

(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2007-500700

(P2007-500700A)

(43) 公表日 平成19年1月18日(2007.1.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/56 (2006.01)	C O 7 D 231/56 Z	4 C O 6 3
C07D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12 C S P	4 C O 6 5
A61K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	4 C O 8 6
C07D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	
A61K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-521933 (P2006-521933)	(71) 出願人	597173680
(86) (22) 出願日	平成16年7月23日 (2004. 7. 23)		スミスクライン ビーチャム コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月22日 (2006. 3. 22)		アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19101 フィラデルフィア市 フランクリン プラザ 1番
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/023680	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開番号	W02005/011681		弁理士 平木 祐輔
(87) 国際公開日	平成17年2月10日 (2005. 2. 10)	(74) 代理人	100096183
(31) 優先権主張番号	60/490, 828		弁理士 石井 貞次
(32) 優先日	平成15年7月29日 (2003. 7. 29)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

SGK-1阻害剤として有用であるインダゾリルアクリルアミド誘導体を本明細書中に記載する。記載の発明には、そのようなインダゾリルアクリルアミド誘導体を製造する方法および不適切なSGK-1活性により媒介される疾患の治療にそれを使用する方法もまた包含される。

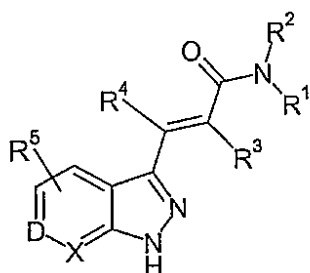
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



(I)

10

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。

ただし、上記式中、

DはC-RでありかつXはNであるか、または

DはNでありかつXはC-Rであるか、または

DはC-RでありかつXはC-Rであり

20

(ここで、各Rは、独立して、水素、ハロ、シアノ、もしくはC₁~C₆アルキルから選択される)；

R¹は、-(Q)_m-(Q¹)_n-(Q²)_pにより定義される基であり

(ここで、

Qは、アリーレンもしくはヘテロアリーレンであり、かつmは、0もしくは1であり、

Q¹は、O(CH₂)_q、(CH₂)_rC(O)、もしくはS(O)₂であり、しかも

nは、0もしくは1であり、

qは、0、1、2、3、もしくは4であり、かつ

rは、1、2、3、もしくは4であり、

30

Q²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、-OH、C₁~C₃アルコキシ、NR⁶R⁷、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、もしくはR⁹R¹⁰であり、かつpは、0もしくは1である)；

R²は、-HもしくはC₁~C₆アルキルであるか；あるいは

R¹およびR²は、それらが結合されている窒素と一緒に環系を形成し、該環系は、置換型もしくは無置換型のヘテロシクリル環系またはヘテロ環式スピロ環系であり；

R³は、-HもしくはC₁~C₃アルキルであり；

R⁴は、-HもしくはC₁~C₃アルキルであり；

R⁵は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃アルコキシ、-NO₂、アリール、もしくはNR'R''であり；

40

R⁶は、-HもしくはC₁~C₆アルキルであり；

R⁷は、-H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、-R⁹R¹⁰、アラルキル、ヘテロシクリル、もしくは-C(O)R⁸であり；

R⁸は、水素もしくはC₁~C₆アルキルであり；

R⁹は、C₁~C₆アルキレンもしくはヘテロシクリレンであり；

R¹⁰は、C₁~C₆アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アリーロキシ、ヘテロシクリル、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、もしくは-C(O)NR'R''であり；

R'は、-HもしくはC₁~C₆アルキルであり；

R''は、-H、C₁~C₆アルキル、-C(O)R''', -S(O)₂R''', もしくはC(O)NHR'''であり；そして

50

R¹¹は、C₁ ~ C₆アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルである。

【請求項 2】

DがNである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

DがC-Rであり、かつRがHである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

XがNである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

XがC-Rであり、かつRがHである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

DがNであり、XがC-Rであり、かつRがHである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

DがC-Rであり、RがHであり、かつXがNである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

XがC-Rであり、DがC-Rであり、かつ各RがHである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

mおよびnが0であり、pが1であり、かつR¹が-(Q²)である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

mおよびpが1であり、nが0であり、かつR¹が-(Q)-(Q²)である、請求項 1 に記載の化合物

20

【請求項 11】

m、n、およびpが1であり、かつR¹が-(Q)-(Q¹)-(Q²)である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

mおよびpが1であり、かつQがアリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

mおよびpが1であり、かつQがヘテロアリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

nおよびpが1であり、かつQ¹がO(CH₂)_q(ここで、qは、0、1、2、3、または4である)である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

nおよびpが1であり、かつQ¹が(CH₂)_r(ここで、rは1、2、3、または4である)である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

nおよびpが1であり、かつQ¹がC(0)である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

nおよびpが1であり、かつQ¹がS(0)₂である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

pが1であり、かつQ²がNR⁶R⁷である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

pが1であり、かつQ²がヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 20】

pが1であり、かつQ²がアリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

pが1であり、かつQ²がR⁹R¹⁰である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

R²がC₁ ~ C₆アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

R²がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

50

- R²が-Hである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項25】
R³がC₁~C₆アルキルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項26】
R³がメチルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項27】
R³が-Hである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項28】
R⁴がC₁~C₆アルキルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項29】 10
R⁴がメチルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項30】
R⁴が-Hである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項31】
R⁵が-H、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃アルコキシ、またはハロである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項32】
R⁵が-Hである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項33】 20
R⁶が-HまたはC₁~C₆アルキルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項34】
R⁶が-Hである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項35】
R⁷がC₁~C₆アルキルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項36】
R⁷がメチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項37】
R⁷がアラルキルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項38】 30
R⁷がベンジルである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項39】
R⁷がR⁹R¹⁰である、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項40】
(2E)-N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；
(2E)-N-(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；
(2E)-N-(2-シアノフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；
(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-2-プロペンアミド；
(2E)-N-(3-クロロフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド； 40
(2E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；
(2E)-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；
(2E)-N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；
(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(5-キノリニル)-2-プロペンアミド；
(2E)-N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；
(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペンアミド 50

ド ;

(2E)-N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;

(2E)-N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;

(2E)-N-{5-[(ジエチルアミノ)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;

(2E)-N-{4-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-フェノキシエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド ;

10

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-{3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-2-プロペンアミド ;

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-メトキシエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド ;

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[メチル(プロピル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド ;

(2E)-N-[4-(2-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ}エトキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;

エチル4-{[2-(4-{[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペノイル]アミノ}-2-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ}-1-ピペリジんカルボキシレート ;

20

(2E)-N-{4-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;

(2E)-N-ベンジル-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド ;

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-イソブチルプロプ-2-エンアミド ;

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)プロプ-2-エンアミド ;

(2E)-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド ;

エチル1-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]ピペリジん-4-カルボキシレート ;

30

3-[(1E)-3-(4-ベンジルピペリジん-1-イル)-3-オキソプロプ-1-エニル]-1H-インダゾール ;

(2E)-N-エチル-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(ピリジん-4-イルメチル)プロプ-2-エンアミド ;

8-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン ;

3-[(1E)-3-オキソ-3-(4-ピラジん-2-イルピペラジん-1-イル)プロプ-1-エニル]-1H-インダゾール ;

メチル4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート ;

40

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸 ;

メチル3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート ;

3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸 ;

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-ピリジん-3-イルエチル)ベンズアミド ;

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(2-ピリジん-2-イルエチル)ベンズアミド ;

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(1-メチルピロリジん-3-イル)ベンズアミド ;

50

3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド；

(2E)-N-(3-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル)フェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エンアミド；および

N-エチル-3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エノイル)アミノ)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンズアミド；

よりなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、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41】

治療上有効な量の請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体と、製薬上許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうちの1つ以上と、を含む、医薬組成物。

10

【請求項42】

哺乳動物の障害を治療する方法であって、該障害が不適切なSGK-1活性の少なくとも1つにより媒介され、該哺乳動物に治療上有効な量の請求項1～40のいずれか1項に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が含まれる、上記方法。

【請求項43】

治療に使用するための、請求項1～40のいずれかに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。

20

【請求項44】

不適切なSGK-1活性により媒介され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1～40のいずれかに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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インダゾリルアクリルアミド誘導体、それを含有する組成物および医薬、ならびにそのような化合物、組成物、および医薬の調製方法および使用方法に関する。そのようなインダゾリルアクリルアミド誘導体は、不適切なSGK-1活性に関連する疾患の治療

30

【背景技術】

【0002】

酵素の重要な大ファミリーは、プロテインキナーゼ酵素ファミリーである。現在、約400種の異なる既知のプロテインキナーゼが存在する。しかしながら、ヒトゲノムの3～4パーセントはプロテインキナーゼを生成させるためのコードであるので、人体中には何千にも及ぶ識別可能な個別のキナーゼが存在する可能性がある。プロテインキナーゼは、ATP-Mg²⁺複合体のγ-リン酸をアミノ酸側鎖に転移させることにより種々のタンパク質におけるアミノ酸側鎖のリン酸化を触媒する役割を果たす。これらの酵素は、細胞内のシグナリング過程の大部分を制御し、それにより、タンパク質中のセリン残基、トレオニン残基、およびチロシン残基のヒドロキシル基の可逆的リン酸化を介して、細胞の機能、成長、分化、および破壊(アポトーシス)を支配する。プロテインキナーゼはシグナルトランスダクション、転写レギュレーション、細胞運動、および細胞分裂をはじめとする多くの細胞機能の主要なレギュレーターであることが研究により明らかにされている。いくつかのオンコジンはプロテインキナーゼをコードしていることも明らかにされているので、キナーゼは発癌の一因となることが示唆される。これらの過程は、多くの場合、各キナーゼがそれ自体1種以上のキナーゼによりレギュレートされる複雑な絡み合った経路により高度にレギュレートされる。したがって、異常または不適切なプロテインキナーゼ活性は、そのような異常なキナーゼ活性に関連する疾患状態の発生に寄与する可能性がある。それらの生理学的関連性、多様性、および遍在性に起因して、プロテインキナーゼは、生化学的お

40

50

よび医学的研究において最も重要で最も広く研究される酵素ファミリーの1つになってきた。

【0003】

酵素のタンパクキナーゼファミリーは、典型的には、リン酸化されるアミノ酸残基に基づいて、2つの主要なサブファミリーすなわちタンパクチロシンキナーゼおよびタンパクセリン/トレオニンキナーゼに分類される。セリン/トレオニンキナーゼ(PSTK)には、サイクリックAMPおよびサイクリックGMP依存性タンパクキナーゼ、カルシウムおよびホスホリピド依存性タンパクキナーゼ、カルシウムおよびカルモジュリン依存性タンパクキナーゼ、カゼインキナーゼ、細胞分裂周期タンパクキナーゼなどが包含される。これらのキナーゼは、通常、細胞質性であるかまたはおそらくアンカータンパク質により細胞の顆粒画分に会合されている。異常なタンパクセリン/トレオニンキナーゼ活性は、リウマチ様関節炎、乾癬、敗血症性ショック、骨損失、多くの癌、および他の増殖性疾患のようないくつかの病理に関係しているかまたはその疑いがある。したがって、セリン/トレオニンキナーゼおよびそれらが一部分を構成するシグナルトランスダクション経路は、ドラッグデザインの重要な標的である。チロシンキナーゼは、チロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼは、細胞レギュレーションにおいても同様に重要な役割を果たす。これらのキナーゼには、増殖因子やホルモンのような分子に対するいくつかのレセプター、たとえば、表皮増殖因子レセプター、インスリンレセプター、血小板由来増殖因子レセプターなどが包含される。多くのチロシンキナーゼは細胞の外側に位置するレセプタードメインと内側のキナーゼドメインとを有する膜貫通タンパク質であることが研究により示されている。また、チロシンキナーゼのモジュレーターを同定するために多くの研究が同様に進行中である。

10

20

【0004】

血清およびグルココルチコイドによりレギュレートされるキナーゼ1(SGK-1)は、セリン/トレオニンタンパクキナーゼであり、その機能は細胞増殖および電解質ホメオスタシスに関係していると考えられる。SGK-1は、タンパクキナーゼBを含む細胞内タンパクキナーゼファミリーのメンバーである。それはグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドにより転写誘導されるが、それはPI3-キナーゼおよびPDK-1を介するインスリンおよびIGF-1媒介リン酸化により活性化される。SGK-1は、疾患状態に寄与するいくつかの機序を媒介すると考えられる。先に述べたように、IGF-1は、SGK-1を活性化し、そして腎臓疾患の要素であるフィブロネクチン合成に関与する。したがって、SGK-1は、フィブロネクチン合成に及ぼすIGF-1の作用を媒介しうる。抗利尿性アルドステロンは、SGK-1の発現を誘導し、その結果として上皮性Na⁺チャネルを活性化することによりNa⁺輸送に影響を及ぼす。したがって、SGK-1は、腎臓疾患および心臓血管疾患においてアルドステロンにより誘導されるNa⁺貯留を媒介する役割を果たしうる。SGK-1はまた、たとえばトロンピンを介して、細胞増殖を伴う修復過程を媒介しうる。トロンピンは、腎臓細胞増殖を引き起こし、腎臓細胞においてSGK-1発現を増大させる。したがって、SGK-1は、腎臓疾患および心臓血管疾患における電解質バランスのレギュレーションおよび腎臓疾患における有害な細胞増殖のレギュレーションを行う新規な療法を提供しうる。

30

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

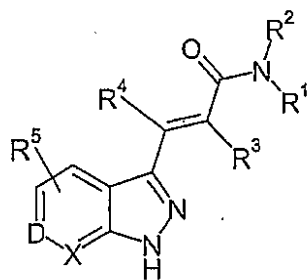
本発明者らは、SGK-1活性の阻害剤である新規なインダゾリルアクリルアミド化合物を見いだした。そのようなインダゾリルアクリルアミド誘導体は、不適切なSGK-1活性に関連する障害の治療に有用である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一態様において、式(1)：

【化1】



10

【0007】

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を提供する。

【0008】

ただし、上記式中、

DはC-RでありかつXはNであるか、または

DはNでありかつXはC-Rであるか、または

DはC-RでありかつXはC-Rであり、

(ここで、各Rは、独立して、水素、ハロ、シアノ、もしくはC₁~C₆アルキルから選択される) ;

R¹は、-(Q)_m-(Q¹)_n-(Q²)_pにより定義される基であり、

20

(ここで、

Qは、アリーレンもしくはヘテロアリーレンであり、かつmは、0もしくは1であり、

Q¹は、O(CH₂)_q、(CH₂)_rC(O)、もしくはS(O)₂であり、しかも

nは、0もしくは1であり、

qは、0、1、2、3、もしくは4であり、かつ

rは、1、2、3、もしくは4であり、

Q²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、-OH、C₁~C₃アルコキシ、NR⁶R⁷、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、もしくはR⁹R¹⁰であり、かつpは、0もしくは1である)

R²は、-HもしくはC₁~C₆アルキルであるか ; あるいは

30

R¹およびR²は、それらが結合されている窒素と一緒になって環系を形成し、該環系は、置換型もしくは無置換型のヘテロシクリル環系またはヘテロ環式スピロ環系であり ;

R³は、-HもしくはC₁~C₃アルキルであり ;

R⁴は、-HもしくはC₁~C₃アルキルであり ;

R⁵は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃アルコキシ、-NO₂、アリアル、もしくはNR'R''であり ;

R⁶は、-HもしくはC₁~C₆アルキルであり ;

R⁷は、-H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、-R⁹R¹⁰、アラルキル、ヘテロシクリル、もしくは-C(O)R⁸であり ;

R⁸は、水素もしくはC₁~C₆アルキルであり ;

40

R⁹は、C₁~C₆アルキレンもしくはヘテロシクリレンであり ;

R¹⁰は、C₁~C₆アルコキシ、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、アリアルオキシ、ヘテロシクリル、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、もしくは-C(O)NR'R''であり ;

R'は、-HもしくはC₁~C₆アルキルであり ;

R''は、-H、C₁~C₆アルキル、-C(O)R'''、-S(O)₂R'''、もしくはC(O)NHR'''であり ; そして

R'''は、C₁~C₆アルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、もしくはヘテロシクリルである。

【0009】

本発明の第2の態様において、治療上有効な量の式(1)で示される化合物またはその塩、

50

溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体と、製薬上許容される担体、希釈剤、および賦形剤のうちの一つ以上と、を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

本発明の第3の態様において、哺乳動物の障害を治療する方法であって、該障害が不適切なSGK-1活性により媒介されるものであり、該哺乳動物に治療上有効な量の式(1)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を投与することが含まれる、上記方法を提供する。

【0011】

本発明の第4の態様において、治療に使用するための式(1)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を提供する。

10

【0012】

本発明の第5の態様において、不適切なSGK-1活性により媒介される障害の治療に使用するための医薬の調製における式(1)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の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本明細書中で使用する場合、「有効量」という用語は、組織、系、動物、またはヒトに対して研究者や臨床医などが求めている生物学的または医学的応答を惹起する薬剤または医薬剤の量を意味する。さらに、「治療上有効な量」という用語は、そのような量を摂取していない対応する被験者と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防、もしくは改善、または疾患もしくは障害の進行速度の減少をもたらす任意の量を意味する。この用語にはまた、その範囲内に、正常な生理機能を強化するのに有効な量も包含される。

20

【0014】

本明細書中で使用する場合、「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を有し、場合により、無置換型 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、多置換度であってもよい直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基を意味する。本明細書中で使用される「アルキル」の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0015】

本明細書中で使用する場合、「 $C_1 \sim C_3$ アルキル」および「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、それぞれ、少なくとも1個かつ多くとも3個もしくは6個の炭素原子を含有する先に定義したアルキル基を意味する。本発明に有用なそのような分枝鎖状もしくは直鎖状アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、および*n*-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0016】

本明細書中で使用する場合、「アルキレン」という用語は、1~10個の炭素原子を有し、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロ、および $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されていてもよく、多置換度であってもよい直鎖状

50

もしくは分枝鎖状二価炭化水素基を意味する。本明細書中で使用される「アルキレン」の例としては、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0017】

本明細書中で使用する場合、「 $C_1 \sim C_3$ アルキレン」および「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」という用語は、それぞれ、少なくとも1個かつ多くとも3個もしくは6個の炭素原子を含有する先に定義したアルキレン基を意味する。本発明に有用な「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」基および「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」基の例としては、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、イソペンチレンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0018】

本明細書中で使用する場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、またはヨウ素(I)を意味し、「ハロ」という用語は、ハロゲン基、すなわち、フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、およびヨード(-I)を意味する。

【0019】

本明細書中で使用する場合、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個のハロ基(ハロは本明細書中に定義されるとおりである)で置換されたそれぞれ少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する先に定義したアルキル基を意味する。本発明に有用なそのような分枝鎖状もしくは直鎖状ハロアルキル基の例としては、1個以上のハロ、たとえば、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードで独立して置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、およびn-ブチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0020】

本明細書中で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3~10個の炭素原子を含有し、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーを含んでそれを介して結合されていてもよい非芳香族環状炭化水素環を意味する。同様に、「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」という用語は、3~7個の炭素原子を有し、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーを含んでそれを介して結合されていてもよい非芳香族環状炭化水素環を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、先に定義したとおりである。本発明に有用な例示的「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0021】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロ環式」という用語または「ヘテロシクリル」という用語は、飽和であるかもしくは1以上の不飽和度を有し、S、S(0)、S(0)₂、O、もしくはNから選択される1つ以上のヘテロ原子置換を含有し、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、もしくは $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、多置換度であってもよい三員~十二員非芳香族ヘテロ環式環を意味する。そのような環は、場合により、1個以上の他の「ヘテロ環式」環またはシクロアルキル環に縮合されていてもよい。「ヘテロ環式」部分の例としては、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサソ、1,3-ジオキサソ、ペペリジン、ペペラジン、2,4-ピペラジンジオン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0022】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロ環式スピロ環系」または「ヘテロシクリルスピロ環系」という用語は、S、S(0)、S(0)₂、O、もしくはNから選択される1つ以上のヘテロ原子置換と、ヘテロ環式環もしくはアリール環もしくはヘテロアリール環もしくはシクロア

10

20

30

40

50

ルキル環であるさらなる環とを含有する、飽和であるかもしくは1以上の不飽和度を有する三員～十二員非芳香族ヘテロ環式環を有し、該環系のこれらの環が共通の1個の原子を有し、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、もしくは $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、多置換度であってもよい環系を意味する。「ヘテロ環式スピロ環系」部分の例としては、トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。 10

【0023】

本明細書中で使用する場合、「アリール」という用語は、場合により置換されていてもよいベンゼン環を意味するか、または1個以上の場合により置換されていてもよいベンゼン環に縮合されて、たとえば、アントラセン環系、フェナントレン環系、もしくはナフタレン環系を形成した、場合により置換されていてもよいベンゼン環系を意味する。場合により存在していてもよい置換基の例としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホノアミノ、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ(場合により、アルキルもしくはアシルにより置換されていてもよい)、カルボキシ、テトラゾリル、カルバモイル(場合により、アルキル、アリール、もしくはヘテロアリールにより置換されていてもよい)、アミノスルホニル(場合により、アルキルにより置換されていてもよい)、アシル、アロイル、アロイルアミノ、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、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(場合により、アリール、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルで置換されていてもよい)、ウレイド、アリールウレア、アルキルウレア、シクロアルキルウレア、アルキルチオウレア、アリールオキシ、またはアラルコキシが挙げられ、多置換度であってもよい。「アリール」基の例としては、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニル、およびそれらの置換誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 20 30

【0024】

本明細書中で使用する場合、「アリーレン」という用語は、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、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、および $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されていてもよく、多置換度であってもよい、ベンゼン環二価基または1個以上の場合により置換されていてもよいベンゼン環に縮合されたベンゼン環系二価基を意味する。「アリーレン」の例としては、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-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。 40

【0025】

本明細書中で使用する場合、「アラルキル」という用語は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンリンカー(ここで、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンは、本明細書中に定義されるとおりである)を介して結合された本明細書中に定義されるアリール基もしくはヘテロアリール基を意味する。「アラルキル」の例としては、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジルメチル、3-イソオキサゾリ 50

ルメチル、5-メチル-3-イソオキサゾリルメチル、および2-イミダゾリルエチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0026】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、単環式五員～七員芳香環を意味するか、またはそのような単環式五員～七員芳香環を2個含む縮合二環式もしくは三環式芳香環系を意味する。これらのヘテロアリール環は、1個以上の窒素ヘテロ原子、硫黄ヘテロ原子、および/または酸素ヘテロ原子(ここで、N-オキシドならびに硫黄のオキシドおよびジオキシドは、許容しうるヘテロ原子置換である)を含有し、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、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、 $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールよりなる群から選択される3個までのメンバーで置換されていてもよく、多置換度であってもよい。本明細書中で使用される「ヘテロアリール」基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソ-ピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、およびそれらの置換体が挙げられる。

10

20

【0027】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアリーレン」という用語は、1個以上の窒素ヘテロ原子、酸素ヘテロ原子、もしくは硫黄ヘテロ原子(ここで、N-オキシドならびに硫黄モノオキシドおよび硫黄ジオキシドは、許容しうるヘテロ芳香族置換である)を含有し、場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルにより場合により置換されていてもよいカルバモイル、アルキルにより場合により置換されていてもよいアミノスルホニル、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、もしくは $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、多置換度であってもよい、五員～七員芳香環二価基または多環式ヘテロ環式芳香環二価基を意味する。多環式芳香環系二価基では、1個以上の環が1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。本明細書中で使用される「ヘテロアリーレン」の例は、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。

30

40

【0028】

本明細書中で使用する場合、「アルコキシ」という用語は、基 R_aO- (ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味し、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ」および「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」という用語は、アルキル部分が少なくとも1個かつ多くとも3個もしくは6個の炭素原子を含有する本明細書中に定義されるアルコキシ基を意味する。本発明に有用な例示的「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ」基および「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」基としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、および*t*-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0029】

本明細書中で使用する場合、「アミノ」という用語は、基 $-NH_2$ を意味する。

50

【0030】

本明細書中で使用する場合、「アルキルアミノ」という用語は、基-NHR_a(ここで、R_aは、先に定義したアルキルである)を意味する。

【0031】

本明細書中で使用する場合、「アリールアミノ」という用語は、基-NHR_a(ここで、R_aは、先に定義したアリールである)を意味する。

【0032】

本明細書中で使用する場合、「アラルキルアミノ」という用語は、基-NHR_a(ここで、R_aは、先に定義したアラルキル基である)を意味する。

【0033】

本明細書中で使用する場合、「アラルコキシ」という用語は、基R_bR_aO-(ここで、R_aはアルキレンであり、R_bはアリールまたはヘテロアリールであり、すべて先に定義したとおりである)を意味する。

10

【0034】

本明細書中で使用する場合、「アリールオキシ」という用語は、基R_aO-(ここで、R_aは、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも先に定義したとおりである)を意味する。

【0035】

本明細書中で使用する場合、「ウレイド」という用語は、基-NHC(O)NH₂を意味する。

【0036】

本明細書中で使用する場合、「アリールウレア」という用語は、基-NHC(O)NHR_a(ここで、R_aは、先に定義したアリールである)を意味する。

20

【0037】

本明細書中で使用する場合、「アリールチオウレア」という用語は、基-NHC(S)NHR_a(ここで、R_aは、先に定義したアリールである)を意味する。

【0038】

本明細書中で使用する場合、「アルキルウレア」という用語は、基-NHC(O)NHR_a(ここで、R_aは、先に定義したアルキルである)を意味する。

【0039】

本明細書中で使用する場合、「シクロアルキルウレア」という用語は、基-NHC(O)NHR_a(ここで、R_aは、先に定義したシクロアルキルである)を意味する。

30

【0040】

本明細書中で使用する場合、「C₃~C₇シクロアルコキシ」という用語は、基R_aO-(ここで、R_aは、先に定義したC₃~C₇シクロアルキルである)を意味する。本発明に有用な例示的C₃~C₇シクロアルコキシ基としては、シクロプトキシおよびシクロペントキシが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0041】

本明細書中で使用する場合、「ハロアルコキシ」という用語は、基R_aO-(ここで、R_aは、先に定義したハロアルキルである)を意味し、「C₁~C₆ハロアルコキシ」という用語は、先に定義したハロアルコキシ基(ここで、ハロアルキル部分は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する)を意味する。本発明に有用な例示的C₁~C₆ハロアルコキシ基としては、トリフルオロメトキシが挙げられるが、これに限定されるものではない。

40

【0042】

本明細書中で使用する場合、「アルキルスルファニル」という用語は、基R_aS-(ここで、R_aは、先に定義したアルキルである)を意味し、「C₁~C₆アルキルスルファニル」という用語は、本明細書中に定義されるアルキルスルファニル基(ここで、アルキル部分は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する)を意味する。

【0043】

本明細書中で使用する場合、「ハロアルキルスルファニル」という用語は、基R_aS-(ここで、R_aは、先に定義したハロアルキルである)を意味し、「C₁~C₆ハロアルキルスルフ

50

「アニル」という用語は、本明細書中に定義されるハロアルキルスルファニル基(ここで、アルキル部分は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する)を意味する。

【0044】

本明細書中で使用する場合、「アルキルスルフェニル」という用語は、基 $R_aS(O)$ -(ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味し、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル」という用語は、本明細書中に定義されるアルキルスルフェニル基(ここで、アルキル部分は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する)を意味する。

【0045】

本明細書中で使用する場合、「アルキルスルホニル」という用語は、基 $R_aS(O)_2$ -(ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味し、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル」という用語は、本明細書中に定義されるアルキルスルホニル基(ここで、アルキル部分は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する)を意味する。

10

【0046】

本明細書中で使用する場合、「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、基 $-NHS(O)_2R_a$ (ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味し、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ」という用語は、本明細書中に定義されるアルキルスルホニルアミノ基(ここで、アルキル部分は、少なくとも1個かつ多くとも6個の炭素原子を含有する)を意味する。

【0047】

本明細書中で使用する場合、「アリールスルホニルアミノ」という用語は、基 $-NHS(O)_2R_a$ (ここで、 R_a は、先に定義したアリールである)を意味する。

20

【0048】

本明細書中で使用する場合、「アルキルカルボキシアミド」という用語は、基 $-NHC(O)R_a$ (ここで、 R_a は、アルキル、アミノ、または先に記載したアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールで置換されたアミノである)を意味する。

【0049】

本明細書中で使用する場合、「アルキルカルボキシ」という用語は、基 $-C(O)R_a$ (ここで、 R_a は、先に記載したアルキルである)を意味する。

【0050】

本明細書中で使用する場合、「オキソ」という用語は、基 $=O$ を意味する。

【0051】

本明細書中で使用する場合、「メルカプト」という用語は、基 $-SH$ を意味する。

30

【0052】

本明細書中で使用する場合、「カルボキシ」という用語は、基 $-C(O)OR_a$ (ここで、 R_a は、 H または本明細書中に定義されるアルキルである)を意味する。

【0053】

本明細書中で使用する場合、「シアノ」という用語は、基 $-CN$ を意味する。

【0054】

本明細書中で使用する場合、「シアノアルキル」という用語は、基 $-R_aCN$ (ここで、 R_a は、先に定義したアルキルである)を意味する。本発明に有用な例示的「シアノアルキル」基としては、シアノメチル、シアノエチル、およびシアノイソプロピルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0055】

本明細書中で使用する場合、「アミノスルホニル」という用語は、基 $-S(O)_2NH_2$ を意味する。

【0056】

本明細書中で使用する場合、「カルバモイル」という用語は、基 $-OC(O)NHR_a$ (ここで、 R_a は、水素または本明細書中に定義されるアルキルである)を意味する。

【0057】

本明細書中で使用する場合、「カルボキサミド」という用語は、基 $-C(O)NH_2$ を意味する。

50

【0058】

本明細書中で使用する場合、「スルファニル」という用語は、基-S-を意味するものとする。

【0059】

本明細書中で使用する場合、「スルフェニル」という用語は、基-S(O)-を意味するものとする。

【0060】

本明細書中で使用する場合、「スルホニル」という用語は、基-S(O)₂-または-SO₂-を意味するものとする。

【0061】

本明細書中で使用する場合、「アシル」という用語は、基R_aC(O)- (ここで、R_aは、本明細書中に定義されるアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである)を意味する。

10

【0062】

本明細書中で使用する場合、「アロイル」という用語は、基R_aC(O)- (ここで、R_aは、本明細書中に定義されるアリールである)を意味する。

【0063】

本明細書中で使用する場合、「アロイルアミノ」という用語は、基R_aC(O)NH- (ここで、R_aが本明細書中に定義されるアリールである)を意味する。

【0064】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアロイル」という用語は、基R_aC(O)- (ここで、R_aは、本明細書中に定義されるヘテロアリールである)を意味する。

20

【0065】

本明細書中で使用する場合、「アルコキシカルボニル」という用語は、基R_aOC(O)- (ここで、R_aは、本明細書中に定義されるアルキルである)を意味する。

【0066】

本明細書中で使用する場合、「アシルオキシ」という用語は、基R_aC(O)O- (ここで、R_aは、本明細書中に定義されるアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである)を意味する。

【0067】

本明細書中で使用する場合、「アロイルオキシ」という用語は、基R_aC(O)O- (ここで、R_aは、本明細書中に定義されるアリールである)を意味する。

30

【0068】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアロイルオキシ」という用語は、基R_aC(O)O- (ここで、R_aは、本明細書中に定義されるヘテロアリールである)を意味する。

【0069】

本明細書中で使用する場合、「場合により」という用語は、続いて記載される事象(複数も可)が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、事象(複数も可)が起こる場合と事象が起こらない場合の両方を包含する。

【0070】

本明細書中で使用する場合、「生理学的機能性誘導体」という用語は、哺乳動物に投与したときに本発明に係る化合物またはその活性代謝物を(直接的もしくは間接的に)提供する本発明に係る化合物の任意の製薬上許容される誘導体、たとえば、エステルまたはアミドを意味する。そのような誘導体は、過度の実験を行わなくとも、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice(生理学的機能性誘導体が教示される範囲で、参照により本明細書に組み入れられるものとする)の教示を参照すれば、当業者には明らかである。

40

【0071】

本明細書中で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、溶質(本発明では、式(I)で示される化合物またはその塩もしくは生理学的機能性誘導体)と溶媒とにより形成される種

50

々の化学量論の複合体を意味する。本発明の目的に合ったそのような溶媒は、溶質の生物学的活性を阻害しないであろう。好適な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましくは、使用される溶媒は、製薬上許容される溶媒である。好適な製薬上許容される溶媒の例としては、水、エタノール、および酢酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

【0072】

本明細書中で使用する場合、「置換された」という用語は、指定された1個または複数個の置換基による置換を意味する(とくに指定がないかぎり、多置換度であってもよい)。

【0073】

本明細書中に記載の化合物のいくつかは、1個以上のキラル原子を含有する可能性があるかまたは2種のエナンチオマーとして存在しうる可能性がある。本発明に係る化合物には、エナンチオマーの混合物さらには精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマーの富化された混合物が包含される。上記の式(1)により表される化合物の個々の異性体さらにはそれらの任意の完全または部分平衡混合物もまた、本発明の範囲内に包含される。本発明は、1つ以上のキラル中心が反転された異性体との混合物として上記の式により表される化合物の個々の異性体をも包含する。また、当然のことながら、式(1)で示される化合物のいかなる互変異性体および互変異性体の混合物も、式(1)で示される化合物の範囲内に包含される。

【0074】

当然のことではあるが、式(1)中の二重結合含有アルケニレン鎖の存在に起因して、式(1)で示される化合物のそれぞれの純粋なEおよびZ幾何異性体ならびにEおよびZ異性体の混合物もまた、式(1)の範囲内に包含される。記載および特許請求された本発明は、E異性体に対するZ異性体の存在割合に関してなんら限定的比率を課すものではない。

【0075】

一実施形態では、式(1)で示される化合物は、実質的に純粋なE幾何異性体の形態をとる。他の実施形態では、式(1)で示される化合物は、実質的に純粋なZ幾何異性体の形態をとる。さらなる実施形態では、式(1)で示される化合物は、該幾何異性体の任意の割合でE幾何異性体とZ幾何異性体との混合物の形態をとる。

【0076】

当然のことではあるが、上記の式(1)で示される化合物への言及は、これ以降では、とくに別段の限定がないかぎり、D、X、Q、Q¹、Q²、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R'、R''、およびR'''に関して先に定義した式(1)の範囲内に包含される化合物を意味する。

【0077】

一実施形態では、DはNである。好ましい実施形態では、DはC-R(ここで、RはHである)である。

【0078】

一実施形態では、XはNである。好ましい実施形態では、XはC-R(ここで、RはHである)である。

【0079】

一実施形態では、DはNであり、かつXはC-R(ここで、RはHである)である。他の実施形態では、DはC-R(ここで、RはHである)であり、かつXはNである。好ましい実施形態では、XはC-Rであり、かつDはC-R(ここで、各RはHである)である。

【0080】

先に述べたように、R¹は-(Q)_m-(Q¹)_n-(Q²)_pにより定義された基である。一実施形態では、mおよびnは0であり、pは1であり、かつR¹は-(Q²)である。他の実施形態では、mおよびpは1であり、nは0であり、かつR¹は-(Q)-(Q²)である。他の実施形態では、m、n、およびpは1であり、かつR¹は-(Q)-(Q¹)-(Q²)である。

【0081】

10

20

30

40

50

—実施形態では、 m および p は1であり、かつ Q はアリーレンである。他の実施形態では、 m および p は1であり、かつ Q はヘテロアリーレンである。

【0082】

—実施形態では、 n および p は1であり、かつ Q^1 は $O(CH_2)_q$ (ここで、 q は、0、1、2、3、または4であり、好ましくは q は1または2である)である。他の実施形態では、 n および p は1であり、かつ Q^1 は $(CH_2)_r$ (ここで、 r は、1、2、3、または4であり、好ましくは r は1または2である)である。さらに他の実施形態では、 n および p は1であり、かつ Q^1 は $C(0)$ である。さらなる実施形態では、 n および p は1であり、かつ Q^1 は $S(0)_2$ である。

【0083】

—実施形態では、 p は1であり、かつ Q^2 は NR^6R^7 (ここで、 R^6 および R^7 は先に定義したとおりである)である。他の実施形態では、 p は1であり、かつ Q^2 はヘテロアリールである。さらに他の実施形態では、 p は1であり、かつ Q^2 はアリールである。さらなる実施形態では、 p は1であり、かつ Q^2 は R^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は先に定義したとおりである)である。

10

【0084】

—実施形態では、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくはメチルである。好ましい実施形態では、 R^2 は $-H$ である。

【0085】

—実施形態では、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくはメチルである。好ましい実施形態では、 R^3 は $-H$ である。

【0086】

—実施形態では、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくはメチルである。好ましい実施形態では、 R^4 は $-H$ である。

20

【0087】

—実施形態では、 R^5 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、またはハロである。好ましい実施形態では、 R^5 は $-H$ である。

【0088】

—実施形態では、 R^6 は $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましい実施形態では、 R^6 は $-H$ である。

【0089】

—実施形態では、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはイソプロピルである。他の実施形態では、 R^7 はアラキル、好ましくはベンジルである。他の実施形態では、 R^7 は R^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は先に定義したとおりである)である。

30

【0090】

本発明に係る化合物の具体例としては、以下のものが挙げられる：

(2E)-N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

(2E)-N-(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

(2E)-N-(2-シアノフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-2-プロペンアミド；

40

(2E)-N-(3-クロロフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

(2E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

(2E)-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

(2E)-N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(5-キノリニル)-2-プロペンアミド；

(2E)-N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド；

50

- (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-N-{5-[(ジエチルアミノ)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-N-{4-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-フェノキシエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド ; 10
- (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-{3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-2-プロペンアミド ;
- (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-メトキシエチル)アミノ]-エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[メチル(プロピル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-N-[4-(2-{2-(4-クロロフェニル)エチル}アミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;
- エチル4-{[2-(4-{[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペノイル]アミノ}-2-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ}-1-ピペリジンカルボキシレート ; 20
- (2E)-N-{4-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド ;
- (2E)-N-ベンジル-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド ;
- (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-イソブチルプロプ-2-エンアミド ;
- (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)プロプ-2-エンアミド ;
- (2E)-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド ;
- エチル1-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]ピペリジン-4-カルボキシレート ; 30
- 3-[(1E)-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロプ-1-エニル]-1H-インダゾール ;
- (2E)-N-エチル-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロプ-2-エンアミド ;
- 8-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン ;
- 3-[(1E)-3-オキソ-3-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロプ-1-エニル]-1H-インダゾール ;
- メチル4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート 40 ;
- 4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸 ;
- メチル3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート ;
- 3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸 ;
- 4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)ベンズアミド ;
- 4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンズアミド ;
- 4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(1-メ 50

チルピロリジン-3-イル)ベンズアミド；

3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド；

(2E)-N-(3-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル)フェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド；および

N-エチル-3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンズアミド；

またはそれらの塩、溶媒和物、もしくは生理学的機能性誘導体。

【0091】

典型的には、本発明の塩は製薬上許容される塩である。「製薬上許容される塩」の用語に包含される塩とは、本発明に係る化合物の毒性のない塩を意味する。本発明に係る化合物の塩は、式(1)の化合物における置換基上の窒素から得られる酸付加塩を有している。 10

【0092】

代表的な塩としては、次の塩が挙げられる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物塩、カルシウムエデレート塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、 20
 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、臭化メチル塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、モノカリウムマレエート塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトウロン酸塩、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、トシル酸塩、トリエチオジド塩、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩。製薬上許容されない他の塩が本発明に係る化合物の調製に有用なこともあり、これらは、本発明のさらなる態様を形成する。

【0093】

治療に使用するために、治療上有効な量の式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体を、そのまま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示することも可能である。したがって、本発明はさらに、治療上有効な量の式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体と、製薬上許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの1つ以上と、を含む医薬組成物を提供する。式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体は、先に記載したとおりである。担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分と適合しかつその被投与者に有害でないという意味で許容しうるものでなければならない。本発明の他の態様によれば、式(1)で示される化合物またはその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体を、製薬上許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの1つ以上と、混合することを含む医薬製剤の調製方法もまた提供される。 40

【0094】

医薬製剤は、ユニット用量あたり所定量の活性成分を含有するユニット製剤として提示しうる。そのようなユニットは、治療の条件、投与経路、ならびに患者の年齢、体重、および健康状態に依存して、たとえば0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、より好ましくは5mg~100mgの式(1)で示される化合物を含有しうるか、または医薬製剤は、ユニット用量あたり所定量の活性成分を含有するユニット製剤として提示しうる。好ましいユニット製剤は、先に本明細書中に列挙した1日用量もしくはサブ用量または適切なその部分用量の活性成分を含有するものである。さらに、そのような医薬製剤は、製薬技術分野で周知である任意の方法により調製可能である。

【0095】

医薬製剤は、経口(頬腔内もしくは舌下を含む)経路、経直腸経路、経鼻経路、局所(頬腔内、舌下、もしくは経皮を含む)経路、経膈経路、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、もしくは皮内を含む)経路などの任意の適切な経路による投与に適合化させることが可能である。そのような製剤は、製薬技術分野で公知の任意の方法により、たとえば、活性成分を担体(複数種も可)または賦形剤(複数種も可)と会合させることにより、調製可能である。

【0096】

経口投与に適合化される医薬製剤は、カプセル剤もしくは錠剤；粉末剤もしくは顆粒剤；水性もしくは非水性液体中の溶液剤もしくはサスペンション剤；可食性フォーム剤もしくはホイップ剤；または水中油型液状エマルジョン剤もしくは油中水型液状エマルジョン剤のような個別ユニットとして提示しうる。

10

【0097】

たとえば、錠剤またはカプセル剤の形態で経口投与に供する場合、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担体(たとえば、エタノール、グリセロール、水など)と組み合わせることが可能である。粉末剤は、化合物を好適な微細サイズに粉碎して同様に粉碎された医薬担体(たとえば、デンプンやマンニトールなどの可食性炭水化物)と混合することにより調製される。風味剤、保存剤、分散剤、および着色剤を存在させることも可能である。

【0098】

カプセル剤は、先に記載したように粉末混合物を調製して成形ゼラチンシースに充填することより作製される。充填操作の前に、流動促進剤および滑沢剤(たとえば、コロイドシリカ、タルク、マグネシウムステアレート、カルシウムステアレート、または固体ポリエチレングリコール)を粉末混合物に添加することが可能である。カプセルが摂取されたときの医薬のバイオアベイラビリティを改善すべく、崩壊剤または可溶化剤(たとえば、寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウム)を添加することも可能である。

20

【0099】

さらに、所望または所要の場合、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤を混合物に組み込むことも可能である。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖質(たとえば、グルコースまたはベータ-ラクトース)、コーン甘味料、天然および合成のガム(たとえば、アカシア、トラガカント、またはナトリウムアルギネート)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの製剤で用いられる滑沢剤としては、ナトリウムオレエート、ナトリウムステアレート、マグネシウムステアレート、ナトリウムベンゾエート、ナトリウムアセテート、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。錠剤は、たとえば、粉末混合物を調製し、顆粒化またはスラッキングし、滑沢剤および崩壊剤を添加し、そして錠剤の形態にプレスすることにより、製剤化される。粉末混合物は、化合物(好適には粉碎されたもの)を先に記載したような希釈剤または基剤、ならびに場合により、結合剤(たとえば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、またはポリビニルピロリドン)、溶解遅延剤(たとえば、パラフィン)、吸収促進剤(たとえば、第四級塩)、および/または吸収剤(たとえば、ベントナイト、カオリン、またはリン酸二カルシウム)と混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプン糊、アカシア粘液、またはセルロース系材料もしくは高分子材料の溶液のような結合剤で湿潤させてスクリーンに通して押圧することにより顆粒化可能である。顆粒化の代替手段として、粉末混合物を錠剤機に通して処理すると、その結果、顆粒状に破壊される不完全に成形されたスラッグが得られる。錠剤成形ダイへの付着を回避するために、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り、顆粒を滑沢化させることが可能である。次に、滑沢化した混合物を錠剤の形態に圧縮する。本発明に係る化合物を自由流動性不活性担体と組み合わせて、顆粒化工程やスラッキング工程に通すことなく錠剤の形態に直接圧縮することも可能である。シェラックのシーリングコート、糖質材料または高分子材料のコーティング、およびワックスの光沢コーティングよりなる透明または不透明な

30

40

50

保護コーティングを提供することが可能である。異なるユニット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可能である。

【0100】

溶液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤のような経口流体は、所与の量が所定量の化合物を含有するように投与ユニット形態として調製可能である。シロップ剤は、好適に風味付けされた水溶液に化合物を溶解させることにより調製可能であり、一方、エリキシル剤は、非毒性アルコール性媒体を用いて調製可能である。サスペンション剤は、非毒性媒体中に化合物を分散させることにより製剤化可能である。可溶化剤および乳化剤(たとえば、エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル)、保存剤、風味添加剤(たとえば、ペパーミント油)、あるいは天然甘味剤またはサッカリンもしくは他の人工甘味剤などを添加することも可能である。

10

【0101】

適切であれば、経口投与に供される投与ユニット製剤をマイクロカプセル化することが可能である。放出を遅延または持続させるために、たとえば、微粒子状材料をポリマー、ワックスなどでコーティングするかまたはその中に埋め込むことにより、製剤を調製することも可能である。

【0102】

式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体は、小さい単ラメラ小胞、大きい単ラメラ小胞、および多重ラメラ小胞のようなりポソーム送達システムの形態で投与することも可能である。リポソームは、コレステロール、ステア

20

【0103】

式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体は、化合物分子が結合される個別の担体としてモノクロナール抗体を用いることにより送達することも可能である。化合物はまた、ターゲッティング可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーと組み合わせることも可能である。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、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シンを挙げることができる。さらに、薬剤の制御放出を達成するの

30

【0104】

経皮投与に適合化される医薬製剤は、長期間にわたり被投与者の表皮と十分に接触した状態に保持されるように意図された個別の貼付剤として提示しうる。たとえば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に概説されているように、イオン導入によりパッチから活性成分を供給することが可能である。

【0105】

局所投与に適合化される医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、サスペンション剤、ローション剤、粉末剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤、または油剤として製剤化可能である。

40

【0106】

眼または他の外部組織(たとえば、口および皮膚)の治療に供する場合、製剤は、好ましくは局所用の軟膏剤またはクリーム剤として適用される。軟膏剤として製剤化する場合、活性成分は、パラフィン系軟膏基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかとともに用いることができる。他の選択肢として、活性成分は、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤を用いてクリーム剤として製剤化可能である。

【0107】

50

眼への局所投与に適合化される医薬製剤としては、活性成分が好適な担体とくに水性溶媒に溶解または懸濁される点眼剤が挙げられる。

【0108】

口内の局所投与に適合化される医薬製剤としては、ロゼンジ剤、トローチ剤、および洗口剤が挙げられる。

【0109】

直腸内投与に適合化される医薬製剤は、坐剤としてまたは浣腸剤として提示しうる。

【0110】

担体が固体である経鼻投与に適合化される医薬製剤としては、たとえば20~500ミクロンの範囲内の粒子サイズを有する粗末剤が挙げられる。これは、鼻から吸う方法で、すなわち、鼻のすぐ近くに保持された粉末剤の容器から鼻道を介して迅速な吸入を行うことにより投与される。経鼻スプレー剤または点鼻剤として投与に供される、担体が液体である好適な製剤としては、活性成分の水性または油性溶液剤が挙げられる。

10

【0111】

吸入による投与に適合化される医薬製剤としては、種々のタイプの定量噴霧式加圧エアロゾルネブライザーまたはインスフレーターを利用することにより生成させうる微粒子のダスト剤またはミスト剤が挙げられる。

【0112】

経膣投与に適合化される医薬製剤は、膣坐剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、またはスプレー剤として提示しうる。

20

【0113】

非経口投与に適合化される医薬製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および対象の被投与者の血液と製剤が等張になるようにする溶質を含有しうる水性および非水性無菌注射溶液剤；ならびに懸濁化剤および粘稠化剤を含みうる水性および非水性無菌サスペンション剤が挙げられる。製剤は、ユニット用量またはマルチ用量の容器(たとえば、密封されたアンプルおよびバイアル)に入れて提示可能であり、そして使用直前に無菌液体担体(たとえば注射用水)の添加だけを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存することが可能である。即時注射用の溶液剤およびサスペンション剤は、無菌の粉末剤、顆粒剤、および錠剤から調製可能である。

【0114】

当然のことながら、先に特記した成分のほかに、製剤には、該当する製剤タイプを考慮して当技術分野で慣用される他の作用剤が含まれうる。たとえば、経口投与に好適な製剤には、風味剤が含まれうる。

30

【0115】

本発明に係る化合物の治療上有効な量は、たとえば、動物の年齢および体重、治療を必要とする正確な症状およびその重症度、製剤の性質、ならびに投与経路などのいくつかの因子に依存し、最終的には、担当の医師または獣医師の自由裁量にゆだねられるであろう。しかしながら、新生物性増殖(たとえば、結腸癌または乳癌)を治療するための式(1)で示される化合物の有効量は、一般的には1日あたり0.1~100mg/kg(被投与者(哺乳動物)の体重)の範囲内、より一般的には1日あたり1~10mg/kg(体重)の範囲内であろう。したがって、70kgの成体哺乳動物では、1日あたりの実際量は、通常、70~700mgであろう。また、この量は、1日1回の用量でまたはより一般的には合計一日用量が同じになるように1日何回かのサブ用量(たとえば、2、3、4、5、または6回のサブ用量)で、投与することが可能である。当該化合物の塩または溶媒和物または生理学的機能性誘導体の有効量は、式(1)で示される化合物自体の有効量に対する比率として決定可能である。先に言及した他の症状の治療についても類似の用量が適切であろうと予想される。

40

【0116】

式(1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理学的機能性誘導体は、プロテインキナーゼSGK-1の阻害の結果として、慢性腎臓疾患、鬱血性心不全、および心臓血管リモデリングに有用であると考えられる。

50

【0117】

したがって、本発明はまた、医薬療法に使用するための、とくに、SGK-1活性により媒介される障害の治療に使用するための、式(1)で示される化合物および製薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物またはその生理学的機能性誘導体を提供する。

【0118】

本明細書中で参照される不適切なSGK-1活性とは、特定の対象哺乳動物において予想される通常のSGK-1活性から逸脱した任意のSGK-1活性である。不適切なSGK-1活性は、たとえば、活性の異常な増大またはSGK-1活性の時期およびもしくは制御の異常の形態をとりうる。その際、そのような不適切な活性は、たとえば、プロテインキナーゼの過剰発現または突然変異から生じて、不適切または無制御な活性化を引き起こす可能性がある。

10

【0119】

本発明は、レギュレートされないSGK-1活性に関連する障害を予防および/または治療するためのSGK-1のレギュレーション、モジュレーション、または阻害の方法に関する。とくに、本発明に係る化合物は、特定の形態の腎臓疾患および心臓血管疾患ならびに鬱血性心不全の治療に使用可能である。

【0120】

本発明のさらなる態様は、SGK-1活性により媒介される障害を患う哺乳動物を治療する方法であって、該被験対象に有効量の式(1)で示される化合物または製薬上許容されるその塩、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が含まれる、上記方法を提供する。好ましい実施形態では、障害は感受性癌である。

20

【0121】

本発明のさらなる態様は、SGK-1活性により特徴付けられる障害を治療するための医薬の調製における式(1)で示される化合物あるいは製薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物またはその生理学的機能性誘導体の使用を提供する。

【0122】

本発明に係る化合物は、標準的な化学を含むさまざまな方法により製造可能である。先に定義した変数はいずれも、とくに指示がないかぎり、引き続き先に定義した意味を有する。例示的な一般的合成法を以下に明記してから、実施例で本発明に係る特定の化合物を調製する。

【0123】

一般式(1)で示される化合物は、以下の合成スキームにより部分的に記載されているように、有機合成の技術分野で公知の方法により調製可能である。以下に記載のスキームのいずれにおいても、きわめて当然のことながら、所要により、化学の一般原理に従って、感応性基または反応性基に対して保護基を利用する。保護基は、有機合成の標準的方法に従って操作される(T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。これらの基は、当業者に自明な方法を用いて、化合物合成の都合のよい段階で除去される。方法の選択ならびにそれらを実施するときの反応条件および順番は、式(1)で示される化合物の調製に矛盾しないものとする。当業者であれば、式(1)で示される化合物に立体中心が存在するかわかるであろう。したがって、本発明には、いずれの可能性のある立体異性体も包含され、ラセミ化合物だけでなく個々のエナンチオマーも包含される。化合物が単一のエナンチオマーであることが望まれる場合、立体特異的合成により、または最終生成物もしくは任意の都合がよい中間体を分割することにより、それを取得することが可能である。最終生成物、中間体、または出発物質の分割は、当技術分野で公知の任意の好適な方法により行うことが可能である。たとえば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

30

40

【0124】

式1で示される化合物は、スキーム1、2、および3に示されかつ以下の実施例の節で詳述される合成シーケンスに従って調製可能である。

【0125】

50

スキーム1は、式Iで示されるインダゾリルアクリルアミド誘導体を調製するための合成スキームを示している。このスキームにおいて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、先に定義したとおりである。そのような方法については、たとえば、Collet et al., *Tetrahedron* 55, 6917-6922 (1999) and Grehn & Ragnarsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 23(4), 296-297 (1984)に記載されている。

【0126】

スキーム2は、式Iで示されるインダゾリルアクリルアミド誘導体の調製時に中間体(スキーム3参照)として利用しうる4-(2-プロモエトキシ)-3-メトキシアニリン(中間体例5参照)を調製するための合成スキームを示している。前駆体化合物1-(2-プロモエトキシ)-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンの合成方法については、Marquet, J.; Cayon, E.; Martin, X.; Casado, F.; Gallardo, I. *J. Org. Chem.* 60, 12, 1995, 3814-3825に記載されている。

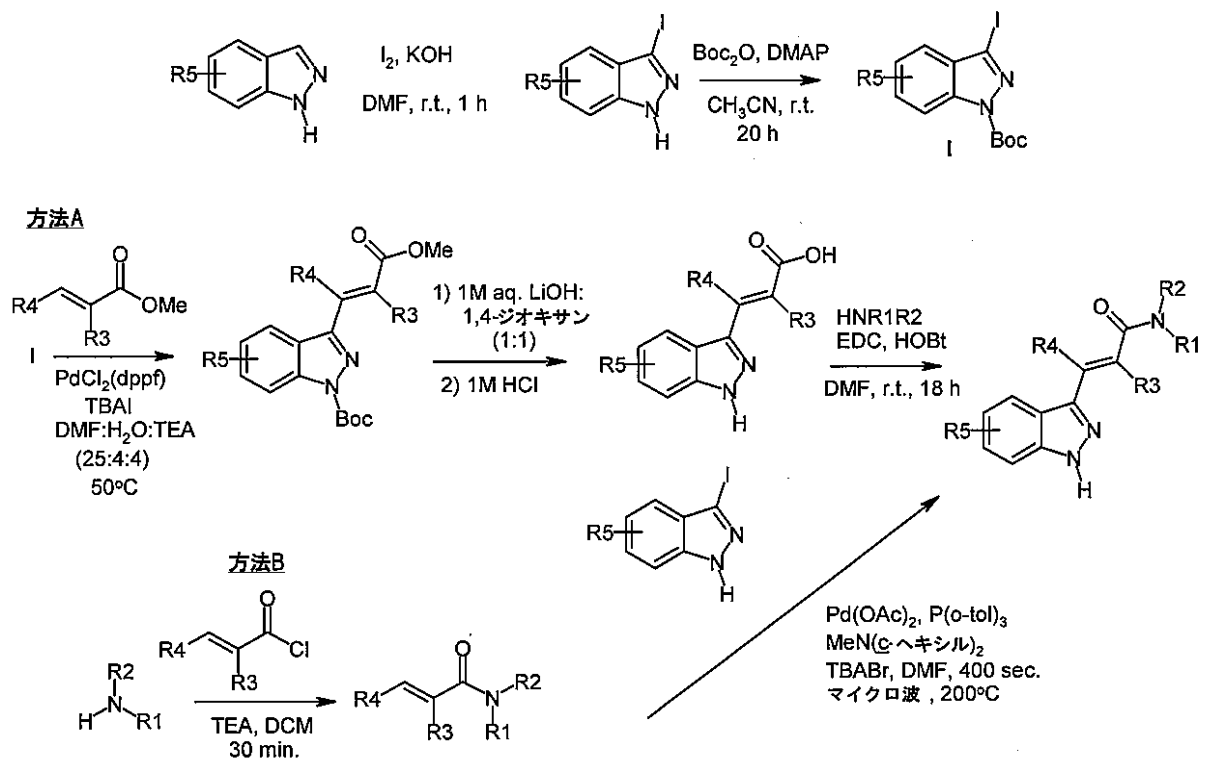
10

【0127】

スキーム3は、式Iで示されるインダゾリルアクリルアミド誘導体を調製するための合成スキームを示している。ここで、 R^6 および R^7 は先に定義したとおりである。

【化2】

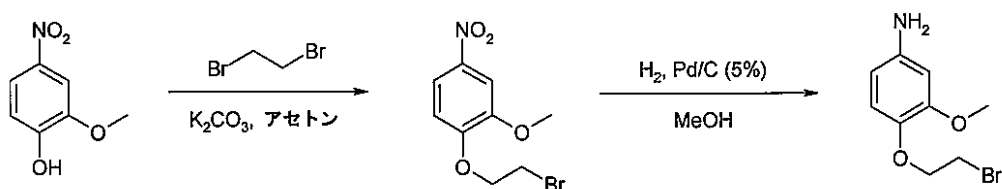
(スキーム1)



40

【化3】

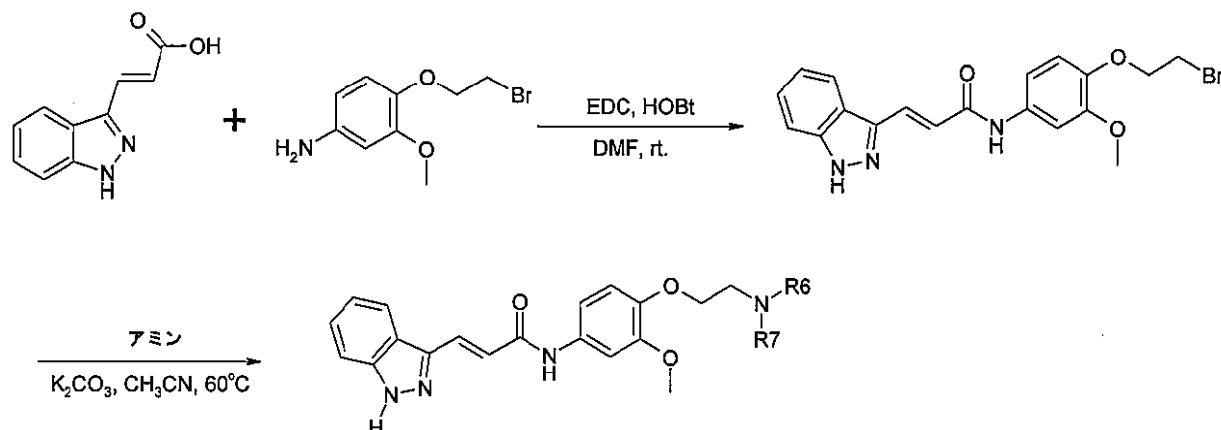
(スキーム2)



50

【化4】

(スキーム3)



10

【0128】

次に、本発明の特定の実施形態について具体的に説明するが、これらは単なる例示にすぎない。例示された化合物について与えられた物理的データは、それらの化合物の帰属構造と一致する。

20

【実施例】

【0129】

これらのプロセス、スキーム、および実施例で用いられる記号および規約は、本明細書中で使用する場合、現代の科学文献、たとえば、the Journal of the American Chemical Societyまたはthe Journal of Biological Chemistryで用いられているものと一致する。一般的には、標準的な一文字略号または三文字略号を用いてアミノ酸残基を記述し、とくに記載がないかぎり、これらのアミノ酸残基はL-配置をとるものとする。とくに記載がないかぎり、出発物質はすべて、供給業者から入手し、さらなる精製を行うことなく使用した。とくに、実施例中でおよび明細書全体にわたり、次の略号を用いることがある。

30

【0130】

g(グラム); mg(ミリグラム);
 L(リットル); mL(ミリリットル);
 μL(マイクロリットル); psi(ポンド毎平方インチ);
 M(モル); mM(ミリモル);
 i. v.(静脈内); Hz(ヘルツ);
 MHz(メガヘルツ); mol(モル);
 mmol(ミリモル); rt(室温);
 min(分); h(時間);
 mp(融点); TLC(薄層クロマトグラフィー);
 Tr(保持時間); RP(逆相);
 MeOH(メタノール); i-PrOH(イソプロパノール);
 TEA(トリエチルアミン); TFA(トリフルオロ酢酸);
 TFAA(無水トリフルオロ酢酸); THF(テトラヒドロフラン);
 DMSO(ジメチルスルホキシド); AcOEt(エチルアセテート);
 DME(1,2-ジメトキシエタン); DCM(ジクロロメタン);
 DCE(ジクロロエタン); DMF(N,N-ジメチルホルムアミド);
 DMPU(N,N'-ジメチルプロピレンウレア); CDI(1,1-カルボニルジイミダゾール);
 IBCF(イソブチルクロロホルメート); HOAc(酢酸);
 HOSu(N-ヒドロキシスクシンイミド); HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール);
 mCPBA(メタ-クロロ過安息香酸);

40

50

EDC(1-[3-ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩);
 BOC(tert-ブチルオキシカルボニル); Fmoc(9-フルオレニルメトキシカルボニル);
 DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド); CBZ(ベンジルオキシカルボニル);
 Ac(アセチル); atm(気圧);
 TMSE(2-(トリメチルシリル)エチル); TMS(トリメチルシリル);
 TIPS(トリイソプロピルシリル); TBS(t-ブチルジメチルシリル);
 DMAP(4-ジメチルアミノピリジン); BSA(ウシ血清アルブミン);
 ATP(アデノシン三リン酸); HRP(ホースラディッシュペルオキシダーゼ);
 DMEM(Dulbecco改変Eagle培地);
 HPLC(高圧液体クロマトグラフィー);
 BOP(ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド);
 TBAF(テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド);
 HBTU(0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフル
 オロホスフェート);
 HEPES(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸);
 DPPA(ジフェニルホスホリルアジド);
 fHNO₃(発煙HNO₃); および
 EDTA(エチレンジアミン四酢酸)。

10

【0131】

エーテルが言及される場合はいずれも、ジエチルエーテルが対象となり、ブラインは、
 NaClの飽和水溶液を意味する。とくに指示がないかぎり、温度はすべて(摂氏度)単位で
 表される。反応はすべて、とくに記載がないかぎり、不活性雰囲気下、室温で行われる。

20

【0132】

¹H NMRスペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400装置、Br
 ucker AVANCE-400、またはGeneral Electric QE-300を用いて記録された。化学シフトは
 、百万分率(ppm、単位)で表される。結合定数は、ヘルツ(Hz)単位である。分裂パター
 ンは、見掛けの多重度を記述し、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、quint(
 五重線)、m(多重線)、br(広幅)と記される。

【0133】

HPLCは、次の条件でGilson HPLCシステムまたはShimazu HPLCシステムを用いて記録さ
 れた。カラム: 5μm Phenomenex Luna C-18で充填された50×4.6mm(id)ステンレス鋼; 流
 量: 2.0mL/min; 移動相: A相=50mMアンモニウムアセテート(pH7.4), B相=アセトニトリル
 , 0-0.5min(A:100%, B:0%), 0.5-3.0min(A:100-0%, B:0-100%), 3.0-3.5min(A:0%, B:100
 %), 3.5-3.7min(A:0-100%, B:100-0%), 3.7-4.5min(A:100%, B:0%); 検出: UV 254nm; 注
 入体積: 3μL。

30

【0134】

低分解能質量スペクトル(MS)は、JOEL JMS-AX505HAスペクトロメーター、JOEL SX-102
 スペクトロメーター、またはSCIEX-APIiiiスペクトロメーターを用いて記録され; LC-MS
 は、マイクロ質量2MDおよびWaters 2690を用いて記録され; 高分解能MSは、JOEL SX-102A
 スペクトロメーターを用いて取得された。質量スペクトルはすべて、エレクトロスプレー
 イオン化(ESI)法、化学イオン化(CI)法、電子衝撃(EI)法、または高速原子衝撃(FAB)法に
 より測定された。赤外(IR)スペクトルは、1-mm NaClセルを用いてNicolet 510 FT-IRスペ
 クトロメーターにより取得された。反応のほとんどは、UV光、5%エタノール性リンモリブ
 デン酸溶液、または5%エタノール性p-アニスアルデヒド溶液で視覚化される0.25 mm E. M
 erckシリカゲルプレート(60F-254)を用いて薄層クロマトグラフィーによりモニターされ
 た。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(230-400メッシュ, Merck)を用
 いて行われた。

40

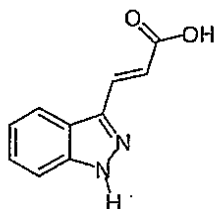
【0135】

(中間体例1)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペン酸

50

【化5】



【0136】

メチル(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペノエート(スキーム1の方法A参照 - 0.500g, 1.65mmol)を磁気攪拌しながら1,4-ジオキサン(5.5mL)に溶解させた。次に、1M aq.水酸化リチウム(5.5mL)を溶液に添加し、反応系を周囲温度で4時間攪拌した。次に、1M aq.塩酸(11mL)を反応系に添加し、攪拌を20分間継続させた。固体を吸引濾過により捕集し、乾燥させ、白色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペン酸(0.218g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.62 (br s, 1H), 12.47 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H)。MS m/z 187 (M-1)。

10

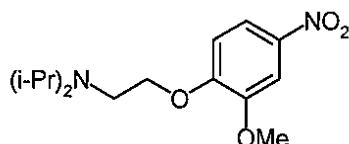
【0137】

(中間体例2)

N,N-ジイソプロピル-N-[2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル]アミン

20

【化6】



【0138】

アセトン(50mL)中の4-ニトログアヤコール(3.63g, 21.5mmol)の磁気攪拌溶液にN-(2-クロロエチル)-N,N-ジイソプロピルアミン塩酸塩(4.73g, 23.6mmol)を添加し、次に、炭酸カリウム(6.25g, 45.2mmol)を添加した。反応系を一晩にわたり周囲温度で18時間攪拌した。反応系を水(100mL)中に注ぎ、混合物をジエチルエーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(50mL)、飽和ブライン(50mL)で洗浄し、次に、3時間乾燥した(MgSO₄)。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固させ、蠟状黄色固体のN,N-ジイソプロピル-N-[2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-エチル]アミン(5.37g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.86 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 0.96 (d, 12H)。MS m/z 297 (M+1)。

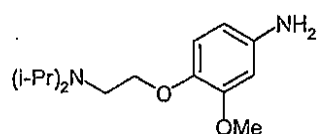
30

【0139】

(中間体例3)

N-[2-(4-アミノ-2-メトキシフェノキシ)エチル]-N,N-ジイソプロピルアミン

【化7】



40

【0140】

エタノール(100mL)中のN,N-ジイソプロピル-N-[2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル]アミン(中間体例2 - 5.36g, 18.1mmol)の溶液に窒素のブランケット下で水(5mL)中の10%パラジウム担持カーボン(1.07g)のスラリーを添加した。水素充填バルーンを反応フラスコに接続し、一晩かけて反応系を18時間磁気攪拌した。反応混合物をセライトに通し

50

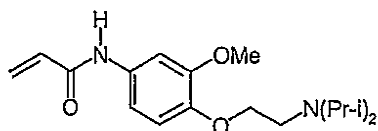
て濾過し、パッドをエタノールですすいだ。合わせた濾液を濃縮乾固させ、暗色油としてN-[2-(4-アミノ-2-メトキシ-フェノキシ)エチル]-N,N-ジイソプロピルアミン(4.65g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 6.59 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 0.93 (d, 12H)。MS m/z 267 (M+1)。

【0141】

(中間体例4)

N-{4-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル}アクリルアミド

【化8】



10

【0142】

ジクロロメタン(2.0mL)中のN-[2-(4-アミノ-2-メトキシフェノキシ)エチル]-N,N-ジイソプロピルアミン(中間体例3 - 0.286g, 1.07mmol)の溶液に0 でジクロロメタン(1.0mL)中のアクリロイルクロリド(87.2μL, 1.07mmol)の溶液を滴下した。氷浴を除去し、反応系を周囲温度で2時間攪拌した。反応系をジクロロメタン(15mL)で希釈し、水(3mL)を攪拌しながら添加した。相を分離し、有機層を飽和ブライン(3mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。混合物を濾過、濾液を減圧下で濃縮させ、暗色油としてN-{4-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル}アクリルアミド(0.266g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.98 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 0.95 (d, 12H)。MS m/z 321 (M+1)。

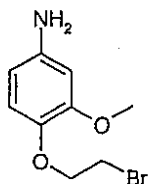
20

【0143】

(中間体例5)

4-(2-ブロモエトキシ)-3-メトキシアニリン

【化9】



30

【0144】

水素充填バルーンを用いて1.5時間かけて、300ml MeOH中の1-(2-ブロモエトキシ)-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(2.35g, 8.5mmol)および0.30gの5% Pd/Cの混合物を、室温で水素化した。反応をTLCでモニターした。反応が終了した後、混合物を濾過し、濾液を室温でエバポレートし、褐色油として4-(2-ブロモエトキシ)-3-メトキシアニリン(1.95g)を得た。この化合物は、室温保存時、安定ではなかったため、直ちに次の反応に使用した。¹H NMR (CDCl₃): 6.78 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (t, 2H)。MS m/z 246 (M+1)。

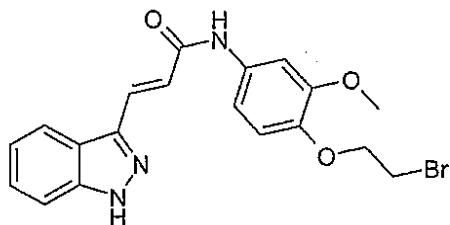
40

【0145】

(中間体例6)

(2E)-N-[4-(2-ブロモエトキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化10】



【0146】

30ml DMF中の(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペン酸(中間体例1 - 1.60g, 8.5mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)(1.65g, 8.60mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(1.16g, 8.6mmol)の磁気攪拌溶液に、30ml DMF中の4-(2-プロモエトキシ)-3-メトキシアニリン(中間体例5 - 2.11g, 8.6mmol)の溶液を添加した。反応系を室温で一晩攪拌した後、400mlの水を反応混合物に添加した。褐色沈殿を濾過し、ヘキサン/エーテル(1:1)で洗浄し、褐色固体として(2E)-N-[4-(2-プロモエトキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド2.2gを得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.5 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (t, 2H)。MS m/z 416 (M+1)。

10

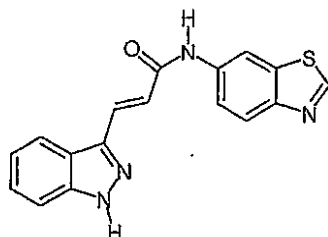
20

【0147】

(実施例1)

(2E)-N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化11】



30

【0148】

ゴムライニング付きアルミニウムセプタムキャップを備えた0.5~2mL円錐状反応バイアル内の1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン(23.9mg, 0.159mmol)に、ジクロロメタン(1.0mL)中のアクリロイルクロリド(12.9μL, 0.159mmol)の溶液を添加した。トリエチルアミン(22.2μL, 0.159mmol)を反応混合物に添加し、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固させ、残渣をジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させた。3-ヨードインダゾール(35.4mg, 0.145mmol)、酢酸パラジウム(II)(1.4mg, 0.0058mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(4.4mg, 0.014mmol)、テトラブチルアンモニウムプロミド(46.7mg, 0.145mmol)、N-メチルジシクロヘキシルアミン(37.3μL, 0.174mmol)、およびジメチルホルムアミド(2.0mL)を含有するストック溶液を、残渣に添加した。Personal Chemistry SmithSynthesizer(登録商標)を用いて密閉反応バイアルを200 で400秒間マイクロ波処理した。冷却後、反応バイアルキャップを取り外し、反応混合物にシリカゲル60(40~63μ; 1.5g)を添加した。Savant Speed-vac Plusを用いて高真空下で18時間加熱することにより、揮発性物質を除去した。前吸着シリカゲルを固体充填カートリッジ(ISC0)に詰め込み、8分間にわたりEtOAc:ヘキサン(50:50)からEtOAc(100%)へのグラジエント溶出を行うことによりプレパックRedi-sepシリカゲルカラム(4.2g; ISC0)上に溶出させ、続いて、EtOAcで5分間溶出させた。生成物を含有する適切な画分(LC-MS分析に基づく)を合わせて濃縮乾固

40

50

させた。エーテル/ヘキサン(0.5mL/0.5mL)で残渣を粉碎し、濾過により固体を捕集し、真空下で2時間60 で乾燥させ、ベージュ色固体として(2E)-N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(23mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆):

13.56 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (d, 1H)。MS m/z 321 (M+1)。

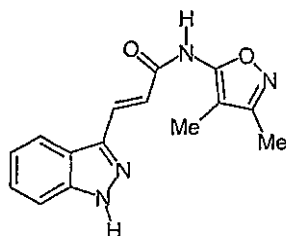
【0149】

(実施例2)

(2E)-N-(3,4-ジメチル-5-イソキサゾリル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

10

【化12】



【0150】

20

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、3,4-ジメチル-5-イソキサゾールアミン(17.8mg, 0.159mmol)から、明るい琥珀色の半固体として(2E)-N-(3,4-ジメチル-5-イソキサゾリル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(8.6mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.58 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。MS m/z 283 (M+1)。

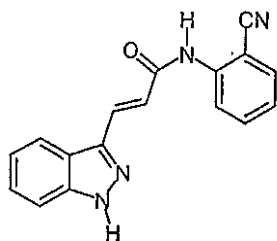
【0151】

(実施例3)

(2E)-N-(2-シアノフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

30

【化13】



【0152】

40

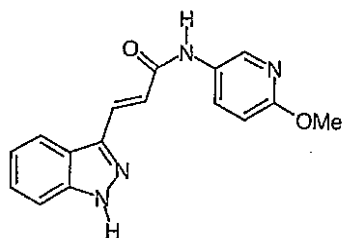
実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、2-アミノベンゾニトリル(18.8mg, 0.159mmol)から、淡黄色固体として(2E)-N-(2-シアノフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(13mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.59 (br s, 1H), 10.43 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H)。MS m/z 289 (M+1)。

【0153】

(実施例4)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-2-プロペンアミド

【化 1 4】



【 0 1 5 4】

10

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、6-メトキシ-3-ピリジンアミン(19.7mg, 0.159mmol)から、錆褐色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-2-プロペンアミド(8.7mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.51 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.81 (s, 3H)。MS m/z 295 (M+1)。

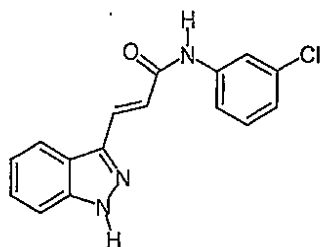
【 0 1 5 5】

(実施例5)

(2E)-N-(3-クロロフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化 1 5】

20



【 0 1 5 6】

実施例1およびスキーム1の方法B,1に記載の手順を利用して、3-クロロアニリン(20.3mg, 0.159mmol)から、灰白色固体として(2E)-N-(3-クロロフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(9.0mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.57 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H)。MS m/z 298 (M+1)。

30

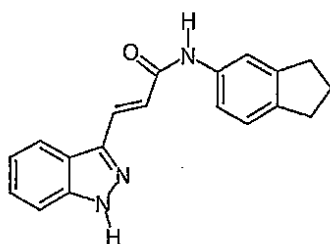
【 0 1 5 7】

(実施例6)

(2E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化 1 6】

40



【 0 1 5 8】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-

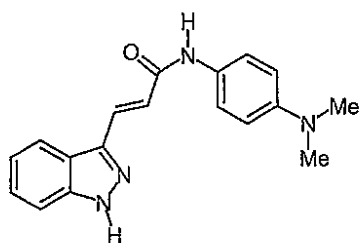
50

5-イルアミン (21.2mg, 0.159mmol) から、淡いベージュ色の固体として (2E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド (15mg) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.50 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.02 (m, 2H)。MS m/z 304 (M+1)。

【0159】

(実施例7)

(2E)-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド
【化17】



10

【0160】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、N¹,N¹-ジメチル-1,4-ベンゼンジアミン (21.7mg, 0.159mmol) から、暗褐色固体として (2E)-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド (1.8mg) を得た。MS m/z 307 (M+1)。

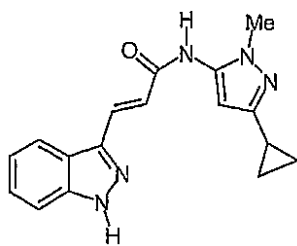
20

【0161】

(実施例8)

(2E)-N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化18】



30

【0162】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミン (21.8mg, 0.159mmol) から、明るい琥珀色の半固体として (2E)-N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド (19mg) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.54 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 0.79 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。MS m/z 308 (M+1)。

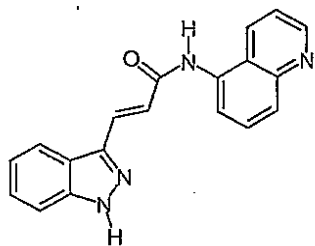
40

【0163】

(実施例9)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(5-キノリニル)-2-プロペンアミド

【化19】



【0164】

10

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、5-キノリンアミン (22.9mg, 0.159mmol) から、明褐色固体として (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(5-キノリニル)-2-プロペンアミド (4.9mg) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.56 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.63 (2 x dd, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H)。MS m/z 315 (M+1)。

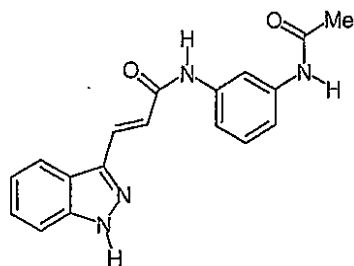
【0165】

(実施例10)

(2E)-N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化20】

20



【0166】

30

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、N-(3-アミノフェニル)アセトアミド (23.9mg, 0.159mmol) から、オークル色固体として (2E)-N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド (9.1mg) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.53 (br s, 1H), 10.25 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 2.05 (s, 3H)。MS m/z 321 (M+1)。

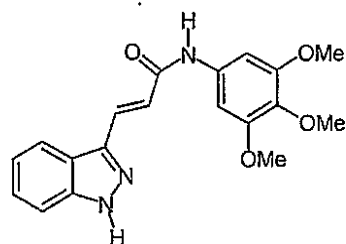
【0167】

(実施例11)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペンアミド

【化21】

40



【0168】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、3,4,5-トリメトキシアニリン (29.1mg, 0.159mmol) から、ベージュ色固体として (2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-

50

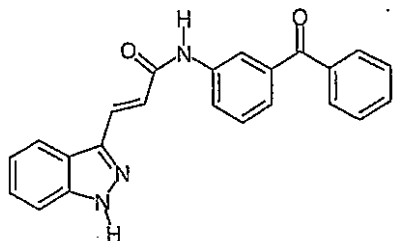
-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペンアミド(21mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.53 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.64 (s, 3H)。MS m/z 354 (M+1)。

【0169】

(実施例12)

(2E)-N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化22】



10

【0170】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、(3-アミノフェニル)(フェニル)メタノン(31.4mg, 0.159mmol)から、黄褐色固体として(2E)-N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(15mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.55 (br s, 1H), 10.50 (br s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H)。MS m/z 368 (M+1)。

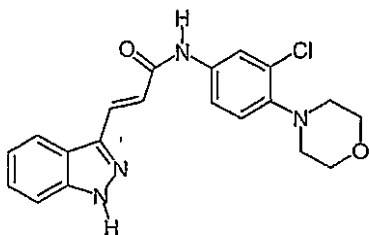
20

【0171】

(実施例13)

(2E)-N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化23】



30

【0172】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、3-クロロ-4-(4-モルホリニル)アニリン(33.8mg, 0.159mmol)から、ベージュ色固体として(2E)-N-[3-クロロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(17mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.54 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.94 (m, 4H)。MS m/z 383 (M+1)。

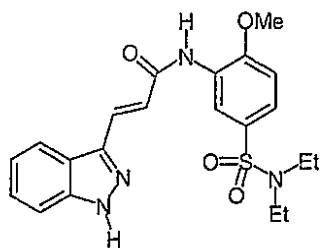
40

【0173】

(実施例14)

(2E)-N-{5-[(ジエチルアミノ)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化 2 4】



【 0 1 7 4】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、3-アミノ-N,N-ジエチル-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド(41.1mg, 0.159mmol)から、明るい琥珀色の油として(2E)-N-{{5-[(ジエチルアミノ)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(32mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.51 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 1.04 (m, 6H)。MS m/z 429 (M+1)。

10

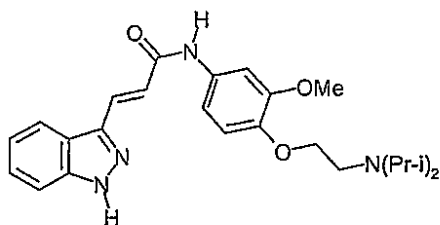
【 0 1 7 5】

(実施例15)

(2E)-N-{{4-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

20

【化 2 5】



【 0 1 7 6】

ジメチルホルムアミド(18mL)中の(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペン酸(中間体例1 - 0.200 g, 1.06mmol)の溶液に、ポリマー担持カルボジイミド樹脂(1.85g, 1.77 mmol; 負荷量=0.96mmol/g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.180g, 1.33mmol)を添加した。30分間攪拌した後、ジメチルホルムアミド(2mL)中のN-[2-(4-アミノ-2-メトキシフェノキシ)エチル]-N,N-ジイソプロピルアミン(中間実施例3 - 0.236g, 0.886mmol)の溶液を反応混合物に添加し、64時間攪拌した。反応混合物を濾過して樹脂を除去し、樹脂をジメチルホルムアミド(10mL)で洗浄した。合わせた濾液をMP-カーボネート樹脂(1.50g, 4.29mmol; 負荷量=2.86mmol/g)で処理し、混合物を18時間攪拌した。反応混合物を濾過して樹脂を除去し、樹脂をジメチルホルムアミド(5mL)で洗浄した。合わせた濾液を暗色油になるまで濃縮した。油をエチルアセテート(5mL)に溶解させ、溶液をRedi-sepシリカゲルカートリッジ(35g; ISCO)に適用し、カラムからエチルアセテートで溶出させ、次にメタノール:エチルアセテート(10:90)で溶出させた。生成物を含む画分を合わせて減圧下で濃縮乾固させた。得られた半固体をヘキサン:エーテル(75mL:5mL)で処理し、混合物を激しく64時間磁気攪拌した。固体を濾過により捕集し、エーテル(1~2 mL)ですすぎ、次に乾燥させ、淡黄色固体として(2E)-N-{{4-[2-(ジイソプロピル-アミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(0.093g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.49 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 0.96 (d, 12H)。MS m/z 437 (M+1)。

30

40

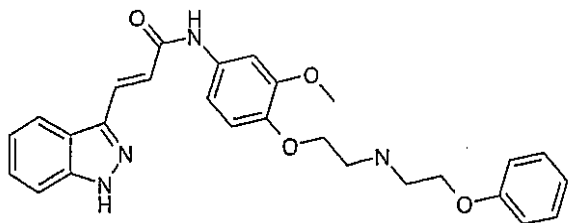
50

【0177】

(実施例16)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-フェノキシエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド

【化26】



10

【0178】

アセトニトリル(2.0mL)中の(2E)-N-[4-(2-ブロモエトキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(中間体例6 - 40mg, 0.10mmol)の磁気攪拌溶液に、2-フェノキシエタンアミン(28mg, 0.20mmol)および炭酸カリウム(53mg, 0.40mmol)を添加した。反応混合物を60℃で一晩加熱した。反応系を冷却させた後、混合物をセライトパッドに通して濾過した。溶媒を蒸発させた。クロマトグラフィー(エチルアセテート中の10%メタノール)により残渣を精製し、黄色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-フェノキシエチル)-アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド(15mg)を得た。¹H NMR (CD3OD): 8.09 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 7.01-6.93 (m, 4H), 4.15 (2t, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (2t, 4H)。MS m/z 473 (M+1)。

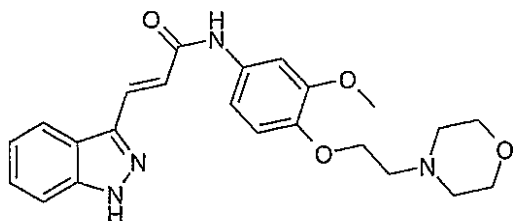
20

【0179】

(実施例17)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-{3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-2-プロペンアミド

【化27】



30

【0180】

実施例16ならびにスキーム2および3の手順を利用して、モルホリン(17mg, 0.20mmol)から、黄色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-{3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-2-プロペンアミド(20mg)を得た。¹H NMR (CD3OD): 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.61 (m, 4H)。MS m/z 423 (M+1)。

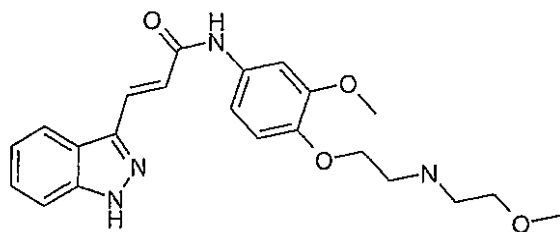
40

【0181】

(実施例18)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-メトキシエチル)アミノ]-エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド

【化28】



【0182】

10

実施例16ならびにスキーム2および3の手順を利用して、2-メトキシエタンアミン(15mg, 0.20mmol)から、黄色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[(2-メトキシエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド(13mg)を得た。¹H NMR (CD3OD): 8.09 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.87 (t, 2H)。MS m/z 411 (M+1)。

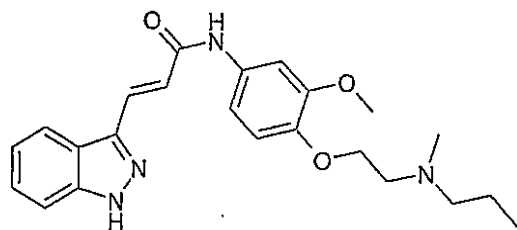
【0183】

(実施例19)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[メチル(プロピル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド

20

【化29】



【0184】

30

実施例16ならびにスキーム2および3の手順を利用して、N-メチル-N-プロピルアミン(15mg, 0.20mmol)から、黄色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-メトキシ-4-{2-[メチル(プロピル)アミノ]エトキシ}フェニル)-2-プロペンアミド(25mg)を得た。¹H NMR (CD3OD): 8.10 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.63 (q, 2H), 0.98 (t, 3H)。MS m/z 409 (M+1)。

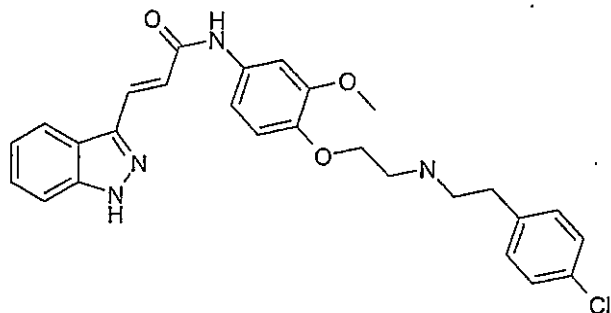
【0185】

(実施例20)

(2E)-N-[4-(2-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ}エトキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

40

【化30】



10

【0186】

実施例16ならびにスキーム2および3の手順を利用して、2-(4-クロロフェニル)エタニン(31mg, 0.20mmol)から、黄色固体として(2E)-N-[4-(2-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ}エトキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(17mg)を得た。¹H NMR (CD30D): 8.09 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.33-7.15 (m, 7H), 6.94 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.04 (t, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.85 (d, 2H)。MS m/z 491 (M+1)。

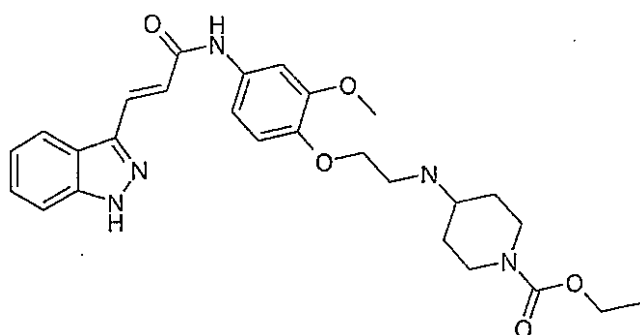
【0187】

(実施例21)

エチル4-{{2-(4-{{[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペノイル]アミノ}-2-メトキシフェノキシ]エチル]アミノ}-1-ピペリジンカルボキシレート

20

【化31】



30

【0188】

実施例16ならびにスキーム2および3の手順を利用して、エチル4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレート(35mg, 0.20mmol)から、黄色固体としてエチル4-{{2-(4-{{[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペノイル]アミノ}-2-メトキシフェノキシ]エチル]アミノ}-1-ピペリジンカルボキシレート(23mg)を得た。¹H NMR (CD30D): 8.09 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.18 (2d, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.92 (bs, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.04 (bs, 2H), 2.88-2.82 (m, 3H), 1.97 (d, 2H), 1.28 (bs, 5H)。MS m/z 508 (M+1)。

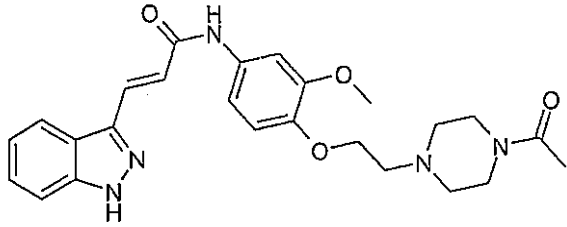
40

【0189】

(実施例22)

(2E)-N-{{4-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド

【化32】



【0190】

10

実施例16ならびにスキーム2および3の手順を利用して、1-アセチルピペラジン(26mg, 0.20mmol)から、黄色固体として(2E)-N-{4-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-3-(1H-インダゾール-3-イル)-2-プロペンアミド(32mg)を得た。¹H NMR (CD3OD): 8.10 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.71-2.61 (m, 4H), 2.13(s, 3H)。MS m/z 464 (M+1)。

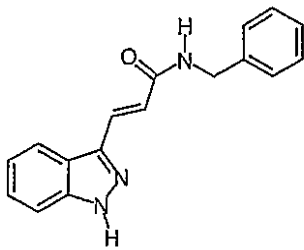
【0191】

(実施例23)

(2E)-N-ベンジル-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド

20

【化33】



【0192】

30

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、ベンジルアミン(61.5mg, 0.574mmol)から、白色固体として(2E)-N-ベンジル-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド(30mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.43 (s, 1H) 8.64 (t, J=5.86 Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.69 (d, J=16.11 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.42 Hz, 1H) 7.41 (m, 1H) 7.34 (m, 4H) 7.25 (m, 2H) 7.07 (d, J=16.11 Hz, 1H) 4.43 (d, J=5.86 Hz, 2H)。MS m/z 278 (M+1)。

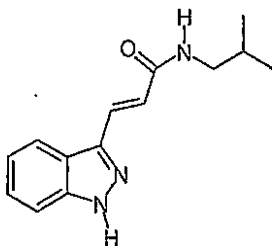
【0193】

(実施例24)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-イソブチルプロプ-2-エンアミド

【化34】

40



【0194】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、イソブチルアミン(41.9mg,

50

0.574mmol)から、白色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-イソブチルプロブ-2-エンアミド(20mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.40 (s, 1 H) 8.13 (t, J=5.58 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=16.11 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=16.30 Hz, 1 H) 3.04 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 1.75 (m, 1 H) 0.89 (d, J=6.59 Hz, 6 H)。MS m/z 244 (M+1)。

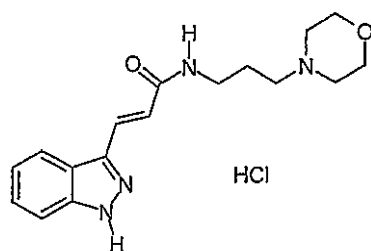
【0195】

(実施例25)

(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)プロブ-2-エンアミド塩酸塩

10

【化35】



【0196】

20

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して(ただし、クロマトグラフィーの後で濃HClを添加して塩酸塩を生成させた)、N-(3-アミノプロピル)モルホリン(82.7mg, 0.574mmol)から、黄褐色固体として(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-プロブ-2-エンアミドHCl(34mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.44 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.04 (d, J=6.22 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=14.10 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 7.41 7.24 (s, 1 H) (s, 1 H) 7.03 (d, J=17.03 Hz, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 3.36 (m, 3 H) 3.08 (m, 4 H) 1.94 (s, 2 H)。MS m/z 315 (M+1)。

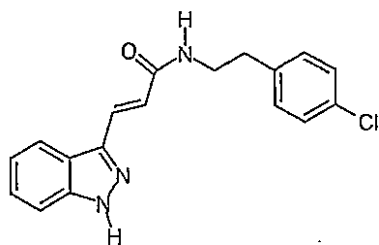
【0197】

(実施例26)

30

(2E)-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロブ-2-エンアミド

【化36】



40

【0198】

実施例1およびスキーム1の方法Bに記載の方法を利用して、2-(4-クロロフェニル)エチルアミン(89.3mg, 0.874mmol)から、黄褐色固体として(2E)-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロブ-2-エンアミド(16mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.41 (s, 1 H) 8.22 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=16.11 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 7.41 (m, 1 H) 7.28 (d, J=8.42 Hz, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 6.97 (d, J=16.11 Hz, 1 H) 3.44 (m, 2 H) 2.79 (t, J=7.05 Hz, 2 H)。MS m/z 326 (M+1)。

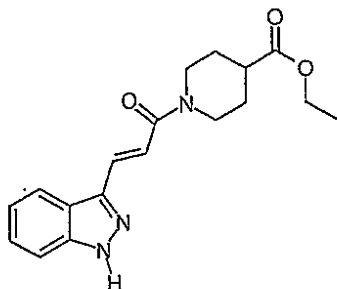
【0199】

50

(実施例27)

エチル1-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]ピペリジン-4-カルボキシレート

【化37】



10

【0200】

5mLのDMF中の(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エン酸(スキーム1の方法A参照 - 0.075g, 0.40mmol)、PS-カルボジイミド(0.83g, 0.80mmol)、HOBT(0.081g, 0.60mmol)、およびエチルピペリジン-4-カルボキシレート(0.052g, 0.33mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。MP-カーボネート(0.687g, 2.19mmol)を添加し、混合物をさらに3時間攪拌した。混合物を濾過し、DMFを真空中で除去した。ジエチルエーテル(15mL)を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。真空濾過により固体を捕集し、空気乾燥させ、白色固体としてエチル1-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]ピペリジン-4-カルボキシレート(0.060g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.47 (s, 1 H) 8.14 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=15.53 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.41 (m, 1 H) 7.33 (d, J=15.67 Hz, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 4.26 (d, J=44.39 Hz, 1 H) 4.07 (q, J=7.18 Hz, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 2.88 (m, 1 H) 2.64 (m, 1 H) 1.90 (m, 2 H) 1.52 (m, 2 H) 1.18 (t, J=7.10 Hz, 3 H)。MS m/z 328 (M+1)。

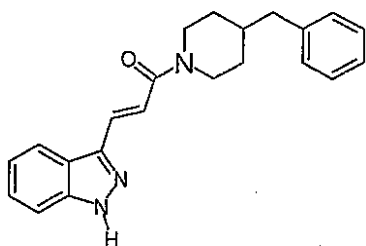
20

【0201】

(実施例28)

3-[(1E)-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロプ-1-エニル]-1H-インダゾール

【化38】



30

【0202】

実施例27およびスキーム1の方法Aの手順を利用して、4-ベンジルピペリジン(58mg, 0.33mmol)から、白色固体として3-[(1E)-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロプ-1-エニル]-1H-インダゾール(62mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.42 (s, 1 H) 8.11 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=15.67 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 7.32 (d, J=15.38 Hz, 1 H) 7.21 (m, 6 H) 4.48 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 4.22 (d, J=12.16 Hz, 1 H) 3.05 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 2.53 (d, J=7.18 Hz, 2 H) 1.80 (s, 1 H) 1.64 (d, J=12.45 Hz, 2 H) 1.11 (m, 2 H)。MS m/z 346 (M+1)。

40

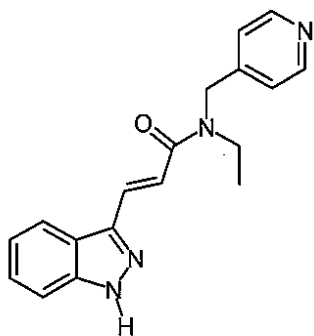
【0203】

(実施例29)

(2E)-N-エチル-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)プロプ-2-エンアミド

50

【化39】



10

【0204】

実施例27およびスキーム1の方法Aの手順を利用して、N-エチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)アミン(45mg, 0.33mmol)から、黄褐色固体として(2E)-N-エチル-3-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロプ-2-エンアミド(48mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.45 (m, 1 H) 8.53 (m, 2 H) 7.86 (m, 2 H) 7.57 (m, 1 H) 7.40 (m, 2 H) 7.27 (m, 2 H) 7.10 (m, 1 H) 4.78 (m, 2 H) 3.56 (m, 2 H) 1.15 (m, 3 H)。MS m/z 307 (M+1)。

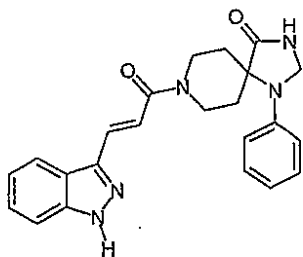
【0205】

20

(実施例30)

8-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン

【化40】



30

【0206】

実施例27およびスキーム1の方法Aの手順を利用して、1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン(76mg, 0.33mmol)が、白色固体として8-[(2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン(81mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.46 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 8.16 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=15.67 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.42 (m, 2 H) 7.21 (m, 3 H) 6.73 (m, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 4.46 (d, J=11.28 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=10.25 Hz, 1 H) 3.85 (m, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 2.44 (s, 2 H) 1.76 (s, 2 H)。MS m/z 402 (M+1)。

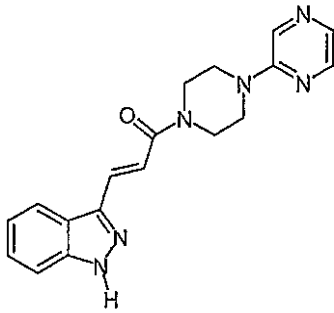
40

【0207】

(実施例31)

3-[(1E)-3-オキソ-3-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロプ-1-エニル]-1H-インダゾール

【化 4 1】



10

【 0 2 0 8 】

実施例27およびスキーム1の方法Aに記載の手順を利用して、2-ピペラジン-1-イルピラジン(54mg, 0.33mmol)から、白色固体として3-[(1E)-3-オキソ-3-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロプ-1-エニル]-1H-インダゾール(74mg)を得た。1H NMR (DMSO-d₆)

13.48 (s, 1 H) 8.35 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=2.64, 1.46 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=15.67 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.42 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 3.86 (s, 2 H) 3.70 (m, 6 H)。MS m/z 335 (M+1)。

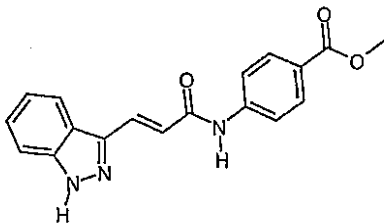
【 0 2 0 9 】

(実施例32)

メチル4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート

【化 4 2】

20



30

【 0 2 1 0 】

CH₂Cl₂ (50mL)中のアクリロイルクロリド(2.38g, 26.3mmol)の溶液をメチル4-アミノベンゾエート(3.98g, 26.3mmol)およびトリエチルアミン(3.67mL, 26.3mmol)で処理し、周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をDMF(60mL)に溶解させた。この溶液に、N-Boc-3-ヨードインダゾール(5.16g, 15mmol)、トリエチルアミン(6.3mL, 45mmol)、Pd(OAc)₂(101mg, 0.45mmol)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン(411mg, 1.35mmol)を添加し、混合物を100 °Cで18時間加熱した。反応混合物を冷却させ、EtOAc(200mL)とH₂O(200mL)との間で分配させた。有機層を0.1N HCl(150mL)およびブライン(150mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、褐色油を得た。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけて50:50 EtOAc:ヘキサンで溶出させることにより精製し、黄褐色固体(2.33g)としてメチル4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエートを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.58 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.90 (m, 5H), 7.62 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.45 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.3 (m, 2H), 3.83 (s, 3H)。MS m/z 322 (M+1)。

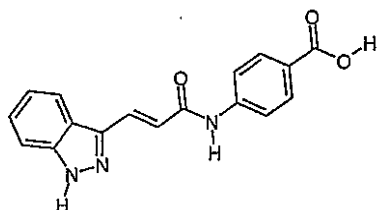
40

【 0 2 1 1 】

(実施例33)

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸

【化 4 3】



【 0 2 1 2 】

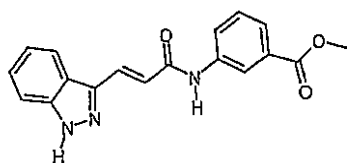
ジオキササン(20mL)中のメチル4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート(実施例32 - 2.1g, 6.5mmol)の溶液を、1N水性水酸化リチウム(19.5mL, 19.5mmol)で処理し、周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を2N HClで酸性にした。得られた沈殿を濾過により捕集し、Et₂Oで洗浄し、乾燥させ、灰白色固体(1.98g)として4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.50 (broad NH), 10.61 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.85 (m, 5H), 7.62 (m, 1H), 7.45 (t, 1H, J=7 Hz), 7.28 (m, 2H), 4.00 (broad OH)。

【 0 2 1 3 】

(実施例34)

メチル3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート

【化 4 4】



【 0 2 1 4 】

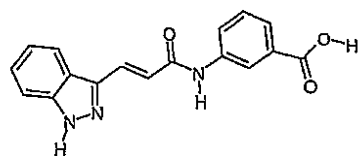
実施例32およびスキーム1の方法Bに記載の手順を利用して、メチル3-アミノベンゾエート(3.98g, 26.3mmol)から、メチル3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエートを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.56 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8 Hz), 7.97 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.85 (d, 1H, J=15.9 Hz), 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=16 Hz), 3.88 (s, 3H)。MS m/z 322 (M+1)。

【 0 2 1 5 】

(実施例35)

3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸

【化 4 5】



【 0 2 1 6 】

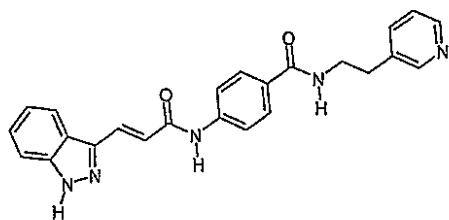
実施例33に記載の手順を利用して、メチル3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)ベンゾエート(実施例34で調製したもの - 2.1g, 6.5mmol)から、灰白色固体(1.88g)として3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.5 (broad NH), 10.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.83 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.64 (t, 2H, J=7.9 Hz), 7.48 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.22 (broad OH)。

【0217】

(実施例36)

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)ベンズアミド

【化46】



10

【0218】

DMF(2mL)中の4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸(実施例33 - 75mg, 0.24mmol)、HOBT(49mg, 0.36mmol)、およびポリマー担持カルボジイミド(Argonaut Technologies, catalogue #800371, 500mg, 0.96mmol/g, 0.48mmol)の溶液を、周囲温度で15分間攪拌し、次に、2-ピリジン-3-イルエチルアミン(24mg, 0.2mmol)を添加した。反応混合物を18時間振盪し、次に、MP-カーボネート(Argonaut Technologies, catalogue #800269, 3.19mmol/gram, 1.1mmol, 345mg)を添加し、反応系をさらに8時間振盪した。反応混合物を濾過して樹脂を除去し、樹脂をEtOAc(2mL)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固させ、残渣をEt₂O(3mL)で処理し、懸濁液を18時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を乾燥させ、灰白色粉末(16mg)として4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.56 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.46 (m, 3H), 8.09 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.81 (m, 4H), 7.64 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, J=8 Hz), 7.30 (m, 4H), 3.51 (q, 2H, J=6 Hz), 2.87 (t, 2H, J=7 Hz)。MS m/z 412 (M+1)。

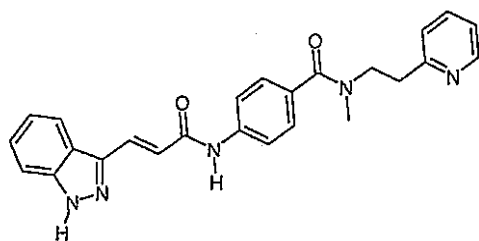
20

【0219】

(実施例37)

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンズアミド

【化47】



30

【0220】

実施例36の手順を利用して、4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸(75mg, 0.24mmol)とN-メチル-2-ピリジン-2-イルエタンアミン(27mg, 0.2mmol)との反応により、灰白色粉末(18mg)として4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.56 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J=8 Hz), 7.83 (d, 1H, J=16 Hz), 7.71 (m, 3H), 7.61 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.25 (m, 5H), 3.7 (m, 3H), 2.97 (m, 4H)。MS m/z 426 (M+1)。

40

【0221】

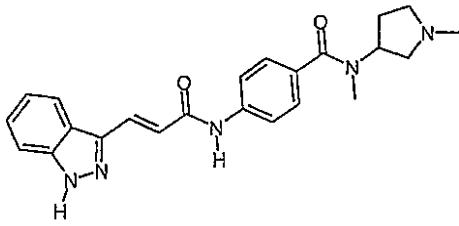
(実施例38)

4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(1-メチ

50

ルピロリジン-3-イル)ベンズアミド

【化48】



【0222】

10

実施例36の手順を利用して、4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸(75mg, 0.24mmol)とN,1-ジメチルピロリジン-3-アミン(23mg, 0.2mmol)との反応により、灰白色粉末(16mg)として4-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.55 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.8 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.32 (m, 5H), 3.36 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.82 (m, 1H)。MS m/z 404 (M+1)。

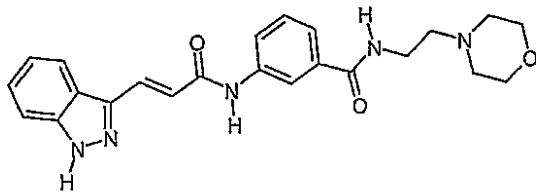
【0223】

(実施例39)

3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド

20

【化49】



【0224】

30

実施例36の手順を利用して、3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)安息香酸(75mg, 0.24mmol)と2-モルホリン-4-イルエタンアミン(26μL, 0.2mmol)との反応により、灰白色粉末(18mg)として3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エノイル)アミノ)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.54 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.39 (t, 1H, J=5.6 Hz), 8.11 (m, 2H), 7.9 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.81 (d, 1H, J=15.9 Hz), 7.61 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.45 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.37 (m, 3H), 2.41 (m, 5H)。MS m/z 420 (M+1)。

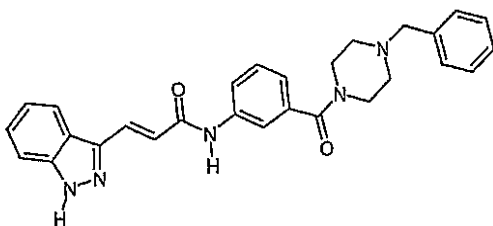
【0225】

(実施例40)

(2E)-N-(3-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル)フェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロプ-2-エンアミド

40

【化50】



【0226】

50

実施例36の手順を利用して、3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エノイル)アミノ)安息香酸(75mg, 0.24mmol)と1-ベンジルピペラジン(35 μ L, 0.2mmol)との反応により、黄褐色粉末(13mg)として(2E)-N-(3-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル)フェニル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エンアミドを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.54 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.81 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 7H), 3.5 (s, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.39 (m, 4H)。MS m/z 466 (M+1)。

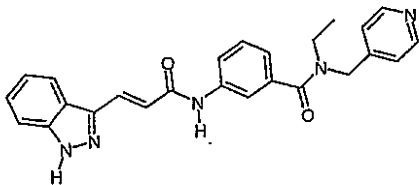
【0227】

(実施例41)

N-エチル-3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エノイル)アミノ)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンズアミド

10

【化51】



【0228】

実施例36に記載の手順を利用して、3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エノイル)アミノ)安息香酸(75mg, 0.24mmol)とN-エチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)アミン(28 μ L, 0.2mmol)との反応により、灰白色粉末(12mg)としてN-エチル-3-(((2E)-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロップ-2-エノイル)アミノ)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.56 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.70 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 4.6 (br s, 2H), 3.39 (q, 2H, J=7 Hz), 1.09 (t, 3H, J=6.9 Hz)。MS m/z 426 (M+1)。

20

【0229】

(生物学的データ)

SGK-1酵素アッセイ(SGK1e) :

バキュロウイルス発現ベクター系から精製された酵素を用いる基質リン酸化アッセイにおいて、血清・グルココルチコイドによりレギュレートされるキナーゼ-1(SGK-1)のプロテインセリン/トレオニンキナーゼ阻害活性に関して、本発明に係る化合物を試験した。SGK-1の細胞内ドメインを発現するように組換えバキュロウイルスを作製した(GenBank寄託番号AAD41091)。ウイルスは、アミノ酸61~431を含む末端切断形のヒト酵素を発現した。セリン422をアスパラギン酸と置き換えて酵素を活性化させ、6個のヒスチジン残基をアミノ末端に付加して精製を容易に行えるようにした。Ni-NTAアガロースアフィニティークロマトグラフィーを用いてタンパク質を精製した。ペプチド基質は、MAPKAPキナーゼ-1/Rskおよびp70 S6キナーゼによりリン酸化されるセリンを取り囲むGSK3中の配列に対応するCrosstide(ピオチン-Ahx-GRPRTSSFAEG-OH)と呼ばれるN末端ピオチン化合物ペプチドであった。

30

40

【0230】

本方法では、ATPからピオチン化Crosstide中のセリン/トレオニン残基上へのリン酸の転移を触媒する単離された酵素の能力を測定する。30 μ Lの最終体積で96ウェルポリスチレン丸底プレート中で反応を行った。反応混合物は、62.5mM HEPES(pH7.4)、10mM MgCl₂、0.1mM EDTA、0.0024% TWEEN 20、および1mM DTT(毎日新たに添加)、10 μ M ATP、0.2 μ Ci [[⁻³³P]ATP/反応、4 μ M Crosstideペプチド基質、および1nM SGK1酵素を含有していた。指定の酵素を添加することにより反応を開始させた。反応を2時間進行させ、次に、50mM EDTAを添加することにより終了させ、記載のごとくシンチレーション近接アッセイ手順(McDonald, O.B., Antonsson, B., Arkinstal, S., Marshall, C.J., and Wood, E.R. (1999) Analytical Biochemistry, 268, 318-329)を用いて定量した。

50

【 0 2 3 1 】

分析対象の化合物を1mMになるようにMe₂S0に溶解させ、96ウェルプレートの11個のカラムを用いてMe₂S0で逐次1対3希釈した。各濃度の1μLをアッセイプレートの対応するウェルに移した。これにより0.56nMから33.3μMまでの最終化合物濃度範囲を形成した。

【 0 2 3 2 】

データ処理式 $100 \times (U1-C2)/(C1-C2)$ を用いて計算される対照基準% vs 化合物の濃度として、用量応答のデータをプロットし、

$$y = (V_{max} \times x) / (K + x)$$

により記述される曲線にあてはめた。ここで、V_{max}は上側漸近値であり、KはIC₅₀である。

10

【 0 2 3 3 】

すべての例示された実施例1~41を記載のアッセイで試験したところ、4.0以上のpIC₅₀を有してSGK-1に対する阻害活性を示した。代表的実施例を表Iに示す。

【 表 1 】

表 I

実施例番号	SGK1e
1	+++
3	+++
12	+++
15	+++
19	+++
24	++
27	++
30	+++
36	+++
41	+++

20

+ = 4.0~5.0 の pIC₅₀; ++ = 5.0~6.0 の pIC₅₀; +++ = > 6.0 の pIC₅₀;

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US04/23680
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/416, 31/428, 31/42, 31/4439, 31/454, 31/4709, 31/496, 31/497; C07D 231/56, 401/12, 403/12, 413/12 US CL : 514/405, 367, 337, 314, 322, 278, 254.06, 252.11, 234.5; 548/159, 245, 362.5; 546/275.7, 171, 199, 20; 544/371, 357 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/405, 367, 337, 314, 322, 278, 254.06, 252.11, 234.5; 548/159, 245, 362.5; 546/275.7, 171, 199, 20; 544/371, 357 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,001,865 A (SILVESTRINI et al.) 14 December 1999 (14.12.1999), column 1.	1-44
A	WO 99/06375 A1 (PHARMACIA & UPJOHN) 11 February 1999 (11.02.1999), page 14, Example 5.	1-44
A	COLLOT et al. Heck cross-coupling reaction of 3-iodoindazoles with methyl acrylate: a mild and flexible strategy to design 2-azatryptamines. Tetrahedron Letters. 2000, Vol. 41, pages 4363-4366, especially page 4364, Scheme 1, compound 4.	1-44
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"p"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 20 October 2004 (20.10.2004)		Date of mailing of the international search report 03 NOV 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Evelyn Huang Telephone No. 703-308-1235

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 3
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	

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

(72) 発明者 ドローリー, デビッド, ハロルド

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 .
オー . ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ, シーノオー グラクソスミスクラ
イン

(72) 発明者 リン, ジェームズ, アンドリュウ

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 .
オー . ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ, シーノオー グラクソスミスクラ
イン

(72) 発明者 ヴィール, ジェームズ, マーヴィン

アメリカ合衆国 2 7 5 0 2 ノースカロライナ州, アペックス, ウィーヴァー クロッシング
ロード 8 9 1 6

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC14 CC22 CC34 CC51 CC62 DD12 EE01
4C065 AA16 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 LL04 PP03 PP18
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC50 BC67 BC73 BC84 CB05 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA81 ZB26
ZC20