塩がある：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、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩(Camsylate)、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩(Clavulanate)、クエン酸塩、ジエタノールアミン、ジヒドロクロライド、エデト酸塩、エディシレート(Edisylate)、エストレート(Estolate)、エシレート(Esylate)、フマル酸塩、グルセプテート(Glucopotate)、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、ヘキシリレゾルシネート(Hexylresorcinate)、ヒドラバミン(Hydramine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化物、イセチオニ酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタリン酸塩、メチルプロマイド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸1カリウム塩、ムチン酸塩(mucate)、ナプシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩(Embonate)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/2リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、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、テオクル酸塩(Theoclinate)、トシレート(Tosylate)、トリフルオロ酢酸塩、トリエチオダイド、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩。

30

40

【0044】

製薬上許容されない他の塩は式(I)の化合物の調製に有用でありえ、従ってこれらは本発明の更なる形態を成す。

【0045】

また、上記の式(I)で表される化合物の個々の異性体、並びに完全に、または部分的に平衡化したその混合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明はまた、上記の式で表される化合物の個々の異性体を、1つ以上のキラル非対称中心が反転しているその異性体との混

50

合物としても包含する。

【0046】

本明細書で使用する“脂肪族”という用語はアルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、およびアルキニレンをいう。

【0047】

本明細書で使用する“低級”という用語は1から6個の炭素を有する基をいう。

【0048】

本明細書で使用する“アルキル”という用語は1から12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素をいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルを含む群から選択される置換基で置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。本明細書で使用する“アルキル”的には、限定されるわけではないがn-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピルなどがある。10

【0049】

本明細書で使用する“アルキレン”という用語は1から10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。本明細書で使用する“アルキレン”的には、限定されるわけではないがメチレン、エチレンなどがある。20

【0050】

本明細書で使用する“アルケニル”という用語は2から10個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。30

【0051】

本明細書で使用する“アルケニレン”という用語は2から10個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。本明細書で使用する“アルケニレン”的には、限定されるわけではないがエテン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイルなどがある。40

【0052】

本明細書で使用する“アルキニル”という用語は2から10個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級

10

20

30

40

50

アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。

【0053】

本明細書で使用する“アルキニレン”という用語は2から10個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。本明細書で使用する“アルキニレン”的には、限定されるわけではないがエチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイルなどがある。

【0054】

本明細書で使用する“環状脂肪族”という用語はシクロアルキル、シクロアルキレン、シクロアルケニル、シクロアルケニレン、シクロアルキニル、およびシクロアルキニレン(cycloalkylene)がある。

【0055】

本明細書で使用する“シクロアルキル”は1以上の不飽和度を有し、3から12個の炭素原子を有する脂環式炭化水素基をいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。“シクロアルキル”には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロペプチル、シクロオクチルなどがある。

【0056】

本明細書で使用する“シクロアルキレン”という用語は3から12個の炭素原子を有する非芳香族脂環式2価炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。本明細書で使用する“シクロアルキレン”的には、限定されるわけではないがシクロプロピル-1,1-ジイル、シクロプロピル-1,2-ジイル、シクロブチル-1,2-ジイル、シクロペンチル-1,3-ジイル、シクロヘキシリ-1,4-ジイル、シクロヘプチル-1,4-ジイル、またはシクロオクチル-1,5-ジイルなどがある。

【0057】

本明細書で使用する“シクロアルケニル”という用語は、3から12個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を環系に有する、置換された脂環式炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。本明細書で使用する“シクロアルケニル”

10

20

30

40

50

(cycloalkenylene)"の例には、限定されるわけではないが1-シクロペンテン-3-イル、1-シクロヘキセン-3-イル、1-シクロヘプテン-4-イルなどがある。

【0058】

本明細書で使用する“シクロアルケニレン”という用語は3から12個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を環系に有する、置換された脂環式2価炭化水素ラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。本明細書で使用する“シクロアルケニレン”の例には、限定されるわけではないが4,5-シクロペンテン-1,3-ジイル、3,4-シクロヘキセン-1,1-ジイルなどがある。

10

【0059】

本明細書で使用する“ヘテロ原子環系”という用語はヘテロサイクリック、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアリーレンをいう。こうしたヘテロ原子環系の非限定的な例は上記の発明の概要に列挙されている。

20

【0060】

本明細書で使用する“ヘテロサイクリック(heterocyclic)”という用語または“ヘテロシクリル(heterocyclicyl)”という用語は1以上の不飽和度を有し、S、SO、SO₂、O、またはNから選択される1個以上のヘテロ原子置換を含有する3から12員の複素環をいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。それらの環は場合により1個以上の別の“ヘテロサイクリック環”またはシクロアルキル環と縮合してもよい。“ヘテロサイクリック”的には、限定されるわけではないがテトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフェンなどがある。

30

【0061】

本明細書で使用する“ヘテロシクリレン(heterocycliclene)”という用語は1以上の不飽和度を有し、S、SO、SO₂、O、またはNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する3から12員の複素環ジラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、および低級ペルフルオロアルキル。多重の置換が可能である。それらの環は場合により1個以上のベンゼン環または1個以上の別の“ヘテロサイクリック環”もしくはシクロアルキル環と縮合してもよい。“ヘテロシクリレン”的には、限定されるわけではないがテトラヒドロフラン-2,5-ジイル、モルホリン-2,3-ジイル、ピラン-2,4-ジイル、1,4-ジオキサン-2,3-ジイル、1,3-ジオキサン-2,4-ジイル、ピペリジン-2,4-ジイル、ピペリジン-1,4-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、モルホリン-2,4-ジイルなどがある。

40

【0062】

本明細書で使用する“アリール”という用語はベンゼン環または1個以上の場合により置換されたベンゼン環と縮合して環系(例えばアントラセン、フェナントレン、およびナフ

50

タレン)を形成する場合により置換されたベンゼン環系をいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、およびアリール。多重の置換が可能である。アリールの例には、限定されるわけではないがフェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニルなどがある。

10

【0063】

本明細書で使用する“アリーレン”という用語は、ベンゼン環ジラジカルまたは1個以上の場合により置換されたベンゼン環と縮合したベンゼン環系ジラジカルをいい、これは場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、およびアリール。多重の置換が可能である。アリーレンの例には、限定されるわけではないがベンゼン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,8-ジイル、アントラセン-1,4-ジイルなどがある。

20

【0064】

本明細書で使用する“ヘテロアリール”という用語は、1個以上の窒素、酸素、または硫黄ヘテロ原子をいずれかの位置に含有する5から7員芳香環または多環式複素芳香環をいい、ここでN-オキシドおよび一酸化硫黄および二酸化硫黄は可能なヘテロ芳香族置換である。上記芳香環は場合により以下を含む群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、またはアリール。多重の置換が可能である。多環式芳香環系では環の1個以上が1個以上のヘテロ原子を含有しても良い。本明細書で使用する“ヘテロアリール”的はフラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、およびインダゾールなどである。

30

【0065】

本明細書で使用する“ヘテロアリーレン”という用語は、1個以上の窒素、酸素、または硫黄ヘテロ原子を含有する5から7員芳香環ジラジカルまたは多環式複素芳香環ジラジカルをいい、ここでN-オキシドおよび一酸化硫黄および二酸化硫黄は可能なヘテロ芳香族置換である。上記ジラジカルは場合により以下から成る群から選択される置換基で置換されていても良い：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されたカルバモイル、場合によりアルキルで置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリ

40

50

ール、またはアリール。多重の置換が可能である。多環式芳香環系ジラジカルでは環の1個以上が1個以上のヘテロ原子を含有しても良い。本明細書で使用する“ヘテロアリーレン”的例はフラン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル、1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジイル、1,3-チアゾール-2,4-ジイル、1,3-チアゾール-2,5-ジイル、ピリジン-2,4-ジイル、ピリジン-2,3-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル、ピリミジン-2,4-ジイル、キノリン-2,3-ジイルなどである。

【0066】

本明細書で使用する“アルコキシ”という用語はRaO-基をいい、ここでRaは脂肪族である。

10

【0067】

本明細書で使用する“アルキルスルファニル”という用語はRaS-基をいい、ここでRaは脂肪族である。

【0068】

本明細書で使用する“アルキルスルフェニル”という用語はRaS(O)-基をいい、ここでRaは脂肪族である。

【0069】

本明細書で使用する“アルキルスルホニル”という用語はRaSO₂-基をいい、ここでRaは脂肪族である。

【0070】

本明細書で使用する“アシル”という用語はRaC(O)-基をいい、ここでRaは脂肪族、シクロ脂肪族(cycloaliphatic)、またはヘテロシクリル(heterocyclic)である。

20

【0071】

本明細書で使用する“アロイル”という用語はRaC(O)-基をいい、ここでRaはアリールである。

【0072】

本明細書で使用する“ヘテロアロイル”という用語はRaC(O)-基をいい、ここでRaはヘテロアリールである。

30

【0073】

本明細書で使用する“アルコキカルボニル”という用語はRaOC(O)-基をいい、ここでRaは脂肪族である。

【0074】

本明細書で使用する“アシルオキシ”という用語はRaC(O)O-基をいい、ここでRaは脂肪族、シクロ脂肪族、またはヘテロシクリル(heterocyclic)である。

【0075】

本明細書で使用する“アロイルオキシ”という用語はRaC(O)O-基をいい、ここでRaはアリールである。

【0076】

本明細書で使用する“ヘテロアロイルオキシ”という用語はRaC(O)O-基をいい、ここでRaはヘテロアリールである。

40

【0077】

本明細書で使用する“場合により”という用語は、記載する状態が存在する状況、および記載する状態が存在しない状況を含んでおり、例えばこの用語が化学置換に関して使用される場合、記載する置換基が存在する実施形態、並びに記載する置換基が存在しない実施形態を含むことを示す。

【0078】

本明細書で使用する“置換された”という用語は記載する置換基(单数または複数)の存在を示し、多重の置換も含まれる。

50

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用する、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキル置換基に関する“含有する”(“contain” or “containing”)という用語はアルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキル置換基に沿っていずれかの位置に1個以上の置換基(例えば1個以上のO、S、SO、SO₂、N、またはN-アルキル(例えば-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₃などを含む))を有するインラインの置換を示す。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用する“溶媒和物”という用語は溶質(本発明では式(I)の化合物)および溶媒で形成される化学量論的に可変の化合物である。本発明の目的でのそれらの溶媒は溶質の生物学的活性に干渉してはいけない。溶媒は、例えば水、エタノール、または酢酸であってもよい。

10

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物は2つ以上の形態で結晶化する能力、すなわち多形として知られる特性を有し、それらの多形形態(“多形相”)は本発明の範囲内である。多形は一般に温度もしくは圧力、またはその両方の変化への反応として起こりうるものであり、また結晶化過程の変化にも起因しうる。多形相は当業界で知られる種々の物理的特性、例えばX線回折パターン、溶解度、および融点によって区別できる。

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用する“生理学的機能性誘導体”という用語は本発明の化合物の製薬上許容される誘導体、例えばエステルまたはアミドで、哺乳動物への投与に際して本発明の化合物またはその活性代謝物を(直接または間接的に)提供する能力があるものである。それらの誘導体は多くの実験をしなくても当業者に明白であり、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 第5版, Vol 1: Principles and Practiceの記載が参考となり、この文献は、それが生理学的機能性誘導体について記載している程度まで、参照によって本明細書に組み入れられる。“生体での加水分解が可能なカーボネート”、“生体での加水分解が可能なウレイド”、“生体での加水分解が可能なカルバメート”、“生体での加水分解が可能なエステル”、および“生体での加水分解が可能なアミド”が本発明の範囲に含まれる。

20

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用する“生体での加水分解が可能なカーボネート”、“生体での加水分解が可能なウレイド”、および“生体での加水分解が可能なカルバメート”という用語にはそれぞれ一般式(I)の化合物のカーボネート、ウレイド、およびカルバメートが含まれ、それらのカーボネート、ウレイド、およびカルバメートは親物質の生物学的活性を完全に低減することはない。それらのカーボネート、ウレイド、およびカルバメートは一般式(I)の親化合物にin vivoにおいて有利な特性(例えば向上された作用の持続時間および作用の開始など)を与える。相対的に生物学的に不活性であるがin vivoにおいて被験体によって生物学的に活性な素因に変換されるものも本発明に含まれる。それらの生体での加水分解が可能な形態の利点は、例えば経口投与の向上を促進することであり、これはカーボネート、ウレイド、およびカルバメートはより容易に腸から吸収され、その後血漿中で式(I)の化合物に変換するためである。それらの生体での加水分解が可能な化合物の多くの例が当業界で知られているが、それらには例えば低級アルキルカルバメートがある。

30

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用する“生体での加水分解が可能なエステル”という用語は一般式の化合物のエステルであり、これは親物質の生物学的活性を完全に低減することはない。それらのエステルは一般式(I)の親化合物にin vivoにおいて有利な特性(例えば向上された作用の持続時間および作用の開始など)を与える。相対的に生物学的に不活性であるがin vivoにおいて被験体によって生物学的に活性な素因に変換されるエステル

40

50

も含まれる。そのような生体での加水分解が可能な形態の利点は、例えば経口投与の向上を促進することであり、これはそれらがより容易に腸から吸収され、その後血漿中で式(I)の化合物に変換するためである。それらの生体での加水分解が可能なエステルの多くの例が当業界で知られているが、それらには例えば低級アルキルエステル、低級アシルオキシ・アルキルエステル、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、およびコリンエステルがある。

【0085】

本明細書で使用する“生体での加水分解が可能なアミド”という用語は一般式の化合物のアミドであり、これは親物質の生物学的活性を完全に低減することはない。それらのアミドは一般式(I)の親化合物に *in vivo* において有利な特性(例えば向上された作用の持続時間および作用の開始など)を与える。相対的に生物学的に不活性であるが *in vivo* において被験体によって生物学的に活性な素因に変換されるアミドも含まれる。そのような生体での加水分解が可能な形態の利点は、例えば経口投与の向上を促進することであり、これはそれらがより容易に腸から吸収され、その後血漿中で式(I)の化合物に変換するためである。それらの生体での加水分解が可能なアミドの多くの例が当業界で知られているが、それらには例えば低級アルキルアミド、-アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドがある。

【0086】

本明細書で使用する“プロドラッグ”という用語は *in vivo* で加水分解されて式(I)の活性化合物を生成する化合物を含み、それらには例えば生体での加水分解が可能なアミド、生体での加水分解が可能なエステル、および生体での加水分解が可能なカルバメートがある。“プロドラッグ”という用語はまた、生体での加水分解が可能な機能性が式(I)の化合物に含まれる化合物: 例えば R¹ のカルボン酸基と R² のアミンで形成されるラクタム、および所定の官能基が生物学的に酸化または還元されて式(I)の薬剤物質を生成する化合物を含む。それらの官能基の例には、限定されるわけではないが 1, 4 -ジヒドロピリジン、N - アルキルカルボニル - 1, 4 - ジヒドロピリジン、1, 4 - シクロヘキサジエン、tert - ブチルなどがある。

【0087】

本明細書で使用する“親和剤”とは式(I)の化合物に結合し、*in vitro* においてその生物学的活性に作用することのない基を意味し、これによって化合物の標的への結合が可能となり、更にそれらの基は第3の成分に強く結合し、それによって以下が可能となる: a) おそらく蛍光もしくは X線撮影による可視化による、細胞もしくは他の生体成分内への局在化に関する標的のキャラクタリゼーション、または b) 標的の未知混合物からの標的の容易な分離(タンパク様または非タンパク様のいずれか)。b) にかかる親和剤の例は(I)に直接結合するか、または C、H、O、N、S、もしくは P から成る群からいはずれかの組み合わせで選択される 1 から 50 原子のスペーサーに結合するビオチンである。上記 a) にかかる親和剤の例は(I)に直接結合するか、または C、H、O、N、S、もしくは P から成る群からいはずれかの組み合わせで選択される 1 から 50 原子のスペーサーに結合する蛍光である。

【0088】

“有効量”という用語は研究者または医師が求める組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的反応を誘引する薬剤または医薬品の量を意味する。“治療的有効量”という用語はそれらの量を投与していない相当する被験体に比較して、疾病もしくは障害の治療、治癒、予防、もしくは回復が向上される、または疾病もしくは障害の進行速度が低下する量を意味し、また、正常な生理学的機能を向上するのに有効な量も含む。

【0089】

“脂肪族”もしくは“アリール”という用語、またはそれらの接頭語のいずれかが置換基名に見られる場合はいつでも(例えばアリールアルコキシアリールオキシ)、それらは上記の“脂肪族”および“アリール”的性質を含む。脂肪族またはシクロアルキル置換基は

10

20

30

40

50

1つ以上の不飽和を有するものと同意義の用語である。示される炭素原子の数（例えばC_{1 - 10}）は独立して脂肪族もしくは環状脂肪族部分中の炭素原子の数、または“脂肪族”という語が接頭語として明示されている（例えば“アル-”）より大きな置換基の脂肪族部分を示す。

【0090】

本明細書で使用する“2置換アミン”または“2置換アミノ-”という用語はその特定の窒素原子上の1個または2個の置換を含む。

【0091】

本明細書で使用する“オキソ”という用語は置換基=Oをいう。

【0092】

本明細書で使用する“ハロゲン”または“ハロ”という用語はヨウ素、臭素、塩素、およびフッ素を含む。

【0093】

本明細書で使用する“メルカプト”という用語は置換基-SHをいう。

【0094】

本明細書で使用する“カルボキシ”という用語は置換基-COOHをいう。

【0095】

本明細書で使用する“シアノ”という用語は-CNをいう。

【0096】

本明細書で使用する“アミノスルホニル”という用語は置換基-SO₂NH₂をいう。 20

【0097】

本明細書で使用する“カルバモイル”という用語は置換基-C(=O)NH₂をいう。

【0098】

本明細書で使用する“スルファニル”という用語は置換基-S-をいう。

【0099】

本明細書で使用する“スルフェニル”という用語は置換基-S(=O)-をいう。

【0100】

本明細書で使用する“スルホニル”という用語は置換基-S(=O)₂-をいう。

【0101】

(医薬品および投与量)

治療への使用で、治療的有効量の式Iの化合物、並びにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体をそのままの化学物質として投与することも可能であるが、医薬組成物として活性成分を提供することも可能である。従って本発明は更に、治療的有効量の式Iの化合物およびその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体、および1つ以上の製薬上許容されるキャリアー、希釈剤、または添加剤を含有する医薬組成物を提供する。式Iの化合物およびその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体は上記の通りである。キャリアー、希釈剤、または添加剤は製剤の他の成分と相容性があり、その受容者に有害でないという点で許容されなければならない。本発明の別の態様では、式Iの化合物またはその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体と、1つ以上の製薬上許容されるキャリアー、希釈剤、または添加剤を混合して含有する医薬品の調製のための方法も提供する。 40

【0102】

本発明の化合物を錠剤、カプセル（それぞれ持効性および持続放出剤を含む）、ピル、粉末、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップ、およびエマルションのような経口の（パッカルおよび舌下を含む）形態で投与することができる。同様に、それらを経鼻、眼、耳、直腸、局所、静脈内（大量注射および輸液の両方）、腹膜内、関節内、皮下、または筋肉内、吸入（inhalation）または通気（insufflation）の形態で、製薬業界で通常の技術者に周知の全ての使用形態で投与してもよい。

【0103】

本発明の化合物を使用する投与計画は種々の因子に従って選択するが、それらの因子には以下がある：患者の型、種、年齢、体重、性別、および病状；治療すべき症状の重篤度； 50

投与経路；患者の腎および肝機能；および使用する特定の化合物またはその塩。通常の技術を有する医師または獣医師は症状の予防、対抗（counter）、または阻止に必要とされる薬剤の有効量を容易に決定および処方できる。

【0104】

本発明の経口投与は必要とされる効果のために使用される場合、約0.1から約100mg/kg体重/日、特に約1から10mg/kg体重/日の範囲である。経口投与単位は一般に1から約250mg以上、好ましくは約25から約250mgの範囲で投与する。70kgの哺乳動物の1日投与量は一般に約70mgから7グラムの範囲の式IまたはIIの化合物である。

【0105】

投与すべき用量は通常の条件、例えば患者の身体状態、年齢、体重、病歴、投与経路、症状の重篤度などに基づく。経口投与は一般にヒトへの投与に好ましい。場合によっては相対的に低用量で十分であり、またある場合には相対的に高用量または多くの投与回数が必要とされうる。同様に局所適用も通常の医学的考慮事項によって1日に1回またはそれ以上でありうる。便宜に、本発明の化合物を1日1回の投与で投与するか、または1日の総用量を2、3、または4回に分割して毎日投与してもよい。本発明の化合物は局所での使用には、好適な溶媒1ml中に約0.5から約5mgの濃度範囲で調製することができる。頭皮への適用に好ましい用量は約2mlであり、これによって約1から約10mgの有効量が患者に投与されることになる。

【0106】

本発明の方法では、ここに詳細に記載する化合物が活性成分を成すことができ、一般的に、好適な医薬用希釈剤、添加剤、またはキャリアー（ここでは集合的に“キャリアー”物質と呼ぶ）と混合して投与するが、これらは意図する投与形態（すなわち経口用錠剤、カプセル、エリキシル、シロップなど）を考慮して好適に選択し、従来の医薬の慣例と矛盾しない。

【0107】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与には、活性薬剤成分を経口用の非毒性の製薬上許容される不活性なキャリアー、例えばエタノール、グリセロール、水などと混合することができる。粉末は、化合物を粉碎して好適なサイズの微細さとし、同様に粉碎した医薬キャリアー、例えば食用炭水化物（例えばデンプンまたはマンニトール）と混合して調製する。着香料、保存料、分散剤、および着色料が存在してもよい。

【0108】

カプセルは上記のように粉末混合物を調製し、成形したゼラチンの鞘（sheaths）に充填して生成する。平滑化剤（glidants）および潤滑剤、例えばコロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固形ポリエチレングリコールを粉末混合物に添加してから充填操作を行うことができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムを添加して、カプセルが消化される際の薬剤の利用率を向上することもできる。

【0109】

更に、所望または場合により、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、および着色料を混合物に導入することもできる。好適な結合剤にはデンプン、ゼラチン、天然の糖（例えばグルコースまたは-ラクトース）、トウモロコシ甘味料、天然および合成ゴム（例えばアカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどがある。これらの剤形に使用する潤滑剤にはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。崩壊剤には、限定されるわけではないがデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどがある。錠剤は、例えば粉末混合物を調製し、顆粒化または小塊化し、潤滑剤および崩壊剤を添加し、圧縮して錠剤にして調製する。粉末混合物は好適に粉碎した化合物を上記の希釈剤または基剤、および場合により以下のものと混合して調製する：結合剤（例えばカルボキシメチ

10

20

30

40

50

ルセルロース、アルギン酸塩 (aliginate)、ゼラチン、またはポリビニルピロリドン)、溶解抑制剤 (solution retardant) (例えばパラフィン)、吸収促進剤 (例えば第4級塩)、および/または吸収剤 (例えばベントナイト、カオリソ、またはリン酸2カルシウム)。粉末混合物を結合剤 (例えばシロップ、デンプンのり、アカディア (acadia) 粘液、またはセルロース物質またはポリマー物質の溶液) で湿らせ、ふるいを通して顆粒化することができる。顆粒化の代わりに粉末混合物を錠剤機を通過させ、得られたものは不完全に成形された小塊で、これは分解して顆粒となる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱油を添加することによって顆粒を平滑化し、錠剤成形鋳型に付着するのを防ぐことができる。次いで平滑化した混合物を圧縮して錠剤とする。本発明の化合物を流動性不活性キャリアーと混合し、顆粒化または小塊化段階を行わずに直接圧縮して錠剤とすることもできる。鞘のシーリングコート、糖またはポリマー物質のコーティング、およびワックスのポリッシュコーティングからなる透明または不透明な保護コーティングを提供することができる。異なる単位用量を区別するために、これらのコーティングに色素を添加することができる。

10

【0110】

溶液、シロップ、およびエリキシルのような経口用液は投与ユニットの形態で調製して所定の量が規定量の化合物を含有するようにすることができる。シロップは化合物を好適に着香した水溶液に溶解して調製することができ、エリキシルは非毒性のアルコール性賦形剤によって調製する。懸濁液は化合物を非毒性の賦形剤に分散させることによって調製できる。安定化剤および乳化剤 (例えばエトキシル化したイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトルエーテル)、保存料、着香料 (例えばペパーミントオイルまたはサッカリン) なども添加できる。

20

【0111】

場合により、経口投与のための投与ユニット製剤をマイクロカプセル化することができる。例えば粒子物質をポリマー、ワックスなどにコーティングまたは包埋することによって、放出を延長または持続させるように製剤を調製することもできる。

20

【0112】

本発明の化合物はリポソーム運搬系、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、および多層ベシクルの形態で投与することもできる。リポソームは種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンから生成できる。

30

【0113】

本発明の化合物を、化合物分子を結合させたモノクローナル抗体を個別のキャリアーとして使用することによって運搬してもよい。本発明の化合物を、標的化できる薬剤キャリアーとして可溶性ポリマーと結合させてもよい。それらのポリマーにはポリビニルピロリドン、ピラン、コポリマー、ポリヒドロキシプロビルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール (polyhydroxyethyl aspartamide phenol)、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンがある。更に、本発明の化合物を、薬剤の制御放出に有用なある種の生分解性ポリマーに結合させてもよく、それらのポリマーは例えば以下である：ポリ乳酸、ポリエプシロンカプロラクトン (polypepsilon caprolactone)、ポリヒドロキシブチル酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマー。

40

【0114】

本発明は約0.01から約99.5%、特に約0.5から約90%の式(I)の化合物を製薬上許容されるキャリアーと共に含有する医薬組成物を含む。

【0115】

非経口投与は液体の投与ユニット形態、例えば皮下、筋肉内、または静脈内注射を目的とする無菌の溶液および懸濁液を使用して行うことができる。それらは計量した化合物を注射に好適な非毒性の液体賦形剤 (例えば水性油性媒質 (aqueous oleaginous medium)) に懸濁または溶解し、懸濁液または溶液を無菌化して調製する

50

。

【 0 1 1 6 】

あるいはまた、計量した化合物をバイアル中に配し、バイアルおよびその内容物を無菌化して密封する。添付のバイアルまたは媒質を、投与前の混合のために提供することができる。非毒性の塩および塩溶液を添加して注射液を等張にすることができる。安定化剤、保存料、および乳化剤を添加することもできる。

【 0 1 1 7 】

直腸投与は座薬を使用して行うことができ、この場合、化合物を低融点の水溶性または不溶性固体、例えばポリエチレングリコール、ココア脂、高級エステル（例えば着香した水溶液として）と混合するが、エリキシルはミリスチルパルミテートまたはその混合物によって調製する。

【 0 1 1 8 】

本発明の局所製剤は、例えば軟膏、クリームまたはローション、眼軟膏および点眼剤または点耳剤、浸透性包帯剤、およびエアロゾルであってもよく、また好適な慣例的添加剤、例えば保存料、溶媒を含有して薬剤の浸透および軟膏およびクリームの粘滑性を補助してもよい。製剤は相容性の慣例的なキャリアー、例えばクリームまたは軟膏基剤、およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールを含有してもよい。それらのキャリアーは製剤の約 1 % から約 9 8 % までで存在してもよい。より一般的には製剤の約 8 0 % までである。

【 0 1 1 9 】

吸入による投与では、本発明にかかる化合物を加圧したパックまたは噴霧器から出されるエアロゾルスプレーの形態で、好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素、または他の好適な気体を使用して慣例的に運搬する。加圧エアロゾルの場合、投与ユニットはメーター通りの量を運搬するためのバルブを提供することによって測定してもよい。吸入器または通気装置での使用のための、例えばゼラチンの、カプセルおよびカートリッジを、本発明の化合物および好適な粉末基剤（例えばラクトースまたはデンプン）の粉末混合物を含有するように調製してもよい。

【 0 1 2 0 】

好みしい医薬組成物は経口投与に好適な形態のもの（例えば錠剤および液体など）および局所製剤である。

【 0 1 2 1 】

式（I）の化合物は以下の反応の一般的合成スキーム（全ての記号は以下に定義する）および実施例、またはそれを修飾したものに従って、容易に入手できる出発物質、試薬、および慣例的な合成方法を使用して調製できる。これらの反応では変法を使用することもでき、それらは当業者に周知であるが、ここではあまり詳細に記載しない。

【 0 1 2 2 】

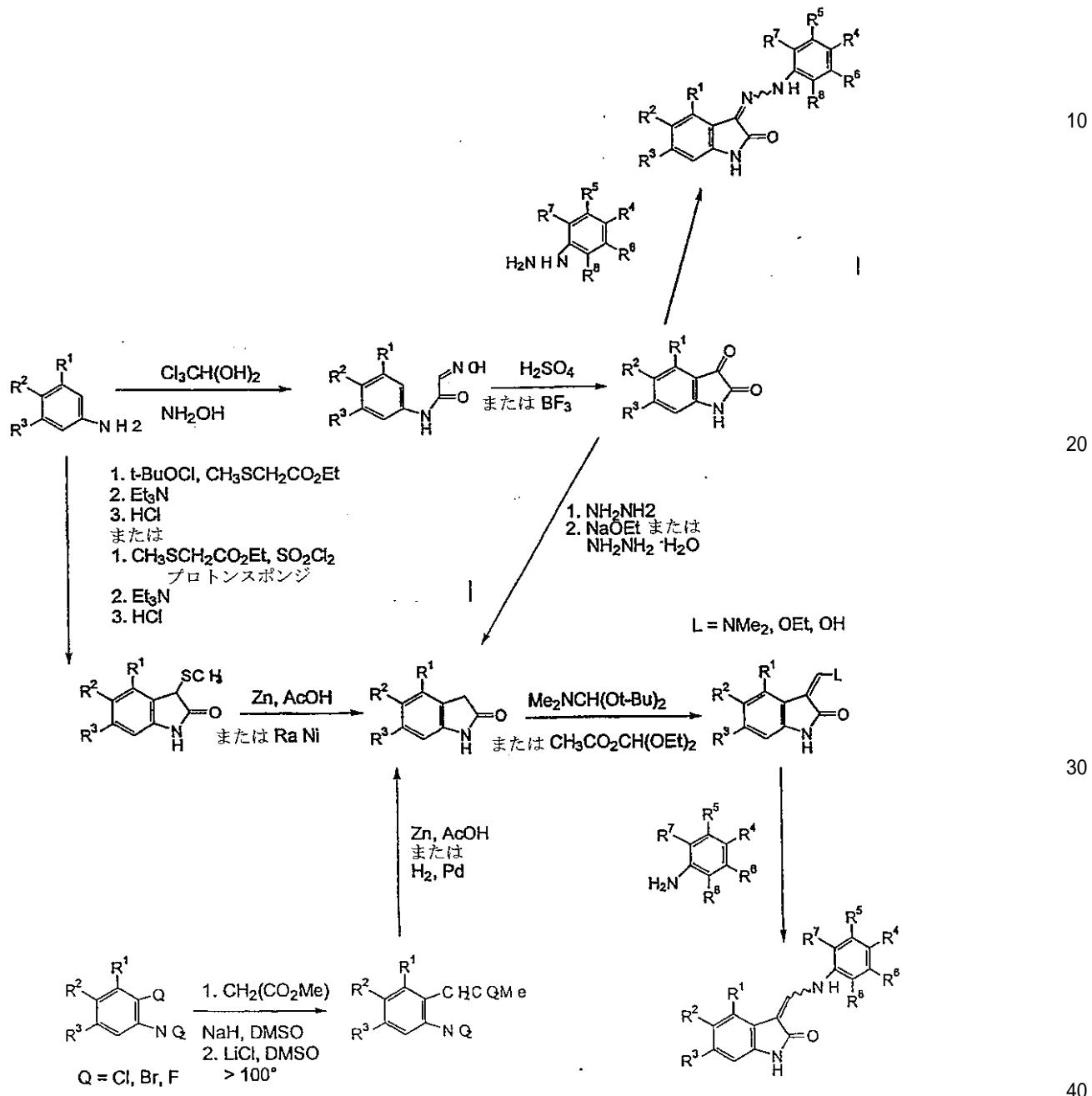
【 化 1 4 】

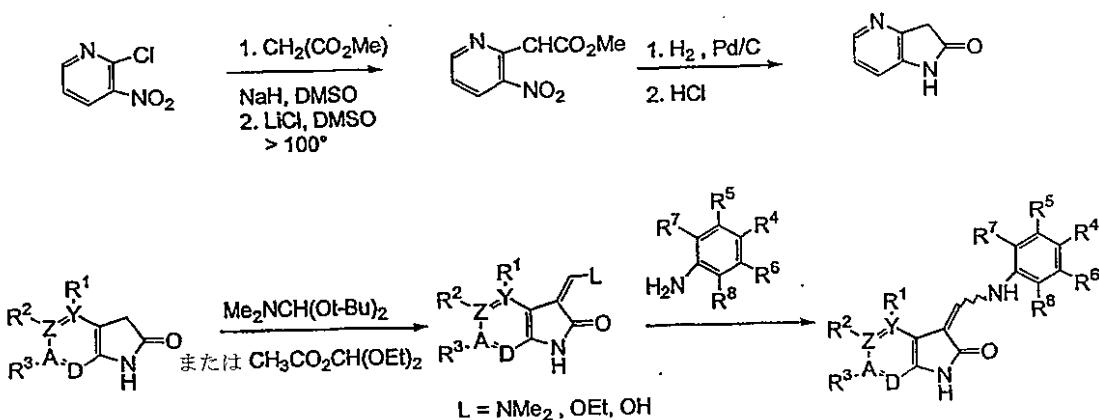
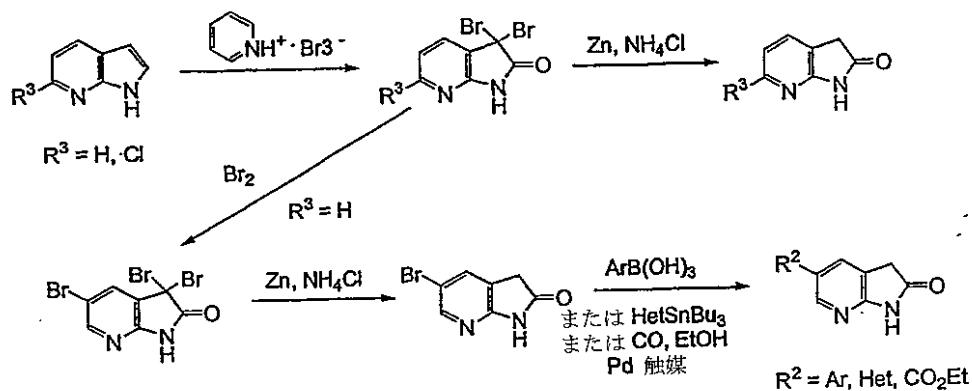
10

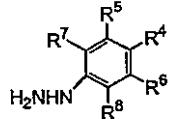
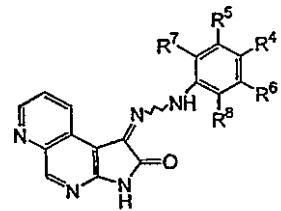
20

30

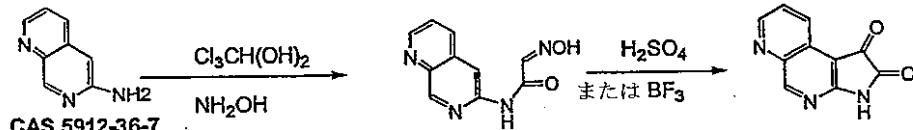
一般的合成スキーム







10



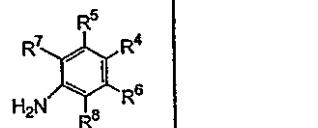
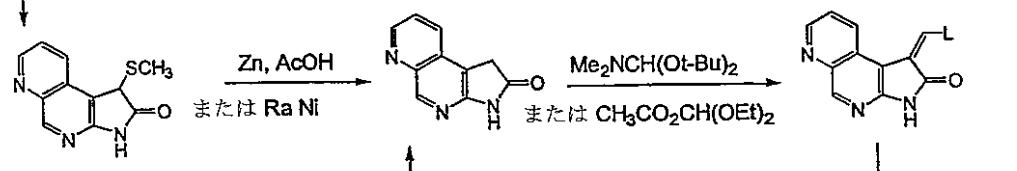
Reagents:

1. t-BuOCl, CH₃SCH₂CO₂Et
2. Et₃N
3. HCl
または
1. CH₃SCH₂CO₂Et, SO₂Cl₂
プロトンスポンジ
2. Et₃N
3. HCl

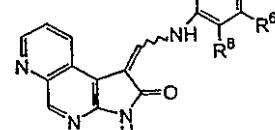
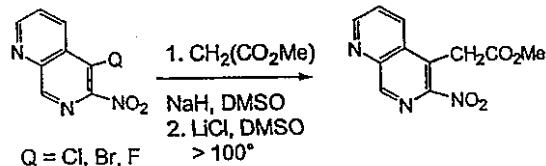
Reagents:

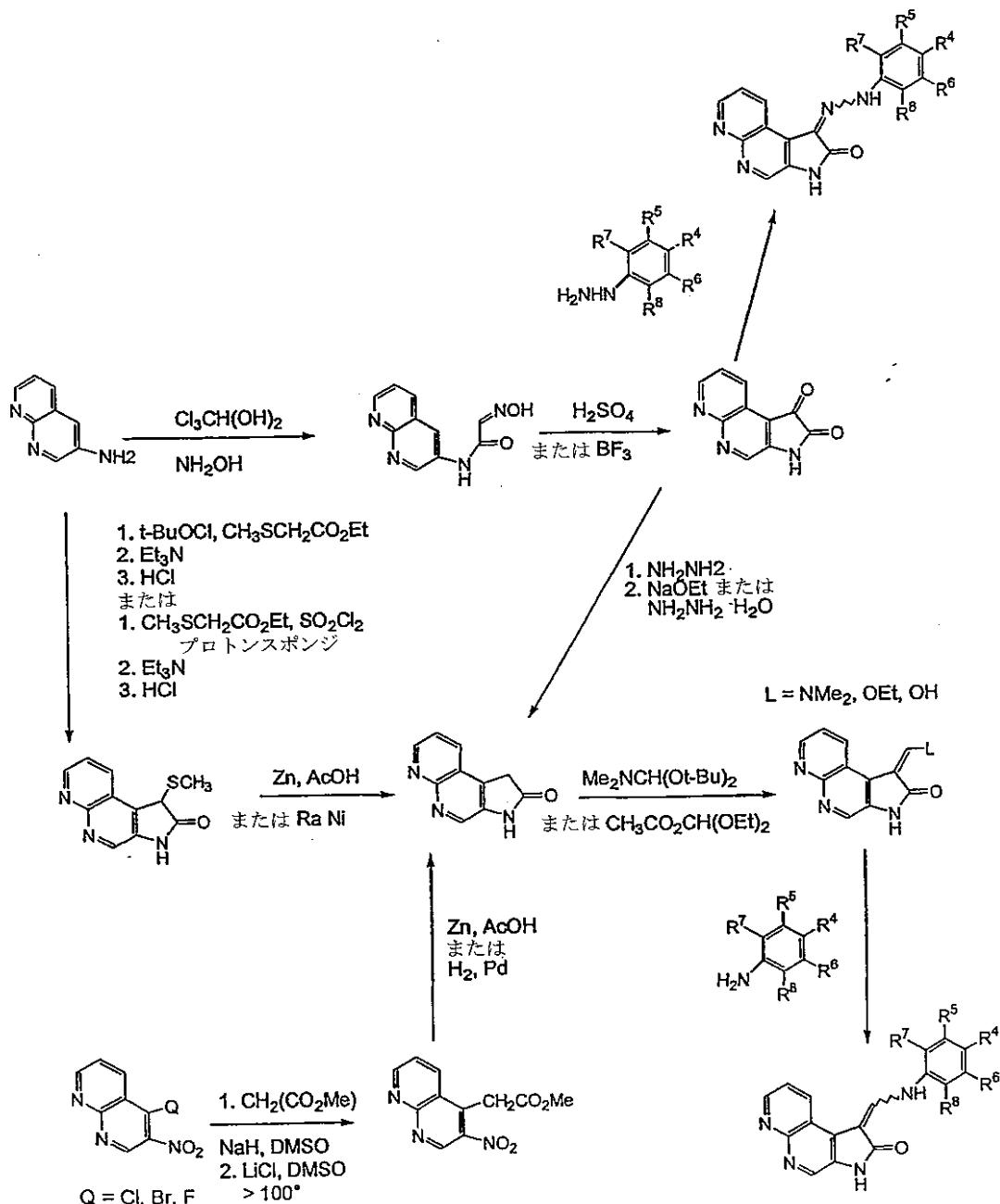
1. NH₂NH₂
2. NaOEt または NH₂NH₂·H₂O

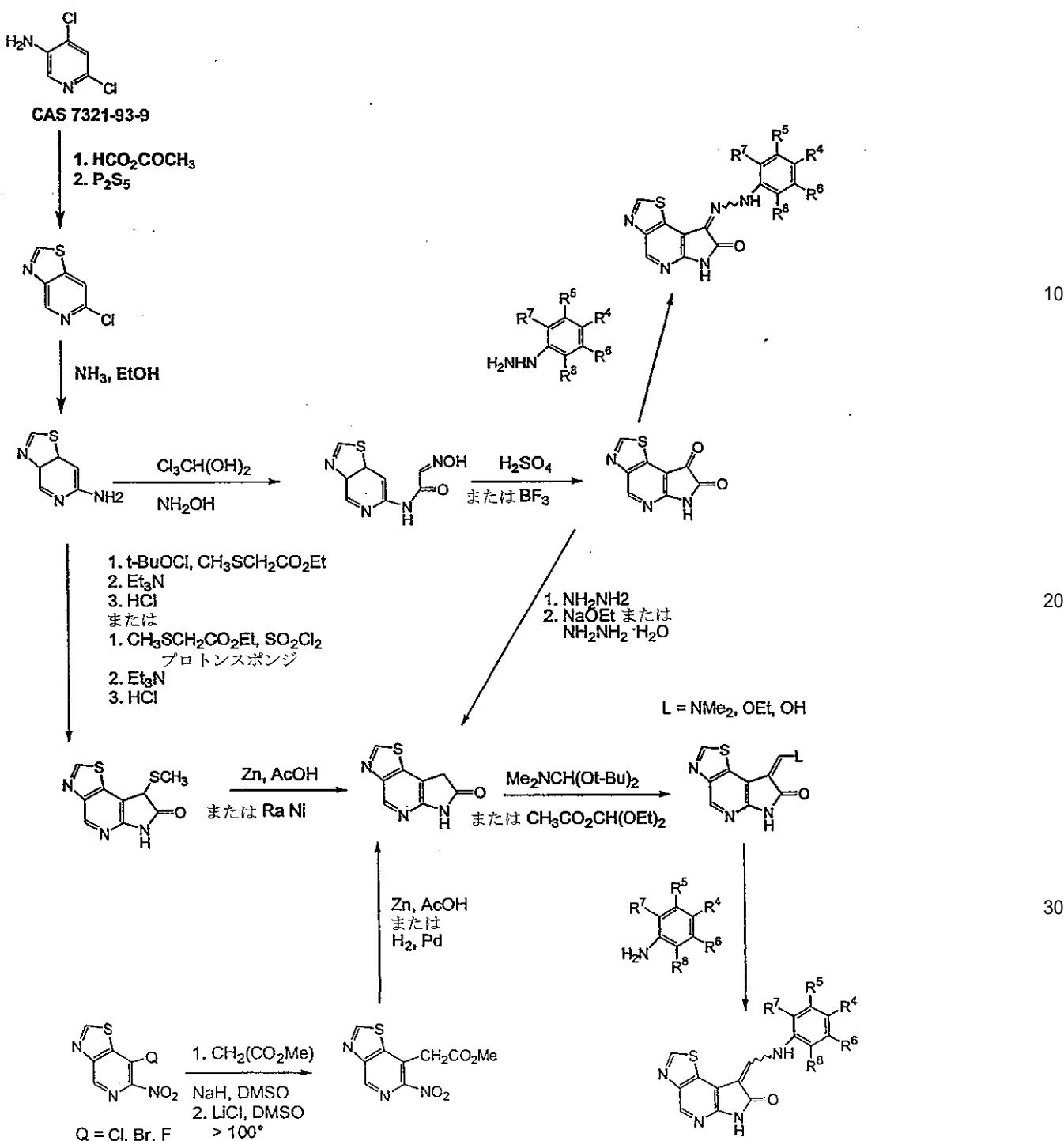
20



30







本発明の最も好ましい化合物はこれらの実施例に明記するもののいずれか、または全てである。しかしながらこれらの化合物のみが本発明を形成すると解釈されるべきではなく、化合物またはその部分のいずれの組み合わせも、それ自身が一つの種類をなす。以下の実施例は更に本発明の化合物の調製について詳細に例証する。当業者に容易に理解されるように、以下の調製手順の条件および方法の既知の変法を使用してこれらの化合物を調製することができる。特に記載しない限り、温度は全て摂氏である。

【0123】

実施例で使用する略語は以下の通りである：

g = グラム

m g = ミリグラム

L = リットル

m L = ミリリットル

M	= モル濃度	
N	= 規定	
m M	= ミリモル濃度	
i . v .	= 静脈内	
p . o .	= 経口	
s . c .	= 皮下	
H z	= ヘルツ	
m o l	= モル	
m m o l	= ミリモル	10
m b a r	= ミリバール	
p s i	= ポンド / 平方インチ	
r t	= 室温	
m i n	= 分	
h	= 時間	
m p	= 融点	
T L C	= 薄層クロマトグラフィー	
R f	= 相対 T L C 移動度	
M S	= 質量分析	
N M R	= 核磁気共鳴スペクトル法	20
A P C I	= 大気圧化学イオン化	
E S I	= 電気スプレーイオン化 (e l e c t r o s p r a y i o n i z a t i o n)	
m / z	= 質量対電荷比	
t r	= 保持時間	
P d / C	= 活性化炭素に担持されたパラジウム	
エーテル	= ジエチルエーテル	
M e O H	= メタノール	
E t O A c	= 酢酸エチル	
T E A	= トリエチルアミン	
D I E A	= ジイソプロピルエチルアミン	
T H F	= テトラヒドロフラン	30
D M F	= N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	= ジメチルスルホキシド	
D D Q	= 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン	
L A H	= 水素化リチウムアルミニウム	
T F A	= トリフルオロ酢酸	
L D A	= リチウムジイソプロピルアミド	
T H P	= テトラヒドロピラニル	
N M M	= N - メチルモルホリン、4 - メチルモルホリン	
H M P A	= ヘキサメチルリン酸トリアミド	
D M P U	= 1 , 3 - ジメチルプロピレン尿素	40
d	= 日	
p p m	= 百万分の一	
k D	= キロダルトン	
L P S	= リポ多糖	
P M A	= ホルボールミリストアセテート	
S P A	= シンチレーション近接アッセイ	
E D T A	= エチレンジアミン四酢酸	
F B S	= ウシ胎仔血清 (f e t a l b o v i n e s e r u m)	
P B S	= リン酸バッファー溶液	
B r d U	= プロモデオキシリジン	50

B S A = ウシ血清アルブミン

F C S = ウシ胎仔血清 (fetal calf serum)

D M E M = ダルベッコ修飾イーグル培地

p f u = ブラーカ生成ユニット

M O I = 感染多重度

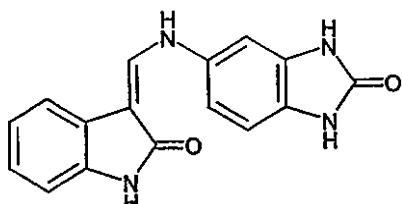
試薬は市販品を入手するか、または文献の方法に従って調製する。例示する化合物に与えられる物理学的データはそれらの化合物の割り当てられた構造と一致する。¹H NMRスペクトルはVARIAN Unity Plus NMR分光光度計で、300または400MHzで得た。質量スペクトルはMicromass社 (Altrincham, UK) のMicromass Platform II質量分析計で、大気圧化学イオン化 (Atmospheric Chemical Ionization, APCI) または電気スプレーイオン化 (Electrospray Ionization, ESI) を使用して得た。薄層クロマトグラフィー (TLC) を使用して、単離することができない、または不安定すぎて完全なキャラクタリゼーションができない中間体の純度を確認し、反応の進行を追跡した。特に記載しない限り、これはシリカゲル (Merck Silica Gel 60 (230 - 400メッシュ)、および記載した溶媒系を圧力下で使用した。

【0124】

(実施例)

実施例1：5-[[(Z)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン]メチル]アミノ]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの調製

【化15】



1.61mg (1.00mMol) の 3-(ヒドロキシメチレン)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、1.49mg (1.00mMol) の 5-アミノベンズイミダゾロン、および 5ml のエタノールの溶液を 55 度 1.5 時間加熱した。得られた固体を濾過して単離し、DMSO / メタノールから再結晶させて 1.50mg (51%) の黄色固体を得た。

【0125】

¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85-6.98 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H); APCI-MS m/z 291 (M-H)⁻.

実施例2：(3Z)-3-{[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニノ]メチレン}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの調製

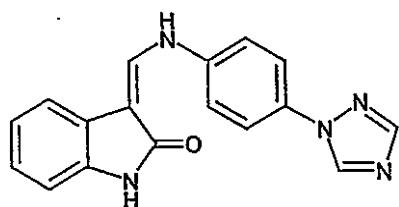
【化16】

10

20

30

40



実施例 1 と類似の方法で、5 - アミノベンズイミダゾロンの代わりに 1 当量の 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンを使用して調製した。

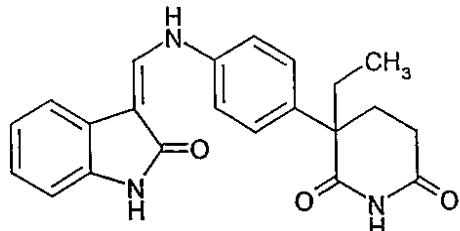
【0126】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.80

15 (m, 1H); 10.52 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.62 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.86 (m, 2H); 7.60 (m, 3H); 7.02 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 6.85 (m, 1H). APCI MS (+ve) 304. APCI MS (-ve) 302.

実施例 3 : 3 - エチル - 3 - (4 - { [(Z) - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インドール - 3 - イリデン) メチル] アミノ } フェニル) - 2 , 6 - ピペリジンジオンの調製

【化17】



実施例 1 と類似の方法で、5 - アミノベンズイミダゾロンの代わりに 1 当量の 3 - エチル - 3 - (4 - (アミノフェニル) - 2 , 6 - ピペリジンジオンを使用して調製した。

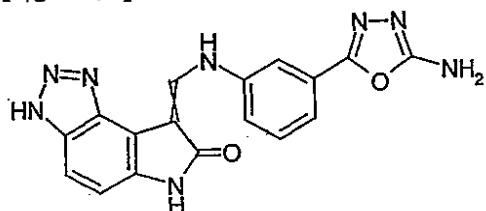
【0127】

¹H NMR

(400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 10.73 (d, 1H, J=12.5Hz), 10.52 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=12.5Hz), 7.59 (d, 1H, J=7.4Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.1 - 6.85 (m, 3H), 2.48 - 2.4 (m, 2H), 2.2 - 2.1 (m, 2H), 2.0 - 1.8 (m, 2H), 0.795 (t, 2H, J=7.3Hz), MS (AP+, m/z) 376 (M+H).

実施例 4 : (8 Z) - 8 - { [3 - (5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アニリノ] メチレン } - 6 , 8 - ジヒドロ [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - e] インドール - 7 (3 H) - オンの調製

【化18】



実施例 1 と類似の方法で、1 当量の 8 - ジメチルアミノメチレン - 1 - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 1 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - e] インドール - 7 - オンおよび 3 - (2 - (5 - アミノ) - オキサジアゾイル) - アニリンを使用して調製した。APCI MS (-ve) 359。

10

20

30

40

50

【0128】

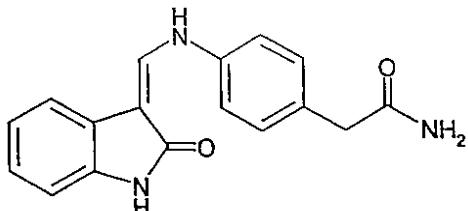
8 - ジメチルアミノメチレン - 1 - t e r t - プチルオキシカルボニル - 1 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - e] インドール - 7 - オンの調製。

5 - アミノベンゾトリアゾール (Lancaster Chemical、10.14 g、75 mmol) を窒素下で 200 ml の無水 DMF に溶解し、3.00 g (75 mmol) の水素化ナトリウム (60% 油分散) を一度に添加した。水素の発生と穏やかな発熱が観察された。反応液を室温で 20 分間攪拌し、次いで氷浴中で冷却した。100 ml の無水 DMF 中のジ - t e r t - プチルジカルボネート (16.4 g、75 mmol) の溶液をサイホンを通して添加した。氷浴の温度で 2 時間、攪拌を継続した。ロータリーエバポレーターを使用して高真空下、50°で溶媒を除去し、32 g の粘性液体を得た。粗生成物を最少量のクロロホルムに溶解し、600 ml のシリカゲル・ショートカラム (10% メタノール / クロロホルムで溶出) を通して濾過した。回収した生成物を減圧乾固し、400 ml のジエチルエーテルに再溶解し、水で 3 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回、洗浄した。エーテル溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を除去して 17.7 g の 1 - および 3 - t e r t - プチルオキシカルボニル - 5 - アミノベンゾトリアゾールの混合物 (約 1 g の残留鉛油が混入) を得た。次いで、操作方法で (Gassman) この物質を環化して相当する 3 - メチルチオ - オキシインドールとした。得られた生成物 (9.6 g の灰色固体) は NMR で、部分的に脱保護されていることが明らかになった。この物質を 200 ml の THF に溶解し、50 g の亜鉛末 (150 ml の 1 M HCl 中で 10 分間攪拌して活性化し、その後 100 ml の水で 3 回洗浄した) で処理した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 ml) を添加し、反応液を室温で一晩攪拌した。溶液をセライトを通して濾過し、THF および酢酸エチルで洗浄し、4.0 g の灰色固体を得た。これは主に 1 - t e r t - プチルオキシカルボニル - 1 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - e] インドール - 7 - オンであった。この物質 (2.04 g、7.4 mmol) を 10 ml の無水 DMF に窒素下で懸濁し、氷浴中で冷却し、4.0 ml (3.4 g、2.2 当量) のジメチルホルムアミド - t e r t - プチルアセタールで処理した。反応液を室温となるまで置き、一晩攪拌した。ロータリーエバポレーターを使用して高真空下で溶媒を除去した。残渣を 100 ml のシリカゲル・ショートカラム (30% エタノール / ジクロロメタン) を通して濾過した。溶媒をエバボレートして 1.74 g の黄色固体を得た。これは主に 8 - ジメチルアミノメチレン - 1 - t e r t - プチルオキシカルボニル - 1 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - e] インドール - 7 - オンであり、t e r t - プチルオキシカルボニル保護基がない生成物をいくらか含有していた。

【0129】

実施例 5 : 2 - (4 - { [(Z) - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H - インドール - 3 - イリデン) メチル] アミノ } フェニル) アセトアミドの調製

【化19】



0.214 g (1.33 mmol) の (3Z) - 3 - (ヒドロキシメチレン) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン¹、² および 0.200 g (1.33 mmol) の 4 - アミノフェニルアセトアミド³ を 5 ml の EtOH に混合したものを 80°まで 1 時間加熱した。室温まで冷却後、吸引濾過によって固体を回収し、真空オープン中、60°で乾燥して 2 - (4 - { [(Z) - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3H - インドール - 3 - イリデン) メチル] アミノ } フェニル) アセトアミドを得た (0.15 g、37%)。mp > 250°；

10

20

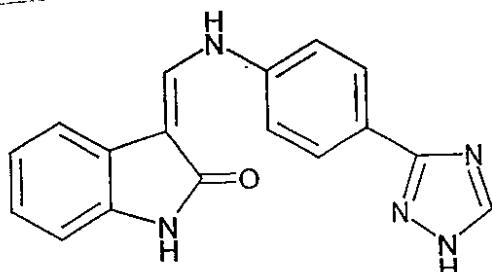
30

40

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.36 (s, 2H), 6.81-7.08 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H); APCI-MS: m/z 292 (m-H)⁻. Anal. Calcd for C₁₇H₁₅N₃O₃: C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33;. Found: C, 69.54; H, 5.20; N, 14.37;

- (1) Wolffbeis, Otto S.; Junek, Hans. 「ジアシリエナミン及びエノール III. アニリノメチレン誘導体を介したCH₂酸性化合物のホルミル化 (Diacylenamines and -enoles, III. Formylation of CH₂-acidic compounds via the anilinomethylene derivatives.)」 Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem. (1979), 34B(2), 283-9.
- (2) Winn, Martin; Kyncl, John J. 「アミノメチレンオキシンドール (Aminomethylene oxindoles.)」 U.S. (1979), 6 pp
- (3) Clark, C. Randall; Davenport, Timothy W. 「4-アミノフェニルアセトアミドの抗けいれん活性 (Anticonvulsant activity of some 4-aminophenylacetamides.)」 J. Pharm. Sci. (1987), 76(1), 18-20
- 実施例6: (3Z)-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリノ]メチレン}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの調製

【化20】



実施例1と類似の方法で、5-アミノベンズイミダゾロンの代わりに1当量の4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリンを使用して調製した。

【0130】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 14.32 (s, 1H, exchangeable); 14.05 (s, 1H, exchangeable); 10.82 (m, 1H); 10.54 (m, 1H); 8.64 (m, 1H); 8.60 (s, 1H, exchangeable); 8.00 (m, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 6.85 (m, 1H). APCI MS (-ve) 302.

(生物学的データ)

本発明の化合物は貴重な薬理学的特性を有する。このクラスに属する種々の化合物は、0.0001から1μMの範囲の濃度でtrk Aキナーゼ酵素の阻害に特に有効であり、更に他のキナーゼと比較して特異性を示す。基質リン酸化アッセイを以下のように実施した：

スクリーニング・フォーマット：チロシンキナーゼ活性は合成ペプチド基質を使用して測定する。酵素はSFT9細胞で発現させた細胞内ドメインのGST融合体である。Rege

10

20

30

40

50

n e r o n によって酵素を発現および精製する。酵素を冷ATPおよびMgと共にブレインキュベートして自己リン酸化させてからスクリーニングを行う。これによって触媒の初速度が約3倍上昇する。96ウェルのマイクロタイタープレートでアッセイを実施し、ミリポア p81 ホスホセルロースプレートを通して濾過した後、反応生成物を検出する。

【0131】

アッセイ条件

ペプチド基質	Src ペプチド、NH2-RRRAAAEETYGET-NH2
ペプチド Km	60 μM
ATP Km	30 μM
Kcat/Km (ペプチド) :	1 × 10 ⁴
アッセイ条件	20-40nM TrkA、30 μM ATP、50 μM Src ペプチド、50mM MOPS pH7.5、10mM MgCl ₂ 、0.6 μCi ³³ P ATP
インキュベーション	室温で120分
停止	100 μl の0.5% リン酸を添加。100 μl をミリポア p81 96 ウェルプレート上に滴下。濾過、200 μl の0.5% リン酸で3回洗浄。50 μl のシンチレーションカクテルを添加。Packard Topcount でカウント。

TrkAチロシンキナーゼ阻害に関して代表的な結果を表に示す。

【0132】

基質リン酸化	
実施例	TrkA
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	++

I C ₅₀ 値	記号
<0.010 μM	+++
0.010-0.10 μM	++
0.10-1.0 μM	+
>1.0 μM	-
不検出	N.D.

(発明の有用性)

Trkチロシンキナーゼ阻害剤は広範な障害の治療における薬剤として有用である。これらには、例えば癌および慢性疼痛がある。

【0133】

本発明はその特定の好ましい実施形態に関して記載および例証したが、当業者に理解されるように、種々の変更、改変、および代替を、本発明の意図および範囲から逸脱することなく行うことができる。例えば、癌の症状または上記の本発明の化合物の他の適応症を治療すべき哺乳動物の反応性の変化の結果、上記の好ましい投与量以外の有効量が好ましい

10

20

30

40

50

場合もある。同様に、観察される特定の薬理反応は、選択される特定の活性化合物、またはある種の医薬用キャリアーが存在するかどうか、並びに使用する製剤の型および投与方式に従って、またそれらに依存して変化しうる。また、それらの予期される変化または結果の相違は、本発明の目的および実施に従って考えられる。従って、本発明は請求項の範囲によってのみ制限されるものであり、それらの請求項はそれが合理的である範囲で広範に解釈されることが意図される。

【 0 1 3 4 】

本明細書および請求項がその一部を成す本出願は、これは後の出願に関して優先権の基礎として使用しうる。それらの後の出願の請求項はここに記載するいずれの特徴または特徴の組み合わせに関してもよい。それらは製品、製剤、方法、または使用に関する請求項の形態を取りうるもので、例えばそれに限定されることはないと本出願の請求項の1つ以上を含んでもよい。

【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
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20513 A1

(51) International Patent Classification: C07D 403/12. (74) Agents: LEVY, David, J et al., GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US)

(21) International Application Number: PCT/US01/26286

(81) Designated States (national): 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, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 23 August 2001 (23.08.2001)

(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, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Filing Language: English

(72) Inventors: and

(26) Publication Language: English

(75) Inventors/Applicants (for US only): KUYPER, Lee, Frederick [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US); LACKEY, Karen, Elizabeth [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US); WOOD, III, Edgar, Raymond, [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(82) Published:

— with international search report

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

**WO 02/20513 A1**

(54) Title: OXINDOLE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention is related to oxindole derivatives, compositions containing the same, and methods of use and manufacture of the same. Such compounds generally are useful pharmacologically as agents in those disease states alleviated by the alteration of mitogen activated signaling pathways in general, and in particular in the inhibition or antagonism of protein kinases, which pathologically involve aberrant cellular proliferation. Such disease states include tumor growth, restenosis, atherosclerosis, pain and thrombosis. In particular, the present invention relates to a series of substituted oxindole compounds, which exhibit Trk family protein tyrosine kinase inhibition, and which are useful in cancer therapy and chronic pain indications.

WO 02/20513

PCT/US01/26286

OXINDOLE DERIVATIVES

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The present invention is related to oxindole derivatives, compositions containing the same, and methods of use and manufacture of the same. Such compounds generally are useful pharmacologically as agents in those disease states alleviated by the alteration of mitogen activated signaling pathways in general, and in particular in the inhibition or antagonism of protein kinases, which pathologically 10 involve aberrant cellular proliferation. Such disease states include tumor growth, restenosis, atherosclerosis, pain and thrombosis. In particular, the present invention relates to a series of substituted oxindole compounds, which exhibit Trk family protein tyrosine kinase inhibition, and which are useful in cancer therapy and chronic pain indications.

15

Cell growth, differentiation, metabolism and function are tightly controlled in higher eukaryotes. The ability of a cell to rapidly and appropriately respond to the array of external and internal signals it continually receives is of critical importance in maintaining a balance between these processes (Rozengurt, Current Opinion in Cell Biology 1992, 4, 161-5; Wilks, Progress in Growth Factor Research 1990, 2, 97-111). The loss of control over cellular regulation can often lead to aberrant cell function or death, often resulting in a disease state in the parent organism.

The protein kinases represent a large family of proteins which play a central 25 role in the regulation of a wide variety of cellular processes and maintaining control over cellular function (Hanks, et al., Science 1988, 241, 42-52). A partial list of such kinases includes ab1, ATK , bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, 30 KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, TRK, Yes, and Zap70.

One of the most commonly studied pathways involving kinase regulation is cellular signalling from receptors at the cell surface to the nucleus (Crews and Erikson, *Cell* 1993, 74, 215-7). One example of this pathway includes a cascade of kinases in which members of the growth factor receptor tyrosine kinases (such as 5 EGF-R, PDGF-R, VEGF-R, IGF1-R, the Insulin receptor), deliver signals through phosphorylation to other kinases such as Src tyrosine kinase, and the Raf, Mek and Erk serine/threonine kinase families (Crews and Erikson, *Cell* 1993, 74, 215-7; Ihle, et al., *Trends in Biochemical Sciences* 1994, 19, 222-7). Each of these kinases is represented by several family members (Pelech and Sanghera, *Trends in Biochemical Sciences* 1992, 17, 233-8) which play related, but functionally distinct roles. The loss of regulation of the growth factor signaling pathway is a frequent occurrence in 10 cancer as well as other disease states.

A variety of evidence suggests that nerve growth factor (NGF) may be a 15 mediator of some persistent pain states, including neuropathic and inflammatory pain. For example: a) NGF is rapidly elevated in inflamed tissues; b) NGF specific antibodies substantially diminish inflammatory hypersensitivity; c) injection of NGF into adult rats causes a profound hypersensitivity to noxious heat and mechanical stimuli; and d) low level administration of recombinant NGF induces hyperalgesia in 20 healthy humans. NGF produces hyperalgesia through several potential mechanisms. NGF results in the upregulation of peptide neurotransmitters in neurons that detect painful stimuli (nociceptors). NGF increases the excitability of spinal cord neurons to activation. Mast cells express NGF receptors and NGF triggers the release of 25 granules containing histamine and serotonin. Histamine and serotonin are capable of sensitizing nociceptors. (Wood, John (2000) Pathology of Visceral Pain: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications II. Genetic Approaches to Pain Therapy. *Am. J. Physiol.* 278(40), G507-G512.)

NGF binds to two different receptors, the neurotrophin receptor p75 30 (p75NTR) and TrkA. p75NTR is a member of a family of receptors that includes

tumor necrosis factor receptor (TNFR) and FAS/APO1. These receptors have in common a cysteine-rich motif in the extracellular domain, a single transmembrane domain, and a cytoplasmic domain. p75NTR signals in a fashion similar to TNFR and FAS via the activation of NFkB, JNK, and ceramide production. The functional significance of p75NTR in NGF mediated biological responses is not clear. Proposed functions include a) modulation of TrkA driven responses and b) induction of cell death in cells that express p75NTR, but not TrkA.

TrkA appears to be the primary mediator of NGF driven biological responses.
10 The most compelling evidence for this comes from NGF and TrkA knockout mice. Mice defective in either the ligand or receptor component of this system have remarkably similar phenotypes. Examples of these phenotypes include severe sensory defects characterized by a complete loss of nociceptive activity and deficiencies in thermoception. Anatomically these mice exhibit extensive peripheral nervous
15 system cell loss in trigeminal, dorsal root, and sympathetic ganglia. Other evidence for the involvement of TrkA in NGF driven responses comes from the study of the PC12 cell line. PC12 cells express high levels of p75NTR and TrkA. NGF causes PC12 cells to differentiate into a neuronal phenotype characterized by the development of axonal projections. Loss of TrkA prevents PC12 cells from differentiating in response
20 to NGF. (Eggert, A. et al (2000) Molecular Dissection of TrkA Signal Transduction Pathways Mediating Differentiation in human Neuroblastoma Cells, *Oncogene*, 19(16), 2043-2051.)

There is evidence that Trk tyrosine kinases play a role in the development of a
25 variety of cancers including, for example, breast and prostate cancer. (Guate, J.L. et al, (1999) Expression of p75LNGFR and Trk Neurotrophin Receptors in Normal and Neoplastic Human Prostate. *BJU Int.* 84(4), 495-502; Tagliabue, E. et al, Nerve Growth Factor cooperates with p185HER2 in Activating Growth of Human Breast Carcinoma Cells, (2000) *J. Biol. Chem.* 275(8), 5388-5394.) Further, there is strong
30 evidence that mediation of the Trk kinase signaling will provide beneficial biological

effects. (LeSauter, L. et al (1998) Development and Uses of Small Molecule Ligands of TrkA Receptors. *Adv. Behav. Biol.* 49, 615-625; Zhu, Z. et al (1999) Nerve Growth Factor Expression Correlates with Perineural Invasion and Pain in Human Pancreatic Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 17(8), 2419-28; Friess, H. et al, Nerve Growth Factor and its High-Affinity Receptor in Chronic Pancreatitis (1999) *Annals of Surgery* 230(5), 615-24.)

TrkA is a receptor tyrosine kinase that belongs to a subfamily of tyrosine kinases that includes TrkB, and TrkC. TrkB and TrkC are structurally similar to TrkA, but respond to different ligands in the neurotrophin family. NGF signaling through TrkA has been best characterized in the PC12 system and is similar to signal transduction mechanisms of other tyrosine kinase receptors. NGF exists as a homodimer. Binding of NGF promotes dimerization, and autophosphorylation of TrkA. Phosphorylation of TrkA increases the catalytic activity of the kinase domain and creates binding sites for SH2 domain containing cytoplasmic proteins. SH2 domain binding events initiate the activation of several signal transduction pathways such as PLC γ , ras, PI3 kinase/AKT, and Raf/MEK/ERK. (Fraude, J.M. et al, (1998) Nerve growth factor: two receptors, multiple functions, *BioEssays* 20: 137 – 145; Kaplan, D.R. et al, (1997) Signal transduction by the neurotrophin receptors, *Current Opinion in Cell Biology*. 9: 213 – 221; Barbacid, M. (1995) Neurotrophic factors and their receptors, *Current Opinion in Cell Biology*. 7:148-155; Snider, W.D. (1994) Functions of the Neurotrophins during nervous system development: What the knockouts are teaching us, *Cell*, 77:627 – 638.)

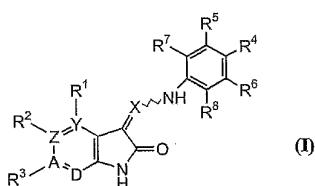
25 The selective inhibition of Trk family of kinases (TrkA, TrkB, and TrkC) is therefore an object of the present invention.

There is a continuing need in the medical field for new and more effective treatments for cancer and for the relief of pain, especially chronic pain. Because 30 TrkA and other Trk kinases may serve as a mediator of NGF driven biological

responses, inhibitors of TrkA and other Trk kinases may provide an effective treatment for cancer and for chronic pain states. At present, there is an unmet need for small molecule compounds that may be readily synthesized and are potent inhibitors of TrkA and other Trk family kinases. The present inventors have now 5 discovered novel oxindole derivative compounds that selectively inhibit the catalytic activity of TrkA and/or other Trk family kinases thereby providing new treatment strategies for those afflicted with cancer and chronic pain. It is additionally possible that inhibitors of certain kinases may have utility in the treatment of diseases when the kinase is not misregulated, but is nonetheless essential for maintenance of the 10 disease state.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect of the present invention, there is provided compounds of the formula (I):



15

wherein

Y, Z, A, and D are independently selected from the group consisting of: carbon and nitrogen, with the provisos that: (1) Z and D may be nitrogen, but otherwise no 20 more than one of Y, Z, A, and D may be nitrogen, and (2) when Y, Z, or A are nitrogen, substituent R¹, R², or R³ designated for the respective nitrogen atom is non-existent;

X is selected from the group consisting of: N, CH, CCF₃, and C(C₁₋₁₂ aliphatic);

R¹ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, amino, C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic 5 aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxy carbonyl, fluoro, bromo, iodo, cyano, sulfonamide, or nitro, where R⁹, Aryl, Cyc and Het are as defined below;

R² is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, N-hydroxylimino-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy carbonyl, carboxyl C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, R⁹-Aryl-oxy carbonyl, R⁹-oxy carbonyl-Aryl, Het, 10 aminocarbonyl, C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Het-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂-alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂ alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, halogen, hydroxy, C₁₋₁₂ aliphatic-sulfonyl, aminosulfonyl, 15 and C₁₋₁₂ aliphatic-aminosulfonyl, where R⁹, Aryl and Het are as defined below, with the proviso that where X is nitrogen, R² is not chloro or 3,6-dihydro-6-methyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-5-yl; or

R¹ and R² are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by a substituent 20 selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₂ alkoxy, amino, hydroxyl, (R¹⁰, R¹¹)-amino, and oxo;

R³ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, hydroxy C₁₋₁₂ aliphatic, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryl, Aryloxy, hydroxy-Aryl, Het, hydroxy-25 Het, Het-oxy, or halogen, where Aryl and Het are as defined below, with the proviso that where X is nitrogen R³, is not fluoro;

R² and R³ are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₆ aliphatic or C₁₋₆ aliphatic-carbonyl;

R⁴, R⁵ and R⁶ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, C₁₋₆ aliphatic-thio, di(trifluoromethyl)hydroxymethyl, carboxamide, mono-C₁₋₁₂aliphatic aminocarbonyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁸-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, 5 Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, Het-oxy, amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic alkoxy carbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-10 C₁₋₆ aliphatic alkoxy carbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonylamino, Het-C₁₋₆ alkoxy carbonylamino, Het-C₁₋₆ aliphatic carbonyl, Het-C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ aliphaticsulfonyl-C₁₋₆ aliphatic aminoalkyl, C₁₋₆ aliphaticsulfonyl-C₁₋₆ aliphatic aminoalkyl-Het-, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, (C₁₋₆ aliphatic carbonyl)(C₁₋₆ aliphatic)amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic 15 sulfonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, halogen, cyano, diethoxyphosphorylmethyl, nitro, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy, where R⁸, R¹⁰, R¹¹, Aryl, Cyc and Het are as defined below, with the proviso that where X is nitrogen, R⁴, R⁵ and R⁶ is not nitro;

R⁷ and R⁸ may be the same or different and are independently selected from the 20 group consisting of: hydrogen, halogen, C₁₋₂ alkoxy, hydroxy, C₁₋₃-aliphatic, and C₁₋₃ aliphatic;

with the proviso that R⁴, R⁵, R⁸, R⁷, and R⁶ cannot simultaneously be hydrogen;

wherein R⁷ may additionally be optionally fused to R⁸ so as to form a fused benzo ring from the R⁶ to the R⁷ positions and

25 wherein R⁴ may additionally be optionally fused to R⁵ so as to form a fused cyclic urea ring from the R⁴ to the R⁵ positions;

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy and halogen;

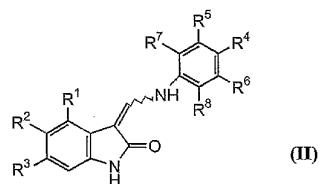
R¹⁰ and R¹¹ may be the same or different and are independently selected from the 30 group consisting of: hydrogen, C₁₋₆ aliphatic and Het;

Aryl is selected from the group consisting of: phenyl, naphthyl, phenanthryl and anthracenyl;

Cyc is selected from the group consisting of: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, and optionally has one or more degrees of 5 unsaturation;

Het is a saturated or unsaturated heteroatom ring system selected from the group consisting of: benzimidazole, dihydrothiophene, dioxin, dioxane, dioxolane, dithiane, dithiazine, dithiazole, dithiolane, furan, imidazole, isoquinoline, morpholine, oxazole, 10 oxadiazole, oxathiazole, oxathiazolidine, oxazine, oxadiazine, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, quinoline, tetrahydrofuran, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, thatriazole, thiazine, thiazole, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, triazine and triazole, where any of said heterocyclic rings may be optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, (R¹⁰,R¹¹)-amino, (R¹⁰,R¹¹)-15 amino-C₁₋₁₂ aliphatic, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic amino, oxo and dioxo; and the pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs, physiologically functional derivatives, including esters, amides, carbamates, solvates, hydrates, affinity reagents and prodrugs thereof in either crystalline or amorphous form. The esters, amides and carbamates, are preferably hydrolyzable and more preferably are 20 biohydrolyzable.

In another aspect of the present invention, there is provided compounds of formula (II),



wherein

- R¹ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, hydroxy, 5 hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁸-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, amino, C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, fluoro, bromo, iodo, cyano, sulfonamide, or nitro, where R⁹, Aryl, Cyc and Het are as defined below;
- 10 R² is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, N-hydroxyimino-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, carboxyl C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, R⁸-Aryl-oxycarbonyl, R⁸-oxycarbonyl-Aryl, Het, aminocarbonyl, C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Het-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂-alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂ alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, halogen, hydroxy, C₁₋₁₂ aliphatic-sulfonyl, aminosulfonyl, or one or more substituents selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic-aminosulfonyl, where R⁹, Aryl and Het are as defined below;
- 15 R¹ and R² are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₁₂ aliphatic, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₂ alkoxy, amino, hydroxyl, (R¹⁰, R¹¹)-amino, or oxo;

R³ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, hydroxy C₁₋₁₂ aliphatic, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryl, Aryloxy, hydroxy-Aryl, Het, hydroxy-Het, Het-oxy, or halogen, where Aryl and Het are as defined below;

5 R² and R³ are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₆ aliphatic or C₁₋₆ aliphatic-carbonyl;

R⁴, R⁵ and R⁶ may be the same or different and are independently selected from the
10 group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, C₁₋₆ aliphatic-thio, di(trifluoromethyl)hydroxymethyl, carboxamide, mono-C₁₋₁₂aliphatic aminocarbonyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, Het-oxy, amino,
15 (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic alkoxy carbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-
C₁₋₆ aliphatic alkoxy carbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonylamino, Het-C₁₋₆ alkoxy carbonylamino, Het-C₁₋₆ aliphatic carbonyl, Het-C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ aliphaticsulfonyl-C₁₋₆ aliphatic
20 aminoalkyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonylamino, (C₁₋₆ aliphatic carbonyl)[C₁₋₆ aliphatic]amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-
amino-C₁₋₆ aliphatic carbonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic sulfonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, halogen,
25 cyano, dioethoxyphosphorylmethyl, nitro, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy, where

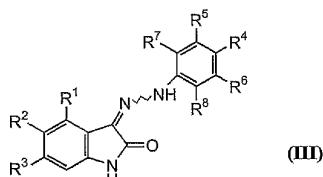
25 R⁹, R¹⁰, R¹¹, Aryl, Cyc and Het are as defined below;

R⁷ and R⁸ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, C₁₋₂ alkoxy, hydroxy, C₁₋₃-aliphatic and C₁₋₃ aliphatic;

with the proviso that R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ cannot simultaneously be hydrogen;

wherein R⁷ may additionally be optionally fused to R⁵ so as to form a fused benzene ring from the R⁵ to the R⁷ positions; and
wherein R⁴ may additionally be optionally fused to R⁵ so as to form a fused cyclic urea ring from the R⁴ to the R⁵ positions;
5 R⁹ is selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, or halogen;
R¹⁰ and R¹¹ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₆ aliphatic and Het;
Aryl is selected from the group consisting of: phenyl, naphthyl, phenanthryl or
10 anthracenyl;
Cyc is selected from the group consisting of: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, and optionally has one or more degrees of unsaturation;
Het is a saturated or unsaturated heteroatom ring system selected from the group
15 consisting of: benzimidazole, dihydrothiophene, dioxin, dioxane, dioxolane, dithiane, dithiazine, dithiazole, dithiolane, furan, imidazole, isoquinoline, morpholine, oxazole, oxadiazole, oxathiazole, oxathiazolidine, oxazine, oxadiazine, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, quinoline, tetrahydrofuran, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, triazolo, thiazine, thiazole,
20 thiomorpholine, thiophene, thiopyran, triazine and triazole, where any of said heterocyclic rings may be optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, (R¹⁰,R¹¹)-amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic amino, oxo or dioxo;
and the pharmaceutically acceptable salts, solvates, or physiologically functional
25 derivatives, including esters, amides, carbamates, solvates, hydrates, affinity reagents and prodrugs thereof in either crystalline or amorphous form. The esters, amides and carbamates, are preferably hydrolyzable and more preferably are biohydrolyzable.

In another aspect of the present invention, there is provided compounds of formula (III):



5

wherein

- R¹ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, hydroxy, 10 hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, amino, C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, fluoro, bromo, iodo, cyano, sulfonamide, or nitro, where R⁹, Aryl, Cyc and Het are as defined below;
- 15 R² is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, N-hydroxyimino-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, carboxyl C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, R⁹-Aryl-oxy carbonyl, R⁹-oxy carbonyl-Aryl, Het, aminocarbonyl, C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Het-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, hydroxy-C₁₋₁₂ 20 aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂-alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂ alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, halogen, hydroxy, C₁₋₁₂ aliphatic-sulfonyl, aminosulfonyl, or one or more substituents selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic-

aminosulfonyl, where R⁸, Aryl and Het are as defined below, with the proviso that R² is not chloro or 3,6-dihydro-6-methyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-5-yl;

R¹ and R² are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₁₂ aliphatic, 5 halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₂ alkoxy, amino, hydroxyl, (R¹⁰, R¹¹)-amino, or o xo;

R³ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, hydroxy C₁₋₁₂ aliphatic, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryl, Aryloxy, hydroxy-Aryl, Het, hydroxy-Het, Het-oxy, or halogen, where Aryl and Het are as defined below, with the proviso
10 R³ is not fluoro;

R² and R³ are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₆ aliphatic or C₁₋₆ aliphatic-carbonyl;

15 R⁴, R⁵ and R⁶ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, C₁₋₆ aliphatic-thio, difluoromethylhydroxymethyl, carboxamide, mono-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, 20 Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, Het-oxy, amino, (R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, (R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic alkoxy carbonyl, (R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonylamino, (R¹⁰, R¹¹)-amino-25 C₁₋₆ aliphatic alkoxy carbonylamino, (R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic sulfonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonylamino, Het-C₁₋₆ alkoxy carbonylamino, Het-C₁₋₆ aliphatic carbonyl, Het-C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ 25 aliphatic sulfonyl-C₁₋₆ aliphatic aminoalkyl, C₁₋₆ aliphatic sulfonyl-C₁₋₆ aliphatic aminoalkyl-Het-, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, (C₁₋₆ aliphatic carbonyl)[C₁₋₆ aliphatic]amino, (R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, [(R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, [(R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic sulfonylamino, [(R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic sulfonyl)][C₁₋₆ aliphatic]amino, halogen,
30 cyano, diethoxyphosphorylmethyl, nitro, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy, where

R⁹, R¹⁰, R¹¹, Aryl, Cyc and Het are as defined below, with the proviso that R⁴, R⁵ and R⁶ is not nitro;

R⁷ and R⁸ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, C₁₋₂ alkoxy, hydroxy, C₁₋₃-aliphatic and C₁₋₃ aliphatic;

with the proviso that R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ cannot simultaneously be hydrogen;

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, or halogen;

R¹⁰ and R¹¹ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₆ aliphatic and Het;

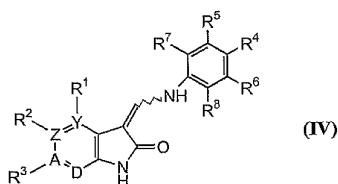
Aryl is selected from the group consisting of: phenyl, naphthyl, phenanthryl or anthracenyl;

Cyc is selected from the group consisting of: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, any one of which may have one or more degrees of unsaturation;

Het is a saturated or unsaturated heteroatom ring system selected from the group consisting of: benzimidazole, dihydrothiophene, dioxir, dioxane, dioxolane, dithiane, dithiazine, dithiazole, dithiolane, furan, imidazole, isoquinoline, morpholine, oxazole, oxadiazole, oxathiazole, oxathiazolidine, oxazine, oxadiazine, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, quinoline, tetrahydrofuran, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, triazolo, thiazine, thiazole, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, triazine and triazole, where any of said heterocyclic rings may be optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, (R¹⁰,R¹¹)-amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic amino, oxo or dioxo;

and the pharmaceutically acceptable salts, solvates, physiologically functional derivatives, including esters, amides, carbamates, solvates, hydrates, affinity reagents and prodrugs thereof in either crystalline or amorphous form. The esters, amides and carbamates, are preferably hydrolyzable and more preferably are biohydrolyzable.

In another aspect of the present invention, there is provided compounds of formula (IV):



5

wherein

Y, Z, A, and D are independently selected from the group consisting of: carbon and nitrogen, with the provisos that: (1) Z and D may be nitrogen, but otherwise no more than one of Y, Z, A, and D may be nitrogen, and (2) when Y, Z, or A are 10 nitrogen, substituent R¹, R², or R³ designated for the respective nitrogen atom is non-existent;

R¹ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, amino, C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, fluoro, bromo, iodo, cyano, sulfonamide, or nitro, where R⁹, Aryl, Cyc and Het are as defined below;

R² is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, N-hydroxyimino-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, 20 carboxyl C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, R⁹-Aryl-oxy carbonyl, R⁹-oxycarbonyl-Aryl, Het, aminocarbonyl, C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Het-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂-alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂ alkoxy-C₁₋₁₂

aliphatic-amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, halogen, hydroxy, C₁₋₁₂ aliphatic-sulfonyl, aminosulfonyl, or one or more substituents selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic-aminosulfonyl, where R¹, Aryl and Het are as defined below;

5 R¹ and R² are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₁₂ aliphatic, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₂ alkoxy, amino, hydroxyl, (R¹⁰, R¹¹)-amino, or oxo;

R³ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, hydroxy C₁₋₁₂ aliphatic, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-

10 C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryl, Aryloxy, hydroxy-Aryl, Het, hydroxy-Het, Het-oxy, or halogen, where Aryl and Het are as defined below;

R² and R³ are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₆ aliphatic or C₁₋₆ aliphatic-carbonyl;

15 R⁴, R⁵ and R⁶ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, C₁₋₆ aliphatic-thio, di(trifluoromethyl)hydroxymethyl, carboxamide, mono-C₁₋₁₂aliphatic aminocarbonyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc,

20 Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, Het-oxy, amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic alkoxy carbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic alkoxy carbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonylamino, Het-C₁₋₆

25 alkoxy carbonylamino, Het-C₁₋₆ aliphatic carbonyl, Het-C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ aliphaticsulfonyl-C₁₋₆ aliphatic amino alkyl, C₁₋₆ aliphaticsulfonyl-C₁₋₆ aliphatic amino alkyl-Het-, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, [C₁₋₆ aliphatic carbonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonyl][[C₁₋₆ aliphatic]amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic

30 sulfonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl][[C₁₋₆ aliphatic]amino, halogen,

cyano, diethoxyphosphorylmethyl, nitro, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy, where R⁹, R¹⁰, R¹¹, Aryl, Cyc and Het are as defined below;

R⁷ and R⁸ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, C₁₋₂ alkoxy, hydroxy, C₁₋₃-aliphatic and C₁₋₃ aliphatic;

with the proviso that R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ cannot simultaneously be hydrogen;

wherein R⁷ may additionally be optionally fused to R⁵ so as to form a fused benzene ring from the R⁵ to the R⁷ positions; and

wherein R⁴ may additionally be optionally fused to R⁵ so as to form a fused cyclic 10 urea ring from the R⁴ to the R⁵ positions;

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, or halogen;

R¹⁰ and R¹¹ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₆ aliphatic and Het;

15 Aryl is selected from the group consisting of: phenyl, naphthyl, phenanthryl or anthracenyl;

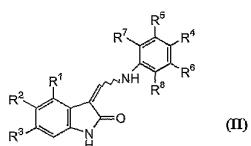
Cyc is selected from the group consisting of: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, and optionally has one or more degrees of unsaturation;

Het is a saturated or unsaturated heteroatom ring system selected from the group 20 consisting of: benzimidazole, dihydrothiophene, dioxin, dioxane, dioxolane, dithiane, dithiazine, dithiazole, dithiolane, furan, imidazole, isoquinoline, morpholine, oxazoline, oxadiazole, oxathiazole, oxathiazolidine, oxazine, oxadiazine, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, quinoline, tetrahydrofuran, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, triazoles, thiazine, thiazole, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, triazine and triazole, where any of said heterocyclic rings may be optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, (R¹⁰,R¹¹)-amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic amino, oxo or dioxo;

and the pharmaceutically acceptable salts, solvates, physiologically functional derivatives, including esters, amides, carbamates, solvates, hydrates, affinity reagents and prodrugs thereof in either crystalline or amorphous form. The esters, amides and carbamates, are preferably hydrolyzable and more preferably are biohydrolyzable.

5

In another aspect of the present invention is a compound of the formula II:



10

or salts, solvates, or physiological functional derivatives thereof

wherein:

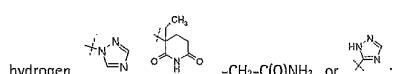
15 R¹ is hydrogen;

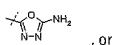
R² is hydrogen; or

R¹ and R² are optionally joined to form a fused ring Het, wherein Het is a triazole ring;

R³ is hydrogen;

20 R⁴ is selected from the group consisting of



R⁵ is hydrogen or  , or

R⁴ and R⁵ are optionally joined to form a fused cyclic urea ring; and

5

R⁶, R⁷, and R⁸ are hydrogen.

While the ensuing discussion refers to the compound of formula (I), it will be
 10 understood that the compounds of formula (I) includes the compounds of formulas (II), (III) and (IV); accordingly, references hereafter to formula (I) should hereafter be understood to include the compounds of formulas (II), (III) and (IV) as well as the compounds of formula (I).

15 Due to the presence of an oxindole exocyclic double bond, also included in the compounds of the invention are their respective pure E and Z geometric isomers as well as mixtures of E and Z isomers. The invention as described and claimed does not set any limiting ratios on prevalence of Z to E isomers.

20 Likewise, it is understood that compounds of formula (I) as used herein includes all tautomeric forms other than the specific tautomer represented by the formula.

Certain of the compounds as described contain one or more chiral, or
 25 asymmetric, centers and are therefore capable of existing as optical isomers that are either dextrorotatory or levorotatory. Also included in the compounds of the invention are the respective dextrorotatory or levorotatory pure preparations, and mixtures thereof.

Certain compounds of formula (I) above are optionally provided in stereoisomeric forms (e.g. they may contain one or more asymmetric carbon atoms or may exhibit cis-trans isomerism). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereoisomers) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. Likewise, it is understood that compounds of formula (I) are optionally provided in various tautomeric forms within the scope of the present invention.

The present invention also provides compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof (hereafter collectively referred to as the 10 "active compounds") for use in therapy, and particularly in the treatment of disorders mediated by a kinase, such as TrkA tyrosine kinase, including, for example, cancers and chronic pain. In a further embodiment, the disorder involves abnormal angiogenesis, such as arthritis, diabetic retinopathy, macular degeneration and psoriasis.

15

A further aspect of the invention provides a method of treating a disorder in a mammal, said disorder mediated by inappropriate mitogen activated kinase activity, including administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof. In one embodiment, the disorder is cancer. In another embodiment the disorder is chronic pain. In a further embodiment, the disorder involves abnormal angiogenesis, such as arthritis, diabetic retinopathy, macular degeneration and psoriasis.

25 In a related aspect the present invention comprises a method for inhibiting a kinase comprising bringing said kinase into contact with a compound of formula (I), or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

Another aspect of the present invention provides for the use of a compound 30 of formula (I), or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, in

the preparation of a medicament for the treatment of a disorder mediated by inappropriate TrkA activity. In one embodiment, the disorder is cancer. In another embodiment, the disorder is chronic pain. In a further embodiment, the disorder involves abnormal angiogenesis, such as arthritis, diabetic retinopathy, macular degeneration and psoriasis.

Additionally, compounds of formula (I) or salts, solvates, or physiologically functional derivatives thereof, can be used in the preparation of a medicament for the treatment of organ transplant rejection, tumor growth, chemotherapy-induced mucositis, radiation-induced mucositis, plantar-palmar syndrome, chemotherapy-induced alopecia, chemotherapy-induced thrombocytopenia, chemotherapy-induced leukopenia and hirsutism or of treating a disease state selected from the group consisting of: mucocitis, restenosis, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, angiogenesis, hepatic cirrhosis, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic microangiopathy, agglomerulopathy, psoriasis, diabetes mellitus, inflammation, a neurodegenerative disease, macular degeneration, actinic keratosis and hyperproliferative disorders.

Another aspect of the present invention provides the use of an active compound of formula (I), in co-administration or alternating administration with previously known anti-tumor therapies for more effective treatment of such tumors.

Other aspects of the present invention related to the inhibition of protein kinases are discussed in more detail below.

25

The inappropriate TrkA activity referred to herein is any TrkA activity that deviates from the normal TrkA activity expected in a particular mammalian subject. Inappropriate TrkA activity may take the form of, for instance, an abnormal increase in activity, or an aberration in the timing and or control of TrkA activity.

30 Such inappropriate activity may result then, for example, from overexpression or

mutation of the protein kinase leading to inappropriate or uncontrolled activation. Furthermore, it is also understood that unwanted TrkA activity may reside in an abnormal source, such as a malignancy. That is, the level of TrkA activity does not have to be abnormal to be considered inappropriate, rather the activity derives from 5 an abnormal source.

Compounds synthesized as part of the present invention, which are currently preferred, are listed in Tables 1 below. Compounds are identified by the numbers shown in the first column; variables below in the rest of the columns are with 10 reference to the generic structure (II). Corresponding IUPAC nomenclature are disclosed in Table 2. Since all substituents at each point of substitution are capable of independent synthesis of each other, the tables are to be read as a matrix in which any combination of substituents is within the scope of the disclosure and claims of the invention.

15

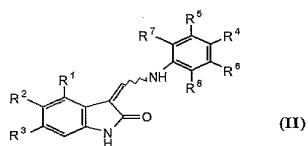


Table 1

<u>Example</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
1	H	H	H	-NHC(O)NH-		H	H	H
2	H	H	H		H	H	H	H
3	H	H	H		H	H	H	H
4		-NH-N=N-	H	H		H	H	H
5	H	H	H	-CH ₂ -C(O)NH ₂	H	H	H	H
6	H	H	H		H	H	H	H

5

Standard accepted nomenclature corresponding to the Examples set forth in this specification are set forth below. In some cases nomenclature is given for one or more possible isomers.

TABLE 2

Example 1	5-{{[Z]-{2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
Example 2	(3Z)-3-{{4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)anilino)methylene}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one
Example 3	3-ethyl-3-{{[Z]-{2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}phenyl)-2,6-piperidinedione
Example 4	(8Z)-8-{{3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)anilino)methylene}-6,8-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-e]indol-7(3H)-one
Example 5	2-(4-{{[Z]-{2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}phenyl)acetamide
Example 6	(3Z)-3-{{4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)anilino)methylene}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

The invention discloses thirteen different points of substitution on structural formula (I). Each of these points of substitution bears a substituent whose selection and synthesis as part of this invention is independent of all other points of substitution on formula (I). Each point of substitution is now further described.

Preferred substitutions for Y, Z, A and D are nitrogen or carbon. The most preferred substituents for D are nitrogen and carbon. The most highly preferred substituent for Y, Z, A and D is carbon.

Preferred substitutions at the R¹ position include hydrogen, fluoro, bromo, iodo, lower alkyl, cyano and nitro. Alternatively, R¹ is optionally joined with R² to form a fused ring structure selected from the group consisting of: thiazole, imidazole, triazole and pyridine. Further, such fused ring structures are optionally

substituted by one or more substituents selected from the group consisting of:
halogen, amino, lower alkyl substituted amino, lower alkyl and lower alkyl carbonyl.
In a preferred embodiment, R¹ is selected from the group, which includes hydrogen
and methyl, or R¹ is fused with R² to form a ring structure selected from the group,
5 which includes fused thiazole, fused triazole, and fused pyridine. In another
preferred embodiment, R¹ is fused with R² to form a ring structure selected from the
group, which includes fused thiazole, pyridine and pyridine substituted by halogen or
methyl.

10 Preferred substitutions at the R² position include hydrogen, lower alkyl, lower
alkoxy, hydroxy lower alkyl, C₁₋₁₂ alkoxy carbonyl, Aryl, Het, aminocarbonyl, lower
alkyl aminocarbonyl, halogen and hydroxy. Alternatively, R² is fused with R¹ to form
a fused ring selected from the group, which includes thiazole, imidazole, triazole and
pyridine. Such fused rings are optionally substituted by a substituent selected from
15 the group, which includes halogen, amino, lower alkyl substituted amino, lower alkyl
and lower alkyl carbonyl. Most preferably, R² is selected from the group, which
includes hydroxyl, hydroxy and lower alkyl, or is fused with R¹ to form a ring
structure selected from the group, which includes fused thiazole, fused triazole, and
fused pyridine. In another preferred embodiment, R² is selected from the group
20 which includes hydroxy and hydroxymethyl, or is fused with R¹ to form a fused ring
from the group which includes fused thiazole, pyridine and pyridine substituted by
halogen or methyl.

Preferred substitutions at R³ include hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl,
25 halogen, phenyl, Het and alkoxy. Most preferred are hydrogen, halogen, ethenyl and
methyl. Most highly preferred substitutions at R³ are hydrogen and bromo.

Preferred substitutions at R⁴ include hydrogen, lower alkyl, hydroxy, hydroxy-
lower alkyl, carboxamide, mono- lower alkyl aminocarbonyl, substituted Aryl-lower
30 alkyl, Het, Het-lower alkyl, lower alkoxy, Aryloxy, Het-oxy, amino, mono- or di-

lower alkyl-amino lower alkyl aminocarbonyl, mono- or di- lower alkyl-amino lower alkoxy carbonyl, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl aminocarbonylamino, mono- or di- lower alkyl-amino lower alkoxy carbonylamino, lower alkyl carbonylamino, (lower alkyl carbonyl)(lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-
5 amino lower alkyl carbonylamino, [mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl carbonyl][lower alkyl]amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonylamino, [mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonyl][lower alkyl]amino, mono- or di- lower alkyl-amino lower alkyl sulfonyl, Het lower alkyl aminocarbonyl, Het lower alkyl aminocarbonylamino, Het lower alkyl carbonylamino, Het lower alkyl carbonyl, Het lower alkyl alkoxy carbonyl, lower alkyl sulfonyl lower alkyl aminoalkyl, lower alkyl sulfonyl-lower alkyl-aminoalkyl-Het-, lower alkoxy carbonyl, halogen, cyano, diethoxyphosphorylmethyl, trifluoromethyl and trifluoromethoxy. The most preferred substitutions are lower alkyl, hydroxy, hydroxy-lower alkyl, carboxamide, mono- lower alkyl aminocarbonyl, substituted
10 Aryl-lower alkyl, Het, Het-lower alkyl, Het-oxy, mono- or di- lower alkyl-amino lower alkyl aminocarbonyl, mono- or di- lower alkyl-amino lower alkoxy carbonyl, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl aminocarbonylamino, mono- or di- lower alkyl-amino lower alkyl carbonylamino, (lower alkyl carbonyl)(lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl
15 carbonylamino, [mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl carbonyl][lower alkyl]amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonylamino, [mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonyl][lower alkyl]amino, mono- or di- lower alkyl-amino lower alkyl sulfonyl, Het lower alkyl aminocarbonyl, Het lower alkyl carbonyl, lower alkyl sulfonyl lower alkyl aminoalkyl, lower alkyl sulfonyl-lower alkyl-
20 aminoalkyl-Het-, halogen, cyano and trifluoromethyl. Most highly preferred are hydroxymethyl, hydroxyethyl, 4-pyridylmethyl, 4-morpholino, acetamido, N-methylacetamido, carboxamide, diethylaminoethylsulfonyl, 5-methyl-3-pyrazolone-1-yl and 3-ethyl-piperidine-2,6-dion-3-yl.

Preferred substitutions at R⁵ include hydrogen, lower alkyl, hydroxy, hydroxy-lower alkyl, carboxamide, mono- lower alkyl aminocarbonyl, substituted Aryl-lower alkyl, Het, Het-lower alkyl, lower alkoxy, Aryloxy, Het-oxy, amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl aminocarbonyl, mono- or di-lower alkyl-amino lower 5 alkoxycarbonyl, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl aminocarbonylamino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkoxy carbonylamino, lower alkyl carbonylamino, (lower alkyl carbonyl)(lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl carbonylamino, [mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl carbonyl](lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl 10 sulfonylamino, [mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonyl](lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonyl, Het lower alkyl aminocarbonyl, Het lower alkyl aminocarbonylamino, Het lower alkyl alkoxy carbonylamino, Het lower alkyl carbonyl, Het lower alkyl alkoxy carbonyl, lower alkyl sulfonyl lower alkyl aminoalkyl, lower alkyl sulfonyl-lower alkyl-aminoalkyl-Het-, 15 lower alkoxy carbonyl, halogen, cyano, diethoxyphosphorylmethyl, trifluoromethyl and trifluoromethoxy. The most preferred substitutions are lower alkyl, hydroxy, hydroxy-lower alkyl, carboxamide, mono- lower alkyl aminocarbonyl, substituted Aryl-lower alkyl, Het, Het-lower alkyl, Het-oxy, mono- or di-lower alkyl-amino lower 20 alkyl aminocarbonyl, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkoxy carbonyl, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl aminocarbonylamino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkoxy carbonylamino, lower alkyl carbonylamino, (lower alkyl carbonyl)(lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl carbonylamino, [mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl carbonyl](lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonylamino, [mono- or di-lower 25 alkyl-amino lower alkyl sulfonyl](lower alkyl)amino, mono- or di-lower alkyl-amino lower alkyl sulfonyl, Het lower alkyl aminocarbonyl, Het lower alkyl carbonyl, lower alkyl sulfonyl lower alkyl aminoalkyl, lower alkyl sulfonyl-lower alkyl-aminoalkyl-Het-, halogen, cyano and trifluoromethyl. Most highly preferred are hydroxymethyl, hydroxyethyl, 4-pyridylmethyl, 4-morpholino, acetamido, N-

methylacetamido, carboxamide, diethylaminoethylsulfonyl, 5-methyl-3-pyrazolon-1-yl and 3-ethyl-piperidine-2,6-dion-3-yl.

The most preferred substitution at R⁶ is hydrogen.

5

Preferred substitutions at R⁷ and R⁸ are hydrogen, halogen and methyl.

Another preferred substitution at R⁷ includes the state in which R⁷ is joined to R⁶ so as to form a fused benzo ring from R⁶ to R⁷.

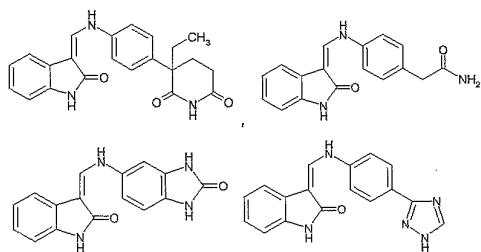
10

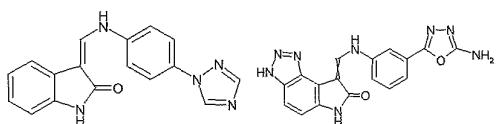
Another preferred substitution at R⁴ includes the state in which R⁴ is joined to R⁵ so as to form a fused cyclic urea ring from R⁴ to R⁵.

Preferred substitutions at X include N, CH and CCH₃. Most preferred is CH.

15

Highly preferred compounds include





DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention which are generally prepared by reacting the free base with a suitable organic or inorganic acid or by reacting the acid with a suitable organic or inorganic base. Representative salts include the following salts: Acetate, Benzenesulfonate, Benzoate, Bicarbonate, Bisulfate, Bitartrate, Borate, Bromide, Calcium Edetate, Camsylate, Carbonate, Chloride, Clavulanate, Citrate, Diethanolamine, Dihydrochloride, Eddate, Edisylate, Estolate, Esylate, Fumarate, Gluceptate, Gluconate, Glutamate, Glycolylarsanilate, Hexylresorcinate, Hydrabamine, Hydrobromide, Hydrochloride, Hydroxynaphthoate, Iodide, Isethionate, Lactate, Lactobionate, Laurate, Malate, Maleate, Mandelate, Mesylate, Metaphosphoric, Methylbromide, Methylnitrate, Methylsulfate, Monopotassium Maleate, Mucate, Napsylate, Nitrate, N-methylglucamine, Oxalate, Pamoate (Embonate), Palmitate, Pantothenate, Phosphate/diphosphate, Polygalacturonate, Potassium, Salicylate, Sodium, Stearate, Subacetate, Succinate, Tannate, Tartrate, Teoclate, Tosylate, Trifluoroacetate, Triethiodide, Trimethylammonium and Valerate.

Other salts, which are not pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of compounds of formula (I) and these form a further aspect of the invention.

Also included within the scope of the invention are the individual isomers of the compounds represented by formula (I) above as well as any wholly or partially equilibrated mixtures thereof. The present invention also covers the individual isomers of the compounds represented by formula above as mixtures with isomers 5 thereof in which one or more chiral asymmetric centers are inverted.

As used herein, the term "aliphatic" refers to the terms alkyl, alkylene, alkenyl, alkenylene, alkynyl and alkynylene.

10 As used herein, the term "lower" refers to a group having between one and six carbons.

As used herein, the term "alkyl" refers to a straight or branched chain hydrocarbon having from one to twelve carbon atoms, optionally substituted with 15 substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by a substituent selected from the group including alkyl, nitro, cyano, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of 20 substitution being allowed. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, n-butyl, n-pentyl, isobutyl, isopropyl and the like.

As used herein, the term "alkylene" refers to a straight or branched chain divalent hydrocarbon radical having from one to ten carbon atoms, optionally 25 substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being

allowed. Examples of "alkylene" as used herein include, but are not limited to, methylene, ethylene, and the like.

As used herein, the term "alkenyl" refers to a hydrocarbon radical having 5 from two to ten carbons and at least one carbon-carbon double bond, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, 10 cyano, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed.

As used herein, the term "alkenylene" refers to an straight or branched chain 15 divalent hydrocarbon radical having from two to ten carbon atoms and one or more carbon - carbon double bonds, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen and lower 20 perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed. Examples of "alkenylene" as used herein include, but are not limited to, ethene-1,2-diyl, propene-1,3-diyl, methylene-1,1-diyl, and the like.

As used herein, the term "alkynyl" refers to a hydrocarbon radical having 25 from two to ten carbons and at least one carbon-carbon triple bond, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro,

cyan, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed.

As used herein, the term "alkynylene" refers to a straight or branched chain 5 divalent hydrocarbon radical having from two to ten carbon atoms and one or more carbon - carbon triple bonds, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, 10 aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed. Examples of "alkynylene" as used herein include, but are not limited to, ethyne-1,2-diy, propyne-1,3-diy, and the like.

15 As used herein, the term "cycloaliphatic" includes the terms cycloalkyl, cycloalkylene, cycloalkenyl, cycloalkenylen, cycloalkynyl and cycloalkynylene.

As used herein, "cycloalkyl" refers to a alicyclic hydrocarbon group with one 20 or more degrees of unsaturation, having from three to twelve carbon atoms, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl 25 optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed. "Cycloalkyl" includes by way of Example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, and the like.

As used herein, the term "cycloalkylene" refers to a non-aromatic alicyclic 30 divalent hydrocarbon radical having from three to twelve carbon atoms, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl,

WO 02/20513

PCT/US01/26286

33

lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulphenyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen, lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed.
5 Examples of "cycloalkylene" as used herein include, but are not limited to, cyclopropyl-1,1-diyl, cyclopropyl-1,2-diyl, cyclobutyl-1,2-diyl, cyclopentyl-1,3-diyl, cyclohexyl-1,4-diyl, cycloheptyl-1,4-diyl, or cyclooctyl-1,5-diyl, and the like.

As used herein, the term "cycloalkenyl" refers to a substituted alicyclic 10 hydrocarbon radical having from three to twelve carbon atoms and at least one carbon-carbon double bond in the ring system, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulphenyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, 15 aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed. Examples of "cycloalkenylene" as used herein include, but are not limited to, 1-cyclopentene-3-yl, 1-cyclohexene-3-yl, 1-cycloheptene-4-yl, and the like.

20 As used herein, the term "cycloalkenylene" refers to a substituted alicyclic divalent hydrocarbon radical having from three to twelve carbon atoms and at least one carbon-carbon double bond in the ring system, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulphenyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino 25 optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen, or lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed. Examples of "cycloalkenylene" as used herein include, but are not limited to, 4,5-cyclopentene-1,3-diyl, 3,4-cyclohexene-1,1-diyl, and the like.

30

As used herein, the term "heteroatom ring system" refers to the terms heterocyclic, heterocycl, heteraryl and heteroarylene. Non-limiting examples of such heteroatom ring systems are recited in the Summary of the Invention, above.

5 As used herein, the term "heterocyclo" or the term "heterocycl" refers to a three to twelve-membered heterocyclic ring having one or more degrees of unsaturation containing one or more heteroatomic substitutions selected from S, SO, SO₂, O, or N, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower
10 alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro, cyano, halogen, or lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed. Such a ring may be optionally fused to one or more of another "heterocyclic" ring(s) or cycloalkyl ring(s). Examples of "heterocyclic" include, but
15 are not limited to, tetrahydrofuran, pyran, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, piperidine, pyrrolidine, morpholine, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiophene, and the like.

As used herein, the term "heterocyclene" refers to a three to twelve-membered heterocyclic ring diradical having one or more degrees of unsaturation
20 containing one or more heteroatoms selected from S, SO, SO₂, O, or N, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, nitro,
25 cyano, halogen and lower perfluoroalkyl, multiple degrees of substitution being allowed. Such a ring may be optionally fused to one or more benzene rings or to one or more of another "heterocyclic" rings or cycloalkyl rings. Examples of "heterocyclene" include, but are not limited to, tetrahydrofuran-2,5-diyl, morpholine-2,3-diyl, pyran-2,4-diyl, 1,4-dioxane-2,3-diyl, 1,3-dioxane-2,4-diyl,

WO 02/20513

PCT/US01/26286

35

piperidine-2,4-diyl, piperidine-1,4-diyl, pyrrolidine-1,3-diyl, morpholine-2,4-diyl, and the like.

As used herein, the term "aryl" refers to a benzene ring or to an optionally substituted benzene ring system fused to one or more optionally substituted benzene rings to form ring systems such as anthracene, phenanthrene and naphthalene, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, tetrazolyl, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloxy, aroyloxy, heteroaroyloxy, alkoxy carbonyl, nitro, cyano, halogen, lower perfluoroalkyl, heteroaryl and aryl, multiple degrees of substitution being allowed. Examples of aryl include, but are not limited to, phenyl, 2-naphthyl, 1-naphthyl, biphenyl, and the like.

15

As used herein, the term "arylene" refers to a benzene ring diradical or to a benzene ring system diradical fused to one or more optionally substituted benzene rings, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfanyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, tetrazolyl, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloxy, aroyloxy, heteroaroyloxy, alkoxy carbonyl, nitro, cyano, halogen, lower perfluoroalkyl, heteroaryl and aryl, multiple degrees of substitution being allowed. Examples of "arylene" include, but are not limited to, benzene-1,4-diyl, naphthalene-1,8-diyl, anthracene-1,4-diyl, and the like.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a five - to seven - membered aromatic ring, or to a polycyclic heterocyclic aromatic ring, containing one or more nitrogen, oxygen, or sulfur heteroatoms at any position, where N-oxides and sulfur

monoxides and sulfur dioxides are permissible heteroaromatic substitutions, optionally substituted with substituents selected from the group which includes lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, tetrazoyl, 5 carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloxy, aroyloxy, heteroaroyloxy, alkoxy carbonyl, nitro, cyano, halogen, lower perfluoroalkyl, heteroaryl, or aryl, multiple degrees of substitution being allowed. For polycyclic aromatic ring systems, one or more of the rings may contain one or more heteroatoms. Examples of "heteroaryl" used herein 10 are furan, thiophene, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, thiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiadiazole, isothiazole, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, benzofuran, benzothiophene, indole and indazole, and the like.

15 As used herein, the term "heteroarylene" refers to a five - to seven - membered aromatic ring diradical, or to a polycyclic heterocyclic aromatic ring diradical, containing one or more nitrogen, oxygen, or sulfur heteroatoms, where N-oxides and sulfur monoxides and sulfur dioxides are permissible heteroaromatic substitutions, optionally substituted with substituents selected from the group 20 consisting of: lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonyl, oxo, hydroxy, mercapto, amino optionally substituted by alkyl, carboxy, tetrazoyl, carbamoyl optionally substituted by alkyl, aminosulfonyl optionally substituted by alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloxy, aroyloxy, heteroaroyloxy, alkoxy carbonyl, nitro, cyano, halogen, lower perfluoroalkyl, heteroaryl, or aryl, 25 multiple degrees of substitution being allowed. For polycyclic aromatic ring system diradicals, one or more of the rings may contain one or more heteroatoms. Examples of "heteroarylene" used herein are furan-2,5-diyl, thiophene-2,4-diyl, 1,3,4-oxadiazole-2,5-diyl, 1,3,4-thiadiazole-2,5-diyl, 1,3-thiazole-2,4-diyl, 1,3-thiazole-2,5-diyl, pyridine-2,4-diyl, pyridine-2,3-diyl, pyridine-2,5-diyl, pyrimidine-2,4-diyl, 30 quinoline-2,3-diyl, and the like.

As used herein, the term "alkoxy" refers to the group R_aO^- , where R_a is aliphatic.

5 As used herein, the term "alkylsulfanyl" refers to the group R_aS^- , where R_a is aliphatic.

As used herein, the term "alkylsulfonyl" refers to the group $R_aS(O)^-$, where R_a is aliphatic.

10 As used herein, the term "alkylsulfonyl" refers to the group $R_aSO_2^-$, where R_a is aliphatic.

As used herein, the term "acyl" refers to the group $R_aC(O)^-$, where R_a is 15 aliphatic, cycloaliphatic, or heterocyclic.

As used herein, the term "aryl" refers to the group $R_aC(O)^-$, where R_a is aryl.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to the group $R_aC(O)^-$, where R_a is heteroaryl.

20 As used herein, the term "alkoxycarbonyl" refers to the group $R_aOC(O)^-$, where R_a is aliphatic.

As used herein, the term "acyloxy" refers to the group $R_aC(O)O^-$, where R_a is 25 aliphatic, cycloaliphatic, or heterocyclic.

As used herein, the term "aroxy" refers to the group $R_aC(O)O^-$, where R_a is aryl.

As used herein, the term "heteroaroyloxy" refers to the group $R_aC(O)O-$, where R_a is heteroaryl.

As used herein, the term "optionally" is inclusive of circumstances in which 5 described condition is present and circumstances in which the described condition is not present, for example, where the term is used with reference to a chemical substituent, it indicates the inclusion of embodiments in which the specified substituent is present as well as embodiments in which the specified substituent is not present.

10

As used herein, the term "substituted" indicates the presence of the named substituent or substituents, and includes multiple degrees of substitution.

As used herein, the terms "contain" or "containing" with reference to alkyl, 15 alkenyl, alkynyl or cycloalkyl substituents indicates in-line substitution(s) with one or more substituents at any position along the alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl substituents, such as one or more of any of O, S, SO, SO₂, N, or N-alkyl, including, for example, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₃ and so forth.

20 As used herein, the term "solvate" is a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, a compound of formula (I)) and a solvent. Such solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Solvents may be, by way of example, water, ethanol, or acetic acid.

25

The compounds of the present invention have the ability to crystallize in more than one form, a characteristic that is known as polymorphism, and such polymorphic forms ("polymorphs") are within the scope of the present invention. Polymorphism generally can occur as a response to changes in temperature or 30 pressure or both and can also result from variations in the crystallization process.

Polymorphs can be distinguished by various physical characteristics known in the art such as x-ray diffraction patterns, solubility, and melting point.

As used herein, the term "physiologically functional derivative" refers to any 5 pharmaceutically acceptable derivative of a compound of the present invention, for example, an ester or an amide, which upon administration to a mammal is capable of providing (directly or indirectly) a compound of the present invention or an active metabolite thereof. Such derivatives are clear to those skilled in the art, without undue experimentation, and with reference to the teaching of Burger's Medicinal 10 Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, which is incorporated herein by reference to the extent that it teaches physiologically functional derivatives. Including within the scope of the term are the terms "biohydrolyzable carbonate", "biohydrolyzable ureide", "biohydrolyzable carbamate", "biohydrolyzable ester", and "biohydrolyzable amide".

15

As used herein, the terms "biohydrolyzable carbonate", "biohydrolyzable ureide" and "biohydrolyzable carbamate" include carbonates, ureides, and carbamates, respectively, of a compound of the general formula (I) which carbonates, ureides, and carbamates, do not completely diminish the biological 20 activity of the parent substance. Such carbonates, ureides, and carbamates may confer on the parent compound of the general formula (I) advantageous properties *in vivo*, such as improved duration of action, onset of action, and the like. Also included are compounds which are relatively biologically inactive but which are converted *in vivo* by the subject to the biologically active principle. An advantage of 25 such biohydrolyzable forms is that, for example, they facilitate improved oral administration because the carbonates, ureides, and carbamates are more readily absorbed from the gut and are then transformed to a compound of formula (I) in plasma. Many examples of such biohydrolyzable compounds are known in the art and include, by way of example, lower alkyl carbamates.

30

As used herein, the term "biohydrolyzable ester" is an ester of a compound of general formula, which does not completely diminish the biological activity of the parent substance. Such esters may confer on the parent compound of the general formula (I) advantageous properties *in vivo*, such as improved duration of action, onset of action, and the like. Also included are esters which are relatively biologically inactive but which are converted *in vivo* by the subject to the biologically active principle. An advantage of such biohydrolyzable forms is that, for example, they facilitate improved oral administration because they are more readily absorbed from the gut and are then transformed to a compound of formula (I) in plasma. Many examples of such biohydrolyzable esters are known in the art and include, by way of example, lower alkyl esters, lower acyloxy-alkyl esters, lower alkoxyacyloxyalkyl esters, alkoxyacyloxy esters, alkyl acylamino alkyl esters and choline esters.

As used herein, the term "biohydrolyzable amide" is an amide of a compound of general formula, which does not completely diminish the biological activity of the parent substance. Such amides may confer on the parent compound of the general formula (I) advantageous properties *in vivo*, such as improved duration of action, onset of action, and the like. Also included are amides which are relatively biologically inactive but which are converted *in vivo* by the subject to the biologically active principle. An advantage of such biohydrolyzable forms is that, for example, they facilitate improved oral administration because they are more readily absorbed from the gut and are then transformed to a compound of formula (I) in plasma. Many examples of such biohydrolyzable amides are known in the art and include, by way of example, lower alkyl amides, α -amino acid amides, alkoxyacyl amides and alkylaminoalkylcarbonyl amides.

As used herein, the term "prodrug" includes compounds, which are hydrolyzable *in vivo* to yield an active compound of formula (I), including for example, biohydrolyzable amides, biohydrolyzable esters and biohydrolyzable

carbamates. The term "prodrug" also includes compounds in which the biohydrolyzable functionality is encompassed in the compound of formula (I): for example, a lactam formed by a carboxylic group in R₁ and an amine in R₂, and compounds which may be oxidized or reduced biologically at a given functional group to yield drug substances of formula (I). Examples of such functional groups are, but are not limited to, 1,4-dihydropyridine, N-alkylcarbonyl-1,4-dihydropyridine, 1,4-cyclohexadiene, tert-butyl, and the like.

As used herein, the term "affinity reagent" means a group attached to the compound of formula (I) which does not affect its *in vitro* biological activity, allowing the compound to bind to a target, yet such a group binds strongly to a third component allowing a) characterization of the target as to localization within a cell or other organism component, perhaps by visualization by fluorescence or radiography, or b) facile separation of the target from an unknown mixture of targets, whether proteinaceous or not proteinaceous. An Example of an affinity reagent according to b) would be biotin either directly attached to (I) or linked with a spacer of one to 50 atoms selected from the group consisting of: C, H, O, N, S, or P in any combination. An Example of an affinity reagent according to a) above would be fluorescein, either directly attached to (I) or linked with a spacer of one to 50 atoms selected from the group consisting of: C, H, O, N, S, or P in any combination.

The term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher or clinician. The term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease or disorder, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder, and also includes amounts effective to enhance normal physiological function.

Whenever the terms "aliphatic" or "aryl" or either of their prefixes appear in a name of a substituent (e.g. arylalkoxyaryloxy) they include those characteristics given above for "aliphatic" and "aryl". Aliphatic or cycloalkyl substituents are term equivalents to those having one or more degrees of unsaturation. Designated numbers of carbon atoms (e.g. C₁₋₁₀) refer independently to the number of carbon atoms in an aliphatic or cyclic aliphatic moiety or to the aliphatic portion of a larger substituent in which the term "aliphatic" appears as a prefix (e.g. "al-").

10 As used herein, the term "disubstituted amine" or "disubstituted amino-" includes either one or two substitutions on that particular nitrogen atom.

As used herein, the term "oxo" refers to the substituent =O.

15 As used herein, the term "halogen" or "halo" shall include iodine, bromine, chlorine and fluorine.

As used herein, the term "mercapto" refers to the substituent -SH.

20 As used herein, the term "carboxy" refers to the substituent -COOH.

As used herein, the term "cyano" refers to the substituent -CN.

As used herein, the term "aminosulfonyl" refer to the substituent
25 -SO₂NH₂.

As used herein, the term "carbamoyl" refers to the substituent -C(=O)NH₂.

As used herein, the term "sulfanyl" refers to the substituent -S-.

As used herein, the term "sulfenyl" refers to the substituent -S(0)-.

As used herein, the term "sulfonyl" refers to the substituent -S(0)z-.

5

PHARMACEUTICAL FORMULATION AND DOSES

While it is possible that, for use in therapy, therapeutically effective amounts of a compound of formula I, as well as salts, solvates and physiological functional derivatives thereof, may be administered as the raw chemical, it is possible to present the active ingredient as a pharmaceutical composition. Accordingly, the invention further provides pharmaceutical compositions which include therapeutically effective amounts of compounds of the formula I and salts, solvates and physiological functional derivatives thereof, and one or more 15 pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The compounds of the formula I and salts, solvates and physiological functional derivatives thereof, are as described above. The carrier(s), diluent(s) or excipient(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. In accordance with another aspect of the 20 invention there is also provided a process for the preparation of a pharmaceutical formulation including admixing a compound of the formula I, or salts, solvates and physiological functional derivatives thereof, with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

25 The compounds of the present invention can be administered in such oral (including buccal and sublingual) dosage forms as tablets, capsules (each including timed release and sustained release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups and emulsions. Likewise, they may also be administered in nasal, ophthalmic, otic, rectal, topical, intravenous (both bolus and infusion), 30 intraperitoneal, intraarticular, subcutaneous or intramuscular inhalation or

insufflation form, all using forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts.

The dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected in accordance with a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound or salt thereof employed. An ordinarily skilled physician or veterinarian can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter or arrest the progress of the condition.

Oral dosages of the present invention, when used for the indicated effects, will range between about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight per day, and particularly about 1 to 10 mg/kg of body weight per day. Oral dosage units will generally be administered in the range of from 1 to about 250 mg and more preferably from about 25 to about 250 mg. The daily dosage for a 70 kg mammal will generally be in the range of about 70 mg to 7 grams of a compound of formula I or II.

The dosage to be administered is based on the usual conditions such as the physical condition of the patient, age, body weight, past medical history, route of administrations, severity of the conditions and the like. Oral administration is generally preferred for administration to a human. In some cases, a relatively lower dose is sufficient and, in some cases, a relatively higher dose or increased number of doses may be necessary. Topical application similarly may be once or more than once per day depending upon the usual medical considerations. Advantageously, compounds of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily. The compounds of the invention can be prepared in a range of concentrations for topical use of about 0.5 to about 5mg/ml of suitable solvent. A

preferred volume for application to the scalp is about 2 ml, resulting in an effective dosage delivered to the patient of about 1 to about 10mg.

In the methods of the present invention, the compounds herein described in detail can form the active ingredient and are typically administered in admixture with suitable pharmaceutical diluents, excipients or carriers (collectively referred to herein as "carrier" materials) suitably selected with respect to the intended form of administration, that is, oral tablets, capsules, elixirs, syrups and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices.

10

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. Powders are prepared by comminuting the compound to a suitable fine size and mixing with a similarly comminuted pharmaceutical carrier such as an edible carbohydrate, as, for example, starch or mannitol. Flavoring, preservative, dispersing and coloring agent can also be present.

Capsules are made by preparing a powder mixture as described above, and filling formed gelatin sheaths. Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate or solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicament when the capsule is ingested.

25

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like.

Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. Tablets are formulated, for example, by preparing a 5 powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitably comminuted, with a diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, an alginate, gelatin, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a 10 quaternary salt and/or an absorption agent such as bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting with a binder such as syrup, starch paste, acadia mucilage or solutions of cellulosic or polymeric materials and forcing through a screen. As an alternative to granulating, the powder mixture can be run through the tablet machine and the result is imperfectly formed slugs 15 broken into granules. The granules can be lubricated to prevent sticking to the tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compounds of the present invention can also be combined with free flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging 20 steps. A clear or opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar or polymeric material and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different unit dosages.

Oral fluids such as solution, syrups and elixirs can be prepared in dosage unit 25 form so that a given quantity contains a predetermined amount of the compound. Syrups can be prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersing the compound in a non-toxic vehicle. Solubilizers and emulsifiers such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxy

ethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additive such as peppermint oil or saccharin, and the like can also be added.

Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be 5 microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as for Example by coating or embedding particulate material in polymers, wax or the like.

The compounds of the present invention can also be administered in the 10 form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

Compounds of the present invention may also be delivered by the use of 15 monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds of the present invention may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxidepolylysine substituted with 20 palmitoyl residues. Furthermore, the compounds of the present invention may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

25

The present invention includes pharmaceutical compositions containing about 0.01 to about 99.5%, more particularly, about 0.5 to about 90% of a compound of the formula (II) in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

30

Parenteral administration can be effected by utilizing liquid dosage unit forms such as sterile solutions and suspensions intended for subcutaneous, intramuscular or intravenous injection. These are prepared by suspending or dissolving a measured amount of the compound in a non-toxic liquid vehicle 5 suitable for injection such as aqueous oleaginous medium and sterilizing the suspension or solution.

Alternatively, a measured amount of the compound is placed in a vial and the vial and its contents are sterilized and sealed. An accompanying vial or vehicle 10 can be provided for mixing prior to administration. Non-toxic salts and salt solutions can be added to render the injection isotonic. Stabilizers, preservations and emulsifiers can also be added.

Rectal administration can be effected utilizing suppositories in which the 15 compound is admixed with low-melting water-soluble or insoluble solids such as polyethylene glycol, cocoa butter, higher ester as for Example flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through myristyl palmitate or mixtures thereof.

Topical formulations of the present invention may be presented as, for 20 instance, ointments, creams or lotions, eye ointments and eye or ear drops, impregnated dressings and aerosols, and may contain appropriate conventional additives such as preservatives, solvents to assist drug penetration and emollients in ointments and creams. The formulations may also contain compatible conventional carriers, such as cream or ointment bases and ethanol or oleyl alcohol for lotions. 25 Such carriers may be present as from about 1% up to about 98% of the formulation. More usually they will form up to about 80% of the formulation.

For administration by inhalation the compounds according to the invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from 30 pressurized packs or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g.

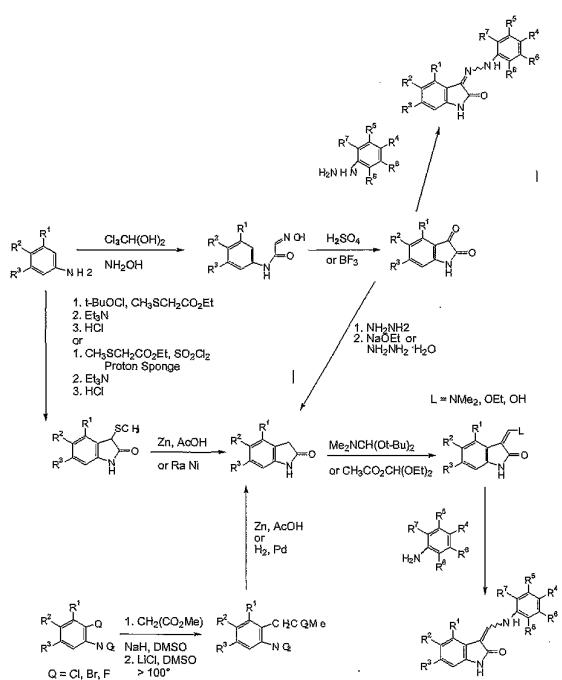
dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, tetrafluoroethane, heptafluoropropane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of e.g. gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

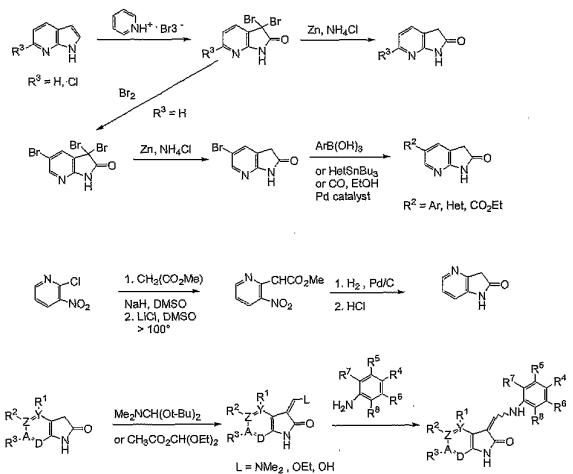
The preferred pharmaceutical compositions are those in a form suitable for oral administration, such as tablets and liquids and the like and topical formulations.

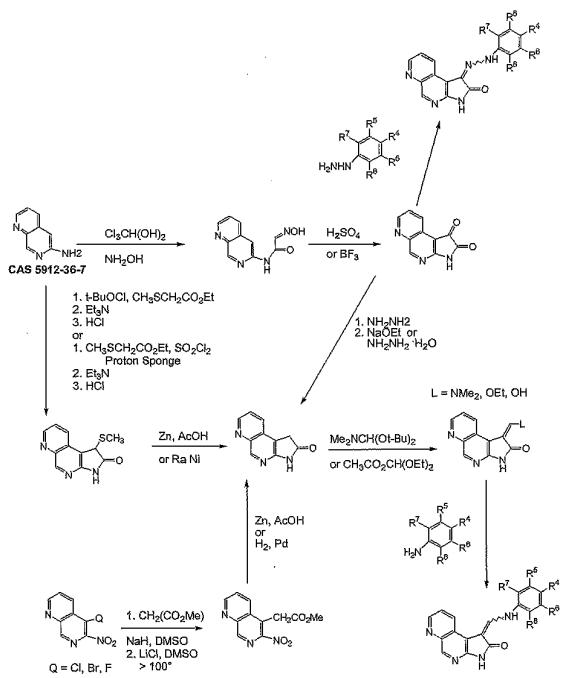
10

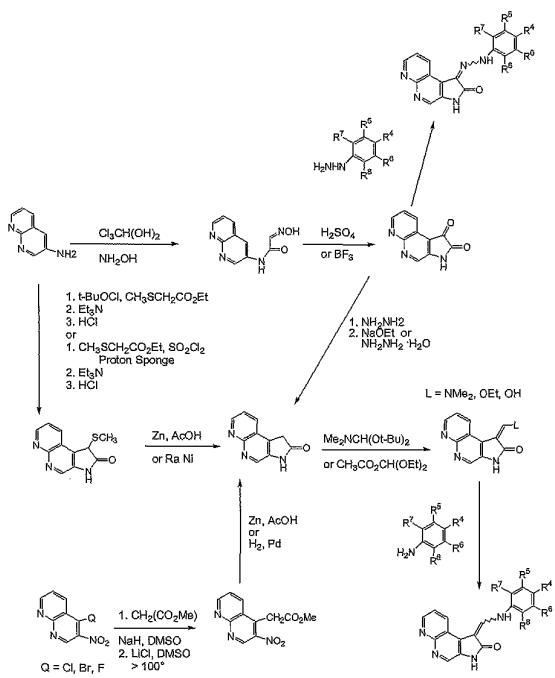
The compounds of formula (I) can be prepared readily according to the following reaction General Synthesis Schemes (in which all variables are as defined before) and Examples or modifications thereof using readily available starting materials, reagents and conventional synthesis procedures. In these reactions, it is also possible to make use of variants, which are themselves known to those of ordinary skill in this art, but are not mentioned in greater detail.

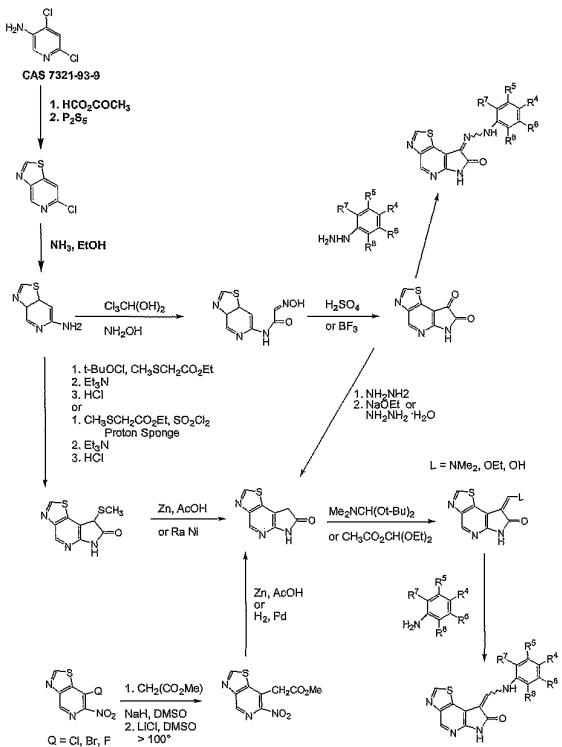
General Synthesis Schemes











The most preferred compounds of the invention are any or all of those specifically set forth in these examples. These compounds are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention, and any combination of the compounds or their moieties may itself form a genus. The 5 following examples further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds. All temperatures are degrees Celsius unless noted otherwise.

10

Abbreviations used in the Examples are as follows:

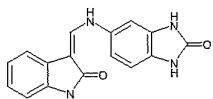
g	= grams
mg	= milligrams
L	= liters
15 mL	= milliliters
M	= molar
N	= normal
mM	= millimolar
i.v.	= intravenous
20 p.o.	= per oral
s.c.	= subcutaneous
Hz	= hertz
mol	= moles
mmol	= millimoles
25 mbar	= millibar
psi	= pounds per square inch
rt	= room temperature
min	= minutes
h	= hours
30 mp	= melting point

TLC	= thin layer chromatography
R _r	= relative TLC mobility
MS	= mass spectrometry
NMR	= nuclear magnetic resonance spectroscopy
5 APCI	= atmospheric pressure chemical ionization
ESI	= electrospray ionization
m/z	= mass to charge ratio
t _r	= retention time
Pd/C	= palladium on activated carbon
10 ether	= diethyl ether
MeOH	= methanol
EtOAc	= ethyl acetate
TEA	= triethylamine
DIEA	= diisopropylethylamine
15 THF	= tetrahydrofuran
DMF	= N, N-dimethylformamide
DMSO	= dimethylsulfoxide
DDQ	= 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
LAH	= lithium aluminum hydride
20 TFA	= trifluoroacetic acid
LDA	= lithium diisopropylamide
THP	= tetrahydropyranyl
NMM	= N-methylmorpholine, 4-methylmorpholine
HMPA	= hexamethylphosphoric triamide
25 DMPU	= 1,3-dimethylpropylene urea
d	= days
ppm	= parts per million
kD	= kiloDalton
LPS	= lipopolysaccharide
30 PMA	= phorbol myristate acetate

SPA	= scintillation proximity assay
EDTA	= ethylenediamine tetraacetic acid
FBS	= fetal bovine serum
PBS	= phosphate buffered saline solution
5 BrdU	= bromodeoxyuridine
BSA	= bovine serum albumin
FCS	= fetal calf serum
DMEM	= Dulbecco's modified Eagle's medium
pfu	= plaque forming units
10 MOI	= multiplicity of infection

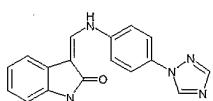
Reagents are commercially available or are prepared according to procedures in the literature. The physical data given for the compounds exemplified is consistent with the assigned structure of those compounds. ¹H NMR spectra were obtained on 15 VARIAN Unity Plus NMR spectrophotometers at 300 or 400 MHz. Mass spectra were obtained on Micromass Platform II mass spectrometers from Micromass Ltd. Altrincham, UK, using either Atmospheric Chemical Ionization (APCI) or Electrospray Ionization (ESI). Analytical thin layer chromatography (TLC) was used to verify the purity of some intermediates which could not be isolated or which were too unstable 20 for full characterisation, and to follow the progress of reactions. Unless otherwise stated, this was done using silica gel (Merck Silica Gel 60 F254). Unless otherwise stated, column chromatography for the purification of some compounds, used Merck Silica gel 60 (230-400 mesh), and the stated solvent system under pressure.

25 *Example 1: Preparation of 5-[{[Z]-{2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one*



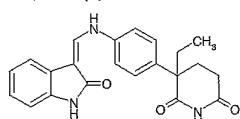
A solution of 161 mg (1.00 mMol) of 3-(hydroxymethylene)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one, 149 mg (1.00 mMol) of 5-aminobenzimidazolone, and 5 ml of ethanol was heated at 55 °C for 1.5 hr. The resulting solid was isolated by filtration and recrystallized from DMSO/methanol to yield 150 mg (51%) of a yellow solid, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85–6.98 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H); APCI-MS m/z 291 (M-H)⁻.

10 Example 2: Preparation of (3Z)-3-[{4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)anilino}-methylene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one



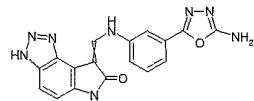
Prepared in an analogous manner to Example 1 using 1 equivalent of 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)aniline in place of 5-aminobenzimidazolone. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.80 (m, 1H); 10.52 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.62 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.86 (m, 2H); 7.60 (m, 3H); 7.02 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 6.85 (m, 1H). APCI MS (+ve) 304. APCI MS (-ve) 302.

Example 3: Preparation of 3-ethyl-3-[{[Z)-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}phenyl]-2,6-piperidinedione



Prepared in an analogous manner to Example 1 using one equivalent of 3-ethyl-3-(4-(aminophenyl)-2,6-piperidinedione in place of 5-aminobenzimidazolone. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 10.73 (d, 1H, *J*=12.5Hz), 10.52 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, *J*=12.5Hz), 7.59 (d, 1H, *J*=7.4Hz), 7.43 (d, 2H, *J*=8.6Hz), 7.31 (d, 2H, *J*=8.6Hz), 7.1 - 6.85 5 (m, 3H), 2.48 - 2.4 (m, 2H), 2.2 - 2.1 (m, 2H), 2.0 - 1.8 (m, 2H), 0.795 (t, 2H, *J*=7.3Hz), MS (AP+,*m/z*) 376 (M+H).

Example 4: Preparation of (8Z)-8-[{3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)anilino)methylene}-6,8-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-e]indol-7(3H)-one



10

Prepared in an analogous manner to Example 1 using 1 equivalent of 8-dimethylaminomethylene-1-tert-butyloxycarbonyl-1,6-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-e]indol-7-one and 3-(2-(5-amino)-oxadiazoyl)-aniline. APCI MS (-ve) 359.

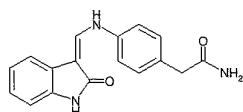
15

Preparation of 8-dimethylaminomethylene-1-tert-butyloxycarbonyl-1,6-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-e]indol-7-one

5-Aminobenzotriazole [Lancaster Chemical, 10.14 g, 75 mmol] was dissolved in 200 ml of anhydrous DMF under nitrogen and 3.00 g (75 mmol) of sodium hydride (60% 20 oil dispersion) was added in one portion. Hydrogen evolution and mild exothermicity was observed. The reaction was stirred at room temperature for 20 minutes and then cooled in an ice bath. A solution of di-tert-butyl dicarbonate (16.4 g, 75 mmol) in 100 ml of anhydrous DMF was added via siphon. Stirring was continued for 2 hrs at ice bath temperature. The solvent was removed by rotary evaporation under high 25 vacuum at 50 °C to give 32 g of viscous liquid. The crude product was dissolved in a minimum volume of chloroform and filtered through a short column of 600 ml silica gel, eluting with 10% methanol in chloroform. The collected product was

evaporated to dryness, redissolved in 400 ml of diethyl ether, and washed three times with water and once with saturated sodium chloride solution. The ether solution was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed to give 17.7 g of a mixture of 1- and 3-tert-butyloxycarbonyl-5-aminobenzotriazole 5 contaminated with approx. 1 g of residual mineral oil. This material was then cyclized to the corresponding 3-methylthio-oxindole by the method of Procedure (Gassman). The resultant product (9.6 g of gray solid) was shown to be partially deprotected by NMR. This material was dissolved 200 ml of THF and treated with 50 g of zinc dust (activated by stirring for 10 min in 150 ml of 1 M HCl, followed by 10 washing with three 100 ml portions of water). Saturated aqueous ammonium chloride (150 ml) was added and the reaction was stirred overnight at room temperature. The solution was filtered through Celite, washing with THF and ethyl acetate to give 4.0 g of gray solid which was primarily 1-tert-butyloxycarbonyl-1,6-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-e]indol-7-one. This material (2.04 g, 7.4 mmol) was 15 suspended in 10 ml of anhydrous DMF under nitrogen, cooled in an ice bath, and treated with 4.0 ml (3.4 g, 2.2 equiv) of dimethylformamide di-tert-butyl acetal. The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The solvent was removed by rotary evaporation under high vacuum. The residue was 20 filtered through a short column of 100 ml silica gel with 30% ethanol in dichloromethane. Evaporation of solvent provided 1.74 g of yellow solid which was primarily 8-dimethylaminomethylene-1-tert-butyloxycarbonyl-1,6-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-e]indol-7-one containing some product lacking the tert-butyloxycarbonyl protecting group.

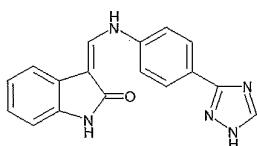
25 *Example 5: Preparation of 2-{[(Z)-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}phenylacetamide*



A mixture of 0.214 g (1.33 mmol) of (3Z)-3-[hydroxymethylene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one^{1,2} and 0.200 g (1.33 mmol) of 4-aminophenylacetamide³ in 5 ml of EtOH was heated to 80 °C for 1 hr. After cooling to ambient temperature, the solid was collected by vacuum filtration and dried in a vacuum oven at 60 °C to afford 2-(4-[(Z)-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino)phenylacetamide (0.15 g, 37%). mp > 250 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.36 (s, 2H), 6.81–7.08 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H); APCI-MS: m/z 292 (m-H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₅N₃O₂: C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33. Found: C, 69.54; H, 5.20; N, 14.37.

(1) Wolfbeis, Otto S.; Junek, Hans. Diacylenamines and -enoles, III. Formylation of CH₂-acidic compounds via the anilinomethylene derivatives. Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem. (1979), 34B(2), 283–9. (2) Winn, Martin; Kyncl, John J. Aminomethylene oxindoles. U.S. (1979), 6 pp (3) Clark, C. Randall; Davenport, Timothy W. Anticonvulsant activity of some 4-aminophenylacetamides. J. Pharm. Sci. (1987), 76(1), 18–20.

Example 6: Preparation of (3Z)-3-[(4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)anilino)methylene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one



Prepared in an analogous manner to Example 1 using one equivalent of 4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline in place of 5-aminobenzimidazolone. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 14.32 (s, 1H, exchangeable); 14.05 (s, 1H, exchangeable); 10.82 (m, 1H); 10.54 (m, 1H); 8.64 (m, 1H); 8.60 (s, 1H, exchangeable); 8.00 (m, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 6.85 (m, 1H). APCI MS (-ve) 302.

BIOLOGICAL DATA

The compounds of the present invention have valuable pharmacologic properties. Different compounds from this class are particularly effective at 5 inhibiting the trkA kinase enzyme at concentrations that range from 0.0001 to 1 μ M and additionally show specificity relative to other kinases. Substrate phosphorylation assays were carried out as follows:

Screening format: Tyrosine kinase activity is being measured using a
 10 synthetic peptide substrate. The enzyme is a GST-fusion of the intracellular domain expressed in SF9 cells. The enzyme is expressed and purified by Regeneron. The enzyme is preincubated with cold ATP and Mg to allow autophosphorylation prior to running the screen. This increases the initial rate of catalysis approximately 3 fold.
 The assay is performed in 96 well microtitre plates, and reaction products are
 15 detected following filtration through millipore p81 phosphocellulose plates.

Assay conditions

Peptide substrate	Src peptide, NH2- RRRAAAEEIYGEI- NH2
Peptide Km	60 μ M
ATP Km	30 μ M
Kcat/Km (peptide):	1×10^4
Assay conditions	20 – 40 nM TrkA, 30 μ M ATP, 50 μ M Src peptide, 50 mM MOPS pH 7.5, 10 mM MgCl ² , 0.6 uCi ³³ P-ATP
Incubation	RT for 120'
Termination	Add 100 ul of 0.5% Phosphoric acid. Spot 100 ul onto millipore p81 96 well filter plate. Filter, wash 3x with 200 ul 0.5 % phosphoric acid. Add 50 ul scintillation cocktail. Count in Packard Topcount

Representative results are shown in Table 1 for the TrkA tyrosine kinase inhibition
Table 1

	Substrate Phosphorylation
Example	TrkA
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	++

5

IC ₅₀ values	Symbol
< 0.010 uM	+++
0.010 – 0.10 uM	++
0.10 – 1.0 uM	+
> 1.0 uM	-
Not determined	ND

10

UTILITY OF INVENTION

Inhibitors of Trk tyrosine kinase have utility as agents in the treatment of a wide variety of disorders. These include, for example, cancers and chronic pain.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain preferred embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the preferred dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for cancer conditions, or for other indications for the compounds of the invention as indicated above. Likewise, the specific pharmacologic responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present certain pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be limited only by the scope of the claims, which follow, and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

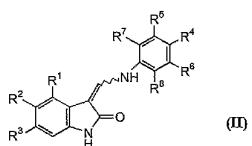
The application of which this description and claim(s) forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, formulation, process or use claims and may include, by way of example and without limitation, one or more of the following claim(s):

Claims

We claim:

1. A compound of the formula II:

5



or salts, solvates, or physiological functional derivatives thereof

10

wherein:

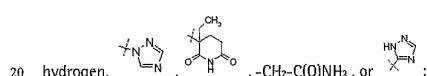
R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; or

15 R¹ and R² are optionally joined to form a fused ring Het, wherein Het is a triazine ring;

R³ is hydrogen;

R⁴ is selected from the group consisting of



R⁵ is hydrogen or  , or

R⁴ and R⁵ are optionally joined to form a fused cyclic urea ring; and

5 R⁶, R⁷, and R⁸ are hydrogen.

2. A compound selected from the group:

- 10 5-{[(Z)-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one;
 - (3Z)-3-{[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)anilino]-methylene}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
 - 3-ethyl-3-(4-{[(Z)-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]amino}phenyl)-2,6-piperidinedione;
 - 15 (8Z)-8-{[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)anilino]methylene}-6,8-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-e]indol-7(3*H*)-one;
 - 2-(4-{[(Z)-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene) methyl]amino}phenyl)acetamide; and
 - (3Z)-3-{[4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)anilino]methylene}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 20 or salts, solvates or physiologically functional derivatives thereof.

- 3. A pharmaceutical composition, comprising: a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 1 or 2, or a salt, solvate, or a physiologically functional derivative thereof and one or more of pharmaceutically acceptable carriers, diluents and excipients.

- 4. A method of treating a disorder in a mammal, said disorder being mediated by inappropriate TrkA activity, comprising: administering to said mammal a

therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 1 or 2, or salt, solvate, or a physiologically functional derivative thereof.

5. The method of claim 4, wherein the disorder is pain.

5

6. The method of claim 4, wherein the disorder is cancer.

7. A compound as claimed in claim 1 or 2, or a salt, solvate, or a physiologically functional derivative thereof for use in therapy.

10

8. Use of a compound as claimed in claim 1 or 2, or a salt, solvate, or a physiologically functional derivative thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disorder mediated by inappropriate TrkA activity.

15

9. The use of claim 8, wherein the disorder is pain.

10. The use of claim 8, wherein the disorder is cancer.

11. A method of treating pain in a mammal, comprising: administering to said 20 mammal a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 1 or 2, or a salt, solvate, or a physiologically functional derivative thereof.

12. A method of treating cancer in a mammal, comprising: administering to said 25 mammal a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claims 1 or 2, or a salt, solvate, or a physiologically functional derivative thereof.

13. A method of treating a disorder in a mammal, said disorder being mediated 30 by inappropriate mitogen activated kinase activity, comprising: administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 1 or 2, or a salt, solvate, or a physiologically functional derivative thereof.

14. The method of claim 13, wherein the disorder is pain.

5 15. The method of claim 13, wherein the disorder is cancer.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 01/26286
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/12 C07D401/12 C07D487/04 C07D209/14 A61P29/00 A61K31/135		
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) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WD 99 15500 A (GALAXO GROUP LTD.; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 April 1999 (1999-04-01) claim 1 ----	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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* earliest document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) *O* document relating 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		
Date of the actual completion of the international search 18 January 2002	Date of mailing of the International search report 29/01/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5010 Patentlan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3018	Authorized officer Wolf, C	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 01/26286
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WOLFBEIS O S: "EINE EFFIZIENTE SYNTHESE VON AMINALKYLDENDERIVATEN FUNF-RINGCYCLISCHER METHYLENAKTIVER VERBINDUNGEN BETA-BETA-DIACYK-ENAMINE UND -ENOLE, 6-MITT BETA-BETA-DIACYL-ENAMIDES AND -ENOLES, 6: AN EFFICIENT SYNTHESIS OF AMINALKYLDENE DERIVATIVES FIVEMEMBERED ACTIVE METHYLENE COMPOUNDS" MONATSHEFE FUR CHEMIE, SPRINGER VERLAG. WIEN, AT, Vol. 112, 1 March 1981 (1981-03-01), pages 369-383, XP000579806 ISSN: 0026-9247 p. 373 compound 16a</p>	1,2
A	<p>DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9 December 1999 (1999-12-09) claim 1</p>	1-15

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

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International Application No PCT/US 01/26286	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9915500	A 01-04-1999	AU 9740798 A BR 9812048 A CN 1278794 T EE 200000117 A WO 9915500 A1 EP 1009738 A1 HU 0004490 A2 JP 2001517652 T PL 338991 A1 TR 200001174 T2	12-04-1999 26-09-2000 03-01-2001 15-12-2000 01-04-1999 21-06-2000 28-03-2001 09-10-2001 04-12-2000 21-08-2000	
DE 19824922	A 09-12-1999	DE 19824922 A1 AU 4370799 A BG 104938 A BR 9910898 A CN 1303374 T WO 9962882 A1 EP 1100779 A1 HU 0102210 A2 NO 20006138 A US 6319918 B1	09-12-1999 20-12-1999 29-06-2001 13-02-2001 11-07-2001 09-12-1999 23-05-2001 28-11-2001 01-02-2001 20-11-2001	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

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 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/02	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 401/12	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 403/12	
	C 0 7 D 487/04	1 3 9

(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,R0,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100112346

弁理士 内藤 由美

(72)発明者 ハリス, フィリップ, アンソニー

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ハンター, ロバート, エヌ.

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 コイパー, リー, フレデリック

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ラッキー, カレン, エリザベス

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 マクナット, ジュニア, ロバート, ウォルトン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ピール,マイケル,ロバート

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ウッド, サード, エドガー, レイモンド

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
- ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB06 CC04 EE04 FF02 GG03 HH04

4C063 AA01 BB09 CC10 CC26 CC41 DD06 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC21 BC39 BC60 BC71 GA07 GA09

GA12 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZB26 ZC20

4C204 BB01 CB03 DB13 DB30 EB03 FB01 GB01