

(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2004-505964
(P2004-505964A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int.C1.⁷

C07D 401/12
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/541
A61P 3/10

F 1

C07D 401/12
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/541
A61P 3/10

テーマコード(参考)

4 C063
4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 240 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-518201 (P2002-518201)
(86) (22) 出願日 平成13年8月8日 (2001.8.8)
(85) 翻訳文提出日 平成15年2月10日 (2003.2.10)
(86) 国際出願番号 PCT/GB2001/003553
(87) 国際公開番号 WO2002/012226
(87) 国際公開日 平成14年2月14日 (2002.2.14)
(31) 優先権主張番号 00402254.7
(32) 優先日 平成12年8月9日 (2000.8.9)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 300022641
アストラゼネカ アクチボラグ
スウェーデン国 151 85 セーデル
テルイエ (無番地)
(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫
(74) 代理人 100076691
弁理士 増井 忠式
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 VEGF阻害活性を有するキノリン誘導体

(57) 【要約】

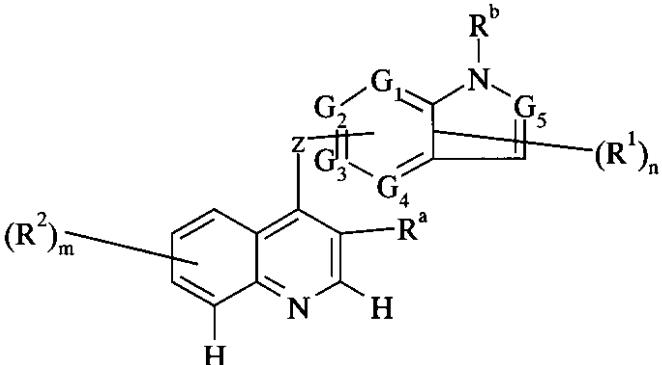
本発明は、式I(式中: G₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅のいずれか1つは窒素であり、他の4つは-CH-であるか、又はG₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅はいずれも-CH-であり; Zは、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、又は直接の結合であり; Zは、G₁、G₂、G₃、及びG₄のいずれか1つへ連結し; nは、0~5の整数であり; mは、0~3の整数であり; R^aは、水素又はフルオロを表し; R^b、R¹、及びR²は、ここに定義される通りである)の化合物、及びその塩、そのような化合物の製造法、式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、温血動物において抗血管新生及び/又は血管透過性抑制効果を產生するための医薬品の製造における式Iの化合物の使用が提供される。式Iの化合物とその製剤的に許容される塩はVEGFの効果を阻害し、これは癌及び慢性関節リウマチを含む数多くの病態の治療に有用な特性である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

[式中 : G₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅のいずれか1つは窒素であり、他の4つは-C H-であるか、又はG₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅はいずれも-C H-であり；Zは、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、又は直接の結合であり；Zは、フリー炭素原子であるG₁、G₂、G₃、及びG₄のいずれか1つへ連結し；nは、0～5の整数であり；置換基R¹は、いずれもインドール、アザインドール、又はインダゾール基の任意のフリー炭素原子についてよく、そのようなフリー炭素原子は、G₁、G₂、G₃、G₄、又はG₅であり得るか、又はインドール、アザインドール、又はインダゾール基の3位にあり得て；mは、0～3の整数であり；

R^aは、水素又はフルオロを表し；

R^bは、水素、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシC₁～4アルキル、アミノC₁～4アルキル、C₁～3アルキルアミノC₁～4アルキル、ジ(C₁～3アルキル)アミノC₁～4アルキル、C₂～5アルケニルアミノC₁～4アルキル、C₂～5アルキニルアミノC₁～4アルキル、-C₁～5アルキル(環A)を表し、ここで環Aは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され、そしてここで環Aは、C₁～4アルキル、C₂～5アルケニル、C₂～5アルキニル、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲノ、シアノ、シアノC₁～4アルキル、C₁～4アルキルスルホニル、及びC₁～4アルカノイルから選択される1つ以上の置換基を担う場合があり；

R¹は、水素、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4アルコキシC₁～4アルキル、アミノC₁～4アルキル、C₁～3アルキルアミノC₁～4アルキル、ジ(C₁～3アルキル)アミノC₁～4アルキル、-C₁～5アルキル(環B)を表し、ここで環Bは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され；

R²は、水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、C₁～3アルキル、C₁～3アルコキシ、C₁～3アルキルスルファニル、-NR³R⁴(R³及びR⁴は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ水素又はC₁～3アルキルを表す)、又はR⁵X¹-を表し(X¹は、直接の結合、-O-、-CH₂-、-OC(O)-、-C(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶C(O)-、-C(O)N⁷-、-SO₂NR⁸-、-NR⁹SO₂-、又は-NR¹⁰-を表し(R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、それぞれ独立して、水素、C₁～3アルキル、又はC₁～3アルコキシC₂～3アルキルを表す)、そしてR⁵は、以下の22基の1つから選択される：

10

20

30

40

50

1) 水素、オキシラニル C_{1-4} アルキル又は C_{1-5} アルキル(未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい)；

2) C_{1-5} アルキル $X^2 C(O)R^{1-1}$ { X^2 は、-O-又は- NR^{1-2} -を表し(R^{1-2} は、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)、 R^{1-1} は、 C_{1-3} アルキル、- $NR^{1-3}R^{1-4}$ 、又は- OR^{1-5} を表す(R^{1-3} 、 R^{1-4} 、及び R^{1-5} は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ水素、 C_{1-5} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す) }；

3) C_{1-5} アルキル $X^3 R^{1-6}$ { X^3 は、-O-、-S-、-SO-、- SO_2 -、- $O C(O)-$ 、- $NR^{1-7}C(O)-$ 、- $C(O)NR^{1-8}-$ 、- $SO_2NR^{1-9}-$ 、- $NR^{2-0}SO_2-$ 、又は- $NR^{2-1}-$ を表し(R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{2-0} 、及び R^{2-1} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)、そして R^{1-6} は、水素、 C_{1-3} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、又は、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基を表し、該 C_{1-3} アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及び C_{1-4} アルコキシから選択される1若しくは2つの置換基を担う場合があり、そして該環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、及び基：-(-O-)f (C_{1-4} アルキル)g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-、又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある}；

4) C_{1-5} アルキル $X^4 C_{1-5}$ アルキル $X^5 R^{2-2}$ { 同じであるか又は異なる場合がある X^4 及び X^5 は、それぞれ-O-、-S-、-SO-、- SO_2 -、- $NR^{2-3}C(O)-$ 、- $C(O)NR^{2-4}-$ 、- $SO_2NR^{2-5}-$ 、- $NR^{2-6}SO_2-$ 、又は- $NR^{2-7}-$ であり(R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 、 R^{2-6} 、及び R^{2-7} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)、そして R^{2-2} は、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す}；

5) R^{2-8} { R^{2-8} は、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基(炭素又は窒素により連結した)であり、該ヘテロ環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、及び基：-(-O-)f (C_{1-4} アルキル)g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-、又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある}；

6) C_{1-5} アルキル R^{2-8} (R^{2-8} は、ここに定義される通りである)；

7) C_{2-5} アルケニル R^{2-8} (R^{2-8} は、ここに定義される通りである)；

8) C_{2-5} アルキニル R^{2-8} (R^{2-8} は、ここに定義される通りである)；

9) $R^{2 \sim 9} \{ R^{2 \sim 9}$ は、ピリドン基、フェニル基、又はO、N、及びSから独立して選択される1~3つのヘテロ原子を有する5~6員の芳香族ヘテロ環式基(炭素又は窒素により連結した)を表し、ここで該ピリドン、フェニル、又は芳香族ヘテロ環式基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アミノアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、トリフルオロメチル、シアノ、 $C(O)NR^{3 \sim 0}R^{3 \sim 1}$ 、 $-NR^3$
 $^2 C(O)R^{3 \sim 3}$ ($R^{3 \sim 0}$ 、 $R^{3 \sim 1}$ 、 $R^{3 \sim 2}$ 、及び $R^{3 \sim 3}$ は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、又は $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ $C_{2 \sim 3}$ アルキルを表す)、及び基： $-(-O-)_f(C_{1 \sim 4}$ アルキル) $_g$ 環D(f は0又は1であり、 g は0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4~5~又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される5つまでの置換基を担う場合がある} ;

- 10) $C_{1 \sim 5}$ アルキル $R^{2 \sim 9}$ ($R^{2 \sim 9}$ は、ここに定義される通りである) ;
- 11) $C_{2 \sim 5}$ アルケニル $R^{2 \sim 9}$ ($R^{2 \sim 9}$ は、ここに定義される通りである) ;
- 12) $C_{2 \sim 5}$ アルキニル $R^{2 \sim 9}$ ($R^{2 \sim 9}$ は、ここに定義される通りである) ;
- 13) $C_{1 \sim 5}$ アルキル $X^6 R^{2 \sim 9}$ { X^6 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{3 \sim 4}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{3 \sim 5}-$ 、 $-SO_2NR^{3 \sim 6}-$ 、 $-NR^{3 \sim 7}SO_2-$ 、又は $-NR^{3 \sim 8}-$ を表し($R^{3 \sim 4}$ 、 $R^{3 \sim 5}$ 、 $R^{3 \sim 6}$ 、 $R^{3 \sim 7}$ 、及び $R^{3 \sim 8}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、又は $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ $C_{2 \sim 3}$ アルキルを表す)、そして $R^{2 \sim 9}$ は、ここに定義される通りである} ;
- 20) $C_{2 \sim 5}$ アルケニル $X^7 R^{2 \sim 9}$ { X^7 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{3 \sim 9}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4 \sim 0}-$ 、 $-SO_2NR^{4 \sim 1}-$ 、 $-NR^{4 \sim 2}SO_2-$ 、又は $-NR^{4 \sim 3}-$ を表し($R^{3 \sim 9}$ 、 $R^{4 \sim 0}$ 、 $R^{4 \sim 1}$ 、 $R^{4 \sim 2}$ 、及び $R^{4 \sim 3}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、又は $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ $C_{2 \sim 3}$ アルキルを表す)、そして $R^{2 \sim 9}$ は、ここに定義される通りである} ;
- 20) $C_{2 \sim 5}$ アルキニル $X^8 R^{2 \sim 9}$ { X^8 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{4 \sim 4}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4 \sim 5}-$ 、 $-SO_2NR^{4 \sim 6}-$ 、 $-NR^{4 \sim 7}SO_2-$ 、又は $-NR^{4 \sim 8}-$ を表し($R^{4 \sim 4}$ 、 $R^{4 \sim 5}$ 、 $R^{4 \sim 6}$ 、 $R^{4 \sim 7}$ 、及び $R^{4 \sim 8}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、又は $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ $C_{2 \sim 3}$ アルキルを表す)、そして $R^{2 \sim 9}$ は、ここに定義される通りである} ;
- 20) $C_{1 \sim 4}$ アルキル $X^9 C_{1 \sim 4}$ アルキル $R^{2 \sim 9}$ { X^9 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{4 \sim 9}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{5 \sim 0}-$ 、 $-SO_2NR^{5 \sim 1}-$ 、 $-NR^{5 \sim 2}SO_2-$ 、又は $-NR^{5 \sim 3}-$ を表し($R^{4 \sim 9}$ 、 $R^{5 \sim 0}$ 、 $R^{5 \sim 1}$ 、 $R^{5 \sim 2}$ 、及び $R^{5 \sim 3}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、又は $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ $C_{2 \sim 3}$ アルキルを表す)、そして $R^{2 \sim 9}$ は、ここに定義される通りである} ;
- 20) $C_{1 \sim 4}$ アルキル $X^9 C_{1 \sim 4}$ アルキル $R^{2 \sim 8}$ (X^9 と $R^{2 \sim 8}$ は、ここに定義される通りである) ;
- 40) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、 N, N -ジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、 $N-C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノスルホニル、及び N, N -ジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてよい、 $C_{2 \sim 5}$ アルケニル；
- 40) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、 N, N -ジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、 $N-C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノスルホニル、及び N, N -ジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてよい、 $C_{2 \sim 5}$ アルキニル；
- 20) $C_{2 \sim 5}$ アルケニル $X^9 C_{1 \sim 4}$ アルキル $R^{2 \sim 8}$ (X^9 と $R^{2 \sim 8}$ は、ここに定義される通りである) ;
- 21) $C_{2 \sim 5}$ アルキニル $X^9 C_{1 \sim 4}$ アルキル $R^{2 \sim 8}$ (X^9 と $R^{2 \sim 8}$ は、ここに定義される通りである) ; 及び

22) C_{1-4} アルキル R^{5-4} (C_{1-4} アルキル)_q (X^9)_r R^{5-5} { X^9 はここに定義される通りであり、 q は 0 又は 1 であり、 r は 0 又は 1 であり、 そして、 R^{5-4} と R^{5-5} は、 それぞれ独立して、 水素、 C_{1-3} アルキル、 シクロペンチル、 シクロヘキシリ、 及び、 O、 S、 及び N から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、 5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基から選択され、 該 C_{1-3} アルキル基は、 オキソ、 ヒドロキシ、 ハロゲノ、 及び C_{1-4} アルコキシから選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合があり、 該環式基は、 オキソ、 ヒドロキシ、 ハロゲノ、 シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、 ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、 ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、 及び基: -(-O-)f (C_{1-4} アルキル)_g 環 D (f は 0 又は 1 であり、 g は 0 又は 1 であり、 環 D は、 O、 S、 及び N から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、 5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基であり、 該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある) から選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合がある。 但し、 R^{5-4} は水素であり得ない}) ; そして、 その上、 ここで $R^5 X^1$ 中の任意の C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 又は C_{2-5} アルキニル基は、 ヒドロキシ、 ハロゲノ、 及びアミノから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある] の化合物、 又はその塩の、 ヒトのような温血動物における抗血管新生及び / 又は血管透過性抑制効果を生ずるために使用する医薬品の製造における使用。

10

20

30

【請求項 2】

Z が、 -O- 、 -NH- 、 又は -S- である、 請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

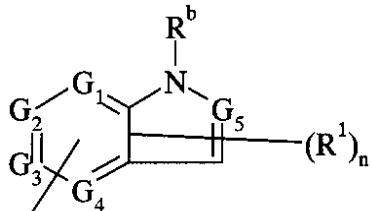
【請求項 3】

キノリン環の 7 位にある R^2 が、 水素、 メチル、 メトキシ、 及びクロロから選択される意義を有し得ないという条件の、 請求項 1 又は請求項 2 に記載の式 I の化合物、 又はその塩。

【請求項 4】

式 I I :

【化 2】



(II)

[式中 : R^1 、 R^b 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 及び G_5 と n は、 請求項 1 に定義される通りである] の場合により置換されるインドール、 アザインドール、 又はインダゾール部分が、

インドール部分 :

4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イル、 2 - メチルインドール - 5 - イル、 2 - メチルインドール - 6 - イル、 2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イル、 1 - メチルインドール - 5 - イル、 1 , 2 - ジメチルインドール - 5 - イル、 4 - フルオロインドール - 5 - イル、 6 - フルオロインドール - 5 - イル、 インドール - 5 - イル、 及び 3 - メチルインドール - 5 - イル；

アザインドール部分 :

1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、 及び 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 ,

40

50

3 - b] ピリジン - 5 - イル ;

及び、インダゾール部分 :

1 H - インダゾール - 5 - イルから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

G₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅が、いずれも、請求項 1 に定義される 1 つ以上の置換基 R¹ を担い得るインドール部分を形成する - CH - である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^b が水素である、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ が、メチル、エチル、トリフルオロメチル、又はハロゲノを表す、請求項 3 ~ 6 のい 10 ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R² が、ヒドロキシ、ハロゲノ、ニトロ、トリフルオロメチル、C_{1 ~ 3} アルキル、シアノ、アミノ、又は R⁵ X¹ - を表す [X¹ は請求項 1 に定義される通りであり、R⁵ は、以下の 20 の基の 1 つから選択される :

1) 未置換であってもよく、又はフルオロ、クロロ、及びブロモから選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい C_{1 ~ 3} アルキル、又は未置換であってもよく、又はヒドロキシ及びアミノから選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい C_{2 ~ 3} アルキル ;
2) 2 - (3 , 3 - ジメチルウレイド) エチル、3 - (3 , 3 - ジメチルウレイド) プロピル、2 - (3 - メチルウレイド) エチル、3 - (3 - メチルウレイド) プロピル、2 - 20 ウレイドエチル、3 - ウレイドプロピル、2 - (N , N - ジメチルカルバモイルオキシ) エチル、3 - (N , N - ジメチルカルバモイルオキシ) プロピル、2 - (N - メチルカルバモイルオキシ) エチル、3 - (N - メチルカルバモイルオキシ) プロピル、2 - (カルバモイルオキシ) エチル、3 - (カルバモイルオキシ) プロピル、又は 2 - (N - メチル - N - (プトキシカルボニル) アミノ) エチル ;

3) C_{2 ~ 3} アルキル X³ R^{1 ~ 6} { X³ は請求項 1 に定義される通りであり、R^{1 ~ 6} は、C_{1 ~ 3} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される基であって、該基は炭素原子を介して X³ へ連結し、該 C_{1 ~ 3} アルキル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及び C_{1 ~ 2} アルコキシから選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合があり、そして該シクロペンチル、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、又はテトラヒドロピラニル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C_{1 ~ 2} シアノアルキル、C_{1 ~ 2} アルキル、C_{1 ~ 2} ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 2} アルコキシ、C_{1 ~ 2} アルコキシカルボニル、C_{1 ~ 3} アルキル、C_{1 ~ 2} アルキルスルホニル C_{1 ~ 3} アルキル、C_{1 ~ 2} アルコキシカルボニル、C_{1 ~ 3} アルキルアミノ、ジ (C_{1 ~ 3} アルキル) アミノ、C_{1 ~ 3} アルキルアミノ C_{1 ~ 3} アルキル、ジ (C_{1 ~ 3} アルキル) アミノ C_{1 ~ 3} アルキル、C_{1 ~ 3} アルキルアミノ C_{1 ~ 3} アルコキシ、ジ (C_{1 ~ 3} アルキル) アミノ C_{1 ~ 3} アルコキシ、及び基 : - (- O -)_f (C_{1 ~ 3} アルキル)_g 環 D (f は 0 又は 1 であり、g は 0 又は 1 であり、そして環 D は、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である) から選択される 1 つの置換基を担う場合がある } ;

4) C_{2 ~ 3} アルキル X⁴ C_{2 ~ 3} アルキル X⁵ R^{2 ~ 2} (X⁴ 及び X⁵ は請求項 1 に定義される通りであり、そして R^{2 ~ 2} は、水素又は C_{1 ~ 2} アルキルを表す) ;

5) R^{2 ~ 8} (R^{2 ~ 8} は、請求項 1 に定義される通りである) ;

6) C_{1 ~ 3} アルキル R^{5 ~ 9} { R^{5 ~ 9} は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル、1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル、1 , 3 - ジチオラン - 2 - イル、及び 1 , 3 - ジチアン - 2 - イルから選択される基であり、該基は炭素原子を介して C_{1 ~ 3} アルキルへ連結し、そして該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C_{1 ~ 2} シアノアルキル、C_{1 ~ 2} アルキル、

30

30

40

50

50

$C_{1\sim 2}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 2}$ アルカノイル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルキル、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、及び基: - (-O-)f ($C_{1\sim 3}$ アルキル)_g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの基を担う場合がある}; 又は $C_{2\sim 3}$ アルキル $R^{6\sim 0}$ { $R^{6\sim 0}$ は、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、及びピペリジノから選択される基であり、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 $C_{1\sim 2}$ シアノアルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 2}$ アルカノイル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルキル、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、及び基: - (-O-)f ($C_{1\sim 3}$ アルキル)_g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの基を担う場合がある};

7) $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

8) $C_{1\sim 4}$ アルキル $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

9) 1-R^{2~9} ブタ-2-エン-4-イル ($R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

10) 1-R^{2~9} ブタ-2-イン-4-イル ($R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

11) $C_{1\sim 3}$ アルキル $X^6 R^{2\sim 9}$ (X^6 と $R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

12) 1-($R^{2\sim 9} X^7$)ブタ-2-エン-4-イル (X^7 と $R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

13) 1-($R^{2\sim 9} X^8$)ブタ-2-イン-4-イル (X^8 と $R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

14) $C_{2\sim 3}$ アルキル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 9}$ (X^9 と $R^{2\sim 9}$ は、請求項1に定義される通りである);

15) $C_{2\sim 3}$ アルキル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 8}$ (X^9 と $R^{2\sim 8}$ は、請求項1に定義される通りである);

16) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子か、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、N,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C_{1~4} アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、 $C_{2\sim 5}$ アルケニル;

17) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子か、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、N,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C_{1~4} アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、 $C_{2\sim 5}$ アルキニル;

18) $C_{2\sim 3}$ アルケニル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 8}$ (X^9 と $R^{2\sim 8}$ は、請求項1に定義される通りである);

10

20

30

40

50

19) $C_2 - C_3$ アルキニル X^9 $C_1 - C_3$ アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、請求項 1 に定義される通りである) ; 及び

20) $C_1 - C_3$ アルキル R^{5-4} ($C_1 - C_3$ アルキル) q (X^9) r R^{5-5} (X^9 、 q 、 r 、 R^{5-4} 、及び R^{5-5} は、請求項 1 に定義される通りである) ; そして、その上、ここで $R^{5-}X^1-$ 中の任意の $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_2 - C_5$ アルケニル、又は $C_2 - C_5$ アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある]、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 置換基の 1 つが $R^{5-}X^1-$ であり (R^5 と X^1 は請求項 1 に定義される通りである) 、置換基 $R^{5-}X^1-$ はキノリン環の 7 位にある、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

【請求項 10】

R^2 置換基の 1 つが $R^{5-}X^1-$ であり (R^5 と X^1 は請求項 8 に定義される通りである) 、置換基 $R^{5-}X^1-$ はキノリン環の 7 位にある、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

キノリン環の 6 位にある R^2 置換基が、水素、メトキシ、又はシアノである、請求項 9 又は請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

6 - シアノ - 7 - (3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) キノリン、 20

6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 7 - (3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、 30

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2, 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (1, 2 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、 40

6 - シアノ - 4 - (2, 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (1, 2 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (6 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (6 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、 50

6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、及び

6 - シアノ - 4 - (3 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンから選択される化合物、又はその塩。

【請求項 13】

6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンから選択される化合物、又はその塩。 10

【請求項 14】

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、

6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) キノリン、 20

6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、 30

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、及び

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリンから選択される化合物、又はその塩。

【請求項 15】

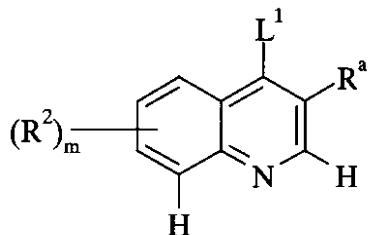
製剤的に許容される塩の形態である、請求項 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 3 に記載の化合物、又はその塩の製造の方法であって、(a) ~ (f) を含み：

[(a) 式 I I I :

【化3】

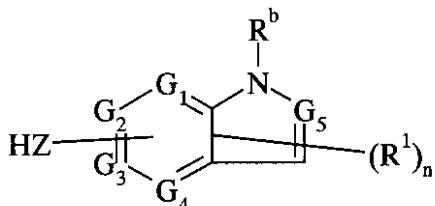


10

(III)

(式中: R^a、R²、及びmは、請求項1に定義される通りであり、L¹は置換可能部分である)の化合物の、式IV:

【化4】



20

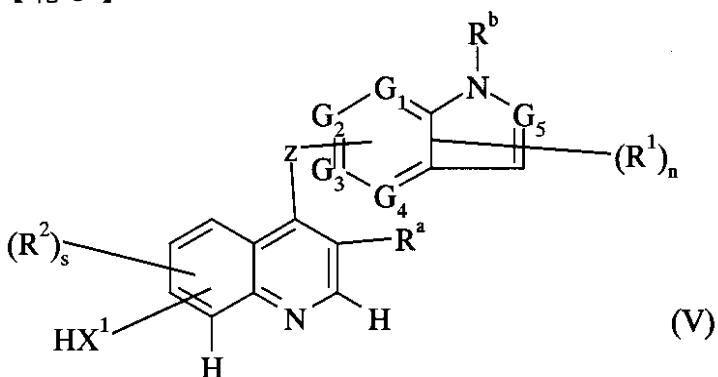
(IV)

(式中: R^b、R¹、G₁、G₂、G₃、G₄、G₅、Z、及びnは、請求項1に定義される通りである)の化合物との反応;

(b)少なくとも1つのR²がR⁵X¹である{R⁵は請求項1に定義される通りであり、X¹は、-O-、-S-、-OC(O)-、又は-NR¹⁰-である(R¹⁰は、独立して、水素、C₁-₃アルキル、又はC₁-₃アルコキシC₂-₃アルキルを表す)}、式Iの化合物又はその塩は、式V:

30

【化5】



40

(V)

(式中: R^a、R^b、Z、G₁、G₂、G₃、G₄、G₅、R¹、R²、及びnは、請求項1に定義される通りであり、X¹は本節に定義される通りであり、sは0~2の整数である)の化合物の、式VI:

R⁵-L¹ (VI)

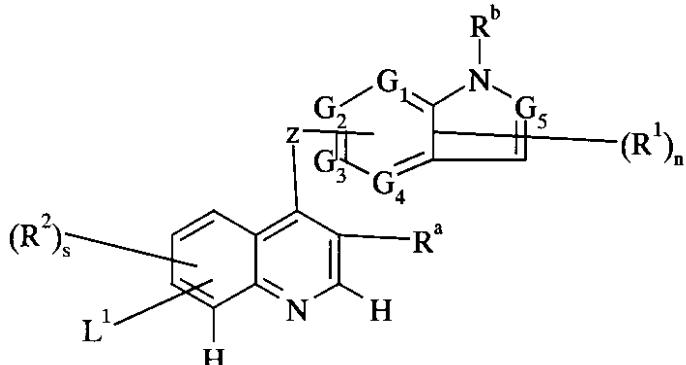
(R⁵は請求項1に定義される通りであり、L¹はここに定義される通りである)の化合物との反応により製造されてもよく;

(c)少なくとも1つのR²がR⁵X¹である{R⁵は請求項1に定義される通りあり

50

、 X^1 は、 -O- 、 -S- 、 -OC(O)- 、又は -NR^{1 0}- である ($R^{1 0}$ は、水素、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシC₂~₃アルキルを表す) }、式Iの化合物又はその塩は、式VIII：

【化6】



10

(VII)

の化合物の、式VIII：

R^5-X^1-H (VIII)

(式中： R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 Z 、及びnは、いずれも請求項1に定義される通りであり、 L^1 とsは、ここに定義される通りであり、 X^1 は本節に定義される通りである)の化合物との反応により製造されてもよく；(d)少なくとも1つの R^2 が R^5X^1 である (X^1 は請求項1に定義される通りであり、 R^5 はC₁~₅アルキルR^{6 2}であって、ここでR^{6 2}は以下の9つの基の1つから選択される：

1) $X^{1 0} C_{1 \sim 3}$ アルキル ($X^{1 0}$ は、 -O- 、 -S- 、 -SO₂- 、 -NR^{6 3}C(O)- 、又は -NR^{6 4}SO₂- を表し、ここでR^{6 3}とR^{6 4}は同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシC₂~₃アルキルである)；

2) $NR^{6 5}R^{6 6}$ ($R^{6 5}$ と $R^{6 6}$ は同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシC₂~₃アルキルである)；

3) $X^{1 1}C_{1 \sim 5}$ アルキル $X^{5}R^{2 2}$ ($X^{1 1}$ は、 -O- 、 -S- 、 -SO₂- 、 -NR^{6 7}C(O)- 、 -NR^{6 8}SO₂- 、又は -NR^{6 9}- を表し、ここでR^{6 7}、R^{6 8}、及びR^{6 9}は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシC₂~₃アルキルであり、そして X^5 及び $R^{2 2}$ は、請求項1に定義される通りである)；

4) $R^{2 8}$ ($R^{2 8}$ は、請求項1に定義される通りである)；

5) $X^{1 2}R^{2 9}$ ($X^{1 2}$ は、 -O- 、 -S- 、 -SO₂- 、 -NR^{7 0}C(O)- 、 -NR^{7 1}SO₂- 、又は -NR^{7 2}- を表し、ここでR^{7 0}、R^{7 1}、及びR^{7 2}は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシC₂~₃アルキルであり、そして $R^{2 9}$ は、請求項1に定義される通りである)；

6) $X^{1 3}C_{1 \sim 3}$ アルキル $R^{2 9}$ ($X^{1 3}$ は、 -O- 、 -S- 、 -SO₂- 、 -NR^{7 3}C(O)- 、 -NR^{7 4}SO₂- 、又は -NR^{7 5}- を表し、ここでR^{7 3}、R^{7 4}、及びR^{7 5}は、それぞれ独立して、水素、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシC₂~₃アルキルを表し、そして $R^{2 9}$ は、請求項1に定義される通りである)；

7) $R^{2 9}$ ($R^{2 9}$ は、請求項1に定義される通りである)；

8) $X^{1 3}C_{1 \sim 4}$ アルキル $R^{2 8}$ ($X^{1 3}$ と $R^{2 8}$ は、請求項1に定義される通りである)；及び

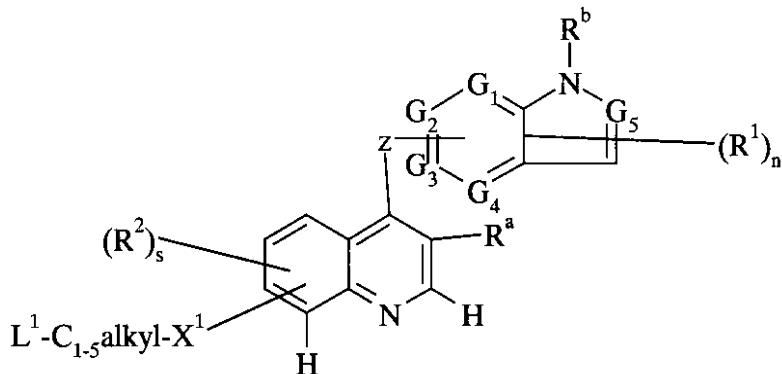
9) $R^{5 4}(C_{1 \sim 4}$ アルキル)_q (X^9)_r $R^{5 5}$ (q 、 r 、 X^9 、 $R^{5 4}$ 、及び R^5 は、請求項1に定義される通りである) }、式Iの化合物、又はその塩は、式IX：

30

40

50

【化7】



10

(IX)

(式中: X^1 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 Z 、及び n は、請求項1に定義される通りであり、 L^1 と s は、ここに定義される通りである)の化合物を、式X:



(式中: R^{6-2} は、ここに定義される通りである)の化合物と反応させることによって製造されてもよく;

(e) 置換基(R^2)_mの1つ以上が- $NR^{7-6}R^{7-7}$ により表され、 R^{7-6} と R^{7-7} の一方(他方は水素である)又は両方が C_{1-3} アルキルである、式Iの化合物、又はその塩は、置換基(R^2)_mがアミノ基である式Iの化合物とアルキル化剤との反応によりもたらしてもよく;

(f) X^1 が、- $SO-$ 又は- SO_2- である式Iの化合物、又はその塩は、 X^1 が- $S-$ 又は- $SO-$ (最終生成物中で X^1 が- SO_2- であることが必要とされる場合)である対応化合物の酸化により製造されてもよく];

及び、式Iの化合物の塩が必要とされる場合は、得られる化合物の酸若しくは塩基との反応により所望の塩を得ることを含む、前記方法。

【請求項17】

請求項3に定義される式Iの化合物又はその製剤的に許容される塩を、製剤的に許容される賦形剤若しくは担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項18】

抗血管新生及び/又は血管透過性抑制効果をそのような処置の必要な温血動物において生じさせるための方法であって、請求項1に記載の式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、キノリン誘導体、その製造の方法、それを有効成分として含有する医薬組成物、血管新生及び/又は増加した血管透過性に関連した病態の治療の方法、医薬品としてのその使用、及び、ヒトのような温血動物における抗血管新生及び/又は血管透過性抑制効果を生じるために使用する医薬品の製造におけるその使用に関する。

【0002】

正常な血管新生は、胚発生、創傷治癒、及び雌性生殖機能のいくつかの構成要素を含む、多種多様なプロセスにおいて重要な役割を担っている。望まれないか、又は病理学的な血管新生は、糖尿病性網膜症、乾癬、癌、慢性関節リウマチ、アテローマ、カポシ肉腫、及び血管腫を含む病態に関連づけられてきた(Fan et al., 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。血管透過性の変化は、正常及び病理学的な生理プロセスにおいてある役割を担うと考えられている(Cullinan-Bove et al., 1993, Endocrinology 133: 829-837)。

40

50

; Senger et al., 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12, 303 - 324)。酸性及び塩基性線維芽球増殖因子(aFGF 及びbFGF)と血管内皮増殖因子(VEGF)を含む、*in vitro* 内皮細胞増殖促進活性を有するいくつかのポリペプチドが同定されてきた。その受容体の制限された発現のために、VEGFの増殖因子活性は、FGFのそれとは対照的に、内皮細胞に対して比較的特異的である。最近の証拠は、VEGFが正常及び病理学的な血管新生(Jakeman et al., 1993, Endocrinology, 133: 848 - 859; Kolch et al., 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139 - 155)と血管透過性(Connolly et al., 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017 - 20024)の両方の重要な刺激因子であることを示す。塩基性FGF(bFGF)は、血管新生の強力な刺激因子であり(例えば、Hayek et al. 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147: 876 - 880)、癌患者の血清(Fujimoto et al., 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180: 386 - 392)及び尿(Nguyen et al., 1993, J. Natl. Cancer Inst. 85: 241 - 242)には、上昇レベルのFGFが見出されている。10

【0003】

受容体チロシンキナーゼ(RTK)は、細胞の形質膜を横断する生化学シグナルの伝達に重要である。これらの膜貫通分子は、特徴的に、形質膜中のセグメントを介して細胞内チロシンキナーゼドメインへ連結した細胞外リガンド結合ドメインからなる。リガンドの受容体への結合は、受容体に関連したチロシンキナーゼ活性の刺激を生じ、これがその受容体と他の細胞内分子の上にあるチロシン残基のリン酸化をもたらす。チロシンリン酸化におけるこれらの変化により、多種多様な細胞応答をもたらすシグナル伝達カスケードが始動する。これまでに、アミノ酸配列の相同性により明確化される、少なくとも19種の異なるRTKサブファミリーが同定されている。これらサブファミリーの1つは、今のところ、fms様チロシンキナーゼ受容体のFlt若しくはFlt1、キナーゼ挿入ドメイン含有受容体のKDR(Fltk-1とも呼ばれる)、及びもう1つのfms様チロシンキナーゼ受容体のFlt4により構成される。これらの関連したRTK、Flt、及びKDRの2つは、VEGFへ高いアフィニティーで結合することが示された(De Vries et al., 1992, Science 255: 989 - 991; Terman et al., 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579 - 1586)。異種細胞において発現されるこれらの受容体へのVEGFの結合は、細胞タンパク質のチロシンリン酸化状態とカルシウム流出における変化に関連づけられている。2030

【0004】

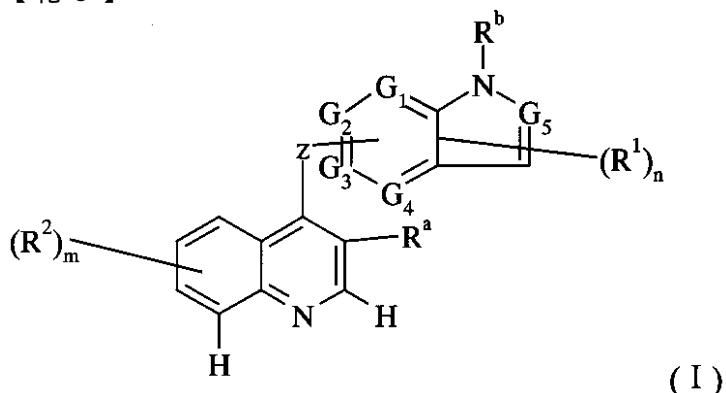
本発明は、VEGFの効果を驚くほど阻害する化合物の発見に基づいていて、これは、癌、糖尿病、乾癬、慢性関節リウマチ、カボシ肉腫、血管腫、急性及び慢性の腎障害、アテローマ、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、過度の瘢痕形成及び接着、リンパ浮腫、子宮内膜症、機能不全性の子宮出血、及び網膜血管増殖を伴う眼科系疾患のような、血管新生及び/又は増加した血管透過性に関連した病態の治療に有用な特性である。本発明の化合物は、概して、表皮増殖因子(EGF)受容体チロシンキナーゼよりもVEGF受容体チロシンキナーゼに対してより高い効力を保有する。試験された本発明の化合物は、VEGF受容体チロシンキナーゼに抗する活性を有するので、それらは、EGF受容体チロシンキナーゼに対しては有意な活性を示さない一方で、VEGF受容体チロシンキナーゼを阻害するには十分な量で使用され得る。本発明の化合物は、VEGF受容体チロシンキナーゼに抗する活性を保有するだけでなく、FGFR1受容体チロシンキナーゼに抗する活性も保有する。40

【0005】

本発明の1つの側面によれば、式I:

【0006】

【化8】



10

【0007】

[式中：G₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅のいずれか1つは窒素であり、他の4つは-C H-であるか、又はG₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅はいずれも-C H-であり；Zは、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、又は直接の結合であり；Zは、フリー炭素原子であるG₁、G₂、G₃、及びG₄のいずれか1つへ連結し；

nは、0～5の整数であり；置換基R¹は、いずれもインドール、アザインドール、又はインダゾール基の任意のフリー炭素原子に付いてよく、そのようなフリー炭素原子は、G₁、G₂、G₃、G₄、又はG₅であり得るか、又はインドール、アザインドール、又はインダゾール基の3位にあり得て；

mは、0～3の整数であり；

R^aは、水素又はフルオロを表し；

R^bは、水素、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシC_{1～4}アルキル、アミノC_{1～4}アルキル、C_{1～3}アルキルアミノC_{1～4}アルキル、ジ(C_{1～3}アルキル)アミノC_{1～4}アルキル、C_{2～5}アルケニルアミノC_{1～4}アルキル、C_{2～5}アルキニルアミノC_{1～4}アルキル、-C_{1～5}アルキル(環A)を表し、ここで環Aは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され、そしてここで環Aは、C_{1～4}アルキル、C_{2～5}アルケニル、C_{2～5}アルキニル、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲノ、シアノ、シアノC_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルキルスルホニル、及びC_{1～4}アルカノイルから選択される1つ以上の置換基を担う場合があり；

R¹は、水素、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、C_{1～4}アルコキシC_{1～4}アルキル、アミノC_{1～4}アルキル、C_{1～3}アルキルアミノC_{1～4}アルキル、ジ(C_{1～3}アルキル)アミノC_{1～4}アルキル、-C_{1～5}アルキル(環B)を表し、ここで環Bは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され；

R²は、水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、C_{1～3}アルキル、C_{1～3}アルコキシ、C_{1～3}アルキルスルファニル、-NR³R⁴(R³及びR⁴は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ水素又はC_{1～3}アルキルを表す)、又はR⁵X¹-を表し(X¹は、直接の結合、-O-、-CH₂-、-OC(O)-、-C(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶C(O)-、-C(O)N⁷-、-SO₂NR⁸-、-NR⁹SO₂-、又は-NR¹⁰-を表し(R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、それぞれ独立して、水素、C_{1～3}アルキル、又はC_{1～3}アルコキシC_{2～3}アルキルを表す)、そしてR⁵は、以下の22基の1つから選択される：

1) 水素、オキシラニルC_{1～4}アルキル又はC_{1～5}アルキル(未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びアミノから選択される1つ以上の基

20

30

40

50

で置換されていてもよい) ;

2) C_{1-5} アルキル $X^2 C(O)R^{1-1} \{ X^2$ は、 - O - 又は - NR¹⁻² - を表し (R¹⁻² は、 水素、 C_{1-3} アルキル、 又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す) 、 R¹⁻¹ は、 C_{1-3} アルキル、 - NR¹⁻³ R¹⁻⁴ 、 又は - OR¹⁻⁵ を表す (R¹⁻³ 、 R¹⁻⁴ 、 及び R¹⁻⁵ は、 同じであるか又は異なる場合があり、 それぞれ水素、 C_{1-5} アルキル、 又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す) } ;

3) C_{1-5} アルキル $X^3 R^{1-6} \{ X^3$ は、 - O - 、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - OC(O) - 、 - NR¹⁻⁷ C(O) - 、 - C(O)NR¹⁻⁸ - 、 - SO₂NR¹⁻⁹ - 、 - NR²⁻⁰SO₂ - 、 又は - NR²⁻¹ - を表し (R¹⁻⁷ 、 R¹⁻⁸ 、 R¹⁻⁹ 、 R²⁻⁰ 、 及び R²⁻¹ は、 それぞれ独立して、 水素、 C_{1-3} アルキル、 又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す) 、 そして R¹⁻⁶ は、 水素、 C_{1-3} アルキル、 シクロペンチル、 シクロヘキシリル、 又は、 O 、 S 、 及び N から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、 5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基を表し、 該 C_{1-3} アルキル基は、 オキソ、 ヒドロキシ、 ハロゲノ、 及び C_{1-4} アルコキシから選択される 1 若しくは 2 つの置換基を担う場合があり、 そして該環式基は、 オキソ、 ヒドロキシ、 ハロゲノ、 シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、 ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、 ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルコキシ、 及び基 : - (- O -)_f (C_{1-4} アルキル)_g 環 D (f は 0 又は 1 であり、 g は 0 又は 1 であり、 環 D は、 O 、 S 、 及び N から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、 5 - 、 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基であり、 該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある) から選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合がある } ;

4) C_{1-5} アルキル $X^4 C_{1-5}$ アルキル $X^5 R^{2-2}$ { 同じであるか又は異なる場合がある X^4 及び X^5 は、 それぞれ - O - 、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NR²⁻³ C(O) - 、 - C(O)NR²⁻⁴ - 、 - SO₂NR²⁻⁵ - 、 - NR²⁻⁶SO₂ - 、 又は - NR²⁻⁷ - であり (R²⁻³ 、 R²⁻⁴ 、 R²⁻⁵ 、 R²⁻⁶ 、 及び R²⁻⁷ は、 それぞれ独立して、 水素、 C_{1-3} アルキル、 又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す) 、 そして R²⁻² は、 水素、 C_{1-3} アルキル、 又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す } ;

5) R^{2-8} { R^{2-8} は、 O 、 S 、 及び N から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、 5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基 (炭素又は窒素により連結した) であり、 該ヘテロ環式基は、 オキソ、 ヒドロキシ、 ハロゲノ、 シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、 ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、 ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルコキシ、 及び基 : - (- O -)_f (C_{1-4} アルキル)_g 環 D (f は 0 又は 1 であり、 g は 0 又は 1 であり、 環 D は、 O 、 S 、 及び N から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、 5 - 、 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基であり、 該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある) から選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合がある } ;

6) C_{1-5} アルキル R^{2-8} (R^{2-8} は、 ここに定義される通りである) ;

7) C_{2-5} アルケニル R^{2-8} (R^{2-8} は、 ここに定義される通りである) ;

8) C_{2-5} アルキニル R^{2-8} (R^{2-8} は、 ここに定義される通りである) ;

9) R^{2-9} { R^{2-9} は、 ピリドン基、 フェニル基、 又は O 、 N 、 及び S から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の芳香族ヘテロ環式基 (炭素又は窒素によ

10

20

30

40

50

り連結した)を表し、ここで該ピリドン、フェニル、又は芳香族ヘテロ環式基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、アミノ、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ヒドロキシアルキル、C₁~4アミノアルキル、C₁~4アルキルアミノ、C₁~4ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、トリフルオロメチル、シアノ、C(O)NR³₀R³₁、-NR³₂C(O)R³₃(R³₀、R³₁、R³₂、及びR³₃は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C₁~4アルキル、又はC₁~3アルコキシC₂~3アルキルを表す)、及び基:-(-O-)f(C₁~4アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、C₁~4アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される5つまでの置換基を担う場合がある};

- 10) C₁~5アルキルR²₉(R²₉は、ここに定義される通りである);
 11) C₂~5アルケニルR²₉(R²₉は、ここに定義される通りである);
 12) C₂~5アルキニルR²₉(R²₉は、ここに定義される通りである);
 13) C₁~5アルキルX⁶R²₉{X⁶は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR³₄C(O)-、-C(O)NR³₅-、-SO₂NR³₆-、-NR³₇SO₂-、又は-NR³₈-を表し(R³₄、R³₅、R³₆、R³₇、及びR³₈は、それぞれ独立して、水素、C₁~3アルキル、又はC₁~3アルコキシC₂~3アルキルを表す)、そしてR²₉は、ここに定義される通りである};
 14) C₂~5アルケニルX⁷R²₉{X⁷は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR³₉C(O)-、-C(O)NR⁴₀-、-SO₂NR⁴₁-、-NR⁴₂SO₂-、又は-NR⁴₃-を表し(R³₉、R⁴₀、R⁴₁、R⁴₂、及びR⁴₃は、それぞれ独立して、水素、C₁~3アルキル、又はC₁~3アルコキシC₂~3アルキルを表す)、そしてR²₉は、ここに定義される通りである};
 15) C₂~5アルキニルX⁸R²₉{X⁸は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁴₄C(O)-、-C(O)NR⁴₅-、-SO₂NR⁴₆-、-NR⁴₇SO₂-、又は-NR⁴₈-を表し(R⁴₄、R⁴₅、R⁴₆、R⁴₇、及びR⁴₈は、それぞれ独立して、水素、C₁~3アルキル、又はC₁~3アルコキシC₂~3アルキルを表す)、そしてR²₉は、ここに定義される通りである};
 16) C₁~4アルキルX⁹C₁~4アルキルR²₉{X⁹は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁴₉C(O)-、-C(O)NR⁵₀-、-SO₂NR⁵₁-、-NR⁵₂SO₂-、又は-NR⁵₃-を表し(R⁴₉、R⁵₀、R⁵₁、R⁵₂、及びR⁵₃は、それぞれ独立して、水素、C₁~3アルキル、又はC₁~3アルコキシC₂~3アルキルを表す)、そしてR²₉は、ここに定義される通りである};
 17) C₁~4アルキルX⁹C₁~4アルキルR²₈(X⁹とR²₈は、ここに定義される通りである);
 18) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C₁~4アルキルアミノ、N,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁~4アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、C₂~5アルケニル;
 19) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C₁~4アルキルアミノ、N,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁~4アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、C₂~5アルキニル;
 20) C₂~5アルケニルX⁹C₁~4アルキルR²₈(X⁹とR²₈は、ここに定義される通りである);
 21) C₂~5アルキニルX⁹C₁~4アルキルR²₈(X⁹とR²₈は、ここに定義される通りである);及び
 22) C₁~4アルキルR⁵₄(C₁~4アルキル)_q(X⁹)_rR⁵₅{X⁹はここに定義される通りであり、qは0又は1であり、rは0又は1であり、そして、R⁵₄とR

10

20

30

40

50

⁵ ⁵ は、それぞれ独立して、水素、C₁~₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、及び、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基から選択され、該C₁~₃アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びC₁~₄アルコキシから選択される1又は2つの置換基を担う場合があり、該環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁~₄シアノアルキル、C₁~₄アルキル、C₁~₄ヒドロキシアルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルコキシC₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルスルホニルC₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシカルボニル、C₁~₄アミノアルキル、C₁~₄アルキルアミノ、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、C₁~₄アルキルアミノC₁~₄アルキル、ジ(C₁~₄アルキル)アミノC₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルアミノC₁~₄アルコキシ、ジ(C₁~₄アルキル)アミノC₁~₄アルコキシ、及び基：-(O-)_f(C₁~₄アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、C₁~₄アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。但し、R⁵⁴は水素であり得ない}；そして、その上、ここでR⁵X¹-中の任意のC₁~₅アルキル、C₂~₅アルケニル、又はC₂~₅アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある]の化合物、又はその塩、又はそのプロドラッグ、例えばエステル又はアミドの、ヒトのような温血動物における抗血管新生及び/又は血管透過性抑制効果を生じるために使用される医薬品の製造における使用が提供される。

10

20

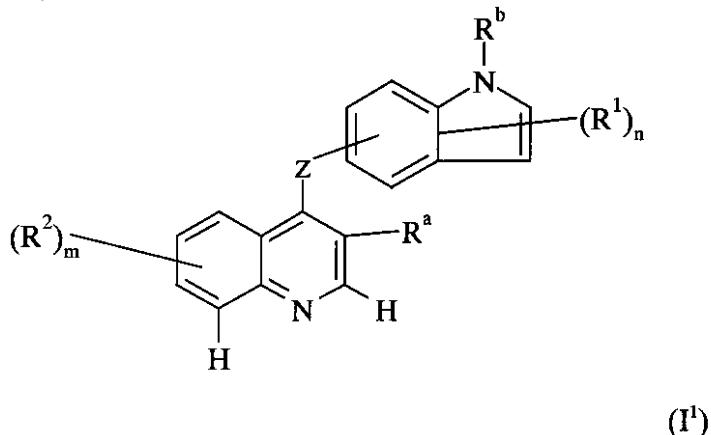
30

【0008】

本発明のもう1つの側面によれば、式I¹：

【0009】

【化9】



【0010】

[式中：

Zは、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、又は直接の結合であり；Zは、インドール基の4-、5-、6-、又は7位のいずれでもインドール基のベンズ環へ連結し；nは、0~5の整数であり；置換基R¹は、いずれもインドール基の任意のフリー炭素原子についてよく、そのようなフリー炭素原子は、インドール基の2-、3-、4-、5-、6-又は7位にあり得て；

40

mは、0~3の整数であり；

R^aは、水素又はフルオロを表し；

R^bは、水素、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシC₁~₄アルキル、アミノC₁~₄アルキル、C₁~₃アルキルアミノC₁~₄アルキル、ジ(C₁~₃アルキル)アミノC₁~₄アルキル、-C₁~₅アルキル(環A)を表し、ここで環Aは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され；

50

R^1 は、水素、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、- C_{1-5} アルキル(環B)を表し、ここで環Bは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択される；

R^2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルスルファニル、- NR^3R^4 (R^3 及び R^4 は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ水素又は C_{1-3} アルキルを表す)、又は R^5X^1 -を表し(X^1 は、直接の結合、-O-、-CH₂-、-OC(O)-、-C(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶C(O)-、-C(O)NR⁷-、-SO₂NR⁸-、-NR⁹SO₂-、又は-NR¹⁰-を表し(R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)、そして R^5 は、以下の22基の1つから選択される：

1) 水素、オキシラニル C_{1-4} アルキル又は C_{1-5} アルキル(未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい)；

2) C_{1-5} アルキル $X^2C(O)R^{11}$ { X^2 は、-O-又は- NR^{12} -を表し(R^{12} は、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)、 R^{11} は、 C_{1-3} アルキル、- $NR^{13}R^{14}$ 、又は- OR^{15} を表す(R^{13} 、 R^1 及び R^{15} は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ水素、 C_{1-5} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)}；

3) C_{1-5} アルキル X^3R^{16} { X^3 は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OC(O)-、-NR¹⁷C(O)-、-C(O)NR¹⁸-、-SO₂NR¹⁹-、-NR²⁰SO₂-、又は-NR²¹-を表し(R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)、そして R^{16} は、水素、 C_{1-3} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、又は、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基を表し、該 C_{1-3} アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及び C_{1-4} アルコキシから選択される1若しくは2つの置換基を担う場合があり、そして該環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、及び基：-(-O-)_f(C_{1-4} アルキル)_g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-、又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある}；

4) C_{1-5} アルキル X^4C_{1-5} アルキル X^5R^{22} {同じであるか又は異なる場合がある X^4 及び X^5 は、それぞれ-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²³C(O)-、-C(O)NR²⁴-、-SO₂NR²⁵-、-NR²⁶SO₂-、又は-NR²⁷-であり(R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、及び R^{27} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す)、そして R^2

2) は、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す}；

5) R^{28} { R^{28} は、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-、又は6員の飽和ヘテロ環式基(炭素又は窒素により連結した)であり、

10

20

30

40

50

該ヘテロ環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁₋₄シアノアルキル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₄アミノアルキル、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルコキシ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルコキシ、及び基：-(-O-)f(C₁₋₄アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-、又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、C₁₋₄アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある}；

- 6) C₁₋₅アルキルR²⁻⁸(R²⁻⁸は、ここに定義される通りである)；
 7) C₂₋₅アルケニルR²⁻⁸(R²⁻⁸は、ここに定義される通りである)；
 8) C₂₋₅アルキニルR²⁻⁸(R²⁻⁸は、ここに定義される通りである)；
 9) R²⁻⁹{R²⁻⁹は、ピリドン基、フェニル基、又はO、N、及びSから独立して選択される1~3つのヘテロ原子を有する5~6員の芳香族ヘテロ環式基(炭素又は窒素により連結した)を表し、ここで該ピリドン、フェニル、又は芳香族ヘテロ環式基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、アミノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₁₋₄アミノアルキル、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、トリフルオロメチル、シアノ、C(O)NR³⁻⁰R³⁻¹、-NR³⁻²C(O)R³⁻³(R³⁻⁰、R³⁻¹、R³⁻²、及びR³⁻³は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₃アルコキシC₂₋₃アルキルを表す)、及び基：-(-O-)f(C₁₋₄アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-、又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、C₁₋₄アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される5つまでの置換基を担う場合がある}；
 10) C₁₋₅アルキルR²⁻⁹(R²⁻⁹は、ここに定義される通りである)；
 11) C₂₋₅アルケニルR²⁻⁹(R²⁻⁹は、ここに定義される通りである)；
 12) C₂₋₅アルキニルR²⁻⁹(R²⁻⁹は、ここに定義される通りである)；
 13) C₁₋₅アルキルX⁶R²⁻⁹{X⁶は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR³⁻⁴C(O)-、-C(O)NR³⁻⁵-、-SO₂NR³⁻⁶-、-NR³⁻⁷SO₂-、又は-NR³⁻⁸-を表し(R³⁻⁴、R³⁻⁵、R³⁻⁶、R³⁻⁷、及びR³⁻⁸は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₃アルキル、又はC₁₋₃アルコキシC₂₋₃アルキルを表す)、そしてR²⁻⁹は、ここに定義される通りである}；
 14) C₂₋₅アルケニルX⁷R²⁻⁹{X⁷は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR³⁻⁹C(O)-、-C(O)NR⁴⁻⁰-、-SO₂NR⁴⁻¹-、-NR⁴⁻²SO₂-、又は-NR⁴⁻³-を表し(R³⁻⁹、R⁴⁻⁰、R⁴⁻¹、R⁴⁻²、及びR⁴⁻³は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₃アルキル、又はC₁₋₃アルコキシC₂₋₃アルキルを表す)、そしてR²⁻⁹は、ここに定義される通りである}；
 15) C₂₋₅アルキニルX⁸R²⁻⁹{X⁸は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁴⁻⁴C(O)-、-C(O)NR⁴⁻⁵-、-SO₂NR⁴⁻⁶-、-NR⁴⁻⁷SO₂-、又は-NR⁴⁻⁸-を表し(R⁴⁻⁴、R⁴⁻⁵、R⁴⁻⁶、R⁴⁻⁷、及びR⁴⁻⁸は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₃アルキル、又はC₁₋₃アルコキシC₂₋₃アルキルを表す)、そしてR²⁻⁹は、ここに定義される通りである}；
 16) C₁₋₄アルキルX⁹C₁₋₄アルキルR²⁻⁹{X⁹は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁴⁻⁹C(O)-、-C(O)NR⁵⁻⁰-、-SO₂NR⁵⁻¹-、-NR⁵⁻²SO₂-、又は-NR⁵⁻³-を表し(R⁴⁻⁹、R⁵⁻⁰、R⁵⁻¹、R⁵⁻²、及びR⁵⁻³は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₃アルキル、又はC₁₋₃アルコキシC₂₋₃アルキルを表す)；

10

20

30

40

50

³ アルキルを表す)、そして R^{2~9} は、ここに定義される通りである} ;
 17) C_{1~4} アルキル X⁹ C_{1~4} アルキル R^{2~8} (X⁹ と R^{2~8} は、ここに定義される通りである) ;

18) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C_{1~4} アルキルアミノ、N,N-ジ(C_{1~4} アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C_{1~4} アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C_{1~4} アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、C_{2~5} アルケニル；

19) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C_{1~4} アルキルアミノ、N,N-ジ(C_{1~4} アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C_{1~4} アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C_{1~4} アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、C_{2~5} アルキニル； 10

20) C_{2~5} アルケニル X⁹ C_{1~4} アルキル R^{2~8} (X⁹ と R^{2~8} は、ここに定義される通りである) ;

21) C_{2~5} アルキニル X⁹ C_{1~4} アルキル R^{2~8} (X⁹ と R^{2~8} は、ここに定義される通りである) ; 及び

22) C_{1~4} アルキル R^{5~4} (C_{1~4} アルキル)_q (X⁹)_r R^{5~5} {X⁹ はここに定義される通りであり、q は0又は1であり、r は0又は1であり、そして、R^{5~4} と R^{5~5} は、それぞれ独立して、水素、C_{1~3} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、及び、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基から選択され、該 C_{1~3} アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びC_{1~4} アルコキシから選択される1又は2つの置換基を担う場合があり、該環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C_{1~4} シアノアルキル、C_{1~4} アルキル、C_{1~4} ヒドロキシアルキル、C_{1~4} アルコキシ、C_{1~4} アルコキシ C_{1~4} アルキル、C_{1~4} アルキルスルホニル C_{1~4} アルキル、C_{1~4} アルコキシカルボニル、C_{1~4} アミノアルキル、C_{1~4} アルキルアミノ、ジ(C_{1~4} アルキル)アミノ、C_{1~4} アルキルアミノ C_{1~4} アルキル、ジ(C_{1~4} アルキル)アミノ C_{1~4} アルキル、C_{1~4} アルキルアミノ C_{1~4} アルコキシ、ジ(C_{1~4} アルキル)アミノ C_{1~4} アルコキシ、及び基：-(O-)_f (C_{1~4} アルキル)_g 環D (f は0又は1であり、g は0又は1であり、環D は、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、C_{1~4} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。但し、R^{5~4} は水素であり得ない}) ; 20

そして、その上、R^{5~4} 中の任意の C_{1~5} アルキル、C_{2~5} アルケニル、又は C_{2~5} アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある] の化合物、又はその塩、又はそのプロドラッグ、例えばエステル又はアミドの、ヒトのような温血動物における抗血管新生及び/又は血管透過性抑制効果を生じるために使用される医薬品の製造における使用が提供される。

【0011】

好ましくは、Z は、-O-、-NH-、-S-、又は直接の結合である。

より好ましくは、Z は、-O-、-NH-、又は-S- である。

特に、Z は、-O- 又は -NH- であり、特別には -O- である。

【0012】

好ましくは、Z は、インドール、アザインドール、又はインダゾール基へ、インドール、アザインドール、又はインダゾール基の5-又は6位で連結する。

より好ましくは、Z は、インドール、アザインドール、又はインダゾール基へ、インドール、アザインドール、又はインダゾール基の5位で連結する。

【0013】

好ましくは、Z は、インドール基へ、インドール基の5-又は6位で連結する。

より好ましくは、Z は、インドール基へ、インドール基の5位で連結する。

【0014】

好ましくは、R^aは水素である。

好ましくは、R^bは、水素、C₁～₂アルキル、C₂～₃アルケニルアミノC₂～₃アルキル、C₂～₃アルキニルアミノC₂～₃アルキル、又は-C₂～₄アルキル(環A)を表し、環Aは、ピペリジニル及びピペラジニルから選択され、そして環Aは、C₁～₂アルキル、C₂～₃アルケニル、C₂～₃アルキニル、ヒドロキシ、シアノ、シアノC₁～₂アルキル、C₁～₂アルキルスルホニル、及びC₁～₂アルカノイルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある。

【0015】

より好ましくは、R^bは、水素、メチル、C₂～₃アルケニルアミノC₂～₃アルキル、C₂～₃アルキニルアミノC₂～₃アルキル、又は-C₂～₃アルキル(環A)を表し、環Aは、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル、4-シアノピペラジン-1-イル、4-シアノメチルピペラジン-1-イル、4-(プロパ-2-エン-1-イル)ピペラジン-1-イル、4-(プロパ-2-イン-1-イル)ピペラジン-1-イル、及び4-ヒドロキシピペリジノから選択される。10

【0016】

特に、R^bは、水素又はメチルであり、特別には水素である。

有利には、R¹は、水素、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄アルコキシC₁～₄アルキル、アミノC₁～₄アルキル、C₁～₃アルキルアミノC₁～₄アルキル、ジ(C₁～₃アルキル)アミノC₁～₄アルキル、-C₁～₅アルキル(環B)を表し、環Bは、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、N-メチルピペラジン-1-イル、N-エチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択される。20

【0017】

特に、R¹は、メチル、エチル、トリフルオロメチル、又はハロゲノを表す。

特別に、R¹は、メチル、フルオロ、クロロ、又はブロモを、より特別には、メチル又はフルオロを表す。

【0018】

好ましくは、nは、0～3の整数である。より好ましくは、nは、0、1、又は2である。30

本発明の1つの側面によれば、G₁は窒素であり、G₂、G₃、G₄、及びG₅は、上記に定義されるような1つ以上のR¹置換基を担う場合があるアザインドール部分を形成する-C H-である。

【0019】

本発明のもう1つの側面によれば、G₅は窒素であり、G₁、G₂、G₃、及びG₄は、上記に定義されるような1つ以上のR¹置換基を担う場合があるインダゾール部分を形成する-C H-である。

【0020】

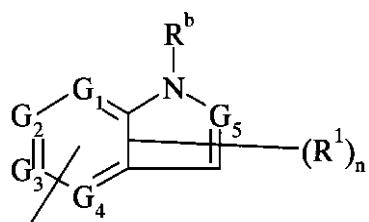
本発明の1つの側面によれば、G₁、G₂、G₃、G₄、及びG₅は、いずれも、上記に定義されるような1つ以上のR¹置換基を担う場合があるインドール部分を形成する-C H-である。40

【0021】

本発明の1つの態様では、式II：

【0022】

【化10】



(II)

【0023】

(式中: R^1 、 R^b 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、及び G_5 と n は、上記に定義される通りである)の場合により置換されるインドール、アザインドール、又はインダゾール部分が、

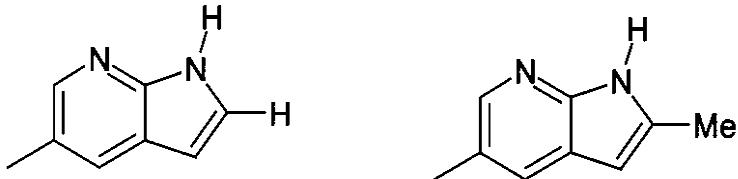
インドール部分:

4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イル、2 - メチルインドール - 5 - イル、2 - メチルインドール - 6 - イル、2, 3 - ジメチルインドール - 5 - イル、1 - メチルインドール - 5 - イル、1, 2 - ジメチルインドール - 5 - イル、4 - フルオロインドール - 5 - イル、6 - フルオロインドール - 5 - イル、インドール - 5 - イル、及び3 - メチルインドール - 5 - イル;

アザインドール部分:

【0024】

【化11】



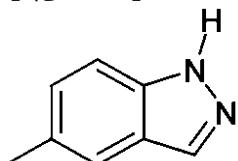
【0025】

1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル、及び 2 - メチル - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル;

及び、インダゾール部分:

【0026】

【化12】



【0027】

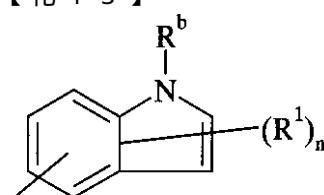
1 H - インダゾール - 5 - イルから選択される。

インドール部分は、アザインドール及びインダゾール部分よりも好ましい。

本発明の1つの態様では、式 II¹:

【0028】

【化13】

(II¹)

10

20

30

40

50

【0029】

(式中： R^1 、 R^b 、及び n は、上記に定義される通りである)の場合により置換されるインドール部分が、4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル、2-メチルインドール-5-イル、2-メチルインドール-6-イル、2,3-ジメチルインドール-5-イル、1-メチルインドール-5-イル、1,2-ジメチルインドール-5-イル、4-フルオロインドール-5-イル、6-フルオロインドール-5-イル、及びインドール-5-イルから選択される。

【0030】

特には、式IIの場合により置換されるインドール部分は、4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル、4-フルオロインドール-5-イル、及び6-フルオロインドール-5-イルから、より特別には、4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルから選択される。 10

【0031】

好ましくは、 m は0~2の整数であり、より好ましくは1又は2であり、最も好ましくは2である。

有利には、 X^1 は、直接の結合、-O-、-S-、-NR⁶C(O)-、-NR⁹SO₂-、又は-NR¹⁰-を表す(R^6 、 R^9 、及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、C_{1~2}アルキル、又はC_{1~2}アルコキシエチルを表す)。

【0032】

好ましくは、 X^1 は、直接の結合、-O-、-S-、-NR⁶C(O)-、-NR⁹SO₂-(R^6 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素又はC_{1~2}アルキルを表す)、又はNHを表す。 20

【0033】

より好ましくは、 X^1 は、-O-、-S-、-NR⁶C(O)-(R⁶は、水素又はC_{1~2}アルキルを表す)、又はNHを表す。

特に、 X^1 は、-O-又は-NR⁶C(O)-(R⁶は、水素又はC_{1~2}アルキルを表す)、より特別には-O-又は-NHC(O)-、特別には-O-を表す。

【0034】

本発明のもう1つの側面によれば、 X^1 は、-O-又は直接の結合を表す。

有利には、 X^2 は、-O-又は-NR¹²-を表す(R^{12} は、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~2}アルコキシエチルを表す)。 30

【0035】

有利には、 X^3 は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR¹⁷C(O)-、-NR²⁰SO₂-、又は-NR²¹-を表す(R^{17} 、 R^{20} 、及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素、C_{1~2}アルキル、又はC_{1~2}アルコキシエチルを表す)。

【0036】

好ましくは、 X^3 は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、又は-NR²¹-を表す(R^{21} は、水素、C_{1~2}アルキル、又はC_{1~2}アルコキシエチルを表す)。

より好ましくは、 X^3 は、-O-又は-NR²¹-を表す(R^{21} は、水素又はC_{1~2}アルキルを表す)。 40

【0037】

本発明のもう1つの側面によれば、 X^3 は、-O-、-SO₂-、-NR²⁰SO₂-、又は-NR²¹-を表す(R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素、C_{1~2}アルキル、又はC_{1~2}アルコキシエチルを表す)。

【0038】

有利には、同じであるか又は異なる場合があるX⁴及びX⁵は、それぞれ-O-、-S-、-SO-、-SO₂-又は-NR²⁷-を表す(R^{27} は、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~2}アルコキシエチルを表す)。

【0039】

好ましくは、同じであるか又は異なる場合があるX⁴及びX⁵は、それぞれ-O-、-S 50

-、又は- NR^{2-7} -を表す(R^{2-7} は、水素、 C_{1-2} アルキル、又は C_{1-2} アルコキシエチルを表す)。

[0 0 4 0]

より好ましくは、同じであるか又は異なる場合がある X^4 及び X^5 は、それぞれ - O - 又は - NH - を表す。

特別には、 X^4 及び X^5 は、それぞれ - O - を表す。

[0 0 4 1]

有利には、 X^6 は、-O-、-S-、又は- NR^{3-8} -を表す(R^{3-8} は、水素、 C_1-C_2 アルキル、又は C_{1-2} アルコキシエチルを表す)。

好ましくは、 X^6 は、-O- 又は -NR³⁻⁸- を表す (R^{3-8} は、水素又は C₁₋₂ アルキルを表す)。

[0 0 4 2]

特別には、 X^6 は -○- を表す。

有利には、 X^7 は、-O-、-S-、又は- NR^{4-3} -を表す (R^{4-3} は、水素、 C_1 -, アルキル、又は C_{1-2} アルコキシエチルを表す)。

2 [0 0 4 3]

好ましくは、 X^7 は、-O- 又は $-NR^{4-3}$ - を表す (R^{4-3} は、水素又は C_{1-2} アルキルを表す)。

有利には、 X^8 は、-O-、-S-、又は- NR^{4-8} -を表す (R^{4-8} は、水素、 C_1 -アルキル、又は C_{1-2} アルコキシエチルを表す)。

【 0 0 4 4 】

好ましくは、 X^8 は、-O- 又は $-NR^{4-8}$ - を表す (R^{4-8} は、水素又は C_{1-2} アルキルを表す)。

有利には、 X^9 は、-O-、-S-、又は- NR^{5-3} -を表す(R^{5-3} は、水素、 C_1 -アルキル、又は C_{1-2} アルコキシエチルを表す)。

[0 0 4 5]

好ましくは、 X^9 は、-O- 又は $-NR^{5-3}$ - を表す (R^{5-3} は、水素又は C_{1-2} アルキルを表す)

本発明のもう1つの側面によれば、 X^9 は、-O-、-C(O)NR⁵₀-、又は-NR⁵₃-を表す (R⁵₀ 及び R⁵₃ は、それぞれ独立して、水素又は C₁-₂ アルキルを表す)。 30

[0 0 4 6]

好都合には、R²は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、又はチオモルホリノであって、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁～₃シアノアルキル、C₁～₃アルキル、C₁～₃ヒドロキシアルキル、C₁～₃アルコキシ、C₁～₂アルコキシC₁～₃アルキル、C₁～₂アルキルスルホニル、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルコキシカルボニル、C₁～₃アルキルアミノ、ジ(C₁～₃アルキル)アミノ、C₁～₃アルキルアミノC₁～₃アルキル、ジ(C₁～₃アルキル)アミノC₁～₃アルキル、C₁～₃アルキルアミノC₁～₃アルコキシ、ジ(C₁～₃アルキル)アミノC₁～₃アルコキシ、及び基：-(O-)_f(C₁～₃アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基あって、該環式基は、C₁～₃アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

[0 0 4 7]

有利には、 R^{2-8} は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、又はチオモルホリノであって、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-3}

C_3 アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルコキシ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ C_{1-3} アルコキシ、及び基: - (-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0048】

本発明の1つの態様では、 R^{2-8} は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、又はチオモルホリノであって、該基は、基: - (-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0049】

特に、 R^{2-8} は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、又はチオモルホリノであって、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-2} アルコキシ C_{1-3} アルキル、及び C_{1-2} アルキルスルホニル C_{1-3} アルキルから選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0050】

本発明のもう1つの側面によれば、好ましくは、 R^{2-8} は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリノ、又はチオモルホリノであって、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-2} アルコキシ C_{1-3} アルキル、及び C_{1-2} アルキルスルホニル C_{1-3} アルキルから選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0051】

R^{2-9} が5～6員の芳香族ヘテロ環式基である場合、それは、好ましくは、O、N、及びSから選択される1又は2つのヘテロ原子を有し、より好ましくはこのうち1つがNであり、上記のように置換されていてもよい。

【0052】

特に、 R^{2-9} は、ピリドン、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、又はピリダジニル基であって、該基は上記に定義されるように置換される場合があり、より特には、ピリドン、ピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、又はトリアゾリル基であって、特別には、ピリドン、ピリジル、イミダゾリル、又はトリアゾリル基であって、該基は上記に定義されるように置換される場合がある。

【0053】

本発明の1つの態様では、 R^{2-9} は、ピリドン、フェニル、又は、O、N、及びSから選択される1～3つのヘテロ原子を有する5～6員の芳香族ヘテロ環式基であって、該基は、好ましくは上記に定義されるような置換基の群から選択される2つまでの置換基を、より好ましくは1つまでの置換基を担う場合がある。

【0054】

R^{2-9} の定義では、好都合には、置換基が、ハロゲノ、 C_{1-4} アルキル、シアノ、及び基: - (-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (f は0又は1であり、 g は0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-3} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される。

【0055】

10

20

30

40

50

R^{2-9} の定義では、より好都合には、置換基が、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、及び基：-(-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される。

【0056】

本発明のもう1つの態様によれば、 R^{2-9} の定義では、好都合には、置換基が、ハロゲノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、及びシアノから選択され、より好都合には、置換基が、クロロ、フルオロ、メチル、及びエチルから選択される。

【0057】

有利には、 R^{5-4} と R^{5-5} は、それぞれ独立して、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-2} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} アルキルスルホニル C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、及び基：-(-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-3} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0058】

好ましくは、 R^{5-4} と R^{5-5} は、それぞれ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-2} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} アルキルスルホニル C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、及び基：-(-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-3} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0059】

より好ましくは、 R^{5-4} と R^{5-5} は、それぞれ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-2} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} アルキルスルホニル C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、及び基：-(-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0060】

特に、 R^{5-4} と R^{5-5} は、それぞれ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され、該基は、基：-(-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある。

【0061】

より特には、 R^{5-4} と R^{5-5} は、それぞれ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され、該基は、未置換である

10

20

30

40

50

。

【 0 0 6 2 】

好都合には、 R^2 は、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキル、アミノ、又は $R^5 X^1$ - を表す [X^1 は、上記のように定義され、そして R^5 は、以下の 22 基の 1 つから選択される：

1) 未置換であってもよく、又は、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいオキシラニル C_{1-4} アルキル又は C_{1-5} アルキル、又は、未置換であってもよく、又は、ヒドロキシ及びアミノから選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい C_{2-5} アルキル；

2) C_{2-3} アルキル $X^2 C(O) R^{1-1}$ { X^2 は上記のように定義され、 R^{1-1} は、 C_{1-3} アルキル、-NR¹⁻³R¹⁻⁴、又は-OR¹⁻⁵ を表す (R^{1-3} 、 R^{1-4} 、及び R^1 ⁵ は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-2} アルコキシエチルである) }；

3) C_{2-4} アルキル $X^3 R^{1-6}$ { X^3 は上記のように定義され、 R^{1-6} は、水素、 C_{1-3} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、又はO、S、及びNから独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基を表し、該 C_{1-3} アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及び C_{1-3} アルコキシから選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合があり、そして該環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、及び基：-(-O-)f (C_{1-4} アルキル)_g 環 D (f は 0 又は 1 であり、g は 0 又は 1 であり、そして環 D は、O、S、及びNから独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合がある}；

4) C_{2-3} アルキル $X^4 C_{2-3}$ アルキル $X^5 R^{2-2}$ (X^4 及び X^5 は上記のように定義され、そして R^{2-2} は、水素又は C_{1-3} アルキルを表す)；

5) R^{2-8} (R^{2-8} は、上記に定義される通りである)；

6) C_{1-5} アルキル R^{5-6} { R^{5-6} は、O、S、及びNから独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は炭素原子を介して C_{1-5} アルキルへ連結し、そして該ヘテロ環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、及び基：-(-O-)f (C_{1-4} アルキル)_g 環 D (f は 0 又は 1 であり、g は 0 又は 1 であり、そして環 D は、O、S、及びNから独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される 1 又は 2 つの基を担う場合がある}；又は C_{2-5} アルキル R^{5-7} { R^{5-7} は、その 1 つが N であり、他方が O、S、及び N から独立して選択され得る 1 ~ 2 つのヘテロ原子を有する 4 - 、5 - 又は 6 員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、窒素原子を介して C_{2-5} アルキルへ連結し、そして該ヘテロ環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アル

40

50

キル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホニル $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 4}$ アルキル、ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、及び基:-(-O-)f($C_{1\sim 4}$ アルキル)g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの基を担う場合がある};

7) $C_{3\sim 4}$ アルケニル $R^{5\sim 8}$ ($R^{5\sim 8}$ は、上記に定義されるような $R^{5\sim 6}$ 又は $R^{5\sim 7}$ を表す);

8) $C_{3\sim 4}$ アルキニル $R^{5\sim 8}$ ($R^{5\sim 8}$ は、上記に定義されるような $R^{5\sim 6}$ 又は $R^{5\sim 7}$ を表す);

9) $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

10) $C_{1\sim 5}$ アルキル $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

11) $C_{3\sim 5}$ アルケニル $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

12) $C_{3\sim 5}$ アルキニル $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

13) $C_{1\sim 5}$ アルキル $X^6 R^{2\sim 9}$ (X^6 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

14) $C_{4\sim 5}$ アルケニル $X^7 R^{2\sim 9}$ (X^7 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

15) $C_{4\sim 5}$ アルキニル $X^8 R^{2\sim 9}$ (X^8 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

16) $C_{2\sim 3}$ アルキル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 9}$ (X^9 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである);

17) $C_{2\sim 3}$ アルキル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 8}$ (X^9 と $R^{2\sim 8}$ は、上記に定義される通りである);

18) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、N,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C $1\sim 4$ アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、 $C_{2\sim 5}$ アルケニル;

19) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、N,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C $1\sim 4$ アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、 $C_{2\sim 5}$ アルキニル;

20) $C_{2\sim 5}$ アルケニル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 8}$ (X^9 と $R^{2\sim 8}$ は、上記に定義される通りである);

21) $C_{2\sim 5}$ アルキニル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 8}$ (X^9 と $R^{2\sim 8}$ は、上記に定義される通りである);及び

22) $C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{5\sim 4}$ ($C_{1\sim 3}$ アルキル) q (X^9) r $R^{5\sim 5}$ (X^9 、 q 、 r 、 $R^{5\sim 4}$ 、及び $R^{5\sim 5}$ は、上記に定義される通りである);

そして、その上、 $R^5 X^1$ -中の任意の $C_{1\sim 5}$ アルキル、 $C_{2\sim 5}$ アルケニル、又は $C_{2\sim 5}$ アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある]。

【0063】

有利には、 R^2 は、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、アミノ、又は $R^5 X^1$ -を表す [X^1 は、上記のように定義され、そして R^5 は、以下の22基の1つから選択される]:

1) 未置換であってもよく、又は、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルキル、又は、未置換であってもよく、又は、ヒドロキシ及びアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい $C_{2\sim 5}$ アル

20

30

40

50

キル；

2) C_{2-3} アルキル $X^2 C(O)R^{1-1} \{ X^2$ は上記のように定義され、 R^{1-1} は、
 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 又は $-OR^{1-5}$ を表す (R^{1-3} 、 R^{1-4} 、及び R^{1-5} は、同じであるか又
 は異なる場合があり、それぞれ、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-2} アルコキシエチルである
) } ;

3) C_{2-4} アルキル $X^3 R^{1-6} \{ X^3$ は上記のように定義され、 R^{1-6} は、 C_{1-3} ア
 ルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル
 、イミダゾリジニル、アゼチジニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される基であり
 、該 C_{1-3} アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及び C_{1-2} アルコキシから
 選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合があり、そして該シクロペンチル、シクロヘ
 キシリ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル
 、又はテトラヒドロピラニル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シ
 アノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、
 C_{1-2} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} アルキルスルホニル C_{1-3} アルキル、
 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミ
 ノ、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ C_{1-3}
 アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルコキシ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ
 C_{1-3} アルコキシ、及び基： $-(-O-)_f(C_{1-4}$ アルキル) $_g$ 環 D (f は 0 又は
 1 であり、 g は 0 又は 1 であり、そして環 D は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジ
 ニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択され
 るヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-3} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基
 を担う場合がある) から選択される 1 又は 2 つの置換基を担う場合がある } ;

4) C_{2-3} アルキル $X^4 C_{2-3}$ アルキル $X^5 R^{2-2}$ (X^4 及び X^5 は上記のように定
 義され、そして R^{2-2} は、水素又は C_{1-3} アルキルを表す) ;

5) R^{2-8} (R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ;

6) C_{1-4} アルキル R^{5-9} { R^{5-9} は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、
 イミダゾリジン - 1 - イル、アゼチジニル、1,3-ジオキソラン - 2 - イル、1,3-
 ジオキサン - 2 - イル、1,3-ジチオラン - 2 - イル、及び 1,3-ジチアン - 2 - イ
 尔から選択される基であり、該基は炭素原子を介して C_{1-4} アルキルへ連結し、そして
 該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-3} ア
 ルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-2} アルカノイル、 C
 $1-2$ アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} アルキルスルホニル、 C_{1-2} アルキルス
 ルホニル C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノ、
 ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキル、ジ (C_{1-3}
 アルキル) アミノ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルコキシ、ジ
 (C_{1-3} アルキル) アミノ C_{1-3} アルコキシ、及び基： $-(-O-)_f(C_{1-3}$ アル
 キル) $_g$ 環 D (f は 0 又は 1 であり、 g は 0 又は 1 であり、そして環 D は、ピロリジニ
 リ、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及び
 チオモルホリノから選択されるヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-3} アルキルから
 選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある) から選択される 1 又は 2 つの基を担う場
 合がある } ; 又は C_{2-4} アルキル R^{6-0} { R^{6-0} は、モルホリノ、チオモルホリノ、ア
 ゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、及びピペリジノか
 ら選択される基であり、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-3} シア
 ノアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C
 $1-2$ アルカノイル、 C_{1-2} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} アルキルスルホニ
 ル、 C_{1-2} アルキルスルホニル C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C
 $1-3$ アルキルアミノ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3}
 アルキル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ
 C_{1-3} アルコキシ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ C_{1-3} アルコキシ、及び基： $-(-O-)_f(C_{1-3}$ アル
 キル) $_g$ 環 D (f は 0 又は 1 であり、 g は 0 又は 1 であり、そ 50

して環Dは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基であり、該環式基は、C₁~₃アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの基を担う場合がある};

7) C₃~₄アルケニルR⁶¹(R⁶¹は、上記に定義されるようなR⁵⁹又はR⁶⁰を表す);

8) C₃~₄アルキニルR⁶¹(R⁶¹は、上記に定義されるようなR⁵⁹又はR⁶⁰を表す);

9) R²⁹(R²⁹は、上記に定義される通りである);

10) C₁~₄アルキルR²⁹(R²⁹は、上記に定義される通りである); 10

11) 1-R²⁹プロパ-1-エン-3-イル、又は1-R²⁹ブタ-2-エン-4-イル(R²⁹は、上記に定義される通りであるが、但し、R⁵が1-R²⁹プロパ-1-エン-3-イルである場合、R²⁹は、炭素原子を介して該アルケニル基へ連結する);

12) 1-R²⁹プロパ-1-イン-3-イル、又は1-R²⁹ブタ-2-イン-4-イル(R²⁹は、上記に定義される通りであるが、但し、R⁵が1-R²⁹プロパ-1-イン-3-イルである場合、R²⁹は、炭素原子を介して該アルキニル基へ連結する);

13) C₁~₅アルキルX⁶R²⁹(X⁶とR²⁹は、上記に定義される通りである);

14) 1-(R²⁹X⁷) -ブタ-2-エン-4-イル(X⁷とR²⁹は、上記に定義される通りである);

15) 1-(R²⁹X⁸) -ブタ-2-イン-4-イル(X⁸とR²⁹は、上記に定義される通りである); 20

16) C₂~₃アルキルX⁹C₁~₃アルキルR²⁹(X⁹とR²⁹は、上記に定義される通りである);

17) C₂~₃アルキルX⁹C₁~₃アルキルR²⁸(X⁹とR²⁸は、上記に定義される通りである);

18) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C₁~₄アルキルアミノ、N,N-ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁~₄アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C₁~₄アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、C₂~₅アルケニル; 30

19) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C₁~₄アルキルアミノ、N,N-ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁~₄アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C₁~₄アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、C₂~₅アルキニル; ;

20) C₂~₄アルケニルX⁹C₁~₃アルキルR²⁸(X⁹とR²⁸は、上記に定義される通りである);

21) C₂~₄アルキニルX⁹C₁~₃アルキルR²⁸(X⁹とR²⁸は、上記に定義される通りである); 及び

22) C₁~₃アルキルR⁵⁴(C₁~₃アルキル)_q(X⁹)_rR⁵⁵(X⁹、q、r、R⁵⁴、及びR⁵⁵は、上記に定義される通りである); 40

そして、その上、R⁵X¹-中の任意のC₁~₅アルキル、C₂~₅アルケニル、又はC₂~₅アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある]。

【0064】

好ましくは、R²は、ヒドロキシ、ハロゲノ、ニトロ、トリフルオロメチル、C₁~₃アルキル、シアノ、アミノ、又はR⁵X¹-を表す[X¹は上記のように定義され、R⁵は、以下の20の基の1つから選択される]:

1) 未置換であってもよく、又はフルオロ、クロロ、及びブロモから選択される1つ以上の基で置換されていてもよいC₁~₃アルキル、又は未置換であってもよく、又はヒドロ

キシ及びアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよいC₂-₃アルキル；2)2-(3,3-ジメチルウレイド)エチル、3-(3,3-ジメチルウレイド)プロピル、2-(3-メチルウレイド)エチル、3-(3-メチルウレイド)プロピル、2-ウレイドエチル、3-ウレイドプロピル、2-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)エチル、3-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)プロピル、2-(N-メチルカルバモイルオキシ)エチル、3-(N-メチルカルバモイルオキシ)プロピル、2-(カルバモイルオキシ)エチル、3-(カルバモイルオキシ)プロピル、又は2-(N-メチル-N-(ブトキシカルボニル)アミノ)エチル；

3)C₂-₃アルキルX³R¹₆{X³は上記のように定義され、R¹₆は、C₁-₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される基であって、該基は炭素原子を介してX³へ連結し、該C₁-₃アルキル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びC₁-₂アルコキシから選択される1又は2つの置換基を担う場合があり、そして該シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、又はテトラヒドロピラニル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁-₂シアノアルキル、C₁-₂アルキル、C₁-₂ヒドロキシアルキル、C₁-₂アルコキシ、C₁-₂アルコキシC₁-₃アルキル、C₁-₂アルキルスルホニルC₁-₃アルキル、C₁-₂アルコキシカルボニル、C₁-₃アルキルアミノ、ジ(C₁-₃アルキル)アミノ、C₁-₃アルキルアミノC₁-₃アルキル、ジ(C₁-₃アルキル)アミノC₁-₃アルキル、C₁-₃アルキルアミノC₁-₃アルコキシ、ジ(C₁-₃アルキル)アミノC₁-₃アルコキシ、及び基：-(-O-)_f(C₁-₃アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1つの置換基を担う場合がある}；

4)C₂-₃アルキルX⁴C₂-₃アルキルX⁵R²₂(X⁴及びX⁵は上記のように定義され、そしてR²₂は、水素又はC₁-₂アルキルを表す)；

5)R²₈(R²₈は、上記に定義される通りである)；

6)C₁-₃アルキルR⁵₉{R⁵₉は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、1,3-ジオキソラン-2-イル、1,3-ジオキサン-2-イル、1,3-ジチオラン-2-イル、及び1,3-ジチアン-2-イルから選択される基であり、該基は炭素原子を介してC₁-₃アルキルへ連結し、そして該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁-₂シアノアルキル、C₁-₂アルキル、C₁-₂ヒドロキシアルキル、C₁-₂アルコキシ、C₁-₂アルカノイル、C₁-₂アルコキシC₁-₃アルキル、C₁-₂アルキルスルホニル、C₁-₂アルキルスルホニルC₁-₃アルキル、C₁-₂アルコキシカルボニル、C₁-₃アルキルアミノ、ジ(C₁-₃アルキル)アミノ、C₁-₃アルキルアミノC₁-₃アルキル、ジ(C₁-₃アルキル)アミノC₁-₃アルコキシ、及び基：-(-O-)_f(C₁-₃アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの基を担う場合がある}；又はC₂-₃アルキルR⁶₀{R⁶₀は、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、及びピペリジノから選択される基であり、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁-₂シアノアルキル、C₁-₂アルキル、C₁-₂ヒドロキシアルキル、C₁-₂アルコキシ、C₁-₂アルカノイル、C₁-₂アルコキシC₁-₃アルキル、C₁-₂アルキルスルホニル、C₁-₂アルキルスルホニルC₁-₃アルキル、C₁-₂アルコキシカルボニル、C₁-₃アルキルアミノ、ジ(C₁-₃アルキル)アミノ、C₁-₃アルキルアミノC₁-₃アルキル、ジ(C₁-₃アルキル)アミノC₁-₃アルキル、C₁-₃アルキルアミノC₁-₃アルコキシ}；

シ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ C_{1-3} アルコキシ、及び基: - (-O-)f (C_{1-3} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの基を担う場合がある} ;

7) R^{2-9} (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

8) C_{1-4} アルキル R^{2-9} (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

9) 1- R^{2-9} ブタ-2-エン-4-イル (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

10) 1- R^{2-9} ブタ-2-イン-4-イル (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

11) C_{1-3} アルキル $X^6 R^{2-9}$ (X^6 と R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

12) 1-($R^{2-9} X^7$)ブタ-2-エン-4-イル (X^7 と R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

13) 1-($R^{2-9} X^8$)ブタ-2-イン-4-イル (X^8 と R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

14) C_{2-3} アルキル $X^9 C_{1-3}$ アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ;

15) C_{2-3} アルキル $X^9 C_{1-3}$ アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ;

16) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子か、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、N,N-ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N- C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C_{1-4} アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、 C_{2-5} アルケニル；

17) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子か、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、N,N-ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N- C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C_{1-4} アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、 C_{2-5} アルキニル；

18) C_{2-3} アルケニル $X^9 C_{1-3}$ アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ;

19) C_{2-3} アルキニル $X^9 C_{1-3}$ アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ; 及び

20) C_{1-3} アルキル R^{5-4} (C_{1-3} アルキル)q (X^9)r R^{5-5} (X^9 、q、r、 R^{5-4} 、及び R^{5-5} は、上記に定義される通りである) ;

そして、その上、 $R^5 X^1$ -中の任意の C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、又は C_{2-5} アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある]。

【0065】

より好ましくは、 R^2 は、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、アミノ、又は $R^5 X^1$ -を表す [X^1 は上記のように定義され、 R^5 は、メチル、エチル、ベンジル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-(エチルスルフィニル)エチル、2-(エチルスルホニル)エチル、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)エチル、2-(N-メチルスルファモイル)エチル、2-スルファモイルエチル、2-(メチルアミノ)エチル、3-(メチルアミノ)プロピル、2-(エチルアミノ)エチル、3-(エチルアミノ)プロピル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル、2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エチル、3-(N-メチル-N-メ

10

20

30

40

50

チルスルホニルアミノ)プロピル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、2-ピペリジノエチル、3-ピペリジノプロピル、2-(メチルピペリジノ)エチル、3-(メチルピペリジノ)プロピル、2-(エチルピペリジノ)エチル、3-(エチルピペリジノ)プロピル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジノ)エチル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジノ)プロピル、2-((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)エチル、3-((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)プロピル、ピペリジン-3-イルメチル、ピペリジン-4-イルメチル、2-(ピペリジン-3-イル)エチル、2-(ピペリジン-4-イル)エチル、3-(ピペリジン-3-イル)プロピル、3-(ピペリジン-4-イル)プロピル、2-(ピペリジン-2-イル)エチル、3-(ピペリジン-2-イル)プロピル、(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル、(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル、2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル、3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル、(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)メチル、(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)メチル、2-(メチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(メチルピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)エチル、3-(メチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(メチルピペリジン-4-イル)プロピル、3-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)プロピル、2-(エチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(エチルピペリジン-4-イル)エチル、3-(エチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(エチルピペリジン-4-イル)プロピル、((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)メチル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)エチル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)プロピル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)プロピル、(1-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)メチル、(1-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)エチル、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)プロピル、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)プロピル、1-イソプロピルピペリジン-2-イルメチル、1-イソプロピルピペリジン-3-イルメチル、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)エチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)エチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル、3-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)プロピル、3-(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピル、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(ピペラジン-1-イル)エチル、3-(ピペラジン-1-イル)プロピル、(ピロリジン-2-イル)メチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチル、3-(ピロリジン-1-イル)プロピル、(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、5(R)-(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、(5S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル、2-(2-メトキシエチルアミノ)エチル、2-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)エチル、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル、3-(2-メトキシエチルアミノ)プロピル、3-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)プロピル、3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロピル、2-メチルチアゾ-ル-4-イルメチル、2-アセトアミドチアゾ-ル-4-イルメチル、1-メチルイミダゾ-ル-2-イルメチル、2-
10
20
30
40
50

S) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (N, N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - (N, N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S) - 3 - (N, N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (N, N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - (N, N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、又は(2S) - 3 - (N, N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピルを表す]。 10

【0066】

特に、R² は、C₁ - ₃ アルキル、アミノ、又はR⁵X¹ - を表す [X¹ は上記のように定義され、R⁵ は、エチル、ベンジル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - メトキシエチル、3 - メトキシプロピル、2 - (メチルスルフィニル)エチル、2 - (メチルスルホニル)エチル、2 - (エチルスルフィニル)エチル、2 - (エチルスルホニル)エチル、2 - (N, N - ジメチルスルファモイル)エチル、2 - (N - メチルスルファモイル)エチル、2 - スルファモイルエチル、2 - (メチルアミノ)エチル、3 - (メチルアミノ)プロピル、2 - (エチルアミノ)エチル、3 - (エチルアミノ)プロピル、2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル、3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピル、2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチル、3 - (N, N - ジエチルアミノ)プロピル、2 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ)エチル、3 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ)プロピル、2 - モルホリノエチル、3 - モルホリノプロピル、2 - ピペリジノエチル、3 - ピペリジノプロピル、2 - (メチルピペリジノ)エチル、3 - (メチルピペリジノ)プロピル、2 - (エチルピペリジノ)エチル、3 - (エチルピペリジノ)プロピル、2 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジノ)エチル、3 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジノ)プロピル、2 - ((2 - メチルスルホニル)エチルピペリジノ)エチル、3 - ((2 - メチルスルホニル)エチルピペリジノ)プロピル、ピペリジン - 3 - イルメチル、ピペリジン - 4 - イルメチル、2 - (ピペリジン - 3 - イル)エチル、2 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - (ピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (ピペリジン - 4 - イル)プロピル、2 - (ピペリジン - 2 - イル)エチル、3 - (ピペリジン - 2 - イル)プロピル、(1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メチル、(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ)エチル、3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ)プロピル、(1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル)メチル、(1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - (メチルピペリジン - 3 - イル)エチル、2 - (メチルピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル)エチル、3 - (メチルピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (メチルピペリジン - 4 - イル)プロピル、3 - (1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル)プロピル、2 - (エチルピペリジン - 3 - イル)エチル、2 - (エチルピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - (エチルピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (エチルピペリジン - 4 - イル)プロピル、((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 3 - イル)メチル、((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 3 - イル)メチル、2 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)プロピル、3 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 3 - イル)プロピル、(1 - (2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 3 - イル)エチル、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 - イル) 50

スルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)プロピル、3-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)プロピル、1-イソプロピルピペリジン-2-イルメチル、1-イソプロピルピペリジン-3-イルメチル、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)エチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)エチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル、3-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)プロピル、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピル、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(ピペラジン-1-イル)エチル、3-(ピペラジン-1-イル)プロピル、(ピロリジン-2-イル)メチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチル、3-(ピロリジン-1-イル)プロピル、(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、5(R)-(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、(5S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル、2-(2-メトキシエチルアミノ)エチル、2-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)エチル、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル、3-(2-メトキシエチルアミノ)プロピル、3-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)プロピル、3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロピル、2-メチルチアゾ-ル-4-イルメチル、2-アセトアミドチアゾ-ル-4-イルメチル、1-メチルイミダゾ-ル-2-イルメチル、2-(イミダゾ-ル-1-イル)エチル、2-(2-メチルイミダゾ-ル-1-イル)エチル、2-(2-エチルイミダゾ-ル-1-イル)エチル、3-(2-メチルイミダゾ-ル-1-イル)プロピル、3-(2-エチルイミダゾ-ル-1-イル)プロピル、2-(1,2,3-トリアゾ-ル-1-イル)エチル、2-(1,2,3-トリアゾ-ル-2-イル)エチル、2-(1,2,4-トリアゾ-ル-1-イル)エチル、2-(1,2,4-トリアゾ-ル-4-イル)エチル、4-ピリジルメチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(4-ピリジル)プロピル、3-ピリジルメチル、2-(3-ピリジル)エチル、3-(3-ピリジル)プロピル、2-(4-ピリジルオキシ)エチル、2-(4-ピリジルアミノ)エチル、2-(4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1-ピリジル)エチル、2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)エチル、3-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)プロピル、2-チオモルホリノエチル、3-チオモルホリノプロピル、2-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)エチル、3-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)プロピル、2-(2-メトキシエトキシ)エチル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、2-(4-シアノメチルピペラジン-1-イル)エチル、3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル、3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)プロピル、2-(4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)エチル、3-(4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)プロピル、3-(メチルスルフィニル)プロピル、3-(メチルスルホニル)プロピル、3-(エチルスルフィニル)プロピル、3-(エチルスルホニル)プロピル、2-(5-メチル-1,2,4-トリアゾ-ル-1-イル)エチル、モルホリノ、2-((N-(1-メチルイミダゾ-ル-4-イルスルホニル)-N-メチル)アミノ)エチル、2-((N-(3-モルホリノプロピルスルホニル)-N-メチル)アミノ)エチル、2-((N-メチル-N-4-ピリジル)アミノ)エチル、3-(4-オキシドモルホリノ)プロピル、2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)エチル、3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)プロピル、2-(2-モルホリノエトキシ)エチル、3-(2-モルホリノエトキシ)プロピル、2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エチル、3-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)プロピ 10
20
30
40
50

ル、2 - ((2 - (ピロリジン-1-イル)エチル)カルバモイル)ビニル、3 - ((2 - (ピロリジン-1-イル)エチル)カルバモイル)プロパ-2-エン-1-イル、1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (3 - ピロリジニルプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (2 - ピペリジニルエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (3 - モルホリノプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (3 - モルホリノエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (2 - チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (3 - チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (2 - アゼチジニルエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (3 - アゼチジニルプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、1 - (1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - ピロリジニルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - ピペリジニルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - モルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - アゼチジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - アゼチジニルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - ピロリジニルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - モルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - アゼチジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - アゼチジニルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2 - (1 - (3 - ピロリジニルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、3 - モルホリノ-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロピル、3 - ピペリジノ-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-ピペリジノ-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-ピペリジノ-2-ヒドロキシプロピル、3 - ピロリジン-1-イル-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-ピロリジン-1-イル-2-ヒドロキシプロピル、3 - (1 - メチルピペラジン-4-イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R)-3- (1 - メチルピペラジン-4-イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S)-3- (1 - メチルピペラジン-4-イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (N, N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R)-3- (N, N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R)-3- (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (N, N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R)-3- (N, N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、又は(2S)-3- (N, N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピルを表す]。 10 20 30 40 50

【0067】

より特に、R²は、C₁ - ₃アルキル、アミノ、又はR⁵X¹-を表す[X¹は上記のように定義され、R⁵は、エチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-(エチルスルフィニル)エチル、2-(エチルスルホニル)エチル、2-(N, N-ジメチルスルファモイル)エチル、2-(N-メチルスルファモイル)エチル、2-スルファモイルエチル、2-(メチルアミノ)エチル、3-(メチルアミノ)プロピル、2-(エチルアミノ)エチル、3-(エチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ジエチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジエチルアミノ)プロピル、2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エチル、3-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)プロピル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、2-ピペリジノエチル、3-ピペリジノプロピル、2-(メチルピペリジノ)エチル、3-(メチルピペリジノ)プロピル、2-(エチルピペリジノ)エチル、3-(エチルピペリジノ)プロピル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジノ)エチル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジノ)プロピル、2 50

- ((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)エチル、3-((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)プロピル、ピペリジン-3-イルメチル、ピペリジン-4-イルメチル、2-(ピペリジン-3-イル)エチル、2-(ピペリジン-4-イル)エチル、3-(ピペリジン-3-イル)プロピル、3-(ピペリジン-4-イル)プロピル、2-(ピペリジン-2-イル)エチル、3-(ピペリジン-2-イル)プロピル、(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル、(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル、2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル、3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル、(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)メチル、(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)メチル、2-(メチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(メチルピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)エチル、3-(メチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(メチルピペリジン-4-イル)プロピル、3-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)プロピル、2-(エチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(エチルピペリジン-4-イル)エチル、3-(エチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(エチルピペリジン-4-イル)プロピル、((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)メチル、((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)エチル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)プロピル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)プロピル、(1-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)メチル、(1-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)エチル、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)プロピル、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)プロピル、1-イソプロピルピペリジン-2-イルメチル、1-イソプロピルピペリジン-3-イルメチル、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)エチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)エチル、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル、3-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)プロピル、3-(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピル、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)エチル、3-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル、2-(ピペラジン-1-イル)エチル、3-(ピペラジン-1-イル)プロピル、(ピロリジン-2-イル)メチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチル、3-(ピロリジン-1-イル)プロピル、(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、5(R)-(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、(5S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-2H-ピロリジン-5-イル)メチル、(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル、2-(2-メトキシエチルアミノ)エチル、2-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)エチル、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル、3-(2-メトキシエチルアミノ)プロピル、3-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)プロピル、3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロピル、2-(1,2,3-トリアゾ-ル-1-イル)エチル、2-(1,2,3-トリアゾ-ル-2-イル)エチル、2-(1,2,4-トリアゾ-ル-1-イル)エチル、2-(1,2,4-トリアゾ-ル-4-イル)エチル、4-ピリジルメチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(4-ピリジル)プロピル、3-ピリジルメチル、2-(3-ピリジル)エチル、3-(3-ピリジル)プロピル、2-(4-ピリジルオキシ)エチル、2-(4-ピリジルアミノ)エチル、2-(4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1-ピリジル)エチル、

10

20

30

40

50

2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) エチル、 3 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) プロピル、 2 - チオモルホリノエチル、 3 - チオモルホリノプロピル、 2 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) エチル、 3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロピル、 2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル、 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル、 2 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル) プロピル、 2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) プロピル、 2 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル、 3 - (メチルスルフィニル) プロピル、 3 - (メチルスルホニル) プロピル、 3 - (エチルスルフィニル) プロピル、 3 - (エチルスルホニル) プロピル、 2 - ((N - (3 - モルホリノプロピルスルホニル) - N - メチル) アミノ) エチル、 2 - ((N - メチル - N - 4 - ピリジル) アミノ) エチル、 3 - (4 - オキシドモルホリノ) プロピル、 2 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) エチル、 3 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) プロピル、 2 - (2 - モルホリノエトキシ) エチル、 3 - (2 - モルホリノエトキシ) プロピル、 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) エチル、 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) プロピル、 2 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイル) ビニル、 3 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイル) プロパ - 2 - エン - 1 - イル、 1 - (2 - ピロリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (3 - ピロリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (2 - ピペリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (3 - ピペリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (3 - モルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (2 - チオモルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (3 - チオモルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (2 - アゼチジニルエチル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 1 - (3 - アゼチジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イルメチル、 2 - (1 - (2 - ピロリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - ピロリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (2 - ピペリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - ピペリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - ピペリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - モルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) (2 R) - 3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル) (2 S) - 3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 又は (2 S) - 3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 又は (2 R) - 3 - (N , N - ジイソ

プロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピルを表す]。

【0068】

もう1つの側面では、R²は、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロポキシ、2-(メチルスルフィニル)エトキシ、2-(メチルスルホニル)エトキシ、2-(エチルスルフィニル)エトキシ、2-(エチルスルホニル)エトキシ、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)エトキシ、2-(N-メチルスルファモイル)エトキシ、2-スルファモイルエトキシ、2-(メチルアミノ)エトキシ、3-(メチルアミノ)プロポキシ、2-(エチルアミノ)エトキシ、3-(エチルアミノ)プロポキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ、2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ、3-(N,N-ジエチルアミノ)プロポキシ、2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エトキシ、3-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)プロポキシ、2-モルホリノエトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2-ピペリジノエトキシ、3-ピペリジノプロポキシ、2-(メチルピペリジノ)エトキシ、3-(メチルピペリジノ)プロポキシ、2-(エチルピペリジノ)エトキシ、3-(エチルピペリジノ)プロポキシ、2-((2-メトキシエチル)ピペリジノ)プロポキシ、2-((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)エトキシ、3-((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)プロポキシ、ピペリジン-3-イルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、2-(ピペリジン-3-イル)エトキシ、2-(ピペリジン-4-イル)エトキシ、3-(ピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ、2-(ピペリジン-2-イル)エトキシ、3-(ピペリジン-2-イル)プロポキシ、(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ、(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ、2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エトキシ、3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロポキシ、(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)メトキシ、(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)メトキシ、2-(メチルピペリジン-3-イル)エトキシ、2-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)エトキシ、2-(メチルピペリジン-4-イル)エトキシ、2-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)エトキシ、3-(メチルピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-(メチルピペリジン-4-イル)プロポキシ、3-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)プロポキシ、2-(エチルピペリジン-3-イル)エトキシ、2-(エチルピペリジン-4-イル)エトキシ、3-(エチルピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-(エチルピペリジン-4-イル)プロポキシ、(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)メトキシ、(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)メトキシ、2-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)エトキシ、2-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)エトキシ、3-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)プロポキシ、2-(エチルピペリジン-3-イル)エトキシ、2-(エチルピペリジン-4-イル)エトキシ、3-(エチルピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-(エチルピペリジン-4-イル)プロポキシ、(1-メトキシエチル)ピペリジン-3-イルメトキシ、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)エトキシ、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)エトキシ、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)プロポキシ、(1-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)メトキシ、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)エトキシ、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)エトキシ、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)プロポキシ、1-イソプロピルピペリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ、2-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)エトキシ、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エトキシ、3-(1-イソプロピルピペリジン-2-イル)プロポキシ、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロポキシ、2-(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)プロポキシ、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロポキシ、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エトキシ、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)プロポキシ、2-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)エ

10

20

30

40

50

トキシ、3 - (1 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) プロポキシ、2 - (1 - (2 - シアノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) エトキシ、3 - (1 - (2 - シアノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) プロポキシ、2 - (ピペラジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (ピペラジン - 1 - イル) プロポキシ、(ピロリジン - 2 - イル) メトキシ、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ、(2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル) メトキシ、5 (R) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル) メトキシ、(5S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル) メトキシ、(1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メトキシ、2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エトキシ、2 - (2 - メトキシエチルアミノ) エトキシ、2 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ) エトキシ、2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エトキシ、3 - (2 - メトキシエチルアミノ) プロポキシ、3 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ) プロポキシ、3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) プロポキシ、2 - (1, 2, 3 - トリアゾ - ル - 1 - イル) エトキシ、2 - (1, 2, 3 - トリアゾ - ル - 2 - イル) エトキシ、2 - (1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル) エトキシ、2 - (1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 4 - イル) エトキシ、4 - ピリジルメトキシ、2 - (4 - ピリジル) エトキシ、3 - (4 - ピリジル) プロポキシ、3 - ピリジルメトキシ、2 - (3 - ピリジル) エトキシ、3 - (3 - ピリジル) プロポキシ、2 - (4 - ピリジルオキシ) エトキシ、2 - (4 - ピリジルアミノ) エトキシ、2 - (4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - ピリジル) エトキシ、2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) プロポキシ、2 - チオモルホリノエトキシ、3 - チオモルホリノプロポキシ、2 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) エトキシ、3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ、2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ、2 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ、2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ、2 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ、3 - (メチルスルフィニル) プロポキシ、3 - (メチルスルホニル) プロポキシ、3 - (エチルスルフィニル) プロポキシ、3 - (エチルスルホニル) プロポキシ、2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル) エトキシ、2 - ((N - (3 - モルホリノプロピルスルホニル) - N - メチル) アミノ) エトキシ、2 - ((N - メチル - N - 4 - ピリジル) アミノ) エトキシ、3 - (4 - オキシドモルホリノ) プロポキシ、2 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) エトキシ、3 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) プロポキシ、2 - (2 - モルホリノエトキシ) エトキシ、3 - (2 - モルホリノエトキシ) プロポキシ、2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) プロポキシ、2 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイル) ビニル、3 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイル) プロパ - 2 - エン - 1 - イルオキシ、1 - (2 - ピロリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (3 - ピロリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (3 - ピペリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (3 - モルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (2 - チオモルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (3 - チオモルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (2 - アゼチジニルエチル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - (3 - アゼチジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ、2 - (1 - (2 - ピロリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) エトキシ、2 - (1 - (3 - ピロリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エトキシ、2 - (1 - (2 - ピペリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) エトキシ、2 - (1 - (3 - ピペリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エトキシ、2 - (1 - (3 - ピペリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エト

キシ、2-(1-(2-モルホリノエチル)ペリジン-4-イル)エトキシ、2-(1-(3-モルホリノプロピル)ペリジン-4-イル)エトキシ、2-(1-(2-チオモルホリノエチル)ペリジン-4-イル)エトキシ、2-(1-(3-チオモルホリノプロピル)ペリジン-4-イル)エトキシ、2-(1-(2-アゼチジニルエチル)ペリジン-4-イル)エトキシ、2-(1-(3-アゼチジニルプロピル)ペリジン-4-イル)エトキシ、3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロポキシ、(2S)-3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ペリジノ-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-ペリジノ-2-ヒドロキシプロポキシ、(2S)-3-ペリジノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ピロリジン-1-イル-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-ピロリジン-1-イル-2-ヒドロキシプロポキシ、3-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ、(2S)-3-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ、3-(N,N-ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-(N,N-ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、(2S)-3-(N,N-ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-(イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-(イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、(2R)-3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、又は(2S)-3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシを表す。

【0069】

本発明のもう1つの側面によると、簡便には、R²は、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、C₁₋₃アルキル、アミノ、又はR⁵X¹-を表す[X¹は、上記のように定義され、そしてR⁵は、以下の22基の1つから選択される：

1) 未置換であってもよく、又は、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される1つ以上の基で置換されていてもよいオキシラニルC₁₋₄アルキル又はC₁₋₅アルキル、又は、未置換であってもよく、又は、ヒドロキシ及びアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよいC₂₋₅アルキル；

2) C₂₋₃アルキルX²C(O)R¹{X²は上記のように定義され、R¹は、C₁₋₃アルキル、-NR¹₃R¹₄、又は-OR¹₅を表す(R¹₃、R¹₄、及びR¹₅は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、C₁₋₄アルキル又はC₁₋₂アルコキシエチルである)を表す}；

3) C₂₋₄アルキルX³R¹₆{X³は上記のように定義され、R¹₆は、水素、C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、又はO、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基を表し、該C₁₋₃アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びC₁₋₃アルコキシから選択される1又は2つの置換基を担う場合があり、そして該環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁₋₄シアノアルキル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルコキシ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルコキシ、及び基：-(O-)_f(C₁₋₄アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、C₁₋₄アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある}；

4) C₂₋₃アルキルX⁴C₂₋₃アルキルX⁵R²₂(X⁴及びX⁵は上記のように定

10

20

30

40

50

義され、そして R^{2-2} は、水素又は C_{1-3} アルキルを表す) ;

5) R^{2-8} (R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ;

6) C_{1-5} アルキル R^{5-6} { R^{5-6} は、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は炭素原子を介して C_{1-5} アルキルへ連結し、そして該ヘテロ環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、及び基: -(-O-)f (C_{1-4} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの基を担う場合がある} ; 又は C_{2-5} アルキル R^{5-7} { R^{5-7} は、その1つがNであり、他方がO、S、及びNから独立して選択され得る1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、窒素原子を介して C_{2-5} アルキルへ連結し、そして該ヘテロ環式基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルコキシ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルコキシ、及び基: -(-O-)f (C_{1-4} アルキル)g 環D (fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、O、S、及びNから独立して選択される1~2つのヘテロ原子を有する4-、5-又は6員の飽和ヘテロ環式基であり、該環式基は、 C_{1-4} アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの基を担う場合がある} ;

7) C_{3-4} アルケニル R^{5-8} (R^{5-8} は、上記に定義されるような R^{5-6} 又は R^{5-7} を表す) ;

8) C_{3-4} アルキニル R^{5-8} (R^{5-8} は、上記に定義されるような R^{5-6} 又は R^{5-7} を表す) ;

9) R^{2-9} (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

10) C_{1-5} アルキル R^{2-9} (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

11) C_{3-5} アルケニル R^{2-9} (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

12) C_{3-5} アルキニル R^{2-9} (R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

13) C_{1-5} アルキル $X^6 R^{2-9}$ (X^6 と R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

14) C_{4-5} アルケニル $X^7 R^{2-9}$ (X^7 と R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

15) C_{4-5} アルキニル $X^8 R^{2-9}$ (X^8 と R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

16) C_{2-3} アルキル $X^9 C_{1-3}$ アルキル R^{2-9} (X^9 と R^{2-9} は、上記に定義される通りである) ;

17) C_{2-3} アルキル $X^9 C_{1-3}$ アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ;

18) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、N,N-ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁₋₄ アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C_{1-4} アルキル)アミノスルホニルから選択さ

10

20

30

40

50

れる1つ以上の基で置換されていてもよい、 $C_{2\sim5}$ アルケニル；

19) 未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、 N,N -ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、 $N-C_{1\sim4}$ アルキルアミノスルホニル、及び N,N -ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、 $C_{2\sim5}$ アルキニル；

20) $C_{2\sim5}$ アルケニル X^9 $C_{1\sim3}$ アルキル $R^{2\sim8}$ (X^9 と $R^{2\sim8}$ は、上記に定義される通りである)；

21) $C_{2\sim5}$ アルキニル X^9 $C_{1\sim3}$ アルキル $R^{2\sim8}$ (X^9 と $R^{2\sim8}$ は、上記に定義される通りである)；及び

22) $C_{1\sim3}$ アルキル $R^{5\sim4}$ ($C_{1\sim3}$ アルキル) q (X^9) r $R^{5\sim5}$ (X^9 、 q 、 r 、 $R^{5\sim4}$ 、及び $R^{5\sim5}$ は、上記に定義される通りである)；

そして、その上、ここで R^5X^1 -中の任意の $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{2\sim5}$ アルケニル、又は $C_{2\sim5}$ アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある]。

【0070】

本発明のもう1つの側面によれば、有利には、 R^2 は、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim3}$ アルキル、アミノ、又は R^5X^1 -を表す[X^1 は、上記のように定義され、そして R^5 は、以下の22基の1つから選択される：

1) 未置換であってもよく、又は、フルオロ、クロロ、及びプロモから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ アルキル、又は、未置換であってもよく、又は、ヒドロキシ及びアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい $C_{2\sim5}$ アルキル；

2) $C_{2\sim3}$ アルキル X^2 $C(O)R^{1\sim1}\{X^2$ は上記のように定義され、 $R^{1\sim1}$ は、- $NR^{1\sim3}R^{1\sim4}$ 又は- $OR^{1\sim5}$ を表す($R^{1\sim3}$ 、 $R^{1\sim4}$ 、及び $R^{1\sim5}$ は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、 $C_{1\sim4}$ アルキル又は $C_{1\sim2}$ アルコキシエチルである)；

3) $C_{2\sim4}$ アルキル $X^3R^{1\sim6}\{X^3$ は上記のように定義され、 $R^{1\sim6}$ は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される基であり、該 $C_{1\sim3}$ アルキル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、及び $C_{1\sim2}$ アルコキシから選択される1又は2つの置換基を担う場合があり、そして該シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、又はテトラヒドロピラニル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 $C_{1\sim3}$ シアノアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ アルキルスルホニル $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim3}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim3}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim3}$ アルキル、ジ($C_{1\sim3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、ジ($C_{1\sim3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim3}$ アルコキシ、及び基：-(-O-)f($C_{1\sim4}$ アルキル)g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基であり、該環式基は、 $C_{1\sim3}$ アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの置換基を担う場合がある)；

4) $C_{2\sim3}$ アルキル X^4 $C_{2\sim3}$ アルキル $X^5R^{2\sim2}$ (X^4 及び X^5 は上記のように定義され、そして $R^{2\sim2}$ は、水素又は $C_{1\sim3}$ アルキルを表す)；

5) $R^{2\sim8}$ ($R^{2\sim8}$ は、上記に定義される通りである)；

6) $C_{1\sim4}$ アルキル $R^{5\sim9}\{R^{5\sim9}$ は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジン-1-イル、アゼチジニル、1,3-ジオキソラン-2-イル、1,3-ジオキサン-2-イル、1,3-ジチオラン-2-イル、及び1,3-ジチアン-2-イルから選択される基であり、該基は炭素原子を介して $C_{1\sim4}$ アルキルへ連結し、そして

10

20

30

40

50

該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 $C_{1\sim 3}$ シアノアルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 2}$ アルカノイル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルキル、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、及び基：-(-O-)f($C_{1\sim 3}$ アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基であり、該環式基は、 $C_{1\sim 3}$ アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの基を担う場合がある}；又は $C_{2\sim 4}$ アルキル $R^{6\sim 0}$ { $R^{6\sim 0}$ は、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、及びピペリジノから選択される基であり、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、 $C_{1\sim 3}$ シアノアルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 2}$ アルカノイル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 2}$ アルキルスルホニル $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルキルアミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、ジ($C_{1\sim 3}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、及び基：-(-O-)f($C_{1\sim 3}$ アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基であり、該環式基は、 $C_{1\sim 3}$ アルキルから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある)から選択される1又は2つの基を担う場合がある}；

7) $C_{3\sim 4}$ アルケニル $R^{6\sim 1}$ ($R^{6\sim 1}$ は、上記に定義されるような $R^{5\sim 9}$ 又は $R^{6\sim 0}$ を表す)；

8) $C_{3\sim 4}$ アルキニル $R^{6\sim 1}$ ($R^{6\sim 1}$ は、上記に定義されるような $R^{5\sim 9}$ 又は $R^{6\sim 0}$ を表す)；

9) $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである)；

10) $C_{1\sim 4}$ アルキル $R^{2\sim 9}$ ($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである)；

11) 1-R²⁹プロパ-1-エン-3-イル、又は1-R²⁹ブタ-2-エン-4-イル($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りであるが、但し、 R^5 が1-R²⁹プロパ-1-エン-3-イルである場合、 $R^{2\sim 9}$ は、炭素原子を介して該アルケニル基へ連結する)；

12) 1-R²⁹プロパ-1-イン-3-イル、又は1-R²⁹ブタ-2-イン-4-イル($R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りであるが、但し、 R^5 が1-R²⁹プロパ-1-イン-3-イルである場合、 $R^{2\sim 9}$ は、炭素原子を介して該アルキニル基へ連結する)；

13) $C_{1\sim 5}$ アルキル $X^6 R^{2\sim 9}$ (X^6 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである)；

14) 1-($R^{2\sim 9} X^7$) -ブタ-2-エン-4-イル(X^7 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである)；

15) 1-($R^{2\sim 9} X^8$) -ブタ-2-イン-4-イル(X^8 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである)；

16) $C_{2\sim 3}$ アルキル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 9}$ (X^9 と $R^{2\sim 9}$ は、上記に定義される通りである)；

17) $C_{2\sim 3}$ アルキル $X^9 C_{1\sim 3}$ アルキル $R^{2\sim 8}$ (X^9 と $R^{2\sim 8}$ は、上記に定義される通りである)；

18) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、N,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C_{1~4}アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ($C_{1\sim 4}$ アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてよい、 $C_{2\sim 5}$ アル

10

20

30

40

50

ケニル；

19) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、N,N-ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁₋₄アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、C₂₋₅アルキニル；

20) C₂₋₄アルケニルX⁹C₁₋₃アルキルR²⁻⁸(X⁹とR²⁻⁸は、上記に定義される通りである)；

21) C₂₋₄アルキニルX⁹C₁₋₃アルキルR²⁻⁸(X⁹とR²⁻⁸は、上記に定義される通りである)；及び

22) C₁₋₃アルキルR⁵⁻⁴(C₁₋₃アルキル)_q(X⁹)_rR⁵⁻⁵(X⁹、q、r、R⁵⁻⁴、及びR⁵⁻⁵は、上記に定義される通りである)；

そして、その上、ここでR⁵X¹-中の任意のC₁₋₅アルキル、C₂₋₅アルケニル、又はC₂₋₅アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲン、及びアミノから選択される1つ以上の置換基を担う場合がある]。

【0071】

本発明のもう1つの側面によれば、好ましくは、R²は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、C₁₋₃アルキル、シアノ、アミノ、又はR⁵X¹-を表す[X¹は上記のように定義され、R⁵は、以下の20の基の1つから選択される：

1) 未置換であってもよく、又はフルオロ、クロロ、及びブロモから選択される1つ以上の基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、又は未置換であってもよく、又はヒドロキシ及びアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよいC₂₋₃アルキル；
2) 2-(3,3-ジメチルウレイド)エチル、3-(3,3-ジメチルウレイド)プロピル、2-(3-メチルウレイド)エチル、3-(3-メチルウレイド)プロピル、2-ウレイドエチル、3-ウレイドプロピル、2-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)エチル、3-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)プロピル、2-(N-メチルカルバモイルオキシ)エチル、3-(N-メチルカルバモイルオキシ)プロピル、2-(カルバモイルオキシ)エチル、3-(カルバモイルオキシ)プロピル、又は2-(N-メチル-N-(ブトキシカルボニル)アミノ)エチル；

3) C₂₋₃アルキルX³R¹⁻⁶{X³は上記のように定義され、R¹⁻⁶は、C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される基であって、該基は炭素原子を介してX³へ連結し、該C₁₋₃アルキル基は、ヒドロキシ、ハロゲン、及びC₁₋₂アルコキシから選択される1又は2つの置換基を担う場合があり、そして該シクロペンチル、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、又はテトラヒドロピラニル基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₂アルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アルコキシ、C₁₋₂アルコキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₂アルキルスルホニルC₁₋₃アルキル、C₁₋₂アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルキル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルコキシ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノC₁₋₃アルコキシ、及び基：-(O-)_f(C₁₋₃アルキル)_g環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1つの置換基を担う場合がある}；

4) C₂₋₃アルキルX⁴C₂₋₃アルキルX⁵R²⁻²(X⁴及びX⁵は上記のように定義され、そしてR²⁻²は、水素又はC₁₋₂アルキルを表す)；

5) R²⁻⁸(R²⁻⁸は、上記に定義される通りである)；

6) C₁₋₃アルキルR⁵⁻⁹{R⁵⁻⁹は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、

10

20

30

40

50

アゼチジニル、イミダゾリジニル、1,3-ジオキソラン-2-イル、1,3-ジオキサン-2-イル、1,3-ジチオラン-2-イル、及び1,3-ジチアン-2-イルから選択される基であり、該基は炭素原子を介してC₁₋₃アルキルへ連結し、そして該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₂アルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アルコキシ、C₁₋₂アルカノイル、C₁₋₂アルコキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₂アルキルスルホニル、C₁₋₂アルキルスルホニルC₁₋₃アルキル、C₁₋₂アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルキル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルコキシ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノC₁₋₃アルコキシ、及び基：-(O-)_f(C₁₋₃アルキル)環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの基を担う場合がある}；又はC₂₋₃アルキルR⁶⁻⁰{R⁶⁻⁰は、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、及びピペリジノから選択される基であり、該基は、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲノ、シアノ、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₂アルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アルコキシ、C₁₋₂アルカノイル、C₁₋₂アルコキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₂アルキルスルホニル、C₁₋₂アルキルスルホニルC₁₋₃アルキル、C₁₋₂アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルキル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルアミノC₁₋₃アルコキシ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノC₁₋₃アルコキシ、及び基：-(O-)_f(C₁₋₃アルキル)環D(fは0又は1であり、gは0又は1であり、そして環Dは、ピロリジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、及びチオモルホリノから選択されるヘテロ環式基である)から選択される1又は2つの基を担う場合がある}；

7) R²⁻⁹(R²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

8) C₁₋₄アルキルR²⁻⁹(R²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

9) 1-R²⁻⁹ブタ-2-エン-4-イル(R²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

10) 1-R²⁻⁹ブタ-2-イン-4-イル(R²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

11) C₁₋₃アルキルX⁶R²⁻⁹(X⁶とR²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

12) 1-(R²⁻⁹X⁷)ブタ-2-エン-4-イル(X⁷とR²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

13) 1-(R²⁻⁹X⁸)ブタ-2-イン-4-イル(X⁸とR²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

14) C₂₋₃アルキルX⁹C₁₋₃アルキルR²⁻⁹(X⁹とR²⁻⁹は、上記に定義される通りである)；

15) C₂₋₃アルキルX⁹C₁₋₃アルキルR²⁻⁸(X⁹とR²⁻⁸は、上記に定義される通りである)；

16) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子か、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、N,N-ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁₋₄アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、C₂₋₅アルケニル；

17) 未置換であってもよく、又は1つ以上のフッ素原子か、又はヒドロキシ、フルオロ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、N,N-ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、アミノスルホニル、N-C₁₋₄アルキルアミノスルホニル、及びN,N-ジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルから選択される1又は2つの基で置換されていてもよい、C₂₋₅アルキニル；

10

20

30

40

50

18) C_{2-3} アルケニル X^9 C_{1-3} アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ;

19) C_{2-3} アルキニル X^9 C_{1-3} アルキル R^{2-8} (X^9 と R^{2-8} は、上記に定義される通りである) ; 及び

20) C_{1-3} アルキル R^{5-4} (C_{1-3} アルキル)_q (X^9)_r R^{5-5} (X^9 , q , r 、 R^{5-4} 、及び R^{5-5} は、上記に定義される通りである) ;

そして、その上、ここで $R^5 X^1$ - 中の任意の C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、又は C_{2-5} アルキニル基は、ヒドロキシ、ハロゲノ、及びアミノから選択される 1 つ以上の置換基を担う場合がある]。

【0072】

10

本発明のもう 1 つの側面によれば、より好ましくは、 R^2 は、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、アミノ、又は $R^5 X^1$ - を表す [X^1 は上記のように定義され、 R^5 は、メチル、エチル、ベンジル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-(エチルスルフィニル)エチル、2-(エチルスルホニル)エチル、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)エチル、2-(N-メチルスルファモイル)エチル、2-スルファモイルエチル、2-(メチルアミノ)エチル、3-(メチルアミノ)プロピル、2-(エチルアミノ)エチル、3-(エチルアミノ)プロピル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル、2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エチル、3-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)プロピル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、2-ピペリジノエチル、3-ピペリジノプロピル、2-(メチルピペリジノ)エチル、3-(メチルピペリジノ)プロピル、2-(エチルピペリジノ)エチル、3-(エチルピペリジノ)プロピル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジノ)エチル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジノ)プロピル、2-((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)エチル、3-((2-メチルスルホニル)エチルピペリジノ)プロピル、ピペリジン-3-イルメチル、ピペリジン-4-イルメチル、2-(ピペリジン-3-イル)エチル、2-(ピペリジン-4-イル)エチル、3-(ピペリジン-3-イル)プロピル、3-(ピペリジン-4-イル)プロピル、2-(ピペリジン-2-イル)エチル、3-(ピペリジン-2-イル)プロピル、(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル、(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル、2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル、3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル、(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)メチル、(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)メチル、2-(メチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(メチルピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)プロピル、3-(メチルピペリジン-4-イル)プロピル、3-(1-シアノメチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(1-シアノメチルピペリジン-4-イル)プロピル、2-(エチルピペリジン-3-イル)エチル、2-(エチルピペリジン-4-イル)エチル、3-(エチルピペリジン-3-イル)プロピル、3-(エチルピペリジン-4-イル)プロピル、((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)メチル、((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)エチル、2-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)プロピル、3-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)プロピル、(1-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)メチル、(1-(2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)エチル、2-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-3-イル)プロピル、3-((2-メチルスルホニルエチル)ピペリジン-4-イル)プロピル、

20

30

40

50

4 - イル) プロピル、 1 - イソプロピルペリジン - 2 - イルメチル、 1 - イソプロピル
ペリジン - 3 - イルメチル、 1 - イソプロピルペリジン - 4 - イルメチル、 2 - (1
- イソプロピルペリジン - 2 - イル) エチル、 2 - (1 - イソプロピルペリジン - 3
- イル) エチル、 2 - (1 - イソプロピルペリジン - 4 - イル) エチル、 3 - (1 - イ
ソプロピルペリジン - 2 - イル) プロピル、 3 - (1 - イソプロピルペリジン - 3 -
イル) プロピル、 3 - (1 - イソプロピルペリジン - 4 - イル) プロピル、 2 - (ピペ
リジン - 4 - イルオキシ) エチル、 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) プロピル、 2 -
(1 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) エチル、 3 - (1 - (シアノメチ
ル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) プロピル、 2 - (1 - (2 - シアノエチル) ピペリジ
ン - 4 - イルオキシ) エチル、 3 - (1 - (2 - シアノエチル) ピペリジン - 4 - イルオ
キシ) プロピル、 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (ピペラジン - 1 - イル)
プロピル、 (ピロリジン - 2 - イル) メチル、 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル、 3
- (ピロリジン - 1 - イル) プロピル、 (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン
- 5 - イル) メチル、 5 (R) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 -
イル) メチル、 (5S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)
メチル、 (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチル、 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2
- イル) エチル、 2 - (2 - メトキシエチルアミノ) エチル、 2 - (N - (2 - メトキシ
エチル) - N - メチルアミノ) エチル、 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エチル、 3
- (2 - メトキシエチルアミノ) プロピル、 3 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メ
チルアミノ) プロピル、 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) プロピル、 2 - メチルチア
ゾ - ル - 4 - イルメチル、 2 - アセトアミドチアゾ - ル - 4 - イルメチル、 1 - メチルイ
ミダゾ - ル - 2 - イルメチル、 2 - (イミダゾ - ル - 1 - イル) エチル、 2 - (2 - メチ
ルイミダゾ - ル - 1 - イル) エチル、 2 - (2 - エチルイミダゾ - ル - 1 - イル) エチル
、 3 - (2 - メチルイミダゾ - ル - 1 - イル) プロピル、 3 - (2 - エチルイミダゾ - ル
- 1 - イル) プロピル、 2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾ - ル - 1 - イル) エチル、 2 - (1
, 2 , 3 - トリアゾ - ル - 2 - イル) エチル、 2 - (1 , 2 , 4 - トリアゾ - ル - 1 - イ
ル) エチル、 2 - (1 , 2 , 4 - トリアゾ - ル - 4 - イル) エチル、 4 - ピリジルメチル
、 2 - (4 - ピリジル) エチル、 3 - (4 - ピリジル) プロピル、 3 - ピリジルメチル、
2 - (3 - ピリジル) エチル、 3 - (3 - ピリジル) プロピル、 2 - (4 - ピリジルオキ
シ) エチル、 2 - (4 - ピリジルアミノ) エチル、 2 - (4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
- 1 - ピリジル) エチル、 2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) エチル、 3 -
(2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) プロピル、 2 - チオモルホリノエチル、 3 -
チオモルホリノプロピル、 2 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) エチル、 3 - (1 ,
1 - ジオキソチオモルホリノ) プロピル、 2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル、 2 -
(4 - メチルビペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (4 - メチルビペラジン - 1 - イル)
プロピル、 2 - (4 - シアノメチルビペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (4 - シアノメチ
ルビペラジン - 1 - イル) プロピル、 2 - (4 - アセチルビペラジン - 1 - イル) エチル
、 3 - (4 - アセチルビペラジン - 1 - イル) プロピル、 2 - (4 - メチルスルホニルビ
ペラジン - 1 - イル) エチル、 3 - (4 - メチルスルホニルビペラジン - 1 - イル) プロ
ピル、 3 - (メチルスルフィニル) プロピル、 3 - (メチルスルホニル) プロピル、 3 -
(エチルスルフィニル) プロピル、 3 - (エチルスルホニル) プロピル、 2 - (5 - メチ
ル - 1 , 2 , 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル) エチル、 モルホリノ、 2 - ((N - (1 - メ
チルイミダゾ - ル - 4 - イルスルホニル) - N - メチル) アミノ) エチル、 2 - ((N -
メチル - N - 4 - ピリジル) アミノ) エチル、 3 - (4 - オキシドモルホリノ) プロピル、
2 - (2 - (4 - メチルビペラジン - 1 - イル) エトキシ) エチル、 3 - (2 - (4 - メ
チルビペラジン - 1 - イル) エトキシ) プロピル、 2 - (2 - モルホリノエトキシ) エチ
ル、 3 - (2 - モルホリノエトキシ) プロピル、 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオ
キシ) エチル、 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) プロピル、 2 - ((2 - (ピ
ロリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイル) ビニル、 3 - ((2 - (ピロリジン - 1
10
20
30
40
50

-イル)エチル)カルバモイル)プロパ-2-エン-1-イル、1-(2-ピロリジニルエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(3-ピロリジニルプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(2-ピペリジニルエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(3-ピペリジニルプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(3-モルホリノプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(2-チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(3-チオモルホリノプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(2-アゼチジニルエチル)ピペリジン-4-イルメチル、1-(3-アゼチジニルプロピル)ピペリジン-4-イルメチル、2-(1-(2-ピロリジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(3-ピロリジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(2-ピペリジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(3-モルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(2-モルホリノプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(2-チオモルホリノエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(3-チオモルホリノプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(2-アゼチジニルエチル)ピペリジン-4-イル)エチル、2-(1-(3-アゼチジニルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル、3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-ピペリジノ-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-ピペリジノ-2-ヒドロキシプロピル、3-ピロリジン-1-イル-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-ピロリジン-1-イル-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-メチルピペラジン-4-イル-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-メチルピペラジン-4-イル-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-(N,N-ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-(N,N-ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-(イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル、(2S)-3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル、(2R)-3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル、又は(2S)-3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルを表す]。
。

【0073】

本発明のもう1つの側面によれば、特に、R²は、C₁~₃アルキル、アミノ、又はR⁵X¹-を表す[X¹は上記のように定義され、R⁵は、エチル、ベンジル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-(エチルスルフィニル)エチル、2-(エチルスルホニル)エチル、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)エチル、2-(N-メチルスルファモイル)エチル、2-スルファモイルエチル、2-(メチルアミノ)エチル、3-(メチルアミノ)プロピル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル、2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エチル、3-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)プロピル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、2-ピペリジノエチル、3-ピペリジノプロピル、2-(メチルピペリジノ)エチル、3-(エチルピペリジノ)プロピル、2-(エチルピペリジノ)エチル、3-(エチルピペリジノ)プロピル、2-(2-メトキシエチル)ピペリジノエチル、3-(2-メチルスルホニル)エチルピペリジ

10

20

30

40

50

ノ)エチル、3 - ((2 - メチルスルホニル)エチルピペリジノ)プロピル、ピペリジン
- 3 - イルメチル、ピペリジン - 4 - イルメチル、2 - (ピペリジン - 3 - イル)エチル
、2 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - (ピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 -
(ピペリジン - 4 - イル)プロピル、2 - (ピペリジン - 2 - イル)エチル、3 - (ピペ
リジン - 2 - イル)プロピル、(1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メチル、(1 - メチ
ルピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ)エチル、3 - (4
- ヒドロキシピペリジノ)プロピル、(1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル)メチル
、(1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - (メチルピペリジン - 3 - イ
ル)エチル、2 - (メチルピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - シアノメチルピペ
リジン - 3 - イル)エチル、2 - (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル)エチル、3
- (メチルピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (メチルピペリジン - 4 - イル)プロ
ピル、3 - (1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (1 - シアノメチ
ルピペリジン - 4 - イル)プロピル、2 - (エチルピペリジン - 3 - イル)エチル、2 -
(エチルピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - (エチルピペリジン - 3 - イル)プロピル
、3 - (エチルピペリジン - 4 - イル)プロピル、((2 - メトキシエチル)ピペリジン
- 3 - イル)メチル、((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - ((2
- メトキシエチル)ピペリジン - 3 - イル)エチル、2 - ((2 - メトキシエチル)ピペリ
ジン - 4 - イル)エチル、3 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 3 - イル)プロピル
、3 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)プロピル、(1 - (2 - メチ
ルスルホニルエチル)ピペリジン - 3 - イル)メチル、(1 - (2 - メチルスルホ
ニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリ
ジン - 3 - イル)エチル、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 -
イル)エチル、3 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 3 - イル)プロピル
、3 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)プロピル、1 - イソブ
ロピルピペリジン - 2 - イルメチル、1 - イソブロピルピペリジン - 3 - イルメチル、1
- イソブロピルピペリジン - 4 - イルメチル、2 - (1 - イソブロピルピペリジン - 2 -
イル)エチル、2 - (1 - イソブロピルピペリジン - 3 - イル)エチル、2 - (1 - イソ
ブロピルピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - (1 - イソブロピルピペリジン - 2 - イル)
プロピル、3 - (1 - イソブロピルピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (1 - イソ
ブロピルピペリジン - 4 - イル)プロピル、2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)エチル
、3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロピル、2 - (1 - (シアノメチル)ピペリジ
ン - 4 - イルオキシ)エチル、3 - (1 - (シアノメチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)
プロピル、2 - (1 - (2 - シアノエチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)エチル、3
- (1 - (2 - シアノエチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロピル、2 - (ピペラジ
ン - 1 - イル)エチル、3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル、(ピロリジン - 2 - イ
ル)メチル、2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル、3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロ
ピル、(2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メチル、5 (R) -
(2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メチル、(5S) - (2 -
オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メチル、(1, 3 - ジオキソラン
- 2 - イル)メチル、2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)エチル、2 - (2 - メト
キシエチルアミノ)エチル、2 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ)エ
チル、2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)エチル、3 - (2 - メトキシエチルアミノ)
プロピル、3 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ)プロピル、3 - (2
- ヒドロキシエチルアミノ)プロピル、2 - メチルチアゾ - ル - 4 - イルメチル、2 - ア
セトアミドチアゾ - ル - 4 - イルメチル、1 - メチルイミダゾ - ル - 2 - イルメチル、2
- (イミダゾ - ル - 1 - イル)エチル、2 - (2 - メチルイミダゾ - ル - 1 - イル)エチ
ル、2 - (2 - エチルイミダゾ - ル - 1 - イル)エチル、3 - (2 - メチルイミダゾ - ル
- 1 - イル)プロピル、3 - (2 - エチルイミダゾ - ル - 1 - イル)プロピル、2 - (1
, 2, 3 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エチル、2 - (1, 2, 3 - トリアゾ - ル - 2 - イ
ル)エチル、2 - (1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エチル、2 - (1, 2, 4 - 10
20
30
40
50

トリアゾ - ル - 4 - イル)エチル、4 - ピリジルメチル、2 - (4 - ピリジル)エチル、3 - (4 - ピリジル)プロピル、3 - ピリジルメチル、2 - (3 - ピリジル)エチル、3 - (3 - ピリジル)プロピル、2 - (4 - ピリジルオキシ)エチル、2 - (4 - ピリジルアミノ)エチル、2 - (4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 - ピリジル)エチル、2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル)エチル、3 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル)プロピル、2 - チオモルホリノエチル、3 - チオモルホリノプロピル、2 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ)エチル、3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ)プロピル、2 - (2 - メトキシエトキシ)エチル、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル、2 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル、2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)プロピル、2 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)プロピル、3 - (メチルスルフィニル)プロピル、3 - (メチルスルホニル)プロピル、3 - (エチルスルフィニル)プロピル、3 - (エチルスルホニル)プロピル、2 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エチル、モルホリノ、2 - ((N - (1 - メチルイミダゾ - ル - 4 - イルスルホニル) - N - メチル)アミノ)エチル、2 - ((N - (3 - モルホリノプロピルスルホニル) - N - メチル)アミノ)エチル、2 - ((N - メチル - N - 4 - ピリジル)アミノ)エチル、3 - (4 - オキシドモルホリノ)プロピル、2 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)エチル、3 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)プロピル、2 - (2 - モルホリノエトキシ)エチル、3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロピル、2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ)エチル、3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ)プロピル、2 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)カルバモイル)ビニル、3 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)カルバモイル)プロパ - 2 - エン - 1 - イル、1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - ピロリジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - ピペリジニルエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - ピペリジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - モルホリノプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - チオモルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - チオモルホリノプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - アゼチジニルエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - アゼチジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、2 - (1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - ピロリジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (2 - ピペリジニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - ピペリジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - モルホリノプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (2 - チオモルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - チオモルホリノプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (2 - アゼチジニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - アゼチジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - モルホリノプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (2 - チオモルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - チオモルホリノプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (2 - アゼチジニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (1 - (3 - アゼチジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S) - 3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S) - 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S) - 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2R) - 3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2S) 10
20
30
40
50

- 3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2 R) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2 S) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、(2 R) - 3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、又は(2 S) - 3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピルを表す】。

【 0 0 7 4 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、より特に、R² は、C₁ - ₃ アルキル、アミノ、又は R⁵ X¹ - を表す [X¹ は上記のように定義され、R⁵ は、エチル、トリフルオロメチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - メトキシエチル、3 - メトキシプロピル、2 - (メチルスルフィニル) エチル、2 - (メチルスルホニル) エチル、2 - (エチルスルフィニル) エチル、2 - (エチルスルホニル) エチル、2 - (N , N - ジメチルスルファモイル) エチル、2 - (N - メチルスルファモイル) エチル、2 - (エチルアミノ) プロピル、2 - (エチルアミノ) エチル、3 - (エチルアミノ) プロピル、2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル、3 - (N , N - ジエチルアミノ) プロピル、2 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ) エチル、3 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ) プロピル、2 - モルホリノエチル、3 - モルホリノプロピル、2 - ピペリジノエチル、3 - ピペリジノプロピル、2 - (メチルピペリジノ) エチル、3 - (メチルピペリジノ) プロピル、2 - (エチルピペリジノ) エチル、3 - (エチルピペリジノ) プロピル、2 - ((2 - メトキシエチル) ピペリジノ) エチル、3 - ((2 - メトキシエチル) ピペリジノ) プロピル、2 - ((2 - メチルスルホニル) エチルピペリジノ) エチル、3 - ((2 - メチルスルホニル) エチルピペリジノ) プロピル、ピペリジン - 3 - イルメチル、ピペリジン - 4 - イルメチル、2 - (ピペリジン - 3 - イル) エチル、2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル、3 - (ピペリジン - 3 - イル) プロピル、3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル、2 - (ピペリジン - 2 - イル) エチル、3 - (ピペリジン - 2 - イル) プロピル、(1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル、(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル、2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) エチル、3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) プロピル、(1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル) メチル、(1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル) メチル、2 - (メチルピペリジン - 3 - イル) エチル、2 - (メチルピペリジン - 4 - イル) エチル、2 - (1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル) エチル、2 - (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル) エチル、3 - (メチルピペリジン - 3 - イル) プロピル、3 - (メチルピペリジン - 4 - イル) プロピル、(1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル) プロピル、3 - (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル) プロピル、2 - (エチルピペリジン - 3 - イル) エチル、2 - (エチルピペリジン - 4 - イル) エチル、3 - (エチルピペリジン - 3 - イル) プロピル、3 - (エチルピペリジン - 4 - イル) プロピル、((2 - メトキシエチル) ピペリジン - 3 - イル) メチル、2 - ((2 - メトキシエチル) ピペリジン - 3 - イル) エチル、2 - ((2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、3 - ((2 - メトキシエチル) ピペリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、3 - ((2 - メトキシエチル) ピペリジン - 3 - イル) プロピル、(1 - (2 - メチルスルホニルエチル) ピペリジン - 3 - イル) メチル、(1 - (2 - メチルスルホニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル) ピペリジン - 3 - イル) エチル、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、3 - ((2 - メチルスルホニルエチル) ピペリジン - 3 - イル) プロピル、3 - ((2 - メチルスルホニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) プロピル、1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イルメチル、1 - イソプロピルピペリジン - 3 - イルメチル、1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルメチル、2 - (1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イル) エチル、2 - (1 - イソプロピルピペリジン - 3 - イル) エチル、2 - (1 - イソプロピ

10

20

30

40

50

ルピペリジン - 4 - イル)エチル、3 - (1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イル)プロピル、3 - (1 - イソプロピルピペリジン - 3 - イル)プロピル、3 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル)プロピル、2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)エチル、3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロピル、2 - (1 - (シアノメチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)エチル、3 - (1 - (シアノメチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロピル、2 - (1 - (2 - シアノエチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)エチル、3 - (1 - (2 - シアノエチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロピル、2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル、(ピロリジン - 2 - イル)メチル、2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル、3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロピル、(2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メチル、5 (R) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メチル、(5S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メチル、(1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)メチル、2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)エチル、2 - (2 - メトキシエチルアミノ)エチル、2 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ)エチル、2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)エチル、3 - (2 - メトキシエチルアミノ)プロピル、3 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ)プロピル、3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)プロピル、2 - (1, 2, 3 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エチル、2 - (1, 2, 3 - トリアゾ - ル - 2 - イル)エチル、2 - (1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エチル、2 - (1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 4 - イル)エチル、4 - ピリジルメチル、2 - (4 - ピリジル)エチル、3 - (4 - ピリジル)プロピル、3 - ピリジルメチル、2 - (3 - ピリジル)エチル、3 - (3 - ピリジル)プロピル、2 - (4 - ピリジルオキシ)エチル、2 - (4 - ピリジルアミノ)エチル、2 - (4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - ピリジル)エチル、2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル)エチル、3 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル)プロピル、2 - チオモルホリノエチル、3 - チオモルホリノプロピル、2 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ)エチル、3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ)プロピル、2 - (2 - メトキシエトキシ)エチル、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル、2 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル、2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)プロピル、2 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)エチル、3 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)プロピル、3 - (メチルスルフィニル)プロピル、3 - (メチルスルホニル)プロピル、3 - (エチルスルフィニル)プロピル、3 - (エチルスルホニル)プロピル、2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エチル、モルホリノ、2 - ((N - (3 - モルホリノプロピルスルホニル) - N - メチル)アミノ)エチル、2 - ((N - メチル - N - 4 - ピリジル)アミノ)エチル、3 - (4 - オキシドモルホリノ)プロピル、2 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)エチル、3 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)プロピル、2 - (2 - モルホリノエトキシ)エチル、3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロピル、2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ)エチル、3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ)プロピル、2 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)カルバモイル)ビニル、3 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)カルバモイル)プロパ - 2 - エン - 1 - イル、1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - ピロリジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - ピペリジニルエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - モルホリノプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - チオモルホリノエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (2 - アゼチジニルエチル)ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - (3 - アゼチジニルプロピル)ピペリジン - 4 - イルメチル、2 - (1 - (2 - ピロリジニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)エチル、2 - (10

20

30

40

50

1 - (3 - ピロリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (2 - ピペリジニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - ピペリジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - モルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (2 - チオモルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - チオモルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (2 - アゼチジニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 2 - (1 - (3 - アゼチジニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) エチル、 3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - モルホリノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - (N , N - ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 S) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 (2 R) - 3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル、 又は (2 S) - 3 - (N , N - ジイソプロピルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピルを表す]
。

【 0 0 7 5 】

もう 1 つの側面では、 R ² は、エトキシ、トリフルオロメトキシ、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ、 2 - ヒドロキシエトキシ、 3 - ヒドロキシプロポキシ、 2 - メトキシエトキシ、 3 - メトキシプロポキシ、 2 - (メチルスルフィニル) エトキシ、 2 - (メチルスルホニル) エトキシ、 2 - (エチルスルフィニル) エトキシ、 2 - (エチルスルホニル) エトキシ、 2 - (N , N - ジメチルスルファモイル) エトキシ、 2 - (N - メチルスルファモイル) エトキシ、 2 - スルファモイルエトキシ、 2 - (メチルアミノ) エトキシ、 3 - (メチルアミノ) プロポキシ、 2 - (エチルアミノ) エトキシ、 3 - (エチルアミノ) プロポキシ、 2 - (N , N - ジメチルアミノ) エトキシ、 3 - (N , N - ジメチルアミノ) プロポキシ、 2 - (N , N - ジエチルアミノ) エトキシ、 3 - (N , N - ジエチルアミノ) プロポキシ、 2 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ) プロポキシ、 2 - モルホリノエトキシ、 3 - モルホリノプロポキシ、 2 - ピペリジノエトキシ、 3 - ピペリジノプロポキシ、 2 - (メチルピペリジノ) エトキシ、 3 - (メチルピペリジノ) プロポキシ、 2 - (エチルピペリジノ) エトキシ、 3 - (エチルピペリジノ) プロポキシ、 2 - ((2 - メトキシエチル) ピペリジノ) プロポキシ、 2 - ((2 - メチルスルホニル) エチルピペリジノ) エトキシ、 3 - ((2 - メチルスルホニル) エチルピペリジノ) プロポキシ、 ピペリジン - 3 - イルメトキシ、 ピペリジン - 4 - イルメトキシ、 2 - (ピペリジン - 3 - イル) エトキシ、 2 - (ピペリジン - 4 - イル) エトキシ、 3 - (ピペリジン - 3 - イル) プロポキシ、 3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロポキシ、 2 - (ピペリジン - 2 - イル) エトキシ、 3 - (ピペリジン - 2 - イル) プロポキシ、 (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ、 (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ、 2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) エトキシ、 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) プロポキシ、 (1 - シアノメチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ、 (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ、 2 - (メチルピペリジン - 3 - イル) エトキシ、 2 - (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル) エトキシ、 2 - (1 - シアノメチルピペリジン - 50

3 - イル)エトキシ、2 - (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル)エトキシ、3 - (メチルピペリジン - 3 - イル)プロポキシ、3 - (メチルピペリジン - 4 - イル)プロポキシ、3 - (1 - シアノメチルピペリジン - 4 - イル)プロポキシ、2 - (エチルピペリジン - 3 - イル)エトキシ、2 - (エチルピペリジン - 4 - イル)エトキシ、3 - (エチルピペリジン - 3 - イル)プロポキシ、3 - (エチルピペリジン - 4 - イル)プロポキシ、((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 3 - イル)メトキシ、((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)メトキシ、2 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)エトキシ、3 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 3 - イル)プロポキシ、3 - ((2 - メトキシエチル)ピペリジン - 4 - イル)10
プロポキシ、(1 - (2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 3 - イル)メトキシ、(1 - (2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)メトキシ、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 3 - イル)エトキシ、2 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)エトキシ、3 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 3 - イル)プロポキシ、3 - ((2 - メチルスルホニルエチル)ピペリジン - 4 - イル)プロポキシ、1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピペリジン - 3 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルメトキシ、2 - (1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イル)エトキシ、2 - (1 - イソプロピルピペリジン - 3 - イル)エトキシ、2 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル)エトキシ、3 - (1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イル)プロポキシ、3 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル)20
プロポキシ、2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)エトキシ、3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロポキシ、2 - (1 - (シアノメチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)エトキシ、3 - (1 - (シアノメチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロポキシ、2 - (1 - (2 - シアノエチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)エトキシ、3 - (1 - (2 - シアノエチル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)プロポキシ、2 - (ピペラジン - 1 - イル)エトキシ、3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロポキシ、(ピロリジン - 2 - イル)メトキシ、2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ、3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ、(2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メトキシ、5(R) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メトキシ、(5S) - (2 - 30
オキソ - テトラヒドロ - 2H - ピロリジン - 5 - イル)メトキシ、(1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)メトキシ、2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)エトキシ、2 - (2 - メトキシエチルアミノ)エトキシ、2 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ)エトキシ、2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ、3 - (2 - メトキシエチルアミノ)プロポキシ、3 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ)プロポキシ、3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)プロポキシ、2 - (1, 2, 3 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エトキシ、2 - (1, 2, 3 - トリアゾ - ル - 2 - イル)エトキシ、2 - (1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 1 - イル)エトキシ、2 - (1, 2, 4 - トリアゾ - ル - 4 - イル)エトキシ、4 - ピリジルメトキシ、2 - (4 - ピリジル)エトキシ、3 - (4 - ピリジル)プロポキシ、3 - ピリジルメトキシ、2 - (3 - ピリジル)エトキシ、3 - (3 - ピリジル)プロポキシ、2 - (4 - ピリジルオキシ)エトキシ、2 - (4 - ピリジルアミノ)エトキシ、2 - (4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - ピリジル)エトキシ、2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル)エトキシ、3 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル)プロポキシ、2 - チオモルホリノエトキシ、3 - チオモルホリノプロポキシ、2 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ)エトキシ、3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ)プロポキシ、2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ、3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ、2 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ、3 - (4 - シアノメチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ、2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ、3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ、2 - (4 - メチルスルホニ - 40
50

【 0 0 7 6 】

R^2 置換基の 1 つが $R^5 X^1$ - である場合、置換基 $R^5 X^1$ - は、好ましくはキノリン環の 5 - 又は 7 位に、より好ましくはキノリン環の 7 位にある。

R² 置換基の 1 つがキノリン環の 6 位にある場合、それは、好ましくは、水素、ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₃ アル

キルスルファニル、又は - N R³ R⁴ である (R³ と R⁴ は上記に定義される通りである)。

【 0 0 7 7 】

R² 置換基の 1 つがキノリン環の 6 位にある場合、それは、より好ましくは、水素、C₁ - C₃ アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ - C₃ アルキルスルファニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はニトロである。

【 0 0 7 8 】

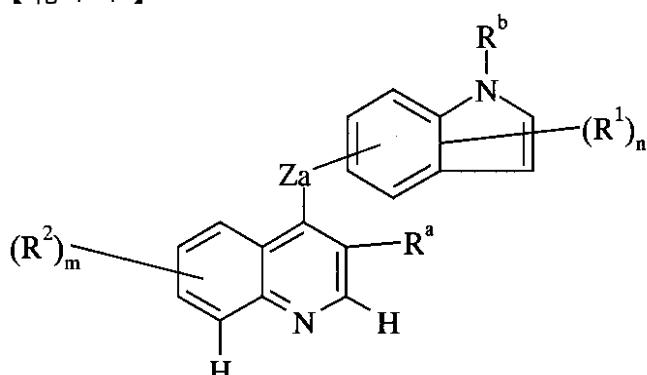
R² 置換基の 1 つがキノリン環の 6 位にある場合、それは、特に、水素、メトキシ、又はシアノ、特別にはシアノである。

本発明のもう 1 つの側面では、式 I a :

10

【 0 0 7 9 】

【 化 1 4 】



20

(Ia)

【 0 0 8 0 】

[式中 : R^a 、 R^b 、 R¹ 、 R² 、 n 、 及び m は上記に定義される通りであり、 Z_a は、 - O - 、 - NH - 、 又は - S - を表す] の化合物、又はその塩、又はそのプロドラッグ、例えばエステル又はアミドの、ヒトのような温血動物における抗血管新生及び / 又は血管透過性抑制効果を生じるために使用される医薬品の製造における使用が提供される。

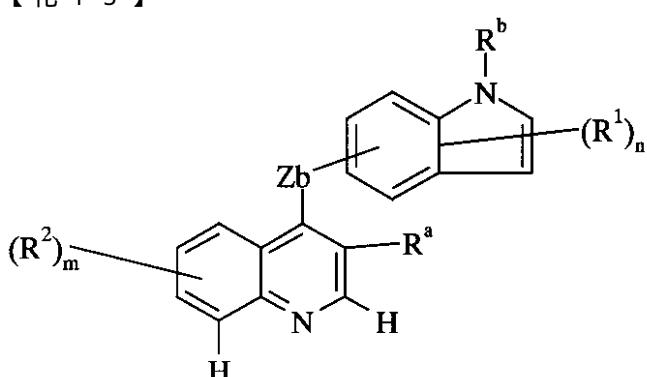
30

【 0 0 8 1 】

本発明のさらなる側面では、式 I b :

【 0 0 8 2 】

【 化 1 5 】



40

(Ib)

【 0 0 8 3 】

[式中 : R^a 、 R^b 、 R¹ 、 R² 、 n 、 及び m は上記に定義される通りであり、 Z_b は、

50

- O - 又は - NH - を表す] の化合物、又はその塩、又はそのプロドラッグ、例えばエステル又はアミドの、ヒトのような温血動物における抗血管新生及び / 又は血管透過性抑制効果を生じるために使用される医薬品の製造における使用が提供される。

【 0 0 8 4 】

本発明のさらなる側面では、上記に定義されるような式 I b の化合物（但し、キノリン環の 7 位にある R² は、水素、メチル、メトキシ、及びクロロから選択される意義を有し得ない）、又はその塩、又はそのプロドラッグ、例えばエステル又はアミドの、ヒトのような温血動物における抗血管新生及び / 又は血管透過性抑制効果を生じるために使用される医薬品の製造における使用が提供される。

【 0 0 8 5 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I の化合物、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 8 6 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I¹ の化合物、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 8 7 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I a の化合物、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 8 8 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I b の化合物、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 8 9 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I の化合物（但し、キノリン環の 7 位にある R² は、水素、メチル、メトキシ、及びクロロから選択される意義を有し得ない）、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 9 0 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I¹ の化合物（但し、キノリン環の 7 位にある R² は、水素、メチル、メトキシ、及びクロロから選択される意義を有し得ない）、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 9 1 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I a の化合物（但し、キノリン環の 7 位にある R² は、水素、メチル、メトキシ、及びクロロから選択される意義を有し得ない）、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 9 2 】

本発明のもう 1 つの側面によれば、上記に定義されるような式 I b の化合物（但し、キノリン環の 7 位にある R² は、水素、メチル、メトキシ、及びクロロから選択される意義を有し得ない）、及びその塩、及びそのプロドラッグ、例えばエステル、アミド、及びスルフィド、好ましくはエステル及びアミドが提供される。

【 0 0 9 3 】

本発明の 1 つの側面によれば、好ましい化合物は：

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、

6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン

10

20

30

40

50

- 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 ,
 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ - 4 - (2 - メ
 チルインドール - 5 - イルアミノ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - (1 ,
 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (1 ,
 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (2 - 10
 メチルインドール - 5 - イルオキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (2
 - メトキシエトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (2
 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3
 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、及び
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3
 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリンとその塩である。

【0094】

20

本発明のもう 1 つの側面によれば、好ましい化合物は：

6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - ((4 - ピリジル) メトキシ) キノリンとその塩である。

【0095】

本発明の 1 つの側面によれば、より好ましい化合物は：

6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (イン
 ドール - 5 - イルアミノ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ル - 1 - イル) エトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3
 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチル
 ピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (イン
 ドール - 5 - イルオキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3
 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3
 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン
 - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル
) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロ
 リジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (1 , 2 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロ
 リジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (1 , 2 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - 50

メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (6 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (6 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 10
 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、及び
 6 - シアノ - 4 - (3 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンとその塩である。

【0096】

本発明のもう1つのより好ましい化合物は：

6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンとその塩である。

【0097】

本発明の好ましい化合物には：

6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (1 , 2 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - 50

メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (1 , 2 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (6 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (6 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチ
 ルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン 10
 - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、
 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3
 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン、及び
 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - ピロリジン -
 1 - イル) プロポキシ) キノリンとそれらの塩が含まれる。

【0098】

本発明のもう1つの好ましい化合物は：

6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンとその塩である。

【0099】

疑念を避けるために言えば、本明細書では、ある基が「上記に定義される通りである」又は「上記のように定義される」により限定される場合、前記の基には、最初に出現する最も広い定義と、並びに、その基についての好ましい定義の各個及び全部が含まれる。

【0100】

本明細書では、他に述べなければ、「アルキル」という用語には、直鎖及び分岐鎖のアルキル基が両方含まれるが、「プロピル」のような個別のアルキル基を指す場合は、直鎖のバージョンだけに特定される。同様の慣例が他の一般用語に適用される。他に述べなければ、「アルキル」という用語は、有利には、1~6の炭素原子、好ましくは1~4の炭素原子を有する鎖を意味する。本明細書で使用される「アルコキシ」という用語には、他に述べなければ、「アルキル」-O-基が含まれ、ここで「アルキル」は、上記に定義される通りである。本明細書で使用される「アリール」という用語には、他に述べなければ、ハロゲノ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、及びシアノ(アルキル及びアルコキシは上記に定義される通りである)から選択される1つ以上の置換基を所望されるならば担う場合がある、C₆-C₁₀アリール基への言及が含まれる。本明細書で使用される「アリールオキシ」という用語には、他に述べなければ、「アリール」-O-基が含まれ、ここで「アリール」は上記に定義される通りである。本明細書で使用される「スルホニルオキシ」という用語は、アルキルスルホニルオキシ及びアリールスルホニルオキシ基を意味し、ここで「アルキル」及び「アリール」は、上記に定義される通りである。本明細書で使用される「アルカノイル」という用語には、他に述べなければ、ホルミル及びアルキルC=O基が含まれ(「アルキル」は上記に定義される通りである)、例えばC₂アルカノイルはエタノイルであり、CH₃C=Oを意味し、C₁アルカノイルはホルミルであり、CHOを意味する。本明細書では、他に述べなければ、「アルケニル」という用語には、直鎖及び分岐鎖のアルケニル基が両方含まれるが、2-ブテニルのような個別のアルケニル基を指す場合は、直鎖のバージョンだけに特定される。他に述べなければ、「アルケニル」という用語は、有利には、2~5の炭素原子、好ましくは3~4の炭素原子を有する鎖を意味する。本明細書では、他に述べなければ、「アルキニル」という用語には、直鎖及び分岐鎖のアルキニル基が両方含まれるが、2-ブチニルのような個別のアルキニル基を指す場合は、直鎖のバージョンだけに特定される。他に述べなければ、「アルキニル」という用語は、有利には、2~5の炭素原子、好ましくは3~4の炭素原子を有する鎖を意味する。他に述べなければ、「ハロアルキル」という用語は、例えばトリ

10

20

30

40

50

フルオロメチルのような、1つ以上のハロゲノ基を担う、上記に定義されるようなアルキル基を意味する。

【0101】

疑念を避けるために言えば、 R^2 が置換されたか又は未置換の C_{1-5} アルキルの意義を有する場合、 R^2 は、 C_{1-3} アルキルからか、又は基： $R^5 X^1$ (X^1 は直接の結合か又は $-CH_2-$ であり、 R^5 は、未置換であってもよく、又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はアミノから選択される1つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキルである) から選択されたものである。

【0102】

本発明では、式Iの化合物又はその塩が互変異性の現象を示し得ることと、本明細書内の図式が可能な互変異性形態の1つのみを表し得ることが理解されるべきである。本発明には VEGF 受容体チロシンキナーゼ活性を阻害する任意の互変異性形態が含まれ、本発明がその図式に利用される1つの互変異性形態に限定されないことが理解されるべきである。本明細書内の図式は可能な互変異性形態の1つのみを表し得るものであって、本明細書には、本明細書内の図的に示すことが可能であった形態だけでなく、描かれるすべての可能な互変異性形態が含まれると理解されるべきである。

【0103】

式Iの化合物又はその塩は、不斉炭素原子を保有する場合があると理解される。そのような不斉炭素原子もまた上記の互変異性に関わるので、本発明には、VEGF 受容体チロシンキナーゼ活性を阻害する任意の互変異性形態だけでなく、(純粋な鏡像異性体、スケール (scalemic) 及びラセミ混合物をいずれも含む) 任意のキラル形態が含まれるので、本発明が図式内に利用される1つの互変異性形態若しくはキラル形態だけに限定されなければならないと理解されるべきである。本発明には、VEGF 受容体チロシンキナーゼ活性を阻害するすべての光学及びジアステレオ異性体が含まれると理解されるべきである。キラル化合物の名称では、(R, S) が任意のスケール若しくはラセミ混合物を意味するのに対し、(R) 及び (S) は鏡像異性体を意味することがさらに理解されるべきである。名称の中に (R, S)、(R)、又は (S) がない場合、その名称は任意のスケール若しくはラセミの混合物を意味すると理解されるべきである。ここで、スケール混合物は R 及び S 鏡像異性体を任意の相対比率で含有し、ラセミ混合物は R 及び S 鏡像異性体を 50 : 50 の比で含有する。

【0104】

式Iのある種の化合物とその塩は、非溶媒和の形態だけでなく、例えば、水和形態のような溶媒和の形態で存在し得ることも理解されるべきである。本発明には、VEGF 受容体チロシンキナーゼ活性を阻害するそのような溶媒和形態がすべて含まれると理解されるべきである。

【0105】

疑念を避けるために言えば、 X^1 が、例えば式：-NR⁶C(O)-の基である場合、キノリン環へ付くのは R⁶ を担っている窒素原子であって、カルボニル(C(O))基は R⁵ へ付くが、これに対し、 X^1 が、例えば式：-C(O)NR⁷-の基である場合、キノリン環へ付くのはカルボニル基であって、R⁷ を担っている窒素原子は R⁵ へ付くと理解されるべきである。同様の慣例が、-NR⁹SO₂-及び-SO₂NR⁸-のような他の2つの X¹ 原子連結基へ適用される。 X^1 が、-NR¹⁰ である場合、キノリン環と R⁵ へ連結するのは R¹⁰ を担っている窒素原子である。同様の慣例が他の基へ適用される。 X^1 が、-NR¹⁰ を表し、R¹⁰ が C₁₋₃ アルコキシ C₂₋₃ アルキルである場合、X¹ の窒素原子へ連結するのは、C₂₋₃ アルキル部分であり、同様の慣例が他の基へ適用されることがさらに理解されるべきである。

【0106】

疑念を避けるために言えば、式Iの化合物において、R⁵ が、例えば、式：C₁₋₃ アルキル X⁹ C₁₋₃ アルキル R²⁻⁹ の基である場合、X¹ へ連結するのは末端 C₁₋₃ アルキル部分であり、同様に、R⁵ が、例えば、式：C₂₋₅ アルケニル R²⁻⁸ の基である場

10

20

30

40

50

合、 X^1 へ連結するのは $C_{2\sim5}$ アルケニル部分であり、同様の慣例が他の基へ適用されると理解されるべきである。 R^5 が、基： $1-R^{2\sim9}$ プロパ-1-エン-3-イルである場合、基： $R^{2\sim9}$ が付くのは第一の炭素であって、 X^1 へ連結するのは第三の炭素であり、同様の慣例が他の基へ適用される。

【0107】

疑念を避けるために言えば、式Iの化合物で、 R^5 が、例えば $R^{2\sim8}$ であり、 $R^{2\sim8}$ が $(-O-)_f(C_{1\sim4}\text{アルキル})_g$ 環Dを担うピロリジニル環である場合、ピロリジニル環へ連結するのは-O-又は $C_{1\sim4}$ アルキルであるが、但し f と g がともには0でない場合は、ピロリジニル環へ連結するのは環Dであり、同様の慣例が他の基へ適用されると理解されるべきである。

10

【0108】

疑念を避けるために言えば、 $R^{2\sim9}$ が $C_{1\sim4}$ アミノアルキル置換基を担う場合、 $R^{2\sim9}$ へ付くのは $C_{1\sim4}$ アルキル部分であるが、これに対し、 $R^{2\sim9}$ が $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ置換基を担う場合、 $R^{2\sim9}$ へ付くのはアミノ部分であり、同様の慣例が他の基へ適用されると理解されるべきである。

10

【0109】

疑念を避けるために言えば、 $R^{2\sim8}$ が $C_{1\sim4}$ アルコキシ $C_{1\sim4}$ アルキル置換基を担う場合、 $R^{2\sim8}$ へ付くのは $C_{1\sim4}$ アルキル部分であり、同様の慣例が他の基へ適用されると理解されるべきである。

20

【0110】

疑念を避けるために言えば、 R^1 が $-C_{1\sim5}$ アルキル（環B）である場合、インドール環へ連結するのはアルキル鎖であり、環Bはアルキル鎖へ付くのであり、同様の慣例が他の基へ適用されると理解されるべきである。

【0111】

疑念を避けるために言えば、 R^b が $C_{2\sim5}$ アルケニルアミノ $C_{1\sim4}$ アルキルである場合、5員環の窒素原子へ連結するのは $C_{1\sim4}$ アルキル基であり、同様の慣例が他の基へ適用されると理解されるべきである。

30

【0112】

本発明は、上記に定義されるような式Iの化合物、並びにその塩に関する。医薬組成物における使用への塩は、製剤的に許容される塩であるが、式Iの化合物とその製剤的に許容される塩の生成では他の塩も有用であり得る。本発明の製剤的に許容される塩には、例えば、そのような塩を形成するのに十分塩基性である、上記に定義されるような式Iの化合物の酸付加塩が含まれる。そのような酸付加塩には、ハロゲン化水素（特別には塩酸又は臭酸、このうち塩酸が特に好ましい）又は硫酸若しくはリン酸、あるいはトリフルオロ酢酸、クエン酸、又はマレイン酸のような製剤的に許容されるアニオンを提供する無機若しくは有機酸との塩が含まれる。さらに、式Iの化合物が十分に酸性である場合、製剤的に許容される塩は、製剤的に許容されるカチオンを提供する無機若しくは有機塩基とともに形成され得る。そのような無機若しくは有機塩基との塩には、例えば、ナトリウム若しくはカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム若しくはマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、又は、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ペリジン、モルホリン、又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩が含まれる。

40

【0113】

式Iの化合物、又はその塩と、（本明細書に定義されるような）本発明の他の化合物は、化学的に関連した化合物の製造に適用可能であることが知られている方法により製造され得る。そのような方法には、例えば、国際特許出願公開番号WO98/13350と国際特許出願公開番号WO00/47212（出願番号：PCT/GB00/00373）に例示されるものが含まれる。そのような方法にはまた、例えば、固相合成が含まれる。そのような方法は本発明のもう1つの特徴として提供され、以下に記載される通りである。必要な出発材料は、有機化学の標準法により入手し得る。そのような出発材料の製造は、

50

付帯の非限定的な「実施例」中で記載される。他のやり方では、必要な出発材料は、例示されたものに類似した、有機化学者の通常技術内にある方法により入手可能である。

【0114】

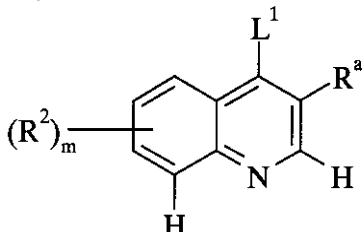
このように、以下の方法(a)~(f)と(i)~(vi)は、本発明のさらなる特徴を構成する。

式Iの化合物の合成

(a) 式III:

【0115】

【化16】



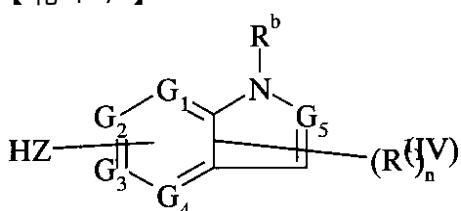
(III)

【0116】

(式中: R^a、R²、及びmは、上記に定義される通りであり、L¹は置換可能部分である)の化合物の、式IV:

【0117】

【化17】



(IV)

【0118】

(式中: R^b、R¹、G₁、G₂、G₃、G₄、G₅、Z、及びnは、上記に定義される通りである)の化合物との反応により製造して式Iの化合物とその塩を得てもよい。簡便な置換可能部分: L¹は、例えば、ハロゲノ、アルコキシ(好ましくは、C₁~4アルコキシ)、アリールオキシ、アルキルスルファニル、アリールスルファニル、アルコキシリカルキルスルファニル、又はスルホニルオキシ基であり、例えばクロロ、ブロモ、メトキシ、フェノキシ、メチルスルファニル、2-メトキシエチルスルファニル、メタンスルホニルオキシ、又はトルエン-4-スルホニルオキシ基である。

【0119】

この反応は、有利には、塩基の存在下で行われる。Zが-O-である場合、そのような塩基は、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、又はジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、テトラメチルグアニジンのような有機アミン基であるか、又は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属炭酸塩若しくは水酸化物である。

【0120】

他のやり方では、そのような塩基は、例えばアルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリ

ウムであるか、又はアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のアミド、例えばナトリウムアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムアミド、又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミドである。この反応は、好ましくは、不活性な溶媒若しくは希釈液、例えばテトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族炭化水素溶媒、又はN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン溶媒の存在下で行われる。この反応は、簡便には、例えば10~150の範囲、好ましくは20~100の範囲の温度で行われる。

【0121】

Zが-NH-である場合、この反応は、有利には、酸又は塩基のいずれかの存在下で行われる。そのような酸は、例えば、プロトン性の溶媒若しくは希釈液、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、2-ペンタノールのようなアルコール若しくはエステルの存在下での、塩酸のような無水無機酸である。

【0122】

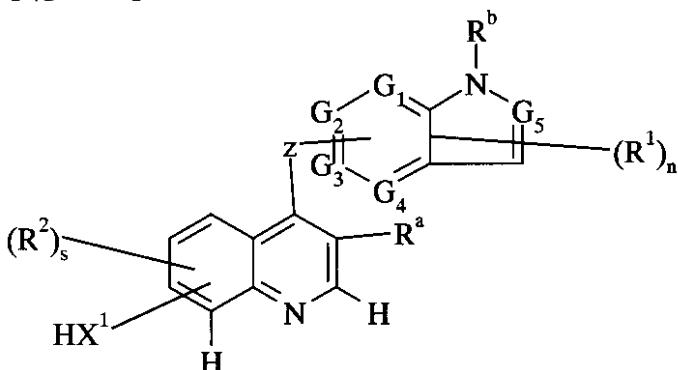
酸塩を得ることが所望される場合、フリー塩基が、ハロゲン化水素、例えば塩化水素、硫酸、スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、又はカルボン酸、例えば酢酸若しくはクエン酸のような酸で、従来法を使用して処理され得る。

【0123】

(b)少なくとも1つのR²がR⁵X¹である{R⁵は上記に定義される通りであり、X¹は、-O-、-S-、-OC(O)-、又は-NR¹₀-である(R¹₀は、独立して、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~3}アルコキシC_{2~3}アルキルを表す)}、式Iの化合物とその塩の生成は、簡便には(方法(a)で上記に定義されるような)塩基の存在下での、式V:

【0124】

【化18】



(V)

【0125】

(式中: R^a、R^b、Z、G₁、G₂、G₃、G₄、G₅、R¹、R²、及びnは、上記に定義される通りであり、X¹は本節の上記に定義される通りであり、sは0~2の整数である)の化合物の、式VI:



(R⁵とL¹は上記に定義される通りである)の化合物との反応により達成され得る。L¹は、置換可能部分、例えば、プロモ、メタンスルホニル、又はトルエン-4-スルホニルオキシ基のようなハロゲノ若しくはスルホニルオキシ基であるか、又はL¹は、標準的な光延条件(『有機反応(Organic Reactions)』、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、1992、42巻、2章、David L Hughes)の下でアルコールからin situで生成され得る。この反応は、好ましくは(方法(a)で上記に定義されるような)塩基の存在下、有利には、(方法(a)で上記に定義されるよ

10

20

30

40

50

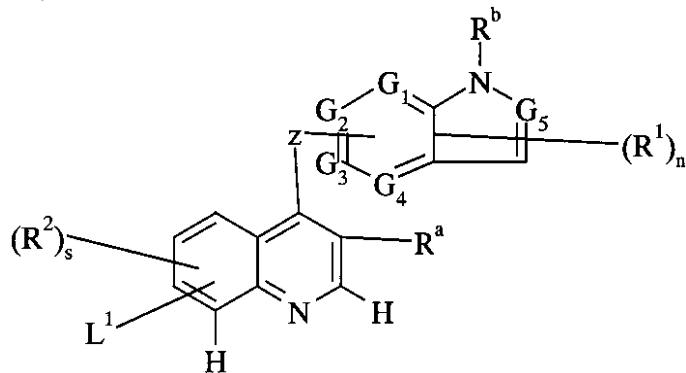
うな)不活性溶媒若しくは希釈液の存在下、有利には、例えば10~150の範囲、簡便には約50の温度で行われる。

【0126】

(c)少なくとも1つのR²がR⁵X¹である{R⁵は上記に定義される通りであり、X¹は、-O-、-S-、-OC(O)-、又は-NR¹⁰-である(R¹⁰は、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~3}アルコキシC_{2~3}アルキルを表す)}、式Iの化合物とその塩は、式VII:

【0127】

【化19】



(VII)

10

20

【0128】

の化合物の、式VIII:

R⁵-X¹-H (VIII)

(式中: L¹、R^a、R^b、R¹、R²、R⁵、G₁、G₂、G₃、G₄、G₅、Z、n、及びsは、いずれも上記に定義される通りであり、X¹は本節の上記に定義される通りである)の化合物との反応により製造され得る。この反応は、簡便には(方法(a))で上記に定義されるような)塩基の存在下、有利には、(方法(a))で上記に定義されるような)不活性溶媒若しくは希釈液の存在下、有利には、例えば10~150の範囲、簡便には約100の温度で行われ得る。

30

【0129】

(d)少なくとも1つのR²がR⁵X¹である{X¹は上記に定義される通りであり、R⁵はC_{1~5}アルキルR^{6~2}であって、ここでR^{6~2}は以下の9つの基の1つから選択される}:

1) X¹⁰C_{1~3}アルキル(X¹⁰は、-O-、-S-、-SO₂-、-NR^{6~3}C(O)-、又は-NR^{6~4}SO₂-を表し、ここでR^{6~3}とR^{6~4}は同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~3}アルコキシC_{2~3}アルキルである);

2) NR^{6~5}R^{6~6}(R^{6~5}とR^{6~6}は同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~3}アルコキシC_{2~3}アルキルである);

3) X¹¹C_{1~5}アルキルX⁵R^{2~2}(X¹¹は、-O-、-S-、-SO₂-、-NR^{6~7}C(O)-、-NR^{6~8}SO₂-、又は-NR^{6~9}-を表し、ここでR^{6~7}、R^{6~8}、及びR^{6~9}は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~3}アルコキシC_{2~3}アルキルであり、そしてX⁵及びR^{2~2}は、上記に定義される通りである);

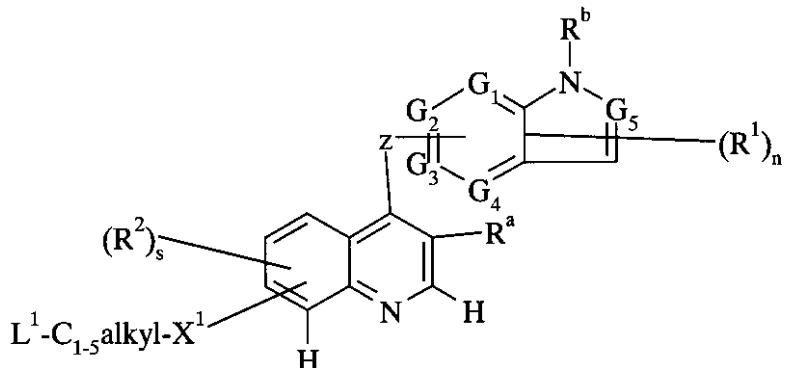
4) R^{2~8}(R^{2~8}は、上記に定義される通りである);

5) X^{1~2}R^{2~9}(X^{1~2}は、-O-、-S-、-SO₂-、-NR^{7~0}C(O)-、-NR^{7~1}SO₂-、又は-NR^{7~2}-を表し、ここでR^{7~0}、R^{7~1}、及びR^{7~2}は、同じであるか又は異なる場合があり、それぞれ、水素、C_{1~3}アルキル、又はC_{1~3}アルコキシC_{2~3}アルキルであり、そしてR^{2~9}は、上記に定義される通りである);

40

50

6) $X^{1-3}C_{1-3}$ アルキル R^{2-9} (X^{1-3} は、 -O-、 -S-、 -SO₂-、 -NR⁷
 $^3C(O)-$ 、 -NR⁷₄SO₂-、 又は -NR⁷₅- を表し、 ここで R^{7-3} 、 R^{7-4} 、
 及び R^{7-5} は、 それぞれ独立して、 水素、 C_{1-3} アルキル、 又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表し、 そして R^{2-9} は、 上記に定義される通りである) ;
 7) R^{2-9} (R^{2-9} は、 上記に定義される通りである) ;
 8) $X^{1-3}C_{1-4}$ アルキル R^{2-8} (X^{1-3} と R^{2-8} は、 上記に定義される通りである)
 ; 及び
 9) $R^{5-4}(C_{1-4}$ アルキル)_q (X^{9-})_r R^{5-5} (q 、 r 、 X^{9-} 、 R^{5-4} 、 及び R^{5-5} は、 上記に定義される通りである) }、 式 I の化合物とその塩は、 式 IX :
 【0130】 10
 【化20】



20

20

(IX)

【0131】

(式中: L^1 、 X^1 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 Z 、 n 、 及び s は、 上記に定義される通りである) の化合物を、 式 X :
 $R^{6-2}-H$ (X)

30

(式中: R^{6-2} は、 上記に定義される通りである) の化合物と反応させることによって製造してもよい。この反応は、 簡便には (方法 (a) で上記に定義されるような) 塩基の存在下、 有利には、 (方法 (a) で上記に定義されるような) 不活性溶媒若しくは希釀液の存在下、 例えば 0 ~ 150 の範囲、 簡便には約 50 の温度で行われ得る。

【0132】

方法 (a) 及び (b) は、 方法 (c) 及び (d) より好ましい。

方法 (a) は、 方法 (b)、 (c)、 及び (d) より好ましい。

(e) 置換基 $(R^2)_m$ の 1 つ以上が -NR⁷⁻⁶R⁷⁻⁷ により表され、 R^{7-6} と R^{7-7} の一方 (他方は水素である) 又は両方が C_{1-3} アルキルである、 式 I の化合物とその塩の化合物の生成は、 置換基 $(R^2)_m$ がアミノ基である式 I の化合物とアルキル化剤との反応により、 好ましくは上記に定義されるような塩基の存在下で行われ得る。そのようなアルキル化剤は、 ハロゲン化 C_{1-3} アルキル、 例えば塩化、 臭化、 又はヨウ化 C_{1-3} アルキルのような上記に定義されるような置換可能部分を担う C_{1-3} アルキル部分である。この反応は、 好ましくは (方法 (a) で上記に定義されるような) 不活性溶媒若しくは希釀液の存在下、 例えば 10 ~ 100 の範囲の温度、 簡便にはほぼ周囲温度で行われる。置換基 R^2 の 1 つ以上がアミノ基である式 I の化合物とその塩の生成は、 キノリン基の対応位置にある置換基がニトロ基である式 I の対応化合物の還元により行われ得る。ニトロ基の還元は、 簡便には、 そのような変換について知られている任意の方法により行われ得る。この還元は、 例えば、 パラジウムや白金のような水素化反応を触媒するのに有効な金属の存在下、 上記に定義されるような不活性溶媒若しくは希釀液の存在下で、 ニトロ化合物の溶液の水素化により行われ得る。さらなる還元剤は、 例えば、 活性化鉄 (例えば、 鉄粉を塩酸のような酸の希釀溶液で洗浄することによって生成される) のような活性化金

40

50

属である。このように、例えば、還元は、水とアルコール（例えばメタノール若しくはエタノールのような）の混合物のような溶媒若しくは希釀液の存在下で、ニトロ化合物と活性化金属を、例えば50～150の範囲、簡便には約70、で加熱することによって行われ得る。キノリン基の対応位置にある置換基がニトロ基である式Iの化合物とその塩の生成は、上記に記載される方法により、そして、以下、キノリン基の対応位置にある置換基がニトロ基である式（I～XX）の化合物から選択される化合物を使用する方法（a～d）及び（i～v）において行われ得る。

【0133】

(f) X^1 が -SO- 又は -SO₂- である式Iの化合物とその塩は、 X^1 が -S- 又は -SO-（最終生成物中で X^1 が -SO₂- であることが必要とされる場合）である対応化合物の酸化により製造され得る。そのような反応への慣用的な酸化条件及び試薬は熟練化学者によく知られている。10

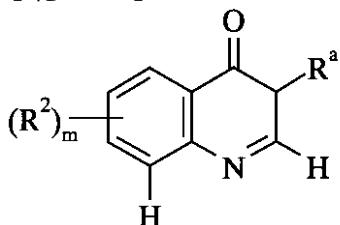
【0134】

中間体の合成

(i) L^1 がハロゲノである式IIIの化合物とその塩は、例えば、式XI：

【0135】

【化21】



20

(XI)

【0136】

（式中：R^a、R²、及びmは、上記に定義される通りである）の化合物をハロゲン化することによって製造され得る。30

簡便なハロゲン化剤には、無機の酸ハロゲン化物、例えば塩化チオニル、塩化リン（II）、酸塩化リン（V）、及び塩化リン（V）が含まれる。ハロゲン化反応は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタン、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒、又は、ベンゼン若しくはトルエンのような芳香族炭化水素溶媒のような不活性溶媒若しくは希釀液の存在下で行われ得るか、又はこの反応は、溶媒の存在なしに行われ得る。この反応は、簡便には、例えば10～150の範囲、好ましくは40～100の範囲の温度で行われる。

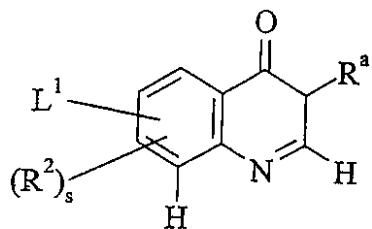
【0137】

式XIの化合物とその塩は、例えば、式XII：

【0138】

【化22】

40



(XII)

10

【0139】

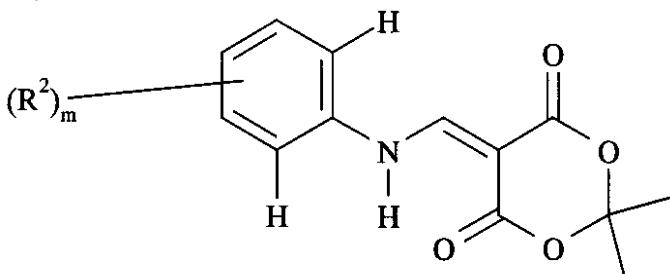
(式中: R^a、R²、s、及びL¹は、上記に定義される通りである)の化合物を、上記に定義されるような式VIIIの化合物と反応させることによって製造され得る。この反応は、簡便には(方法(a)で上記に定義されるような)塩基の存在下、有利には、(方法(a)で上記に定義されるような)不活性溶媒若しくは希釀液の存在下、有利には、例えば0~150の範囲、簡便には約100の温度で行われ得る。

【0140】

式XIの化合物とその塩はまた、式XIII:

【0141】

【化23】



(XIII)

30

【0142】

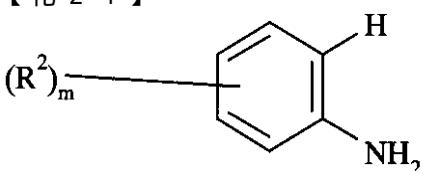
(式中: R²とmは、上記に定義される通りである)の化合物を環化することによって、式XIの化合物、又はその塩を形成させて製造され得る。環化は、式XIIIの化合物を、エーテル、例えばジフェニルエーテルのような不活性溶媒若しくは希釀液の存在下、上昇温度、好ましくは200~300の範囲で加熱することによって行われ得る。

【0143】

式VIIIの化合物は、例えば、式XIV:

【0144】

【化24】



(XIV)

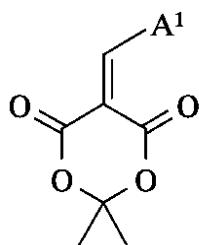
40

【0145】

の化合物を、式XV:

【0146】

【化25】



(XV)

【0147】

10

(式中: R^2 と m は、上記に定義される通りであり、 A^1 はアルコキシ（好ましくは C_{1-4} アルコキシ）基である）の化合物と反応させることによって製造され得る。この反応は、簡便には、溶媒としてのエタノールのようなアルコールの存在下、有利には、例えば 20 ~ 100 の範囲、好ましくは 50 ~ 100 の範囲の温度で行われ得る。

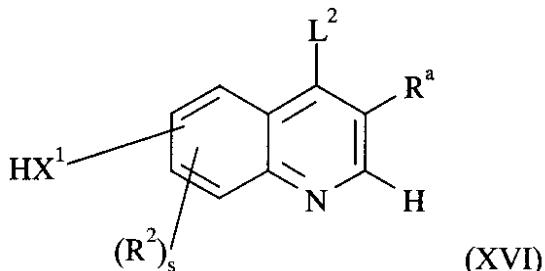
【0148】

20

少なくとも 1 つの R^2 が R^5X^1 である (X^1 は、-O-、-S-、-SO₂-、-OC(=O)-、-C(O)NR⁷-、-SO₂NR⁸-、又は-NR¹⁰-であり、ここで R^7 、 R^8 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシ C_{2-3} アルキルを表す) 式 I II の化合物とその塩はまた、例えば、式 X V I :

【0149】

【化26】



(XVI)

30

【0150】

(式中: R^a 、 R^2 、及び s は、上記に定義される通りであり、 X^1 は本節の上記に定義される通りであり、 L^2 は置換可能な保護部分を表す) の化合物を、上記に定義されるような式 V I の化合物と反応させることによって製造して、 L^1 が L^2 により表される式 I I の化合物を得てもよい。

【0151】

簡便には、 L^2 がクロロ基か、又は、所望される場合、ハロゲノ、ニトロ、及びシアノから選択される 5 つまでの置換基、好ましくは 2 つまでの置換基を担う場合があるフェノキシ基を表す、式 X V I の化合物が使用される。この反応は、簡便には、上記の方法 (b) について記載されたような条件の下で行われ得る。

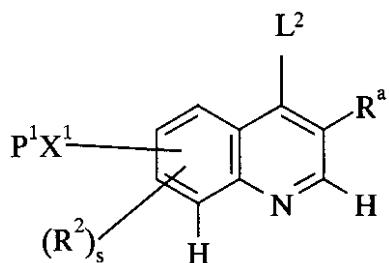
40

【0152】

式 X V I の化合物とその塩は、例えば、式 X V I I :

【0153】

【化27】



10

【0154】

(式中: R^a 、 R^2 、 s 、及び L^2 は、上記に定義される通りであり、 P^1 は保護基であり、 X^1 は、式XVIの化合物について記載する本節の上記に定義される通りである)の化合物を脱保護化することによって製造され得る。保護基 P^1 の選択は、有機化学者の標準的な知識、例えば、『有機合成の保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)』T. W. Greene and R. G. M. Wuts, 第2版、ウィリー、1991のような標準テクストに含まれるものの中にある、それには、N-スルホニル誘導体(例えば、p-トルエンスルホニル)、カルバメート(例えば、t-ブチルカルボニル)、N-アルキル誘導体(例えば、2-クロロエチル、ベンジル)、及びアミノアセタール誘導体(例えば、ベンジルオキシメチル)が含まれる。そのような保護基の除去は、上記に示されたもののような標準テクストに示された反応条件を含む、そのような変換について知られているいずれかの方法、又は関連した方法により行われ得る。脱保護化は、文献でよく知られた技術により行われ得て、例えば、 P^1 がベンジル基を表す場合、脱保護化は、水素化分解か又はトリフルオロ酢酸を用いた処理により行われ得る。

20

【0155】

式IIIの1つの化合物は、所望されるならば、 L^1 部分が異なる式IIIのもう1つの化合物へ変換され得る。このように、例えば、 L^1 がハロゲノ以外、例えば、場合により置換されるフェノキシである式IIIの化合物は、(L^1 がハロゲノ以外である)式IIIの化合物の加水分解により、 L^1 がハロゲノである式IIIの化合物へ変換され得て、上記に定義されるような式XIの化合物を生じた後で、このようにして得られる上記に定義されるような式XIの化合物へのハロゲン化物の導入により、 L^1 がハロゲンを表す式IIIの化合物を生じる。

30

【0156】

(i) 式IVの化合物は、例えば、『インドール、第I部』、『インドール、第II部』、1972、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、及び『インドール、第III部』、1979、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、W. J. Houlahan 編に記載されるような、当技術分野で知られた方法により製造され得る。式IVの化合物は、以下の「実施例」に示される方法により製造され得る。式IVの化合物は、国際特許出願公開番号WO00/47212(この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に記載の方法のいずれかにより、特にWO00/47212の「実施例」48、182、237、242、250、及び291に記載される方法を参照にして製造され得る。例えば、アザインドールの2-メチル-1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-オールは、以下の「参考実施例1」に記載の方法に従って製造され得る。

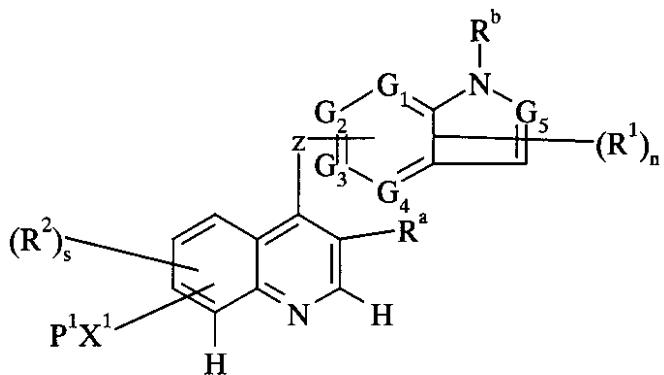
40

【0157】

(ii) 上記に定義されるような式Vの化合物とその塩は、式XVIII:

【0158】

【化28】



10

(XVIII)

【0159】

(式中: Z、R^a、R^b、R¹、R²、G₁、G₂、G₃、G₄、G₅、P¹、n、及びsは、式Vの化合物について記載する節において上記に定義される通りである)の化合物を、例えば上記(i)に記載されるような方法により脱保護化することによって製造され得る。

【0160】

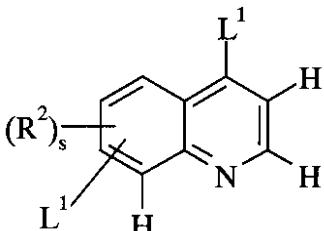
式XVIIの化合物とその塩は、上記に定義されるような式XVIIとIVの化合物を、上記(a)に記載の条件の下で反応させることによって製造され得る。 20

【0161】

(iv) 式VIIの化合物とその塩は、式IX:

【0162】

【化29】



30

(XIX)

【0163】

(式中: R²、s、及びそれぞれのL¹は、上記に定義される通りであり、4位のL¹とキノリン環上より遠い位置にある他のL¹は、同じであるか又は異なる場合がある)の化合物を、上記に定義されるような式IVの化合物と反応させることによって製造され得て、この反応は、例えば、上記(a)に記載のような方法により行われる。 40

【0164】

(v) 上記に定義されるような式IXの化合物とその塩は、例えば、上記に定義されるような式Vの化合物の式XX:

L¹-C₁-₅アルキル-L¹ (XX)

(L¹は上記に定義される通りである)の化合物との反応により製造され得る。この反応は、例えば、上記(b)に記載のような方法により行われ得る。

【0165】

(vi) X¹が-SO-又は-SO₂-である中間化合物は、X¹が-S-又は-SO-である対応化合物からの酸化により製造され得る(最終生成物中でX¹が-SO₂-であることが必要とされる場合)。そのような反応への慣用的な酸化条件及び試薬は熟練化学

50

者によく知られている。

【0166】

式Iの化合物の製剤的に許容される塩が求められる場合、それは、例えば、前記化合物の、例えば、従来法を使用する酸（この酸は、製剤的に許容されるアニオンを有する）との反応により入手され得る。

【0167】

本明細書に定義されるような中間体の多く、例えば、式IV、V、VI、IX、及びXVIの中間体は新規であり、これらは、本発明のさらなる特徴として提供される。これらの化合物の製造は本明細書に記載される通りであり、有機化学の技術分野の熟練者によく知られた方法による。

10

【0168】

F1t及び/又はKDRのようなVEGF受容体に関連したチロシンキナーゼ活性を強力に阻害し、血管新生及び/又は増加した血管透過性を阻害する化合物の同定は、望まれていて、本発明の主題である。これらの特性は、例えば、以下に示す方法の1つ以上を使用して評価され得る。

【0169】

(a) *in vitro* 受容体チロシンキナーゼ阻害試験

このアッセイは、チロシンキナーゼ活性を阻害する試験化合物の能力を判定する。VEGF、FGF、又はEGF受容体細胞質ドメインをコードするDNAは、全遺伝子合成（Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987）又はクローニングにより入手され得る。次いで、これらを好適な発現系において発現させ、チロシンキナーゼ活性を有するポリペプチドを入手し得る。例えば、VEGF、FGF、又はEGF受容体細胞質ドメインは、昆虫細胞における組換えタンパク質の発現により入手されて、本来のチロシンキナーゼ活性を示すことを見出した。VEGF受容体のF1t (Genbank受入れ番号：X51602)の場合、Shibuya et al (Oncogene, 1990, 5: 519-524)により記載された、メチオニン783から始まり、終止コドンを含む、細胞質ドメインのほとんどをコード化する1.7kbのDNAフラグメントをcDNAから単離し、バキュロウイルス転位ベクター（例えば、pAcYM1（『バキュロウイルス発現系：実験ガイド（The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide）』L.A. King and R.D. Porse, チャップマン・アンド・ホール、1992を参照のこと）又はpAc360又はpBlueBacHis（インビトロゲン・コーポレーションから利用可能））へクローン化した。この組換え構築体をウイルスDNA（例、Pharmingen BaculoGold）とともに昆虫細胞（例えば、Spodoptera frugiperda 21 (Sf21)）へ同時トランスフェクトし、組換えバキュロウイルスを作製した。（組換えDNA分子の組立ての方法と組換えバキュロウイルスの作製及び使用についての詳細は、標準テクスト、例えば、Sambrook et al, 1989, 『分子クローニング：実験マニュアル（Molecular cloning - A Laboratory Manual）』第2版、コールドスプリングハーバラボラトリープレス、及びO'Reilly et al, 1992, 『バキュロウイルス発現ベクター：実験マニュアル（Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual）』、W.H.フリーマン社（ニューヨーク）に見出し得る）。アッセイに使用の他のチロシンキナーゼについては、メチオニン806（KDR、Genbank受入れ番号：L04947）、メチオニン668（EGF受容体、Genbank受入れ番号：X00588）、及びメチオニン399（FGFR1受容体、Genbank受入れ番号：X51803）から始まる細胞質フラグメントが、同様のやり方でクローン化されて発現され得る。

20

30

40

50

【0170】

cF1tチロシンキナーゼ活性の発現では、Sf21細胞に、プラーケピュア（plaque

50

ue - pure)な c F l t 組換えウイルスを 3 の感染多重度で感染させ、48 時間後に採取した。採取した細胞を氷冷リン酸緩衝化生理食塩水溶液 (P B S) (10 mM リン酸ナトリウム (pH 7.4)、138 mM 塩化ナトリウム、2.7 mM 塩化カリウム) で洗浄してから、1000 万個の細胞につき 1 ml の H N T G / P M S F を使用して、氷冷 H N T G / P M S F (20 mM Hepes (pH 7.5)、150 mM 塩化ナトリウム、10% (v/v) グリセロール、1% (v/v) Triton X 100、1.5 mM 塩化マグネシウム、1 mM エチレングリコール-ビス(-アミノエチルエーテル) N, N, N', N' - 四酢酸 (EGTA)、1 mM P M S F (フッ化フェニルメチルスルホニル)；P M S F は、用時調製したメタノール中の 100 mM 溶液から使用直前に加える)に再懸濁させた。この懸濁液を 4, 13, 000 rpm で 10 分間遠心分離させ、上澄み液 (酵素ストック)を取り、等分して -70 に保存した。それぞれの新しいストック酵素のバッチを、酵素希釈液 (100 mM Hepes (pH 7.4)、0.2 mM オルトバナジン酸ナトリウム、0.1% (v/v) Triton X 100、0.2 mM ジチオスレイトール) を用いた希釈によるアッセイで滴定した。典型的なバッチでは、ストック酵素を酵素希釈液で 2000 倍希釈し、各アッセイウェルにつき 50 μl の希釈酵素を使用する。

10

20

30

40

50

【0171】

チロシンを含有するランダム共重合体、例えばポリ (Glu, Ala, Tyr) 6 : 3 : 1 (シグマ P 3899) から基質溶液のストックを調製し、P B S 中の 1 mg / ml ストックとして -20 に保存し、プレートコーティングには P B S で 500 倍希釈した。

20

【0172】

アッセイの前日、100 μl の希釈基質溶液をアッセイプレート (Nunc maxis orp 96 穴イムノプレート) の全ウェル中へ分配し、密封し、4 で一晩放置した。

【0173】

アッセイの当日、基質溶液を捨て、アッセイプレートのウェルを P B S T (0.5% (v/v) Tween 20 を含有する P B S) で 1 回、50 mM Hepes (pH 7.4) で 1 回洗浄した。

【0174】

試験化合物を 10% ジメチルスルホキシド (DMSO) で希釈し、25 μl の希釈化合物を、洗浄済みのアッセイプレートへ移した。「総 (total)」対照ウェルは、化合物の代わりに 10% DMSO を含有した。8 μM アデノシン-5'-三リン酸 (ATP) を含有する 40 mM 塩化マンガン (II) の 25 マイクロリットルをすべての試験ウェルへ加えたが、「ブランク」対照ウェルには、ATP のない塩化マンガン (II) を加えた。反応を開始させるために、50 μl の用時希釈した酵素を各ウェルへ加え、プレートを室温で 20 分インキュベートした。次いで、この液体を捨て、ウェルを P B S T で 2 回洗浄した。0.5% (w/v) ウシ血清アルブミン (BSA) を含有する P B S T で 6000 倍希釈した、マウス Ig G 抗ホスホチロシン抗体 (アップステート・バイオテクノロジー社、製品：05-321) の 100 マイクロリットルを各ウェルへ加え、プレートを室温で 1 時間インキュベートしてから、液体を捨て、ウェルを P B S T で 2 回洗浄した。0.5% (w/v) BSA を含有する P B S T で 500 倍希釈した、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) - 連結ヒツジ抗マウス Ig G 抗体 (アマーシャム、製品：NXA 931) の 100 マイクロリットルを加え、プレートを室温で 1 時間インキュベートしてから、液体を捨て、ウェルを P B S T で 2 回洗浄した。用時調製した 50 mM リン酸 - クエン酸緩衝液 (pH 5.0) + 0.03% 過ホウ酸ナトリウム (蒸留水 100 ml につき 1 つの過ホウ酸ナトリウム入りリン酸 / クエン酸緩衝液 (PCSB) カプセル (シグマ P 4922) を用いて調製) の 50 ml に 50 mg の A B T S 錠 (ベーリンガー 1204 521) を使用して用時調製した、2,2'-アジノ-ビス(3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸) (A B T S) 溶液の 100 マイクロリットルを各ウェルへ加えた。次いで、プレート読み取り分光光度計を使用して 405 nm で測定する、「総」対照ウェルの光学密度値がほぼ 1.0 になるまで、プレートを室温で 20 ~ 60 分インキ

30

40

50

ュベートした。「ブランク」(ATPなし)と「総」(化合物なし)対照の値を使用して、酵素活性の50%阻害を与える試験化合物の希釈範囲を決定した。

【0175】

(b) in vitro H U V E C 増殖アッセイ

このアッセイは、ヒト臍静脈内皮細胞(H U V E C)の増殖因子・被刺激性増殖を阻害する試験化合物の能力を判定する。

【0176】

H U V E C 細胞を M C D B 1 3 1 (ギブコB R L) + 7.5% (v/v) ウシ胎仔血清(F C S)に単離し、96穴プレートにおいて1000細胞/ウェルの濃度で、M C D B 1 3 1 + 2% (v/v) F C S + ヘパリン3 μ g/ml + ヒドロコーチゾン1 μ g/ml中で(2~8継代)プレート培養した。少なくとも4時間後、それに適正な増殖因子(即ち、V E G F 3ng/ml、E G F 3ng/ml、又はb-F G F 0.3ng/ml)と化合物を投薬した。次いで、この培養物を、7.5% CO₂とともに37で4日間インキュベートした。4日目に、培養物を1 μ Ci/ウェルのトリチウム化チミジン(アマーシャム 製品T R A 6 1)でパルスし、4時間インキュベートした。96穴プレート採取器(T o m t e k)を使用して細胞を採取してから、-プレートカウンターでトリチウムの取込みについてアッセイした。cpmとして表される、細胞への放射活性の取込みを使用して、増殖因子・被刺激性細胞増殖の化合物による阻害を測定した。

【0177】

(c) in vivo 固形腫瘍疾患モデル

この試験は、固体腫瘍の増殖を阻害する化合物の能力を測定する。

M a t r i g e l の 50% (v/v) 無血清培地溶液 100 μ l 中にある 1 × 10⁶ 個の C a L u - 6 細胞を各マウスに皮下注射することにより、雌無胸腺スイスnu/nuマウスのわき腹に C a L u - 6 腫瘍異種移植片を定着させた。細胞の埋め込みから 10 日後、比較可能な群平均量が達成されるように、マウスを 8 ~ 10 匹の群へ分けた。副尺カリパスを使用して腫瘍を測定し、体積を (l × w) × (l × w) × (/ 6) として算出した(lは最長径であり、wは最長径に対して垂直な直径である)。試験化合物を、少なくとも 21 日間、1 日 1 回経口投与し、対照動物には化合物の希釈液を与えた。腫瘍は週 2 回測定した。スチューデントの T 検定とマン・ホイットニーの順位和検定を使用した対照群の平均腫瘍体積に対する処置群の比較により、増殖阻害のレベルを算出した。化合物処置の阻害効果は、p < 0.05 である場合に有意とみなした。

【0178】

本発明のさらなる側面によれば、上記に定義されるような式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される賦形剤若しくは担体とともに含む医薬組成物が提供される。

【0179】

組成物は、経口投与(例えば、錠剤又はカプセル剤として)、(静脈内、皮下、筋肉内、血管内、又は注入を含む)非経口投与(例えば、無菌の溶液剤、懸濁液剤、又は乳液剤として)、局所投与(例えば、軟膏剤又はクリーム剤として)、又は直腸投与(例えば、坐剤として)に適した形態でありうる。一般に、上記の組成物は、慣用的な賦形剤を使用する慣用的なやり方で調製され得る。

【0180】

本発明の組成物は、有利には、単位剤形で提示される。本発明の化合物は、通常、動物の体表 1 平方メートルにつき 5 ~ 5 0 0 0 mg、即ち、約 0.1 ~ 1 0 0 mg/kg の範囲内にある単位用量で温血動物へ投与される。例えば、1 ~ 1 0 0 mg/kg、好ましくは 1 ~ 5 0 mg/kg の範囲にある単位用量が想定され、通常、これにより治療有効量が提供される。錠剤若しくはカプセル剤のような単位用量形態は、通常、例えば 1 ~ 2 5 0 mg の有効成分を含有する。

【0181】

本発明のさらなる側面によれば、ヒト若しくは動物の身体の治療による処置の方法に使用

10

20

30

40

50

される、上記に定義されるような式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩が提供される。

【0182】

我々は、本発明の化合物がVEGF受容体チロシンキナーゼ活性を阻害し、それ故に、その抗血管新生効果、及び／又は血管透過性の抑制を引き起こすその能力のために興味深いことを見出した。

【0183】

本発明のさらなる特徴は、医薬品としての使用への式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩、簡便には、ヒトのような温血動物において抗血管新生及び／又は血管透過性抑制効果を生じるための医薬品としての使用への式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩である。

【0184】

このように、本発明のさらなる側面によれば、ヒトのような温血動物における抗血管新生及び／又は血管透過性抑制効果を生じるために使用される医薬品の製造における、式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩の使用が提供される。

【0185】

本発明のさらなる側面によれば、抗血管新生及び／又は血管透過性抑制効果をそのような治療の必要なヒトのような温血動物において生じるための方法が提供され、前記方法は、上記に定義されるような式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

【0186】

上記のように、特有の病態の治療的若しくは予防的処置に必要とされる用量のサイズは、処置される宿主、投与の経路、及び、処置される病気の重症度に依存して当然変化する。好ましくは、1～50mg/kgの範囲の1日用量が利用される。しかしながら、1日用量は、処置される宿主、特有の投与経路、及び、処置される病気の重症度に依存して当然変化する。従って、最適投与量は、特別の患者を治療している医師により決定され得る。

【0187】

上記に定義される抗血管新生及び／又は血管透過性抑制治療は、単独療法として適用され得るか、又は、本発明の化合物に加えて、1つ以上の他の物質、及び／又は治療薬を伴う場合がある。そのような併用治療は、個々の治療成分の同時、連続、又は別個の投与により達成され得る。医科腫瘍学の分野では、それぞれの担癌患者を治療するのに、様々な形態の治療薬の組合せを使用することが通常の方法である。医科腫瘍学では、上記に定義される抗血管新生及び／又は血管透過性抑制治療に加えるそのような併用治療の他の成分は、外科、放射線療法、又は化学療法であり得る。そのような化学療法は、以下の3つの主要カテゴリーの治療薬を網羅し得る：

i) 上記に定義されるものとは異なる機序により作用する他の抗血管新生剤（例えば、リノマイド、インテグリンv3機能の阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキシン、サリドマイド）、及び、血管標的指向剤（例えば、リン酸コンプレタスタチンと、国際特許出願公開番号WO99/02166（この文献の全開示内容は参照により本明細書に組み込まれる）、例えばN-アセチルコルキノール-O-リン酸、及び国際特許出願公開番号WO00/40529（この文献の全開示内容は参照により本明細書に組み込まれる）に記載の血管損傷剤）が含まれる；

ii) 抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェン）、プロゲストゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、エクセスタン）、抗プロゲストゲン、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRL作動薬及び拮抗薬（例えば、酢酸ゴセレリン、リュープロライド）、テストステロン5-ジヒドロレダクターゼの阻害剤（例えば、フィナステリド）、抗侵襲剤（例えば、マリマstattのような金属プロテイナーゼ阻害剤、及びウロキナーゼ-プラスミノゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤）、及び増殖因子

10

20

30

40

50

機能の阻害剤（そのような増殖因子には、例えば、上皮増殖因子（EGF）、血小板由来増殖因子、及び肝細胞増殖因子が含まれ、そのような阻害剤には、増殖因子の抗体、増殖因子受容体の抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、及びセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤が含まれる）のような、細胞分裂抑制剤；

i i i) 代謝拮抗薬（例えば、メトトレキセートのような抗葉酸薬、5-フルオロウラシルのようなフルオロピリミジン類、プリン及びアデノシンの類似体、シトシンアラビノシド）；抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、及びイダルビシンのようなアントラサイクリン類、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン）；白金誘導体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスター、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテバ）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチンのようなビンカアルカロイドと、タキソール、タキソテレのようなタキソイド類）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、及びイリノテカン）；また、酵素（例えば、アスパラギナーゼ）；及び、チミジル酸シンター阻害剤（例えば、ラルチトレキセド）のような、医科腫瘍学において使用される抗増殖／抗新生物薬とその組合せ。

10

20

30

40

【0188】

及び、追加のタイプの化学療法剤には：

i v) 生物学的応答調節剤（例えば、インターフェロン）；及び
v) 抗体（例えば、エドレコロマブ）が含まれる。

【0189】

例えば、そのような併用治療は、上記に定義されるような式Iの化合物と、WO99/02166に記載される、N-アセチルコルキノール-O-リン酸（WO99/02166の実施例1）のような血管標的指向剤の同時、連続、又は分離の投与により達成され得る。

【0190】

上記に述べられるように、本発明に定義される化合物は、その抗血管新生及び／又は血管透過性抑制効果のために興味深い。本発明のそのような化合物は、癌、糖尿病、乾癬、慢性関節リウマチ、カポシ肉腫、血管腫、急性及び慢性の腎障害、アテローマ、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、過剰な瘢痕形成及び接着、リンパ浮腫、子宮内膜症、機能不全性の子宮出血、及び網膜血管増殖を伴う眼疾患を含む、広範囲の病態に有用であると期待される。特に、そのような本発明の化合物は、有利にも、例えば、直腸、乳房、前立腺、肺、及び皮膚の原発性及び再発性固形腫瘍の増殖を遅らせると期待されている。より特には、そのような本発明の化合物は、VEGFに関連している原発性及び再発性固形腫瘍、特別には、例えば、結腸、乳房、前立腺、肺、外陰部、及び皮膚に特定の腫瘍を含む、その増殖及び進展をVEGFに著しく依存する腫瘍の増殖を阻害することが期待される。

【0191】

治療医学におけるその使用に加えて、式Iの化合物とその製剤的に許容される塩はまた、新規治療薬剤の探索の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、及びマウスのような実験動物においてVEGF受容体チロシンキナーゼ活性の阻害剤の効果を評価するためのin vitro及びin vivo試験系の開発及び標準化における薬理学的ツールとしても有用である。

【0192】

「エーテル」という用語が本明細書の随所で使用される場合、それはジエチルエーテルを意味すると理解されるべきである。

本発明を以下の非限定的な「実施例」により例示するが、ここでは、他に断らなければ：
(i) 蒸発操作は真空中の回転蒸発により行ない、後処理法は、乾燥剤のような残存固形物を濾過により除去した後で行なった；

(i i) 各種操作は、周囲温度、即ち18～25 の範囲で、アルゴンのような不活性気

50

体の気圧下で行なった；

(i i i) (フラッシュ法による)カラムクロマトグラフィーと中速液体クロマトグラフィー(MPLC)は、E. メルク、ダルムシュタット(ドイツ)より入手される、Merck Kieselgelシリカ(Art. 9385)又はMerck Lichroprep RP-18(Art. 9303)逆相シリカで実施した。

【0193】

(i v) 収率は例示のためにのみ示し、必ずしも達成可能な最高値ではない；

(v) 融点は補正しておらず、メトラー SP 62 自動融点装置、油浴装置、又はKofler ホットプレート装置を使用して決定した。

【0194】

(v i) 式Iの最終生成物の構造は、核(通常はプロトン)磁気共鳴(NMR)と質量スペクトル(MS又はLCMS)技術により確定した；プロトン磁気共鳴の化学シフト値はスケールで測定し、ピーク多重度を以下のように示す：s, 一重項；d, 二重項；t, 三重項；m, 多重項；br, ブロード；q, 四重項；quin, 五重項；(v i i) 中間体は概して完全には特性決定せず、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、赤外線(IR)若しくはNMR分析により純度を評価した；

(v i i i) HPLCは、2つの異なる条件の下で行った：

1) TSK GelスーパーODS 2 μM 4.6 mm × 5 cm カラム、(1%酢酸を含有する)水中のメタノール：20~100%勾配液、5分で溶出。流速1.4 ml / 分。検出：U.V. 254 nm、光散乱検出；

2) TSK GelスーパーODS 2 μM 4.6 mm × 5 cm カラム、(1%酢酸を含有する)水中のメタノール：0~100%勾配液、7分で溶出。流速1.4 ml / 分。検出：U.V. 254 nm、光散乱検出；

(i x) 石油エーテルは、40~60 の間で沸騰する分画を意味する；

(x) 以下の略号を使用した：

D MF 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

T F A トリフルオロ酢酸

N M P 1-メチル-2-ピロリジノン

T H F テトラヒドロフラン

H M D S 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン

H P L C R T HPLC 保持時間

D E A D アゾジカルボン酸ジエチル

D M A ジメチルアセトアミド

D M A P 4-ジメチルアミノピリジン

【0195】

【実施例】

実施例 1

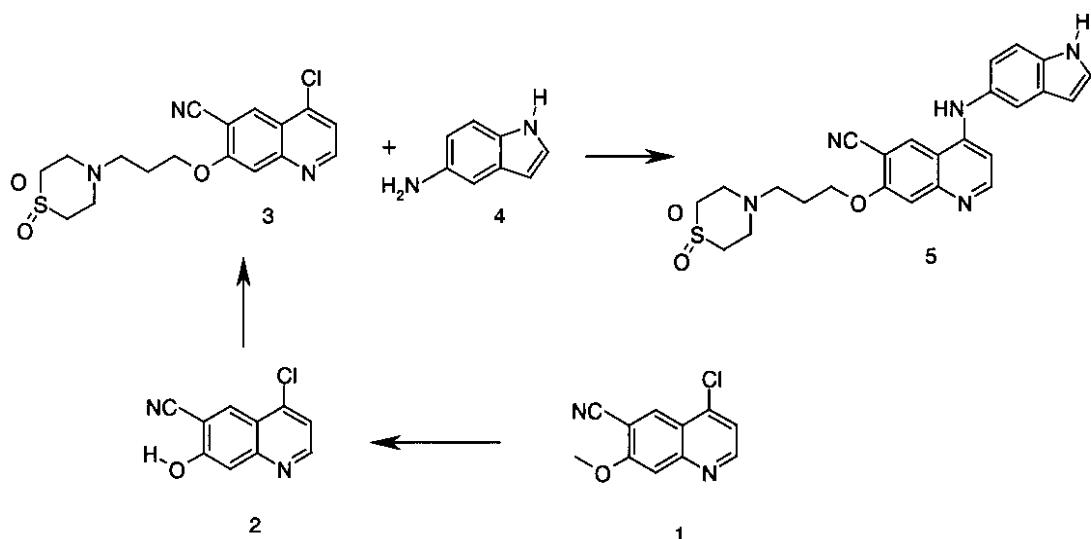
【0196】

【化30】

10

30

40



【0197】

6.2N HCl / イソプロパノール ($40\ \mu l$) を含有する 2 - ペンタノール (2.5 m l) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1,1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン (80 mg, 0.21 ミリモル) 及び 5 - アミノインドール (33 mg, 0.25 ミリモル) の溶液を、120 度で 3 時間加熱した。冷却後、固体物を濾過により採取し、イソプロパノールに次いでエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、6 - シアノ - 7 - (3 - (1,1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (インドール - 5 - イルアミノ) キノリン塩酸塩 (104 mg, 90%) を得た。

¹H NMR スペクトル: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.3 - 2.45 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 3.7 (br s, 4H); 3.9 (br s, 4H); 4.42 (m, 2H); 6.55 (d, 1H); 6.7 (d, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.65 (m, 2H); 8.45 (dd, 1H); 9.3 (s, 1H)
MS - ESI: 476 (M+).

【0198】

出発材料は以下のように製造した:

3 - アミノ - 1 - プロパノール (650 μl , 8.4 ミリモル) 及びビニルスルホン (1 g, 8.4 ミリモル) の混合物を 110 度で 45 分加熱した。この混合物を冷やし、塩化メチレン / メタノール (95/5) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、3 - (1,1 - ジオキソチオモルホリノ) - プロパン - 1 - オール (800 mg, 90%) を得た。

¹H NMR スペクトル: (CDCl₃) 1.7 - 1.8 (m, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.06 (br s, 8H); 3.25 (s, 1H); 3.78 (t, 2H)
MS - ESI: 194 (M+).

【0199】

ベンゼン (600 m l) 中の (2 - メトキシエタノールの代わりにメタノールを使用すること以外は、国際特許出願公開番号 WO 98 / 13350 (この文書は参照により本明細書に組み込まれる) の実施例 1 にある出発材料についての記載に類似した方法により製造した) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン (26.7 g, 122 ミリモル) 及び三塩化アルミニウム (50 g, 372 ミリモル) の懸濁液を還流で 40 分加熱した。冷却後、揮発物質を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル (1.5 l) に溶かし、氷 / 水 (1/1, 750 m l) の混合物上に注いだ。有機層を分離した。水層を 2N NaOH で pH 4.3 へ調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させた。残渣をエーテルで粉碎し、濾過により採取し、真空下で乾燥させて、4 -

10

20

30

40

50

クロロ - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン (2 0 . 5 g , 8 2 %) を得た。

¹ H N M R スペクトル : (D M S O d₆) 7 . 5 (s , 1 H) ; 7 . 6 5 (d , 1 H) ; 8 . 6 (s , 1 H) ; 8 . 8 (d , 1 H)
質量スペクトル : 2 2 7 (M⁺ Na)⁺.

【 0 2 0 0 】

塩化メチレン (3 0 m l) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン (2 0 0 m g , 0 . 9 7 ミリモル) の懸濁液へ、3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロパン - 1 - オール (2 8 3 m g , 1 . 4 6 ミリモル) に次いで、トリフェニルホスフィン (5 1 2 m g , 1 . 9 5 ミリモル) と塩化メチレン (7 0 0 μ l) 中のアゾジカルボン酸ジエチル (3 1 0 μ l , 1 . 9 5 ミリモル) の溶液を少しずつ加えた。周囲温度で 5 分攪拌した後で、揮発物質を真空中で除去した。メタノール / 酢酸エチル / 塩化メチレン (5 / 5 0 / 4 5) の混合物で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせてから、溶媒を真空中で除去し、残渣をメタノールで粉碎し、濾過により採取し、メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン (3 2 1 m g , 8 7 %) を得た。
10

¹ H N M R スペクトル : (C D C 1₃) 2 . 1 2 (m , 2 H) ; 2 . 8 (t , 2 H) ; 3 . 1 (s , 8 H) ; 4 . 3 (t , 2 H) ; 7 . 4 8 (d , 1 H) ; 7 . 5 8 (s , 1 H) ; 8 . 5 5 (s , 1 H) ; 8 . 8 (s , 1 H) .

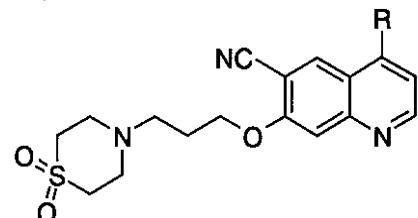
【 0 2 0 1 】

実施例 2 ~ 3

実施例 1 の記載に類似した方法を使用して、適正なアミノインドールを 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリンと反応させて、表 I に記載の対応化合物を得た。
20

【 0 2 0 2 】

【 化 3 1 】



【 0 2 0 3 】

【 表 1 】

10

20

30

表 I

実施例	重量 (mg)	収率 (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
2	104	88	490	a	
3	118	97	504	b	

10

【0204】

a) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリンを 5 - アミノ - 2 - メチルインドール (37 mg) と反応させて、 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) キノリン塩酸塩を得た。 20

¹ H NMRスペクトル : (DMSO-d₆ , CF₃COOD) 2.4 (s , 3H) ; 2.3 - 2.45 (m , 2H) ; 3.5 (t , 2H) ; 3.7 (br s , 4H) ; 3.85 (br s , 4H) ; 4.42 (br s , 2H) ; 6.22 (0.5H , 一部交換) ; 6.65 (d , 1H) ; 7.02 (dd , 1H) ; 7.45 (m , 2H) ; 7.5 (s , 1H) ; 8.4 (d , 1H) ; 9.3 (s , 1H) .

【0205】

b) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリンを 5 - アミノ - 2 , 3 -ジメチルインドール (40 mg) と反応させて、 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 -ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン塩酸塩を得た。 30

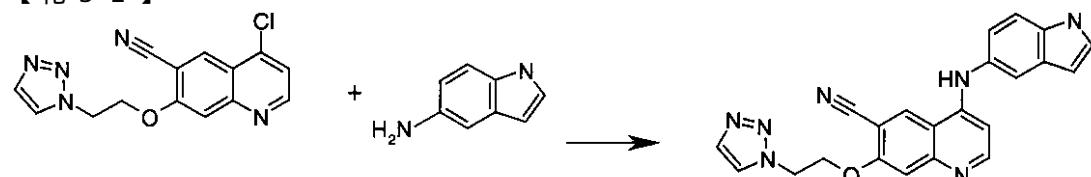
¹ H NMRスペクトル : (DMSO-d₆) 2.2 (s , 3H) ; 2.35 (s , 3H) ; 3.35 - 3.9 (m , 10H) ; 4.42 (t , 2H) ; 6.62 (d , 1H) ; 7.02 (d , 1H) ; 7.4 (d , 1H) ; 7.42 (s , 1H) ; 7.58 (s , 1H) ; 8.4 (s , 1H) ; 9.35 (s , 1H) ; 11.03 (s , 1H) ; 11.2 (s , 1H) .

【0206】

実施例 4

【0207】

【化32】



【0208】

実施例1の記載に類似した方法を使用して、4-クロロ-6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)キノリン(60mg, 0.2ミリモル)を5-アミノインドール(32mg, 0.25ミリモル)と反応させて、6-シアノ-4-(インドール-5-イルアミノ)-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)キノリン(74mg, 86%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 4.76(t, 2H); 5.0(t, 2H); 6.55(s, 1H); 6.65(d, 1H); 7.12(d, 1H); 7.5(m, 2H); 7.6(d, 1H); 7.65(s, 1H); 7.82(s, 1H); 8.22(s, 1H); 8.4(d, 1H); 9.3(s, 1H); 10.12(s, 1H); 10.42(s, 1H)
MS - ESI: 396 (MH)⁺.

【0209】

出発材料は以下のように製造した:

塩化メチレン(2ml)中のアゾジカルボン酸ジエチル(1.15ml, 7.3ミリモル)の溶液を、塩化メチレン(150ml)中の4-クロロ-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(1g, 4.9ミリモル)(実施例1の出発材料について記載されるように製造した)、2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-エタン-1-オール(663mg, 5.9ミリモル)(J. Antib. 1993, 46, 177)、及びトリフェニルホスフィン(1.92g, 7.3ミリモル)の懸濁液へ少しづつ加えた。周囲温度で10分攪拌した後で、トリフェニルホスフィン(256mg, 0.98ミリモル)に次いで、アゾジカルボン酸ジエチル(154μl, 0.98ミリモル)を加えた。この反応混合物を30分攪拌した後で、揮発物質を真空下で除去し、塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール(45/50/5)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせ、真空下で蒸発させた。残渣をエーテルで粉碎し、濾過により採取し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、4-クロロ-6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)キノリン(470mg, 32%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 4.76(t, 2H); 4.95(t, 2H); 7.6-7.8(m, 3H), 8.2(s, 1H); 8.7(s, 1H); 8.9(d, 1H).

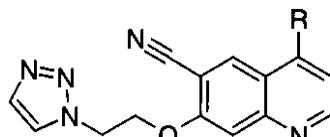
【0210】

実施例5~6

実施例4の記載に類似した方法を使用して、適正なアミノインドールを4-クロロ-6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)キノリンと反応させて、表IIに記載の対応化合物を得た。

【0211】

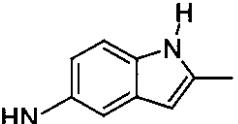
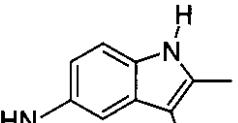
【化33】



【0212】

【表2】

表 II

実施例	重量 (mg)	収率 (%)	MS-ESI [MH] ⁺	注	R
5	61	68	410	a	
6	65	71	424	b	

10

【0213】

a) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリンを 5 - アミノ - 2 - メチルインドール (35 mg) と反応させて、 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン塩酸塩を得た。 20

¹ H NMR スペクトル : (DMSO d₆) 2.42 (s , 3H) ; 4.75 (t , 2H) ; 5.02 (t , 2H) ; 6.25 (s , 1H) ; 6.62 (d , 1H) ; 7.02 (d , 1H) ; 7.5 (m , 3H) ; 7.8 (s , 1H) ; 8.2 (s , 1H) ; 8.4 (d , 1H) ; 9.3 (s , 1H) ; 11.1 (s , 1H) ; 11.3 (s , 1H) .

【0214】

b) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリンを 5 - アミノ - 2 , 3 - ジメチルインドール (38 mg) と反応させて、 6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (2 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) キノリン塩酸塩を得た。 30

¹ H NMR スペクトル : (DMSO d₆) 2.15 (s , 3H) ; 2.35 (s , 3H) ; 4.75 (t , 2H) ; 5.0 (t , 2H) ; 6.6 (d , 1H) ; 7.0 (d , 1H) ; 7.4 (m , 2H) ; 7.5 (s , 1H) ; 7.8 (s , 1H) ; 8.2 (s , 1H) ; 8.4 (d , 1H) ; 9.3 (s , 1H) ; 11.0 (s , 1H) ; 11.2 (s , 1H) .

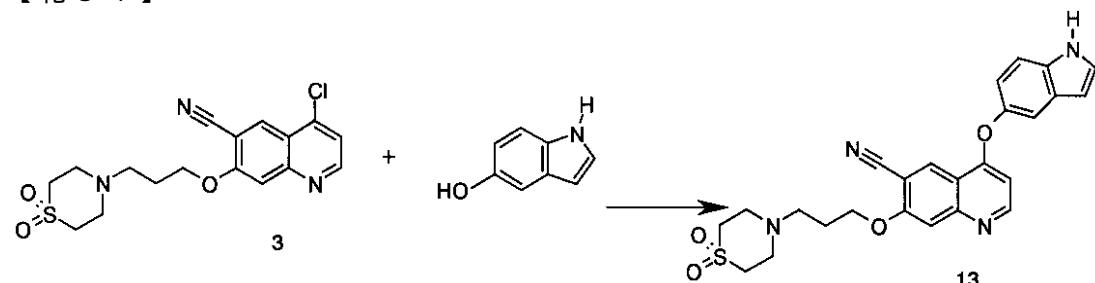
【0215】

実施例 7

40

【0216】

【化34】



50

【0217】

DMF (1 ml) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン (100 mg, 0.26 ミリモル) (実施例 1 の出発材料について記載されるように製造した)、5 - ヒドロキシインドール (42 mg, 0.32 ミリモル)、及び炭酸セシウム (129 mg, 0.39 ミリモル) の懸濁液を、周囲温度で 10 分、次いで 70 °C で 1.5 時間攪拌した。冷却後、水 (5 ml) を加えた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。メタノール / 塩化メチレン / 酢酸エチル (5 / 45 / 50) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより固体を精製し、6 - シアノ - 7 - (3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) キノリン (28 mg, 22%)を得た。

10

¹H NMR スペクトル: (DMSO-d₆) 2.05 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.95 (br s, 4H); 3.15 (br s, 4H); 4.4 (t, 2H); 6.48 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.5 (br s, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.85 (s, 1H); 11.35 (s, 1H)

MS - ESI: 477 (MH)⁺.

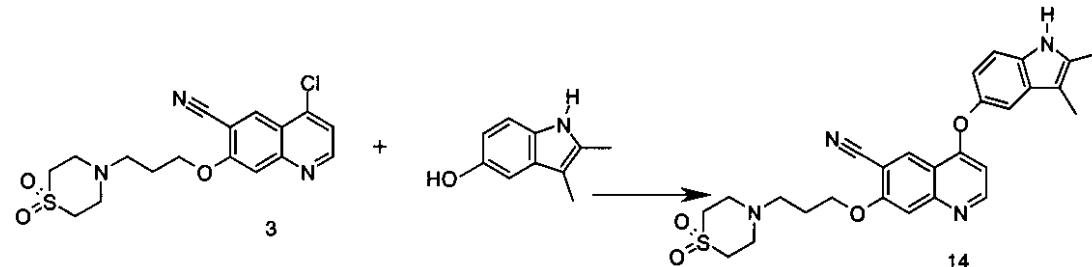
【0218】

実施例 8

【0219】

20

【化35】



【0220】

30

実施例 7 の記載に類似した方法を使用して、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン (100 mg, 0.26 ミリモル) を 2, 3 - ジメチル - 5 - ヒドロキシインドール (51 mg, 0.32 ミリモル) (Arch. Pharm. 1972, 305, 159) と反応させて、6 - シアノ - 4 - (2, 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン (85 mg, 64%)を得た。

¹H NMR スペクトル: (DMSO-d₆) 2.05 (t, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.75 (t, 2H); 2.95 (br s, 4H); 3.15 (br s, 4H); 4.4 (t, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.8 (s, 1H); 10.9 (s, 1H)

40

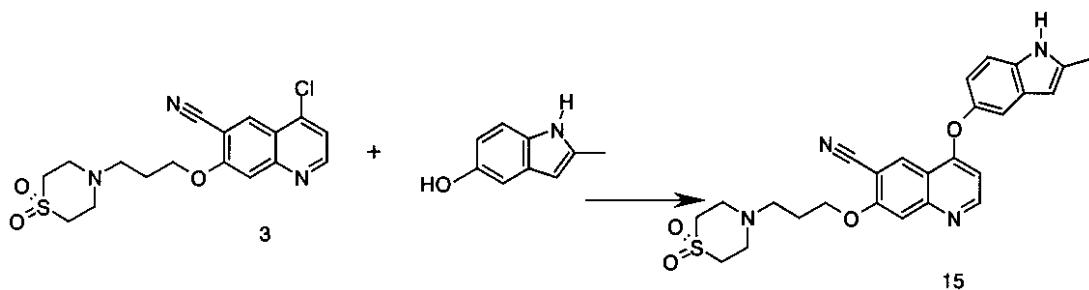
MS - ESI: 505 (MH)⁺.

【0221】

実施例 9

【0222】

【化36】



【0223】

D M F (1 m l) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) キノリン (1 0 0 m g , 0 . 2 6 ミリモル) (実施例 1 の出発材料について記載されるように製造した) 、 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (4 6 m g , 0 . 3 2 ミリモル) 、 及び炭酸セシウム (1 2 9 m g , 0 . 3 9 ミリモル) の懸濁液を、周囲温度で 1 0 分、次いで 7 0 °C で 1 . 5 時間攪拌した。冷却後、水 (5 m l) を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、蒸発させた。メタノール / 塩化メチレン / 酢酸エチル (5 / 4 5 / 5 0) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ) プロポキシ) - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) キノリン (3 0 m g , 2 3 %) を得た。

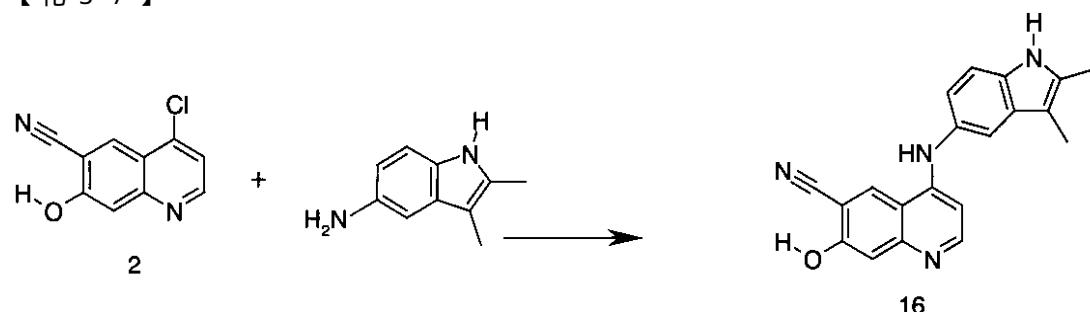
¹ H N M R スペクトル: (D M S O d ₆) 2 . 0 (m , 2 H) ; 2 . 4 (s , 3 H) ; 2 . 7 (t , 2 H) ; 2 . 9 (br s , 4 H) ; 3 . 1 (br s , 4 H) ; 4 . 3 5 (t , 2 H) ; 6 . 1 5 (s , 1 H) ; 6 . 4 (d , 1 H) ; 6 . 9 (dd , 1 H) ; 7 . 3 (s , 1 H) ; 7 . 4 (d , 1 H) ; 7 . 6 (s , 1 H) ; 8 . 6 5 (d , 1 H) ; 8 . 8 (s , 1 H) ; 1 1 . 1 2 (s , 1 H) .
M S - E S I : 4 9 1 (M H) ⁺ .

【0224】

実施例 1 0

【0225】

【化 3 7】



【0226】

6 . 2 N H C 1 / イソプロパノールを含有するイソプロパノール (2 5 m l) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン (8 5 2 m g , 4 . 2 ミリモル) (実施例 1 の出発材料について記載されるように製造した) 及び 5 - アミノ - 2 , 3 - ジメチルインドール (8 0 0 m g , 5 ミリモル) の溶液を、8 0 °C で 2 時間加熱した。冷却後、固体物を濾過により採取し、イソプロパノールに次いでエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。固体物をアセトニトリル / 酢酸エチル (1 / 1) と水の間に分画した。水層の pH を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に次いで 1 N クエン酸により 7 ~ 8 へ調整した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、蒸発させて、6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - ヒドロキシキノリン (6 5 0 m g , 4 7 %) を得た。

¹ H N M R スペクトル: (D M S O d ₆) 2 . 1 5 (s , 3 H) ; 2 . 3 5 (s , 3 H) ; 3 . 3 5 (s , 3 H) ; 4 . 1 5 (s , 3 H) ; 6 . 1 5 (s , 1 H) ; 6 . 4 5 (s , 1 H) ; 6 . 8 5 (s , 1 H) ; 7 . 1 5 (s , 1 H) ; 7 . 3 5 (s , 1 H) ; 7 . 5 5 (s , 1 H) ; 7 . 7 5 (s , 1 H) ; 8 . 1 5 (s , 1 H) ; 8 . 3 5 (s , 1 H) ; 8 . 5 5 (s , 1 H) ; 8 . 7 5 (s , 1 H) ; 9 . 1 5 (s , 1 H) .

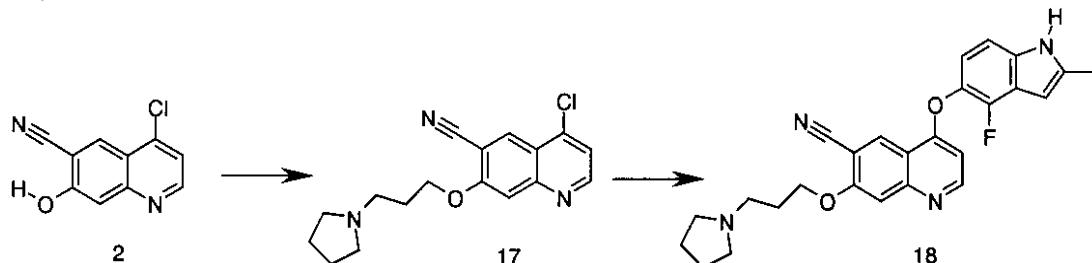
, 3 H) ; 6.25 (br s, 1 H); 6.9 (d, 1 H); 7.3 (m, 2 H); 8.05 (br s, 1 H); 8.8 (br s, 1 H); 9.3 - 9.7 (br s, 1 H); 10.8 (br s, 1 H)
MS - ESI: 329 (MH)⁺.

【0227】

実施例11

【0228】

【化38】



【0229】

D MF (15 ml) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (500 mg, 1.58 ミリモル)、4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (314 mg, 1.9 ミリモル)、及び炭酸セシウム (775 mg, 2.38 ミリモル) の懸濁液を 95 °C で 2 時間攪拌した。真空下での蒸発による揮発物質の除去後、残渣を塩化メチレンに溶かし、シリカのカラム上に注ぎ、塩化メチレン / メタノール (90 / 10) の混合物に次いで、塩化メチレン / メタノール / アンモニア飽和メタノール (88 / 10 / 2) で溶出させた。期待される生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて、6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (558 mg, 79%) を得た。

¹ H NMR スペクトル: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4 H); 2.05 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.55 (s, 4 H); 2.65 (t, 2 H); 4.38 (t, 2 H); 6.3 (s, 1 H); 6.48 (d, 1 H); 7.05 (dd, 1 H); 7.25 (d, 1 H); 7.62 (s, 1 H); 8.72 (d, 1 H); 8.85 (s, 1 H)
MS - ESI: 445 (MH)⁺.

【0230】

出発材料は以下のように製造した:

ピロリジン (50 g, 700 ミリモル)、3 - クロロプロパン (58.5 ml, 700 ミリモル)、及び炭酸カリウム (145 g, 1.05 モル) をアセトニトリル (1 l) 中で 20 時間還流させた。周囲温度へ冷やしたなら、沈殿物を濾過して除き、アセトニトリルで灌いだ。この溶媒を蒸発させ、残渣のオイルを真空下の蒸留により精製し、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (62.1 g, 69%) を得た。

¹ H NMR スペクトル: (CDCl₃) 1.75 (m, 6 H); 2.55 (m, 4 H); 2.75 (t, 2 H); 3.85 (t, 2 H); 5.50 (br s, 1 H).

【0231】

塩化メチレン (200 ml) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン (10.22 g, 50 ミリモル) (実施例1の出発材料について記載されるように製造した)、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (8.1 ml, 60 ミリモル)、及びトリフェニルホスフィン (26.2 g, 100 ミリモル) の懸濁液へアゾジカルボン酸ジエチル (16.4 ml, 100 ミリモル) を少しづつ加えた。この反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した後で、揮発物質を真空下で除去し、酢酸エチル / 塩化メチレン (1

40

50

/ 1) に次いでメタノール / 酢酸エチル / 塩化メチレン (1 / 4 / 5 に次いで 1 / 0 / 9) 、次いでアンモニア飽和メタノール / 塩化メチレン (1 / 9 に次いで 2 / 8) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせ、揮発物質を真空下で除去した。残渣をエーテルで粉碎し、濾過により採取し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (14.3 g , 90%) を得た。

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 1.8 - 2.0 (m , 2H) ; 2.0 - 2.15 (m , 2H) ; 2.2 - 2.3 (m , 2H) ; 3.05 - 3.2 (m , 2H) ; 3.35 - 3.45 (t , 2H) , 3.68 (m , 2H) ; 4.45 (t , 2H) ; 7.74 (s , 1H) ; 7.77 (d , 1H) ; 8.73 (s , 1H) ; 8.96 (d , 1H) . 10

【 0232 】

-15 で冷やした DMF (50 ml) 中の 2 - フルオロ - 4 - ニトロアニソール (9.9 g , 5.8 ミリモル) 及び 4 - クロロフェノキシアセトニトリル (10.7 g , 6.4 ミリモル) の溶液へ、DMF (124 ml) 中のカリウム t - ブトキシド (14.3 g , 12.7 ミリモル) を加えた。-15 で 30 分攪拌した後で、この混合物を冷やした 1N 塩酸上に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム、塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させた。塩化メチレンで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させた。エタノール (180 ml) と 10% パラジウム担持活性炭 (600 mg) を含有する酢酸 (24 ml) に残渣を溶かし、この混合物を 3 気圧下で 2 時間水素添加した。混合物を濾過し、揮発物質を真空下で除去した。酢酸エチルと水の間に残渣を分画した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に次いで塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させた。塩化メチレンで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、4 - フルオロ - 5 - メトキシインドールと 6 - フルオロ - 5 - メトキシインドールの混合物 (5.64 g , 59%) を 1 / 2 の比で得た。 20

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 3.85 (s , 3H) ; 6.38 (s , 1H , 6 - フルオロ) ; 6.45 (s , 1H ; 4 - フルオロ) ; 6.9 - 7.4 (m , 3H) .

【 0233 】

D MAP (18 mg , 0.15 ミリモル) を含有するアセトニトリル (12 ml) 中の 1 / 2 比の 4 - フルオロ - 5 - メトキシインドール及び 6 - フルオロ - 5 - メトキシインドール (4.96 mg , 3 ミリモル) 、二炭酸ジ - tert ブチル (7.20 mg , 3.3 ミリモル) を周囲温度で 24 時間攪拌した。揮発物質を真空下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、1N 塩酸に次いで水、塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させて、4 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 - tert - ブトキシカルボニルインドールと 6 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 - tert - ブトキシカルボニルインドールの混合物 (7.02 mg , 88%) を 1 / 2 の比で得た。 30

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 1.65 (s , 9H) ; 3.9 (s , 3H) ; 6.6 (d , 1H , 6 - フルオロ) ; 6.72 (d , 1H , 4 - フルオロ) ; 7.2 (t , 1H , 6 - フルオロ) ; 7.4 (d , 1H , 4 - フルオロ) ; 7.62 (d , 1H , 6 - フルオロ) ; 7.68 (d , 1H , 4 - フルオロ) ; 7.78 (s , 1H , 4 - フルオロ) ; 7.85 (s , 1H , 6 - フルオロ) . 40

【 0234 】

-65 に冷やした THF (100 ml) 中の 1 / 2 の比である 4 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 - tert - ブトキシカルボニルインドール及び 6 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 - tert - ブトキシカルボニルインドール (8.1 g , 30.5 ミリモル) の溶液へ tert - ブチルリチウム (1.7 M) (23 ml , 35.7 ミリモル) を加えた。-70 で 4 時間攪拌した後で、ヨウ化メチル (8.66 g , 61 ミリモル) を加え、この混 50

合物を周囲温度まで温めた。水を加え、この混合物をエーテルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、蒸発させて、次の工程に直接使用した。

【0235】

この粗生成物を塩化メチレン (100ml) に溶かし、TFA (25ml) を加えた。周囲温度で1時間攪拌した後、揮発物質を真空下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、有機層を1N水酸化ナトリウムに次いで、水、塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、蒸発させた。酢酸エチル / 石油エーテル (3/7) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、6-フルオロ-5-メトキシ-2-メチルインドール (1.6g) と4-フルオロ-5-メトキシ-2-メチルインドール (0.8g, 48%)を得た。
10

【0236】

6-フルオロ-5-メトキシ-2-メチルインドール：

MS - ESI : 180 (MH^+)

1H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 10.8 (s, 1H).

【0237】

4-フルオロ-5-メトキシ-2-メチルインドール：

MS - ESI : 180 (MH^+)

1H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.15 (s, 1H); 6.9 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 11.0 (s, 1H).

【0238】

-30℃に冷やした塩化メチレン (9ml) 中の4-フルオロ-5-メトキシ-2-メチルインドール (709mg, 3.95ミリモル) の溶液へ塩化メチレン (1ml) 中の三臭化ホウ素 (2.18g, 8.7ミリモル) の溶液を加えた。周囲温度で1時間攪拌した後で、この混合物を水の上に注ぎ、塩化メチレンで希釈した。水層のpHを6へ調整した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、蒸発させた。酢酸エチル / 石油エーテル (3/7) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドール (461mg, 70%)を得た。
30

MS - ESI : 166 (MH^+)

1H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 8.75 (s, 1H); 10.9 (s, 1H)

^{13}C NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 13.5; 94,0; 106,0; 112; 118.5 (d); 132 (d); 136 (d); 136.5; 142.5 (d).

【0239】

他のやり方では、4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドールは、以下のように製造され得る：
40

10℃に冷やしたTHF (100ml) 中の水素化ナトリウム (ペンタンで前洗浄した) (5.42g, 226ミリモル) の懸濁液へ、温度を15℃未満に保ちながら、アセト酢酸エチル (29.4g, 226ミリモル) を加えた。添加の完了後、この混合物をさらに15分攪拌し、5℃へ冷やした。THF (150ml) 中の1,2,3-トリフルオロ-4-ニトロベンゼン (20g, 113ミリモル) の溶液を、温度を5℃未満に保ちながら加えた。次いで、この混合物を周囲温度まで温めて、24時間攪拌した。揮発物質を真空下で除去し、酢酸エチルと2N水性塩酸の間に残渣を分画した。有機層を、水、塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、蒸発させた。残渣を濃塩酸 (650ml) 及び酢酸 (600ml) に溶かし、この混合物を15時間還流させた。冷却後、揮発物質を真空下で除
50

去し、炭酸水素ナトリウム(5%)水溶液と酢酸エチルの間に残渣を分画した。有機層を、炭酸水素ナトリウム、水、塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)させ、蒸発させた。酢酸エチル/石油エーテル(75/25)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、3-アセチルメチル-1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(17.5g, 72%)を得た。

1H NMRスペクトル: ($CDCl_3$) 2.4 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 7.25 (dd, 1H); 8.0 (dd, 1H).

【0240】

モンモリロナイトK10(1g)を含有する塩化メチレンとオルトギ酸トリメチル(5m1)中の3-アセチルメチル-1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(500mg, 2.3ミリモル)の溶液を周囲温度で24時間攪拌した。固体物を濾過し、塩化メチレンで洗浄し、濾液を蒸発させて、1,2-ジフルオロ-3-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-ニトロベンゼン(534mg, 88%)を得た。

1H NMRスペクトル: ($CDCl_3$) 1.2 (s, 3H); 3.2 (s, 6H); 3.52 (s, 2H); 7.18 (dd, 1H); 7.6 (m, 1H).

【0241】

DMA(1.5m1)中のベンジルアルコール(221mg, 2.05ミリモル)の溶液へ60%水素化ナトリウム(82mg, 2.05ミリモル)を加えた。この混合物を周囲温度で1時間攪拌した。DMA(1.5m1)中の1,2-ジフルオロ-3-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-ニトロベンゼン(534mg, 2.05ミリモル)の溶液を加え、この混合物を周囲温度で3時間攪拌した。混合物を1N塩酸(10m1)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させ、残渣をTHF(2m1)に溶かし、6N塩酸(0.3m1)を加えた。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。酢酸エチルと水の間に残渣を分画した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)させ、蒸発させた。固体物をエーテルで粉碎し、濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、3-アセチルメチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(350mg, 56%)を得た。

1H NMRスペクトル: ($CDCl_3$) 2.35 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 5.25 (s, 2H); 7.0 (dd, 1H); 7.32-7.5 (m, 5H); 8.0 (dd, 1H).

【0242】

エタノール(10m1)と10%パラジウム担持活性炭(30mg)を含有する酢酸(1m1)中の3-アセチルメチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(300mg, 0.99ミリモル)の溶液を2気圧下で2時間水素化した。この混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶かし、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、蒸発させて、4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドールを得た。酢酸エチル/石油エーテル(3/7)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドール(63mg, 30%)を得た。分析データは上記通り。

【0243】

他のやり方では、4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドールを以下のように製造し得る:

ナトリウムメトキシドの溶液(ナトリウム(1.71g)とメタノール(35m1)から新たに調製した)を、5に冷やしたメタノール(200m1)中の1,2-ジフルオロ-3-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-ニトロベンゼン(16.2g, 6.2ミリモル)(上記のように製造した)の溶液へ加えた。この混合物を周囲温度まで温めて、3日間攪拌した。揮発物質を真空下で除去し、酢酸エチルと2N塩酸(1m1)の間に残渣を分画した。有機層を全量100m1まで濃縮し、THF(100m1)と6N塩酸(25m1)を加えた。この混合物を周囲温度で1時間攪拌した。揮発物質を真空下で除去し、

10

20

30

40

50

酢酸エチルと水の間に残渣を分画した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、蒸発させた。酢酸エチル / 石油エーテル (75 / 25) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、3-アセチルメチル-2-フルオロ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (12.7 g, 90%) を得た。

MS - ESI : 250 (MNa^+)

1H NMRスペクトル: ($CDCl_3$) 2.38 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 7.0 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H).

【0244】

アセトン (200 ml) 中の 3-アセチルメチル-2-フルオロ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (11.36 g, 50ミリモル) の溶液へ 4M 酢酸アンモニウム水溶液 (700 ml) に次いで、三塩化チタンの溶液 (15% / 水、340 ml) を滴下した。この混合物を周囲温度で 10 分攪拌し、混合物をエーテルで抽出した。有機層を 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液に次いで、水、塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、揮発物質を真空下で除去した。塩化メチレンで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、4-フルオロ-5-メトキシ-2-メチルインドール (8.15 g, 90%) を得た。

1H NMRスペクトル: ($DMSO$) 2.35 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.1 (s, 1H); 6.85 (dd, 1H); 7.02 (d, 1H).

【0245】

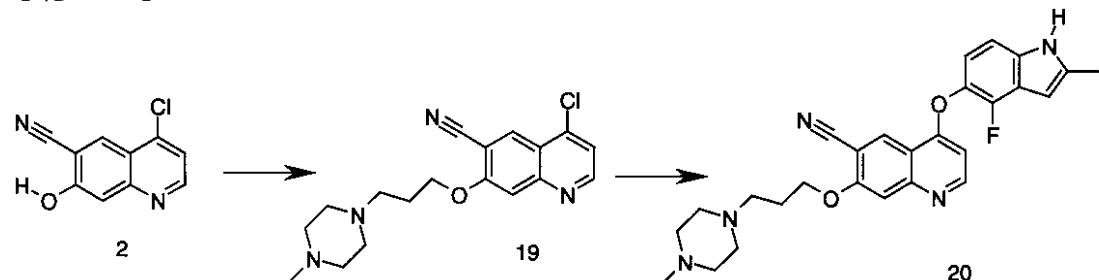
三臭化ホウ素を用いた 4-フルオロ-5-メトキシ-2-メチルインドールの開裂により 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドールを得ることは、上記に記載される。

【0246】

実施例 12

【0247】

【化39】



【0248】

実施例 11 の記載に類似した方法を使用して、4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キノリン (500 mg, 1.45 ミリモル) を DMF (1 ml) 中の 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドール (28.7 mg, 1.74 ミリモル) (実施例 11 の出発材料についての記載のように製造した) と反応させて、6-シアノ-4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キノリン (304 mg, 44%) を得た。

1H NMRスペクトル: ($DMSO-d_6$, CF_3COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.97 (s, 3H); 3.3-4.1 (m, 8H); 3.5 (m, 2H); 4.5 (m, 2H); 6.3 (s, 0.5 H, 一部変換); 7.02 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 9.1 (d, 1H); 9.22 (s, 1H)

10

20

30

40

50

M S - E S I : 474 (M H)⁺.

【0249】

出発材料は以下のように製造した：

4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (実施例 11 の出発材料) の製造についての記載に類似した方法を使用して、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン (8 . 2 g , 40 ミリモル) (実施例 1 の出発材料についての記載のように製造した) を 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルピペラジン (7 . 6 g , 48 ミリモル) と反応させて、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (12 . 4 g , 90 %) を得た。

10

¹ H N M R スペクトル : (D M S O d₆ , C F₃ C O O D) 2 . 3 (m , 2 H) ; 2 . 9 (s , 3 H) ; 3 . 4 5 (t , 2 H) ; 3 . 2 - 3 . 9 (m , 10 H) ; 4 . 4 2 (t , 2 H) ; 7 . 7 5 (m , 2 H) ; 8 . 6 9 (s , 1 H) ; 8 . 9 2 (d , 1 H)

M S - E S I : 345 - 347 (M H)⁺.

【0250】

エタノール (200 ml) 中の 1 - メチルピペラジン (29 ml , 26 ミリモル) の溶液へ 3 - ブロモプロパン - 1 - オール (20 ml , 20 ミリモル) を滴下した。炭酸カリウム (83 g , 60 ミリモル) を加え、この混合物を 20 時間還流させた。冷却後、固体物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をエーテルで粉碎し、濾過し、蒸発させた。約 0 . 2 mmHg 、約 60 ~ 70 で残渣を蒸留し、1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルピペラジン (17 g , 53 %) を得た。

20

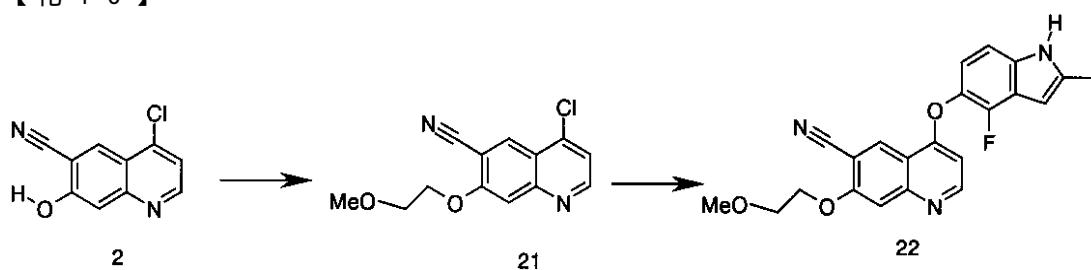
¹ H N M R スペクトル : (C D C l₃) 1 . 7 2 (m , 2 H) ; 2 . 3 (s , 3 H) ; 2 . 2 - 2 . 8 (m , 8 H) ; 2 . 6 (t , 2 H) ; 3 . 8 (t , 2 H) ; 5 . 3 (b r s , 1 H) .

【0251】

実施例 13

【0252】

【化40】



30

【0253】

実施例 12 の記載に類似した方法を使用して、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (200 mg , 0 . 76 ミリモル) を D M F (6 ml) 中の 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (150 mg , 0 . 91 ミリモル) (実施例 11 の出発材料についての記載のように製造した) と反応させて、6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (170 mg , 57 %) を得た。

40

¹ H N M R スペクトル : (D M S O d₆) 2 . 4 5 (s , 3 H) ; 3 . 4 (s , 3 H) ; 3 . 8 2 (t , 2 H) ; 4 . 4 8 (t , 2 H) ; 6 . 3 (s , 1 H) ; 6 . 4 8 (d , 1 H) ; 7 . 0 5 (d d , 1 H) ; 7 . 2 5 (d , 1 H) ; 7 . 7 (s , 1 H) ; 8 . 7 2 (d , 1 H) ; 8 . 8 7 (s , 1 H)

M S - E S I : 392 (M H)⁺.

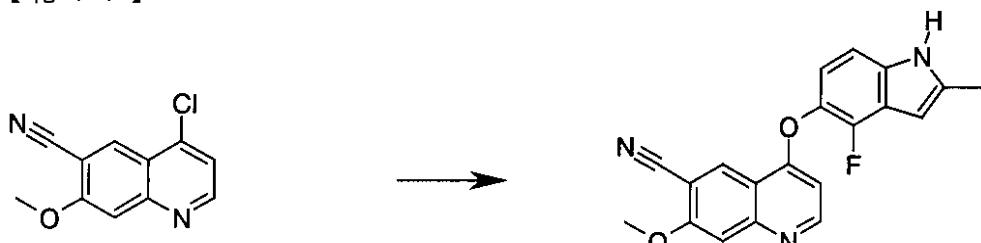
【0254】

実施例 14

50

【0255】

【化41】



23

24

10

【0256】

D M F (6 m l) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン (2 0 0 m g , 0 . 9 1 ミリモル) (実施例 1 の出発材料について記載されるように製造した) 、 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (1 8 1 m g , 1 . 1 ミリモル) (実施例 1 1 の出発材料について記載されるように製造した) 、 及び炭酸セシウム (4 4 4 m g , 1 . 3 6 ミリモル) の懸濁液を、 9 5 度で 2 . 5 時間攪拌した。冷却後、この混合物を濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、塩化メチレンに次いで、メタノール / 酢酸エチル / 塩化メチレン (2 / 1 0 / 8 8 に次いで 5 / 1 5 / 8 0) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (1 1 1 m g , 3 5 %) を得た。

¹ H N M R スペクトル : (D M S O d ₆) 2 . 4 5 (s , 3 H) ; 4 . 1 (s , 3 H) ; 6 . 3 (s , 1 H) ; 6 . 4 8 (d , 1 H) ; 7 . 0 5 (d d , 1 H) ; 7 . 2 5 (d , 1 H) ; 7 . 6 2 (s , 1 H) ; 8 . 7 2 (d , 1 H) ; 8 . 8 5 (s , 1 H)
M S - E S I : 3 4 8 (M H) ⁺ .

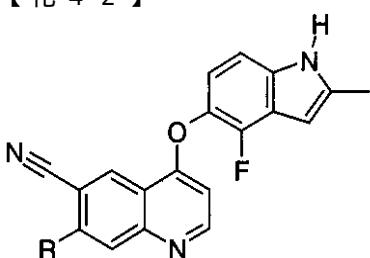
【0257】

実施例 1 5 ~ 1 9

実施例 1 4 の記載に類似した方法を使用して、 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドールを適正なクロロキノリンと反応させて、表 I I I に記載の対応化合物を得た。
。

【0258】

【化42】



40

【0259】

【表3】

表 III

実施例	重量 (mg)	収率 (%)	MS-ESI [MH] ⁺	注	R
15	116	42	462	a	
16	141	51	454	b	Me-SO ₂ -(CH ₂) ₃ -O
17	75	35	429	c	
18	28	26	443	d	
19	29	39	509	e	

【0260】

a) 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (119 mg) を 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ) キノリン (200 mg) と反応させて、 6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ) キノリンを得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 1.4 - 1.55 (m , 2 H) ; 1.85 - 1.97 (m , 2 H) ; 2.45 (s , 3 H) ; 3.4 (m , 2 H) ; 3.7 (m , 1 H) ; 3.85 (td , 2 H) ; 3.92 (m , 2 H) ; 4.45 (t , 2 H) ; 6.3 (s , 1 H) ; 6.5 (d , 1 H) ; 7.05 (dd , 1 H) ; 7.25 (d , 1 H) . 7.7 (s , 1 H) ; 8.72 (d , 1 H) ; 8.85 (s , 1 H) .

【0261】

出発材料は以下のように製造した：

DMF (200 ml) 中の水素化ナトリウム (8.5 g ; 0.213 モル) の懸濁液へ、アルゴン下でテトラヒドロピラン - 4 - オール (19.72 g ; 0.193 モル) を滴下 (速やかに加えた) した。この混合物を 50 °C で 40 分加熱してから、周囲温度へ冷やした。2 - tert - プトキシエチルブロミド (35 g , 0.193 モル) (J. Med. Chem. 1966 , 361) に次いで、ヨウ化ナトリウム (約 1 g) と 15 - クラウン - 5 (20 滴) を滴下した。この混合物を 105 °C で 1 時間加熱した。周囲温度へ冷やしたなら、この混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液中へ注ぎ、エーテル (2 × 1 l) で抽出した。有機相を水、塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、溶媒を蒸発させて

10

20

40

50

、4-(2-tert-ブトキシエトキシ)テトラヒドロピラン(25g, 64%)を明褐色のオイルとして得た。

¹H NMRスペクトル:(CDC1₃) 1.20(s, 9H); 1.60(m, 2H); 1.90(m, 2H); 3.50(m, 7H); 3.95(m, 2H).

【0262】

4-(2-tert-ブトキシエトキシ)テトラヒドロピラン(24g, 0.12モル)を、周囲温度で一晩、塩化メチレン/トリフルオロ酢酸(150ml/150ml)の混合物中で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残存したトリフルオロ酢酸をトルエンとともに共沸させた。この粗製オイルを、石油エーテル、石油エーテル/塩化メチレン(1/1)、及び塩化メチレンを連続して使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。有機相を、水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。溶媒の蒸発により4-(2-トリフルオロアセトキシエトキシ)テトラヒドロピランを得て、これを周囲温度で3時間、メタノール(700ml)及び水(300ml)中の炭酸水素カリウム(48g, 0.48モル)で加水分解した。この溶液をpH7へ中和し、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機相を水と塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、溶媒を蒸発させて、4-(2-ヒドロキシエトキシ)テトラヒドロピラン(6g, 35%)を明褐色のオイルとして得た。

¹H NMRスペクトル:(CDC1₃, 酢酸) 1.60(m, 2H); 1.95(m, 2H); 3.45(m, 2H); 3.55(m, 1H); 3.60(t, 2H); 3.75(t, 2H); 3.95(m, 2H).

【0263】

塩化メチレン(15ml)中の4-クロロ-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(400mg, 1.95ミリモル)(実施例1の出発材料について記載されるように製造した)、4-(2-ヒドロキシエトキシ)テトラヒドロピラン(371mg, 2.54ミリモル)、及びトリフェニルホスфин(820mg, 3.12ミリモル)の懸濁液へアゾジカルボン酸ジエチル(492μl, 3.12ミリモル)を少しづつ加えた。30分攪拌した後で、トリフェニルホスфин(512mg, 1.95ミリモル)、4-(2-ヒドロキシエトキシ)-テトラヒドロピラン(142mg, 0.98ミリモル)、及びアゾジカルボン酸ジエチル(308μl, 1.95ミリモル)を加えた。揮発物質を真空下で除去し、塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール(60/40/0に次いで、50/50/0、40/60/0、60/39/1、60/38/2、及び50/46/4)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、4-クロロ-6-シアノ-7-(2-(テトラヒドロピラン-1-イルオキシ)エトキシ)キノリン(519mg, 65%)を得た。

¹H NMRスペクトル:(CDC1₃) 1.6-1.75(m, 2H); 1.9-2.05(m, 2H); 3.5(dt, 2H); 3.65-3.75(m, 1H); 3.9-4.1(m, 4H); 4.4(t, 2H); 7.45(d, 1H); 7.55(s, 1H); 8.55(s, 1H); 8.8(d, 1H)

MS - ESI: 333 (MH)⁺.

【0264】

b) 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドール(122mg)を4-クロロ-6-シアノ-7-(3-メチルスルホニルプロポキシ)キノリン(200mg)と反応させて、6-シアノ-4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-7-(3-メチルスルホニルプロポキシ)キノリンを得た。

¹H NMRスペクトル:(DMSO-d₆): 2.25-2.4(m, 2H); 2.45(s, 3H); 3.1(s, 3H); 4.48(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.5(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.65(s, 1H); 8.75(d, 1H); 8.9(s,

10

20

30

40

50

1 H) .

【0265】

出発材料は以下のように製造した：

実施例15の出発材料の製造についての記載に類似した方法を使用して(上記の注a)を参考のこと)、4-クロロ-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(300mg, 1.46ミリモル)(実施例1の出発材料についての記載のように製造した)を3-(メチルスルホニル)-1-プロパノール(263mg, 1.9ミリモル)と反応させて、塩化メチレン/酢酸エチル(1/1)~(2/8)の勾配液を使用して粗生成物を精製し、4-クロロ-6-シアノ-7-(3-メチルスルホニルプロポキシ)キノリン(428mg, 90%)を得た。

10

¹H NMRスペクトル:(CDCl₃) 2.5(m, 2H); 3.02(s, 3H); 3.35(t, 2H); 4.4(m, 2H); 7.45(d, 1H); 7.52(s, 1H); 8.52(s, 1H); 8.82(d, 1H)
MS-ESI: 347-349(MNa)⁺.

【0266】

メタノール(500ml)中の3-(メチルチオ)-1-プロパノール(5.3g, 50ミリモル)の溶液を、水(150ml)中のOXONE(E.I.の商標、duPont de Nemours & Co., Inc.)の溶液へ加え、この混合物を周囲温度で24時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により除去し、メタノールを蒸発により濾液から除去した。水性の残渣を塩化ナトリウムで飽和させ、塩化メチレン(4×25ml)で抽出した。次いで、水性の残渣を塩化アンモニウムで飽和させ、酢酸エチル(4×25ml)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥(MgSO₄)させ、溶媒を蒸発により除去し、3-(メチルスルホニル)-1-プロパノール(610mg, 9%)をオイルとして得た。

20

¹H NMRスペクトル:(CDCl₃) 2.10(m, 2H); 2.96(s, 3H); 3.20(t, 2H); 3.80(t, 2H)
MS-ESI: 139(MH)⁺.

【0267】

他のやり方では、3-(メチルスルホニル)-1-プロパノールは以下のように製造され得る：

30

m-クロロペルオキシ安息香酸(67%, 25g, 97.2ミリモル)を、ジクロロメタンの溶液中の3-(メチルチオ)-1-プロパノール(5ml, 48.6ミリモル)へ少しづつ加えた。析出したいくらかのm-クロロ安息香酸を濾過により除去した。濾液を蒸発させ、最初にジクロロメタン(100%)を、次いでジクロロメタン/メタノール(95/5)を使用してアルミナで残渣を精製し、3-(メチルスルホニル)-1-プロパノール(4.18g, 62%)をオイルとして得た。

【0268】

c) 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドール(99mg)を4-クロロ-6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)キノリン(150mg)(実施例4の出発材料についての記載のように製造した)と反応させて、6-シアノ-4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)キノリンを得た。

40

¹H NMRスペクトル:(DMSO-d₆) 2.45(s, 3H); 4.8(t, 2H); 4.97(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.5(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.7(s, 1H); 7.8(s, 1H); 8.22(s, 1H); 8.75(d, 1H); 8.85(s, 1H).

【0269】

d) 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドール(47mg)を4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)キノリン

50

(75mg)と反応させて、6-シアノ-4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-7-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)キノリンを得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.45 (s, 3H); 2.45-2.5 (m, 2H); 4.32 (t, 2H); 4.68 (t, 2H); 6.32 (s, 1H); 6.5 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.75 (d, 1H); 8.9 (s, 1H).

【0270】

出発材料は以下のように製造した：

実施例15の出発材料の製造についての記載に類似した方法を使用して(上記の注a)を参考のこと)、4-クロロ-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(300mg, 1.46ミリモル)(実施例1の出発材料についての記載のように製造した)を3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オール(242mg, 1.9ミリモル)と反応させて、4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)キノリン(349mg, 86%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (CDCl₃) 2.6 (m, 2H); 4.2 (t, 2H); 4.75 (t, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.8 (d, 1H)

MS - ESI: 314-316 (MH)⁺.

【0271】

ピリジン(50滴)を含有する1,2,3-トリアゾール(5g, 72.4ミリモル)及び酢酸エチル(7.8ml, 72.4ミリモル)の混合物を90で4時間加熱した。冷却後、揮発物質を真空下で除去し、塩化メチレン/エーテルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、プロパン酸エチル(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)(8.96g, 73%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (CDCl₃) 1.25 (t, 3H); 2.95 (t, 2H); 4.15 (q, 2H); 4.7 (t, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.7 (s, 1H).

【0272】

THF(50ml)中のプロパン酸エチル(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)(8.96g, 53ミリモル)の溶液を、0に冷やしたTHF(250ml)中の水素化アルミニウムリチウム(3g, 79ミリモル)の懸濁液へ滴下した。5で1時間攪拌した後、この混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を0に冷やし、4N水酸化ナトリウム(30ml)を滴下した。この混合物を濾過し、固形物をTHFに次いで酢酸エチルで洗浄した。濾液を乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させた。塩化メチレン/メタノール(94/6)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オール(6.2g, 92%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (CDCl₃): 2.1-2.2 (m, 3H); 3.65 (m, 2H); 4.6 (t, 2H); 7.6 (s, 1H); 7.72 (s, 1H).

【0273】

e) 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルインドール(29mg)を4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)プロポキシ)キノリン(55mg)(実施例1の出発材料についての記載のように製造した)と反応させて、6-シアノ-4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-7-(3-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)プロポキシ)キノリンを得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.0-2.1 (m, 2H); 2.42 50

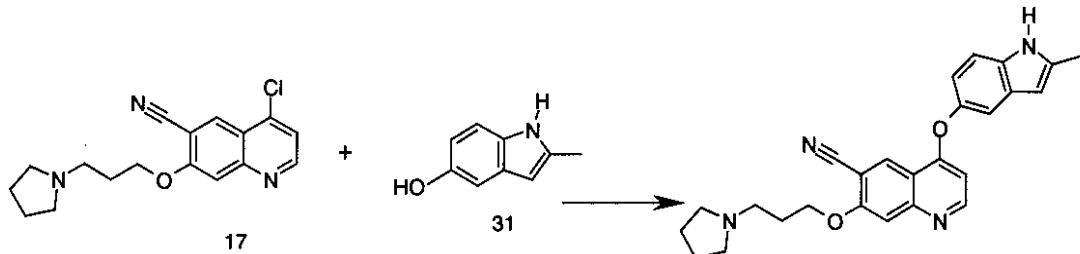
(s , 3 H) ; 2 . 7 2 (t , 2 H) ; 2 . 9 5 (b r s , 4 H) ; 3 .
 1 5 (b r s , 4 H) ; 4 . 3 8 (t , 2 H) ; 6 . 3 (s , 1 H) ; 6
 . 4 5 (d , 1 H) ; 7 . 0 5 (d d , 1 H) ; 7 . 2 5 (d , 1 H) ; 7
 . 6 5 (s , 1 H) ; 8 . 7 (d , 1 H) ; 8 . 8 5 (s , 1 H) .

【0274】

実施例20

【0275】

【化43】



【0276】

D M F (6 m l) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (1 5 0 m g , 0 . 4 8 ミリモル) (実施例 1 の出発材料について記載されるように製造した) 、 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (8 4 m g , 0 . 5 7 ミリモル) 、及び炭酸セシウム (2 0 0 m g , 0 . 7 2 ミリモル) の懸濁液を、 9 5 20
 で 2 時間加熱した。冷却後、この混合物を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。塩化メチレンに次いで酢酸エチル、次いでメタノール / 塩化メチレン (1 / 9) 、次いで塩化メチレン / アンモニアで飽和したメタノール (9 / 1 に次いで 8 5 / 1 5) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、 6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (1 1 2 m g , 4 6 %) を得た。

¹ H N M R スペクトル : (D M S O d ₆) 1 . 7 (b r s , 4 H) ; 2 . 0 2 (m , 2 H) ; 2 . 4 (s , 3 H) ; 2 . 4 5 (b r s , 4 H) ; 2 . 6 2 (t , 2 H) ; 4 . 3 5 (t , 2 H) ; 6 . 1 8 (s , 1 H) ; 6 . 4 5 (d , 1 H) ; 6 . 9 (d d , 1 H) ; 7 . 3 (s , 1 H) ; 7 . 4 (d , 1 H) ; 7 . 6 (s , 1 H) ; 8 . 6 8 (d , 1 H) ; 8 . 8 (s , 1 H) .

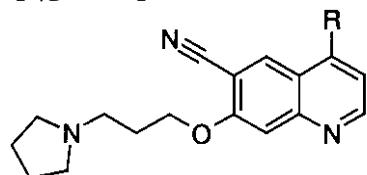
【0277】

実施例21～26

実施例 20 の記載に類似した方法を使用して、 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを適正なヒドロキシインドールと反応させて、表 I V に記載の対応化合物を得た。

【0278】

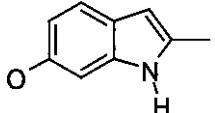
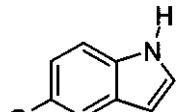
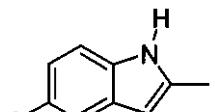
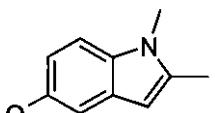
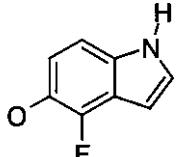
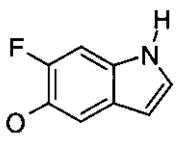
【化44】



【0279】

【表4】

表IV

実施例	重量 (mg)	収率 (%)	注	R	
21	140	58	a		10
22	100	42	b		
23	108	43	c		20
24	126	50	d		
25	6	2	e		30
26	20	8	f		40

【0280】

a) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (84 mg) (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187) と反応させて、6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4 H) ; 2.05 (m, 2 H) ; 2.4 (s, 3 H) ; 2.48 (br s, 4 H) ; 2.62 50

(t, 2H); 4.35 (t, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.8 (s, 1H).

【0281】

b) 4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを5-ヒドロキシインドール(76mg)と反応させて、6-シアノ-4-(インドール-5-イルオキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4H); 2.05 (m, 2H); 2.45 (br s, 4H); 2.6 (t, 2H); 4.35 (t, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.48 (br s, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.8 (s, 1H). 10

【0282】

c) 4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを2,3-ジメチル-5-ヒドロキシインドール(92mg)(Arch. Pharm. 1972, 305, 159)と反応させて、6-シアノ-4-(2,3-ジメチルインドール-5-イルオキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.48 (br s, 4H); 2.65 (t, 2H); 4.35 (t, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.8 (s, 1H). 20

【0283】

d) 4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを1,2-ジメチル-5-ヒドロキシインドール(92mg)(Tetrahedron 1994, 50, 13433)と反応させて、6-シアノ-4-(1,2-ジメチルインドール-5-イルオキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを得た。 30

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4H); 2.02 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.5 (br s, 4H); 2.65 (t, 2H); 3.7 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.28 (s, 1H); 6.42 (d, 1H); 7.0 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.8 (s, 1H).

【0284】

e) 4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを4-フルオロ-5-ヒドロキシインドール(86mg)と反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製の後で、水/アンモニア飽和メタノール/アセトニトリル(65/5/30~0/5/95)の勾配液で溶出させる調製用LC-MSにより残渣を再精製し、期待される生成物を含有する分画の合体と揮発物質の除去の後で、6-シアノ-4-(4-フルオロインドール-5-イルオキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを得た。 40

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4H); 2.05 (m, 2H); 2.5 (br s, 4H); 2.6 (t, 2H); 4.35 (t, 2H); 6.5 (d, 1H); 6.6 (s, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.85 (s, 1H). 50

【0285】

出発材料は以下のように製造した：

炭酸カリウム(26.5g, 190ミリモル)を含有するアセトン(125ml)中の2-フルオロ-4-ニトロフェノール(15g, 95.5ミリモル)及び臭化ベンジル(18g, 105ミリモル)の混合物を2時間還流させた。揮発物質を除去し、2N塩酸と酢酸エチルの間に残渣を分画した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、揮発物質を真空下で除去した。固体物を石油エーテルで粉碎し、2-フルオロ-4-ニトロ-ベンジルオキシベンゼン(23g, 97%)を得た。

¹H NMRスペクトル：(CDCl₃) 5.3 (s, 2H) ; 7.1 (t, 1H) ; 7.35 - 7.55 (m, 5H) ; 8.0 (m, 2H).

10

【0286】

-30に冷やしたDMF(15ml)中のカリウムtert-ブトキシド(1.72g, 15.4ミリモル)の溶液へ、温度を-25未満に保ちながら、2-フルオロ-4-ニトロ-ベンジルオキシベンゼン(1.73g, 7ミリモル)及び4-クロロフェノキシアセトニトリル(1.29g, 7.7ミリモル)の溶液を滴下した。追加の完了後、この混合物を-20で30分攪拌してから、冷1N塩酸及びエーテルの混合物上に注いだ。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウムに次いで、水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた。揮発物質を真空下で除去し、塩化メチレン/石油エーテル(3/1)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、3-シアノメチル-2-フルオロ-4-ニトロベンジルオキシベンゼン及び5-シアノメチル-2-フルオロ-4-ニトロベンジルオキシベンゼンの混合物(1.2g, 60%)を得た。

¹H NMRスペクトル：(DMSO-d₆) 4.22 (s, 2H, 3-シアノメチル異性体) ; 4.3 (s, 2H, 5-シアノメチル異性体) ; 5.32 (s, 2H, 5-シアノメチル異性体) ; 5.36 (s, 2H, 3-シアノメチル異性体) ; 7.3 - 7.7 (m, 6H) ; 8.1 (d, 1H, 3-シアノメチル異性体) ; 8.2 (d, 1H, 5-シアノメチル異性体) .

20

【0287】

エタノール(220ml)と10%パラジウム担持活性炭(600mg)を含有する酢酸(30ml)中の3-シアノメチル-2-フルオロ-4-ニトロベンジルオキシベンゼン及び5-シアノメチル-2-フルオロ-4-ニトロベンジルオキシベンゼンの混合物(23g, 80.4ミリモル)の溶液に、3気圧下で、水素の取込みが止むまで水素添加した。この混合物を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。塩化メチレン/石油エーテル(20/80)で溶出させる、Prochrom(登録商標)装置を使用するカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、4-フルオロ-5-ヒドロキシンドール(2.48g)と6-フルオロ-5-ヒドロキシンドール(3.5g)を得た。

30

【0288】

4-フルオロ-5-ヒドロキシンドール：

¹H NMRスペクトル：(DMSO-d₆) 6.32 (s, 1H) ; 6.75 (d, 1H) ; 7.0 (d, 1H) ; 7.28 (dd, 1H) ; 8.8 (br s, 1H) ; 11.05 (br s, 1H) .

40

【0289】

6-フルオロ-5-ヒドロキシンドール：

¹H NMRスペクトル：(DMSO-d₆) 6.25 (s, 1H) ; 7.0 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.2 (dd, 1H) ; 9.0 (br s, 1H) .

40

【0290】

f) 4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリンを6-フルオロ-5-ヒドロキシンドール(86mg)(実施例25の出発材料の製造について記載されるように製造した)と反応させた。この粗生成物を実施例25の合成に記載されるように精製し、6-シアノ-4-(6-フルオロインドール-5-イルオキ

50

シ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを得た。

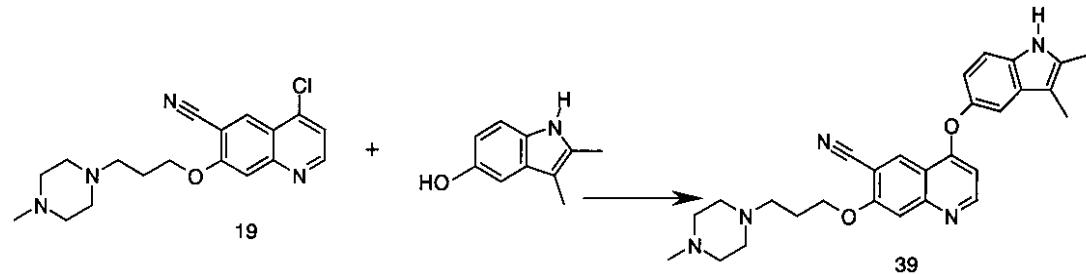
¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 1.7 (br s , 4H) ; 2.05
(m , 2H) ; 2.5 (br s , 4H) ; 2.65 (t , 2H) ; 4.35
(t , 2H) ; 6.5 (d , 1H) ; 6.55 (s , 1H) ; 7.48 (s , 1H) ; 7.5 (d , 1H) ; 8.7 (d , 1H) ; 8.85 (s , 1H) .

【0291】

実施例 27

【0292】

【化45】



【0293】

実施例 20 の記載に類似した方法を使用して、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (150 mg , 0.44 ミリモル) (実施例 12 の出発材料についての記載のように製造した) を 2 , 3 - ジメチル - 5 - ヒドロキシインドール (84 mg , 0.52 ミリモル) (Arch. Pharm. 1972 , 305 , 159) と反応させて、6 - シアノ - 4 - (2 , 3 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (146 mg , 60 %) を得た。

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 2.0 (m , 2H) ; 2.13 (s , 3H) ; 2.17 (s , 3H) ; 2.33 (s , 3H) ; 2.2 - 2.6 (m , 10H) ; 4.35 (t , 2H) ; 6.42 (d , 1H) ; 6.9 (dd , 1H) ; 7.28 (s , 1H) ; 7.35 (d , 1H) ; 7.58 (s , 1H) ; 8.7 (d , 1H) ; 8.8 (s , 1H) .

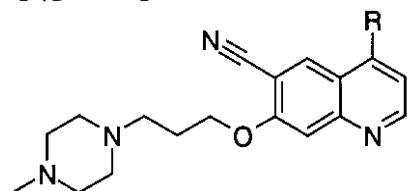
【0294】

実施例 28 ~ 32

実施例 27 の記載に類似した方法を使用して、4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを適正なヒドロキシインドールと反応させて、表 V に記載の対応化合物を得た。

【0295】

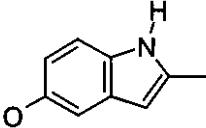
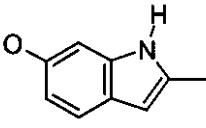
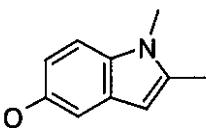
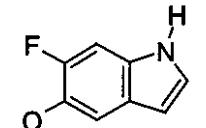
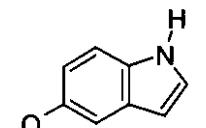
【化46】



【0296】

【表5】

表V

実施例	重量 (mg)	収率 (%)	MS-ESI [MH] ⁺	注	R
28	121	51		a	
29	143	60		b	
30	129	53		c	
31	12.5	5		d	
32	18	8		e	

a

10

20

30

40

50

【0297】

a) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (77 mg) と反応させて、6 - シアノ - 4 - (2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを得た。¹ H NMR スペクトル : (DMSO - d₆) 2.0 (m , 2H) ; 2.15 (s , 3H) ; 2.2 - 2.6 (m , 10H) ; 2.45 (s , 3H) ; 4.32 (t , 2H) ; 6.2 (s , 1H) ; 6.45 (d , 1H) ; 6.9 (dd , 1H) ; 7.3 (s , 1H) ; 7.4 (d , 1H) ; 7.58 (s , 1H) ; 8.7 (d , 1H) ; 8.8 (s , 1H) .

【0298】

b) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルインドール (77 mg) (Eur. J. Med. Chem. 1975 , 10 , 87) と反応させて、6 - シアノ - 4 - (2 - メ

チルインドール - 6 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを得た。

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 2.0 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.2-2.6 (m, 10H); 2.4 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.8 (s, 1H).

【0299】

c) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを 1,2 - ジメチル - 5 - ヒドロキシインドール (84 mg) (Tetra 10 hedron 1994, 50, 13433) と反応させて、6 - シアノ - 4 - (1, 2 - ジメチルインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを得た。

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 2.0 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.2-2.6 (m, 10H); 3.71 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.28 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.66 (d, 1H); 8.79 (s, 1H).

【0300】

d) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを 6 - フルオロ - 5 - ヒドロキシインドール (79 mg) (実施例 25 の出発材料の製造について記載されるように製造した) と反応させた。この生成物を実施例 25 に記載されるように精製し、6 - シアノ - 4 - (6 - フルオロインドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを得た。

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 2.0 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.2-2.6 (m, 10H); 4.35 (t, 2H); 6.5 (d, 1H); 6.52 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.62 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.72 (d, 1H); 8.85 (s, 1H).

【0301】

e) 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを 5 - ヒドロキシインドール (70 mg) と反応させ、この生成物を実施例 25 に記載されるように精製し、6 - シアノ - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリンを得た。

¹ H NMRスペクトル: (DMSO d₆) 2.0 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.2-2.6 (m, 10H); 4.35 (t, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.0 (dd, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.8 (s, 1H).

【0302】

実施例 33

【0303】

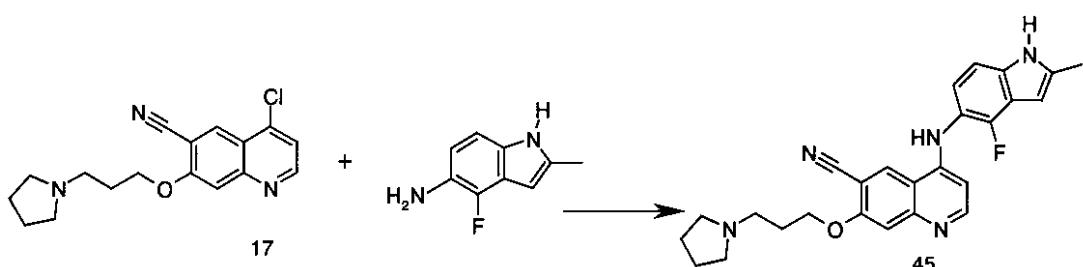
【化47】

10

20

30

40



[0 3 0 4]

2 N HCl / イソプロパノール (58 μl) を含有する 2 - ペンタノール (4 ml) 中の 4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン (100 mg, 0.31 ミリモル) (実施例 11 の出発材料について記載されるように製造した) 及び 5 - アミノ - 4 - フルオロ - 2 - メチルインドール (57 mg, 0.35 ミリモル) の懸濁液を 120 °C で 1.5 時間加熱した。冷却後、固体物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、6 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルアミノ) - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン塩酸塩 (118 mg, 72 %) を得た。

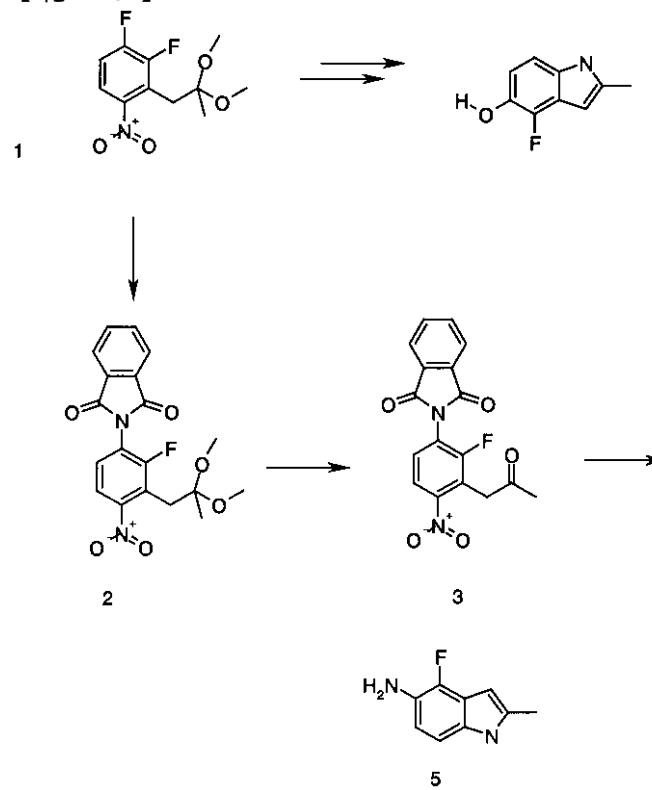
¹H NMRスペクトル：(DMSO-_d₆) 1.9-2.1 (m, 4H); 2.3
5 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 3.05 (m, 2H); 3.6
(m, 3H); 4.45 (t, 2H); 6.35 (s, 1H); 6.4 (d
, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.65 (s, 20
1H); 8.45 (d, 1H); 9.42 (s, 1H)
MS-EI: 444 (MH)⁺.

〔 0 3 0 5 〕

出発材料は以下のように製造した：

【 0 3 0 6 】

【化 4 8】



【 0 3 0 7 】

0 ℃ へ冷やした無水 D M F (4 0 m l) 中のフタルイミド (4 . 4 g ; 3 0 ミリモル) の溶液へ水素化ナトリウム (1 . 2 9 g , 3 2 ミリモル、オイル中 6 0 %) を加えた。この 50

混合物をその温度で30分攪拌してから、1,2-ジフルオロ-3-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-ニトロベンゼン(6g, 23ミリモル)(実施例11の出発材料について記載されるように製造した)を加えた。この反応混合物をアルゴン下、100度で3時間加熱した。周囲温度へ冷やしたなら、この反応混合物を氷/水(200ml)へ注ぎ、形成される沈殿物を濾過により採取し、水とエーテルで洗浄した。塩化メチレン/メタノール(99/1)を使用するフラッショクロマトグラフィーによりこの固体物を精製した。溶媒の蒸発により、2-(2,2-ジメトキシプロピル)-3-フルオロ-4-フタルイミドニトロベンゼン(5.6g, 63%)を黄色の固体物として得た。

¹H NMRスペクトル: (CDCl₃) 1.25(s, 3H); 3.15(s, 6H); 3.50(s, 2H); 7.40(dd, 1H); 7.70(dd, 1H); 7.85(dd, 2H); 8.0(dd, 1H). 10

【0308】

2-(2,2-ジメトキシプロピル)-3-フルオロ-4-フタルイミドニトロベンゼン(5.5g, 14ミリモル)をTHF(200ml)及びメタノール(100ml)の混合物に懸濁させた。2N HCl(1ml)を加え、この混合物を周囲温度で30分攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を塩化メチレンに再び溶かし、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をペンタン中で粉碎し、濾過により採取し、2-(アセチルメチル)-3-フルオロ-4-フタルイミドニトロベンゼン(4.8g, 100%)を薄黄色の固体物として得た。

¹H NMRスペクトル: (CDCl₃) 2.35(s, 3H); 4.25(s, 2H); 7.55(dd, 1H); 7.85(dd, 2H); 8.0(dd, 2H); 8.05(dd, 1H). 20

【0309】

2-(アセチルメチル)-3-フルオロ-4-フタルイミドニトロベンゼン(4.7g, 14ミリモル)をアセトン(80ml)に溶かした。酢酸アンモニウム(新たに調製した4M水溶液の210ml)に次いで三塩化チタン(140ml, 140ミリモル、15%水溶液)を加えた。この混合物を30分激しく攪拌してから酢酸エチルで抽出した。有機相を炭酸水素溶液、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。塩化メチレン中の0.5%メタノールを使用するフラッショクロマトグラフィーにより残渣を精製した。溶媒の蒸発により4-フルオロ-2-メチル-5-フタルイミドインドール(1.27g; 31%)を得た。 30

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.45(s, 3H); 6.35(s, 1H); 7.05(t, 1H); 7.25(d, 1H); 8.0(m, 4H); 11.5(br s, 1H).

【0310】

4-フルオロ-2-メチル-5-フタルイミドインドール(1.2g, 4ミリモル)をメタノール(30ml)に溶かした。ヒドラジン-水和物(260μl, 5.3ミリモル)を加え、この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を塩化メチレンに取った。フタルヒドラジド副生成物を濾過により除去し、塩化メチレン中0.5%メタノールを使用するフラッショクロマトグラフィーにより濾液を精製した。溶媒の蒸発により白色の固体物を得たが、これには微量のフタルヒドラジドが含まれた。これを酢酸エチルに溶かすことによってさらなる精製を行い、有機相を2N NaOH、及び塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒の回転蒸発により、5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルインドール(500mg, 76%)を得た。 40

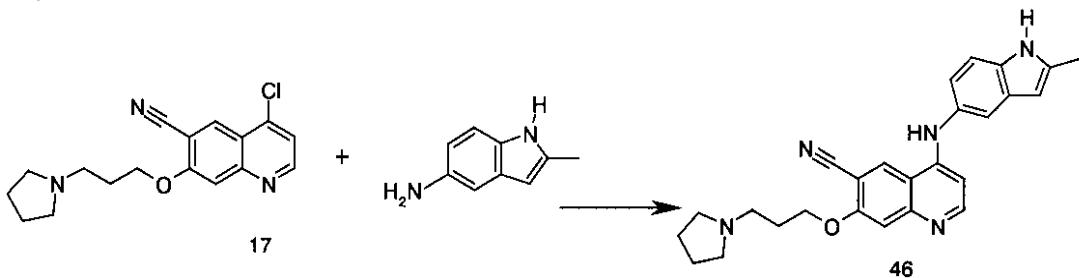
¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.35(s, 3H); 4.30(s, 2H); 5.95(s, 1H); 6.55(t, 1H); 6.85(d, 1H); 10.70(br s, 1H)

MS (ESI): 165 (MH)⁺.

【0311】

【0312】

【化49】



10

【0313】

実施例33の記載に類似した方法を使用して、4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン(100mg)(実施例11の出発材料についての記載のように製造した)を5-アミノ-2-メチルインドール(51mg)と反応させて、6-シアノ-4-(2-メチルインドール-5-イルアミノ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン塩酸塩(58mg, 37%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 1.85-2.1(m, 4H); 2.32(m, 2H); 2.42(s, 3H); 3.05(m, 2H); 3.62(m, 2H); 4.42(t, 2H); 6.22(s, 1H); 6.61(d, 1H); 7.02(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.47(s, 1H); 7.6(s, 1H); 8.4(d, 1H); 9.38(s, 1H)

質量スペクトル: 426 (M+H)⁺.

【0314】

実施例35

DMF(6ml)中の4-クロロ-6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン(200mg, 0.63ミリモル)(実施例11の出発材料について記載されるように製造された)、炭酸カリウム(131mg, 0.95ミリモル)、及び3-メチル-5-ヒドロキシインドール(102.5mg, 0.69ミリモル)(Can. J. Chem. 1964, 42, 514)の溶液を95で2時間攪拌した。冷却後、シリカを加え、揮発物質を真空下で除去した。生成物を、塩化メチレンに次いで、塩化メチレン/酢酸エチル(20%メタノール含有)(9/1に次いで8/2)、次いで塩化メチレン/メタノール(アンモニアで飽和した)(9/1に次いで8/2)で溶出させた。期待される生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させた。残渣をエーテルで粉碎し、濾過し、真空下で乾燥させて、6-シアノ-4-(3-メチルインドール-5-イルオキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン(151mg, 56%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1.9(m, 2H); 2.1(m, 2H); 2.25(s, 3H); 2.35(m, 2H); 3.12(m, 2H); 3.4(m, 2H); 3.7(m, 2H); 4.5(m, 2H); 6.95(d, 1H); 7.08(d, 1H); 7.3(s, 1H); 7.5(d, 1H); 7.55(d, 1H); 7.8(s, 1H); 9.05(d, 1H); 9.15(s, 1H)

MS: 427.5 (M+H)⁺.

【0315】

実施例36

以下に、ヒトでの治療又は予防に使用される、式Iの化合物、又はその製剤的に許容される塩(以下、化合物X)を含有する代表的な医薬剤形を例示する:

(a)錠剤I

化合物X

mg / 錠

100

50

ラクトース (Ph . Eur)	1 8 2 . 7 5	
クロスカルメロースナトリウム	1 2 . 0	
トウモロコシデンプンペースト (5 % w / v ペースト)	2 . 2 5	
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0	
(b) 錠剤 I I	m g / 錠	
化合物 X	5 0	
ラクトース (Ph . Eur)	2 2 3 . 7 5	
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0	
トウモロコシデンプン	1 5 . 0	
ポリビニルピロリドン (5 % w / v ペースト)	2 . 2 5	10
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0	
(c) 錠剤 I I I	m g / 錠	
化合物 X	1 . 0	
ラクトース (Ph . Eur)	9 3 . 2 5	
クロスカルメロースナトリウム	4 . 0	
トウモロコシデンプンペースト (5 % w / v ペースト)	0 . 7 5	
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0	
(d) カプセル剤	m g / カプセル	
化合物 X	1 0	
ラクトース (Ph . Eur)	4 8 8 . 5	20
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5	
(e) 注射剤 I	(5 0 m g / m l)	
化合物 X	5 . 0 % w / v	
1 N 水酸化ナトリウム溶液	1 5 . 0 % w / v	
0 . 1 N 塩酸	(pH 7 . 6 へ調整)	
ポリエチレングリコール 4 0 0	4 . 5 % w / v	
注射水	1 0 0 % へ	
(f) 注射剤 I I	(1 0 m g / m l)	
化合物 X	1 . 0 % w / v	
リン酸ナトリウム B P	3 . 6 % w / v	30
0 . 1 N 水酸化ナトリウム溶液	1 5 . 0 % v / v	
注射水	1 0 0 % へ	
(g) 注射剤 I I I	(1 m g / m l , pH 6 へ緩衝化)	
化合物 X	0 . 1 % w / v	
リン酸ナトリウム B P	2 . 2 6 % w / v	
クエン酸	0 . 3 8 % w / v	
ポリエチレングリコール 4 0 0	3 . 5 % w / v	
注射水	1 0 0 % へ .	

註 :

上記の製剤は、製剤技術分野でよく知られている従来法により得られる。錠剤 (a) ~ (c) は、従来手段により、例えば酢酸セルロースフタル酸塩のコーティング剤を施して腸溶外皮化してもよい。

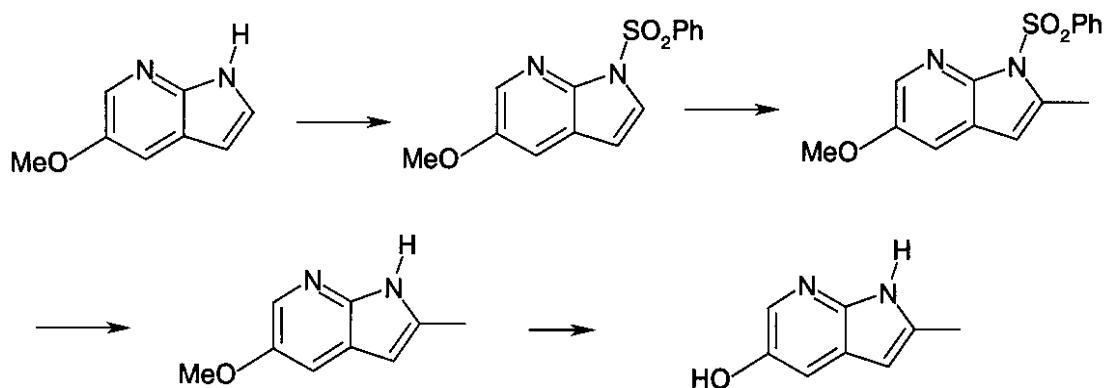
【 0 3 1 6 】

参考実施例 1

2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オール

【 0 3 1 7 】

【 化 5 0 】



10

【0318】

塩化メチレン(20ml)中の5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(920mg, 6.2ミリモル)(Heterocycles 50, (2) 1065-1080, 1999)の溶液へ塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(37mg, 0.16ミリモル)に次いで水酸化ナトリウム粉末(771mg, 19.2ミリモル)を加えた。この混合物を0へ冷やし、塩化ベンジルスルホニル(991μl, 7.77ミリモル)を滴下した。この混合物を0で15分、次いで周囲温度で2時間攪拌した。この混合物を珪藻土で濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。酢酸エチル/石油エーテル(20/80に次いで30/70)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて5-メトキシ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.69g; 94%)を得た。

¹H NMRスペクトル:(DMSO-d₆) 3.86(s, 3H); 6.78(d, 1H); 7.6-7.7(m, 3H); 7.72(dd, 1H); 7.88(d, 1H); 8.02-8.12(m, 3H)
MS: 289.47(M+H)⁺.

【0319】

THF(22.5ml)中の5-メトキシ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(900mg, 3.12ミリモル)の溶液を、-25に冷やしたTHF(13.5ml)中のリチウムジイソプロピルアミド(nBu-Li(ヘキサン中2.5M); 2.5mlから調製した)及びジイソプロピルアミン(874μl)の溶液へ滴下し、この混合物を30分攪拌した。次いで、THF(9ml)中のヨウ化メチル(215μl, 3.44ミリモル)を滴下し、この混合物を-25で10分攪拌し、周囲温度まで温め、15分攪拌した。次いで、混合物を氷/水に注いだ。次いで、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、蒸発させた。酢酸エチル/石油エーテル(20/80に次いで30/70)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(805mg, 85%)を得た。

¹H NMRスペクトル:(DMSO-d₆) 2.7(s, 3H); 3.82(s, 3H); 6.51(d, 1H); 7.49(d, 1H); 7.59(dd, 2H); 7.7(m, 1H); 8.0-8.1(m, 3H)
MS: 303.5(M+H)⁺.

【0320】

メタノール(160ml)中の5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(950mg, 3.14ミリモル)及び40%水酸化ナトリウム水溶液(106ml)の溶液を還流で30分加熱した。冷却後、この混合物を冷却水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、蒸発させた。酢酸エチル/石油エーテル(1/1)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて、5-メトキシ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ

50

ン(462mg, 91%)を得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.38(s, 3H); 3.8(s, 3H); 6.06(d, 1H); 7.39(d, 1H); 7.82(d, 1H)

MS: 163.3 (M+H)⁺.

【0321】

塩化メチレン(200μl)中の三臭化ホウ素(64μl, 0.68ミリモル)の溶液を、-30に冷やした塩化メチレン(4ml)中の5-メトキシ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(50mg, 0.308ミリモル)の溶液へ加えた。この混合物を周囲温度まで温め、さらに3時間攪拌した。この混合物を氷上に注いだ。6N水酸化ナトリウム水溶液に次いで2N塩酸を用いて、pHを6.2へ調整した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水に次いで塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濾液を蒸発させた。塩化メチレンに次いで塩化メチレン/メタノール(98/2に次いで95/5)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。期待される生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて、2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-オール(45mg, 定量的)を得た。

¹H NMRスペクトル: (DMSO-d₆) 2.4(s, 3H); 5.96(s, 1H); 7.12(d, 1H); 7.69(d, 1H); 8.9(s, 1H); 11.07(br s, 1H)

MS: 149.2 (M+H)⁺.

10

20

【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 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/12226 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14, A61K 31/47, A61P 35/00, C07D 417/14, 401/12

(74) Agents: BRYANT, Tracey et al., AstraZeneca, Global Intellectual Property, Alderley Park, Macclesfield, P.O. Box 272, Macclesfield, Cheshire SK10 4GR (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB01/03553

(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, 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: 8 August 2001 (08.08.2001)

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

(25) Filing Language: English

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Söderort (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB).

(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): HENNEQUIN, Laurent, François, André [FR]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (FR).

Published:
— with international search report

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 02/12226 A1

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES HAVING VEGF INHIBITING ACTIVITY

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula I wherein: either any one of G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ is nitrogen and the other four are -CH-, or G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ are all -CH-; Z is O-, NH-, S-, CH₂- or a direct bond; Z is linked to any one of G₁, G₂, G₃ and G₄; n is an integer from 0 to 5, m is an integer from 0 to 3, R³ represents hydrogen or fluorine; R¹, R² and R³ are defined herein and salt thereof, process for the preparation of such compounds, pharmaceutical compositions containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as active ingredient and the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals. The compounds of formula I and the pharmaceutically acceptable salts thereof inhibit the effects of VEGF, a property of value in the treatment of a number of diseases states including cancer and rheumatoid arthritis.

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

QUINOLINE DERIVATIVES HAVING VEGF INHIBITING ACTIVITY

The present invention relates to quinoline derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as active ingredient, methods for the treatment of disease states associated with angiogenesis and/or increased vascular permeability, to their use as medicaments and to their use in the manufacture of medicaments for use in the production of antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effects in warm-blooded animals such as humans.

Normal angiogenesis plays an important role in a variety of processes including embryonic development, wound healing and several components of female reproductive function. Undesirable or pathological angiogenesis has been associated with disease states including diabetic retinopathy, psoriasis, cancer, rheumatoid arthritis, atheroma, Kaposi's sarcoma and haemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Alteration of vascular permeability is thought to play a role in both normal and pathological physiological processes (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Several polypeptides with in vitro endothelial cell growth promoting activity have been identified including, acidic and basic fibroblast growth factors (aFGF & bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). By virtue of the restricted expression of its receptors, the growth factor activity of VEGF, in contrast to that of the FGFs, is relatively specific towards endothelial cells. Recent evidence indicates that VEGF is an important stimulator of both normal and pathological angiogenesis (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) and vascular permeability (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). Antagonism of VEGF action by sequestration of VEGF with antibody can result in inhibition of tumour growth (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844). Basic FGF (bFGF) is a potent stimulator of angiogenesis (e.g. Hayek et al, 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147: 876-880) and raised levels of FGFs have been found in the serum (Fujimoto et al, 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180: 386-392) and urine (Nguyen et al, 1993, J. Natl. Cancer. Inst. 85: 241-242) of patients with cancer.

Receptor tyrosine kinases (RTKs) are important in the transmission of biochemical signals across the plasma membrane of cells. These transmembrane molecules characteristically consist of an extracellular ligand-binding domain connected through a segment in the plasma membrane to an intracellular tyrosine kinase domain. Binding of

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-2-

ligand to the receptor results in stimulation of the receptor-associated tyrosine kinase activity which leads to phosphorylation of tyrosine residues on both the receptor and other intracellular molecules. These changes in tyrosine phosphorylation initiate a signalling cascade leading to a variety of cellular responses. To date, at least nineteen distinct RTK 5 subfamilies, defined by amino acid sequence homology, have been identified. One of these subfamilies is presently comprised by the fms-like tyrosine kinase receptor, Flt or Flt1, the kinase insert domain-containing receptor, KDR (also referred to as Flk-1), and another fms-like tyrosine kinase receptor, Flt4. Two of these related RTKs, Flt and KDR, have been shown to bind VEGF with high affinity (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman 10 et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). Binding of VEGF to these receptors expressed in heterologous cells has been associated with changes in the tyrosine phosphorylation status of cellular proteins and calcium fluxes.

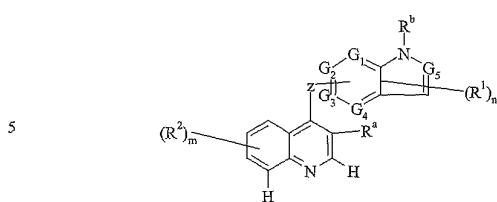
The present invention is based on the discovery of compounds that surprisingly inhibit the effects of VEGF, a property of value in the treatment of disease states associated with 15 angiogenesis and/or increased vascular permeability such as cancer, diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, excessive scar formation and adhesions, lymphoedema, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding and ocular diseases with retinal vessel proliferation. Compounds of the present invention 20 generally possess higher potency against VEGF receptor tyrosine kinase than against epidermal growth factor (EGF) receptor tyrosine kinase. Compounds of the invention which have been tested possess activity against VEGF receptor tyrosine kinase such that they may be used in an amount sufficient to inhibit VEGF receptor tyrosine kinase whilst demonstrating no significant activity against EGF receptor tyrosine kinase. As well as possessing activity 25 against VEGF receptor tyrosine kinase, compounds of the present invention possess activity against FGF R1 receptor tyrosine kinase.

According to one aspect of the present invention there is provided the use of a compound of the formula I:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-3-



10

wherein:

either any one of G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ is nitrogen and the other four are -CH-, or G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ are all -CH-;

Z is -O-, -NH-, -S-, -CH₂- or a direct bond; Z is linked to any one of G₁, G₂, G₃ and G₄ which is a free carbon atom;

n is an integer from 0 to 5; any of the substituents R¹ may be attached at any free carbon atom of the indole, azaindole or indazole group, such free carbon atoms may be G₁, G₂, G₃, G₄ or G₅ or may be at the 3-position of the indole, azaindole or indazole group;

m is an integer from 0 to 3;

20 R^a represents hydrogen or fluoro;

R^b represents hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₁alkoxyC₁₋₄alkyl, aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₂-salkenylaminoC₁₋₄alkyl, C₂-salkynylaminoC₁₋₄alkyl, -C₁₋₅alkyl(ring A) wherein ring A is selected from azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino and thiomorpholino and wherein ring A may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl, C₂-salkenyl, C₂-salkynyl, hydroxy, oxo, halogeno, cyano, cyanoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄alkanoyl;

R¹ represents hydrogen, oxo, hydroxy, halogeno, C₁₋₄alkyl, C₁alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, -C₁₋₅alkyl(ring B) wherein ring B is selected from azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, N-methylpiperazinyl, N-ethylpiperazinyl, morpholino and thiomorpholino;

R² represents hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁₋₃alkyl, C₁-alkoxy, C₁₋₃alkylsulphonyl, -NR³R⁴ (wherein R³ and R⁴, which may be the same or different, each represents hydrogen or C₁₋₃alkyl), or R⁵X¹ (wherein X¹ represents a direct bond, -O-, -

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

- 4-
- CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- or -NR¹⁰- (wherein R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:
- 1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;
 - 2) C₁₋₅alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² represents -O- or -NR¹²- (in which R¹² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹¹ represents C₁₋₃alkyl, -NR¹³R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));
 - 3) C₁₋₅alkylX³R¹⁶ (wherein X³ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- or -NR²¹- (wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹⁶ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
 - 4) C₁₋₅alkylX⁴C₁₋₅alkylX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- or -NR²⁷- (wherein R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ and R²⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
 - 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-5-

- ϵ alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 5) C₁₋₅alkylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 7) C₂₋₅alkenylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 8) C₂₋₅alkynylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N
- 10 and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents selected from hydroxy, halogeno, amino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³ (wherein R³⁰, R³¹, R³² and R³³, which may be the same or different, each represents hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and a group -(O-)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 10) C₁₋₅alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 11) C₂₋₅alkenylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 20) C₂₋₅alkynylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 13) C₁₋₅alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- or -NR³⁸- (wherein R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ and R³⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 14) C₂₋₅alkenylX⁷R²⁹ (wherein X⁷ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-,
- 25 -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- or -NR⁴³- (wherein R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² and R⁴³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 15) C₂₋₅alkynylX⁸R²⁹ (wherein X⁸ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-,
- SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ and R⁴⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 30) 16) C₁₋₄alkylX⁹C₁₋₄alkylR²⁹ (wherein X⁹ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- or -NR⁵³- (wherein R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² and R⁵³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);

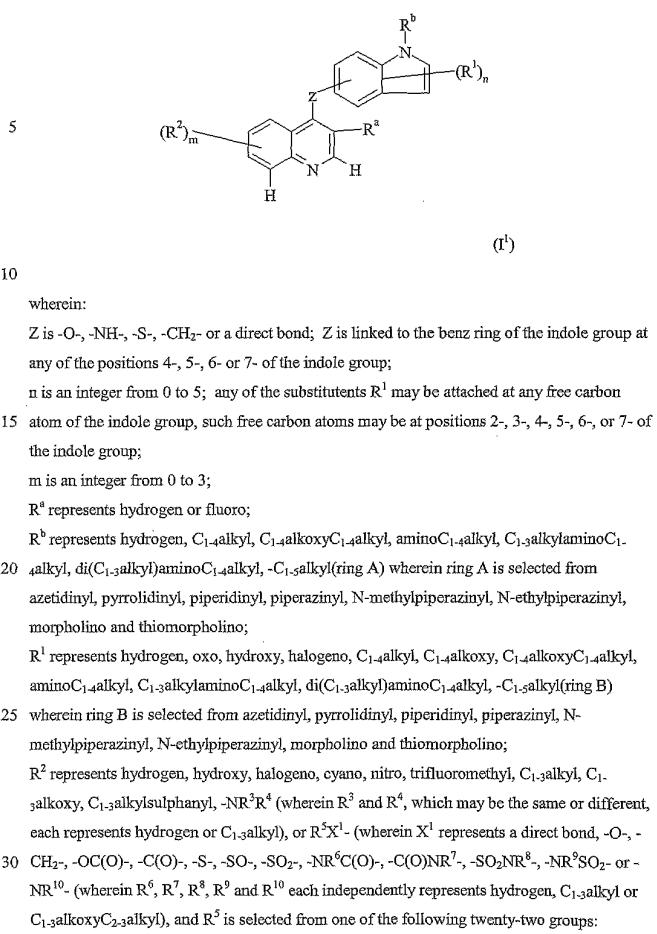
- 6-
- 17) $C_{1-4}alkylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined hereinbefore);
 18) $C_{2-5}alkenyl$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, $C_{1-4}alkylamino$, $N,N-di(C_{1-4}alkyl)amino$, aminosulphonyl, $N-C_{1-4}alkylaminosulphonyl$ and $N,N-di(C_{1-4}alkyl)aminosulphonyl$;
 5 19) $C_{2-5}alkynyl$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, $C_{1-4}alkylamino$, $N,N-di(C_{1-4}alkyl)amino$, aminosulphonyl, $N-C_{1-4}alkylaminosulphonyl$ and $N,N-di(C_{1-4}alkyl)aminosulphonyl$;
 20) $C_{2-5}alkenylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined hereinbefore);
 21) $C_{2-5}alkynylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined hereinbefore); and
 10 22) $C_{1-4}alkylR^{54}(C_{1-4}alkyl)_q(X^9),R^{55}$ (wherein X^9 is as defined hereinbefore, q is 0 or 1, r is 0 or 1, and R^{54} and R^{55} are each independently selected from hydrogen, $C_{1-3}alkyl$, cyclopentyl, cyclohexyl and a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which $C_{1-3}alkyl$ group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and $C_{1-4}alkoxy$ and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, $C_{1-4}cyanoalkyl$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}hydroxyalkyl$, $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylsulphonylC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $C_{1-4}aminoalkyl$, $C_{1-4}alkylamino$, $di(C_{1-4}alkyl)amino$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkyl$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkoxy$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkoxy$ and a group $-(O-)(C_{1-4}alkyl)_f ring D$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from $C_{1-4}alkyl$), with the proviso that R^{54} cannot be hydrogen);
 and additionally wherein any $C_{1-3}alkyl$, $C_{2-5}alkenyl$ or $C_{2-5}alkynyl$ group in R^5X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);
 25 or a salt thereof, or a prodrug thereof for example an ester or an amide, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

According to another aspect of the present invention there is provided the use of a compound of the formula I¹:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-7-



-8-

- 1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₅alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;
- 2) C₁₋₅alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² represents -O- or -NR¹²- (in which R¹² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹¹ represents C₁₋₃alkyl, -NR¹³R¹⁴ or -OR¹⁵)
- 5 (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₅alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 3) C₁₋₅alkylX³R¹⁶ (wherein X³ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- or -NR²¹- (wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹⁶ represents
- 10 hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more
- 20 substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 4) C₁₋₅alkylIX⁴C₁₋₅alkylX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- or -NR²⁷- (wherein R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ and R²⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 25 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms,

-9-

- selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 6) C₁₋₅alkylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 7) C₂₋₅alkenylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 5 8) C₂₋₅alkynylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents selected from hydroxy, halogeno, amino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³ (wherein R³⁰, R³¹, R³² and R³³, which may be the same or different, each represents hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which 15 cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 10) C₁₋₅alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 11) C₂₋₅alkenylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 12) C₂₋₅alkynylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 13) C₁₋₅alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- or -NR³⁸- (wherein R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ and R³⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 14) C₂₋₅alkenylX⁷R²⁹ (wherein X⁷ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- or -NR⁴³- (wherein R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² and R⁴³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 25 15) C₂₋₅alkynylX⁸R²⁹ (wherein X⁸ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ and R⁴⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 16) C₁₋₄alkylX⁹C₁₋₄alkylR²⁹ (wherein X⁹ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- or -NR⁵³- (wherein R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² and R⁵³ each 30 independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 17) C₁₋₄alkylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);

-10-

- 18) C₂-salkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 19) C₂-salkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 20) C₂-salkenylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 21) C₂-salkynylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
- 22) C₁₋₄alkylR⁵⁴(C₁₋₄alkyl)q(X⁹)R⁵⁵ (wherein X⁹ is as defined hereinbefore, q is 0 or 1, r is 0 or 1, and R⁵⁴ and R⁵⁵ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl), with the proviso that R⁵⁴ cannot be hydrogen);
- and additionally wherein any C₁₋₅alkyl, C₂-salkenyl or C₂-salkynyl group in R⁵X¹- may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);
- or a salt thereof, or a prodrug thereof for example an ester or an amide, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

Preferably Z is -O-, -NH-, -S- or a direct bond.

More preferably Z is -O-, -NH- or -S-.

Particularly Z is -O- or -NH-, especially -O-.

- 30 Preferably Z is linked to the indole, azaindole or indazole group at the 5- or 6-positions of the indole, azaindole or indazole group.

More preferably Z is linked to the indole, azaindole or indazole group at the 5-position of the indole, azaindole or indazole group.

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-11-

Preferably Z is linked to an indole group at the 5- or 6-positions of the indole group.

More preferably Z is linked to an indole group at the 5-position of the indole group.

Preferably R⁴ is hydrogen.

Preferably R^b represents hydrogen, C₁-alkyl, C₂-alkenylaminoC₂-alkyl, C₂-

3-alkynylaminoC₂-alkyl or -C₂-alkyl(ring A) wherein ring A is selected from piperidinyl and piperazinyl and wherein ring A may bear one or more substituents selected from C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₂-alkynyl, hydroxy, cyano, cyanoC₁-alkyl, C₁-alkylsulphonyl and C₁-alkanoyl.

More preferably R^b represents hydrogen, methyl, C₂-alkenylaminoC₂-alkyl, C₂-

3-alkynylaminoC₂-alkyl or -C₂-alkyl(ring A) wherein ring A is selected from 4-

10 acetyl/piperazin-1-yl, 4-methylsulphonylpiperazin-1-yl, 4-cyanopiperazin-1-yl, 4-cyanomethylpiperazin-1-yl, 4-(prop-2-en-1-yl)piperazin-1-yl, 4-(prop-2-yn-1-yl)piperazin-1-yl and 4-hydroxypiperidino.

Particularly R^b is hydrogen or methyl, especially hydrogen.

Advantageously R¹ represents hydrogen, oxo, hydroxy, halogeno, C₁-alkyl, C₁-

15 4alkoxy, C₁-alkoxyC₁-alkyl, aminoC₁-alkyl, C₁-alkylaminoC₁-alkyl, di(C₁-alkyl)aminoC₁-alkyl, -C₁-alkyl(ring B) wherein ring B is selected from azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, N-methylpiperazin-1-yl, N-ethylpiperazin-1-yl, morpholino and thiomorpholino.

Particularly R¹ represents methyl, ethyl, trifluoromethyl or halogeno.

20 Especially R¹ represents methyl, fluoro, chloro or bromo, more especially methyl or fluoro.

Preferably n is an integer from 0 to 3. More preferably n is 0, 1 or 2.

According to one aspect of the present invention G₁ is nitrogen and G₂, G₃, G₄ and G₅ are -CH- forming an azaindole moiety which may bear one or more substituents R¹ as defined hereinbefore.

According to another aspect of the present invention G₅ is nitrogen and G₁, G₂, G₃ and G₄ are -CH- forming an indazole moiety which may bear one or more substituents R¹ as defined hereinbefore.

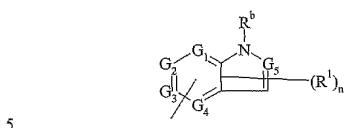
30 According to another aspect of the present invention G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ are all -CH- forming an indole moiety which may bear one or more substituents R¹ as defined hereinbefore.

In one embodiment of the invention the optionally substituted indole, azaindole or indazole moiety of formula II:

WO 02/12226

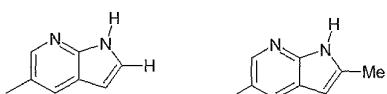
PCT/GB01/03553

-12-

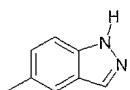


(II)

wherein R¹, R^b, G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ and n are as defined hereinbefore;
is selected from the indole moieties:
4-fluoro-2-methylindol-5-yl, 2-methylindol-5-yl, 2-methylindol-6-yl, 2,3-dimethylindol-5-yl,
10 1-methylindol-5-yl, 1,2-dimethylindol-5-yl, 4-fluoroindol-5-yl, 6-fluoroindol-5-yl, indol-5-yl
and 3-methylindol-5-yl,
the azaindole moieties:



15 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl and 2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl,
and the indazole moiety:

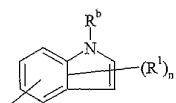


1*H*-indazol-5-yl.

20 The indole moieties are preferred over the azaindole and indazole moieties.

In one embodiment of the invention the optionally substituted indole moiety of formula II¹:

-13-

(II¹)

wherein R¹, R^b and n are as defined hereinbefore;
is selected from 4-fluoro-2-methylindol-5-yl, 2-methylindol-5-yl, 2-methylindol-6-yl, 2,3-dimethylindol-5-yl, 1-methylindol-5-yl, 1,2-dimethylindol-5-yl, 4-fluoroindol-5-yl, 6-10 fluoroindol-5-yl and indol-5-yl.

Particularly the optionally substituted indole moiety of formula II is selected from 4-fluoro-2-methylindol-5-yl, 4-fluoroindol-5-yl and 6-fluoroindol-5-yl, more especially from 4-fluoro-2-methylindol-5-yl.

Preferably m is an integer from 0 to 2, more preferably 1 or 2, most preferably 2.

15 Advantageously X¹ represents a direct bond, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂- or -NR¹⁰- (wherein R⁶, R⁹ and R¹⁰ each independently represents hydrogen, C₁₋₂alkyl or C₁₋₂alkoxyethyl).

Preferably X¹ represents a direct bond, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂- (wherein R⁶ and R⁹ each independently represents hydrogen or C₁₋₂alkyl) or NH.

20 More preferably X¹ represents -O-, -S-, -NR⁶C(O)- (wherein R⁶ represents hydrogen or C₁₋₂alkyl) or NH.

Particularly X¹ represents -O- or -NR⁶C(O)- (wherein R⁶ represents hydrogen or C₁₋₂alkyl), more particularly -O- or -NHC(O)-, especially -O-.

According to another aspect of the present invention X¹ represents -O- or a direct 25 bond.

Advantageously X² represents -O- or NR¹² (wherein R¹² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₂alkoxyethyl).

Advantageously X³ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁷C(O)-, -NR²⁰SO₂- or -NR²¹- (wherein R¹⁷, R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₂alkyl or C₁₋₂alkoxyethyl).

Preferably X³ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂- or -NR²¹- (wherein R²¹ represents hydrogen, C₁₋₂alkyl or C₁₋₂alkoxyethyl).

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-14-

More preferably X^3 represents -O- or -NR²¹- (wherein R²¹ represents hydrogen or C₁-alkyl).

According to another aspect of the present invention X^3 represents -O-, -SO₂- or -NR²¹- (wherein R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl).

Advantageously X^4 and X^5 which may be the same or different each represents -O-, -S-, -SO₂- or -NR²⁷- (wherein R²⁷ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl).

Preferably X^4 and X^5 which may be the same or different each represents -O-, -S- or -NR²⁷- (wherein R²⁷ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl).

10 More preferably X^4 and X^5 which may be the same or different each represents -O- or -NH-.

Especially X^4 and X^5 each represents -O-.

Advantageously X^6 represents -O-, -S- or -NR³⁸- (wherein R³⁸ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl).

15 Preferably X^6 represents -O- or -NR³⁸- (wherein R³⁸ represents hydrogen or C₁-alkyl).

Especially X^6 represents -O-.

Advantageously X^7 represents -O-, -S- or -NR⁴³- (wherein R⁴³ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl).

20 Preferably X^7 represents -O- or -NR⁴³- (wherein R⁴³ represents hydrogen or C₁-alkyl).

Advantageously X^8 represents -O-, -S- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁸ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl).

25 Preferably X^8 represents -O- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁸ represents hydrogen or C₁-alkyl).

Advantageously X^9 represents -O-, -S- or -NR⁵³- (wherein R⁵³ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl).

30 Conveniently R²⁸ is pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino or thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁-cycloalkyl, C₁-alkyl, C₁-hydroxyalkyl, C₁-alkoxy, C₁-alkoxyC₁-alkyl, C₁-alkylsulphonylC₁-alkyl, C₁-alkoxycarbonyl, C₁-alkylamino, di(C₁-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-15-

β alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl).

Advantageously R²⁸ is pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino or thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxylalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₁₀alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino).

In one embodiment of the present invention R²⁸ is pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino or thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxylalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₁₀alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino).

Particularly R²⁸ is pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino or thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxylalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₁₀alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino).

According to another aspect of the present invention, preferably R²⁸ is pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino or thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxylalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₁₀alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino).

Where R²⁹ is a 5-6-membered aromatic heterocyclic group, it preferably has 1 or 2 heteroatoms, selected from O, N and S, of which more preferably one is N, and may be substituted as hereinbefore defined.

R²⁹ is particularly a pyridone, phenyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl or pyrazinyl group which group may be substituted as hereinbefore defined, more particularly a pyridone, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl or triazolyl group, especially a pyridone, pyridyl, imidazolyl or triazolyl group which group may be substituted as hereinbefore defined.

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-16-

In one embodiment of the invention R²⁹ represents a pyridone, phenyl or 5-6-membered aromatic heterocyclic group with 1 to 3 heteroatoms selected from O, N and S, which group may preferably carry up to 2 substituents, more preferably up to one substituent, selected from the group of substituents as hereinbefore defined.

5 In the definition of R²⁹, conveniently substituents are selected from halogeno, C₁-alkyl, C₁₋₄alkoxy, cyano and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl).

10 In the definition of R²⁹, more conveniently substituents are selected from chloro, fluoro, methyl, ethyl and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino).

According to another embodiment of the present invention in the definition of R²⁹, 15 conveniently substituents are selected from halogeno, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and cyano, more conveniently substituents are selected from chloro, fluoro, methyl and ethyl.

Advantageously R⁵⁴ and R⁵⁵ are each independently a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁-3cyanoalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxyalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl).

25 Preferably R⁵⁴ and R⁵⁵ are each selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanoalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxyalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring 30 D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl).

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-17-

More preferably R⁵⁴ and R⁵⁵ are each selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxyalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino).

Particularly R⁵⁴ and R⁵⁵ are each selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino).

More particularly R⁵⁴ and R⁵⁵ are each selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino which group is unsubstituted.

Conveniently R² represents hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁₋₃alkyl, amino or R⁵X¹ [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:

- 1) oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₅alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from fluoro, chloro and bromo, or C₂₋₅alkyl which may be unsubstituted or substituted with one or more groups selected from hydroxy and amino;
- 2) C₂₋₃alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² is as hereinbefore defined and R¹¹ represents C₁₋₃alkyl, -NR¹²R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹², R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different are each C₁₋₄alkyl or C₁₋₂alkoxyethyl);
- 3) C₂₋₄alkylX³R¹⁶ (wherein X³ is as hereinbefore defined and R¹⁶ represents hydrogen, C₁₋₂alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₃alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered

-18-

- saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 4) C₂₋₃alkylX⁴C₂₋₃alkylX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ are as hereinbefore defined and R²² represents hydrogen or C₁₋₃alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 6) C₁₋₅alkylR⁵⁶ (wherein R⁵⁶ is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group is linked to C₁₋₅alkyl through a carbon atom and which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group (-O)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl) or C₂₋₅alkylR⁵⁷ (wherein R⁵⁷ is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, of which one is N and the other may be selected independently from O, S and N, which heterocyclic group is linked to C₂₋₅alkyl through a nitrogen atom and which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group (-O)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 7) C₃₋₄alkenylR⁵⁸ (wherein R⁵⁸ represents R⁵⁶ or R⁵⁷ as defined hereinbefore);
- 8) C₃₋₄alkynylR⁵⁸ (wherein R⁵⁸ represents R⁵⁶ or R⁵⁷ as defined hereinbefore);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 10) C₁₋₅alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 11) C₃₋₅alkenylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 12) C₃₋₅alkynylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 13) C₁₋₅alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ and R²⁹ are as defined hereinbefore);

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-19-

- 14) $C_4\text{-alkenyl}X^7R^{29}$ (wherein X^7 and R^{29} are as defined hereinbefore);
 - 15) $C_4\text{-alkynyl}X^8R^{29}$ (wherein X^8 and R^{29} are as defined hereinbefore);
 - 16) $C_2\text{-alkyl}IX^9C_{1-3}\text{alkyl}R^{29}$ (wherein X^9 and R^{29} are as defined hereinbefore);
 - 17) $C_2\text{-alkyl}IX^9C_{1-3}\text{alkyl}R^{28}$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined hereinbefore);
 - 5 18) $C_2\text{-salkenyl}$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, $C_{1-4}\text{alkylamino}$, $\underline{N}\underline{N}\text{-di}(C_{1-4}\text{alkyl})\text{amino}$, aminosulphonyl, $\underline{N}\text{-}C_{1-4}\text{alkylaminosulphonyl}$ and $\underline{N}\underline{N}\text{-di}(C_{1-4}\text{alkyl})\text{aminosulphonyl}$;
 - 19) $C_2\text{-salkynyl}$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, $C_{1-4}\text{alkylamino}$, $\underline{N}\underline{N}\text{-di}(C_{1-4}\text{alkyl})\text{amino}$,
 - 10 aminosulphonyl, $\underline{N}\text{-}C_{1-4}\text{alkylaminosulphonyl}$ and $\underline{N}\underline{N}\text{-di}(C_{1-4}\text{alkyl})\text{aminosulphonyl}$;
 - 20) $C_2\text{-salkenyl}X^9C_{1-3}\text{alkyl}(R^{28})$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined hereinbefore);
 - 21) $C_2\text{-alkynyl}IX^9C_{1-3}\text{alkyl}(R^{28})$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined hereinbefore); and
 - 22) $C_{1-3}\text{alkyl}IR^{34}(C_{1-3}\text{alkyl})_q(X^9)_pR^{35}$ (wherein X^9 , q , r , R^{34} and R^{35} are as defined hereinbefore);
 - 15 and additionally wherein any $C_{1-5}\text{alkyl}$, $C_2\text{-salkenyl}$ or $C_2\text{-salkynyl}$ group in R^5X^1 - may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino].

Advantageously R² represents hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁-₃alkyl, amino or R⁵X¹ - [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:

- 20 1) C₁₋₄alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from fluoro, chloro and bromo, or C₂₋₃alkyl which may be unsubstituted or substituted with one or more groups selected from hydroxy and amino;

2) C₂₋₃alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² is as hereinbefore defined and R¹¹ represents -NR¹³R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different are each C₁₋₄alkyl or C₁₋₂alkoxyethoxy));

25 3) C₂₋₄alkylX³R¹⁶ (wherein X³ is as hereinbefore defined and R¹⁶ is a group selected from C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl and tetrahydropyranyl, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₂alkoxy and which cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl,

30 piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl or tetrahydropyranyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxyalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃

-20-

- β alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(-O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₅alkyl);
- 4) C₂₋₃alkylX⁴C₂₋₃alkylX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ are as hereinbefore defined and R²² represents hydrogen or C₁₋₃alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 6) C₁₋₄alkylR⁵⁹ (wherein R⁵⁹ is a group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidin-1-yl, azetidinyl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dithiolan-2-yl and 1,3-dithian-2-yl, which group is linked to C₁₋₄alkyl through a carbon atom and which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxylalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkanoyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonyl, C₁₋₃alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(-O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl)) or C₂₋₄alkylR⁶⁰ (wherein R⁶⁰ is a group selected from morpholino, thiomorpholino, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl and piperidino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxylalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₂alkanoyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonyl, C₁₋₃alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(-O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl));
- 7) C₃₋₄alkenylR⁶¹ (wherein R⁶¹ represents R⁵⁹ or R⁶⁰ as defined hereinbefore);
- 8) C₃₋₄alkynylR⁶¹ (wherein R⁶¹ represents R⁵⁹ or R⁶⁰ as defined hereinbefore);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 10) C₁₋₄alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);

-21-

- 11) 1-R²⁹prop-1-en-3-yl or 1-R²⁹but-2-en-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore with the proviso that when R⁵ is 1-R²⁹prop-1-en-3-yl, R²⁹ is linked to the alkenyl group via a carbon atom);
- 12) 1-R²⁹prop-1-yn-3-yl or 1-R²⁹but-2-yn-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore with the proviso that when R⁵ is 1-R²⁹prop-1-yn-3-yl, R²⁹ is linked to the alkynyl group via a carbon atom);
- 13) C₁-salkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 14) 1-(R²⁹X⁷)but-2-en-4-yl (wherein X⁷ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 15) 1-(R²⁹X⁸)but-2-yn-4-yl (wherein X⁸ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 16) C₂-salkylX⁹C₁-salkylR²⁹ (wherein X⁹ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 17) C₂-salkylX⁹C₁-salkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 18) C₂-salkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁-alkylamino, N,N-di(C₁-alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁-alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁-alkyl)aminosulphonyl;
- 19) C₂-salkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁-alkylamino, N,N-di(C₁-alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁-alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁-alkyl)aminosulphonyl;
- 20) C₂-alkenylX⁹C₁-salkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 21) C₂-alkyny[X⁹C₁-salkylR²⁸] (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
- 22) C₁-salkylR⁵⁴(C₁-alkyl)_q(X⁹)_rR⁵⁵ (wherein X⁹, q, r, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined hereinbefore);
- and additionally wherein any C₁-salkyl, C₂-salkenyl or C₂-salkynyl group in R⁷X¹- may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino].
- Preferrably R² represents hydroxy, halogeno, nitro, trifluoromethyl, C₁-salkyl, cyano, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ is selected from one of the following twenty groups:
- 1) C₁-salkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from fluoro, chloro and bromo, or C₂-salkyl which may be unsubstituted or substituted with one or more groups selected from hydroxy and amino;
- 2) 2-(3,3-dimethylureido)ethyl, 3-(3,3-dimethylureido)propyl, 2-(3-methylureido)ethyl, 3-(3-methylureido)propyl, 2-ureidoethyl, 3-ureidopropyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)ethyl, 3-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-22-

(N,N-dimethylcarbamoyloxy)propyl, 2-(N-methylcarbamoyloxy)ethyl, 3-(N-methylcarbamoyloxy)propyl, 2-(carbamoyloxy)ethyl, 3-(carbamoyloxy)propyl, or 2-(N-methyl-N-(butoxycarbonyl)amino)ethyl;

3) C₂₋₃alkylX³R¹⁶ (wherein X³ is as hereinbefore defined and R¹⁶ is a group selected from C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, imidazolidinyl and tetrahydropyranyl which group is linked to X³ through a carbon atom and which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno and C₁₋₃alkoxy and which cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, imidazolidinyl or tetrahydropyranyl group may bear one substituent selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cynoalkyl, C₁₋₂alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O)_f(C₁₋₃alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino);

4) C₂₋₃alkylX⁴C₂₋₃alkylX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ are as hereinbefore defined and R²² represents hydrogen or C₁₋₂alkyl);

5) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);

6) C₁₋₃alkylR⁵⁹ (wherein R⁵⁹ is a group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, imidazolidinyl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dithiolan-2-yl and 1,3-dithian-2-yl, which group is linked to C₁₋₃alkyl through a carbon atom and which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cynoalkyl, C₁₋₂alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkanoyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O)_f(C₁₋₃alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino)) or C₂₋₃alkylR⁶⁰ (wherein R⁶⁰ is a group selected from morpholino, thiomorpholino, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl and piperidino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cynoalkyl, C₁₋₂alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkanoyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy,

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-23-

di(C₁-alkyl)aminoC₁-alkoxy and a group -(O-)(C₁-alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino));

7) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);

8) C₁-alkylIR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);

9) 1-R²⁹but-2-en-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);

10) 1-R²⁹but-2-yn-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);

11) C₁-alkylIX⁶R²⁹ (wherein X⁶ and R²⁹ are as defined hereinbefore);

12) 1-(R²⁹X⁷)but-2-en-4-yl (wherein X⁷ and R²⁹ are as defined hereinbefore);

13) 1-(R²⁹X⁸)but-2-yn-4-yl (wherein X⁸ and R²⁹ are as defined hereinbefore);

14) C₂-alkylIX⁹C₁-alkylIR²⁹ (wherein X⁹ and R²⁹ are as defined hereinbefore);

15) C₂-alkylIX⁹C₁-alkylIR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);

16) C₂-salkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁-C₄alkylamino, N,N-di(C₁-alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁-alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁-alkyl)aminosulphonyl;

17) C₂-salkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁-C₄alkylamino, N,N-di(C₁-alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁-alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁-alkyl)aminosulphonyl;

18) C₂-alkenylIX⁹C₁-alkylIR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);

19) C₂-alkynylIX⁹C₁-alkylIR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and

20) C₁-alkylR⁵⁴(C₁-alkyl)_a(X⁹)R⁵⁵ (wherein X⁹, q, r, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined hereinbefore);

25 and additionally wherein any C₁-alkyl, C₂-salkenyl or C₂-salkynyl group in R⁵X¹- may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino].

More preferably R² represents hydroxy, C₁₋₃alkyl, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ represents methyl, ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(N-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoylethyl, 2-(methylamino)ethyl, 3-(methylamino)propyl, 2-(ethylamino)ethyl, 3-(ethylamino)propyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 2-(N,N-

-24-

diethylamino)ethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propyl, 2-morpholinooethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 3-(methylpiperidino)propyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 3-(2-methoxyethyl)piperidino)propyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidino)propyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-3-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 3-(piperidin-3-yl)propyl, 3-(piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-2-yl)ethyl, 3-(piperidin-2-yl)propyl, (1-methylpiperidin-3-yl)methyl,

10 (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(4-hydroxypiperidino)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidino)propyl, (1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(methylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(methylpiperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(methylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(methylpiperidin-4-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, 2-(ethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(ethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(ethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(ethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-(2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propyl, (1-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)propyl, 1-isopropylpiperidin-2-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-3-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethyl, 2-(1-isopropylpiperidin-2-yl)ethyl, 2-(1-isopropylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-isopropylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-isopropylpiperidin-2-yl)propyl, 3-(1-isopropylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 3-(piperazin-1-yl)propyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, (2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(*R*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5*S*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-

-25-

methoxyethylamino)propyl, 3-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylthiazol-4-ylmethyl, 2-acetamidothiazol-4-ylmethyl, 1-methylimidazol-2-ylmethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-5 (1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 3-pyridylmethyl, 2-(3-pyridyl)ethyl, 3-(3-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 10 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methyl)piperazin-1-yl)propyl, 2-(4-cyanomethyl)piperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-cyanomethyl)piperazin-1-yl)propyl, 2-(4-acetyl)piperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-acetyl)piperazin-1-yl)propyl, 2-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 15 15 (ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(N-(1-methylimidazol-4-ylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 2-(N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 2-(N-methyl-N-4-pyridyl)amino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-2-(2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-20 (tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-pyrrolidinyethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-pyrrolidinyethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-piperidinyethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-piperidinyethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-morpholinethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-azetidinyethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-azetidinyethyl)piperidin-4-ylmethyl, 2-(1-(2-pyrrolidinyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-pyrrolidinyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-piperidinyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-piperidinyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-morpholinethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-thiomorpholinethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-25 (1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-azetidinyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-azetidinyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-26-

pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl or (2*S*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl].

Particularly R² represents C₁₋₃alkyl, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ represents ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(N-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoylethyl, 2-(methylamino)ethyl, 3-(methylamino)propyl, 2-(ethylamino)ethyl, 3-(ethylamino)propyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 2-(N,N-diethylamino)ethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propyl, 2-morpholinooethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 3-(methylpiperidino)propyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 3-(ethylpiperidino)propyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidino)propyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)propyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-3-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 3-(piperidin-3-yl)propyl, 3-piperidin-4-ylpropyl, 2-(piperidin-2-yl)ethyl, 3-(piperidin-2-yl)propyl, (1-methylpiperidin-3-yl)methyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(4-hydroxypiperidino)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidino)propyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(methylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(methylpiperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(methylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(methylpiperidin-4-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, 2-(ethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(ethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(ethylpiperidin-3-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-27-

methylsulphonyl)ethoxy)propyl, 2-(2-methylsulphonyl)ethoxy)propyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethoxy)propyl, 1-isopropyl(piperidin-2-yl)methyl, 1-isopropylpiperidin-3-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-2-yl)ethyl, 2-(1-isopropyl(piperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-2-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-methoxyethylamino)propyl, 3-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylthiazol-4-ylmethyl, 2-acetamidothiazol-4-ylmethyl, 1-methylimidazol-2-ylmethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 3-pyridylmethyl, 2-(3-pyridyl)cihyl, 3-(3-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinoethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 2-(4-cyanomethyl)piperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-cyanomethyl)piperazin-1-yl)propyl, 2-(4-acetyl)piperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-acetyl)piperazin-1-yl)propyl, 2-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(N-(1-methylimidazol-4-ylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 2-(N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 2-(N-methyl-N-4-pyridyl)amino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinoethoxy)ethyl, 3-(2-morpholinoethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-28-

(tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-piperidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-piperidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-azetidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-azetidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 2-(1-(2-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-piperidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-piperidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-morpholinoethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-azetidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-azetidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2R)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2S)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2S)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2S)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2S)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl.

More particularly R² represents C₁₋₃alkyl, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ represents ethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-

hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphinyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphiny)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(N-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoylethyl, 2-(methylamino)ethyl, 3-(methylamino)propyl, 2-(ethylamino)ethyl, 3-(ethylamino)propyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 2-(N,N-diethylamino)ethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 3-(methylpiperidino)propyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 3-(ethylpiperidino)propyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-29-

methoxyethyl)piperidino)propyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidino)propyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-3-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 3-(piperidin-3-yl)propyl, 3-(piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-2-yl)ethyl, 3-(piperidin-2-yl)propyl, (1-methylpiperidin-3-yl)methyl,
 5 (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(4-hydroxypiperidino)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidino)propyl, (1-cyanomethyl)piperidin-3-ylmethyl, (1-cyanomethyl)piperidin-4-ylmethyl, 2-(methylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(methylpiperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(methylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(methylpiperidin-4-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-
 10 cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, 2-(ethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-(ethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-(ethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(ethyl)piperidin-4-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propyl, (1-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-(2-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-(2-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-(2-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(2-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)propyl, 1-isopropylpiperidin-2-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-3-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-2-yl)ethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-
 15 isopropyl)piperidin-2-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 3-(piperazin-1-yl)propyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, 2-(pyrrolidin-1-
 20 yl)ethyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, (2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(*R*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(*S*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-methoxyethylamino)propyl, 3-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)propyl, 3-(2-
 25 hydroxyethylamino)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 3-pyridylmethyl, 2-(3-pyridyl)ethyl, 3-(3-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-
 30

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-30-

imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 2-(4-cyanomethylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-cyanomethylpiperazin-1-yl)propyl, 2-(4-acetyl)piperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-acetyl)piperazin-1-yl)propyl, 2-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(methylsulphanyl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-((N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 2-((N-methyl-N-4-pyridyl)amino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinoethoxy)ethyl, 3-(2-morpholinoethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-pyrrolidinyl)ethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-pyrrolidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-piperidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-piperidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-azetidinyl)ethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-azetidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 2-(1-(2-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-pyrrolidinylpropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-piperidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-piperidinylpropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(2-azetidinylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-(3-azetidinylpropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (*2S*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (*2R*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (*2S*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (*2R*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (*2S*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (*2R*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (*2R*)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (*2S*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl or (*2S*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl].

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-31-

In another aspect R² represents ethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 2-(methylsulphonyl)ethoxy, 2-(methylsulphonyl)ethoxy, 2-(ethylsulphonyl)ethoxy, 2-(ethylsulphonyl)ethoxy, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethoxy, 2-(N-methylsulphamoyl)ethoxy,

5 2-sulphamoylethoxy, 2-(methylamino)ethoxy, 3-(methylamino)propoxy, 2-(ethylamino)ethoxy, 3-(ethylamino)propoxy, 2-(N,N-dimethylamino)ethoxy, 3-(N,N-diethylamino)propoxy, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethoxy, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 2-

10 (methylpiperidino)ethoxy, 3-(methylpiperidino)propoxy, 2-(ethylpiperidino)ethoxy, 3-(ethylpiperidino)propoxy, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethoxy, 3-((2-

methoxyethyl)piperidino)propoxy, 2-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)ethoxy, 3-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)propoxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-

15 (piperidin-3-yl)ethoxy, 2-(piperidin-4-yl)ethoxy, 3-(piperidin-3-yl)propoxy, 3-(piperidin-4-yl)propoxy, 2-(piperidin-2-yl)ethoxy, 3-(piperidin-2-yl)propoxy, (1-methylpiperidin-3-

yl)methoxy, (1-methylpiperidin-4-yl)methoxy, 2-(4-hydroxypiperidino)ethoxy, 3-(4-hydroxypiperidino)propoxy, (1-cyanomethyl(piperidin-3-yl)methoxy, (1-cyanomethyl(piperidin-4-yl)methoxy, 2-(1-cyanomethyl(piperidin-3-yl)ethoxy, 2-(1-cyanomethyl(piperidin-4-yl)ethoxy,

20 (methylpiperidin-3-yl)propoxy, 3-(methylpiperidin-4-yl)propoxy, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propoxy, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(ethylpiperidin-3-yl)ethoxy, 2-(ethylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-(ethylpiperidin-3-yl)propoxy, 3-(ethylpiperidin-4-yl)propoxy, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methoxy, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methoxy, 2-

25 ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethoxy, 2-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propoxy, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propoxy, (1-(2-

methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)methoxy, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)methoxy, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)ethoxy, 2-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)propoxy, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)propoxy, 1-isopropylpiperidin-2-

30 ylmethoxy, 1-isopropylpiperidin-3-ylmethoxy, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(1-isopropylpiperidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-isopropylpiperidin-3-yl)ethoxy, 2-(1-isopropylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-(1-isopropylpiperidin-2-yl)propoxy, 3-(1-isopropylpiperidin-3-yl)propoxy, 3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy, 3-(piperidin-4-

-32-

yloxy)propoxy, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethoxy, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propoxy, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethoxy, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethoxy, 3-(piperazin-1-yl)propoxy, (pyrrolidin-2-yl)methoxy, 2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy, 3-(pyrrolidin-2-yl)propoxy, (2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methoxy, 5(R)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methoxy, (5S)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methoxy, (1,3-dioxolan-2-yl)methoxy, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy, 2-(2-methoxyethylamino)ethoxy, 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)ethoxy, 2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy, 3-(2-methoxyethylamino)propoxy, 3-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)propoxy, 3-(2-hydroxyethylamino)propoxy, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethoxy, 4-pyridylmethoxy, 2-(4-pyridyl)ethoxy, 3-(4-pyridyl)propoxy, 3-pyridylmethoxy, 2-(3-pyridyl)ethoxy, 3-(3-pyridyl)propoxy, 2-(4-pyridyloxy)ethoxy, 2-(4-pyridylamino)ethoxy, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethoxy, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethoxy, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propoxy, 2-thiomorpholinooethoxy, 3-thiomorpholinopropoxy, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethoxy, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy, 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-acetyl(piperazin-1-yl))ethoxy, 3-(4-acetyl(piperazin-1-yl))propoxy, 2-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(methylsulphonyl)propoxy, 3-(methylsulphonyl)ethoxy, 3-(ethylsulphonyl)propoxy, 3-(ethylsulphonyl)ethoxy, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(N-(3-morpholino-propyl)sulphonyl)-N-methylamino)ethoxy, 2-(N-methyl-N-4-pyridyl)amino)ethoxy, 3-(4-oxidomorpholino)propoxy, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 3-(2-morpholinoethoxy)propoxy, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethoxy, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propoxy, 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-ylmethoxy, 1-(2-pyrrolidinyl(ethyl)piperidin-4-yl)methoxy, 1-(3-pyrrolidinylpropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-piperidinyl(ethyl)piperidin-4-yl)methoxy, 1-(3-piperidinylpropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-azetidinylethyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(3-azetidinylpropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 2-(1-(2-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(3-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-33-

- pyrrolidinyl(propyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(2-piperidinyethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(3-piperidinylpropyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(2-morpholinethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(2-thiomorpholinethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(2-
- 5 azetidinyethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-(3-azetidinylpropyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 3-morpholino-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-morpholino-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-morpholino-2-hydroxypropoxy, 3-piperidino-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-piperidino-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-piperidino-2-hydroxypropoxy, 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropoxy, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-
- 10 hydroxypropoxy, (2R)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropoxy, 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropoxy, 3-(isopropylamino)-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropoxy, 3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-
- 15 (N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropoxy or (2S)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropoxy.

According to another aspect of the present invention conveniently R² represents hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁-alkyl, amino or R⁵X¹ - [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:

20 1) oxiranylC₁-alkyl or C₁-alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from fluoro, chloro and bromo, or C₂-alkyl which may be unsubstituted or substituted with one or more groups selected from hydroxy and amino;

2) C₂-alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² is as hereinbefore defined and R¹¹ represents C₁-alkyl, -NR¹²R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different are each C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl);

25 3) C₂-alkylX³R¹⁶ (wherein X³ is as hereinbefore defined and R¹⁶ represents hydrogen, C₁-alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁-alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁-alkoxy and which cyclic group

30 may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁-cyanoalkyl, C₁-alkyl, C₁-hydroxyalkyl, C₁-alkoxy, C₁-alkoxyC₁-alkyl, C₁-alkylsulphonylC₁-alkyl, C₁-alkoxycarbonyl, C₁-alkylamino, di(C₁-alkyl)amino, C₁-alkylaminoC₁-alkyl, di(C₁-alkyl)aminoC₁-alkyl, C₁-alkylaminoC₁-alkoxy, di(C₁-alkyl)aminoC₁-alkoxy and a group -

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-34-

- (-O-)(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 4) C₂₋₃alkylX⁴C₂₋₃alkylIX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ are as hereinbefore defined and R²²
- 5 represents hydrogen or C₁₋₃alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 6) C₁₋₅alkylR³⁶ (wherein R³⁶ is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group is linked to C₁₋₅alkyl through a carbon atom and which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents
- 10 selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkyloxy, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminocarbonyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoc₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoc₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group (-O-)(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic
- 15 group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl)) or C₂₋₅alkylR³⁷ (wherein R³⁷ is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, of which one is N and the other may be selected independently from O, S and N, which heterocyclic group is linked to C₂₋₅alkyl through a nitrogen atom and which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents
- 20 selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminocarbonyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoc₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoc₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group (-O-)(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic
- 25 group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 7) C₃₋₄alkenylR³⁸ (wherein R³⁸ represents R³⁶ or R³⁷ as defined hereinbefore);
- 8) C₃₋₄alkynylR³⁸ (wherein R³⁸ represents R³⁶ or R³⁷ as defined hereinbefore);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 30 10) C₁₋₅alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 11) C₃₋₅alkenylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 12) C₃₋₅alkynylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 13) C₁₋₅alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ and R²⁹ are as defined hereinbefore);

-35-

- 14) C₄-salkenyIX⁷R²⁹ (wherein X⁷ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 15) C₄-salkynylX⁸R²⁹ (wherein X⁸ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 16) C₂-salkylIX⁹C₁-salkylIR²⁹ (wherein X⁹ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 17) C₂-salkylIX⁹C₁-salkylIR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 5 18) C₂-salkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁-alkylamino, N,N-di(C₁-alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁-alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁-alkyl)aminosulphonyl;
- 19) C₂-salkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁-alkylamino, N,N-di(C₁-alkyl)amino,
- 10 aminosulphonyl, N-C₁-alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁-alkyl)aminosulphonyl;
- 20) C₂-salkenyIX⁹C₁-salkylIR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 21) C₂-salkynylIX⁹C₁-salkylIR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
- 22) C₁-salkylIR⁵⁴(C₁-salkyl)_q(X⁹)_rR⁵⁵ (wherein X⁹, q, r, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined hereinbefore);
- 15 and additionally wherein any C₁-salkyl, C₂-salkenyl or C₂-salkynyl group in R⁷X¹- may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino].

According to another aspect of the present invention advantageously R² represents hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁-alkyl, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:

- 20) 1) C₁-alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from fluoro, chloro and bromo, or C₂-salkyl which may be unsubstituted or substituted with one or more groups selected from hydroxy and amino;
- 2) C₂-salkylIX²C(O)R¹¹ (wherein X² is as hereinbefore defined and R¹¹ represents -NR¹³R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different are each C₁-alkyl or C₁-alkoxyethyl));
- 3) C₂-salkylIX³R¹⁶ (wherein X³ is as hereinbefore defined and R¹⁶ is a group selected from C₁-alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl and tetrahydropyranyl, which C₁-alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁-alkoxy and which cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl,
- 30) piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl or tetrahydropyranyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁-cyanoalkyl, C₁-alkyl, C₁-hydroxalkyl, C₁-alkoxy, C₁-alkoxyC₁-alkyl, C₁-alkylsulphonylC₁-alkyl, C₁-alkoxycarbonyl, C₁-alkylamino, di(C₁-alkyl)amino, C₁-alkylaminoC₁-alkyl, di(C₁-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-36-

- β alkyl)aminoC₁- β alkyl, C₁- β alkylaminoC₁- β alkoxy, di(C₁- β alkyl)aminoC₁- β alkoxy and a group -(-O-)_f(C₁- β alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁- β alkyl));
- 4) C₂- β alkylX⁴C₂- β alkyl|X⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ are as hereinbefore defined and R²² represents hydrogen or C₁- β alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 6) C₁- β alkylR⁵⁹ (wherein R⁵⁹ is a group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidin-1-yl, azetidinyl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dithiolan-2-yl and 1,3-dithian-2-yl, which group is linked to C₁- β alkyl through a carbon atom and which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁- β cyanooalkyl, C₁- β alkyl, C₁- β hydroxylalkyl, C₁- β alkoxy, C₁- β alkoxycarbonyl, C₁- β alkylsulphonylC₁- β alkyl, C₁- β alkoxycarbonyl, C₁- β alkylamino, di(C₁- β alkyl)amino, C₁- β alkylaminoC₁- β alkyl, di(C₁- β alkyl)aminoC₁- β alkyl, C₁- β alkylaminoC₁- β alkoxy, di(C₁- β alkyl)aminoC₁- β alkoxy and a group -(-O-)_f(C₁- β alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁- β alkyl) or C₂- β alkylR⁶⁰ (wherein R⁶⁰ is a group selected from morpholino, thiomorpholino, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl and piperidino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁- β cyanooalkyl, C₁- β alkyl, C₁- β hydroxylalkyl, C₁- β alkoxy, C₁- β alkoxycarbonyl, C₁- β alkylsulphonylC₁- β alkyl, C₁- β alkoxycarbonyl, C₁- β alkylamino, di(C₁- β alkyl)amino, C₁- β alkylaminoC₁- β alkyl, di(C₁- β alkyl)aminoC₁- β alkyl, C₁- β alkylaminoC₁- β alkoxy, di(C₁- β alkyl)aminoC₁- β alkoxy and a group -(-O-)_f(C₁- β alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁- β alkyl));
- 7) C₃- β alkenylR⁶¹ (wherein R⁶¹ represents R⁵⁹ or R⁶⁰ as defined hereinbefore);
- 8) C₃- β alkynylR⁶¹ (wherein R⁶¹ represents R⁵⁹ or R⁶⁰ as defined hereinbefore);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 10) C₁- β alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);

-37-

- 11) 1-R²⁹prop-1-en-3-yl or 1-R²⁹but-2-en-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore with the proviso that when R⁵ is 1-R²⁹prop-1-en-3-yl, R²⁹ is linked to the alkenyl group via a carbon atom);
- 12) 1-R²⁹prop-1-yn-3-yl or 1-R²⁹but-2-yn-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore with the proviso that when R⁵ is 1-R²⁹prop-1-yn-3-yl, R²⁹ is linked to the alkynyl group via a carbon atom);
- 13) C₁₋₅alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 14) 1-(R²⁹X⁷)but-2-en-4-yl (wherein X⁷ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 15) 1-(R²⁹X⁸)but-2-yn-4-yl (wherein X⁸ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 16) C₂₋₃alkyl[X⁹C₁₋₃alkyl]R²⁹ (wherein X⁹ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 17) C₂₋₃alkyl[X⁹C₁₋₃alkyl]R²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 18) C₂₋₅salkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 19) C₂₋₅salkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 20) C₂₋₄alkenyl[X⁹C₁₋₃alkyl]R²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 21) C₂₋₄alkynyl[X⁹C₁₋₃alkyl]R²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
- 22) C₁₋₃alkyl[R⁵⁴(C₁₋₃alkyl)_q(X⁹)_r]R⁵⁵ (wherein X⁹, q, r, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined hereinbefore);
- and additionally wherein any C₁₋₅alkyl, C₂₋₅salkenyl or C₂₋₅salkynyl group in R⁵X¹⁻ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino].

According to another aspect of the present invention preferably R² represents hydroxy, halogeno, nitro, trifluoromethyl, C₁₋₃alkyl, cyano, amino or R⁵X¹⁻ [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ is selected from one of the following twenty groups:

1) C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from fluoro, chloro and bromo, or C₂₋₃alkyl which may be unsubstituted or substituted with one or more groups selected from hydroxy and amino;

2) 2-(3,3-dimethylureido)ethyl, 3-(3,3-dimethylureido)propyl, 2-(3-methylureido)ethyl, 3-(3-methylureido)propyl, 2-ureidoethyl, 3-ureidopropyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)ethyl, 3-

-38-

(N,N-dimethylcarbamoyloxy)propyl, 2-(N-methylcarbamoyloxy)ethyl, 3-(N-methylcarbamoyloxy)propyl, 2-(carbamoyloxy)ethyl, 3-(carbamoyloxy)propyl, or 2-(N-methyl-N-(butoxycarbonyl)amino)ethyl;

3) C₂₋₃alkylIX³R¹⁶ (wherein X³ is as hereinbefore defined and R¹⁶ is a group selected from C₁₋₅alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, imidazolidinyl and tetrahydropyranyl which group is linked to X³ through a carbon atom and which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno and C₁₋₂alkoxy and which cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, imidazolidinyl or tetrahydropyranyl group may bear one substituent selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cyanooalkyl, C₁₋₂alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, morpholino and thiomorpholino));

4) C₂₋₃alkylIX⁴C₂₋₃alkylIX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ are as hereinbefore defined and R²² represents hydrogen or C₁₋₃alkyl);

5) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);

6) C₁₋₃alkylR⁵⁹ (wherein R⁵⁹ is a group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, imidazolidinyl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dithiolan-2-yl and 1,3-dithian-2-yl, which group is linked to C₁₋₃alkyl through a carbon atom and which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cyanooalkyl, C₁₋₂alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, morpholino and thiomorpholino)) or C₂₋₃alkylR⁶⁰ (wherein R⁶⁰ is a group selected from morpholino, thiomorpholino, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl and piperidino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cyanooalkyl, C₁₋₂alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -

-39-

- (-O-)_f(C₁₋₃alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino);
- 7) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 5 8) C₁₋₄alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 9) 1-R²⁹but-2-en-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 10) 1-R²⁹but-2-yn-4-yl (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 11) C₁₋₃alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 12) 1-(R²⁹X⁷)but-2-en-4-yl (wherein X⁷ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 10 13) 1-(R²⁹X⁸)but-2-yn-4-yl (wherein X⁸ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 14) C₂₋₃alkylIX⁹C₁₋₃alkylR²⁹ (wherein X⁹ and R²⁹ are as defined hereinbefore);
- 15) C₂₋₃alkylIX⁹C₁₋₃alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 16) C₂₋₅alkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 17) C₂₋₅salkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 20 18) C₂₋₃alkenylIX⁹C₁₋₃alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 19) C₂₋₃alkynylIX⁹C₁₋₃alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
- 20 20) C₁₋₃alkylR⁵⁴(C₁₋₃alkyl)_q(X⁹)_pR⁵⁵ (wherein X⁹, q, r, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined hereinbefore);
- 25 and additionally wherein any C₁₋₅alkyl, C₂₋₅alkenyl or C₂₋₅salkynyl group in R⁵X¹⁻ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino].

According to another aspect of the present invention more preferably R² represents hydroxy, C₁₋₃alkyl, amino or R⁵X¹⁻ [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ represents methyl, ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 30 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(N-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoylethyl, 2-(methylamino)ethyl, 3-(methylamino)propyl, 2-(ethylamino)ethyl, 3-(ethylamino)propyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-40-

dimethylamino)propyl, 2-(N,N-diethylamino)ethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 2-(N-methyl-N-methysulphonylamino)ethyl, 3-(N-methyl-N-methysulphonylamino)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 3-(methylpiperidino)propyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 3-(ethylpiperidino)propyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidino)propyl, 2-((2-methysulphonyl)ethyl)piperidino)ethyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-3-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 3-(piperidin-3-yl)propyl, 3-(piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-2-yl)ethyl, 3-(piperidin-2-yl)propyl, (1-methylpiperidin-3-yl)methyl, 10 (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-cyanomethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethyl)piperidin-4-ylmethyl, 2-(methylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(methylpiperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-(methylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(methylpiperidin-4-yl)propyl, 3-(1-cyanomethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(ethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-15 (ethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(ethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(ethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propyl, (1-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)methyl, 1-isopropylpiperidin-2-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-3-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-2-yl)ethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-1-isopropylpiperidin-2-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 3-(piperazin-1-yl)propyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, (2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(R)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5S)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-41-

methoxyethylamino)propyl, 3-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylthiazol-4-ylmethyl, 2-acetamidothiazol-4-ylmethyl, 1-methylimidazol-2-ylmethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinoethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl,

10 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(N-(1-methylimidazol-4-ylsulphonyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(N-methyl-N-4-pyridylamino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl,

15 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinooethoxy)ethyl, 3-(2-morpholinooethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-pyrrolidinyloethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-pyrrolidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-piperidinyloethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-piperidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-morpholinooethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinooethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-azetidinylmethyl)piperidin-4-ylmethyl or 1-(3-azetidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-pyrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2R)-3-pyrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2S)-3-pyrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2S)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2S)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2S)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl or (2S)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl[.]

-42-

According to another aspect of the present invention particularly R² represents C₁-alkyl, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ represents ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 5 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(N-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoylethyl, 2-(methylamino)ethyl, 3-(methylamino)propyl, 2-(ethylamino)ethyl, 3-(ethylamino)propyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 2-(N,N-diethylamino)ethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propyl, 2-10 morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 3-(methylpiperidino)propyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 3-(ethylpiperidino)propyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidino)propyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidino)propyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-15 (piperidin-3-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 3-(piperidin-3-yl)propyl, 3-(piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-2-yl)ethyl, 3-(piperidin-2-yl)propyl, (1-methylpiperidin-3-yl)methyl, (1-(1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(methylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-20 (methylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(methylpiperidin-4-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, 2-(ethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(ethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(ethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(ethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)propyl, 1-isopropylpiperidin-2-ylmethyl, 1-25 isopropylpiperidin-3-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethyl, 2-(1-isopropylpiperidin-2-yl)ethyl, 2-(1-isopropylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-isopropylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-isopropylpiperidin-2-yl)propyl, 3-(1-isopropylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-43-

(cyanomethyl)piperidin-4-yloxyethyl, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 3-(piperazin-1-yl)propyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, (2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(*R*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5*S*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-methoxyethylamino)propyl, 3-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylfuran-4-ylmethyl, 2-acetamidothiazol-4-ylmethyl, 1-methylimidazol-2-ylmethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 2-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(*N*-(1-methylimidazol-4-ylsulphonyl)-*N*-methylamino)ethyl, 2-(*N*-(3-morpholinopropylsulphonyl)-*N*-methylamino)ethyl, 2-(*N*-methyl-*N*-4-pyridyl)amino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinethoxy)ethyl, 3-(2-morpholinethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-pyrrolidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-morpholinethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-azetidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl or 1-(3-azetidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-

-44-

hydroxypropyl, 3-(1-methyl(piperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl or (2*S*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl].

According to another aspect of the present invention more particularly R² represents C₁₋₃alkyl, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ represents ethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulphonyl)ethyl, 2-(N-methylsulphonyl)ethyl, 2-sulphonyl, 2-(methylamino)ethyl, 3-(methylamino)propyl, 2-(ethylamino)ethyl, 3-(ethylamino)propyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 2-(N,N-diethylamino)ethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 3-(methylpiperidino)propyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 3-(ethylpiperidino)propyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidino)propyl, 2-((2-methylsulphonyl)piperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)piperidino)propyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-3-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 3-(piperidin-3-yl)propyl, 3-(piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-2-yl)ethyl, 3-(piperidin-2-yl)propyl, (1-methylpiperidin-3-yl)methyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(methylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(methylpiperidin-4-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(methylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(methylpiperidin-4-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, 2-(ethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(ethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(ethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(ethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-

-45-

yl)methyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)propyl, 1-isopropylpiperidin-2-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-3-ylmethyl, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-2-5 yl)ethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-2-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-
10 (piperazin-1-yl)ethyl, 3-(piperazin-1-yl)propyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, (2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(R)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5S)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-
15 methoxyethylamino)propyl, 3-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyl)oxyethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-
20 thiomorpholinoethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 2-(N-methyl-N-4-
25 pyridyl)amino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethoxyethyl, 3-(2-(4-methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinoethoxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-yl)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-
30 yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-pyrrolidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-piperidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-piperidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-azetidinylethyl)piperidin-4-ylmethyl or 1-(3-

-46-

- azetidinylpropyl)piperidin-4-ylmethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropyl, 3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl or (2*S*)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropyl].

In another aspect R² represents ethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 2-(methylsulphonyl)ethoxy, 2-(methylsulphonyl)ethoxy, 2-(ethylsulphonyl)ethoxy, 2-(ethylsulphonyl)ethoxy, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethoxy, 2-sulphamoylethoxy, 2-(methylamino)ethoxy, 3-(methylamino)propoxy, 2-(ethylamino)ethoxy, 3-(ethylamino)propoxy, 2-(N,N-dimethylamino)ethoxy, 3-(N,N-dimethylamino)propoxy, 2-(N,N-diethylamino)ethoxy, 3-(N,N-diethylamino)propoxy, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethoxy, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 2-(methylpiperidino)ethoxy, 3-(methylpiperidino)propoxy, 2-(ethylpiperidino)ethoxy, 3-(ethylpiperidino)propoxy, 2-(2-methoxyethyl)piperidino)ethoxy, 3-(2-methoxyethyl)piperidino)propoxy, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidino)ethoxy, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidino)propoxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-(piperidin-3-yl)ethoxy, 2-(piperidin-4-yl)ethoxy, 3-(piperidin-3-yl)propoxy, 3-(piperidin-4-yl)propoxy, 2-(piperidin-2-yl)ethoxy, 3-(piperidin-2-yl)propoxy, (1-methylpiperidin-3-yl)methoxy, (1-methylpiperidin-4-yl)methoxy, (1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methoxy, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methoxy, 2-(methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 2-(methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethoxy, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-(methylpiperidin-3-yl)propoxy, 3-(methylpiperidin-4-yl)propoxy, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(ethylpiperidin-3-yl)ethoxy, 2-(ethylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-(ethylpiperidin-3-yl)propoxy, 3-(ethylpiperidin-4-yl)propoxy, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methoxy, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methoxy, 2-(2-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-47-

- methoxyethyl)piperidin-3-yl)ethoxy, 2-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)propoxy, 3-((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)propoxy, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)methoxy, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)methoxy, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)ethoxy, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)ethoxy, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)propoxy, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)propoxy, 1-isopropylpiperidin-2-ylmethoxy, 1-isopropylpiperidin-3-ylmethoxy, 1-isopropylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(1-isopropylpiperidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-isopropylpiperidin-3-yl)ethoxy, 2-(1-isopropylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-(1-isopropylpiperidin-2-yl)propoxy, 3-(1-isopropylpiperidin-3-yl)propoxy, 3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(piperidin-4-yl)ethoxy, 3-(piperidin-4-yloxy)propoxy, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethoxy, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propoxy, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethoxy, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethoxy, 3-(piperazin-1-yl)propoxy, (pyrrolidin-2-yl)methoxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy, (2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methoxy, (5S)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methoxy, (1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy, 2-(2-methoxyethylamino)ethoxy, 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)ethoxy, 2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy, 3-(2-methoxyethylamino)propoxy, 3-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)propoxy, 3-(2-hydroxyethylamino)propoxy, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethoxy, 4-pyridylmethoxy, 2-(4-pyridyl)ethoxy, 3-(4-pyridyl)propoxy, 2-(4-pyridyloxy)ethoxy, 2-(4-pyridylamino)ethoxy, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethoxy, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethoxy, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propoxy, 2-thiomorpholinethoxy, 3-thiomorpholinopropoxy, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethoxy, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy, 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(methylsulphonyl)propoxy, 3-(methylsulphonyl)propoxy, 3-(ethylsulphonyl)propoxy, 3-(ethylsulphonyl)propoxy, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(N-(3-morpholinopropyl)sulphonyl)-N-methylamino)ethoxy, 2-(N-methyl-N-4-pyridyl)amino)ethoxy, 3-(4-oxidomorpholino)propoxy, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethoxy, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 3-(2-morpholinoethoxy)propoxy, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethoxy, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propoxy, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-48-

- yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yloxy, 1-(2-pyrrolidinylethyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(3-pyrrolidinylpropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-piperidinylethyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(3-piperidinylpropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-morpholinooethyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(3-morpholinopropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-thiomorpholinooethyl)piperidin-4-ylmethoxy,
 5 1-(3-thiomorpholinopropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(2-azetidinylethyl)piperidin-4-ylmethoxy, 1-(3-azetidinylpropyl)piperidin-4-ylmethoxy, 3-morpholino-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-morpholino-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-morpholino-2-hydroxypropoxy, 3-piperidino-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-piperidino-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-piperidino-2-hydroxypropoxy,
 10 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropoxy,
 15 3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropoxy, (2S)-3-(N,N-diethylamino)-2-hydroxypropoxy, 3-(isopropylamino)-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-(isopropylamino)-2-hydroxypropoxy, 3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropoxy, (2R)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropoxy or
 (2S)-3-(N,N-diisopropylamino)-2-hydroxypropoxy.

Where one of the R² substituents is R⁵X¹ - the substituent R⁵X¹ - is preferably at the 5- or 7-position of the quinoline ring, more preferably at the 7-position of the quinoline ring.

When one of the R² substituents is at the 6-position of the quinoline ring it is

- 20 preferably hydrogen, halogeno, C₁₋₃alkyl, trifluoromethyl, cyano, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkylsulphonyl or -NR³R⁴ (wherein R³ and R⁴ are as defined hereinbefore).

When one of the R² substituents is at the 6-position of the quinoline ring it is more preferably hydrogen, C₁₋₃alkoxy, cyano, trifluoromethyl, C₁₋₃alkylsulphonyl, fluoro, chloro, bromo or nitro.

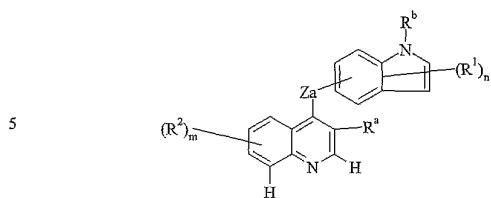
- 25 When one of the R² substituents is at the 6-position of the quinoline ring it is particularly hydrogen, methoxy or cyano, especially cyano.

In another aspect of the present invention there is provided the use of compounds of the formula Ia:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-49-

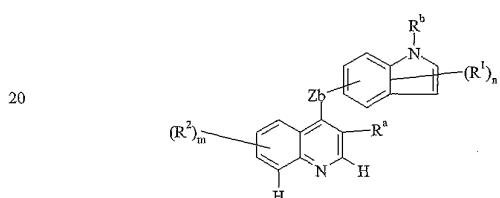


(Ia)

10 wherein

R^a, R^b, R¹, R², n and m are as defined hereinbefore and Za represents -O-, -NH- or -S-; or a salt thereof, or a prodrug thereof for example an ester or an amide, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

15 In a further aspect of the present invention there is provided the use of compounds of the formula Ib:



(Ib)

25 wherein R^a, R^b, R¹, R², n and m are as defined hereinbefore and Zb represents -O- or -NH-; or a salt thereof, or a prodrug thereof for example an ester or an amide, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

30 In a further aspect of the present invention there is provided the use of compounds of the formula Ib as defined hereinbefore, with the proviso that R² at the 7-position of the quinoline ring cannot have any value selected from hydrogen, methyl, methoxy and chloro;

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-50-

or a salt thereof, or a prodrug thereof for example an ester or an amide, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound 5 of the formula I as defined hereinbefore and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the formula I¹ as defined hereinbefore and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

10 According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the formula Ia as defined hereinbefore and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the formula Ib as defined hereinbefore and salts thereof, and prodrugs thereof for example 15 esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the formula I as defined hereinbefore with the proviso that R² at the 7-position of the quinoline ring cannot have any value selected from hydrogen, methyl, methoxy and chloro; and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably 20 esters and amides.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the formula I¹ as defined hereinbefore with the proviso that R² at the 7-position of the quinoline ring cannot have any value selected from hydrogen, methyl, methoxy and chloro; and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably 25 esters and amides.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the formula Ia as defined hereinbefore with the proviso that R² at the 7-position of the quinoline ring cannot have any value selected from hydrogen, methyl, methoxy and chloro; and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably 30 esters and amides.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the formula Ib as defined hereinbefore with the proviso that R² at the 7-position of the quinoline ring cannot have any value selected from hydrogen, methyl, methoxy and chloro;

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-51-

and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

- According to one aspect of the present invention preferred compounds are:
- 6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
5 6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy-4-(2-methylindol-5-ylamino)quinoline,
6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline,
10 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(2-methylindol-5-yloxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(2-methoxyethoxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)quinoline, and
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,1-
15 dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline,
and salts thereof.
- According to another aspect of the present invention a preferred compound is:
- 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-((4-pyridyl)methoxy)quinoline
and salts thereof.
- 20 According to one aspect of the present invention more preferred compounds are:
- 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-ylamino)quinoline,
6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
25 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-yloxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
30 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-52-

6-cyano-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 5 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline, and
 6-cyano-4-(3-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 and salts thereof.

Another more preferred compound of the invention is:

- 10 6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline
 and salts thereof.

Preferred compounds of the present invention include

- 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-ylamino)quinoline,
 6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
 15 6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-yloxy)quinoline,
 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 20 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 25 6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 30 6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline, and

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-53-

6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
and salts thereof.

Another preferred compound of the invention is:

6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(3-(4-methyl(piperazin-1-yl)propoxy)quinoline and salts
thereof.

For the avoidance of doubt it is to be understood that where in this specification a group is qualified by 'hereinbefore defined' or 'defined hereinbefore' the said group encompasses the first occurring and broadest definition as well as each and all of the preferred definitions for that group.

10 In this specification unless stated otherwise the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. An analogous convention applies to other generic terms. Unless otherwise stated the term "alkyl" advantageously refers to chains with 1-6 carbon atoms, preferably 1-4 carbon atoms. The term "alkoxy" as used herein, unless stated 15 otherwise includes "alkyl"-O- groups in which "alkyl" is as hereinbefore defined. The term "aryl" as used herein unless stated otherwise includes reference to a C₆₋₁₀ aryl group which may, if desired, carry one or more substituents selected from halogeno, alkyl, alkoxy, nitro, trifluoromethyl and cyano, (wherein alkyl and alkoxy are as hereinbefore defined). The term "aryloxy" as used herein unless otherwise stated includes "aryl"-O-groups in which "aryl" is 20 as hereinbefore defined. The term "sulphonyloxy" as used herein refers to alkylsulphonyloxy and arylsulphonyloxy groups in which "alkyl" and "aryl" are as hereinbefore defined. The term "alkanoyl" as used herein unless otherwise stated includes formyl and alkylC=O groups in which "alkyl" is as defined hereinbefore, for example C₂alkanoyl is ethanoyl and refers to CH₃C=O, C₁alkanoyl is formyl and refers to CHO. In this specification unless stated 25 otherwise the term "alkenyl" includes both straight and branched chain alkenyl groups but references to individual alkenyl groups such as 2-but enyl are specific for the straight chain version only. Unless otherwise stated the term "alkenyl" advantageously refers to chains with 2-5 carbon atoms, preferably 3-4 carbon atoms. In this specification unless stated otherwise the term "alkynyl" includes both straight and branched chain alkynyl groups but references to 30 individual alkynyl groups such as 2-butynyl are specific for the straight chain version only. Unless otherwise stated the term "alkynyl" advantageously refers to chains with 2-5 carbon atoms, preferably 3-4 carbon atoms. Unless stated otherwise the term "haloalkyl" refers to an

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-54-

alkyl group as defined hereinbefore which bears one or more halogeno groups, such as for example trifluoromethyl.

For the avoidance of any doubt, where R² has a value of substituted or unsubstituted C₁₋₅alkyl, R² has been selected from C₁₋₃alkyl or from a group R³X¹ wherein X¹ is a direct bond or -CH₂- and R⁵ is C₁₋₅alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino.

Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula I or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which inhibits VEGF receptor tyrosine kinase activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilised within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms and it is to be understood that the specification encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein.

It will be appreciated that compounds of the formula I or a salt thereof may possess an asymmetric carbon atom. Such an asymmetric carbon atom is also involved in the tautomerism described above, and it is to be understood that the present invention encompasses any chiral form (including both pure enantiomers, scalemic and racemic mixtures) as well as any tautomeric form which inhibits VEGF receptor tyrosine kinase activity, and is not to be limited merely to any one tautomeric form or chiral form utilised within the formulae drawings. It is to be understood that the invention encompasses all optical and diastereomers which inhibit VEGF receptor tyrosine kinase activity. It is further to be understood that in the names of chiral compounds (R,S) denotes any scalemic or racemic mixture while (R) and (S) denote the enantiomers. In the absence of (R,S), (R) or (S) in the name it is to be understood that the name refers to any scalemic or racemic mixture, wherein a scalemic mixture contains R and S enantiomers in any relative proportions and a racemic mixture contains R and S enantiomers in the ration 50:50.

It is also to be understood that certain compounds of the formula I and salts thereof can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which inhibit VEGF receptor tyrosine kinase activity.

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-55-

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when X¹ is, for example, a group of formula -NR⁶C(O)-, it is the nitrogen atom bearing the R⁶ group which is attached to the quinoline ring and the carbonyl (C(O)) group is attached to R⁵, whereas when X¹ is, for example, a group of formula -C(O)NR⁷-, it is the carbonyl group which is attached to the 5 quinoline ring and the nitrogen atom bearing the R⁷ group is attached to R⁵. A similar convention applies to the other two atom X¹ linking groups such as -NR⁹SO₂- and -SO₂NR⁸-.

When X¹ is -NR¹⁰- it is the nitrogen atom bearing the R¹⁰ group which is linked to the quinoline ring and to R⁵. An analogous convention applies to other groups. It is further to be understood that when X¹ represents -NR¹⁰- and R¹⁰ is C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl it is the C₂₋₃alkyl 10 moiety which is linked to the nitrogen atom of X¹ and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that in a compound of the formula I when R⁵ is, for example, a group of formula C₁₋₃alkylX⁹C₁₋₃alkylR²⁹, it is the terminal C₁₋₃alkyl moiety which is linked to X¹, similarly when R⁵ is, for example, a group of 15 formula C₂₋₅alkenylR²⁹ it is the C₂₋₅alkenyl moiety which is linked to X¹ and an analogous convention applies to other groups. When R⁵ is a group 1-R²⁹prop-1-en-3-yl it is the first carbon to which the group R²⁹ is attached and it is the third carbon which is linked to X¹ and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that in a compound of the formula I when R⁵ is, for example, R²⁸ and R²⁸ is a pyrrolidinyl ring which bears a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_gringD, it is the -O- or C₁₋₄alkyl which is linked to the pyrrolidinyl ring, unless f and g are both 0 when it is ring D which is linked to the pyrrolidinyl ring and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R²⁹ carries a C₁₋₄aminoalkyl substituent it is the C₁₋₄alkyl moiety which is attached to R²⁹ whereas when R²⁹ carries a C₁₋₄alkylamino substituent it is the amino moiety which is attached to R²⁹ and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R²⁸ carries a C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl substituent it is the C₁₋₄alkyl moiety which is attached to R²⁸ and an 30 analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R¹ is -C₁₋₃alkyl(ring B) it is the alkyl chain which is linked to the indole group and ring B is attached to the alkyl chain and an analogous convention applies to other groups.

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-56-

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R^b is C₂-alkenylaminoC₁-alkyl, it is the C₁-alkyl group which is linked to the nitrogen atom of the 5-membered ring and an analogous convention applies to other groups.

The present invention relates to the compounds of formula I as hereinbefore defined as well as to the salts thereof. Salts for use in pharmaceutical compositions will be pharmaceutically acceptable salts, but other salts may be useful in the production of the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically acceptable salts of the invention may, for example, include acid addition salts of the compounds of formula I as hereinbefore defined which are sufficiently basic to form such salts. Such acid addition salts include for example salts with inorganic or organic acids affording pharmaceutically acceptable anions such as with hydrogen halides (especially hydrochloric or hydrobromic acid of which hydrochloric acid is particularly preferred) or with sulphuric or phosphoric acid, or with trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition where the compounds of formula I are sufficiently acidic, pharmaceutically acceptable salts may be formed with an inorganic or organic base which affords a pharmaceutically acceptable cation. Such salts with inorganic or organic bases include for example an alkali metal salt, such as a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

A compound of the formula I, or salt thereof, and other compounds of the invention (as herein defined) may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Such processes include, for example, those illustrated in International Patent Application Publication No. WO 98/13350 and in International Patent Application Publication No. WO 00/47212 (Application No. PCT/GB00/00373). Such processes also include, for example, solid phase synthesis. Such processes, are provided as a further feature of the invention and are as described hereinafter. Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting Examples. Alternatively necessary starting materials are obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of an organic chemist.

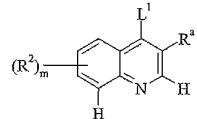
Thus, the following processes (a) to (f) and (i) to (vi) constitute further features of the present invention.

-57-

Synthesis of Compounds of Formula I

- (a) Compounds of the formula I and salts thereof may be prepared by the reaction of a compound of the formula III:

5

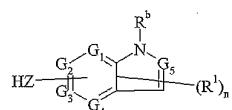


10

(III)

(wherein R^a, R² and m are as defined hereinbefore and L¹ is a displaceable moiety), with a compound of the formula IV:

15



20

(IV)

(wherein R^b, R¹, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, Z and n are as defined hereinbefore) to obtain compounds of the formula I and salts thereof. A convenient displaceable moiety L¹ is, for example, a halogeno, alkoxy (preferably C₁-alkoxy), aryloxy, alkylsulphonyl, arylsulphonyl, 25 alkoxyalkylsulphonyl or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methoxy, phenoxy, methylsulphonyl, 2-methoxyethylsulphonyl, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

The reaction is advantageously effected in the presence of a base. When Z is -O-, such a base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, 30 collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, tetramethylguanidine or for example, an alkali metal or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide.

-58-

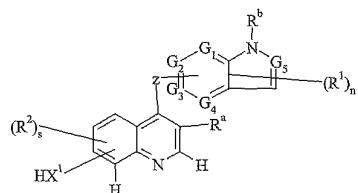
Alternatively such a base is, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride, or an alkali metal or alkaline earth metal amide, for example sodium amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium amide or potassium bis(trimethylsilyl)amide. The reaction is preferably effected in the presence of an inert solvent or diluent, for example an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic hydrocarbon solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide. The reaction is conveniently effected at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C, preferably in the range 20 to 100°C.

When Z is -NH- the reaction is advantageously effected in the presence of either an acid or a base. Such an acid is for example, an anhydrous inorganic acid such as hydrochloric acid, in the presence of a protic solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, 2-propanol, 2-pentanol.

When it is desired to obtain the acid salt, the free base may be treated with an acid such as a hydrogen halide, for example hydrogen chloride, sulphuric acid, a sulphonate acid, for example methane sulphonate acid, or a carboxylic acid, for example acetic or citric acid, using a conventional procedure.

(b) Production of those compounds of formula I and salts thereof wherein at least one R² is R⁵X¹ wherein R⁵ is as defined hereinbefore and X¹ is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R¹⁰ independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) can be achieved by the reaction, conveniently in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) of a compound of the formula V:

25



30

(V)

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

⁻⁵⁹⁻

(wherein R^a, R^b, Z, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, R¹, R² and n are as hereinbefore defined and X¹ is as hereinbefore defined in this section and s is an integer from 0 to 2) with a compound of formula VI:

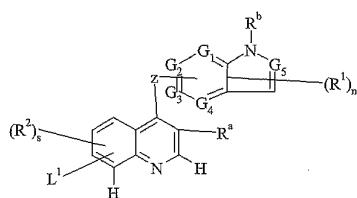
5

R⁵-L¹ (VI)

(wherein R⁵ and L¹ are as hereinbefore defined), L¹ is a displaceable moiety for example a halogeno or sulphonyloxy group such as a bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group, or L¹ may be generated in situ from an alcohol under standard Mitsunobu conditions ("Organic Reactions", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol 42, chapter 2, David L Hughes). The reaction is preferably effected in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), advantageously at a temperature in the range, for example 10 to 150°C, conveniently at about 50°C.

10 15 (c) Compounds of the formula I and salts thereof wherein at least one R² is R⁵X¹ wherein R⁵ is as defined hereinbefore and X¹ is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R¹⁰ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyC₂-alkyl) may be prepared by the reaction of a compound of the formula VII:

20



25

(VII)

with a compound of the formula VIII:

30

R⁵-X¹-H (VIII)

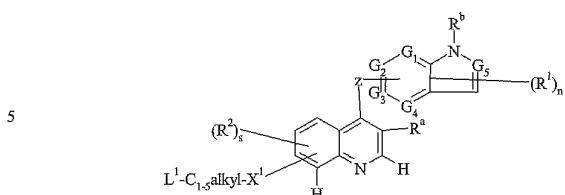
(wherein L¹, R^a, R^b, R¹, R², R⁵, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, Z, n and s are all as hereinbefore defined and X¹ is as hereinbefore defined in this section). The reaction may conveniently be effected

-60-

in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), advantageously at a temperature in the range, for example 10 to 150°C, conveniently at about 100°C.

- (d) Compounds of the formula I and salts thereof wherein at least one R² is R⁵X¹ wherein
 5 X¹ is as defined hereinbefore and R⁵ is C₁₋₅alkylR⁶², wherein R⁶² is selected from one of the following nine groups:
- 1) X¹⁰C₁₋₃alkyl (wherein X¹⁰ represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁶³C(O)- or -NR⁶⁴SO₂- (wherein R⁶³ and R⁶⁴ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
 - 10 2) NR⁶⁵R⁶⁶ (wherein R⁶⁵ and R⁶⁶ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
 - 3) X¹¹C₁₋₃alkylX⁵R²² (wherein X¹¹ represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁶⁷C(O)-, -NR⁶⁸SO₂- or -NR⁶⁹- (wherein R⁶⁷, R⁶⁸, and R⁶⁹ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and X⁵ and R²² are as defined hereinbefore);
 - 15 4) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
 - 5) X¹²R²⁹ (wherein X¹² represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷⁰C(O)-, -NR⁷¹SO₂-, or -NR⁷²- (wherein R⁷⁰, R⁷¹, and R⁷² which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore); and
 - 6) X¹³C₁₋₃alkylR²⁹ (wherein X¹³ represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷³C(O)-, -NR⁷⁴SO₂- or -NR⁷⁵- (wherein R⁷³, R⁷⁴ and R⁷⁵ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
 - 20 7) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
 - 8) X¹³C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X¹³ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
 - 9) R⁵⁴(C₁₋₄alkyl)_q(X⁹)_pR⁵⁵ (wherein q, r, X⁹, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined hereinbefore);
- 25 may be prepared by reacting a compound of the formula IX:

-61-



10

(wherein L¹, X¹, R^a, R^b, R¹, R², G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, Z, n and s are as hereinbefore defined)
with a compound of the formula X:



15 (wherein R⁶² is as defined hereinbefore) to give a compound of the formula I or salt thereof.
The reaction may conveniently be effected in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), and at a temperature in the range, for example 0 to 150°C,
conveniently at about 50°C.

20 Processes (a) and (b) are preferred over processes (c) and (d).

Process (a) is preferred over processes (b), (c) and (d).

(e) The production of those compounds of the formula I and salts thereof wherein one or more of the substituents (R²)_m is represented by -NR⁷⁶R⁷⁷, where one (and the other is hydrogen) or both of R⁷⁶ and R⁷⁷ are C₁₋₃alkyl, may be effected by the reaction of compounds 25 of formula I wherein the substituent (R²)_m is an amino group and an alkylating agent, preferably in the presence of a base as defined hereinbefore. Such alkylating agents are C₁₋₃alkyl moieties bearing a displaceable moiety as defined hereinbefore such as C₁₋₃alkyl halides for example C₁₋₃alkyl chloride, bromide or iodide. The reaction is preferably effected in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)) and at a 30 temperature in the range, for example, 10 to 100°C, conveniently at about ambient temperature. The production of compounds of formula I and salts thereof wherein one or more of the substituents R² is an amino group may be effected by the reduction of a

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

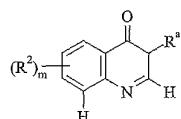
-62-

corresponding compound of formula I wherein the substituent(s) at the corresponding position(s) of the quinoline group is/are a nitro group(s). The reduction of the nitro group(s) may conveniently be effected by any of the procedures known for such a transformation. The reduction may be carried out, for example, by the hydrogenation of a solution of the nitro compound in the presence of an inert solvent or diluent as defined hereinbefore in the presence of a metal effective to catalyse hydrogenation reactions such as palladium or platinum. A further reducing agent is, for example, an activated metal such as activated iron (produced for example by washing iron powder with a dilute solution of an acid such as hydrochloric acid). Thus, for example, the reduction may be effected by heating the nitro compound and the activated metal in the presence of a solvent or diluent such as a mixture of water and alcohol, for example methanol or ethanol, to a temperature in the range, for example 50 to 150°C, conveniently at about 70°C. The production of a compound of formula I and salts thereof wherein the substituent(s) at the corresponding position(s) of the quinoline group is/are a nitro group(s) may be effected by the processes described hereinbefore and hereinafter in processes (a-d) and (i-v) using a compound selected from the compounds of the formulae (I-XX) in which the substituent(s) at the corresponding position(s) of the quinoline group is/are a nitro group(s).

(f) Compounds of the formula I and salts thereof wherein X¹ is -SO- or -SO₂- may be prepared by oxidation from the corresponding compound in which X¹ is -S- or -SO- (when X¹ is -SO₂- is required in the final product). Conventional oxidation conditions and reagents for such reactions are well known to the skilled chemist.

Synthesis of Intermediates

(i) The compounds of formula III and salts thereof in which L¹ is halogeno may for example be prepared by halogenating a compound of the formula XI:



25

(XI)

wherein R¹, R² and m are as hereinbefore defined).

Convenient halogenating agents include inorganic acid halides, for example thionyl chloride, phosphorus(III)chloride, phosphorus(V)oxygenchloride and phosphorus(V)chloride.

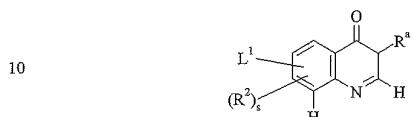
WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-63-

The halogenation reaction may be effected in the presence of an inert solvent or diluent such as for example a halogenated solvent such as methylene chloride, trichloromethane or carbon tetrachloride, or an aromatic hydrocarbon solvent such as benzene or toluene, or the reaction may be effected without the presence of a solvent. The reaction is conveniently effected at a 5 temperature in the range, for example 10 to 150°C, preferably in the range 40 to 100°C.

The compounds of formula XI and salts thereof may, for example, be prepared by reacting a compound of the formula XII:

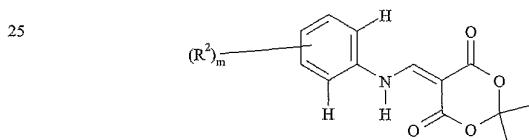


(XII)

15

(wherein R^a, R², s and L¹ are as hereinbefore defined) with a compound of the formula VIII as hereinbefore defined. The reaction may conveniently be effected in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), advantageously at a temperature in the range, 20 for example 10 to 150°C, conveniently at about 100°C.

Compounds of formula XI and salts thereof may also be prepared by cyclising a compound of the formula XIII:



(XIII)

30

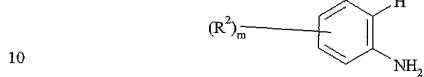
WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-64-

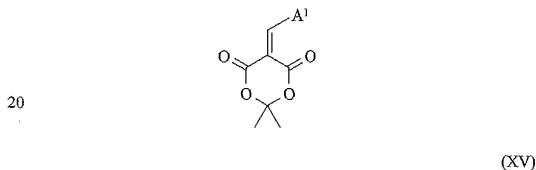
(wherein R² and m are as hereinbefore defined,) whereby to form a compound of formula XI or salt thereof. The cyclisation may be effected by heating a compound of the formula XIII in the presence of an inert solvent or diluent such as an ether, for example diphenyl ether, at an elevated temperature, preferably in the range 200 to 300°C.

5 Compounds of formula XIII may for example be prepared by reacting a compound of the formula XIV:



(XIV)

15 with a compound of the formula XV:



(XV)

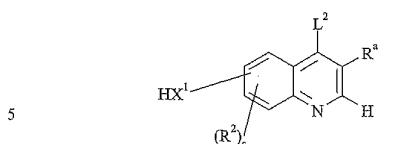
(wherein R² and m are as hereinbefore defined and A¹ is an alkoxy (preferably C₁₋₄alkoxy) group). The reaction may conveniently be effected in the presence of an alcohol as solvent, such as ethanol and advantageously at a temperature in the range for example 20 to 100°C, preferably in the range 50 to 100°C.

The compounds of formula III and salts thereof wherein at least one R² is R⁵X¹ and wherein X¹ is -O-, -S-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- or -NR¹⁰- (wherein R⁷, R⁸ and R¹⁰ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), may also be prepared for example by reacting a compound of the formula XVI:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-65-



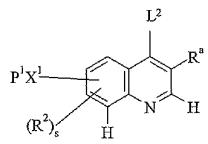
(XVI)

(wherein R^a, R² and s are as hereinbefore defined, X¹ is as hereinbefore defined in this section
10 and L² represents a displaceable protecting moiety) with a compound of the formula VI as
hereinbefore defined, whereby to obtain a compound of formula III in which L¹ is represented
by L².

A compound of formula XVI is conveniently used in which L² represents a chloro
group or a phenoxy group which may if desired carry up to 5 substituents, preferably up to 2
15 substituents, selected from halogeno, nitro and cyano. The reaction may be conveniently
effected under conditions as described for process (b) hereinbefore.

The compounds of formula XVI and salts thereof may for example be prepared by
deprotecting a compound of the formula XVII:

20



(XVII)

(wherein R^a, R², s and L² are as hereinbefore defined, P¹ is a protecting group and X¹ is as
25 hereinbefore defined in the section describing compounds of the formula XVI). The choice of
protecting group P¹ is within the standard knowledge of an organic chemist, for example those
included in standard texts such as "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene and
R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991, including N-sulphonyl derivatives (for example, p-

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-66-

toluenesulphonyl), carbamates (for example, t-butyl carbonyl), N-alkyl derivatives (for example, 2-chloroethyl, benzyl) and amino acetal derivatives (for example benzyloxymethyl). The removal of such a protecting group may be effected by any of the procedures known for such a transformation, including those reaction conditions indicated in standard texts such as 5 that indicated hereinbefore, or by a related procedure. Deprotection may be effected by techniques well known in the literature, for example where P¹ represents a benzyl group deprotection may be effected by hydrogenolysis or by treatment with trifluoroacetic acid.

One compound of formula III may if desired be converted into another compound of formula III in which the moiety L¹ is different. Thus for example a compound of formula III 10 in which L¹ is other than halogeno, for example optionally substituted phenoxy, may be converted to a compound of formula III in which L¹ is halogeno by hydrolysis of a compound of formula III (in which L¹ is other than halogeno) to yield a compound of formula XI as hereinbefore defined, followed by introduction of halide to the compound of formula XI, thus obtained as hereinbefore defined, to yield a compound of formula III in which L¹ represents 15 halogen.

(ii) Compounds of formula IV may be prepared by any of the methods known in the art, such as for example those described in "Indoles Part I", "Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd and "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, edited by W. J. Houlihan. Compounds of formula IV may be prepared by methods given in the Examples hereinafter.

20 Compounds of formula IV may be prepared by any of the processes described in International Patent Application Publication No. WO 00/47212, the entire content of which is included herein by reference, with particular reference to the processes described in WO 00/47212 in Examples 48, 182 237, 242, 250 and 291 therein.

For example the azaindole 2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ol, may be prepared

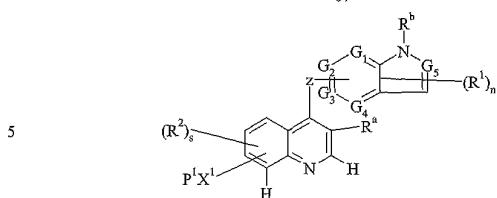
25 according to the method described in Reference Example 1 hereinafter.

(iii) Compounds of formula V as hereinbefore defined and salts thereof may be made by deprotecting the compound of formula XVII:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-67-



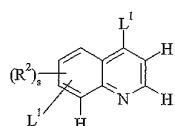
10

(wherein Z, R^a, R^b, R¹, R², G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, P¹, n and s are as hereinbefore defined and X¹ is as hereinbefore defined in the section describing compounds of the formula V) by a process for example as described in (i) above.

Compounds of the formula XVIII and salts thereof may be made by reacting
15 compounds of the formulae XVII and IV as hereinbefore defined, under the conditions described in (a) hereinbefore, to give a compound of the formula XVIII or salt thereof.
(iv) Compounds of the formula VII and salts thereof may be made by reacting a compound of the formula XIX:

20

25



(wherein R², s and each L¹ are as hereinbefore defined and the L¹ in the 4-position and the other L¹ in a further position on the quinoline ring may be the same or different) with a
30 compound of the formula IV as hereinbefore defined, the reaction for example being effected by a process as described in (a) above.

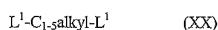
WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-68-

(v) Compounds of formula IX as defined hereinbefore and salts thereof may for example be made by the reaction of compounds of formula V as defined hereinbefore with compounds of the formula XX:

5



(wherein L^1 is as hereinbefore defined) to give compounds of formula IX or salts thereof. The reaction may be effected for example by a process as described in (b) above.

(vi) Intermediate compounds wherein X^1 is $-\text{SO}_2-$ may be prepared by oxidation 10 from the corresponding compound in which X^1 is $-\text{S}-$ or $-\text{SO}-$ (when X^1 is $-\text{SO}_2-$ is required in the final product). Conventional oxidation conditions and reagents for such reactions are well known to the skilled chemist.

When a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula I is required, it may be obtained, for example, by reaction of said compound with, for example, an acid 15 using a conventional procedure, the acid having a pharmaceutically acceptable anion.

Many of the intermediates defined herein, for example, those of the formulae IV, V, VII, IX and XVIII are novel and these are provided as a further feature of the invention. The preparation of these compounds is as described herein and/or is by methods well known to persons skilled in the art of organic chemistry.

20 The identification of compounds which potently inhibit the tyrosine kinase activity associated with VEGF receptors such as Flt and/or KDR and which inhibit angiogenesis and/or increased vascular permeability is desirable and is the subject of the present invention. These properties may be assessed, for example, using one or more of the procedures set out below:

25 **(a) In Vitro Receptor Tyrosine Kinase Inhibition Test**

This assay determines the ability of a test compound to inhibit tyrosine kinase activity. DNA encoding VEGF, FGF or EGF receptor cytoplasmic domains may be obtained by total gene synthesis (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) or by cloning. These may then be expressed in a suitable expression system to obtain polypeptide 30 with tyrosine kinase activity. For example VEGF, FGF and EGF receptor cytoplasmic domains, which were obtained by expression of recombinant protein in insect cells, were found to display intrinsic tyrosine kinase activity. In the case of the VEGF receptor Flt (Genbank accession number X51602), a 1.7kb DNA fragment encoding most of the

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-69-

cytoplasmic domain, commencing with methionine 783 and including the termination codon, described by Shibuya et al (Oncogene, 1990, 5: 519-524), was isolated from cDNA and cloned into a baculovirus transplacement vector (for example pAcYM1 (see The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King and R. D. Possee, Chapman and Hall, 1992) or pAc360 or pBlueBacHis (available from Invitrogen Corporation)). This recombinant construct was co-transfected into insect cells (for example Spodoptera frugiperda 21(Sf21)) with viral DNA (eg Pharmingen BaculoGold) to prepare recombinant baculovirus. (Details of the methods for the assembly of recombinant DNA molecules and the preparation and use of recombinant baculovirus can be found in standard texts for example Sambrook et al, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York). For other tyrosine kinases for use in assays, cytoplasmic fragments starting from methionine 806 (KDR, Genbank accession number L04947), methionine 668 (EGF receptor, Genbank accession number X00588) and methionine 399 (FGF R1 receptor, Genbank accession number X51803) may be cloned and expressed in a similar manner.

For expression of cFlt tyrosine kinase activity, Sf21 cells were infected with plaque-pure cFlt recombinant virus at a multiplicity of infection of 3 and harvested 48 hours later. Harvested cells were washed with ice cold phosphate buffered saline solution (PBS) (10mM sodium phosphate pH7.4, 138mM sodium chloride, 2.7mM potassium chloride) then resuspended in ice cold HNTG/PMSF (20mM Hepes pH7.5, 150mM sodium chloride, 10% v/v glycerol, 1% v/v Triton X100, 1.5mM magnesium chloride, 1mM ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA), 1mM PMSF (phenylmethylsulphonyl fluoride); the PMSF is added just before use from a freshly-prepared 100mM solution in methanol) using 1ml HNTG/PMSF per 10 million cells. The suspension was centrifuged for 10 minutes at 13,000 rpm at 4°C, the supernatant (enzyme stock) was removed and stored in aliquots at -70°C. Each new batch of stock enzyme was titrated in the assay by dilution with enzyme diluent (100mM Hepes pH 7.4, 0.2mM sodium orthovanadate, 0.1% v/v Triton X100, 0.2mM dithiothreitol). For a typical batch, stock enzyme is diluted 1 in 2000 with enzyme diluent and 50µl of dilute enzyme is used for each assay well.

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-70-

A stock of substrate solution was prepared from a random copolymer containing tyrosine, for example Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), stored as 1 mg/ml stock in PBS at -20°C and diluted 1 in 500 with PBS for plate coating.

On the day before the assay 100 μ l of diluted substrate solution was dispensed into 5 all wells of assay plates (Nunc maxisorp 96-well immunoplates) which were sealed and left overnight at 4°C.

On the day of the assay the substrate solution was discarded and the assay plate wells were washed once with PBST (PBS containing 0.05% v/v Tween 20) and once with 50mM Hepes pH7.4.

10 Test compounds were diluted with 10% dimethylsulphoxide (DMSO) and 25 μ l of diluted compound was transferred to wells in the washed assay plates. "Total" control wells contained 10% DMSO instead of compound. Twenty five microlitres of 40mM manganese(II)chloride containing 8 μ M adenosine-5'-triphosphate (ATP) was added to all test wells except "blank" control wells which contained manganese(II)chloride without ATP. To 15 start the reactions 50 μ l of freshly diluted enzyme was added to each well and the plates were incubated at room temperature for 20 minutes. The liquid was then discarded and the wells were washed twice with PBST. One hundred microlitres of mouse IgG anti-phosphotyrosine antibody (Upstate Biotechnology Inc. product 05-321), diluted 1 in 6000 with PBST containing 0.5% w/v bovine serum albumin (BSA), was added to each well and the plates 20 were incubated for 1 hour at room temperature before discarding the liquid and washing the wells twice with PBST. One hundred microlitres of horse radish peroxidase (HRP)-linked sheep anti-mouse Ig antibody (Amersham product NXA 931), diluted 1 in 500 with PBST containing 0.5% w/v BSA, was added and the plates were incubated for 1 hour at room temperature before discarding the liquid and washing the wells twice with PBST. One 25 hundred microlitres of 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) solution, freshly prepared using one 50mg ABTS tablet (Boehringer 1204 521) in 50ml freshly prepared 50mM phosphate-citrate buffer pH5.0 + 0.03% sodium perborate (made with 1 phosphate citrate buffer with sodium perborate (PCSB) capsule (Sigma P4922) per 100ml distilled water), was added to each well. Plates were then incubated for 20-60 minutes at 30 room temperature until the optical density value of the "total" control wells, measured at 405nm using a plate reading spectrophotometer, was approximately 1.0. "Blank" (no ATP)

-71-

and "total" (no compound) control values were used to determine the dilution range of test compound which gave 50% inhibition of enzyme activity.

(b) In Vitro HUVEC Proliferation Assay

5 This assay determines the ability of a test compound to inhibit the growth factor-stimulated proliferation of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).

HUVEC cells were isolated in MCDB 131 (Gibco BRL) + 7.5% v/v foetal calf serum (FCS) and were plated out (at passage 2 to 8), in MCDB 131 + 2% v/v FCS + 3µg/ml heparin + 1µg/ml hydrocortisone, at a concentration of 1000 cells/well in 96 well plates.

10 After a minimum of 4 hours they were dosed with the appropriate growth factor (i.e. VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml or b-FGF 0.3ng/ml) and compound. The cultures were then incubated for 4 days at 37°C with 7.5% CO₂. On day 4 the cultures were pulsed with 1µCi/well of tritiated-thymidine (Amersham product TRA 61) and incubated for 4 hours. The cells were harvested using a 96-well plate harvester (Tomtek) and then assayed for incorporation of

15 tritium with a Beta plate counter. Incorporation of radioactivity into cells, expressed as cpm, was used to measure inhibition of growth factor-stimulated cell proliferation by compounds.

(c) In Vivo Solid Tumour Disease Model

This test measures the capacity of compounds to inhibit solid tumour growth.

20 CaLu-6 tumour xenografts were established in the flank of female athymic Swiss *nu/nu* mice, by subcutaneous injection of 1x10⁶ CaLu-6 cells/mouse in 100µl of a 50% (v/v) solution of Matrigel in serum free culture medium. Ten days after cellular implant, mice were allocated to groups of 8-10, so as to achieve comparable group mean volumes. Tumours were measured using vernier calipers and volumes were calculated as: $(l \times w) \times \sqrt[3]{(l \times w) \times (\pi/6)}$,

25 where *l* is the longest diameter and *w* the diameter perpendicular to the longest. Test compounds were administered orally once daily for a minimum of 21 days, and control animals received compound diluent. Tumours were measured twice weekly. The level of growth inhibition was calculated by comparison of the mean tumour volume of the control group versus the treatment group using a Student T test and/or a Mann-Whitney Rank Sum

30 Test. The inhibitory effect of compound treatment was considered significant when p<0.05.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula I as defined hereinbefore or a

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-72-

pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, 5 intravascular or infusion) for example as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration for example as an ointment or cream or for rectal administration for example as a suppository. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

The compositions of the present invention are advantageously presented in unit 10 dosage form. The compound will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000mg per square metre body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100mg/kg. A unit dose in the range, for example, 1-100mg/kg, preferably 1-50mg/kg is envisaged and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250mg of active 15 ingredient.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have found that compounds of the present invention inhibit VEGF receptor 20 tyrosine kinase activity and are therefore of interest for their antiangiogenic effects and/or their ability to cause a reduction in vascular permeability.

A further feature of the present invention is a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament, conveniently a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament for 25 producing an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability 30 reducing effect in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further feature of the invention there is provided a method for producing an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-73-

said animal an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, 5 the route of administration and the severity of the illness being treated. Preferably a daily dose in the range of 1-50mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

- 10 The antiangiogenic and/or vascular permeability reducing treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. In the field of medical oncology it is normal practice 15 to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such conjoint treatment in addition to the antiangiogenic and/or vascular permeability reducing treatment defined hereinbefore may be: surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may cover three main categories of therapeutic agent:
- 20 (i) other antiangiogenic agents that work by different mechanisms from those defined hereinbefore (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha\beta 3$ function, angiostatin, razoxin, thalidomide), and including vascular targeting agents (for example combretastatin phosphate and the vascular damaging agents described in International Patent Application Publication No. WO 99/02166 the entire disclosure of which document is incorporated herein by reference, (for example N-acetylcolchinol-O-phosphate) and in International Patent Application Publication No. WO 00/40529 the entire disclosure of which document is incorporated herein by reference);
- 25 (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, iodoxyfene), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogens, antiandrogens (for example flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and 30 antagonists (for example goserelin acetate, luprolide), inhibitors of testosterone 5α -

-74-

- dihydroreductase (for example finasteride), anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example platelet derived growth factor and hepatocyte growth factor such inhibitors include
- 5 growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors); and
- (iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as antimetabolites (for example antifolates like methotrexate, fluoropyrimidines like 5-fluorouracil, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside);
- 10 antitumour antibiotics (for example anthracyclines like doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotapec); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine and taxoids like taxol, taxotere);
- 15 topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan, and also irinotecan); also enzymes (for example asparaginase); and thymidylate synthase inhibitors (for example raltitrexed); and additional types of chemotherapeutic agent include:
- (iv) biological response modifiers (for example interferon); and
- 20 (v) antibodies (for example edrecolomab).

For example such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of a compound of formula I as defined hereinbefore, and a vascular targeting agent described in WO 99/02166 such as N-acetylcolchinol-O-phosphate (Example 1 of WO 99/02166).

- 25 As stated above the compounds defined in the present invention are of interest for their antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effects. Such compounds of the invention are expected to be useful in a wide range of disease states including cancer, diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation,
- 30 excessive scar formation and adhesions, lymphoedema, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding and ocular diseases with retinal vessel proliferation. In particular such compounds of the invention are expected to slow advantageously the growth of primary and recurrent solid tumours of, for example, the colon, breast, prostate, lungs and skin. More particularly such

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-75-

compounds of the invention are expected to inhibit the growth of those primary and recurrent solid tumours which are associated with VEGF, especially those tumours which are significantly dependent on VEGF for their growth and spread, including for example, certain tumours of the colon, breast, prostate, lung, vulva and skin.

5 In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of in vitro and in vivo test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of VEGF receptor tyrosine kinase activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

10 It is to be understood that where the term "ether" is used anywhere in this specification it refers to diethyl ether.

The invention will now be illustrated in the following non-limiting Examples in which, unless otherwise stated:-

- (i) evaporation were carried out by rotary evaporation in vacuo and work-up
- 15 procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration;
- (ii) operations were carried out at ambient temperature, that is in the range 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon;
- (iii) column chromatography (by the flash procedure) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or Merck 20 Lichroprep RP-18 (Art. 9303) reversed-phase silica obtained from E. Merck, Darmstadt, Germany;
- (iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;
- 25 (v) melting points are uncorrected and were determined using a Mettler SP62 automatic melting point apparatus, an oil-bath apparatus or a Kofler hot plate apparatus.
- (vi) the structures of the end-products of the formula I were confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) and mass spectral techniques; proton magnetic resonance chemical shift values were measured on the delta scale and peak multiplicities are shown as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad; q, quartet, quin, 30 quintet;

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-76-

(vii) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatography (TLC), high-performance liquid chromatography (HPLC), infra-red (IR) or NMR analysis;

(viii) HPLC were run under 2 different conditions:

- 5 1) on a TSK Gel super ODS 2 μ M 4.6mm x 5cm column, eluting with a gradient of methanol in water (containing 1% acetic acid) 20 to 100% in 5 minutes. Flow rate 1.4 ml/minute.
Detection: U.V. at 254 nm and light scattering detections;

- 2) on a TSK Gel super ODS 2 μ M 4.6mm x 5cm column, eluting with a gradient of methanol in water (containing 1% acetic acid) 0 to 100% in 7 minutes. Flow rate 1.4 ml/minute.

10 Detection: U.V. at 254 nm and light scattering detections.

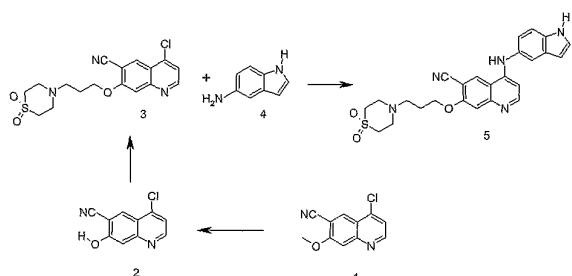
(ix) petroleum ether refers to that fraction boiling between 40-60°C

(x) the following abbreviations have been used:-

	DMF <u>N,N</u> -dimethylformamide
15	DMSO dimethylsulphoxide
	TFA trifluoroacetic acid
	NMP 1-methyl-2-pyrrolidinone
	THF tetrahydrofuran
	HMDS 1,1,1,3,3-hexamethyldisilazane.
20	HPLC RT HPLC retention time
	DEAD diethyl azodicarboxylate
	DMA dimethylacetamide
	DMAP 4-dimethylaminopyridine

25

30

Example 1

A solution of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline (80 mg, 0.21 mmol) and 5-aminoundole (33 mg, 0.25 mmol) in 2-pentanol (2.5 ml) containing 6.2N HCl in isopropanol (40 µl) was heated at 120°C for 3 hours. After cooling, the solid was collected by filtration, washed with isopropanol followed by ether and dried under vacuum to give 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-ylamino)quinoline hydrochloride (104 mg, 90 %).

- 10 ^1H NMR Spectrum: (DMSO- δ , CF₃COOD) 2.3-2.45 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 3.7 (br s, 4H); 3.9 (br s, 4H); 4.42 (m, 2H); 6.55 (d, 1H); 6.7 (d, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.65 (m, 2H); 8.45 (dd, 1H); 9.3 (s, 1H)
 MS - ESI: 476 [MH]⁺

15 The starting material was prepared as follows:

A mixture of 3-amino-1-propanol (650µl, 8.4mmol) and vinyl sulphone (1g, 8.4mmol) was heated at 110°C for 45 minutes. The mixture was allowed to cool and was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (95/5) to give 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propan-1-ol (800mg, 90%).

- 20 ^1H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.7-1.8(m, 2H); 2.73(t, 2H); 3.06(br s, 8H); 3.25(s, 1H); 3.78(t, 2H)
 MS - ESI: 194 [MH]⁺

A suspension of 4-chloro-6-cyano-7-methoxyquinoline (26.7 g, 122 mmol), (prepared by an analogous procedure to that described for the starting material in Example 1 of

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-78-

International Application Publication No. WO 98/13350, which document is incorporated herein by reference, but using methanol instead of 2-methoxyethanol, and aluminium trichloride (50 g, 372 mmol) in benzene (600 ml) was heated at reflux for 40 minutes. After cooling the volatiles were removed under vacuum and the residue was dissolved in ethyl acetate (1.5 l) and poured onto a mixture of ice/water (1/1, 750 ml). The organic layer was separated. The aqueous layer was adjusted to pH 4.3 with 2N NaOH and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was triturated with ether, collected by filtration and dried under vacuum to give 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (20.5 g, 82 %).

10 ^1H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 7.5 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.8 (d, 1H)

Mass spectrum: 227 [M⁺Na]⁺

3-(1,1-Dioxothiomorpholino)propan-1-ol (283 mg, 1.46 mmol) was added to a suspension of 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (200 mg, 0.97 mmol) in methylene chloride (30 ml), followed by the addition of triphenylphosphine (512 mg, 1.95 mmol) and a 15 solution of diethyl azodicarboxylate (310 μl , 1.95 mmol) in methylene chloride (700 μl) in portions. After stirring for 5 minutes at ambient temperature, the volatiles were removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of methanol/ethyl acetate/methylene chloride (5/50/45). After combining the fractions containing the expected product, the solvents were removed under vacuum and the residue 20 was triturated with methanol, collected by filtration, washed with methanol and dried under vacuum to give 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline (321 mg, 87 %).

^1H NMR Spectrum: (CDCl_3) 2.12 (m, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.1 (s, 8H); 4.3 (t, 2H); 7.48 (d, 1H); 25 7.58 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.8 (s, 1H)

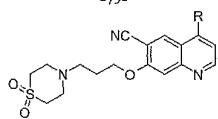
Examples 2-3

Using an analogous procedure to that described in Example 1, the appropriate aminoindoles were reacted with 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline to give the corresponding compounds described in 30 Table I:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-79-

**Table I**

Example	Weight (mg)	Yield (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
2	104	88	490	a	
3	118	97	504	b	

5 a) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline was reacted with 5-amino-2-methylindole (37 mg) to give **6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy-4-(2-methylindol-5-ylamino)quinoline** hydrochloride.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.4 (s, 3H) ; 2.3-2.45 (m, 2H) ; 3.5 (t, 2H) ; 3.7 (br s, 4H) ; 3.85 (br s, 4H) ; 4.42 (br s, 2H) ; 6.22 (0.5H, partly exchanged) ; 6.65 (d, 1H) ; 7.02 (dd, 1H) ; 7.45 (m, 2H) ; 7.5 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H) ; 9.3 (s, 1H)

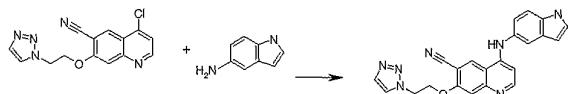
b) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline was reacted with 5-amino-2,3-dimethylindole (40 mg) to give **6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline** hydrochloride.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.2 (s, 3H) ; 2.35 (s, 3H) ; 3.35-3.9 (m, 10H) ; 4.42 (t, 2H) ; 6.62 (d, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.4 (d, 1H) ; 7.42 (s, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 8.4 (s, 1H) ; 9.35 (s, 1H) ; 11.03 (s, 1H) ; 11.2 (s, 1H)

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-80-

Example 4

Using an analogous procedure to that described in Example 1, 4-chloro-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline (60 mg, 0.2 mmol) was reacted with 5-aminoindole (32 mg, 0.25 mmol) to give **6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline** (74 mg, 86 %).

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 4.76 (t, 2H) ; 5.0 (t, 2H) ; 6.55 (s, 1H) ; 6.65 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.5 (m, 2H) ; 7.6 (d, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.82 (s, 1H) ; 8.22 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H) ; 9.3 (s, 1H) ; 10.12 (s, 1H) ; 10.42 (s, 1H)

MS - ESI: 396 [MH]⁺

The starting material was prepared as follows:

A solution of diethyl azodicarboxylate (1.15 ml, 7.3 mmol) in methylene chloride (2 ml) was added in portions to a suspension of 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (1 g, 4.9 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), 2-(1,2,3-triazol-1-yl)-ethan-1-ol (663 mg, 5.9 mmol), (J. Antib. 1993, 46, 177), and triphenylphosphine (1.92 g, 7.3 mmol) in methylene chloride (150 ml). After stirring for 10 minutes at ambient temperature, triphenylphosphine (256 mg, 0.98 mmol) was added followed by diethyl azodicarboxylate (154 µl, 0.98 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 minutes and the volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/ethyl acetate/methanol (45/50/5). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum. The residue was triturated with ether, collected by filtration, washed with ether and dried under vacuum to give 4-chloro-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline (470 mg, 32%).

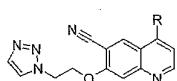
¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 4.76 (t, 2H) ; 4.95 (t, 2H) ; 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2 (s, 1H) ; 8.7 (s, 1H) ; 8.9 (d, 1H)

-81-

Examples 5-6

Using an analogous procedure to that described in Example 4, the appropriate aminoindoles were reacted with 4-chloro-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline to give the corresponding compounds described in Table II:

5

**Table II**

Example	Weight (mg)	Yield (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
5	61	68	410	a	
6	65	71	424	b	

a) 4-Chloro-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline was reacted with 5-amino-2-methylindole (35 mg) to give 6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline hydrochloride.

¹H NMR Spectrum: (DMSO- δ) 2.42 (s, 3H) ; 4.75 (t, 2H) ; 5.02 (t, 2H) ; 6.25 (s, 1H) ; 6.62 (d, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.5 (m, 3H) ; 7.8 (s, 1H) ; 8.2 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H) ; 9.3 (s, 1H) ; 11.1 (s, 1H) ; 11.3 (s, 1H)

15

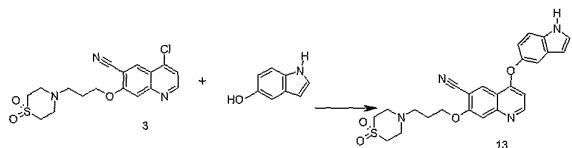
b) 4-Chloro-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline was reacted with 5-amino-2,3-dimethylindole (38 mg) to give 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline hydrochloride.

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

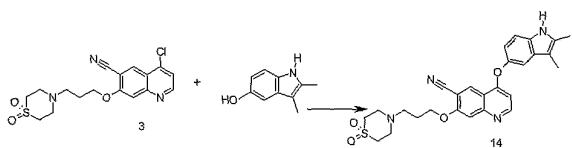
-82-

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H) ; 2.35 (s, 3H) ; 4.75 (t, 2H) ; 5.0 (t, 2H) ; 6.6 (d, 1H) ; 7.0 (d, 1H) ; 7.4 (m, 2H) ; 7.5 (s, 1H) ; 7.8 (s, 1H) ; 8.2 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H) ; 9.3 (s, 1H) ; 11.0 (s, 1H) ; 11.2 (s, 1H)

5 Example 7

A suspension of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline (100 mg, 0.26 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), 5-hydroxyindole (42 mg, 0.32 mmol) and cesium carbonate (129 mg, 0.39 mmol) in DMF (10 ml) was stirred for 10 minutes at ambient temperature followed by 1.5 hours at 70°C. After cooling, water (5 ml) was added. The precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuum. The solid was purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride/ethyl acetate (5/45/50) to give 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-yloxy)quinoline (28 mg, 22 %).

15 ¹H NMR Spectrum (DMSO-d₆) 2.05 (m, 2H) ; 2.75 (m, 2H) ; 2.95 (br s, 4H) ; 3.15 (br s, 4H) ; 4.4 (t, 2H) ; 6.48 (d, 1H) ; 6.5 (s, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.5 (br s, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.85 (s, 1H) ; 11.35 (s, 1H)
MS - ESI: 477 [MH]⁺

20 Example 8

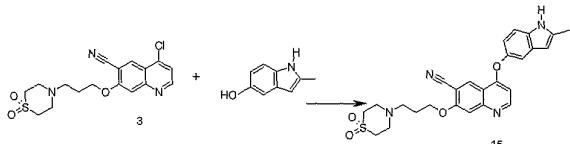
Using an analogous procedure to that described in Example 7, 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline (100 mg, 0.26 mmol) was reacted with 2,3-dimethyl-

WO 02/12226

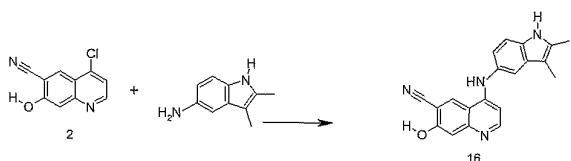
PCT/GB01/03553

-83-

5-hydroxyindole (51 mg, 0.32 mmol), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), to give **6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline** (85 mg, 64 %).
¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.05 (t, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.75 (t, 2H); 2.95 (br s, 4H); 3.15 (br s, 4H); 4.4 (t, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.8 (s, 1H); 10.9 (s, 1H);
MS - ESI: 505 [MH]⁺

Example 9

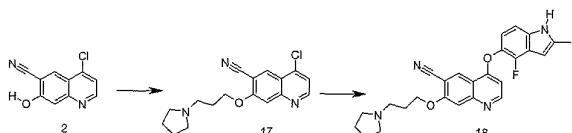
10 A suspension of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline (100 mg, 0.26 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), 5-hydroxy-2-methylindole (46 mg, 0.32 mmol) and cesium carbonate (129 mg, 0.39 mmol) in DMF (1 ml) was stirred for 10 minutes at ambient temperature followed by 1.5 hours at 70°C. After cooling, water (5 ml) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methanol/methylene chloride/ethyl acetate (5/45/50) to give **6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(2-methylindol-5-yloxy)quinoline** (30 mg, 23 %).
¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.0 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 2.9 (br s, 4H); 3.1 (br s, 4H); 4.35 (t, 2H); 6.15 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 6.9 (dd, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.8 (s, 1H); 11.12 (s, 1H);
MS - ESI: 491 [MH]⁺

Example 10

5 A solution of 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (852 mg, 4.2 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), and 5-amino-2,3-dimethylindole (800 mg, 5 mmol) in isopropanol (25 ml) containing 6.2N HCl in isopropanol was heated at 80°C for 2 hours. After cooling, the solid was collected by filtration, washed with isopropanol followed by ether and dried under vacuum. The solid was partitioned between acetonitrile/ethyl acetate (1/1) and water. The pH of the aqueous layer was adjusted to 7-8 with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate followed by 1N citric acid. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried (MgSO_4) and evaporated to give 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-hydroxyquinoline (650 mg, 47 %).

10 ^1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.15 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 6.25 (br s, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.3 (m, 2H); 8.05 (br s, 1H); 8.8 (br s, 1H); 9.3-9.7 (br s, 1H); 10.8 (br s, 1H)

15 MS - ESI: 329 [MH] $^+$

Example 11

20 A suspension of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (500 mg, 1.58 mmol), 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (314 mg, 1.9 mmol) and cesium carbonate (775 mg, 2.38 mmol) in DMF (15 ml) was heated at 95°C for 2 hours. After removal of the volatiles by evaporation under vacuum, the residue was dissolved in methylene chloride and poured onto a column of silica and eluted with a mixture of methylene chloride/methanol

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-85-

(90/10) followed by methylene chloride/methanol/methanol saturated with ammonia (88/10/2). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (558 mg, 79 %).

5 ^1H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.7 (br s, 4H); 2.05 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.55 (s, 4H); 2.65 (t, 2H); 4.38 (t, 2H); 6.3 (s, 1H); 6.48 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.72 (d, 1H); 8.85 (s, 1H)

MS - ESI: 445 [MH] $^+$

10 The starting material was prepared as follows:

Pyrrolidine (50 g, 700 mmol), 3-chloropropanol (58.5 ml, 700 mmol) and potassium carbonate (145 g, 1.05 mol) were refluxed in acetonitrile (1 l) for 20 hours. Upon cooling to ambient temperature the precipitate was filtered off and rinsed with acetonitrile. The solvent was evaporated off and the residual oil purified by distillation under vacuum to give 3-

15 (pyrrolidin-1-yl)propan-1-ol (62.1 g, 69 %).

^1H NMR Spectrum: (CDCl_3) 1.75 (m, 6H); 2.55 (m, 4H); 2.75 (t, 2H); 3.85 (t, 2H); 5.50 (br s, 1H) .

To a suspension of 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (10.22 g, 50 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), 3-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-ol 20 (8.1 ml, 60 mmol) and triphenylphosphine (26.2 g, 100 mmol) in methylene chloride (200 ml) was added diethyl azodicarboxylate (16.4 ml, 100 mmol) in portions. After stirring the reaction mixture for 2 hours at ambient temperature, the volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/methylene chloride (1/1) followed by methanol/ethyl acetate/methylene choride (1/4/5 25 followed by 1/0/9) followed by methanol saturated with ammonia/methylene chloride (1/9 followed by 2/8). The fractions containing the expected product were combined and the volatiles were removed under vacuum. The residue was triturated with ether, collected by filtration, washed with ether and dried under vacuum to give 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (14.3 g, 90%).

30 ^1H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.8-2.0 (m, 2H); 2.0-2.15 (m, 2H); 2.2-2.3 (m, 2H); 3.05-3.2 (m, 2H); 3.35-3.45 (t, 2H), 3.68 (m, 2H); 4.45 (t, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 8.96 (d, 1H)

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-86-

To a solution of 2-fluoro-4-nitroanisole (9.9 g, 58 mmol) and 4-chlorophenoxyacetonitrile (10.7 g, 64 mmol) in DMF (50 ml) cooled at -15°C was added potassium *tert*-butoxide (14.3 g, 127 mmol) in DMF (124 ml). After stirring for 30 minutes at -15°C, the mixture was poured onto cooled 1N hydrochloric acid. The mixture was extracted

5 with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N sodium hydroxide, brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride. The fractions containing the expected product were combined and 10 evaporated. The residue was dissolved in ethanol (180 ml) and acetic acid (24 ml) containing 10 % palladium on charcoal (600 mg) and the mixture was hydrogenated under 3 atmospheres pressure for 2 hours. The mixture was filtered, and the volatiles were removed under vacuum.

The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, and washed with saturated sodium hydrogen carbonate followed by brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride to give a mixture of 4-fluoro-5-methoxyindole and 6-fluoro-5-

15 methoxyindole (5.64 g, 59 %) in a ratio 1/2.

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.85 (s, 3H) ; 6.38 (s, 1H, 6-Fluoro) ; 6.45 (s, 1H ; 4-Fluoro) ; 6.9-7.4 (m, 3H)

A solution of 4-fluoro-5-methoxyindole and 6-fluoro-5-methoxyindole in a ratio 1/2 (496 mg, 3 mmol), di-*tert*butyl dicarbonate (720 mg, 3.3 mmol) in acetonitrile (12 ml) 20 containing DMAP (18 mg, 0.15 mmol) was stirred at ambient temperature for 24 hours. The volatiles were removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 1N hydrochloric acid, followed by water, brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a mixture of 4-fluoro-5-methoxy-1-*tert*-butoxycarbonylindole and 6-fluoro-5-methoxy-1-*tert*-butoxycarbonylindole in a ratio 1/2 (702 mg, 88 %).

25 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.65 (s, 9H) ; 3.9 (s, 3H) ; 6.6 (d, 1H, 6-fluoro) ; 6.72 (d, 1H, 4-fluoro) ; 7.2 (t, 1H, 6-fluoro) ; 7.4 (d, 1H, 4-fluoro) ; 7.62 (d, 1H, 6-fluoro) ; 7.68 (d, 1H, 4-fluoro) ; 7.78 (s, 1H, 4-fluoro) ; 7.85 (s, 1H, 6-fluoro)

To a solution of 4-fluoro-5-methoxy-1-*tert*-butoxycarbonylindole and 6-fluoro-5-methoxy-1-*tert*-butoxycarbonylindole in a ratio 1/2 (8.1 g, 30.5 mmol) in THF (100 ml) 30 cooled at -65°C was added *tert*-butyllithium (1.7 M) (23 ml, 35.7 mmol). After stirring for 4 hours at -70°C, methyl iodide (8.66 g, 61 mmol) was added and the mixture was left to warm-up to ambient temperature. Water was added and the mixture was extracted with ether. The

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-87-

organic layer was washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated and was used directly in the next step.

The crude product was dissolved in methylene chloride (100 ml) and TFA (25 ml) was added. After stirring for 1 hour at ambient temperature, the volatiles were removed under 5 vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with 1N sodium hydroxide, followed by water, brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with ethyl acetate/petroleum ether (3/7) to give 6-fluoro-5-methoxy-2-methylindole (1.6 g) and 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole (0.8 g, 48 %).

10 6-fluoro-5-methoxy-2-methylindole:

MS-ESI : 180 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.35 (s, 3H) ; 3.8 (s, 3H) ; 6.05 (s, 1H) ; 7.1 (s, 1H) ; 7.12 (s, 1H) ; 10.8 (s, 1H)

4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole:

15 MS-ESI : 180 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.35 (s, 3H) ; 3.8 (s, 3H) ; 6.15 (s, 1H) ; 6.9 (t, 1H) ; 7.05 (d, 1H) ; 11.0 (s, 1H)

To a solution of 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole (709 mg, 3.95 mmol) in methylene chloride (9 ml) cooled at -30°C was added a solution of boron tribromide (2.18 g, 20 8.7 mmol) in methylene chloride (1 ml). After stirring for 1 hour at ambient temperature, the mixture was poured onto water and was diluted with methylene chloride. The pH of the aqueous layer was adjusted to 6. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with ethyl acetate/petroleum ether (3/7) to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (461 mg, 25 70 %).

MS-ESI : 166 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.35 (s, 3H) ; 6.05 (s, 1H) ; 6.65 (dd, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 8.75 (s, 1H) ; 10.9 (s, 1H)

¹³C NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 13.5 ; 94.0 ; 106.0 ; 112 ; 118.5 (d) ; 132 (d) ; 136 (d) ;

30 136.5 ; 142.5 (d)

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-88-

Alternatively the 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole may be prepared as follows:

To a suspension of sodium hydride (5.42 g, 226 mmol) (prewashed with pentane) in THF (100 ml) cooled at 10°C was added ethyl acetoacetate (29.4 g, 226 mmol) while keeping the temperature below 15°C. After completion of addition, the mixture was further stirred for 5 minutes and cooled to 5°C. A solution of 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzene (20 g, 113 mmol) in THF (150 ml) was added while keeping the temperature below 5°C. The mixture was then left to warm up to ambient temperature and stirred for 24 hours. The volatiles were removed under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N aqueous hydrochloric acid. The organic layer was washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) and 10 evaporated. The residue was dissolved in concentrated hydrochloric acid (650 ml) and acetic acid (600 ml) and the mixture was refluxed for 15 hours. After cooling, the volatiles were removed under vacuum and the residue was partitioned between aqueous sodium hydrogen carbonate (5 %) and ethyl acetate. The organic layer was washed with sodium hydrogen carbonate, water, brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column 15 chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (75/25) to give 3-acetyl methyl-1,2-difluoro-4-nitrobenzene (17.5 g, 72 %).

¹H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 2.4 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 7.25 (dd, 1H); 8.0 (dd, 1H)

A solution of 3-acetyl methyl-1,2-difluoro-4-nitrobenzene (500 mg, 2.3 mmol) in methylene chloride (5 ml) containing montmorillonite K10 (1 g) and trimethyl orthoformate 20 (5 ml) was stirred for 24 hours at ambient temperature. The solid was filtered, washed with methylene chloride and the filtrate was evaporated to give 1,2-difluoro-3-(2,2-dimethoxypropyl)-4-nitrobenzene (534 mg, 88 %).

¹H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.2 (s, 3H); 3.2 (s, 6H); 3.52 (s, 2H); 7.18 (dd, 1H); 7.6 (m, 1H)

25 To a solution of benzyl alcohol (221 mg, 2.05 mmol) in DMA (1.5 ml) was added 60% sodium hydride (82 mg, 2.05 mmol). The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. A solution of 1,2-difluoro-3-(2,2-dimethoxypropyl)-4-nitrobenzene (534 mg, 2.05 mmol) in DMA (1.5 ml) was added and the mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature. The mixture was diluted with 1N hydrochloric acid (10 ml) and extracted with 30 ethyl acetate. The organic layer was evaporated and the residue was dissolved in THF (2 ml) and 6N hydrochloric acid (0.3 ml) was added. The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature and the solvents were removed under vacuum. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, washed with brine, dried

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-89-

(MgSO₄) and evaporated. The solid was triturated with ether, filtered, washed with ether and dried under vacuum to give 3-acetyl methyl-1-benzyloxy-2-fluoro-4-nitrobenzene (350 mg, 56%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.35 (s, 3H) ; 4.25 (s, 2H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.0 (dd, 1H) ; 7.32-7.55 (m, 5H) ; 8.0 (dd, 1H)

A solution of 3-acetyl methyl-1-benzyloxy-2-fluoro-4-nitrobenzene (300 mg, 0.99 mmol) in ethanol (10 ml) and acetic acid (1 ml) containing 10 % palladium on charcoal (30 mg) was hydrogenated at 2 atmospheres pressure for 2 hours. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate, brine and evaporated to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (3/7) to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (63 mg, 30%). Analytical data as above.

15 Alternatively the 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole can be prepared as follows:

A solution of sodium methoxide (freshly prepared from sodium (1.71g) and methanol (35ml)) was added to a solution of 1,2-difluoro-3-(2,2-dimethoxypropyl)-4-nitrobenzene (16.2 g, 62 mmol), (prepared as described above), in methanol (200ml) cooled at 5°C. The mixture was left to warm to ambient temperature and was stirred for 3 days. The volatiles were removed under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N hydrochloric acid (1ml). The organic layer was concentrated to a total volume of 100ml and THF (100ml) and 6N hydrochloric acid (25ml) were added. The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. The volatiles were removed under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, washed with 25 water, brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (3/7) to give 3-acetyl methyl-2-fluoro-1-methoxy-4-nitrobenzene (12.7 g, 90%).

MS-ESI : 250 [MNa]+

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.38 (s, 3H) ; 4.0 (s, 3H) ; 4.25 (s, 2H) ; 7.0 (dd, 1H) ; 8.05 (d, 30 1H)

To a solution of 3-acetyl methyl-2-fluoro-1-methoxy-4-nitrobenzene (11.36g, 50 mmol) in acetone (200ml) was added 4M aqueous ammonium acetate (700ml) followed by a solution of titanium trichloride (15% in water, 340ml) dropwise. The mixture was stirred for

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

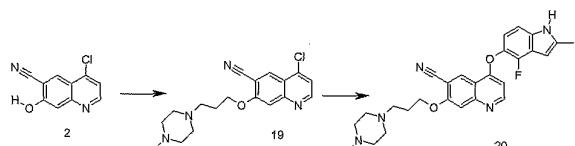
-90-

10 minutes at ambient temperature and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with 0.5N aqueous sodium hydroxide followed by water, brine, dried (MgSO_4) and the volatiles were removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride to give 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole 5 (8.15g, 90%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO) 2.35 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.1 (s, 1H); 6.85 (dd, 1H); 7.02 (d, 1H)

Cleavage of 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole with boron tribromide to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole is described above.

10

Example 12

Using an analogous procedure to that described in Example 11, 4-chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline (500 mg, 1.45 mmol) was reacted with 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (287 mg, 1.74 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), in DMF (1 ml) to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline (304 mg, 44%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.97 (s, 3H); 3.3-4.1 (m, 8H); 3.5 (m, 2H); 4.5 (m, 2H); 6.3 (s, 0.5 H, partly exchanged); 7.02 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 9.1 (d, 1H); 9.22 (s, 1H)

MS - ESI: 474 [M+]⁺

The starting material was prepared as follows :

Using an analogous procedure to that described for the preparation of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline, (starting material in Example 11), 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (8.2 g, 40 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), was reacted with 1-(3-hydroxypropyl)-4-methylpiperazine (7.6 g, 48 mmol) to give 4-chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline (12.4 g, 90%).

WO 02/12226

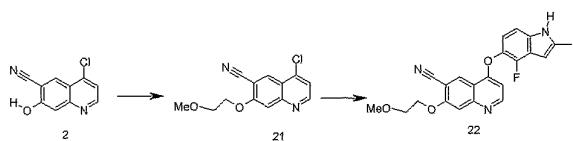
PCT/GB01/03553

-91-

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆; CF₃COOD) 2.3 (m, 2H); 2.9 (s, 3H); 3.45 (t, 2H); 3.2-3.9 (m, 10H); 4.42 (t, 2H); 7.75 (m, 2H); 8.69 (s, 1H); 8.92 (d, 1H)

MS - ESI: 345-347 [MH]⁺

- 3-Bromopropan-1-ol (20ml, 20mmol) was added dropwise to a solution of 1-methylpiperazine (29ml, 26 mmol) in ethanol (200ml). Potassium carbonate (83 gr, 60 mmol) was added and the mixture was refluxed for 20 hours. After cooling, the solid was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was triturated with ether, filtrate and evaporated. The residue was distilled at about 60-70°C under about 0.2 mm Hg to give 1-(3-hydroxypropyl)-4-methylpiperazine (17g, 53%).
- ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.72 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.2-2.8 (m, 8H); 2.6 (t, 2H); 3.8 (t, 2H); 5.3 (br s, 1H)

Example 13

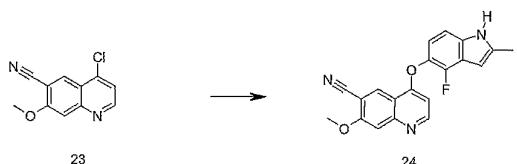
- Using an analogous procedure to that described in Example 12, 4-chloro-6-cyano-7-(2-methoxyethoxy)quinoline (200 mg, 0.76 mmol) was reacted with 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (150 mg, 0.91 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), in DMF (6 ml) to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(2-methoxyethoxy)quinoline (170 mg, 57%).
- ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.45 (s, 3H); 3.4 (s, 3H); 3.82 (t, 2H); 4.48 (t, 2H); 6.3 (s, 1H); 6.48 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.7 (s, 1H); 8.72 (d, 1H); 8.87 (s, 1H)
- MS - ESI: 392 [MH]⁺

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-92-

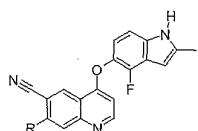
Example 14



A suspension of 4-chloro-6-cyano-7-methoxyquinoline (200 mg, 0.91 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (181 mg, 1.1 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), and cesium carbonate (444 mg, 1.36 mmol) in DMF (6 mL) was heated at 95°C for 2.5 hours. After cooling, the mixture was filtered, the filtrate was evaporated under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride, followed by methanol/ethyl acetate/methylene chloride (2/10/88 followed by 5/15/80) to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxyquinoline (111 mg, 35 %).

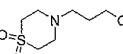
15 Examples 15-19

Using an analogous procedure to that described in Example 14, 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole was reacted with the appropriate chloroquinoline to give the corresponding compounds described in Table III:



-93-

Table III

Example	Weight (mg)	Yield (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
15	116	42	462	a	
16	141	51	454	b	Me-SO ₂ -(CH ₂) ₃ -O
17	75	35	429	c	
18	28	26	443	d	
19	29	39	509	e	

a) 4-Fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (119 mg) was reacted with 4-chloro-6-cyano-7-(2-tetrahydropyran-4-yloxy)ethoxy)quinoline (200 mg), to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethoxy)quinoline.
¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.4-1.55 (m, 2H) ; 1.85-1.97 (m, 2H) ; 2.45 (s, 3H) ; 3.4 (m, 2H) ; 3.7 (m, 1H) ; 3.85 (td, 2H) ; 3.92 (m, 2H) ; 4.45 (t, 2H) ; 6.3 (s, 1H) ; 6.5 (d, 1H) ; 7.05 (dd, 1H) ; 7.25 (d, 1H) . 7.7 (s, 1H) ; 8.72 (d, 1H) ; 8.85 (s, 1H)

10

The starting material was prepared as follows:

Tetrahydropyran-4-ol (19.72 g; 0.193 mol) was added dropwise (rapid addition) to a suspension of sodium hydride (8.5 g; 0.213 mol) in DMF (200 ml) under argon. The mixture was heated at 50°C for 40 minutes then cooled to ambient temperature. 2-*tert*-Butoxyethyl bromide (35 g, 0.193 mol), (J. Med. Chem. 1966, 361), was added dropwise followed by

15

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-94-

sodium iodide (approximately 1 g) and 15-crown-5 (20 drops). The mixture was heated at 105°C for 1 hour. Upon cooling to ambient temperature the mixture was poured into a saturated solution of ammonium chloride and extracted with ether (2 x 1 l). The organic phase was washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent evaporated off to give 4-(2-*tert*-butoxyethoxy)tetrahydropyran (25 g, 64%) as a light brown oil.

1H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.20 (s, 9H); 1.60 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 3.50 (m, 7H); 3.95 (m, 2H)

4-(2-*tert*-Butoxyethoxy)tetrahydropyran (24 g, 0.12 mol) was stirred in a mixture of methylene chloride/trifluoroacetic acid (150 ml/150 ml) at ambient temperature overnight.

10 The solvents were evaporated off and the residual trifluoroacetic acid was azeotroped off with toluene. The crude oil was purified by flash chromatography using successively petroleum ether, petroleum ether/methylene chloride (1/1) and methylene chloride. The organic phase was washed with water, brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent evaporated.

Evaporation of the solvent gave 4-(2-trifluoroacetoxyethoxy)tetrahydropyran which was

15 hydrolysed with potassium hydrogen carbonate (48 g, 0.48 mol) in methanol (700 ml) and water (300 ml) at ambient temperature for 3 hours. The solution was neutralised to pH 7 and the solvents evaporated off. The residue was extracted with ethyl acetate, the organic phase washed with water and brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent evaporated off to give 4-(2-hydroxyethoxy)tetrahydropyran (6 g, 35 %) as a light brown oil.

20 1H NMR Spectrum: ($CDCl_3$, acetic acid) 1.60 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 3.45 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.60 (t, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.95 (m, 2H)

To a suspension of 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (400 mg, 1.95 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), 4-(2-hydroxyethoxy)tetrahydropyran (371 mg, 2.54 mmol) and triphenylphosphine (820 mg, 3.12 mmol) in methylene chloride (15 ml) was added diethyl azodicarboxylate (492 μ l, 3.12 mmol) in portions. After stirring for 30 minutes, triphenylphosphine (512 mg, 1.95 mmol), 4-(2-hydroxyethoxy)-tetrahydropyran (142 mg, 0.98 mmol) and diethyl azodicarboxylate (308 μ l, 1.95 mmol) were added. The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/ethyl acetate/methanol (60/40/0 followed by 50/50/0, 40/60/0, 60/39/1, 60/38/2 and 50/46/4) to give 4-chloro-6-cyano-7-(2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethoxy)quinoline (519 mg, 65%).

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-95-

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.6-1.75 (m, 2H) ; 1.9-2.05 (m, 2H) ; 3.5 (dt, 2H) ; 3.65-3.75 (m, 1H) ; 3.9-4.1 (m, 4H) ; 4.4 (t, 2H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.55 (s, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 8.8 (d, 1H)
MS - ESI: 333 [MH]⁺

5 b) 4-Fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (122 mg) was reacted with 4-chloro-6-cyano-7-(3-methylsulphonylpropoxy)quinoline (200 mg) to give **6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-methylsulphonylpropoxy)quinoline**.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) : 2.25-2.4 (m, 2H) ; 2.45 (s, 3H) ; 3.1 (s, 3H) ; 4.48 (t, 2H) ; 6.3 (s, 1H) ; 6.5 (d, 1H) ; 7.05 (dd, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 8.75 (d, 1H) ; 8.9 (s, 1H)

The starting material was prepared as follows:

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 15, (see note a) above), 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (300 mg, 1.46 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), was reacted with 15 3-(methylsulphonyl)-1-propanol (263 mg, 1.9 mmol) and the crude product was purified using a gradient of methylene chloride/ethyl acetate (1/1) to (2/8) to give 4-chloro-6-cyano-7-(3-methylsulphonylpropoxy)quinoline (428 mg, 90%)

¹H NMR Spectrum (CDCl₃) 2.5 (m, 2H) ; 3.02 (s, 3H) ; 3.35 (t, 2H) ; 4.4 (m, 2H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.52 (s, 1H) ; 8.52 (s, 1H) ; 8.82 (d, 1H)

20 MS - ESI: 347-349 [MNa]⁺

A solution of 3-(methylthio)-1-propanol (5.3g, 50mmol) in methanol (500ml) was added to a solution of OXONE, (trade mark of E.I. du Pont de Nemours & Co.,Inc), (30g) in water (150ml) and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. The precipitated solid was removed by filtration and the methanol removed from the filtrate by evaporation.

25 The aqueous residue was saturated with sodium chloride and extracted with methylene chloride (4x25ml). The aqueous residue was then saturated with ammonium chloride and extracted with ethyl acetate (4x25ml). The extracts were combined, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation to give 3-(methylsulphonyl)-1-propanol (610mg, 9%) as an oil.

30 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.10(m, 2H); 2.96(s, 3H); 3.20(t, 2H); 3.80(t, 2H)

MS - ESI: 139 [MH]⁺

Alternatively the 3-(methylsulphonyl)-1-propanol may be prepared as follows:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-96-

m-Chloroperoxybenzoic acid (67%, 25 g, 97.2 mmol) was added in portions to 3-(methylthio)-1-propanol (5 ml, 48.6 mmol) in solution in dichloromethane. Some m-chlorobenzoic acid precipitated out and was removed by filtration. The filtrate was evaporated and the residue was purified over alumina using first dichloromethane (100%) then 5 dichloromethane/methanol (95/5) to give 3-(methylsulphonyl)-1-propanol (4.18 g, 62%) as an oil.

c) 4-Fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (99 mg) was reacted with 4-chloro-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline (150 mg), (prepared as described for the starting material 10 in Example 4), to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline.

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.45 (s, 3H) ; 4.8 (t, 2H) ; 4.97 (t, 2H) ; 6.3 (s, 1H) ; 6.5 (d, 1H) ; 7.05 (dd, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.7 (s, 1H) ; 7.8 (s, 1H) ; 8.22 (s, 1H) ; 8.75 (d, 1H) ; 8.85 (s, 1H)

15 d) 4-Fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (47 mg) was reacted with 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)quinoline (75 mg) to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)quinoline.

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.45 (s, 3H) ; 2.45-2.5 (m, 2H) ; 4.32 (t, 2H) ; 4.68 (t, 2H) ; 6.32 (s, 1H) ; 6.5 (d, 1H) ; 7.05 (dd, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.8 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.75 (d, 1H) ; 8.9 (s, 1H)

The starting material was prepared as follows:

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting 25 material in Example 15 (see note a) above), 4-chloro-6-cyano-7-hydroxyquinoline (300 mg, 1.46 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), was reacted with 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol (242 mg, 1.9 mmol) to give 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)quinoline (349 mg, 86%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.6 (m, 2H) ; 4.2 (t, 2H) ; 4.75 (t, 2H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.7 (s, 1H) ; 8.6 (s, 1H) ; 8.8 (d, 1H)

MS - ESI: 314-316 [MH]⁺

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-97-

A mixture of 1,2,3-triazole (5g, 72.4 mmol) and ethyl acrylate (7.8 ml, 72.4 mmol) containing pyridine (50 drops) was heated at 90°C for 4 hours. After cooling, the volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/ether to give ethyl (1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate (8.96g, 73%).

5 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.25 (t, 3H); 2.95 (t, 2H); 4.15 (q, 2H); 4.7 (t, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.7 (s, 1H)

A solution of ethyl (1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate (8.96g, 53 mmol) in THF (50ml) was added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (3 g, 79 mmol) in THF (250ml) cooled at 0°C. After stirring for 1 hour at 5°C, the mixture was stirred for 1 hour at 10 ambient temperature. The mixture was cooled at 0°C and 4N sodium hydroxide (30ml) was added dropwise. The mixture was filtered and the solid was washed with THF followed by ethyl acetate. The filtrate was dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with methylene chloride/methanol (94/6) to give 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol (6.2 g, 92%).

15 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) : 2.1-2.2 (m, 3H); 3.65 (m, 2H); 4.6 (t, 2H); 7.6 (s, 1H); 7.72 (s, 1H)

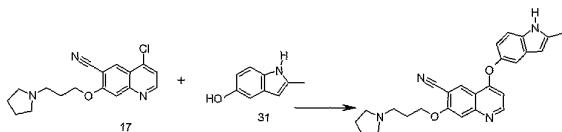
e) 4-Fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (29 mg), was reacted with 4-chloro-6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline (55 mg), (prepared as described for the starting

20 material in Example 1), to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.0-2.1 (m, 2H); 2.42 (s, 3H); 2.72 (t, 2H); 2.95 (br s, 4H); 3.15 (br s, 4H); 4.38 (t, 2H); 6.3 (s, 1H); 6.45 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.85 (s, 1H)

25

Example 20



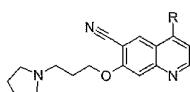
-98-

A suspension of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (150 mg, 0.48 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), 5-hydroxy-2-methylindole (84 mg, 0.57 mmol) and cesium carbonate (200 mg, 0.72 mmol) in DMF (6 ml) was heated at 95°C for 2 hours. After cooling, the mixture was filtered and the filtrate was evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride, followed by ethyl acetate, followed by methanol/methylene chloride (1/9) followed by methylene chloride/methanol saturated with ammonia (9/1 followed by 85/15) to give 6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (112 mg, 46%).

10 ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4H); 2.02 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.45 (br s, 4H); 2.62 (t, 2H); 4.35 (t, 2H); 6.18 (s, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.9 (dd, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.8 (s, 1H)

Examples 21-26

15 Using an analogous procedure to that described in Example 20, 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with the appropriate hydroxyindole to give the corresponding compounds described in Table IV:

20 Table IV

Example	Weight (mg)	Yield (%)	Note	R
21	140	58	a	

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-99-

Example	Weight (mg)	Yield (%)	Note	R
22	100	42	b	
23	108	43	c	
24	126	50	d	
25	6	2	e	
26	20	8	f	

a) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 6-hydroxy-2-methylindole (84 mg), (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187), to give 6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline.

5 ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.7 (br s, 4H) ; 2.05 (m, 2H) ; 2.4 (s, 3H) ; 2.48 (br s, 4H) ; 2.62 (t, 2H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.2 (s, 1H) ; 6.48 (d, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.2 (s, 1H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-100-

b) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 5-hydroxyindole (76 mg) to give **6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline**.

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H) ; 2.05 (m, 2H) ; 2.45 (br s, 4H) ; 2.6 (t, 2H) ;

5 4.35 (t, 2H) ; 6.45 (d, 1H) ; 6.5 (s, 1H) ; 7.0 (dd, 1H) ; 7.48 (br s, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

c) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 2,3-dimethyl-5-hydroxyindole (92 mg), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), to give **6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline**.

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H) ; 2.02 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.35 (s, 3H) ; 2.48 (br s, 4H) ; 2.65 (t, 2H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.45 (d, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 7.28 (s, 1H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.68 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

15 d) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 1,2-dimethyl-5-hydroxyindole (92 mg), (Tetrahedron 1994, 50, 13433), to give **6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline**.

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H) ; 2.02 (m, 2H) ; 2.45 (s, 3H) ; 2.5 (br s, 4H) ; 2.65 (t, 2H) ; 3.7 (s, 3H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.28 (s, 1H) ; 6.42 (d, 1H) ; 7.0 (dd, 1H) ; 7.35 (s, 1H) ; 20 7.52 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.68 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

e) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 4-fluoro-5-hydroxyindole (86 mg). After purification by column chromatography, the residue was repurified by preparative LC-MS eluting with a gradient of water/methanol saturated with 25 ammonia/acetonitrile (65/5/30 to 0/5/95) to give after combination of the fractions containing the expected product and removal of the volatiles, **6-cyano-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline**.

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H) ; 2.05 (m, 2H) ; 2.5 (br s, 4H) ; 2.6 (t, 2H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.5 (d, 1H) ; 6.6 (s, 1H) ; 7.15 (dd, 1H) ; 7.4 (d, 1H) ; 7.52 (s, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 8.7 30 (d, 1H) ; 8.85 (s, 1H)

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-101-

The starting material was prepared as follows:

A mixture of 2-fluoro-4-nitrophenol (15g, 95.5 mmol) and benzyl bromide (18g, 105 mmol) in acetone (125 ml) containing potassium carbonate (26.5 g, 190 mmol) was refluxed for 2 hours. The volatiles were removed and the residue was partitioned between 2N hydrochloric acid and ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) and the volatiles were removed under vacuum. The solid was triturated with petroleum ether to give 2-fluoro-4-nitro-benzyloxybenzene (23g, 97%).

1 1H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 5.3 (s, 2H); 7.1 (t, 1H); 7.35-7.55 (m, 5H); 8.0 (m, 2H)

To a solution of potassium *tert*-butoxide (1.72g, 15.4 mmol) in DMF (15 ml) cooled at 10 $-30^\circ C$, was added dropwise a solution of 2-fluoro-4-nitro-benzyloxybenzene (1.73g, 7 mmol) and 4-chlorophenoxyacetonitrile (1.29 g, 7.7 mmol) while maintaining the temperature below $-25^\circ C$. After completion of addition, the mixture was stirred for 30 minutes at $-20^\circ C$ and then poured onto a mixture of cold 1N hydrochloric acid and ether. The organic layer was

15 separated, washed with 1N sodium hydroxide, followed by water, brine, dried ($MgSO_4$). The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column

chromatography eluting with methylene chloride/petroleum ether (3/1) to give a mixture of 3-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene and 5-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene (1.2 g, 60%).

1 1H NMR Spectrum: ($DMSO_d_6$) 4.22 (s, 2H, 3-cyanomethyl isomer); 4.3 (s, 2H, 5-cyanomethyl isomer); 5.32 (s, 2H, 5-cyanomethyl isomer); 5.36 (s, 2H, 3-cyanomethyl isomer); 7.3-7.7 (m, 6H); 8.1 (d, 1H, 3-cyanomethyl isomer); 8.2 (d, 1H, 5-cyanomethyl isomer)

2 A solution of a mixture of 3-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene and 5-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene (23g, 80.4 mmol) in ethanol (220ml) and 25 acetic acid (30ml) containing 10% palladium on charcoal (600mg) was hydrogenated under 3 atmospheres pressure until hydrogen uptake ceased. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated under vacuum. The residue was purified on column chromatography using a Prochrom® equipment eluting with methylene chloride/petroleum ether (20/80) to give 4-fluoro-5-hydroxyindole (2.48g) and 6-fluoro-5-hydroxyindole (3.5 g).

30 4-fluoro-5-hydroxyindole:

1 1H NMR Spectrum: ($DMSO_d_6$) 6.32 (s, 1H); 6.75 (dd, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H); 8.8 (br s, 1H); 11.05 (br s, 1H)

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

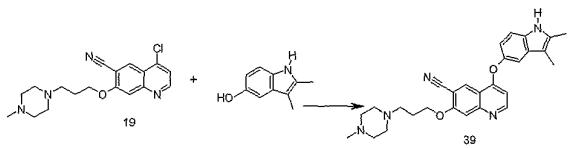
-102-

6-fluoro-5-hydroxyindole:

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 6.25 (s, 1H) ; 7.0 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.2 (dd, 1H) ; 9.0 (br s, 1H)

5 f) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 6-fluoro-5-hydroxyindole (86 mg), (prepared as described for the preparation of the starting material in Example 25). The crude product was purified as described in the synthesis of Example 25 to give **6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline**.

10 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H) ; 2.05 (m, 2H) ; 2.5 (br s, 4H) ; 2.65 (t, 2H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.5 (d, 1H) ; 7.48 (s, 1H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.85 (s, 1H)

Example 27

15 Using an analogous procedure to that described in Example 20, 4-chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline (150 mg, 0.44 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 12), was reacted with 2,3-dimethyl-5-hydroxyindole (84 mg, 0.52 mmol), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), to give **6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline** (146 mg, 60 %).

20 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.0 (m, 2H) ; 2.13 (s, 3H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.2-2.6 (m, 10 H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.42 (d, 1H) ; 6.9 (dd, 1H) ; 7.28 (s, 1H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

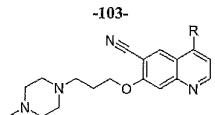
Examples 28-32

25 Using an analogous procedure to that described in Example 27, 4-chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with the appropriate hydroxyindoles to give the corresponding compounds described in Table V:

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-103-

**Table V**

Example	Weight (mg)	Yield (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
28	121	51		a	
29	143	60		b	
30	129	53		c	
31	12.5	5		d	
32	18	8		e	

a) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 5-hydroxy-2-methylindole (77 mg) to give 6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.0 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.2-2.6 (m, 10H) ; 2.45 (s, 3H) ; 4.32 (t, 2H) ; 6.2 (s, 1H) ; 6.45 (d, 1H) ; 6.9 (dd, 1H) ; 7.3 (s, 1H) ; 7.4 (d, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

-104-

b) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 6-hydroxy-2-methylindole (77 mg), (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187), to give **6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline**.

5 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.0 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.2-2.6 (m, 10H) ; 2.4 (s, 3H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.2 (s, 1H) ; 6.48 (d, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.2 (s, 1H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

c) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 1,2-dimethyl-5-hydroxyindole (84 mg), (Tetrahedron 1994, 50, 13433), to give **6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline**.

10 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.0 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.45 (s, 3H) ; 2.2-2.6 (m, 10H) ; 3.71 (s, 3H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.28 (s, 1H) ; 6.4 (d, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 7.33 (s, 1H) ; 7.52 (d, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 8.66 (d, 1H) ; 8.79 (s, 1H)

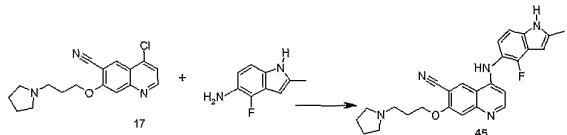
15 d) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 6-fluoro-5-hydroxy indole (79 mg), (prepared as described for the preparation of the starting material in Example 25). The product was purified as described in Example 25 to give **6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline**.

20 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.0 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.2-2.6 (m, 10H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.5 (d, 1H) ; 6.52 (s, 1H) ; 7.5 (m, 2H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.72 (d, 1H) ; 8.85 (s, 1H)

c) 4-Chloro-6-cyano-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline was reacted with 5-hydroxyindole (70 mg) and the product was purified as described in Example 25 to give **6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline**.

25 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.0 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.2-2.6 (m, 10H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.45 (d, 1H) ; 6.5 (s, 1H) ; 7.0 (dd, 1H) ; 7.5 (m, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.7 (d, 1H) ; 8.8 (s, 1H)

-105-

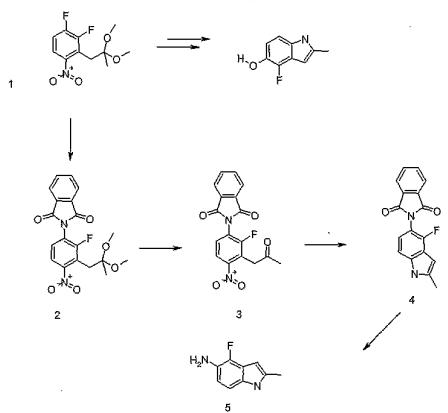
Example 33

A suspension of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (100 mg, 0.31 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), and 5-amino-4-fluoro-2-methylindole (57 mg, 0.35 mmol) in 2-pentanol (4 ml) containing 2N HCl in isopropanol (58 µl) was heated at 120°C for 1.5 hours. After cooling, the solid was filtered, washed with ether and dried under vacuum to give 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline hydrochloride (118 mg, 72 %).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.9-2.1 (m, 4H); 2.35 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 3.05 (m, 2H); 3.6 (m, 3H); 4.45 (t, 2H); 6.35 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 9.42 (s, 1H)

MS - ESI: 444 [MH]⁺

The starting material was prepared as follows:



15

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-106-

To a solution of phthalimide (4.4 g; 30 mmol) in anhydrous DMF (40 ml) cooled to 0°C was added sodium hydride (1.29 g, 32 mmol, 60% in oil). The mixture was stirred at this temperature for 30 minutes before the addition of 1,2-difluoro-3-(2,2-dimethoxypropyl)-4-nitrobenzene (6 g, 23 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11). The reaction mixture was heated at 100°C for 3 hours under argon. Upon cooling to ambient temperature, the reaction mixture was poured over ice/water (200 ml) and the formed precipitate was collected by filtration and washed with water and ether. The solid was purified by flash chromatography using methylene chloride/methanol (99/1). Evaporation of the solvent gave 2-(2,2-dimethoxypropyl)-3-fluoro-4-phthalimidonitrobenzene (5.6 g, 63%) as a yellow solid.

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.25 (s, 3H); 3.15 (s, 6H); 3.50 (s, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.85 (dd, 2H); 8.0 (dd, 1H)

2-(2,2-Dimethoxypropyl)-3-fluoro-4-phthalimidonitrobenzene (5.5 g, 14 mmol) was suspended in a mixture of THF (200 ml) and methanol (100 ml). HCl 2N (1 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The solvents were evaporated off and the residue redissolved in methylene chloride, dried (MgSO₄), filtered and the solvent evaporated off. The residue was triturated in pentane and collected by filtration to give 2-(acetylmethyl)-3-fluoro-4-phthalimidonitrobenzene (4.8 g, 100%) as a pale yellow solid.

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.35 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.85 (dd, 2H); 8.0 (dd, 2H); 8.05 (dd, 1H)

2-(Acetylmethyl)-3-fluoro-4-phthalimidonitrobenzene (4.7 g, 14 mmol) was dissolved in acetone (80 ml). Ammonium acetate (210 ml of a freshly prepared 4M aqueous solution) was added followed by titanium trichloride (140 ml, 140 mmol, 15% aqueous solution). The mixture was stirred vigorously for 30 minutes then extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with a hydrogen carbonate solution, brine, dried (MgSO₄), filtered and the solvent evaporated off. The residue was purified by flash chromatography using 0.5% methanol in methylene chloride. Evaporation of the solvent gave 4-fluoro-2-methyl-5-phthalimidoindole (1.27 g; 31%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.45 (s, 3H); 6.35 (s, 1H); 7.05 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.0 (m, 4H); 11.5 (br s, 1H)

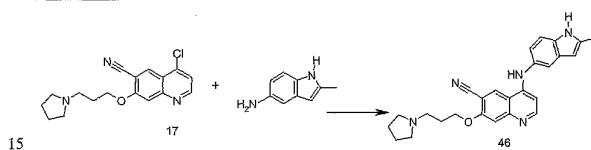
WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-107-

4-Fluoro-2-methyl-5-phthalimidoindole (1.2, 4 mmol) was dissolved in methanol (30 ml). Hydrazine monohydrate (260 ul, 5.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The solvent was evaporated off and the residue taken up in methylene chloride. The phthalhydrazide by-product was removed by filtration and the filtrate purified by flash chromatography 0.5% methanol in methylene chloride. Evaporation of the solvent gave a white solid which contained traces of phthalhydrazide. Further purification was done by dissolving it in ethyl acetate, washing the organic phase with NaOH 2N and brine, drying over MgSO₄. Rotary evaporation of the solvent gave 5-amino-4-fluoro-2-methylindole (500 mg, 76%).

¹⁰ ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.35 (s, 3H); 4.30 (s, 2H); 5.95 (s, 1H); 6.55 (t, 1H); 6.85 (d, 1H); 10.70 (br s, 1H)
MS (ESI): 165 [MH]⁺

Example 34

Using an analogous procedure to that described in Example 33, 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (100 mg), (prepared as described for the starting material in Example 11), was reacted with 5-amino-2-methylindole (51 mg) to give 6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline hydrochloride (58 mg, 37 %).

¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.85-2.1 (m, 4H); 2.32 (m, 2H); 2.42 (s, 3H); 3.05 (m, 2H); 3.62 (m, 2H); 4.42 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.61 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 9.38 (s, 1H)
Mass spectrum : 426 [MH]⁺

25

Example 35

A solution of 4-chloro-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline (200 mg, 0.63 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), potassium carbonate

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-108-

(131 mg, 0.95 mmol) and 3-methyl-5-hydroxyindole (102.5 mg, 0.69 mmol), (Can. J. Chem. 1964, 42, 514), in DMF (6 ml) was stirred at 95°C for 2 hours. After cooling, silica was added and the volatiles were removed under vacuum. The product was eluted with methylene chloride followed by methylene chloride/ethyl acetate (containing 20% methanol) (9/1 followed by 8/2) followed by methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (9/1 followed by 8/2). The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was triturated with ether, filtered and dried under vacuum to give **6-cyano-4-(3-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline** (151 mg, 56%).
¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1.9 (m, 2H); 2.1 (m, 2H); 2.25 (s, 3H); 2.35 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 4.5 (m, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 9.05 (d, 1H); 9.15 (s, 1H)
MS: 427.5 [M+H]⁺

Example 36

15 The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms containing the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (hereafter compound X), for therapeutic or prophylactic use in humans:

	<u>Tablet I</u>	<u>mg/tablet</u>
20	Compound X	100
	Lactose Ph.Eur.....	182.75
	Croscarmellose sodium	12.0
	Maize starch paste (5% w/v paste)	2.25
	Magnesium stearate	3.0
25		
	<u>Tablet II</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X	50
	Lactose Ph.Eur.....	223.75
	Croscarmellose sodium	6.0
30	Maize starch	15.0
	Polyvinylpyrrolidone (5% w/v paste)	2.25
	Magnesium stearate	3.0

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-109-

(c)	<u>Tablet III</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X	1.0
	Lactose Ph.Eur.....	93.25
	Croscarmellose sodium	4.0
5	Maize starch paste (5% w/v paste)	0.75
	Magnesium stearate	1.0
(d)	<u>Capsule</u>	<u>mg/capsule</u>
	Compound X	10
	Lactose Ph.Eur.....	488.5
10	Magnesium stearate.....	1.5
(e)	<u>Injection I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	Compound X	5.0% w/v
	1N Sodium hydroxide solution.....	15.0% v/v
15	0.1N Hydrochloric acid (to adjust pH to 7.6)	
	Polyethylene glycol 400.....	4.5% w/v
	Water for injection to 100%	
20	(f)	<u>Injection II</u>
	Compound X	1.0% w/v
	Sodium phosphate BP	3.6% w/v
	0.1N Sodium hydroxide solution.....	15.0% v/v
	Water for injection to 100%	
25	(g)	<u>Injection III</u>
	Compound X	0.1% w/v
	Sodium phosphate BP	2.26% w/v
	Citric acid	0.38% w/v
30	Polyethylene glycol 400.....	3.5% w/v
	Water for injection to 100%	

Note

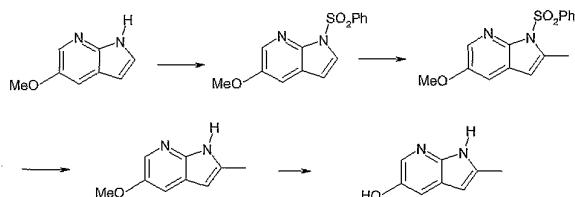
WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-110-

The above formulations may be obtained by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. The tablets (a)-(c) may be enteric coated by conventional means, for example to provide a coating of cellulose acetate phthalate.

5

Reference Example 1**2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ol**

10

To a solution of 5-methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (920 mg, 6.2 mmol) (Heterocycles 50, (2) 1065-1080, 1999) in methylene chloride (20ml) was added benzyltriethylammonium chloride (37 mg, 0.16 mmol) followed by sodium hydroxide powder (771 mg, 19.2 mmol). The mixture was cooled to 0°C and benzylsulfonyl chloride (991 µl, 15 7.77 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes followed by 2 hours at ambient temperature. The mixture was filtered over diatomaceous earth and the filtrate was evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (20/80 followed by 30/70). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (1.69 g ; 94%)
 20 ¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 3.86 (s, 3H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.6-7.7 (m, 3H) ; 7.72 (dd, 1H) ; 7.88 (d, 1H) ; 8.02-8.12 (m, 3H)
 MS: 289.47 [M+H]⁺
 A solution of 5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (900 mg, 3.12 mmol) in THF (22.5 ml) was added dropwise to a solution of lithium diisopropylamide
 25 (prepared from nBu-Li (2.5M in hexane) ; 2.5 ml) and diisopropylamine (874 µl) in THF

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-111-

(13.5 ml)) cooled at -25°C and the mixture was stirred for 30 minutes. Methyl iodide (215 µl, 3.44 mmol) in THF (9 ml) was then added dropwise and the mixture was stirred for 10 minutes at -25°C, left to warm up to ambient temperature and stirred for 15 minutes. The mixture was then poured onto ice/water. The mixture was then extracted with ethyl acetate.

5 The organic layer was separated, washed with water, brine, dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with ethyl acetate/petroleum ether (20/80 followed by 30/70). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 5-methoxy-2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (805 mg, 85%).

10 ^1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.7 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.51 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.59 (dd, 2H); 7.7 (m, 1H); 8.0-8.1 (m, 3H)

MS: 303.5 [M+H]⁺

A solution of 5-methoxy-2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (950 mg, 3.14 mmol) and 40% aqueous sodium hydroxide (106 ml) in methanol (160 ml) was heated at reflux for 30 minutes. After cooling, the mixture was poured onto cooled water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (1/1). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 5-methoxy-2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-

20 *b*]pyridine (462 mg, 91%).

^1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.38 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.06 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.82 (d, 1H)

MS: 163.3 [M+H]⁺

A solution of boron tribromide (64 µl, 0.68 mmol) in methylene chloride (200 µl) was added to a solution of 5-methoxy-2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (50 mg, 0.308 mmol) in methylene chloride (4 ml) cooled at -30°C. The mixture was left to warm up to ambient temperature and further stirred for 3 hours. The mixture was poured onto ice. The pH was adjusted to 6.2 with 6N aqueous sodium hydroxide followed by 2 N aqueous hydrogen chloride. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, followed by brine and dried (MgSO_4), filtered and the filtrate was evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with methylene chloride followed by methylene chloride/methanol (98/2 followed by 95/5). The fractions containing

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-112-

the expected product were combined and evaporated to give **2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ol** (45 mg, quantitative).

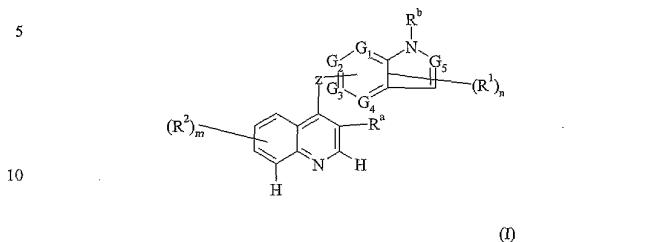
¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 2.4 (s, 3H) ; 5.96 (s, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.69 (d, 1H) ; 8.9 (s, 1H) ; 11.07 (br s, 1H)

5 MS: 149.2 [M+H]⁺

-113-

CLAIMS

1. The use of a compound of the formula I:



wherein:

- 15 either any one of G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ is nitrogen and the other four are -CH-, or G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ are all -CH-;
- Z is -O-, -NH-, -S-, -CH₂- or a direct bond; Z is linked to any one of G₁, G₂, G₃ and G₄ which is a free carbon atom;
- n is an integer from 0 to 5; any of the substituents R¹ may be attached at any free carbon atom
- 20 of the indole, azaindole or indazole group, such free carbon atoms may be G₁, G₂, G₃, G₄ or G₅ or may be at the 3-position of the indole, azaindole or indazole group;
- m is an integer from 0 to 3;
- R^a represents hydrogen or fluoro;
- R^b represents hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₃salkylaminoC₁,
- 25 C₁-salkyl(ring A) wherein ring A is selected from azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino and thiomorpholino and wherein ring A may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl, C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl, hydroxy, oxo, halogeno, cyano, cyanoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄alkanoyl;
- 30 R¹ represents hydrogen, oxo, hydroxy, halogeno, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₃salkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, -C₁₋₅alkyl(ring B) wherein ring B is selected from azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, N-methylpiperazinyl, N-ethylpiperazinyl, morpholino and thiomorpholino;

-114-

R² represents hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkylsulphonyl, -NR³R⁴ (wherein R³ and R⁴, which may be the same or different, each represents hydrogen or C₁₋₃alkyl), or R⁵X¹ (wherein X¹ represents a direct bond, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- or -NR¹⁰- (wherein R⁶, R⁷, R⁸ and R¹⁰ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:

- 1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;
- 2) C₁₋₃alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² represents -O- or -NR¹²- (in which R¹² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹¹ represents C₁₋₃alkyl, -NR¹³R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));
- 3) C₁₋₃alkylX³R¹⁶ (wherein X³ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- or -NR²¹- (wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹⁶ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 4) C₁₋₃alkylX⁴C₁₋₃alkylX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- or -NR²⁷- (wherein R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ and R²⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano,

-115-

- C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD
- 5 (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl);
- 6) C₁₋₅alkylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined herein);
- 7) C₂₋₅alkenylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined herein);
- 10 8) C₂₋₅alkynylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined herein);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents selected from hydroxy, halogeno, amino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³ (wherein R³⁰, R³¹, R³² and R³³, which may be the same or different, each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and a group -(O-)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which 20 cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 10) C₁₋₅alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined herein);
- 11) C₂₋₅alkenylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined herein);
- 12) C₂₋₅alkynylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined herein);
- 13) C₁₋₅alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- or -NR³⁸- (wherein R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ and R³⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined herein);
- 14) C₂₋₅alkenylX⁷R²⁹ (wherein X⁷ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- or -NR⁴³- (wherein R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² and R⁴³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined herein);
- 30 15) C₂₋₅alkynylX⁸R²⁹ (wherein X⁸ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ and R⁴⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined herein);

-116-

- 16) $C_{1-4}alkylX^9C_{1-4}alkylR^{29}$ (wherein X^9 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- or -NR⁵³- (wherein R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² and R⁵³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined herein);
- 17) $C_{1-4}alkylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined herein);
- 18) C₂₋₅alkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 19) C₂₋₅alkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 20) C₂₋₅alkenylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined herein);
- 21) C₂₋₅alkynylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined herein); and
- 22) C₁₋₄alkylR⁵⁴(C₁₋₄alkyl)_q(X⁹)_rR⁵⁵ (wherein X⁹ is as defined herein, q is 0 or 1, r is 0 or 1,
- 15 and R⁵⁴ and R⁵⁵ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanooalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 4-, 5- or 6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl), with the proviso that R⁵⁴ cannot be hydrogen);
- and additionally wherein any C₁₋₃alkyl, C₂₋₅alkenyl or C₂₋₅alkynyl group in R⁵⁵X¹- may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);
- or a salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an
- 30 antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

WO 02/12226

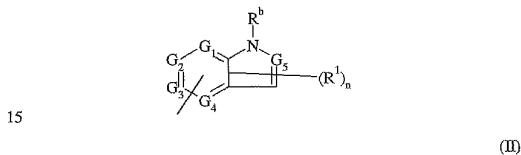
PCT/GB01/03553

-117-

2. The use of a compound of the formula I according to claim 1 wherein Z is -O-,
-NH- or -S-.

3. A compound of the formula I as defined in claim 1 or claim 2 with the proviso
5 that R² at the 7-position of the quinoline ring cannot have any value selected from hydrogen,
methyl, methoxy and chloro;
or a salt thereof.

4. A compound according to claim 3 wherein the optionally substituted indole,
10 azaindole or indazole moiety of formula II:



wherein R¹, R^b, G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ and n are as defined in claim 1;
is selected from the indole moieties:
4-fluoro-2-methylindol-5-yl, 2-methylindol-5-yl, 2-methylindol-6-yl, 2,3-dimethylindol-5-yl,
20 1-methylindol-5-yl, 1,2-dimethylindol-5-yl, 4-fluoroindol-5-yl, 6-fluoroindol-5-yl, indol-5-yl
and 3-methylindol-5-yl,
the azaindole moieties: 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl and 2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl,
and the indazole moiety:
25 1*H*-indazol-5-yl.

5. A compound according to claim 3 wherein G₁, G₂, G₃, G₄ and G₅ are
all -CH- forming an indole moiety which may bear one or more substituents R¹ as defined in
claim 1.

30 6. A compound according to any one of claims 3 to 5 wherein R^b is hydrogen.

-118-

7. A compound according to any one of claims 3 to 6 wherein R⁷ represents methyl, ethyl, trifluoromethyl or halogeno.
8. A compound according to any one of claims 3 to 7 wherein
- 5 R² represents hydroxy, halogeno, nitro, trifluoromethyl, C₁-alkyl, cyano, amino or R⁵X¹- [wherein X¹ is as defined in claim 1 and R⁵ is selected from one of the following twenty groups:
- 1) C₁-alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from fluoro, chloro and bromo, or C₂,alkyl which may be unsubstituted or 10 substituted with one or more groups selected from hydroxy and amino;
- 2) 2-(3,3-dimethylureido)ethyl, 3-(3,3-dimethylureido)propyl, 2-(3-methylureido)ethyl, 3-(3-methylureido)propyl, 2-ureidoethyl, 3-ureidopropyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)ethyl, 3-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)propyl, 2-(N-methylcarbamoyloxy)ethyl, 3-(N-methylcarbamoyloxy)propyl, 2-(carbamoyloxy)ethyl, 3-(carbamoyloxy)propyl, or 2-(N-methyl-N-(butoxycarbonyl)amino)ethyl;
- 15 3) C₂,alkyl[X³R¹⁶] (wherein X³ is as defined in claim 1 and R¹⁶ is a group selected from C₁, alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, imidazolidinyl and tetrahydropyranyl which group is linked to X³ through a carbon atom and which C₁,alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno and C₁, 20 alkoxyl and which cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, imidazolidinyl or tetrahydropyranyl group may bear one substituent selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁-2cyanoalkyl, C₁-2alkyl, C₁-2hydroxyalkyl, C₁-2alkoxy, C₁-2alkoxyC₁,3alkyl, C₁-2alkylsulphonylC₁,3alkyl, C₁-2alkoxycarbonyl, C₁-3alkylamino, di(C₁,3alkyl)amino, C₁-3alkylaminoC₁,3alkyl, di(C₁,3alkyl)aminoC₁,3alkyl, C₁-3alkylaminoC₁, 25 3alkoxy, di(C₁,3alkyl)aminoC₁,3alkoxy and a group -(O-)_f(C₁,3alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino));
- 4) C₂,3alkyl[X⁴C₂,3alkyl[X⁵R²²] (wherein X⁴ and X⁵ are as defined in claim 1 and R²² represents hydrogen or C₁,2alkyl);
- 30 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined in claim 1);
- 6) C₁,3alkylR⁵⁹ (wherein R⁵⁹ is a group selected from pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, imidazolidinyl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dithiolan-2-yl and 1,3-dithian-2-yl, which group is linked to C₁,3alkyl through a carbon atom and which group may

-119-

bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cyanooalkyl, C₁₋₂alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkanoyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino)) or C₂₋₃alkylR⁶⁰ (wherein R⁶⁰ is a group selected from morpholino, thiomorpholino, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl and piperidino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₂cyanooalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₂hydroxyalkyl, C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkanoyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkylsulphonyl, C₁₋₂alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₂alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₃alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, methylpiperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, morpholino and thiomorpholino));

7) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined in claim 1);

8) C₁₋₄alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined in claim 1);

9) 1-R²⁹but-2-en-4-yl (wherein R²⁹ is as defined in claim 1);

10) 1-R²⁹but-2-yn-4-yl (wherein R²⁹ is as defined in claim 1);

11) C₁₋₃alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ and R²⁹ are as defined in claim 1);

12) 1-(R²⁹X⁷)but-2-en-4-yl (wherein X⁷ and R²⁹ are as defined in claim 1);

13) 1-(R²⁹X⁸)but-2-yn-4-yl (wherein X⁸ and R²⁹ are as defined in claim 1);

14) C₂₋₃alkylIX⁹C₁₋₃alkylR²⁹ (wherein X⁹ and R²⁹ are as defined in claim 1);

15) C₂₋₃alkylIX⁹C₁₋₃alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined in claim 1);

16) C₂₋₃alkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;

17) C₂₋₃salkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more fluorine atoms or with one or two groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;

18) C₂₋₃alkenylIX⁹C₁₋₃alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined in claim 1);

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-120-

- 19) $C_{2,3}\text{alkynyl}X^9C_{1,3}\text{alkyl}R^{28}$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined in claim 1); and
- 20) $C_{1,3}\text{alkyl}R^{54}(C_{1,3}\text{alkyl})_q(X^9)_qR^{55}$ (wherein X^9 , q , r , R^{54} and R^{55} are as defined in claim 1); and additionally wherein any $C_{1,3}\text{alkyl}$, $C_{2,3}\text{alkenyl}$ or $C_{2,3}\text{alkynyl}$ group in R^5X^1 - may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino].

5

9. A compound according to any one of claims 3 to 7 wherein one of the R^2 substituents is R^5X^1 -, wherein R^5 and X^1 are as defined in claim 1, and the substituent R^5X^1 - is at the 7-position of the quinoline ring.

10 10. A compound according to claim 8 wherein one of the R^2 substituents is R^5X^1 -, wherein R^5 and X^1 are as defined in claim 8, and the substituent R^5X^1 - is at the 7-position of the quinoline ring.

11. A compound according to claim 9 or claim 10 wherein the R^2 substituent at the 15 6-position of the quinoline ring is hydrogen, methoxy or cyano.

12. A compound selected from:

- 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-ylamino)quinoline,
- 6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
- 20 6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(indol-5-yloxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 25 6-cyano-4-(2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 30 6-cyano-4-(1,2-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
- 6-cyano-4-(6-fluoroindol-5-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,

WO 02/12226

PCT/GB01/03553

-121-

6-cyano-4-(indol-5-yloxy)-7-(3-(4-methyl(piperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2-methylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline, and
6-cyano-4-(3-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
5 or a salt thereof.

13. A compound selected from:
6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline
or a salt thereof.

10

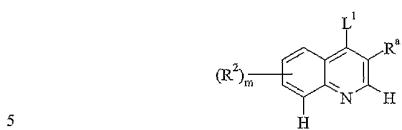
14. A compound selected from:
6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2-methylindol-6-yloxy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
15 6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(2-methylindol-5-ylamino)quinoline,
6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-ylamino)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline,
6-cyano-4-(2,3-dimethylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline,
6-cyano-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)-4-(2-methylindol-5-yloxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(2-methoxyethoxy)quinoline,
20 6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)quinoline,
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)quinoline, and
6-cyano-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-(3-(1,1-dioxothiomorpholino)propoxy)quinoline,
or a salt thereof.

25

15. A compound according to any one of claims 3 to 14 in the form of a
pharmaceutically acceptable salt.

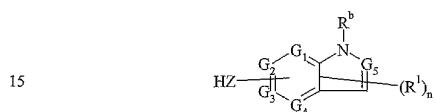
16. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 3 or a salt
30 thereof which comprises:
(a) the reaction of a compound of the formula III:

-122-



(III)

10 (wherein R^a, R² and m are as defined in claim 1 and L¹ is a displaceable moiety), with a compound of the formula IV:



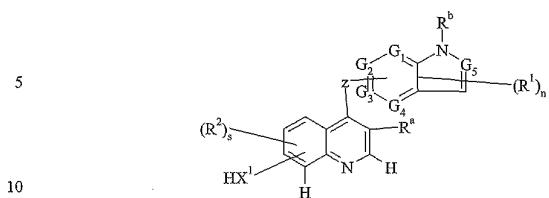
(IV)

20 (wherein R^b, R¹, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, Z and n are as defined in claim 1);

(b) a compound of formula I or a salt thereof wherein at least one R² is R⁵X¹ wherein R⁵ is as defined in claim 1 and X¹ is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R¹⁰ independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) may be prepared by the reaction of a compound of the formula V:

25

-123-



(V)

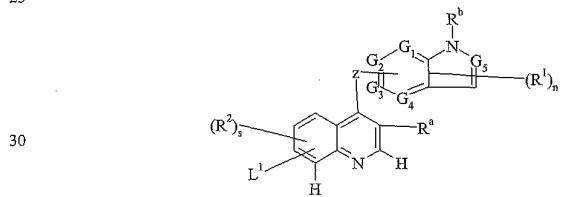
15 (wherein R^a, R^b, Z, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, R¹, R² and n are as defined in claim 1 and X¹ is as herein defined in this section and s is an integer from 0 to 2) with a compound of formula VI:



20 (wherein R^s is as defined in claim 1 and L¹ is as defined herein);

(c) a compound of formula I or a salt thereof wherein at least one R² is R^sX¹ wherein R^s is as defined in claim 1 and X¹ is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R¹⁰ represents hydrogen, C₁-alkyl or C₁-alkoxyC₂-alkyl) may be prepared by the reaction of a compound of the formula VII:

25



(VII)

35

-124-

with a compound of the formula VIII:



5

(wherein R^a, R^b, R¹, R², R⁵, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, Z and n are all as defined in claim 1, L¹ and s are as defined herein and X¹ is as herein defined in this section);

(d) a compound of formula I or a salt thereof wherein at least one R² is R⁵X¹ wherein X¹ is as defined in claim 1 and R⁵ is C₁₋₅alkylR⁶², wherein R⁶² is selected from one of the

10 following nine groups:

1) X¹⁰C₁₋₃alkyl (wherein X¹⁰ represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁶³C(O)- or -NR⁶⁴SO₂- (wherein R⁶³ and R⁶⁴ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);

2) NR⁶⁵R⁶⁶ (wherein R⁶⁵ and R⁶⁶ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);

3) X¹¹C₁₋₅alkylX⁵R²² (wherein X¹¹ represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁶⁷C(O)-, -NR⁶⁸SO₂- or -NR⁶⁹- (wherein R⁶⁷, R⁶⁸, and R⁶⁹ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and X⁵ and R²² are as defined in claim 1);

4) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined in claim 1);

5) X¹²R²⁹ (wherein X¹² represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷⁰C(O)-, -NR⁷¹SO₂- or -NR⁷²- (wherein R⁷⁰, R⁷¹, and R⁷² which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined in claim 1); and

6) X¹³C₁₋₃alkylR²⁹ (wherein X¹³ represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷³C(O)-, -NR⁷⁴SO₂- or -NR⁷⁵- (wherein R⁷³, R⁷⁴ and R⁷⁵ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or

25 C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined in claim 1);

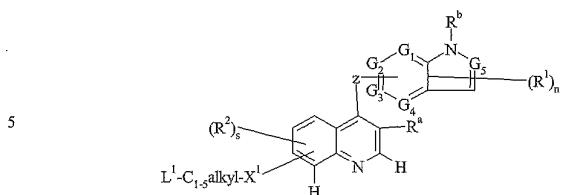
7) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined in claim 1);

8) X¹³C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X¹³ and R²⁸ are as defined in claim 1); and

9) R⁵⁴(C₁₋₄alkyl)_qX⁹)R⁵⁵ (wherein q, r, X⁹, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined in claim 1);

may be prepared by reacting a compound of the formula IX:

-125-



(IX)

10

(wherein X^1 , R^{a} , R^{b} , R^1 , R^2 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , Z and n are as defined in claim 1 and L^1 and s are as defined herein) with a compound of the formula X:

15 (wherein $\text{R}^{\text{d}2}$ is as defined herein);

(e) a compound of formula I or a salt thereof wherein one or more of the substituents $(\text{R}^2)_m$ is represented by $-\text{NR}^{76}\text{R}^{77}$, where one (and the other is hydrogen) or both of R^{76} and R^{77} are $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, may be effected by the reaction of compounds of formula I wherein the substituent $(\text{R}^2)_m$ is an amino group and an alkylating agent;

20 (f) a compound of formula I or a salt thereof wherein X^1 is $-\text{SO}-$ or $-\text{SO}_2-$ may be prepared by oxidation from the corresponding compound in which X^1 is $-\text{S}-$ or $-\text{SO}-$ (when X^1 is $-\text{SO}_2-$ is required in the final product); and when a salt of a compound of formula I is required, reaction of the compound obtained with an acid or base whereby to obtain the desired salt.

25

17. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula I as defined in claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

30 18. A method for producing an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/03553	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/14 A61K31/47 A61P35/00 C07D417/14 C07D401/12			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X, Y	WO 98 13350 A (HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND ;PLE PATRICK ALAN (FR); ZENECA PHAR) 2 April 1998 (1998-04-02) cited in the application claim 1; examples 27,30	1-18	
Y	WO 00 18761 A (AMERICAN CYANAMID CO) 6 April 2000 (2000-04-06) claim 1	1-18	
X	US 3 755 332 A (WASLEY J ET AL) 28 August 1973 (1973-08-28) column 3, line 57-60; claim 1	1-11, 15-18	
X	EP 0 860 433 A (KIRIN BREWERY) 26 August 1998 (1998-08-26) claims 1,35-43; examples 7,18	1-11, 15-18	
	—/—	—/—	
<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 earlier 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 reason (as specified)			
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed			
Date of the actual completion of the international search 29 October 2001		Date of mailing of the international search report 09/11/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5016 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steendijk, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
In: International Application No. PCT/GB 01/03553		
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 345 486 A (GLAXO GROUP LTD) 12 July 2000 (2000-07-12) claim 1 -----	1-11, 15-18
1		

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

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

In International Application No
I ... 'GB 01/03553

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9813350	A	02-04-1998	AU 733551 B2 AU 4313797 A CN 1237963 A EP 0929526 A1 WO 9813350 A1 JP 2001500890 T NO 991423 A		17-05-2001 17-04-1998 08-12-1999 21-07-1999 02-04-1998 23-01-2001 11-05-1999
WO 0018761	A	06-04-2000	AU 6159399 A BR 9914167 A EP 1117659 A1 NO 20011575 A WO 0018761 A1		17-04-2000 19-06-2001 25-07-2001 28-05-2001 06-04-2000
US 3755332	A	28-08-1973	NONE		
EP 0860433	A	26-08-1998	AU 7340096 A EP 0860433 A1 US 6143764 A WO 9717329 A1		29-05-1997 26-08-1998 07-11-2000 15-05-1997
GB 2345486	A	12-07-2000	NONE		

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 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	

(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,PL,PT,RO,R,U,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100111420

弁理士 金本 恵子

(72)発明者 エネキン , ローレン・フランソワ・アンドレ

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー , マクレスフィールド , アルダーレイ・パーク

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC14 CC41 CC78 DD06 DD14 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 BC50 BC60 BC88 GA02 GA07
 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA45 ZA81 ZA89 ZA96
 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZC02 ZC35