

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4865702号
(P4865702)

(45) 発行日 平成24年2月1日 (2012. 2. 1)

(24) 登録日 平成23年11月18日 (2011. 11. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 13 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-511450 (P2007-511450)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月29日 (2005. 4. 29)
 (65) 公表番号 特表2007-536231 (P2007-536231A)
 (43) 公表日 平成19年12月13日 (2007. 12. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/014947
 (87) 国際公開番号 W02005/108387
 (87) 国際公開日 平成17年11月17日 (2005. 11. 17)
 審査請求日 平成20年4月28日 (2008. 4. 28)
 (31) 優先権主張番号 60/567, 693
 (32) 優先日 平成16年5月3日 (2004. 5. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500091335
 ベーリンガー インゲルハイム ファーマ
 シューティカルズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 コネチカット州 068
 77 リッジフィールド リッジバリー
 ロード 900
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

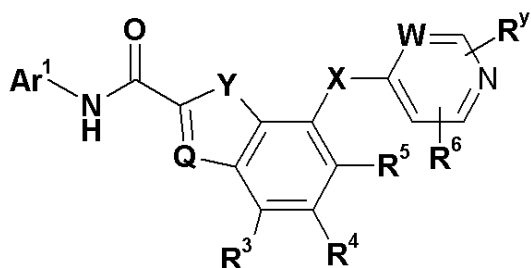
(54) 【発明の名称】 サイトカイン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】

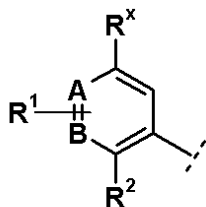


(I)

ここで：

A r ¹ は以下の環 (i)、(i i) 及び (i i i) から選択され：

【化 2】



(i)

ここで、A 又は B の一方は窒素であり及び他方は炭素であり、 R^1 は A か又は B に共有結合的に結合し、及び窒素が $N - R^1$ である場合、A 及び B の間の二重結合は存在せず；
 R^1 は、水素、 NO_2 、 $-N(R^9)_2$ 、 $J - C(O) - N(R^9) -$ 、 $J - S(O)_m - N(R^9) -$ から選択され、

10

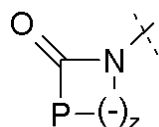
又は R^1 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-5} アルコキシル若しくは C_{3-7} シクロアルコキシル、 C_{1-5} アルキルチオール若しくは C_{3-7} シクロアルキルチオール、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ヘテロ環、ヘテロアリール及びニトリルから選択され、上述のそれぞれは任意で部分的又は完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ

ル、オキソ、ニトロ又はニトリルで置換することが可能であり；

20

又は R^1 は、P が O、 $>CR^9$ 又は $>NR^9$ でも良い以下の式の基であり；

【化 3】



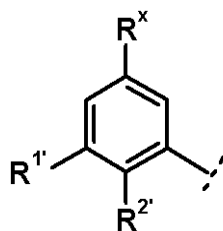
ここで z は 1 から 4 であり；

R^9 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-5} アルコキシル若しくは C_{3-7} シクロアルコキシル、 C_{1-5} アルキルチオール若しくは C_{3-7} シクロアルキルチオール、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ヘテロ環、ヘテロアリール及びニトリルから選択され、前述のそれぞれは、任意で部分的に又は完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ

30

ル、オキソ、ニトロ又はニトリルで置換され；
 R^2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、オキソ、 C_{1-5} アルキル $S(O)_m -$ 及び任意で C_{1-5} アルキル、アリール若しくはアリール C_{1-5} アルキルによりモノ - 又はジ置換されたアミノから選択され；

【化 4】



(ii)

ここで

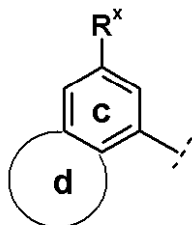
R^1 は水素、 C_{1-5} アルキル $S(O)_m -$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-5} アルコキシル若しくは C_{3-7} シクロアルコキシル、 C_{1-5} アルキルチオール、 C_{3-7} シクロアルキルチオール、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、 $NH_2 - C(O) - (CH_2)_n -$ 、ヘテロ環、ヘテロア

50

リール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル及びニトリルから選択され、前述のそれぞれは、任意で部分的又は完全にハロゲン化され、又は任意でさらに、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ若しくはニトリルで置換され；

$R^{2'}$ は、ニトリル、 C_{1-5} アルキル $S(O)_m-$ 、 $J-O-C(O)-O-$ 、 $NH_2-C(O)-(CH_2)_n-$ 、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル及び任意で C_{1-5} アルキル、アリール若しくはアリール C_{1-5} アルキルによりモノ - 若しくはジ - 置換されたアミノから選択され；

【化 5】



(iii)

ここで c は 5 - 7 員のヘテロ環である環 d に縮合したベンゾ環であり；

各 R^x は、ハロゲン、 C_{1-6} アルコシカルボニル、炭素環スルホニル、 $-SO_2-CF_3$ 、それぞれが任意で C_{1-3} アルキルで置換され及び任意で部分的又は完全にハロゲン化された C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキル、及び任意で部分的又は完全にハロゲン化されていて良い C_{1-4} アシル、アロイル、 C_{1-4} アルコキシから選択され；

各 J は独立に、それぞれが任意に R^b により置換された C_{1-10} アルキル及び炭素環から選択され；

R^b は、水素、 C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、炭素環、ヘテロ環、ヘテロアリール、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-5} ジアルキルアミノ、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノから選択され、前述のそれぞれは、任意で部分的又は完全にハロゲン化され、又は R^b は C_{1-5} アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、ニトロ及びニトリルから選択され；

Q は $C R^p$ であり；

Y は $-N(R^c)-$ であり；

各 R^c 、 R^p 及び R^y は、それぞれ独立に水素又は C_{1-5} アルキルであり；

X は $-O-$ であり；

W は N 又は CH であり；

各 m は独立に 0、1 又は 2 であり；

n は 1 - 4 であり；

各 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル及びハロゲンから独立に選択され；

R^6 は、任意で、示した環の N 原子に対するオルト位又はメタ位で結合し、かつ、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから選択されるヘテロ環、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル及びイソチアゾリルから選択されるヘテロアリール、分枝した若しくは分枝していない C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アルキル (OH) 又はアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アシル、ヘテロ環、ヘテロアリール及びアリールは、任意で 1 から 3 のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-5} アルコシカルボニル、 $-NR^7R^8$ 又は $NR^7R^8-C(O)-$ により置換され；

ここで各 R^6 はさらに任意で、以下から選択される基に共有結合的に結合され；

水素、 NR^7R^8 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

C₁₋₃アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アリールC₀₋₄アルキル、ヘテロアリールC₀₋₄アルキル及びヘテロ環C₀₋₄アルキルであり、各上記列挙したヘテロ環、ヘテロアリール及びアリール基は任意で、1から3のヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₅アルコキシカルボニル、NR⁷R⁸-C(O)-又はC₁₋₄アシルで置換され；

各R⁷及びR⁸は独立に、水素、任意にハロゲン、C₁₋₃アルキル又はジC₁₋₅アルキルアミノにより置換されたフェニルC₀₋₃アルキルであり、又はR⁷及びR⁸は、C₁₋₂アシル、ベンゾイル、又は任意にC₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ若しくはジC₁₋₃アルキルアミノにより置換された分枝した若しくは分枝していないC₁₋₅アルキルであり；

又はこれらの医薬品として許容される塩及び/又は異性体。

10

【請求項2】

以下に記載する請求項1の化合物：

Ar¹が(i)の場合：

R¹が、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₅アルコキシル及びニトリルから選択され、前述のそれぞれが、任意で部分的若しくは完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ若しくはニトリルで置換され；

R²は、水素、ハロゲン、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキルC₁₋₅アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₅アルキル、オキソ、C₁₋₅アルキルS(O)_m-及び任意でC₁₋₅アルキル、フェニル若しくはフェニルC₁₋₅アルキルによりモノ-若しくはジ置換されたアミノから選択され；

20

Ar¹が(ii)の場合：

R^{1'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₅アルキルS(O)_m-、C₁₋₅アルコキシルC₁₋₅アルキルチオール、NH₂-C(O)-(CH₂)_n-、ヘテロ環、ヘテロアリール及びニトリルから選択され、前述のそれぞれは任意で部分的若しくは完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ及びニトリルで置換され；

R^{2'}は、C₁₋₅アルキルS(O)_m-、J-O-C(O)-O-、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから選択され；

30

又はAr¹が(iii)の場合：

環dは5-6員のヘテロ環であり；

かつ

zは1から2である。

【請求項3】

以下に記載する請求項2の化合物：

Ar¹が(i)の場合：

R¹は水素、C₁₋₆アルキル又はニトリルから選択され；

R²は、水素、ハロゲン、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、オキソ又はC₁₋₅アルキルS(O)_m-から選択され；

Ar¹が(ii)の場合：

40

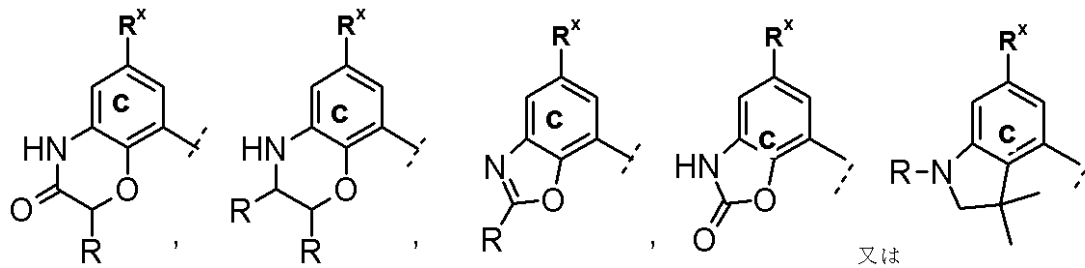
R^{1'}はピラゾール、トリアゾール、イミダゾール及びテトラゾールから選択されるヘテロアリール、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₅アルキルS(O)_m-、C₁₋₅アルコキシルC₁₋₅アルキルチオール、NH₂-C(O)-(CH₂)_n-、及びニトリルから選択され；

R^{2'}は、C₁₋₅アルキルS(O)_m-、J-O-C(O)-O-、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから選択され；

又はAr¹が(iii)の場合：

環dは、5-6員のヘテロ環であり、環c及びdは縮合して以下を形成する：

【化 6】



ここで各Rは独立にH又はC₁₋₃アルキルである。

10

【請求項 4】

以下に記載する請求項 3 の化合物：

J が、それぞれ任意で R^b により置換される C₁₋₁₀ アルキル、アリール及び C₃₋₇ シクロアルキルから選択され；

R^x は、ハロゲン、メトキシカルボニル、フェニルスルホニル、-SO₂-CF₃、任意で部分的又は完全にハロゲン化された C₁₋₆ アルキル、任意に C₁₋₃ アルキルにより置換され及びさらに任意で部分的又は完全にハロゲン化された C₃₋₆ シクロアルキル、及び任意に部分的又は完全にハロゲン化されても良いアセチル、アロイル、C₁₋₄ アルコキシから選択され；

20

R^b は、水素、C₁₋₅ アルキル、C₂₋₅ アルケニル、C₂₋₅ アルキニル、C₃₋₈ シクロアルキル C₀₋₂ アルキル、アリール、C₁₋₅ アルコキシ、C₁₋₅ アルキルチオ、アミノ、C₁₋₅ アルキルアミノ、C₁₋₅ ジアルキルアミノ、C₁₋₅ アシル、C₁₋₅ アルコキシカルボニル、C₁₋₅ アシルオキシ、C₁₋₅ アシルアミノ、C₁₋₅ スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され、

又は R^b は以下から選択され：ピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ジオキサニル、ペリジニル、ペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキサノン、1, 3 - ジオキサノン、1, 4 - ジオキサニル、

30

ペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンから選択されるヘテロ環、及びアジリジニル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、ツベルシジニル(tubercidinyl)、オキサゾ[4, 5-b]ピリジニル及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジニルから選択されるヘテロアリール；

40

及び

R⁷ は水素である。

【請求項 5】

以下に記載する請求項 4 の化合物：

Y は、-NH-、-N(CH₂CH₃)- 又は -N(CH₃)- であり；

X は、-O- であり；

Q は CH であり；

各 R³、R⁴ 及び R⁵ は水素であり；

R^b は、水素、C₁₋₅ アルキル、C₂₋₅ アルケニル、C₂₋₅ アルキニル、C₃₋₈ シクロアルキル C₀₋₂ アルキル、アリール、C₁₋₅ アルコキシ、C₁₋₅ アルキルチオ、アミノ、C₁₋₅ アル

50

ルキルアミノ、 C_{1-5} ジアルキルアミノ、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノ、 C_{1-5} スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され、

又は、 R^b は以下から選択され；ピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサソラン、1,3-ジオキサノン、1,4-ジオキサニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンから選択されるヘテロ環、

及び、アジリジニル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ツベルシジニル(tubercidinyl)、オキサゾ[4,5-b]ピリジニル及びイミダゾ[4,5-b]ピリジニルから選択されるヘテロアリール。

【請求項6】

以下に記載する請求項5の化合物：

Y が $-N(CH_3)-$ であり；

R^6 が存在し、かつ

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから選択されるヘテロ環、フェニル及びナフチルから選択されるアリール、分枝した若しくは分枝していない C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル又は C_{1-3} アルキル(OH)から選択され、各アルキル、アルケニル、ヘテロ環及びアリールは任意で1から3のヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、モノ若しくはジ C_{1-3} アルキルアミノ、アミノ又は C_{1-5} アルコキシカルボニルにより置換され；

ここで各 R^6 はさらに任意で以下から選択される基に共有結合的に結合され：

水素、 NR^7R^8 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル C_{0-4} アルキル、ピペラジニル C_{0-4} アルキル、ピペリジニル C_{0-4} アルキル、ピロリジニル C_{0-4} アルキル、モルホリニル C_{0-4} アルキル、テトラヒドロフラニル C_{0-4} アルキル、トリアゾリル C_{0-4} アルキル、イミダゾリル C_{0-4} アルキル及びピリジニル C_{0-4} アルキルであり、各前述のヘテロ環、ヘテロアリール及びフェニル基は、任意で1から3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 $-NR^7R^8$ 、 $NR^7R^8-C(O)-$ 若しくは C_{1-4} アシルにより置換され；

各 R^7 及び R^8 は独立に、水素、任意にハロゲン、 C_{1-3} アルキル若しくはジ C_{1-5} アルキルアミノにより置換されるフェニル C_{0-3} アルキルであり、又は R^7 及び R^8 は、 C_{1-2} アシル、ベンゾイル、又は任意で C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ若しくはジ C_{1-3} アルキルアミノにより置換された分枝した若しくは分枝していない C_{1-5} アルキル。

【請求項7】

以下に記載する請求項6の化合物：

X は $-O-$ であり；

Y は $-N(CH_3)-$ であり；

R^6 は、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル及びピロリジニルから選択されるヘテロ環、分枝した若しくは分枝していない C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アルキル(OH)又はフェニルから選択され、各アルキル、アルケニル、ヘテロ環及びフェニルは任意で、1から3のヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、モノ若しくはジ C_{1-3}

アルキルアミノ、アミノ又は C_{1-5} アルコキシカルボニルにより置換され；

ここで各 R^6 は、さらに任意で以下から選択される基に共有結合的に結合され；

水素、 $-NR^7R^8$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ベンジルオキシ、フェニル C_{0-4} アルキル、ピペラジニル C_{0-4} アルキル、ピペリジニル C_{0-4} アルキル、ピロリジニル C_{0-4} アルキル、モルホリニル C_{0-4} アルキル、トリアゾリル C_{0-4} アルキル、イミダゾリル C_{0-4} アルキル及びピリジニル C_{0-4} アルキルであり、各上記列挙のヘテロ環、ヘテロアリアル及びフェニル基は、任意で1から3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、アミノ、 $NR^7R^8-C(O)-$ 又は C_{1-4} アシルにより置換され；

各 R^7 及び R^8 は独立に、水素、任意でハロゲン、 C_{1-3} アルキル若しくはジ C_{1-5} アルキルアミノにより置換されたフェニル C_{0-2} アルキルであり、又は R^7 及び R^8 は、任意で C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ若しくはジ C_{1-3} アルキルアミノにより置換された分枝した若しくは分枝していない C_{1-5} アルキルであり；

R^b は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、アリアル、 C_{1-5} アルコキシ、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-3} ジアルキルアミノ、 C_{1-3} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アシルオキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され；又は R^b は、ピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、アジリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される。

【請求項 8】

以下に記載する請求項 7 の化合物：

R^6 が、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル及びピロリジニルから選択されるヘテロ環、分枝した若しくは分枝していない C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アルキル(OH)又はフェニルから選択され、各アルキル、アルケニル、ヘテロ環及びフェニルは任意で、1から3のヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、モノ若しくはジ C_{1-3} アルキルアミノ、アミノ又は C_{1-5} アルコキシカルボニルにより置換され；

ここで各 R^6 はさらに任意で、以下から選択される基に共有結合的に結合され；

水素、 $-NR^7R^8$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ベンジルオキシ、フェニル C_{0-4} アルキル、ピペラジニル、ピペラジニル C_{1-2} アルキル、ピペリジニル、ピペリジニル C_{1-2} アルキル、ピロリジニル、ピロリジニル C_{1-2} アルキル、モルホリニル、モルホリニル C_{1-2} アルキル、トリアゾリル、トリアゾリル C_{1-2} アルキル、イミダゾリル、イミダゾリル C_{1-2} アルキル、ピリジニル及びピリジニル C_{1-2} アルキルであり、各上記列挙のヘテロ環、ヘテロアリアル及びフェニル基は、任意で1から3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、アミノ、 $NR^7R^8-C(O)-$ 又は C_{1-4} アシルにより置換される。

【請求項 9】

以下に記載する請求項 8 の化合物：

R^b が、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、フェニル、 C_{1-5} アルコキシ、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-3} ジアルキルアミノ、 C_{1-3} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アシルオキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲンから選択され；

又は R^b は、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される。

【請求項 10】

以下に記載する請求項 9 の化合物：

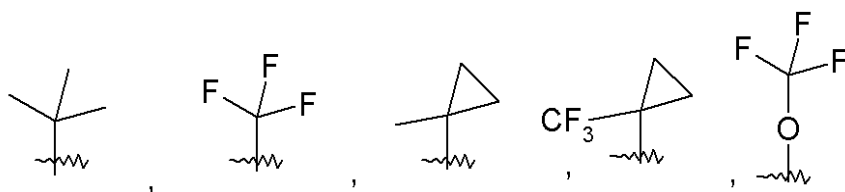
R^b が、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-3} ジアルキルアミノから選択され；
又は R^b は、モルホリニル、ピペリジニル及びピリジニルから選択される。

【請求項 11】

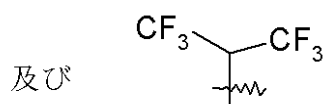
以下に記載する請求項 10 の化合物：

R^x が以下から選択される：

【化 7】



10

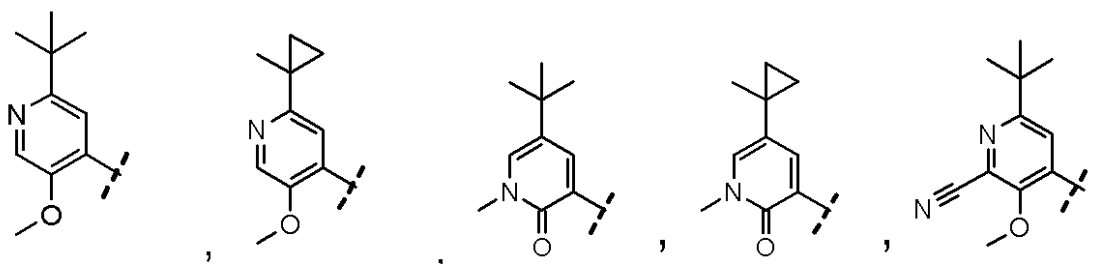
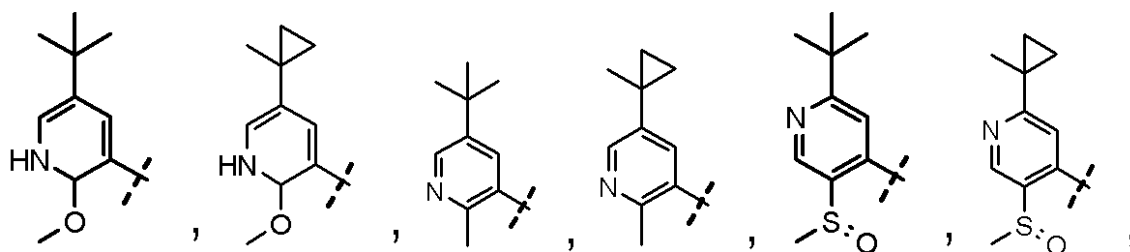


【請求項 12】

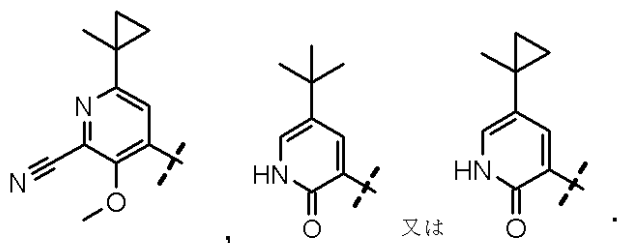
請求項 1 - 11 のいずれか 1 項に記載する以下の化合物：

Ar^1 が (i) の場合、 Ar^1 が以下のもの：

【化 8】



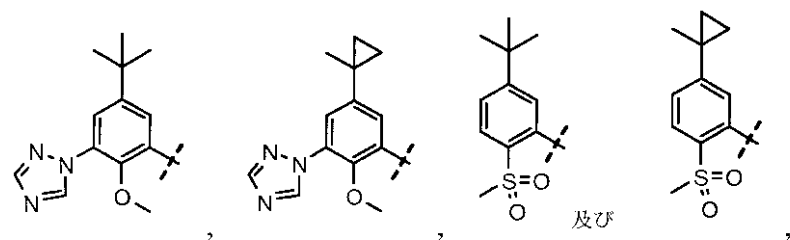
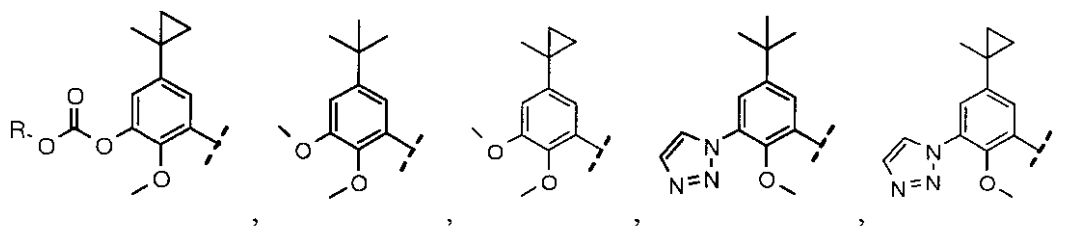
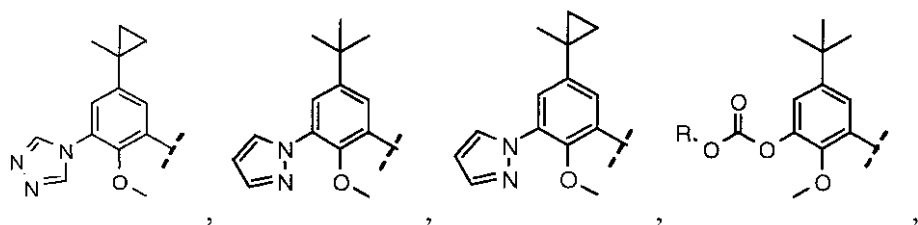
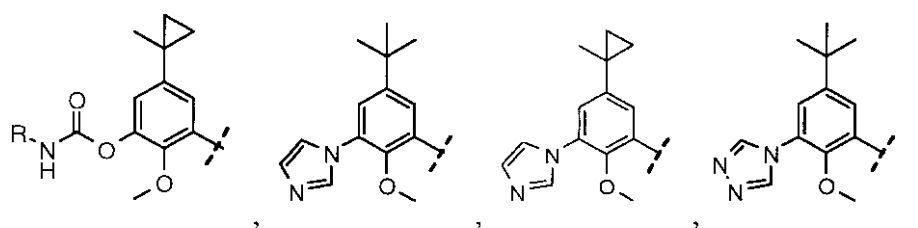
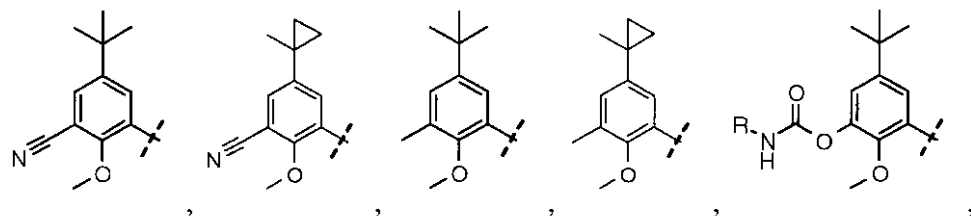
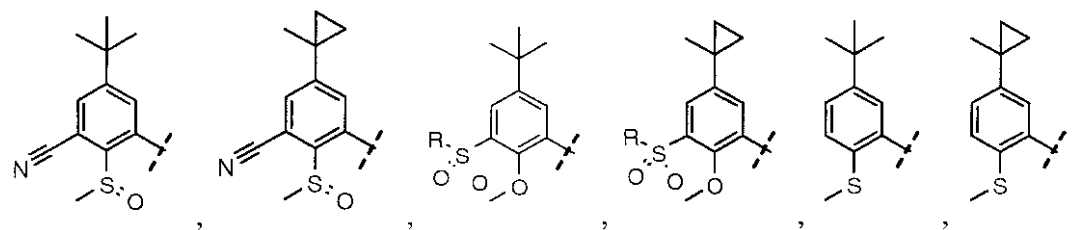
30



40

Ar^1 が (ii) の場合、 Ar^1 が以下のもの：

【化 9】



ここで、これらの構造におけるRは、 C_{1-5} アルキルである。

【請求項 13】

以下から選択される化合物：

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イ
ルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (2 - t e r t - ブチル - 5 - メトキシ
- ピリジン - 4 - イル) - アミド；

10

20

30

40

50

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
(5 - t e r t - ブチル - 2 - メタンスルフィニル - フェニル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
(5 - t e r t - ブチル - 2 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
(5 - t e r t - ブチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - アミ
ド ;

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
(5 - t e r t - ブチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 -
イル) - アミド ;

10

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
(5 - t e r t - ブチル - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
(5 - t e r t - ブチル - 3 - シアノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イ
ルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - t e r t - ブチル - 2 - メチル -
ピリジン - 3 - イル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イ
ルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - t e r t - ブチル - 3 - シアノ -
2 - メトキシ - フェニル) - アミド ;

20

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イ
ルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - t e r t - ブチル - 2 - メタンス
ルフィニル - フェニル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
オキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - t e r t - ブチル - 2 - メチル - ピ
リジン - 3 - イル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
オキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - t e r t - ブチル - 2 - メタンスル
フィニル - フェニル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
オキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - t e r t - ブチル - 3 - シアノ - 2
- メトキシ - フェニル) - アミド ;

30

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
オキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (2 - t e r t - ブチル - 5 - メタンスル
フィニル - ピリジン - 4 - イル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
[5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) -
フェニル] - アミド ;

1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
[5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (2 - オキソ - アゼチジン - 1 - イル) -
フェニル] - アミド ;

40

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
オキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ - 6 - t e r t - ブチル - 3
- メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - アミド ;

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
オキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - t e r t - ブチル - 2 - メタンスル
ホニルアミノ - 3 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - アミド

及び

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
オキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メト

50

キシ - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - フェニル] - アミド ;

又はこれらの医薬品として許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

(出願データ)

本出願は、2004年5月3日に出願された米国仮出願第60/567,693号の利益を主張する。

【 0 0 0 2 】

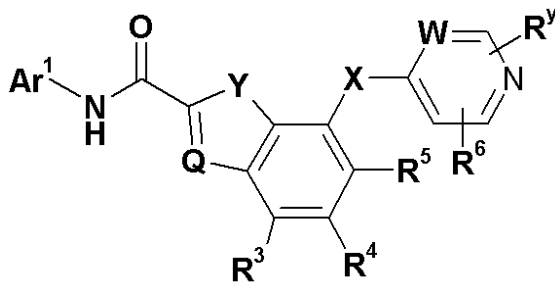
(発明の背景)

10

(1 . 技術分野)

本発明は、式 (I) の化合物に関する。

【化 1】



20

【 0 0 0 3 】

本発明の化合物は、炎症過程において含まれるサイトカインの産生を阻害し、かつそれにより炎症を含む疾患及び病的な状態、例えば慢性炎症性疾患の治療に使用できる。本発明は、これら化合物の調製方法及びこれら化合物を含む医薬品組成物にも関する。

【 0 0 0 4 】

(2 . 背景の情報)

腫瘍壊死因子 (T N F) 及びインターロイキン - 1 (I L - 1) は、まとめて炎症誘発性サイトカインと呼ばれる重要な生物学的存在であり、サイトカインに仲介される疾患において役割を果たす。いくつかの他の関係する分子と共に、これらは病原菌の免疫学的認識に伴う炎症性の応答を仲介する。該炎症性の応答は、病原性感染の制限及び制御において重要な役割を果たす。

30

【 0 0 0 5 】

高いレベルの炎症誘発性サイトカインは、多くの自己免疫性疾患、例えば毒素性ショック症候群、関節リウマチ、変形性関節症、糖尿病及び炎症性腸疾患にも伴っている (D i n a r e l l o , C . A . , e t a l . , 1 9 8 4 , R e v . I n f e c t . D i s e a s e 6 : 5 1) 。これらの疾患において、炎症の慢性上昇は、観察された病態生理の大部分を悪化させ又は引き起こす。例えば、リウマチにかかった滑膜組織は、結果として軟骨及び骨の破壊に帰着する炎症性細胞の侵入を受けるようになる (K o c h , A . E . , e t a l . , 1 9 9 5 , J . I n v e s t . M e d . 4 3 : 2 8 - 3 8) 。研究は、サイトカインによって仲介された炎症性変化は、経皮経管冠動脈形成術 (P T C A) 後の再狭窄を含む内皮細胞病原に含まれ得ることを示唆する (T a s h i r o , H . , e t a l . , 2 0 0 1 , M a r , C o r o n A r t e r y D i s 1 2 (2) : 1 0 7 - 1 3) 。これら疾患において可能性のある医薬品による介入のための重要かつ許容される治療方法は、炎症誘発性サイトカイン、例えば T N F (その分泌された無細胞形態において T N F としても言及される) 及び I L - 1 の低下である。多くの抗サイトカイン治療剤が、近年臨床試験中である。有効性は、多くの自己免疫性疾患における T N F に向けられたモノクローナル抗体を用いて実証された (H e a t h , P . , “ C D P 5 7 1 : A n E n g i n e e r e d H u m a n I g G 4 A n t i - T N F A n t i b o d y ” I B C M e e t i n g o n C y t o k i n e A n t a g o n i s t s , P

40

50

h i l a d e l p h i a , P A , A p r i l 2 4 - 5 , 1 9 9 7) 。これらは、関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎の治療を含む (R a n k i n , E . C . C . , e t a l . , 1 9 9 7 , B r i t i s h J . R h e u m . 3 5 : 3 3 4 - 3 4 2 a n d S t a c k , W . A . , e t a l . , 1 9 9 7 , L a n c e t 3 4 9 : 5 2 1 - 5 2 4) 。該モノクローナル抗体は、可溶性のTNF 及び膜結合TNFの両方に結合することにより機能すると考えられる。

【 0 0 0 6 】

可溶性のTNF 受容体は、TNF と相互に作用し合う設計がされた。該方法は、TNF に向けられたモノクローナル抗体に関する上記の方法に似ている；両方の薬物が可溶性のTNF に結合し、それによりTNF の濃度を減少させる。この構成の一の変形がエンブレル (I m m u n e x , シアトル、WA) と呼ばれており、最近関節リウマチの治療に対する第3相臨床試験において有効性が実証された (B r o w e r e t a l . , 1 9 9 7 , N a t u r e B i o t e c h n o l o g y 1 5 : 1 2 4 0) 。TNF 受容体の他の変形であるRo45-2081 (H o f f m a n - L a R o c h e I n c . , N u t l e y , N J) は、アレルギー性肺炎及び急性肺障害の種々の動物モデルにおける有効性が実証された。Ro45-2081は、重鎖IgG1遺伝子のヒンジ領域に融合し、かつ真核細胞中で発現された可溶性の55kDaヒトTNF受容体から構築される組み換えキメラ分子である (R e n z e t t i , e t a l . , 1 9 9 7 , I n f l a m m . R e s . 4 6 : S 1 4 3) 。

【 0 0 0 7 】

IL-1は、非常に多くの疾病過程における免疫学的なエフェクター分子として関連付けられてきた。IL-1受容体アンタゴニスト (I L - 1 r a) は、人の臨床試験において検査された。有効性は、関節リウマチの治療に関して実証された (A n t r i l , A m g e n) 。第3相の人の臨床試験において、IL-1raは、敗血性ショック症候群を有する患者の死亡率を減少させた (D i n a r e l l o , 1 9 9 5 , N u t r u t i o n 1 1 , 4 9 2) 。変形性関節症は、関節軟骨の破壊により特徴付けられる、遅い進行性の疾患である。IL-1は、滑液において、及び変形関節症の関節の軟骨基質において検出される。IL-1のアンタゴニストは、種々の関節炎の実験的モデルにおける軟骨基質成分の分解を減少させることが示された (C h e v a l i e r , 1 9 9 7 , B i o m e d P h a r m a c o t h e r . 5 1 , 5 8) 。一酸化窒素 (NO) は、心臓血管のホメオスタシス、神経伝達及び免疫機能のメディエーターであり；最近一酸化窒素は骨再形成の調節において重要な作用を有することが示された。サイトカイン類、例えばIL-1及びTNFは、NO産生の有効な刺激剤である。NOは、骨芽細胞及び破骨細胞系統の細胞に対して効果を有する、骨における重要な制御分子である (E v a n s , e t a l . , 1 9 9 6 , J B o n e M i n e r R e s . 1 1 , 3 0 0) 。インシュリン依存性の新生糖尿病に導くベータ細胞破壊の促進は、IL-1への依存を示す。この損傷のいくつかは、他のエフェクター、例えばプロスタグランジン及びトロンボキサンを通して仲介される場合がある。IL-1は、シクロオキシゲナーゼIIの発現及び誘導性の一酸化窒素シンセターゼの発現の両方のレベルを制御することにより、この過程に作用することができる (M c D a n i e l e t a l . , 1 9 9 6 , P r o c S o c E x p B i o l M e d . 2 1 1 , 2 4) 。

【 0 0 0 8 】

サイトカイン産生の阻害剤は、誘導性シクロオキシゲナーゼ (COX-2) の発現を阻止することが期待される。COX-2の発現はサイトカインにより増加することが示され、かつ炎症応答性であるシクロオキシゲナーゼのイソ型であると考えられている (M . K . O ' B a n i o n e t a l . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A , 1 9 9 2 , 8 9 , 4 8 8 8) 。従って、サイトカイン類、例えばIL-1の阻害剤は、COX阻害剤、例えば公知のNSAIDsを用いて近年処置されているこれら疾患に対して有効性を示すことが期待されるであろう。これら疾患は、急性の及び慢性の痛み、加えて炎症症状及び心臓血管の疾患を含む。

【0009】

いくつかのサイトカイン類の上昇は、活性な炎症性腸疾患（IBD）中に明らかとなった。腸のIL-1及びIL-1raの粘膜における不均衡は、IBDを有する患者において存在する。内生のIL-1raの不十分な産生は、IBDの病原の一因となり得る（Cominelli, et al., 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49）。アルツハイマー病は、海馬領域の至る所での、ベータアミロイドタンパク質の沈着物、神経原線維変化及びコリン作働性の機能不全の存在により特徴付けられる。アルツハイマー病において見出される構造的な及び代謝の損傷は、場合によりIL-1の持続した上昇による（Holden, et al., 1995, Med Hypotheses, 45, 559）。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の病原におけるIL-1に関する役割は特定されている。IL-1raは、HIV感染の病原における、急性な炎症の発症、加えて異なる疾患の段階との明確な関係を示した（Kreuzer, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54）。IL-1及びTNFは、歯周病において両方とも含まれる。歯周病に伴う破壊プロセスは、IL-1及びTNFの両方の制御障害による可能性がある（Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266）。

10

【0010】

炎症誘発性のサイトカイン類、例えばTNF及びIL-1は、敗血性ショックの重要なメディエーターでもあり、かつ心肺機能障害、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）及び多臓器不全に伴われている。病院に存在する敗血症を有する患者の研究において、相互関係が、TNF及びIL-6レベルと感染性合併症の間で見出された（Terregino et al., 2000, Ann. Emerg. Med., 35, 26）。TNFは、HIV感染に伴って、悪液質及び筋肉の分解において関係付けられた（Lahdiverta et al., 1988, Amer. J. Med., 85, 289）。肥満症は、感染、糖尿病及び心血管の疾患の発生増加に伴われている。TNFの発現における異質性は、上記のそれぞれの状況に関して注目された（Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57）。TNFの上昇したレベルは、他の摂食に係る疾患、例えば拒食症及び多食症に含まれることが提議された。病態生理学的な類似点が、拒食症及びガン悪液質の間で引き出される（Holden, et al., 1996, Med Hypotheses 47, 423）。TNF産生の阻害剤、HU-211は、実験モデルにおいて閉鎖性脳損傷の転帰を改良することを示した（Shohami, et al., 1997, J Neuroimmunol. 72, 169）。アテローム性動脈硬化は炎症性の成分及びサイトカイン類、例えばIL-1を有することが周知であり、かつTNFは該疾患を促進することが示唆された。動物モデルにおいて、IL-1受容体アンタゴニストは、脂肪線条形成を阻害することを示した（Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242）。

20

30

【0011】

TNFのレベルは、慢性の閉塞性肺疾患を有する患者の気道において上昇し、かつそれはこの疾患の病原の一因となり得る（M. A. Higham et al., 2000, Eur. Respiratory J., 15, 281）。循環TNFは、この疾患に伴う体重減少の一因ともなり得る（N. Takabatake et al., 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med., 161 (4 Pt 1), 1179）。上昇したTNFレベルは、鬱血性心不全にも伴うことが見出されており、及び該レベルは該疾患の重症度に相互に関係した（A. M. Feldman et al., 2000, J. Amer. College of Cardiology, 35, 537）。加えて、TNFは、肺（Borjesson et al., 2000, Amer. J. Physiol., 278, L3-12）、腎臓（Lemay et al., 2000, Transplantation, 69, 959）及び神経系（Mitsui et al., 1999, Brain Res., 844, 192）における再灌流損傷に関係した。

40

50

【0012】

TNF は、有効な破骨細胞形成剤でもあり、骨吸収及び骨吸収を含む疾患に含まれる (Abu-Amer et al., 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307)。TNF は、外傷性関節炎を有する患者の軟骨細胞において高く発現することが見出された (Melchiorri et al., 2000, Arthritis and Rheumatism, 41, 2165)。TNF は、糸球体腎炎の進行において鍵となる役割を果たすことも示された (Le Hir et al., 1998, Laboratory Investigation, 78, 1625)。

誘導性の一酸化窒素シンセターゼ (iNOS) の異常な発現は、自然発生高血圧ラットにおける高血圧を伴っていた (Chou et al., 1998, Hypertension, 31, 643)。IL-1 は、iNOS の発現において役割を有し、その結果高血圧の病原における役割も有すると言って良い (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867)。

【0013】

IL-1 は、IL-1 遮断薬を用いて阻害し得る、ラットにおけるブドウ膜炎を誘発することが示された (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31)。IL-1、TNF 及び GM-CSF を含むサイトカイン類は、急性骨髄性白血病芽細胞の増殖を刺激することが示された (Bruserud, 1996, Leukemia Res., 20, 65)。IL-1 は、刺激性皮膚炎及びアレルギー性接触皮膚炎の両方の進行に必須であることが示された。皮膚上の感作は、アレルゲンの皮膚上への適用前に、抗 IL-1 モノクローナル抗体の投与により防ぐことができる (Muller, et al., 1996, Am J Contact Dermat., 7, 177)。IL-1 ノックアウトマウスから得られたデータは、このサイトカインに関する発熱における重要な関与を示す (Kluger et al., 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol., 25, 141)。TNF、IL-1、IL-6 及び IL-8 を含む種々のサイトカイン類は、発熱、不快感、筋肉痛、頭痛、細胞代謝亢進並びに多数のエンドクリン及び酵素の応答においてありふれている急性期反応を開始する (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr., 62, 813)。これら炎症性のサイトカイン類の産生は、外傷又は病原体の侵入に従って急速に生じる。

【0014】

他の炎症誘発性のサイトカイン類は、種々の疾患状態に相互に関連する。IL-8 は、炎症又は外傷の箇所中への好中球の侵入に相互に関連する。IL-8 に対する遮断抗体は、急性炎症における好中球を伴う組織の外傷における IL-8 に対する役割を実証した (Harada et al., 1996, Molecular Medicine Today, 2, 482)。従って、IL-8 産生の阻害剤は、以下の治療に使用し得る：好中球により主として仲介される疾患、例えば脳卒中及び心筋梗塞の治療、単独又は続く血栓溶解療法、熱傷、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、外傷に続発する多臓器損傷、急性糸状体腎炎、急性炎症成分を有する皮膚病、急性化膿性髄膜炎、又は他中枢神経系疾患、血液透析、ロイコフェリシス (leukopheresis)、顆粒球輸血に伴う症候群及び壊死性腸炎。

ライノウイルスは、結果として病気を起こす種々の炎症誘発性サイトカイン類、主として IL-8 の産生を誘発する (Winther et al., 1998, Am J Rhinol., 12, 17)。

IL-8 により生じる他の疾患は、心筋虚血及び心筋の灌流、炎症性腸疾患及び他多数を含む。

【0015】

炎症誘発性サイトカイン IL-6 は、急性期反応と関係している。IL-6 は、多発性骨髄腫を含む腫瘍学的疾患及び関連するプラズマ細胞疾患における生長因子である (Trean, et al., 1998, Current Opinion in Hematol

10

20

30

40

50

ogy 5 : 42)。それは、中枢神経系中の炎症の重要なメディエーターであることも示された。IL - 6の上昇したレベルは、AIDS痴呆複合症、アルツハイマー病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、CNS外傷並びにウイルス性及び細菌髄膜炎を含むいくつかの神経疾患において見出される (Gruol, et al., 1997, Molecular Neurobiology 15 : 307)。IL - 6は、骨粗鬆症において顕著な役割を果たす。IL - 6は、ネズミのモデルにおいて、骨吸収を起こし及び破骨細胞の活性を誘導することが示された (Ershler et al., 1997, Development and Comparative Immunol. 21 : 487)。著しいサイトカインの差、例えばIL - 6レベルの差が、生体内における正常な骨及びパジェット病を有する患者からの骨の破骨細胞間で存在する (Mills, et al., 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16)。多数のサイトカイン類が、ガン悪液質において含まれることが示された。悪液質の鍵となるパラメーターの重症度は、抗IL - 6抗体又はIL - 6受容体アンタゴニストを用いた治療により低下できる (Strassmann, et al., 1995, Cytokins Mol Ther. 1, 107)。いくつかの感染性疾患、例えばインフルエンザは、症状代理形成及び宿主防御の両方における鍵となる要因としてIL - 6及びIFNアルファを示す (Hayden, et al., 1998, J Clin Invest. 101, 643)。IL - 6の過発現は、多発性骨髄腫、関節リウマチ、キャッスルマン病、乾癬及び閉経後骨粗鬆症を含む多くの疾患の病原に関係する (Simpson, et al., 1997, Protein Sci. 6, 929)。IL - 6及びTNFを含むサイトカイン類の産生に干渉する化合物は、ネズミにおける受身皮膚アナフィラキシーの阻害において有効であった (Scholz et al., 1998, J. Med. Chem., 41, 1050)。

【0016】

GM - CSFは、多くの治療上の疾患に対する関連性を有する他の炎症誘発性サイトカインである。GM - CSFは、幹細胞の増殖及び分化に影響を与えるだけでなく、急性及び慢性の炎症において含まれるいくつかの他の細胞も調節する。GM - CSFを用いた治療は、熱創傷の治療、植皮片の消炎、加えて細胞増殖抑制剤及び放射線治療に誘導される粘膜炎を含む多くの疾患の状態において試みられた (Masucci, 1996, Medical Oncology 13 : 149)。GM - CSFは、AIDS治療に関するマクロファージ系統の細胞における、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の複製においても、役割を果たすと思われる (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41)。気管支ぜんそくは、肺における炎症過程により特徴付けられる。関係するサイトカイン類は、特にGM - CSFを含む (Lee, 1998, J R Coll Physicians Lond 32, 56)。

【0017】

インターフェロン (IFN) は、多くの疾患に関係した。インターフェロンは、移植片対宿主病の主要な組織学的な特徴である、コラーゲン沈着の増加に関係した (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22)。腎臓移植術に続いて、患者は急性骨髄性白血病で診断された。末梢血サイトカインのレトロスペクティブ分析は、GM - CSF及びIFNの上昇したレベルを明らかにした。これら上昇したレベルは、末梢血白血球数の上昇に一致する (Burke, et al., 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173)。インシュリン依存の糖尿病 (タイプ1) の進行は、IFNを産生するT細胞の膵島細胞における蓄積と相互に関係し得る (Abulumunits, et al., 1998, J Autoimmun. 11, 73)。TNF、IL - 2及びIL - 6と共にIFNは、疾患、例えば多発性硬化症 (MS) 及びエイズ痴呆に関する中枢神経系における損傷の進行の前に、大半の末梢T細胞を活性化に導く (Martino et al., 1998, Ann Neurol. 43, 340)。アテローム硬化の損傷は、結果として、心筋梗塞及び脳梗塞に導き得る、動脈疾患に

帰着する。多くの活性化された免疫細胞は、これらの損傷に存在し、主にT-細胞及びマクロファージである。これらの細胞は、非常に大量の炎症誘発性サイトカイン、例えばTNF、IL-1及びIFNを産生する。これらサイトカイン類は、アテローム性の病巣に帰着する、周囲の血管平滑筋細胞の促進されたアポトーシス又はプログラム化された細胞死に関係すると考えられる(Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76)。アレルギー患者は、蜂毒による負荷に引き続く、IFNに特異的なmRNAを産生する(Bonay, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342)。IFNを含む多くのサイトカイン類の発現は、引き続き遅延型過敏反応を増加させることが示され、従ってアトピー性皮膚炎におけるIFNに関する役割を示している(Szepietowski, et al., 1997, Br J Dermatol. 137, 195)。組織病理学的な及び免疫組織学的な研究は、致命的な脳マラリアの場合に実行された。他のサイトカイン類のうち特に上昇したIFNに関する証拠が観察され、本疾患における役割を示している(Udomsangpet et al., 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501)。種々の感染性疾患の病因におけるフリーラジカル種の重要性が確立された。一酸化窒素合成過程は、炎症誘発性のサイトカイン類、例えばIFNの誘導を介するある種のウイルスの感染に応答して活性化される(Akaike, et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64)。B型肝炎ウイルス(HBV)に慢性的に感染した患者は、肝硬変及び肝細胞ガンを進行し得る。HBVトランスジェニックマウスにおけるウイルス遺伝子の発現及び複製は、IFN、TNF及びIL-2により仲介された転写後のメカニズムにより抑制され得る(Chisari, et al., 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261)。IFNは、サイトカインで誘導した骨吸収を選択的に阻害できる。それは、骨再形成における重要な調整分子である一酸化窒素(NO)の仲介を通して阻害するように思われる。NOは、骨の疾患、例えば以下の疾患のメディエーターとして含まれ得る：関節リウマチ、腫瘍関連性骨溶解及び閉経後骨粗鬆症(Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300)。遺伝子欠損マウスを用いた研究は、IFNの産生に依存するIL-12が、初期の寄生的な生長の制御において重要であることを実証した。このプロセスは一酸化窒素とは独立であるとはいえ、慢性感染症の制御はNO依存であると思われる(Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355)。NOは、重要な血管拡張剤であり、かつ心臓血管のショックにおけるその役割を確信させる証拠が存在する(Kilbourn, et al., 1997, Dis Mon. 43, 277)。IFNは、おそらくTH1表現型であろうCD4+リンパ球の仲介を通して、例えばクローン病及び炎症性腸疾患(IBD)における、慢性の腸の炎症の進行に必要とされる(Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43)。血清IgEの上昇したレベルは、種々のアトピー性疾患、例えば気管支ぜんそく及びアトピー性皮膚炎に伴われている。IFNのレベルは、血清IgEと負に相関し、このことはアトピー患者におけるIFNの役割を示唆している(Teramotto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74)。

【0018】

WO01/01986は、TNF- α を阻害する能力を有すると主張する特定の化合物を開示する。WO01/01986で開示されたある化合物は、以下の疾患の治療に有効であることが示される：HIV感染に関連する痴呆、緑内障、視神経症、視神経炎、網膜虚血、レーザー導入による目の損傷、外科手術又は外傷誘導性の増殖性硝子体網膜症、脳虚血、低酸素虚血、低血糖症、ドーモイ酸中毒、酸素欠乏症、一酸化炭素又はマンガンはシアン化物中毒、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、髄膜炎、多発性硬化症及び他脱髄疾患、筋萎縮性側索硬化症、頭及び脊髄の筋の外傷、発作、ひきつけ、オリブ橋小脳萎縮症、神経因性疼痛症候群、糖尿病性神経障害、HIV関連性神経障害、MERRF及びMELAS症候群、レーバー病、ウェルニッケ脳症、レット症候群、

10

20

30

40

50

ホモシスチン症、高プロリン血症、高ホモシステイン血症、非ケトン性高グリシン血症、ヒドロキシ酪酸アミノ酸尿症、亜硫酸オキシダーゼ欠乏症、脊髄索状変性、鉛脳障害、ツレット症候群、肝性脳障害、麻薬の常用、薬物耐性、薬物依存症、憂鬱、苦痛及び統合失調症。WO 02 / 32862 は、TNF を含む炎症誘発性サイトカイン類の阻害剤が、煙、例えばたばこの煙の吸入により引き起こされる、肺における急性及び慢性の炎症の治療に使用できると言われていることを開示する。TNF アンタゴニストは、おそらく子宮内膜症の治療にも使用でき、EP 1022027A1 を参照されたい。RA に対する臨床試験におけるインフリキシマブは、ベーチェット病、ブドウ膜炎及び強直性脊椎骨増殖症を含む種々の炎症性疾患の治療に使用できることも示された。膵炎は、炎症メディエーターの産生により調節されてもよく、J Surg Res 2000 May 15 90 (2) 95 - 101 ; Shock 1998 Sep. 10 (3) : 160 - 75 を参照されたい。p38MAPキナーゼ経路は、B.ブルグドルフェリー誘導性炎症において役割を果たし、及びライム病薬により誘導される炎症の治療において使用できる。Anguita, J. et al., The Journal of Immunology, 2002, 168 : 6352 - 6357.

【0019】

前述の炎症性サイトカイン類の一以上の放出を調節する化合物は、これらサイトカイン類の放出を伴う疾患の治療において使用することができる。例えば、WO 98 / 52558 は、サイトカインが仲介する疾患の治療において使用できることが示されるヘテロアリアルウレア化合物を開示する。WO 99 / 23091 は、抗炎症剤として使用できる他の種類のウレア化合物を開示する。WO 99 / 32463 は、アリアルウレア及びサイトカイン疾患及びタンパク質分解酵素が仲介する疾患の治療におけるそれらの使用に関する。WO 00 / 41698 は、p38MAPキナーゼ疾患の治療において使用できると言われるアリアルウレアを開示する。

p38MAPキナーゼに対して活性な化合物は、WO 03 / 068223 において述べられているように、種々のガンの治療に対しても使用できる。

【0020】

米国特許第5,162,360号は、高コレステロール血症及びアテローム性動脈硬化症の治療に使用できるものとして述べられている、N-置換アリアル-N'-ヘテロ環置換ウレア化合物を開示する。ジ置換アリアル化合物及びヘテロアリアル化合物が、米国特許第6,080,763; 6,319,921; 6,297,381及び6,358,945号でも開示されている。該特許における化合物は、抗サイトカイン活性を有することが主張され、及びそれにより炎症を伴う疾患の治療において使用できる。

前述の研究は、サイトカイン産生の阻害が、サイトカインが仲介する疾患の治療において有益であり得るとの原理を支持する。従って、最適な有効性、薬物動態学特性及び安全特性を有する、これらの疾患の治療用の小分子の阻害剤に対する要求が存在する。

【0021】

(本発明の概要)

前述の研究は、小分子の化合物を用いたサイトカイン産生の阻害が、種々の疾患状態の治療において有益であり得るとの原理を支持する。

【0022】

従って、本発明の目的は、式(I)の化合物を提供することである。

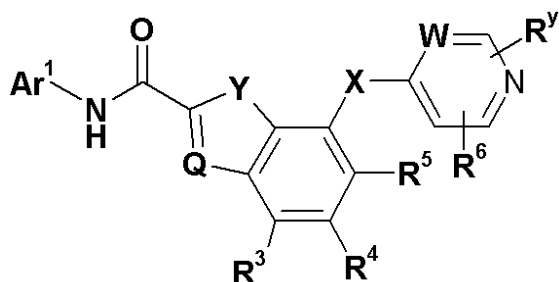
10

20

30

40

【化2】



(I)

10

【0023】

本発明のさらなる目的は、サイトカインが仲介する疾患及び炎症を伴う病的な状態、例えば慢性炎症疾患を、本発明の新規化合物を用いて治療する方法を提供することである。

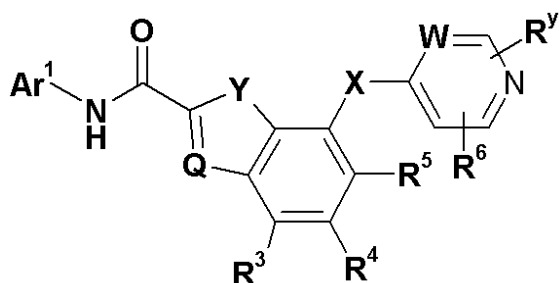
本発明のさらなる目的は、医薬品組成物、及び上述の新規化合物の調製方法を提供することである。

【0024】

(好ましい態様の詳細な説明)

本発明の広く一般的な側面において、式(I)の化合物が提供される。

【化3】



(I)

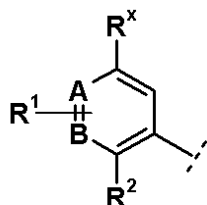
20

【0025】

ここで：

Ar^1 は、以下の環(i)、(ii)及び(iii)から選択される：

【化4】



(i)

30

40

【0026】

ここで、A又はBの一方は窒素であり及び他方は炭素であり、 R^1 はAか又はBに共有結合的に結合し、及び窒素がN- R^1 である場合、A及びBの間の二重結合は存在せず； R^1 は、水素、 NO_2 、 $-N(R^c)_2$ 、 $J-C(O)-N(R^c)-$ 、 $J-S(O)_m-N(R^c)-$ から選択され、

又は R^1 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-5} アルコキシル若しくは C_{3-7} シクロアルコキシル、 C_{1-5} アルキルチオール若しくは C_{3-7} シクロアルキルチオール、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ヘテロ環、ヘテロアリール及びニトリルから選択され、上述のそれぞれは任意で部分的又は完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスル

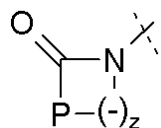
50

ホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ又はニトリルで置換され；

又は R^1 は、P が O、 $>C R^9$ 又は $>N R^9$ でも良い以下の式の基であり；

【0027】

【化5】



ここで z は 1 から 4、好ましくは 1 から 2 であり、

10

R^9 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-5} アルコキシル若しくは C_{3-7} シクロアルコキシル、 C_{1-5} アルキルチオール若しくは C_{3-7} シクロアルキルチオール、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ヘテロ環、ヘテロアリール及びニトリルから選択され、前述のそれぞれが、任意に部分的又は完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ又はニトリルで置換され；

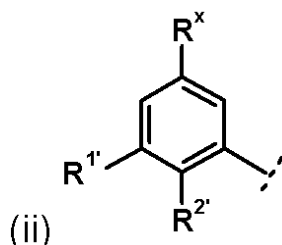
【0028】

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、オキソ、 C_{1-5} アルキル $S(O)_m$ - 及び任意で C_{1-5} アルキル、アリール又はアリール C_{1-5} アルキルでモノ - 又はジ - 置換されたアミノから選択され；

20

【0029】

【化6】



30

【0030】

ここで

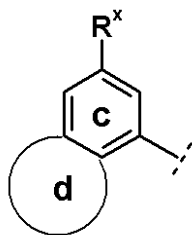
$R^{1'}$ は水素、 C_{1-5} アルキル $S(O)_m$ -、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-5} アルコキシル若しくは C_{3-7} シクロアルコキシル、 C_{1-5} アルキルチオール、 C_{3-7} シクロアルキルチオール、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ヘテロ環、ヘテロ環 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル及びニトリルから選択され、前記のそれぞれが、任意で部分的又は完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ又はニトリルで置換され；

40

$R^{2'}$ は、ニトリル、 C_{1-5} アルキル $S(O)_m$ -、 $J-O-C(O)-O-$ 、 $NH_2-C(O)-C(H_2)_n-$ 、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル及び任意で C_{1-5} アルキル、アリール又はアリール C_{1-5} アルキルによりモノ - 又はジ - 置換されたアミノから選択され；

【 0 0 3 1 】

【 化 7 】



(iii)

【 0 0 3 2 】

10

ここで c は 5 - 7 員のヘテロ環である環 d に縮合したベンゾ環であり ;

各 R^x は、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、炭素環スルホニル、 $-SO_2-CF_3$ 、それぞれが任意で C_{1-3} アルキルで置換され及び任意で部分的又は完全にハロゲン化された C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキル、及び任意で部分的又は完全にハロゲン化されていて良い C_{1-4} アシル、アロイル、 C_{1-4} アルコキシから選択され ;

各 J は独立に、それぞれが任意で R^b により置換されている C_{1-10} アルキル及び炭素環から選択され ;

R^b は、水素、 C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、炭素環、ヘテロ環、ヘテロアリール、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-5} ジアルキルアミノ、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノから選択され、前述のそれぞれは任意で部分的又は完全にハロゲン化され、又は R^b は C_{1-5} アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、ニトロ及びニトリルから選択され ;

20

【 0 0 3 3 】

Q は N 又は CR^p であり ;

Y は $>CR^pR^v$ 、 $-CR^p=C(R^v)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)-$ 又は $>S(O)_m$ であり ;

各 R^c 、 R^p 、 R^v 及び R^y は、それぞれ独立に水素又は C_{1-5} アルキルであり ;

X は $-CH_2-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり ;

W は N 又は CH であり ;

30

各 m は独立に 0、1 又は 2 であり ;

n は 1 - 4 であり ;

各 R^3 、 R^4 及び R^5 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル及びハロゲンから選択され ;

【 0 0 3 4 】

R^6 は、任意で、示した環の N 原子に対するオルト位又はメタ位で結合し、かつ、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから選択されるヘテロ環、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル及びイソチアゾリルから選択されるヘテロアリール、結合、 $-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{1-5}-$ 、 $>C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-S-$ 、分枝した若しくは分枝していない C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アルキル (OH) 又はアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アシル、ヘテロ環、ヘテロアリール及びアリールは、任意で 1 から 3 のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 $-NR^7R^8$ 若しくは $NR^7R^8-C(O)-$ により置換され ;

40

【 0 0 3 5 】

ここで各 R^6 はさらに任意で、以下から選択される基に共有結合的に結合され :

水素、 NR^7R^8 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アリール C_{0-4} アルキル、ヘテロアリール

50

C₀₋₄アルキル及びヘテロ環C₀₋₄アルキルであり、各上記列挙されたヘテロ環、ヘテロアリアル及びアリアル基は、任意で1から3のヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₅アルコキシカルボニル、NR⁷R⁸-C(O)-又はC₁₋₄アシルにより置換され；

【0036】

各R⁷及びR⁸は独立に、水素、任意にハロゲン、C₁₋₃アルキル又はジC₁₋₅アルキルアミノにより置換されたフェニルC₀₋₃アルキルであり、又はR⁷及びR⁸は、C₁₋₂アシル、ベンゾイル又は任意にC₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ若しくはジC₁₋₃アルキルアミノにより置換された分枝した若しくは分枝していないC₁₋₅アルキルであり；

【0037】

又はこれらの医薬品として許容される塩及び/又は異性体。

【0038】

他の態様において、直前に述べたものとして本発明の化合物が提供され、ここで：

Ar¹が(i)である場合：

R¹は水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₅アルコキシ及びニトリルから選択され、前述のそれぞれが任意で部分的又は完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ若しくはニトリルで置換され；

R²は、水素、ハロゲン、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキルC₁₋₅アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₅アルキル、オキソ、C₁₋₅アルキルS(O)_m-及び任意でC₁₋₅アルキル、フェニル若しくはフェニルC₁₋₅アルキルによりモノ-若しくはジ-置換されたアミノから選択され；

【0039】

Ar¹が(ii)である場合：

R^{1'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₅アルキルS(O)_m-、C₁₋₅アルコキシC₁₋₅アルキルチオール、NH₂-C(O)-(CH₂)_n-、ヘテロ環、ヘテロ環C₁₋₆アルキル、ヘテロアリアル及びニトリルから選択され、前述のそれぞれは、任意で部分的に若しくは完全にハロゲン化され、又は任意でさらにアルキルスルホニルアミノ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ及びニトリルで置換され；

R^{2'}はC₁₋₅アルキルS(O)_m-、J-O-C(O)-O-、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから選択され；

【0040】

又はAr¹が(iii)の場合：

環dは5-6員のヘテロ環である。

【0041】

他の態様において、直前に述べたような式(I)の化合物が提供され、ここで：

Ar¹が(i)の場合：

R¹は水素、C₁₋₆アルキル又はニトリルから選択され；

R²は水素、ハロゲン、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、オキソ又はC₁₋₅アルキルS(O)_m-から選択され；

【0042】

Ar¹が(ii)の場合：

R^{1'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₅アルキルS(O)_m-、C₁₋₅アルコキシC₁₋₅アルキルチオール、NH₂-C(O)-(CH₂)_n-、モルホリノC₁₋₆アルキル、ピラゾール、トリアゾール、イミダゾール及びテトラゾールから選択されるヘテロアリアル及びニトリルから選択され；

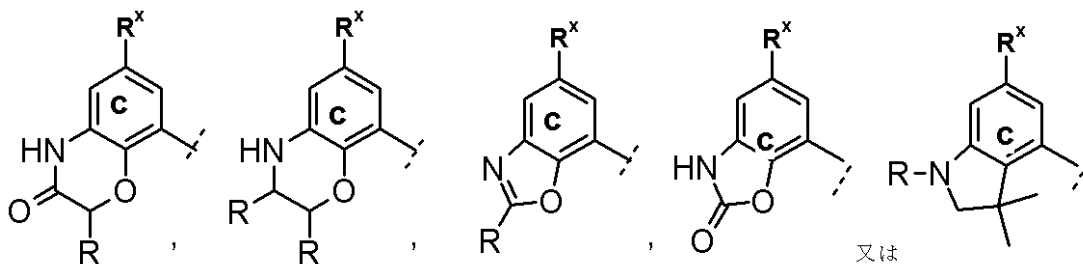
R^{2'}はC₁₋₅アルキルS(O)_m-、J-O-C(O)-O-、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから選択され；

【0043】

又は Ar^1 が (i i i) の場合 :

環 d は、環 c 及び d が以下の形態で縮合する、5 - 6 員のヘテロ環である :

【化 8】



10

ここで各 R は独立に H 又は C_{1-3} アルキルである。

【 0 0 4 4 】

さらに他の態様において、上記で示したいずれかの態様において述べたような、式 (I) の化合物が提供され、ここで、

J は C_{1-10} アルキル、アリール及び C_{3-7} シクロアルキルから選択され、それぞれが任意で R^b により置換され ;

R^x は独立にハロゲン、メトキシカルボニル、フェニルスルホニル、 $-SO_2-CF_3$ 、任意で部分的又は完全にハロゲン化されても良い C_{1-6} アルキル、任意で C_{1-3} アルキルで置換されかつ任意で部分的又は完全にハロゲン化された C_{3-6} シクロアルキル、及び任意で部分的に又は完全にハロゲン化されて良いアセチル、アロイル、 C_{1-4} アルコキシから選択され ;

20

【 0 0 4 5 】

R^b は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、アリール、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-5} ジアルキルアミノ、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-5} アシルアミノ、 C_{1-5} スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され、

又は R^b は以下から選択される : ピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキサソラン、1, 3 - ジオキサソノン、1, 4 - ジオキサニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンから選択されるヘテロ環、

30

及びアジリジニル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ [3, 4 - b] ピリミジニル、プリニル、ピロロ [2, 3 - b] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジニル、ツベルシジニル (tubercidinyl)、オキサゾ [4, 5 - b] ピリジニル及びイミダゾ [4, 5 - b] ピリジニルから選択されるヘテロアリール ;

40

及び

R^7 は水素である。

【 0 0 4 6 】

他の態様において、直前で述べたような式 (I) の化合物が提供され、ここで、

Y は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_2CH_3)-$ 又は $-N(CH_3)-$ であり ;

X は $-N(R^a)-$ 又は $-O-$ であり ;

50

QはCHであり；

各R³、R⁴及びR⁵は水素であり；

R^bは、水素、C₁₋₅アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、C₃₋₈シクロアルキルC₀₋₂アルキル、アリール、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキルチオ、アミノ、C₁₋₅アルキルアミノ、C₁₋₅ジアルキルアミノ、C₁₋₅アシル、C₁₋₅アルコキシカルボニル、C₁₋₅アシルオキシ、C₁₋₅アシルアミノ、C₁₋₅スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され、

又はR^bは以下から選択される；ピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ジオキサニル、

10
ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサノン、1,3-ジオキサノン、1,4-ジオキサニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンから選択されるヘテロ環、及びアジリジニル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]

20
【0047】

さらに他の態様において、直前に述べたような式(I)の化合物が提供され、ここで、Yは-O-、-S-又は-N(CH₃)-であり；

R⁶が存在し、かつ、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから選択されるヘテロ環、フェニル及びナフチルから選択されるアリール、結合、-O-、-O-(CH₂)₁₋₅-、-NH-、-C(O)-NH-、分枝した若しくは分枝していないC₁₋₅アルキル、C₂₋₅アルケニル又はC₁₋₃アルキル(OH)から選択され、各アル

30
【0048】

ここで各R⁶はさらに任意で以下から選択される基に共有結合的に結合され：

水素、NR⁷R⁸、C₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキルC₀₋₂アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₃アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニルC₀₋₄アルキル、ピペラジニルC₀₋₄アルキル、ピペリジニルC₀₋₄アルキル、ピロリジニルC₀₋₄アルキル、モルホリニルC₀₋₄アルキル、テトラヒドロフラニルC₀₋₄アルキル、トリアゾリルC₀₋₄アルキル、イミダゾリルC₀₋₄アルキル及びピリジニルC₀₋₄アルキルであり、前記列挙の各ヘテロ環、ヘテロアリール及びフェニル基は、任意で1から3のヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄アル

40
キル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₅アルコキシカルボニル、-NR⁷R⁸、NR⁷R⁸-C(O)-又はC₁₋₄アシルにより置換され；
各R⁷及びR⁸は独立に水素、任意にハロゲン、C₁₋₃アルキル又はジC₁₋₅アルキルアミノにより置換されたフェニルC₀₋₃アルキル、又はR⁷及びR⁸はC₁₋₂アシル、ベンゾイル又は任意でC₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ若しくはジC₁₋₃アルキルアミノにより置換された分枝した若しくは分枝していないC₁₋₅アルキルである。

【0049】

さらに他の態様において、直前に述べたような式(I)の化合物が提供され、ここでXは-O-であり；

10

20

30

40

50

Y は - N (C H ₃) - であり ;

R⁶ は、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル及びピロリジニルから選択されるヘテロ環、結合、- O -、- O - (C H ₂) ₁₋₅ -、- N H -、- C (O) - N H -、分枝した若しくは分枝していない C ₁₋₅ アルキル、C ₂₋₅ アルケニル、C ₁₋₃ アルキル (O H) 又はフェニルから選択され、各アルキル、アルケニル、ヘテロ環及びフェニルは任意で 1 から 3 のヒドロキシ、C ₁₋₃ アルキル、C ₁₋₃ アルコキシ、モノ若しくはジ C ₁₋₃ アルキルアミノ、アミノ又は C ₁₋₅ アルコキシカルボニルにより置換され ;

【 0 0 5 0 】

ここで各 R⁶ はさらに任意で以下から選択される基に共有結合的に結合され :

10

水素、- N R⁷ R⁸、C ₁₋₃ アルキル、C ₃₋₆ シクロアルキル C ₀₋₂ アルキル、ベンジルオキシ、フェニル C ₀₋₄ アルキル、ピペラジニル C ₀₋₄ アルキル、ピペリジニル C ₀₋₄ アルキル、ピロリジニル C ₀₋₄ アルキル、モルホリニル C ₀₋₄ アルキル、トリアゾリル C ₀₋₄ アルキル、イミダゾリル C ₀₋₄ アルキル及びピリジニル C ₀₋₄ アルキルであり、上記列挙の各ヘテロ環、ヘテロアリール及びフェニル基は、任意で 1 から 3 のヒドロキシ、オキソ、C ₁₋₄ アルキル、C ₁₋₃ アルコキシ、C ₁₋₅ アルコキシカルボニル、アミノ、N R⁷ R⁸ - C (O) - 又は C ₁₋₄ アシルにより置換され ;

各 R⁷ 及び R⁸ は独立に、水素、任意でハロゲン、C ₁₋₃ アルキル又はジ C ₁₋₅ アルキルアミノにより置換されたフェニル C ₀₋₂ アルキルであり、又は R⁷ 及び R⁸ は、任意で C ₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ若しくはジ C ₁₋₃ アルキルアミノにより置換された分枝した若しくは分枝していない C ₁₋₅ アルキルであり ;

20

【 0 0 5 1 】

R^b は、水素、C ₁₋₅ アルキル、C ₃₋₇ シクロアルキル C ₀₋₂ アルキル、アリール、C ₁₋₅ アルコキシ、アミノ、C ₁₋₅ アルキルアミノ、C ₁₋₃ ジアルキルアミノ、C ₁₋₃ アシル、C ₁₋₅ アルコキシカルボニル、C ₁₋₃ アシルオキシ、C ₁₋₃ アシルアミノ、C ₁₋₃ スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され ; 又は R^b はピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、アジリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される。

30

【 0 0 5 2 】

又さらに他の態様において、直前で述べたような式 (I) の化合物が提供され、ここで、

R⁶ は、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル及びピロリジニルから選択されるヘテロ環、結合、- O -、- O - (C H ₂) ₁₋₅ -、- N H -、- C (O) - N H -、分枝した若しくは分枝していない C ₁₋₅ アルキル、C ₂₋₅ アルケニル、C ₁₋₃ アルキル (O H) 又はフェニルから選択され、各アルキル、アルケニル、ヘテロ環及びフェニルは任意で、1 から 3 のヒドロキシ、C ₁₋₃ アルキル、C ₁₋₃ アルコキシ、モノ若しくはジ C ₁₋₃ アルキルアミノ、アミノ又は C ₁₋₅ アルコキシカルボニルにより置換され ;

40

ここで各 R⁶ はさらに任意で、以下から選択される基に共有結合的に結合され :

水素、- N R⁷ R⁸、C ₁₋₃ アルキル、C ₃₋₆ シクロアルキル C ₀₋₂ アルキル、ベンジルオキシ、フェニル C ₀₋₄ アルキル、ピペラジニル、ピペラジニル C ₁₋₂ アルキル、ピペリジニル、ピペリジニル C ₁₋₂ アルキル、ピロリジニル、ピロリジニル C ₁₋₂ アルキル、モルホリニル、モルホリニル C ₁₋₂ アルキル、トリアゾリル、トリアゾリル C ₁₋₂ アルキル、イミダゾリル、イミダゾリル C ₁₋₂ アルキル、ピリジニル及びピリジニル C ₁₋₂ アルキルであり、各上記列挙のヘテロ環、ヘテロアリール及びフェニル基は、任意で 1 から 3 のヒドロキシ、オキソ、C ₁₋₄ アルキル、C ₁₋₃ アルコキシ、C ₁₋₅ アルコキシカルボニル、アミノ、N R⁷ R⁸ - C (O) - 又は C ₁₋₄ アシルにより置換される。

50

【 0 0 5 3 】

さらに他の態様において、直前で述べたような式 (I) の化合物が提供され、ここで、

R^b は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-2} アルキル、フェニル、 C_{1-5} アルコキシ、アミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-3} ジアルキルアミノ、 C_{1-3} アシル、 C_{1-5} アルコシカルボニル、 C_{1-3} アシルオキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲンから選択され；

又は R^b は、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される。

【 0 0 5 4 】

10

またさらに他の態様において、直前で述べたような式 (I) の化合物が提供され、ここで、

R^b はアミノ、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-3} ジアルキルアミノから選択され；

又は R^b はモルホリニル、ピペリジニル及びピリジニルから選択される。

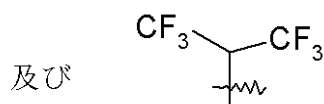
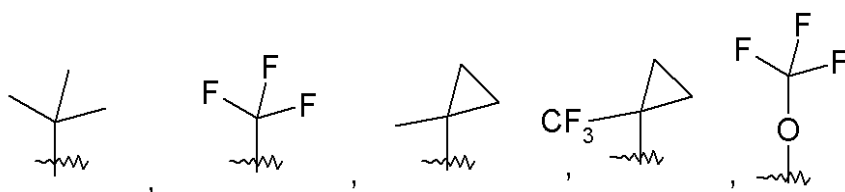
【 0 0 5 5 】

またさらに他の態様において、直前で述べたような式 (I) の化合物が提供され、ここで、

R^x は以下から選択され：

【 化 9 】

20

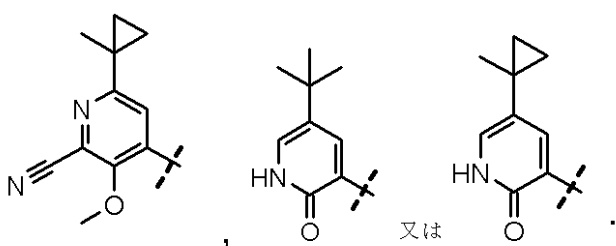
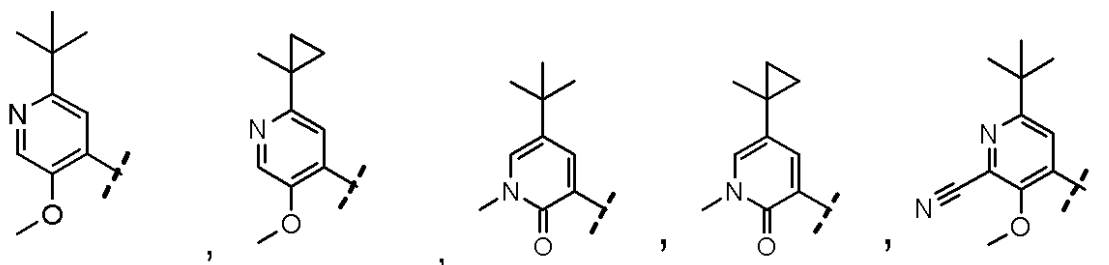
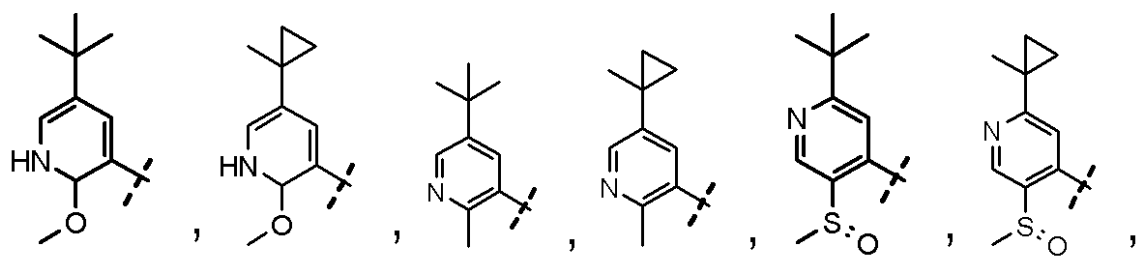


【 0 0 5 6 】

30

上で述べた態様のいずれかに関して、好ましい態様は Ar^1 が (i) でありかつ以下を含む：

【化 1 0】

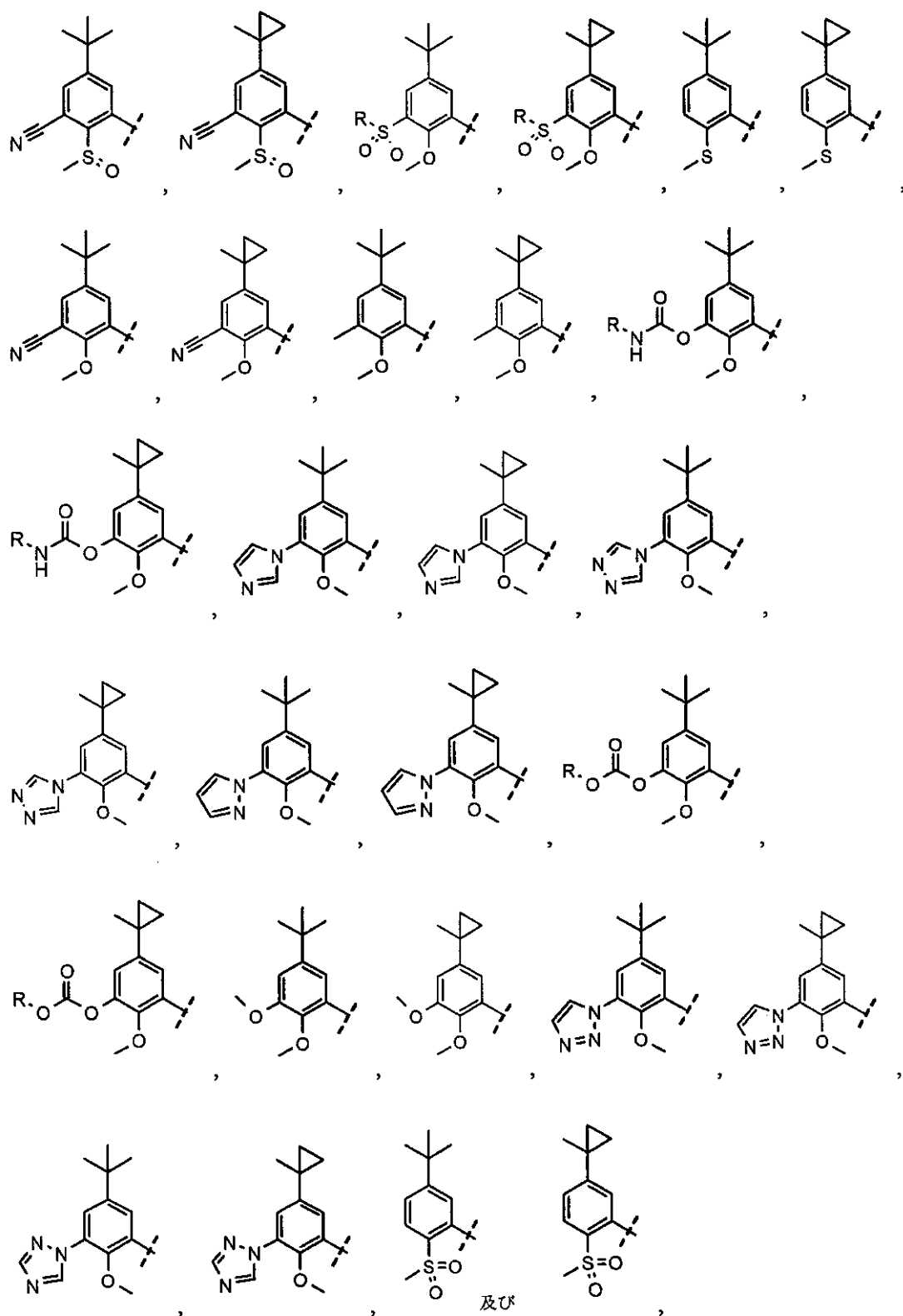


又は

【 0 0 5 7】

上で述べた態様のいずれかに関して、好ましい態様は Ar^1 が (i i) でありかつ以下を含む：

【化 1 1】

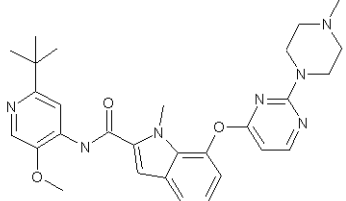
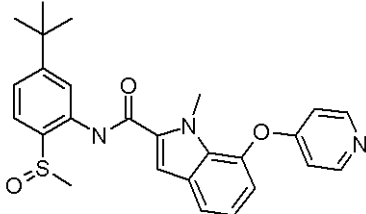
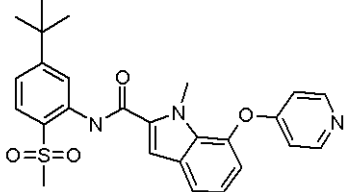
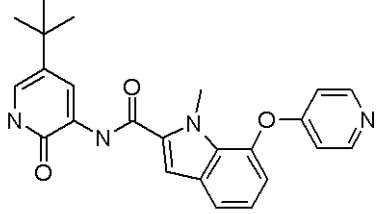
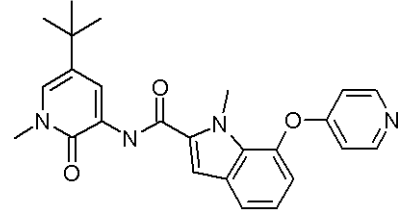
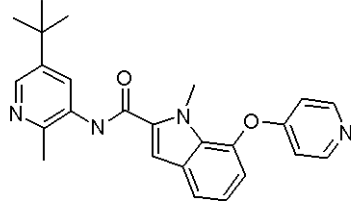
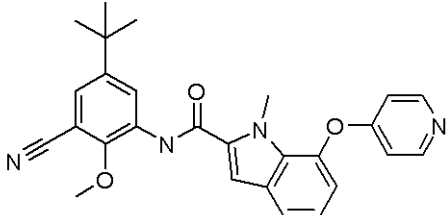


ここでこれらの構造におけるRは C_{1-5} アルキルである。

【0058】

以下は代表的な本発明の化合物である：

【表 1】

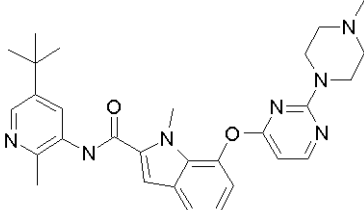
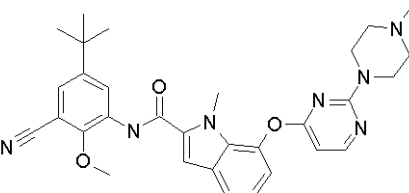
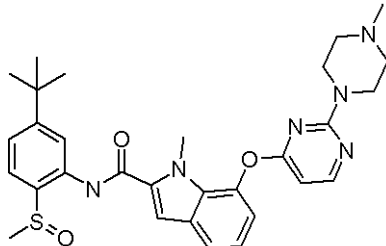
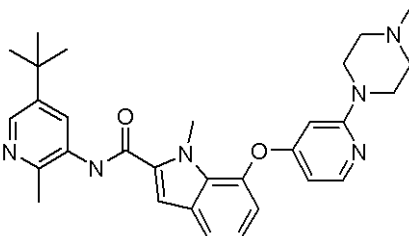
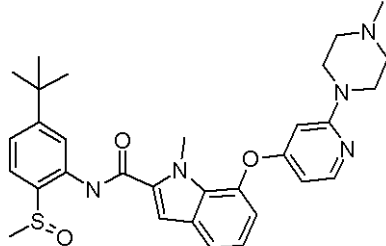
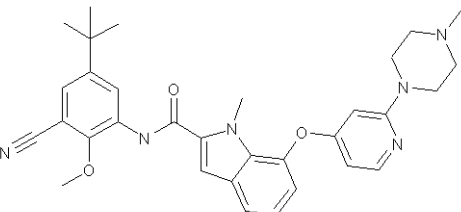
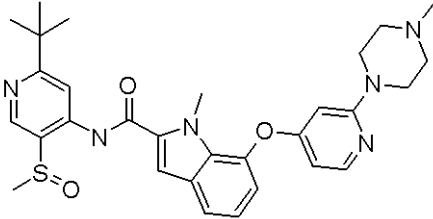
	1-メチル-7-[2-(4-メチルーピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸(2-tert-ブチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-アミド
	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メタンスルフィニル-フェニル)-アミド
	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メタンスルホニル-フェニル)-アミド
	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド
	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド
	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミド
	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-シアノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド

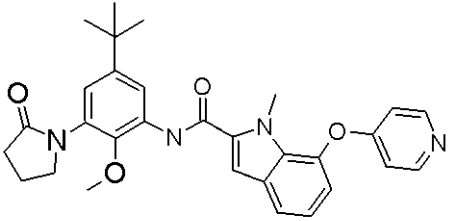
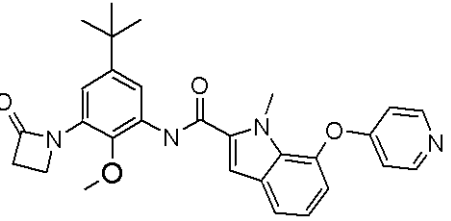
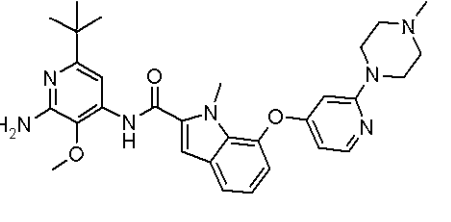
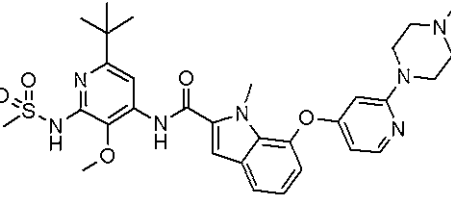
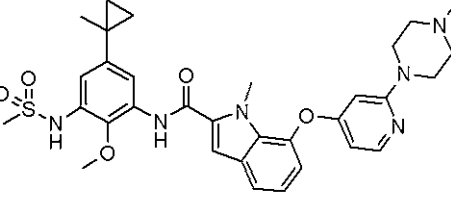
10

20

30

40

	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-シアノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メタンスルフィニル-フェニル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メタンスルフィニル-フェニル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-シアノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 (2-tert-ブチル-5-メタンスルフィニル-ピリジン-4-イル)-アミド

	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-アミド
	1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(2-オキソ-アゼチジン-1-イル)-フェニル]-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸(2-アミノ-6-tert-ブチル-3-メトキシ-ピリジン-4-イル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸(6-tert-ブチル-2-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシ-ピリジン-4-イル)-アミド
	1-メチル-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニル]-アミド

10

20

30

又はこれらの医薬品として許容される塩及び／又は異性体。

【0059】

本明細書において以上開示した全ての化合物において、命名法が構造と対立する場合、該化合物は構造により定義されることが理解されるべきである。

本発明に従って特に重要なものは、抗サイトカイン活性を有する医薬品組成物として使用するための式(I)の化合物である。

40

本発明は、サイトカインが仲介する疾患又は状態の治療及び／又は予防用の医薬品組成物を調製するための、式(I)の化合物の使用にも関する。

本発明は、任意に常用の賦形剤及び／又はキャリアーを組み合わせた、1以上の式(I)の化合物、又はこれらの医薬品として許容される誘導体を活性物質として含む医薬品にも関する。

【0060】

本発明の化合物は、それらの同位体で標識された形態も含む。本発明の組み合わせに関する、活性剤の同位体で標識された形態は、前記活性剤と一致するが、前記活性剤の1以上の原子が、自然界で通常見出される前記原子の原子量又は前記原子の質量数とは異なる

50

原子量又は質量数を有する原子又は原子群により置換されていることが異なる。

容易に市場で入手でき、かつ良好に確立した方法に従って本発明の組み合わせの活性剤に組み込むことができる同位元素の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位元素、例えばそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl を含む。一以上の上記同位元素及び/又は他の元素の他の同位元素を含む、本発明の組み合わせの活性剤、それらのプロドラッグ又はそれらの医薬品として許容される塩は、本発明の範囲中にあることが意図される。

【0061】

本発明は、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一の光学異性体、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして生じ得る、一以上の不斉炭素原子を含む上記のいかなる化合物の使用を含む。異性体は、光学異性体及びジアステレオマーとして定義される。これら化合物の全ての異性体の形態は、本発明において明確に含まれる。各不斉炭素は、R 若しくは S 配置、又は配置の組み合わせにおけるものであって良い。

いくつかの式 (I) の化合物は、一より多い互変異性型において存在できる。本発明は、全ての該互変異性型を使用する方法を含む。

【0062】

本明細書中において使用した全ての用語は、他に記載しない限り、本技術で公知なものとしてそれらの通常の意味において理解されるべきである。例えば、“ C_{1-4} アルコキシ” は、末端酸素を有する C_{1-4} アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。全てのアルキル、アルケニル及びアルキニル基は、構造的に可能でありかつ他に指定されない限り、分枝した又は分枝していないものとして理解されるべきである。他のより具体的な定義は、以下の通りである：

炭素環は、3 から 12 炭素原子を含む炭化水素環を含む。これらの炭素環は、芳香族か、又は非芳香族環系であっても良い。該非芳香族環系は、モノ不飽和又はポリ不飽和であっても良い。好ましい炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルを含むが、これらに限定されない。シクロアルキルに関するある用語、例えばシクロブタニル及びシクロブチルは、互換的に使用するものとする。

【0063】

用語“ヘテロ環”は、安定した非芳香族の 4 - 8 員（好ましくは 5 又は 6 員）の単環又は非芳香族の 8 - 11 員の二環式のヘテロ環基であって、飽和しても飽和していなくても良いものを意味する。各ヘテロ環は、炭素原子及び一以上の、好ましくは窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 から 4 のヘテロ原子から成る。該ヘテロ環は、該環のいかなる原子によっても結合され、結果として安定な構造を生成しても良い。他に記載しない限り、ヘテロ環は、例えばピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキサソノン、1, 3 - ジオキサノン、1, 4 - ジオキサニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンを含むが、これらに限定されない。

【0064】

用語“ヘテロアリール”は、1 - 4 のヘテロ原子、例えば N、O 及び S を含む芳香族 5 - 8 員単環又は 8 - 11 員の二環式環を意味するものとして理解されるべきである。他に記載がない限り、該ヘテロアリールは以下を含む：アジリジニル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、

ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、ツベルシジニル(tubercidinyl)、オキサゾ[4, 5-b]ピリジニル及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジニルを含む。

【0065】

本明細書で用いられる用語“ヘテロ原子”は、炭素以外の原子、例えばO、N、S及びPを意味するものとして理解されるべきである。

全てのアルキル基又は炭素鎖において、一以上の炭素原子は、任意でヘテロ原子：O、S又はNにより置換でき、Nが置換されない場合それはNHであることが理解されるべきであり、ヘテロ原子が、分枝した又は分枝していない炭素鎖中の末端炭素原子か、又は内部の炭素原子を置換しても良いことが理解されるべきである。本明細書において上記したように、該基は、基、例えばオキソによって置換され、結果として定義、例えばアルコキシカルボニル、アシル、アミド及びチオキソとなることができるが、これらに限定されない。

【0066】

本明細書で使用する用語“アリール”は、本明細書で定義するような芳香族炭素環又はヘテロアリールを意味するものとして理解されるべきである。各アリール又はヘテロアリールは、他に定義されない限り、その部分的に、又は完全に水素化をされた誘導体を含む。例えば、キノリニルは、デカヒドロキノリニル及びテトラヒドロキノリニルを含んでもよく、ナフチルはその水素化された誘導体、例えばテトラヒドラナフチルを含んでも良い。本明細書で述べたアリール及びヘテロアリール化合物の他の部分的又は完全に水素化された誘導体は、当業者に明らかであろう。

本明細書で使用するものとして、“窒素”及び“硫黄”は、窒素及び硫黄のいかなる酸化された形態、及びいかなる塩基性窒素の四級化された形態も含む。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基に関して、他に記載がない限り、これは $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルを含むものとして理解されるべきである。

本明細書にて使用する用語“ハロゲン”は、臭素、塩素、フッ素及びヨウ素、好ましくはフッ素を意味するものとして理解されるべきである。定義“部分的又は完全にハロゲン化した”；部分的又は完全なフッ素化した；“一以上のハロゲン原子で置換した”は、例えば一以上の炭素原子のモノ、ジ又はトリハロ誘導体を含む。アルキルに関する例は、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 等であるがこれに制限されない。

【0067】

本発明の化合物は、当業者によって明確であり得るものとして、‘化学的に安定’であることを意図するもののみである。例えば、‘ダングリングバレンシー’(‘dangling valency’)又は‘カルバニオン’を有する化合物は、本明細書で開示した発明の方法により意図された化合物ではない。

本発明は、式(I)の化合物の医薬品として許容される誘導体を含む。“医薬品として許容される誘導体”は、医薬品として許容されるいかなる塩若しくはエステル、又は患者に投与する上で、本発明に対して使用できる化合物を(直接的に又は間接的に)提供することができる他のいかなる化合物、又はこれらの薬理学的に活性な代謝産物若しくは薬理学的に活性な残基を意味する。薬理学的に活性な代謝産物は、酵素的に又は化学的に代謝されることが可能な本発明のいかなる化合物も意味するものとして理解されるべきである。これは、例えばヒドロキシル化又は酸化した式(I)の誘導体化合物を含む。

【0068】

医薬品として許容される塩は、医薬品として許容される無機及び有機の酸及び塩基から誘導される塩を含む。適切な酸の例は、以下を含む：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸。他の酸、例えばシュウ酸

は、それら自身が医薬品として許容されるものではないが、該化合物及びそれらの医薬品として許容される酸付加塩の取得において、中間体として使用できる塩の調製において使用しても良い。適切な塩基から誘導された塩は、アルカリ金属（例えばナトリウム）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）、アンモニウム及びN - (C₁ - C₄アルキル)₄⁺塩を含む。

加えて、本発明の範囲は、式(I)の化合物のプロドラッグの使用を含む。プロドラッグは、単純な化学的転換で、本発明の化合物を生成するために修飾されたこれら化合物を含む。単純な化学的転換は、加水分解、酸化及び還元を含む。特に、プロドラッグが患者に投与されたとき、該プロドラッグは、本明細書において開示した化合物に転換し、それにより好ましい薬理的な作用を与える。

【0069】

(一般的な合成方法)

本発明は加えて、式(I)の化合物の製造方法を提供する。本発明の化合物は、一般的な方法及び以下に表す例、並びに当業者に周知の方法により調製されも良い。この点におけるさらなる参照は、米国特許第6,358,945、米国出願第09/714,539、09/834,797、10/120,028、10/143,322及び10/147,675号である。米国出願第10/264,689号は、スルホンアミド中間体を調製する付加的な方法を教示する。前述の各米国の件は、それらの全てが取り込まれる。

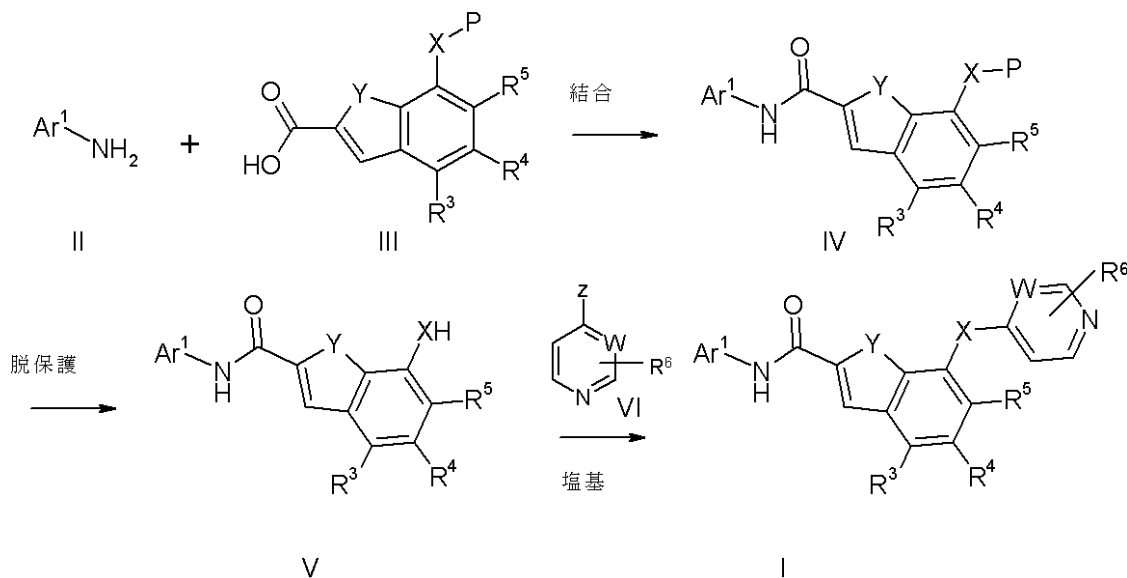
全ての図式において、他に特定しない限り、以下に示す式中におけるAr¹、X、Y、W及びR³ - R⁶は、上で述べた本発明の式(I)の定義における、これら基に対して定義された意味を有するべきである。以下の合成において使用した中間体は、商業的に入手可能か、又は当業者に周知の方法により容易に調製される。反応進行は、通常の方法、例えば薄層クロマトグラフィー(TLC)により観察しても良い。中間体及び生成物は、カラムクロマトグラフィー、HPLC又は再結晶化を含む本技術において公知の方法により精製しても良い。

【0070】

Qが炭素原子である本発明の化合物は、図式I及びIIにおいて述べるように調製しても良い。Qが窒素原子の本発明の化合物は、当業者に明白であろう同様の方法によって調製しても良い。

【化12】

図式 I



【0071】

図式 I に図示するように、アミンを有する Ar¹ は、本技術で周知の標準的な結合条件

を用いて、Pが保護基であるカルボン酸IIIと結合する（例えば、M. Bodansky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlagを参照されたい）。

例えば、適切な溶媒、例えばDMF中で、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドクロライド(EDC)、続いて1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート(HOBT)を用いて処理することにより、III及びIIを結合してもよい。Vを提供するための保護基Pの除去は、本技術で公知の標準的な方法により達成できる。例えば、Pがベンジル基である場合、ベンジル基は、適切な溶媒、例えばEtOH中で、触媒、例えばカーボン上のパラジウムの存在下で、水素ガスを用いてIVを処理することにより除去しても良い。結果得られる中間体Vは、次いで、適切な塩基の存在下で、R⁶を有する望ましいハロヘテロ環VI(Z=ハロゲン)を用いて結合させ、Iを提供しても良い。Ar¹及びR⁶は、さらに本技術で公知の標準的な合成方法により修飾され、式(I)の付加的な化合物を生成しても良い。いくつかの例は、以下の合成例の項で述べられている。

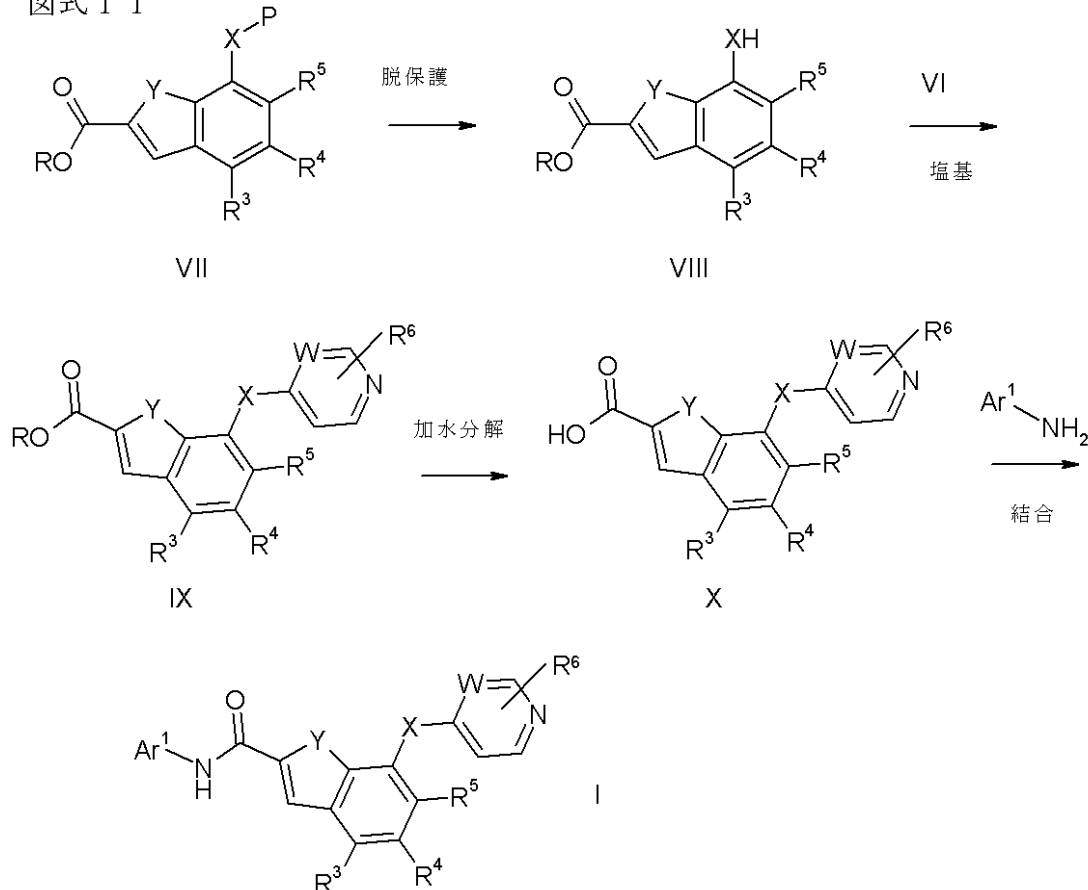
10

【0072】

上の方法の変形において、VI及びAr¹NH₂と主要なヘテロ環の結合の順序は、逆にしても良い。これは図式IIにおいて図示される。

【化13】

図式II



20

30

40

【0073】

上で図示するように、エステルVII(R=低級アルキル、例えばメチル又はエチル、P=保護基)は、上で述べたように脱保護され、結果として得られる中間体VIIIは、上で述べたように結合して、エステルIXを与える。これは、標準的な加水分解条件を用いて加水分解され、結果として得られる酸がAr¹NH₂と結合して、Iを与える。上記のように、Ar¹及びR⁶は、さらに本技術で公知の標準的な合成方法により修飾され、式(I)の付加的な化合物を生成しても良い。いくつかの例は、以下の合成例の項で述べられている。

50

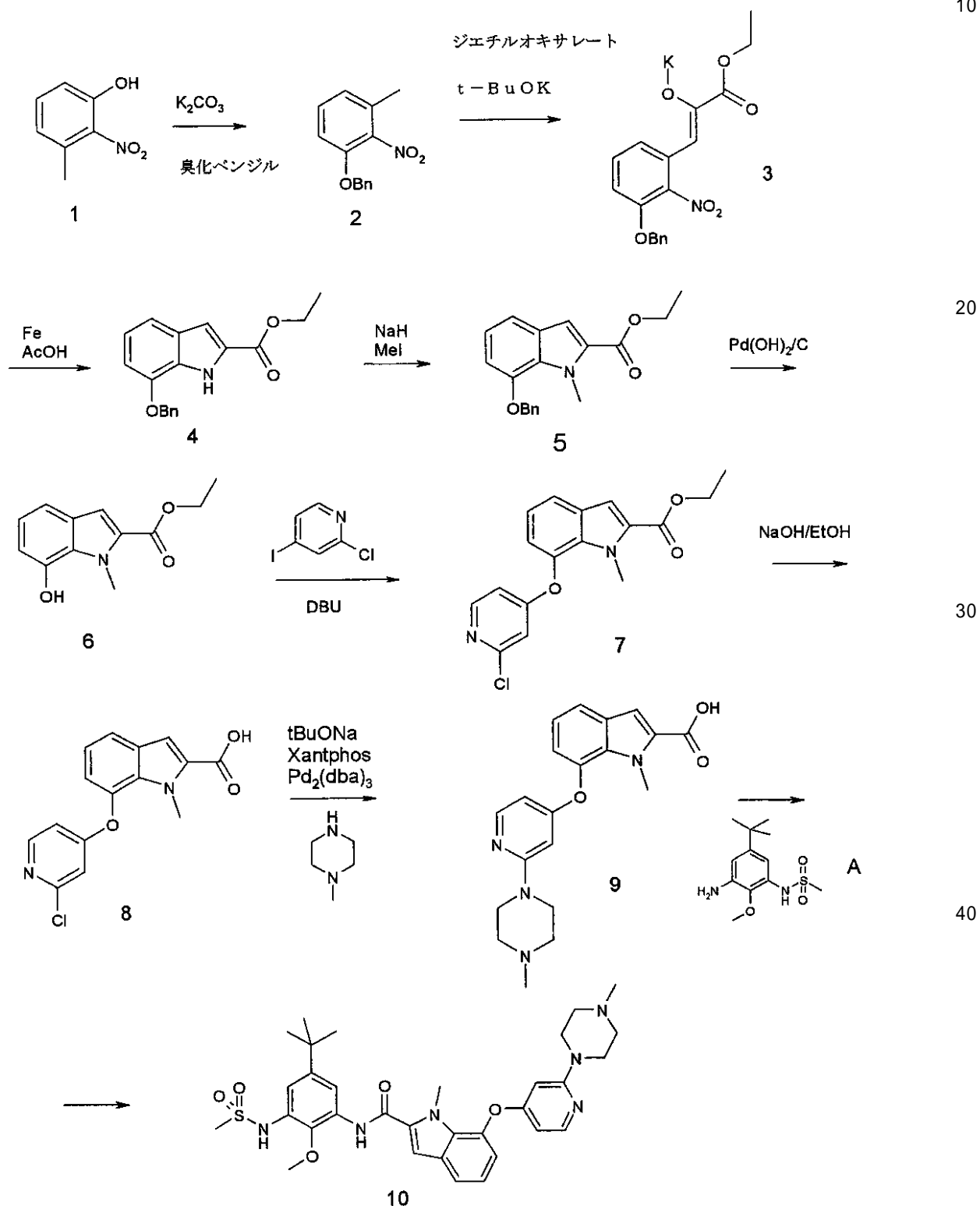
【 0 0 7 4 】

(合成例)

例 1 : 1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (5 - t e r t - ブチル - 3 - メタン
スルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド

インドール核を形成するための同様の方法に関しては、R. Albrecht et al. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1985, 20, 59-60を参照されたい。

【化 1 4】



【 0 0 7 5 】

1 - ベンジルオキシ - 3 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (化合物 2) の調製 :

アセトニトリル (12.1 L) 中の 1 (760 g、4.96 モル) の機械的に攪拌された溶液に対して、炭酸カリウム (857 g、6.2 モル) を添加した。臭化ベンジル (590 mL、4.96 モル) を、わずかに温度を上げたえんじ色の懸濁液に 5 時間の間添加した。該反応物を 75 で 45 分間加熱し、次いで反応物がオレンジ色になるまで 75 で 2 時間保持した。該反応物を、40 まで冷却し、次いで水 (6.2 L) を添加した。該反応物を分液漏斗に移し、次いで該反応物のフラスコを酢酸エチル (1 L) を用いて洗浄し、完全に移した。該層を分離し、次いで水層を酢酸エチル (6 L) を用いて抽出した。該合わせた有機層を食塩水 (5 L) を用いて洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。該混合物をセライトを通して濾過し、オレンジ色の油になるまで濃縮した。該油を酢酸エチルに再溶解し、セライトを通して濾過し再度残存した固形物を除去した。次いで該溶液を濃縮し、真空下で乾燥し、オレンジ色の油として 2 (1199 g、99%) を得た。

10

【 0 0 7 6 】

3 - (3 - ベンジルオキシ - 2 - ニトロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステルカリウム塩 (化合物 3) の調製 :

M T B E (16 L) の攪拌溶液に対して、T H F (4.9 L、4.9 モル) 中のカリウム t - ブトキシドの 1 M 溶液を添加した。シュウ酸ジエチル (667 mL、4.9 モル) を滴下漏斗を通して添加し、発熱を生じた。M T B E (2 L) 中の 2 (1199 g、4.9 モル) の溶液を 1 時間の間で添加した。該反応物を、室温で 3 時間攪拌し、次いで一晚還流して加熱した。該反応物を、室温まで冷却し、該固形物を吸引濾過により収集し、M T B E を用いて洗浄し、次いで真空下で乾燥し、オレンジ色の固形物として化合物 3 (1398 g、74%) を得た。

20

【 0 0 7 7 】

7 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (化合物 4) の調製 :

酢酸 (12.3 L) 中の鉄粉末 (2783 g、50 モル) の懸濁液を、50 に加熱した。酢酸 (4.2 L) 中の 3 (1422 g、3.72 モル) の溶液を、発熱反応中において、3.5 時間の間添加した。該反応物を 80 で 12 時間加熱した。該反応物を 50 まで冷却し、酢酸エチル (16 L) を添加し、次いで該懸濁液を 0.5 時間攪拌した。該懸濁液をセライトを通して濾過し、該セライトを酢酸エチル (8 L) で洗浄した。該濾液を茶色のペーストになるまで濃縮した。該ペーストを酢酸エチル (16 L) に再溶解し、四ナトリウム E D T A の 0.4 M 溶液 (16 L) を添加した。該溶液を固体の重炭酸ナトリウムで飽和し、一晚攪拌した。該層を分離し、水性層を酢酸エチル (4 L) で抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム (2 x 7 L) で洗浄し、次いで四ナトリウム E D T A の 0.4 M 溶液 (7 L) で洗浄した。該有機層を、硫酸ナトリウムで 5 時間乾燥し、次いでシリカゲルのパッドを通して濾過し、該パッドを酢酸エチルで洗浄した。該濾液を濃縮し、暗褐色の固形物として、化合物 4 (905 g、82%) を得た。

30

【 0 0 7 8 】

7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (化合物 5) の調製 :

40

水酸化ナトリウム (132 g、3.43 モル、鉱油中の 60% 分散物) の懸濁液を、アイスバス中で 10 に冷却した。D M F (1.9 L) 中の 4 (844 g、2.86 モル) の溶液を、13 までのわずかな発熱温度上昇を伴って 4.5 時間の間添加した。該反応物を、付加的に 0.5 時間攪拌した。ヨウ化メチル (180 mL、2.86 モル) を、12.6 から 18.8 の温度上昇を伴って、1 時間の間添加した。該反応物を、窒素下で一晚攪拌した。該反応物を飽和塩化アンモニウム (700 mL) で急冷し、黄褐色の沈殿物及び発熱が生じた。水 (3 L) を添加し、該固形物を吸引濾過により収集し、水 (2 L) を用いて洗浄した。該固形物 (~ 1.5 kg) を酢酸エチル (4 L) 中に溶解し、食塩水 (1 L) を用いて洗浄した。該酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウム及び木炭を用いて 1

50

時間処理した。該混合物をセライトを通して濾過し、茶色の固形物になるまで濃縮した。該固形物(964 g)は大部分をヘプタン(4.8 L)中の2%酢酸エチルに溶解し、油状の残渣から静かに注ぎ、次いで該溶液を濾過し、暗い黄色の固形物になるまで濃縮した。該油状の残渣を酢酸エチル(5容積)中に溶解し、ヘプタン(酢酸エチルに基づいて5容積)を用いて希釈し、次いで結果得られた沈殿物を吸引濾過により収集した。該固形物を合わせ、ヘプタン(3容積)を用いてスラリーにし、濾過し、次いで真空下で2日乾燥し、黄褐色の粉末として化合物5(686 g、76%)を得た：mp 59 - 61。

【0079】

7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル(化合物6)の調製：

5(82.2 g、266ミリモル)及びパールマン触媒(2.0 g；20% Pd(OH)₂/C、wet、Aldrich)をParr Shakerの瓶中のEtOH(300 mL)に懸濁した。該瓶をH₂を用いてパージし、68947.6 Pa(10 psi)の一定のH₂のもと、室温で5時間振盪した(Parr Shaker)。最終的な溶液をセライト545を通して濾過し、濃縮し、分析的に純粋な、灰色がかった白色の固形物として生成物(58.15 g；99%)を得た。

【0080】

7 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル(化合物7)の調製：

インドール物質(135.0 g、602ミリモル)及び2 - クロロ - 4 - ヨードピリジン(147 g、614ミリモル)を、N₂雰囲気下で無水のDMF(150 mL)に溶解した。DBU(144 mL、963ミリモル)を1部に添加した。該反応物を110℃で16時間攪拌し、次いで冷却し、高真空下で濃縮した。暗い残渣をEtOAc(1500 mL)中に溶解し、50%食塩水(300 mL)、5%水性クエン酸(2×300 mL)、飽和水性重炭酸ナトリウム(2×300 mL)、及び食塩水(300 mL)を用いて引き続いて洗浄した。該有機層をMgSO₄/脱色した木炭で乾燥し、濾過し、次いで濃縮して、暗赤紫色の固形物を得た。MeCN(260 mL)からの再結晶で、薄い紫色の結晶として生成物(199 g、67%)を得た。

【0081】

7 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸(化合物8)の調製：

該エステル(53.2 g、161ミリモル)を、1:1 THF/EtOH(1000 mL)中に溶解した。1 M水性NaOH(370 mL、370ミリモル)を強く攪拌しながら30分間で添加した。該溶液を室温で5時間攪拌した。次いで、水(500 mL)を添加し、大部分の有機溶媒を、ロータリーエバポレーター(60℃)により除去した。結果得られた水性溶液を、Et₂O(2×200 mL)を用いて洗浄し、該有機抽出液を廃棄した。該暗い水性溶液を10% HClを用いてpH 5.2(pHメーター)まで酸性化し、次いでEtOAc(4×400 mL)を用いて抽出した。該合わせた有機抽出液を、食塩水(300 mL)を用いて洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。該残渣を最小量の暖めたアセトニトリルに溶解し、次いで脱色した炭素を添加した。該溶液を5分間還流し、次いでセライトのパッドを通して濾過し、続いて該パッドを暖めたアセトニトリル(2×100 mL)を用いて洗浄した。該生成物を冷却して結晶化し、濾過により収集し、灰色がかった白色で分析的に純粋な固形物として、望ましい酸(46 g、95%)を得た。

【0082】

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸(化合物9)の調製：

オーバーヘッドスターラー、還流冷却器、熱電対温度計、マントルヒーター及びN₂ラインを備える3つ首250 mL丸底フラスコを、N₂を用いて洗浄する。該フラスコ中に8(6 g、19ミリモル)を、次いでt-BuONa(69ミリモル)及びトルエン(9

10

20

30

40

50

9 mL)を負荷する。ピペラジン(39.6ミリモル)を該フラスコに負荷する。緩やかな発熱が、内部温度を30 にする。N₂を5 - 10分散布することにより、該溶液をパージする。キサントホス(Xantphos)(69ミリモル)、次いでPd(0.3ミリモル)を負荷する。該混合物を再度、N₂を5 - 10分散布することによってパージする。該混合物を95 - 100 まで加熱し、N₂下で4時間攪拌する。該混合物を22 - 25 まで冷却し、水(60 mL)を添加する。2 - 5分攪拌し、水性部を除去する。該有機部を、0.3 M NaOH(35 mL)を用いて抽出する。合わせた水性部をDarcog-60炭及びセライトのパッドを通して濾過した。該パッドを2 mL 0.3 M NaOHを用いて濾過した。該合わせた水性部を20 - 25 の槽に置き、該溶液を2 N HClを用いてpH = 6 - 7に中性化する。該溶液を、20分から30分攪拌し、固形物を濾過により収集する。該ケーキをMTBE(20 mL)を用いて洗浄し、一晚空気乾燥する。該固形物をTHF(3 x 75 mL)を用いたスラリーの共沸蒸留により、次いで50 の真空オープン中で最低6時間乾燥し、7.83 g(87%)の灰色がかった白色の固形物を得る。

10

【0083】

1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド(化合物10)の調製:

9(6.0 g、16.4ミリモル)をフラスコ中に、次いでTHF(96.0 mL)及びDMF(0.05 mL)を負荷する。塩化オキサリル(1.5 mL)をゆっくりと添加し、内部温度を20 - 25 に保持する。約1.5時間攪拌する。アニリン(18ミリモル)及びDMAP(触媒)を一部に、続いてEt₃N(2.65 mL)を添加した。該混合物を環境温度で2時間攪拌する。

20

該混合物を、5% NaHCO₃(70 mL)を用いて急冷し、次いで10分間攪拌した。該有機部を除去し、次いで該水性部を酢酸エチル(1 x 70 mL)及びMeTHF(1 x 70 mL)を用いて抽出した。該合わせた有機部を、5% NaCl(70 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、次いで減圧下で濃縮して、茶色の油を得た。結果得られた油を、55 でアセトニトリル(55.0 mL)に溶解し、25 - 30 にして、次いで濾過した。該ケーキを5 mL アセトニトリルを用いて洗浄した。

次いで、該混合物を油になるまで濃縮(約30 - 40質量%)し、50 でアセトニトリルを用いて希釈した。結果得られた固形物を濾過により収集した。該ケーキをアセトニトリル(2 x 12 mL)を用いて洗浄し、1時間空気乾燥した。該生成物を、50 の真空中で乾燥し、3.52 g(34.7%)の灰色がかった白色固形物を得た。

30

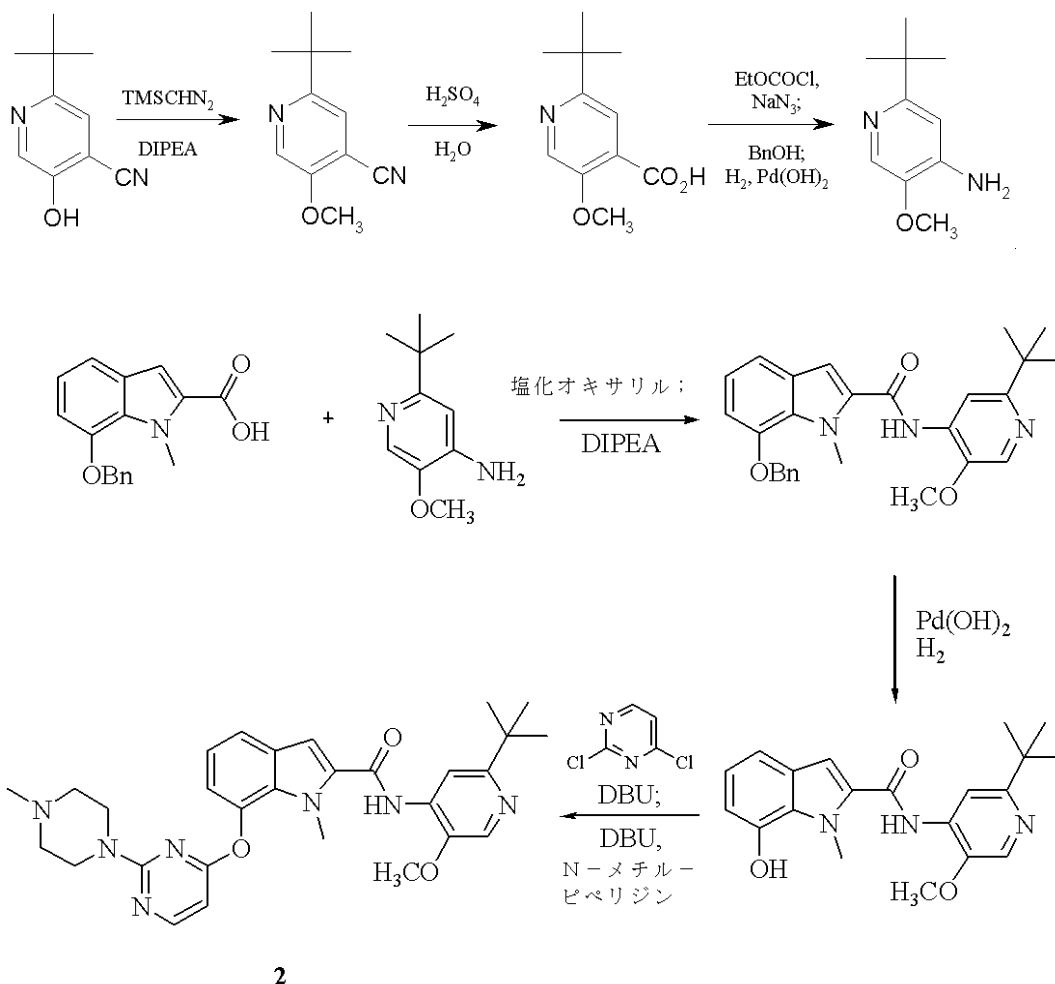
【0084】

例2: 1 - メチル - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(2 - tert - ブチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - アミドの合成

40

50

【化 15】



【0085】

アセトニトリル/メタノール（9：1、20 mL）中の2-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-イソニコチノニトリル（10.0 g、73.5ミリモル）の溶液に対して、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.48 mL、8.52ミリモル）を、続いて（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中の2.0 M、4.30 mL、8.52ミリモル）を添加した。該赤色の溶液を室温で18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。該残渣を塩化メチレン中に溶解し、飽和水性NaHCO₃を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、淡い黄色の油として2-tert-ブチル-5-メトキシ-イソニコチノニトリル（1.10 g、99%）を得、これをさらなる精製することなく用いた。

上記ニトリル（1.10 g、5.68ミリモル）を水性硫酸（水中の9.0 M、6.0 mL）に溶解し、次いで120℃で8時間加熱した。該溶液を室温まで冷却し、次いでNaOH（～2.0 g）をゆっくりと添加して、該溶液を中和した。次いで、該混合物を、等しい容積の飽和水性KH₂PO₄を用いて希釈し、クロロホルム中の25%2-プロパノールを用いて数回抽出した。該抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、淡い茶色の固形物として2-tert-ブチル-5-メトキシ-イソニコチン酸（1.09 g、92%）を得、これをさらなる精製することなく用いた。

【0086】

エチルクロロホルメート（101 μL、1.05ミリモル）を、アセトン（1.0 mL）中の上記酸（200 mg、0.96ミリモル）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（183 μL、1.05ミリモル）の溶液に対して0℃で滴下して添加した。該混合物を、0℃で0.5時間攪拌し、次いで室温まで暖め、次いで付加的に0.5時間攪拌した

10

20

30

40

50

。最後に、アジ化ナトリウム（水中の 5 . 0 M、4 0 0 μ L、2 . 0 0 ミリモル）の溶液を添加し、最終的に得られたスラリーを室温で 1 時間攪拌した。水を該反応混合物に添加し、次いで水性相を塩化メチレンを用いて抽出した。トルエン（2 mL）を合わせた抽出液に添加し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で 1 mL の容積になるまで濃縮した（注意は、完全に濃縮することを避けること）。次いで、結果として得られたアジ化アシルのトルエン溶液を、トルエン（1 mL）中のベンジルアルコール（1 2 0 μ L、1 . 1 5 ミリモル）の還流溶液に滴下して添加し、次いで該混合物を付加的に 1 . 5 時間還流した。真空下における濃縮、続くジエチルエーテルを用いたシリカゲルの栓を通した該残渣の濾過は、粗 C b z - 保護されたアニリンを与えた。この粗生成物を、すぐに P a r r 水素化瓶中のエタノール / 水（1 0 : 1、3 . 0 mL）に溶解し、次いで P d (O H)₂（カーボン上の 2 0 %、2 0 m g）を添加した。該反応物を、水素環境下（3 4 4 7 3 7 . 9 P a（5 0 p s i））に置き、次いで室温で 0 . 2 5 時間振盪した。次いで、該溶液を珪藻土を通して濾過し、濃縮し、次いで該残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル）により精製し、白色固形物として、2 - t e r t - ブチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルアミン（9 5 m g、5 6 %）を得た。

10

【 0 0 8 7 】

塩化メチレン（2 mL）中の 7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸（1 6 3 m g、0 . 5 8 ミリモル）のスラリーに対して、塩化オキサリル（7 2 μ L、0 . 8 4 ミリモル）を、次いで N , N - ジメチルホルムアミドの液滴を 0 で添加した。該溶液はすぐに泡立ち、0 . 7 5 時間後透明になった。該混合物を濃縮し、塩化メチレン（1 . 5 mL）に再度溶解した。該酸塩化物溶液を、塩化メチレン（1 . 5 mL）中の N , N - ジイソプロピルエチルアミン（2 0 2 μ L、1 . 1 6 ミリモル）及び 2 - t e r t - ブチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルアミン（9 5 m g、0 . 5 2 ミリモル）の溶液に添加した。該溶液を、室温で 3 時間攪拌し、次いで飽和水性 N a H C O₃ に注いだ。該水性層を塩化メチレンを用いて抽出し、次いで該合わせた抽出液を飽和水性 N a H C O₃、続いて飽和水性 K H₂ P O₄、次いで再度飽和水性 N a H C O₃ を用いて洗浄した。該有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ジエチルエーテルを用いてシリカゲルの栓を通して濾過し、次いで真空下で濃縮し、白色の固形物として純粋な 7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸（2 - t e r t - ブチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル） - アミド（2 3 1 m g、9 9 %）を得た。

20

30

【 0 0 8 8 】

P d (O H)₂（C 上の 2 0 %、2 4 m g）を、エタノール / 酢酸エチル（3 : 2、5 . 0 mL）中の上記インドール（2 3 1 m g、0 . 5 2 ミリモル）の溶液に対して、室温で添加した。該溶液を水素環境下（1 0 1 3 2 5 P a（1 a t m））に置き、次いで室温で 1 8 時間攪拌した。該混合物を、珪藻土を通して濾過し、次いで真空下で濃縮し、淡い茶色の固形物として 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸（2 - t e r t - ブチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル） - アミド（1 9 9 m g、9 9 %）を得た。

【 0 0 8 9 】

アセトニトリル（1 . 0 mL）中の上記インドールアミド（9 3 m g、0 . 2 6 ミリモル）及び D B U（4 0 μ L、0 . 2 6 ミリモル）の溶液を、アセトニトリル（1 . 0 mL）中の 2 , 4 - ジクロロピリミジン（3 9 m g、0 . 2 6 ミリモル）のスラリーに滴下して添加した。該溶液を、3 0 で 1 8 時間攪拌し、次いで付加的な等量の D B U（4 0 μ L、0 . 2 6 ミリモル）を、続いて 1 - メチルピペリジン（1 4 6 μ L、1 . 3 2 ミリモル）を該溶液に添加した。該混合物を、6 0 で 1 時間加熱し、次いで真空下で濃縮した。該残渣を、飽和水性 N a H C O₃ と塩化メチレンの間で分化した。該水性層を、塩化メチレンを用いて抽出した。該合わせた有機抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。該残渣を、準分取 H P L C により精製し、白色の固形物（・ 3 T F A 塩）として題の化合物（2 2 m g、1 6 %）を得た：m p : 7 2 - 7 4（d e c .）；；E S I M S m / z 5 3 0 [C₂₉ H₃₅ N₇ O₃ + H]⁺；H P L C > 9 5 %、t_R =

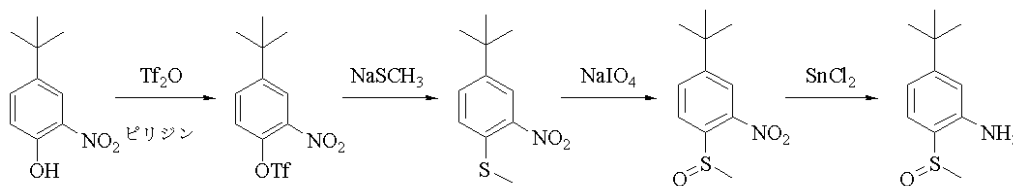
40

50

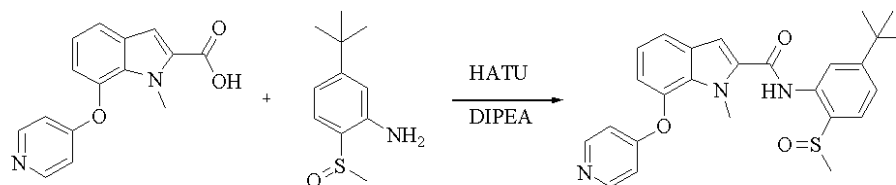
13.68分。

【0090】

例3：1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メタンスルフィニル-フェニル)-アミドの合成
【化16】



10



3

20

【0091】

トリフルオロ酢酸無水物(4.14 mL、24.6ミリモル)を、塩化メチレン(50 mL)中の4-tert-ブチル-2-ニトロフェノール(4.00 g、20.5ミリモル)及びピリジン(2.16 mL、26.7ミリモル)の溶液に、0℃で滴下して添加した。該黄色の溶液を0℃で0.25時間攪拌し、飽和水性NaHCO₃に注ぎ、次いで塩化メチレンを用いて抽出した。該合わせた抽出液を飽和水性NaHCO₃を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。該残渣をシリカゲルの栓を通した濾過(塩化メチレン)により精製し、淡い黄色の油としてトリフルオロメタンスルホン酸4-tert-ブチル-2-ニトロ-フェニルエステル(5.82 g、87%)を得て、これをさらなる精製をすることなく使用した。

30

ナトリウムチオメトキシド(1.86 g、26.6ミリモル)を、DMF(35 mL)中の上記トリフルオロエステル(5.80 g、17.7ミリモル)の冷却溶液に、0℃で添加した。該赤色溶液を室温まで温め、次いで室温で0.75時間攪拌し、飽和水性NaHCO₃に注ぎ、次いで該水性層をヘキサンで抽出した。該合わせた抽出液を飽和水性NaHCO₃を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、望ましい生成物と出発物質のフェノールの混合物(1:1)を得た。該残渣を、ヘキサンからの再結晶で精製し、濾取してヘキサンで洗浄された黄色の沈殿物を得た。残った濾液は、真空下で濃縮され、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の3%ジエチルエーテル)により再精製された。該精製された生成物は、合わせられ、明るい黄色の固形物として、4-tert-ブチル-1-メチルスルファニル-2-ニトロ-ベンゼン(2.19 g、55%)を得た。

40

【0092】

水(2.0 mL)中の過ヨウ素酸ナトリウム(1.23 g、5.76ミリモル)を、メタノール/THF(2:1、15 mL)中の上記チオエーテル(1.08 g、4.80ミリモル)の溶液に添加した。該混合物を50℃で24時間攪拌し、次いで該溶媒を真空下で濃縮した。該残渣をジエチルエーテルを用いて希釈し、水、次いで飽和水性NaHCO₃を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン-塩化メチレン中の50%酢酸エチル)による該粗生成物の精製は、白色の固形物として4-tert-ブチル-1-メタンスルフィニル-2-ニトロ-ベンゼン(1.05 g、91%)を得た。

50

塩化スズ(II)二水和物(2.84 g、12.6ミリモル)を、酢酸エチル(20 mL)中の上記スルホキド(1.01 g、4.19ミリモル)の溶液に添加した。該混合物を、該溶液が色彩において赤くなるまで0.25時間還流した。該溶液を室温まで冷却し、次いで水性2.0 M NaOHに注いだ。該水性相をジエチルエーテルで抽出し、該合わせた有機層を飽和水性NaHCO₃を用いて洗浄した。該合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。該残渣をジエチルエーテルに再度溶解し、1.0 M HClを用いて抽出(3回)した。合わせた水性層のpHをNaHCO₃を用いてpH = 10に調整し、塩化メチレンを用いて抽出した。該合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、白色の固形物として5-tert-butyl-2-methylsulfenyl-phenylamine(693 mg、78%)を得た。

10

【0093】

1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(127 mg、0.473ミリモル)及びHATU(180 mg、0.473ミリモル)を、DMF(900 µL)中で合わせ、次いで室温で5分間攪拌した。上記アニリン(100 mg、0.473ミリモル)を、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(247 µL、1.42ミリモル)を、該反応混合物に添加した。該溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和水性NaHCO₃に注いだ。該水性層を塩化メチレンを用いて抽出し、次いで合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ジエチルエーテル-ジエチルエーテル中の1%メタノール)による精製は、題の化合物を92%の純度で与えた。ジエチルエーテルを用いた粉碎は、白色固形物として、純粋な1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-butyl-2-methylsulfenyl-phenyl)-amide(63 mg、33%)を与えた、mp: 88-92 (dec.); ESI MS m/z 462 [C₂₆H₂₇N₃O₃S + H]⁺; HPLC > 96%、t_R = 15.89分。

20

【0094】

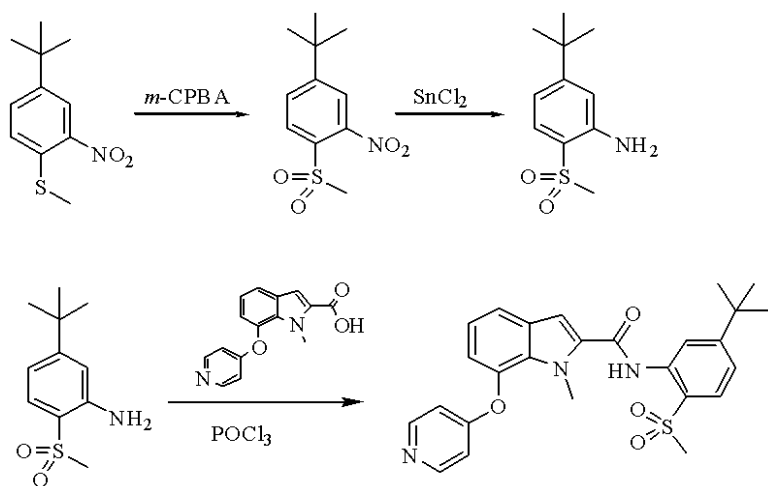
例4: 1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-butyl-2-methylsulfenyl-phenyl)-amideの合成

30

40

50

【化 17】



4

【0095】

3-クロロペルオキシ安息香酸(77%、1.84g、10.6ミリモル)を、塩化メチレン(7.0mL)中の4-tert-ブチル-1-メチルスルファニル-2-ニトロベンゼン(800mg、3.55ミリモル)の溶液に0で添加した。該混合物を室温で5時間攪拌し、ジエチルエーテルを用いて希釈し、次いで飽和水性NaHCO₃に注いだ。該有機層を、飽和水性NaHCO₃で2回、飽和水性Na₂CO₃を用いて2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20%酢酸エチル)による精製は、白色の固形物として4-tert-ブチル-1-メタンスルホニル-2-ニトロベンゼン(781mg、86%)を与えた。

塩化スズ(II)二水和物(2.73g、12.1ミリモル)を、酢酸エチル(15mL)中の上記スルホン(777mg、3.02ミリモル)の溶液に添加した。該混合物を0.5時間還流して加熱し、室温まで冷却し、次いで水性2.0M NaOHに注いだ。該水性相をジエチルエーテルを用いて抽出し、合わせた有機層を飽和水性NaHCO₃を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、白色の固形物として5-tert-ブチル-2-メタンスルホニル-フェニルアミン(618mg、90%)を得た。

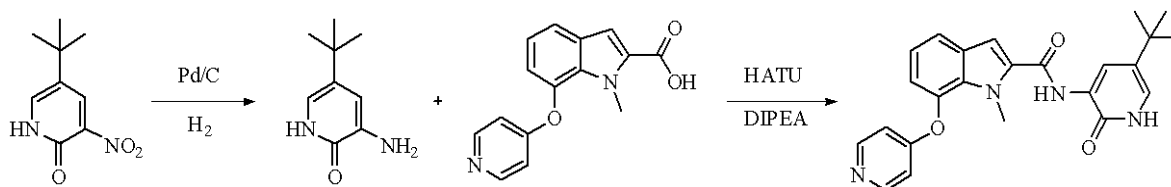
【0096】

1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(47mg、0.177ミリモル)及び上記アニリン(50mg、0.194ミリモル)を、室温でピリジン(600μL)中に溶解した。オキシ塩化リン(18μL、0.194ミリモル)を該溶液に滴下して添加し、次いで該反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。該溶媒を濃縮し、次いで残渣を飽和水性NaHCO₃及び塩化メチレンの間で分化した。該水性層を塩化メチレンを用いて抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ジエチルエーテル中の1%メタノール)による精製は、白色の固形物として、1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メタンスルホニル-フェニル)-アミド(54mg、34%)を与えた：mp：158-159(dec.)；ESI MS m/z 478 [C₂₆H₂₇N₃O₄S + H]⁺；HPLC > 97%、t_R = 18.07分。

【0097】

例5：1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-アミドの合成

【化18】



5

【0098】

3-ニトロ-5-tert-ブチル-1H-ピリジン-2-オン(360mg、1.83ミリモル)を、メタノール/酢酸エチル(2:1、3mL)中に溶解し、Parr水素化瓶中に置いた。Pd(カーボン上の10%、36mg)を添加し、該反応物を水素環境下(344737.9Pa(50psi))に置き、室温で2時間振盪した。次いで、該溶液を珪藻土を通して濾過し、真空下で濃縮した。該残渣をジエチルエーテル中に溶解し、1.0M HClを用いて抽出した(3回)。合わせた水性層のpHをNaHCO₃を用いて10に調整し、塩化メチレンを用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、淡い緑色の固形物として3-アミノ-5-tert-ブチル-1H-ピリジン-2-オン(195mg、64%)を得た：ESI MS m/z 166 [C₉H₁₄N₂O + H]⁺。

10

【0099】

1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(145mg、0.542ミリモル)及びHATU(206mg、0.542ミリモル)を、DMF(1mL)中で合わせ、次いで室温で5分攪拌した。上記アミノピリジノン(90mg、0.542ミリモル)を、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(283μL、1.63ミリモル)を、該反応混合物に添加した。該溶液を室温で72時間攪拌し、次いで飽和水性NaHCO₃に注いだ。該水性層をクロロホルムを用いて抽出し、合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の2%水酸化アンモニウム、50%酢酸エチル)による精製は、白色の固形物として、1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-アミド(163mg、73%)を与えた：mp: 236-238(dec.); ESI MS m/z 417 [C₂₄H₂₄N₄O₃ + H]⁺; HPLC > 97%、t_R = 14.74分。

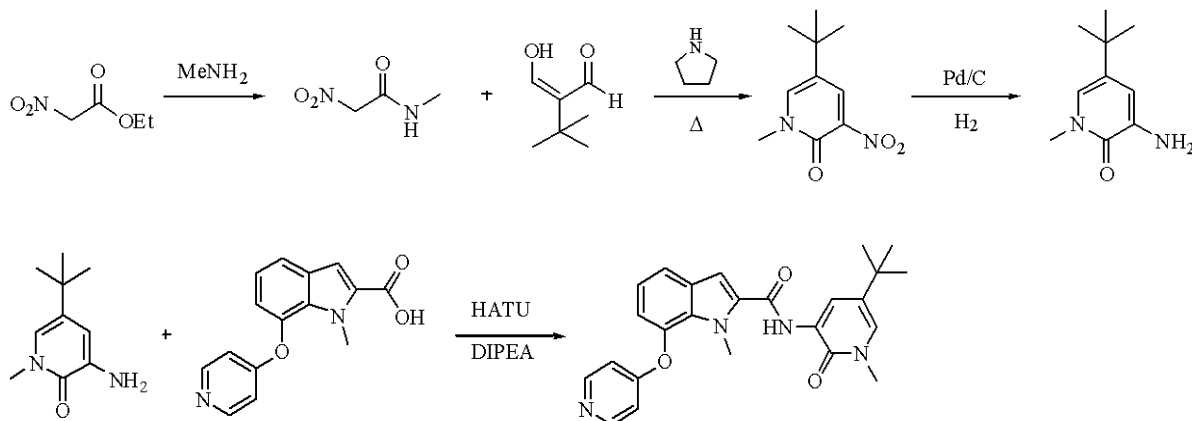
20

30

【0100】

例6：1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-アミドの合成

【化19】



40

6

50

【0101】

エチルニトロアセテート(1.64 g、12.3ミリモル)を、メチルアミン(メタノール中の33%、7.7 mL、61.6ミリモル)の溶液に添加し、該溶液を室温で18時間攪拌した。該溶媒を真空下で濃縮し、残渣を水性1.0 M HCl中に溶解した。次いで、該水性層を、ジエチルエーテルを用いて洗浄し、有機洗浄層を廃棄した。次いで、該水性層を酢酸エチルを用いて抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、淡い黄色の固形物としてN-メチル-2-ニトロ-アセトアミド(961 mg、66%)を得た。

エタノール(6.0 mL)中に2-tert-ブチル-マロンアルデヒド(385 mg、3.00ミリモル)及び上記アミド(355 mg、3.00ミリモル)を溶解させた溶液に、ピロリジン(63 µL、0.750ミリモル)を添加した。該混合物を18時間還流して加熱し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の75%酢酸エチル)による精製は、オレンジ色の固形物として、5-tert-ブチル-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン(186 mg、30%)を与えた。

【0102】

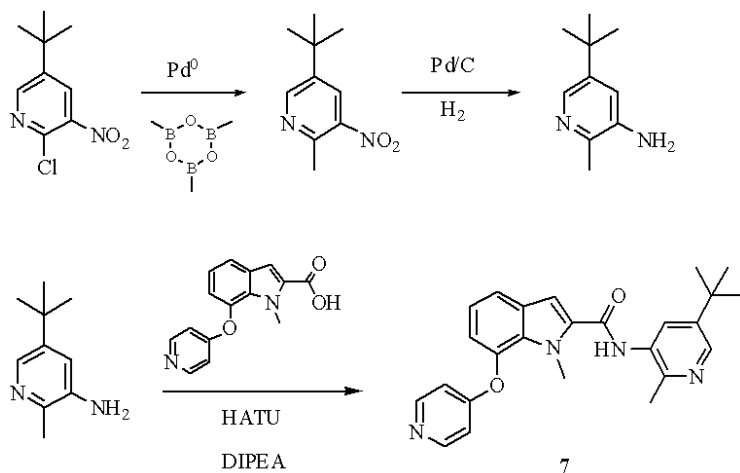
上記ニトロピリジン(186 mg、0.886ミリモル)をメタノール/酢酸エチル(2:1、3 mL)中に溶解し、Parr水素化瓶中に置いた。Pd(カーボン上の10%、20 mg)を添加し、該反応物を水素環境下(344737.9 Pa(50 psi))に置き、室温で1時間振盪した。次いで、該溶液を珪藻土を通して濾過し、真空下で濃縮した。該残渣をジエチルエーテルに再溶解し、1.0 M HClを用いて抽出した(3回)。合わせた水性層のpHを、NaHCO₃を用いて10に調整し、塩化メチレンを用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、青色の固形物として3-アミノ-5-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン(110 mg、69%)を得た：¹ESI MS m/z 180 [C₁₀H₁₆N₂O₃+H]⁺。

1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(125 mg、0.466ミリモル)及び上記アミノピリジノン(84 mg、0.466ミリモル)を、室温でピリジン(1.5 mL)に溶解した。オキシ塩化リン(48 µL、0.513ミリモル)を該溶液に滴下して添加し、次いで該反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣を飽和水性NaHCO₃と塩化メチレンの間で分化した。該水性層を塩化メチレンを用いて抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン中の50%酢酸エチル)による精製は、淡いピンク色の固形物として1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-アミド(65 mg、33%)を与えた：mp：74-76 (dec.)；ESI MS m/z 431 [C₂₅H₂₆N₄O₃+H]⁺；HPLC > 97%、t_R = 15.69分。

【0103】

例7：1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミドの合成

【化 20】



10

【0104】

10%水性ジオキサン(5.0mL)中に溶解させた5-tert-ブチル-2-クロロ-3-ニトロ-ピリジン(554mg、2.58ミリモル)の溶液に対し、炭酸カリウム(1.07g、7.74ミリモル)、トリメチルボロキシ(Trimethylboroxine)(395mL、2.84ミリモル)、及び最後にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(149mg、0.129ミリモル)を添加した。該溶液を密封したチューブ中で、18時間100℃に加熱し、室温まで冷却し、次いでエーテルで希釈した。有機層を飽和水性NaHCO₃を用いて2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の10%酢酸エチル)による精製は、無色の油として5-tert-ブチル-2-メチル-3-ニトロ-ピリジン(388mg、75%)を与えた。

20

上記ピリジン(388mg、1.99ミリモル)をエタノール(6mL)中に溶解し、Parr水素化瓶中に置いた。Pd(カーボン上の10%、20mg)を添加し、該反応物を水素環境下(344737.9Pa(50psi))に置き、室温で18時間振盪した。次いで、該溶液を珪藻土を通して濾過し、真空下で濃縮し、淡いオレンジ色の固形物として、5-tert-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミン(340mg、99%)を得た：ESI MS m/z 164 [C₁₀H₁₆N₂+H]⁺。

30

【0105】

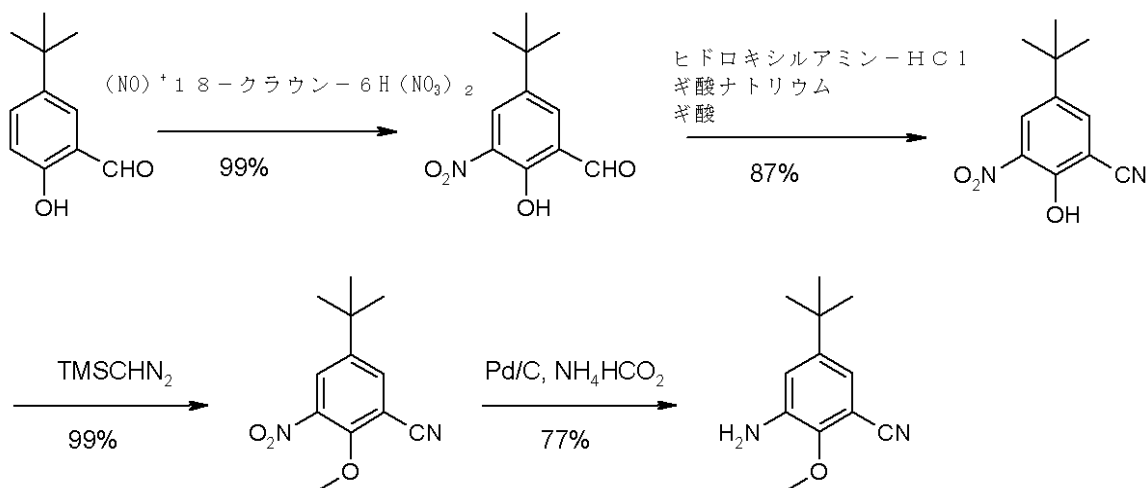
1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(183mg、0.683ミリモル)及びHATU(259mg、0.683ミリモル)をDMF(1.2mL)中に合わせ、次いで室温で5分間攪拌した。上記アミノピリジン(102mg、0.621ミリモル)を、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(326μL、1.86ミリモル)を該反応混合物に添加した。該溶液を室温で18時間攪拌し、次いで飽和水性NaHCO₃に注いだ。該水性層を塩化メチレンで抽出し、合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン中の1%水酸化アンモニウム、50%酢酸エチル)による精製は、淡い黄色の固形物として1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミド(163mg、63%)を与えた：mp：52-56 (dec.)；ESI MS m/z 415 [C₂₅H₂₆N₄O₂+H]⁺；HPLC>95%、t_R=12.29分。

40

【0106】

例8：3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-ベンゾニトリルの合成

【化 2 1】



10

【0107】

酢酸エチル (15 mL) 中の 5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1.25 g、7.0 ミリモル) の溶液に対して、(NO)⁺18 - クラウン - 6 · H (NO₃)₂ (2.64 g、6.3 ミリモル) を添加した。該溶液は黄色に変わり、室温で 5 時間攪拌された。該溶媒を蒸発させ、エーテルに溶解した残渣を与えた。該エーテルを飽和 NH₄Cl で 4 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、黄色の固形物として 5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - ベンズアルデヒド (1.56 g、99%) を与えた。

20

ギ酸 (20 mL) 中の上記アルデヒド (1.4 g、6.3 ミリモル)、ヒドロキシルアミンハイドロクロライド (0.483 g、6.3 ミリモル)、及びギ酸ナトリウム (0.771 g、11.3 ミリモル) を一晩還流して加熱し、次いで室温まで冷却した。該反応物を水を用いて希釈し、次いで結果得られた沈殿物を濾過した。該固形物をエーテルに溶解し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、黄色の固形物として 5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (1.21 g、87%) を得た。

30

【0108】

上記ニトリル (0.5 g、2.27 ミリモル) を 1 : 9 メタノール / アセトニトリル (20 mL) に溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.1 mL、6.35 ミリモル) を、続いて (トリメチルシリル) ジアゾメタン (3.2 mL、6.35 ミリモル) を、滴下して添加した。該反応物を泡立ちが止まるまで (20 分) 攪拌し、次いで反応物を水で冷却した。該水を塩化メチレンを用いて 3 回抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、黄色の固形物として 5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (0.531 g、99%) を得た。

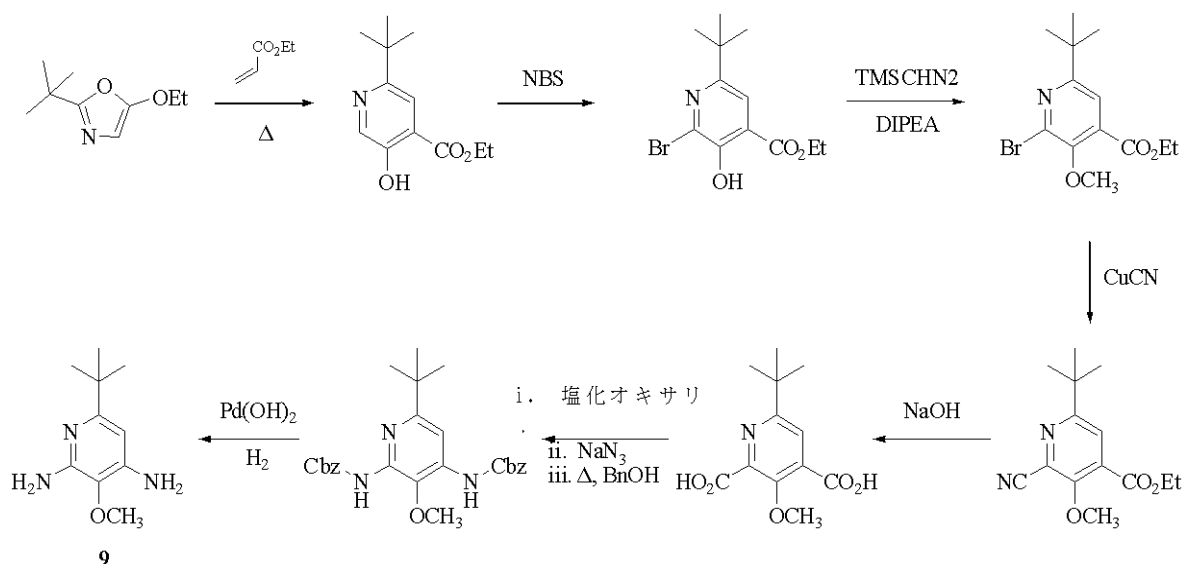
上記ベンゾニトリル (100 mg、0.427 ミリモル) を、窒素で洗浄したフラスコ中の 1 : 1 酢酸エチル / メタノール (10 mL) に溶解した。ギ酸アンモニウム (270 mg、4.27 ミリモル) 及びカーボン上のパラジウム (30 mg、10 質量%) を添加し、該混合物を 30 分還流して加熱した。該反応物を室温まで冷却し、次いで酢酸エチルで溶出しながら珪藻土のパッドを通して濾過した。酢酸エチルを真空下で蒸発させた。結果得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、無色の油として題の化合物 (67 mg、77%) を得た。

40

【0109】

例 9 : 6 - tert - ブチル - 3 - メトキシ - ピリジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【化 2 2】



10

【 0 1 1 0】

2 - t e r t - ブチル - 5 - エトキシ - オキサゾール (1 6 . 6 g 、 9 8 . 1 ミリモル) を蒸留した新鮮なアクリル酸エチル (1 1 . 7 m L 、 1 0 8 ミリモル) に溶解した。該溶液を密封したチューブ中で、1 0 0 で 2 4 時間加熱した。冷却した上で、残った出発材料を該生成物から蒸留して除き、シリカゲルの栓を通した濾過 (塩化メチレン) によるさらなる精製をし、次いで濃縮し、淡い黄色の油として 2 - t e r t - ブチル - 5 - ヒドロキシ - イソニコチン酸エチルエステル (1 1 . 2 g 、 5 4 %) を得た。

20

D M F (2 0 m L) 中の上記イソニコチン酸エチルエステル (2 . 0 g 、 9 . 4 7 ミリモル) 溶液に対して、N - ブロモサクシンイミド (1 . 8 5 g 、 1 0 . 4 ミリモル) を添加した。該溶液を室温で 0 . 5 時間攪拌し、次いで飽和水性 N a H C O ₃ に注いだ。該水性層をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を飽和水性 N a H C O ₃ を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、淡い黄色の油として 2 - ブロモ - 6 - t e r t - ブチル - 3 - ヒドロキシ - イソニコチン酸エチルエステル (2 . 7 4 g 、 9 6 %) を得、これをさらなる精製をすることなく使用した。

30

【 0 1 1 1】

アセトニトリル / メタノール (9 : 1 、 3 3 m L) 中の上記ブロモピリジン (2 . 7 4 g 、 9 . 0 7 ミリモル) の溶液に対して、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 5 0 m L 、 1 4 . 2 ミリモル) を、続いて (トリメチルシリル) ジアゾメタン (ヘキサン中の 2 . 0 M 、 7 . 0 m L 、 1 4 . 2 ミリモル) を添加した。該赤色の溶液を室温で 0 . 5 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。該残渣を塩化メチレンに溶解し、飽和水性 N a H C O ₃ を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、赤色の油として 2 - ブロモ - 6 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシ - イソニコチン酸エチルエステル (2 . 6 5 g 、 9 3 %) を得、これをさらなる精製をすることなく使用した。

D M F (1 8 m L) 中の上記ブロミド (2 . 6 5 g 、 8 . 3 9 ミリモル) の溶液に対して、シアニ化銅 (I) (3 . 8 g 、 4 2 ミリモル) を添加した。該混合物を 1 0 0 で 1 8 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。結果として得られた黒色溶液を飽和水性 N a H C O ₃ に注ぎ、次いで該水性層をジエチルエーテルを用いて抽出した。該合わせた有機抽出液を飽和水性 N a H C O ₃ を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルの栓を通して濾過し (塩化メチレン) 、次いで真空下で濃縮し、黄色の油として 6 - t e r t - ブチル - 2 - シアノ - 3 - メトキシ - イソニコチン酸エチルエステル (1 . 5 5 g 、 7 0 %) を得、これをさらなる精製をすることなく使用した。

40

【 0 1 1 2】

エタノール (8 . 0 m L) 中の上記ニトリル (6 1 6 m g 、 2 . 3 5 ミリモル) の溶液に対して、N a O H (水中の 2 . 0 M 、 8 . 3 m L 、 1 6 . 5 ミリモル) を添加した。該

50

混合物を20時間還流して加熱し、室温まで冷却し、次いで該エタノールを真空下で濃縮した。該塩基性溶液を12N HClを用いてpH = 6まで中和し、次いでクロロホルム/イソプロパノール(3:1)を用いて抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮し、黄色の固形物として6-tert-ブチル-3-メトキシ-ピリジン-2,4-ジカルボン酸(402mg、68%)を得、これをさらなる精製をすることなく使用した。

【0113】

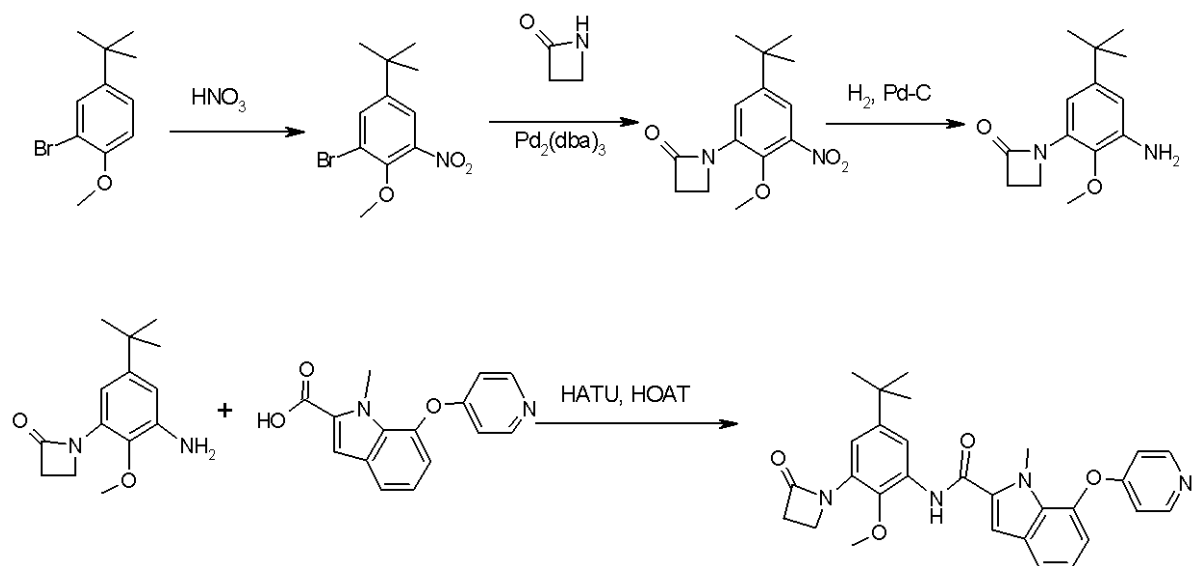
塩化メチレン/THF(3:1、1.0mL)中の上記二価酸(123mg、0.49ミリモル)の溶液に対して、塩化オキサリル(104μL、1.21ミリモル)を、続いて一滴のDMFを添加した。該溶液は最初泡立ち、室温で3時間攪拌され、次いで真空下で濃縮された。該残渣を乾燥アセトン(1.0mL)中に溶解し、アジ化ナトリウムの溶液(水中の2M、1.45mL、3.9ミリモル)を全てすぐに添加した。該混合物をすぐに水に注ぎ、次いで水性層を塩化メチレンを用いて抽出した。合わせた抽出液に対してトルエン(4.0mL)を添加し、該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で残存トルエンが約1mLとなるまで濃縮した。付加的な量のトルエン(5.0mL)を添加し、これを再度残存トルエンが約1.0mLになるまで真空下で濃縮した。結果得られたジアシルアジドの溶液は、トルエン(1.0mL)中のベンジルアルコール(116μL、1.12ミリモル)の還流溶液に対して滴下して添加され、すぐに窒素ガスを発生した。2時間の還流での該溶液の加熱の後、該混合物を室温まで冷却し、次いで真空下で濃縮して、(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-tert-ブチル-3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルを得た。

エタノール(3.0mL)中の上記からの粗ジカルバメートの溶液に対して、Pd(OH)₂(カーボン上の20%、20mg)を添加した。該混合物をParr Shakerに置き、18時間水素化(344737.9Pa(50psi))した。該溶液を濾過し、次いで真空下で濃縮した。結果得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム中の1%濃縮水酸化アンモニウム-5%メタノール)により精製し、白色の固形物として題の化合物(43mg、45%、2段階を超える):ESI MS m/z 196 [C₁₀H₁₇N₃O + H]⁺。

【0114】

例10: 1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(2-オキソ-アゼチジン-1-イル)-フェニル]-アミドの合成

【化23】



10

【0115】

10

20

30

40

50

2 - ブロモ - 4 - t e r t - ブチルアニソール (4 . 5 4 g 、 1 8 . 6 7 ミリモル) を無水酢酸 (1 5 m L) 中に溶解し、次いで該溶液を 0 まで冷却した。無水酢酸 (2 . 5 m L) 中の硝酸 (7 0 % 、 2 . 5 m L) の溶液を、 Ac_2O に対して HNO_3 (7 0 % 、 2 . 5 m L) を 0 で滴下して添加することにより調製した。該 HNO_3 溶液をあらかじめ 0 まで冷却し、次いで攪拌した 2 - ブロモ - 4 - t e r t - ブチルアニソール溶液に対して 5 分間の間で滴下して添加した。該混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温まで暖め、一晚攪拌した。該反応混合物を $EtOAc$ (1 5 0 m L) を用いて希釈し、 $NaHCO_3$ (5 0 m L) で飽和した。次いで、この混合物を pH が 7 - 8 の間になるまで固体の $NaHCO_3$ をゆっくりと添加することにより中和した。該有機層を分離し、食塩水 (5 0 m L) を用いて洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥した。該溶媒を真空下で除去し、該残渣をカラムクロマトグラフィー (3 : 1 ヘキサン - $EtOAc$ を用いて溶出) により精製し、2 - ブロモ - 4 - t e r t - ブチル - 6 - ニトロアニソール (2 g 、 3 7 %) を得た。

10

【 0 1 1 6 】

オーブンで乾燥させたシュレンクチューブを、上記ニトロアニソール (5 0 0 m g 、 1 . 7 4 ミリモル) 、 2 - アゼチジノン (1 5 0 m g 、 2 . 1 ミリモル) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3 2 m g 、 0 . 0 3 5 ミリモル) 、 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (5 8 m g 、 0 . 1 ミリモル) 及び炭酸セシウム (7 9 5 m g 、 2 . 4 4 ミリモル) を用いて負荷した。該チューブをゴム栓でふたをして、アルゴンを用いてパージし、次いで 1 , 4 - ジオキサン (7 m L) をシリンジ経由で栓を通じて添加した。該チューブをテフロン (登録商標) のねじ蓋を用いて密封し、次いで反応混合物を 1 0 0 で 2 0 時間攪拌した。該反応混合物を室温まで冷却し、 $EtOAc$ (1 0 0 m L) を用いて希釈し、水及び食塩水で洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、次いで該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (2 : 1 ヘキサン - $EtOAc$) により精製し、1 - (5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - アゼチジン - 2 - オン (5 1 6 m g 、 定量的な) を得た。

20

【 0 1 1 7 】

無水 $EtOH$ (5 m L) 中の上記結合したニトロアニソール (2 5 0 m g 、 0 . 9 0 ミリモル) 及び Pd (カarbon 上の 1 0 % 、 6 0 m g) の混合物を、 H_2 (1 0 1 3 2 5 P a (1 a t m)) 下で一晚攪拌した。該反応混合物を珪藻土を通して濾過し、次いで固形物残渣を $EtOAc$ (2 0 m L) を用いて洗浄した。該濾液を真空中で濃縮し、1 - (3 - アミノ - 5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - アゼチジン - 2 - オン (2 1 0 m g 、 9 4 %) を得、これをさらに精製することなく次の段階で用いた。

30

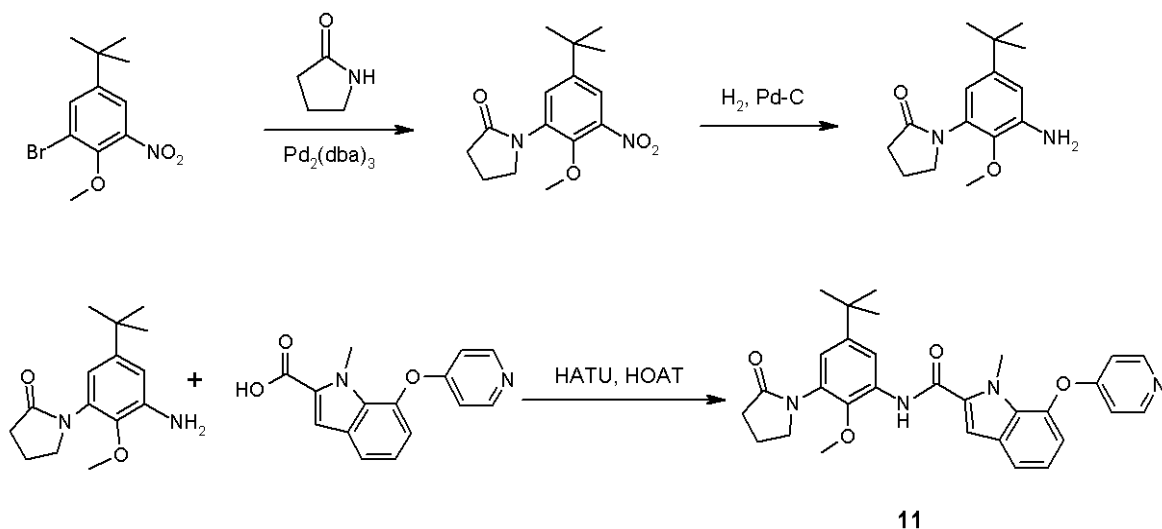
DMF (1 m L) 中の 1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 0 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) の懸濁液に対して、ヒューニツヒ塩基 (5 2 μL 、 0 . 3 ミリモル) を添加し、結果として透明な溶液となった。5 分後、 $HATU$ (9 0 m g 、 0 . 2 3 ミリモル) 及び $HOAT$ (3 m g 、 0 . 0 2 ミリモル) を、続いて上記アニシジン (3 7 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) を添加した。該混合物を一晚攪拌した。該反応混合物を $EtOAc$ (3 0 m L) を用いて希釈し、水及び食塩水を用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで真空下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3 0 - 8 0 % $EtOAc$ を用いて溶出) により精製し、題の化合物 (5 0 m g 、 7 5 %) を得た。

40

【 0 1 1 8 】

例 1 1 : 1 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミドの合成

【化 2 4】



【 0 1 1 9】

オーブンで乾燥したシュレンクチューブを、2-ブロモ-4-tert-ブチル-6-ニトロアニソール(500mg、1.74ミリモル)、2-ピロリジノン(158 μ L、2.09ミリモル)、Pd₂(dba)₃(32mg、0.035ミリモル)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(58mg、0.1ミリモル)及びCs₂CO₃(795mg、2.44ミリモル)を用いて負荷した。該チューブをゴム栓でふたをし、アルゴンガスでパージし、次いで1,4-ジオキサン(7mL)をシリンジを経由してふたを通して添加した。該チューブをテフロン(登録商標)のねじ蓋を用いて密封し、次いで反応混合物を100で20時間攪拌した。該反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)を用いて希釈し、水及び食塩水を用いて洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー(2:1ヘキサン-EtOAc)により精製し、1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-フェニル)-ピロリジン-2-オン(150mg、30%)を得た。

20

【 0 1 2 0】

EtOAc(5mL)中の上記結合したニトロアニソール(145mg、0.50ミリモル)及びPd(カーボン上の10%、40mg)の混合物を、H₂(101325Pa(1atm))下で一晩攪拌した。該反応混合物を珪藻土を通して濾過し、次いで固形物残渣をEtOAc(20mL)を用いて洗浄した。該濾液を真空下で濃縮し、1-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-2-オン(100mg、77%)を得、これをさらなる精製をすることなく次の段階で使用した。

30

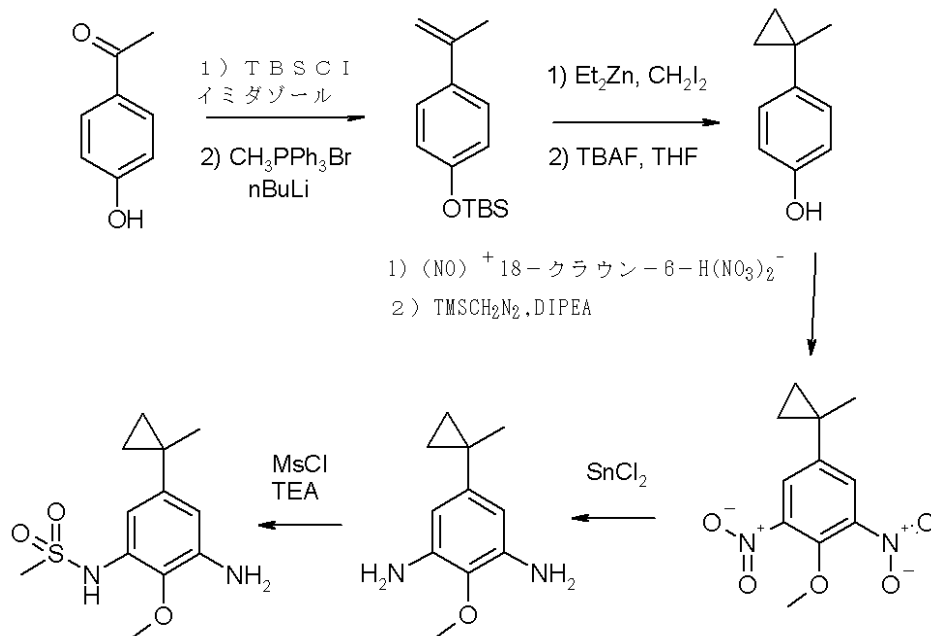
DMF(1mL)中の1-メチル-7-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(40mg、0.15ミリモル)の懸濁液に対して、ヒューニッヒ塩基(52 μ L、0.3ミリモル)を添加し、結果として透明な溶液となった。5分後、HATU(90mg、0.23ミリモル)及びHOAT(3mg、0.02ミリモル)を、続いて上記アニシジン(39mg、0.15ミリモル)を添加した。該混合物を一晩攪拌した。該反応混合物をEtOAc(30mL)を用いて希釈し、水及び食塩水を用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、次いで真空下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の30-80%EtOAcを用いて溶出)により精製し、題の化合物(60mg、78%)を得た。

40

【 0 1 2 1】

例12:N-[3-アミノ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)-フェニル]-メタンスルホンアミドの合成

【化 25】



12

【0122】

DMF (74 mL) 中の 4-ヒドロキシアセトフェノン (10.0 g、73.5 ミリモル) の溶液に対して、イミダゾール (12.0 g、176.3 ミリモル) 及び *tert*-ブチルジメチルシリルクロライド (13.3 g、88.1 ミリモル) を添加した。該無色の溶液を室温で 0.75 時間攪拌し、次いで飽和水性 NaHCO₃ を用いて急冷した。該水性相をヘキサンを用いて抽出し、該合わせた有機層を飽和水性 NaHCO₃ を用いて洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで濃縮し、白色の固形物としてシリルエーテル (18.0 g、98%) を得、これをさらなる精製をすることなく使用した。

メチル(トリフェニルホスホニウム)ブロミド (17.1 g、48.0 ミリモル) を、THF (96 mL) 中に懸濁し、次いで 0℃ まで冷却した。*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中の 2.5 M、19.2 mL、48.0 ミリモル) を、該混合物に対して滴下して添加した。該赤色の溶液を室温で 0.5 時間攪拌した。上記からの該アセトフェノンシリルエーテル (10.0 g、40.0 ミリモル) を添加した。該溶液は明るい黄色に変わり、白色の沈殿物を形成した。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで該溶液を飽和水性 NaHCO₃ を用いて急冷した。該水性相をジエチルエーテルを用いて抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaHCO₃ を用いて洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。結果得られた混合物を、シリカゲルの栓を通して溶出 (ヘキサン) し、濾液を濃縮して、無色の油としてスチレン (8.36 g、84%) を得た。

【0123】

ジエチル亜鉛 (ヘキサン中の 1.0 M、69 mL、69 ミリモル) を、ジクロロエタン中の上記スチレン中間体 (6.85 g、27.6 ミリモル) の溶液に 0℃ で添加した。次いで、ジヨードメタン (11.2 mL、138 ミリモル) を該溶液に滴下して添加し、結果得られた混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、2 時間室温になるまで暖めた。該不透明な混合物を、飽和水性 NH₄Cl を用いて急冷した。水性相を塩化メチレンを用いて抽出し、次いで合わせた有機層を飽和水性 NaHCO₃ を用いて洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、珪藻土を通して濾過し、次いで濃縮した。該粗残渣を THF (50 mL) に溶解し、次いで TBAF (THF 中の 1.0 M、28 mL、28 ミリモル) を室温で添加した。該溶液を 2 時間攪拌し、次いで水性 1.0 M HCl を用いて急冷した。水性相を EtOAc を用いて抽出し、次いで合わせた有機層を飽和水性 NaHCO₃ を用いて洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。シリカゲル

ロマトグラフィー（ヘキサン中の1%2-プロパノール/12%EtOAc）による精製は、白色固形物としてフェノール中間体（2.77g、68%）を与えた。

【0124】

(NO)₁₈-クラウン-6・H(NO₃)₂¹（18.0g、43.0ミリモル）を、EtOAc中の上記フェノール中間体（2.77g、18.7ミリモル）の溶液に添加した。該反応混合物を、5分間還流して加熱し、次いで室温まで冷却した。該混合物を水性1.0M HClに注いだ。水性相をジエチルエーテルを用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。該残渣をアセトニトリル/MeOH（9:1、62mL）中に溶解し、0℃まで冷却し、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン（13mL、74.8ミリモル）をゆっくり添加した。該暗い赤色の溶液を室温まで温め、次いでトリメチルシリルジアゾメタン（ヘキサン中の2.0M、18.7mL、37.4ミリモル）をゆっくりと添加して、窒素の発生を制御した。室温で0.5時間攪拌後、該混合物を濃縮し、塩化メチレン及び飽和水性NH₄Clの間で分化した。該水性層を塩化メチレンを用いて抽出し、合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の6%EtOAc）による精製は、赤色の油としてジニトロアニソール（2.21g、47%）を与えた。

【0125】

塩化スズ（II）二水和物（11.9g、52.6ミリモル）を、EtOAc（30mL）中の上記ジニトロアニソール（2.21g、8.76ミリモル）の溶液に添加した。該混合物を、溶液が色彩において赤くなるまで、0.25時間還流して加熱した。該溶液を室温まで冷却し、水性2.0M NaOH中に注いだ。該水性相をEtOAcを用いて抽出し、合わせた有機層を飽和水性NaHCO₃を用いて洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルの栓を通して溶出（塩化メチレン中の1%水酸化アンモニウム）し、次いで濾液を濃縮した。該残渣をジエチルエーテルに溶解し、次いで1.0M HClを用いて抽出（3回）した。合わせた水性層のpHを、2.0M NaOHを用いてpH=12まで調整し、次いで塩化メチレンを用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで濃縮し、赤色の油としてジアミノアニソール（860mg、52%）を得た。

【0126】

トリエチルアミン（521μL、3.74ミリモル）を、塩化メチレン中の上記ジアミノアニソール（718mg、3.74ミリモル）の溶液に-10℃で添加した。次いで、メタンスルホニルクロライド（290μL、3.74ミリモル）を10分間で滴下して添加し、次いで結果得られた溶液を2時間の間ゆっくりと室温まで暖めた。該混合物を飽和水性NaHCO₃を用いて急冷し、次いで該水性層を塩化メチレンを用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の1%水酸化アンモニウム/35%EtOAcからヘキサン中の1%水酸化アンモニウム/50%EtOAc）による精製は赤色の固形物を与え、これをジエチルエーテル/ヘキサン（1:1）を用いて粉末にすることで、淡い茶色の固形物として題の化合物（510mg、51%）を与えた：mp 144-146℃。

次いで、この中間体はインドール核と結合し、及び上記例において述べた方法によりさらに反応し、望ましい類似のインドールアミドを形成できる。

【0127】

（使用方法）

本発明に従って、式（I）の化合物の新規の使用方法が提供される。本明細書で開示する化合物は、細胞からの炎症性サイトカインの産生を効果的に阻害する。サイトカイン産生の阻害は、種々のサイトカインが仲介する疾患又は過剰なサイトカインの産生を伴う状態、例えば疾患及び炎症を含む病的な状態の予防及び治療のための魅力ある方法である。従って、該化合物は、以下の状態及び疾患を含む、背景の項において述べたような疾患及び状態の治療に使用できる：

変形性関節炎、アテローム性動脈硬化、接触湿疹、骨吸収疾患、再灌流障害、ぜんそく

、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス及びインシュリン依存性糖尿病、関節リウマチ、毒素性ショック症候群、アルツハイマー病、糖尿病、炎症性腸疾患、急性及び慢性の痛み加えて炎症の症状及び心循環器疾患、脳卒中、心筋梗塞、単独又は続く血栓溶解療法、熱傷、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、外傷に対する多臓器傷害、急性糸球体腎炎、急性炎症性成分による皮膚疾患、急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系疾患、血液透析に伴う症候群、ロイコフェリシス（leukopherisis）、顆粒球輸血に関連した症候群、及び壊死性腸炎、経皮経管冠動脈形成術に続く再狭窄を含む合併症、外傷性関節炎、敗血症、急性肺疾患及び鬱血性心不全。本発明の化合物は、米国出願第10/630,599において述べられるように、抗凝血剤又は線溶療法（及び該療法に関係した疾患又は状態）に有用でもある。

10

【0128】

本発明の化合物は、p38MAPキナーゼ阻害剤でもある。活性は、本技術で周知の方法を用いることにより実証できる。例示として、Branger et al., (2002) J Immunol. 168: 4070-4077、及びそこで引用されている46の参照を参照されたい：これらは参照することによりその全てが取り込まれる。発明の背景において開示したように、その結果本発明の化合物は、炎症及び腫瘍学的な疾患の治療に有用であろう。これら疾患は固形腫瘍、例えば胸部、呼吸器、脳、生殖器、消化管、尿道、目、肝臓、皮膚、頭部及び頸部、甲状腺、副甲状腺及びそれらの遠隔転移のガンを含むが、これらに限定されない。これらの病気は、リンパ腫、肉腫及び白血病も含む。

20

胸部ガンの例は、侵襲性腺管ガン、侵襲性小葉ガン、上皮内腺管ガン及び上皮内小葉ガンを含むが、これらに限定されない。

呼吸器のガンの例は、小細胞及び非小細胞肺ガン、加えて気管支腺腫及び胸膜肺の芽腫及び中皮腫を含むが、これらに限定されない。

脳腫瘍の例は、脳幹、目及びヒポフタルミック神経膠腫（hypophthalmic glioma）、小脳及び大脳の星状細胞腫、髄芽腫、上丘腫、加えて下垂体、神経外胚葉、及び松果体の腫瘍を含むが、これらに限定されない。

【0129】

末梢神経系の腫瘍の例は、神経芽腫、節細胞腫及び末梢神経腫瘍を含むが、これらに限定されない。

30

内分泌腺及び外分泌腺系の腫瘍の例は、甲状腺ガン、副腎皮質ガン、褐色細胞腫及びカルチノイド腫瘍を含むが、これらに限定されない。

男性生殖器の腫瘍は、前立腺の及び睾丸のガンを含むが、これらに限定されない。

女性生殖器の腫瘍は、子宮内膜、頸部、卵巣、膣及び外陰部のガン、加えて子宮の肉腫を含むが、これらに限定されない。

消化管の腫瘍は、肛門、大腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、脾臓、直腸、小腸及び唾液腺のガンを含むが、これらに限定されない。

尿道の腫瘍は、膀胱、ペニス、腎臓、腎盂、尿管及び尿道のガンを含むが、これらに限定されない。

目のガンは、眼球内の黒色腫及び網膜芽腫を含むが、これらに限定されない。

40

肝臓ガンの例は、肝細胞ガン（繊維層板の変形を伴う又は伴わない肝細胞ガン）、肝芽腫、胆管ガン（肝内胆管ガン）及び肝細胞の胆管ガンを含むが、これらに限定されない。

【0130】

皮膚ガンは、へん平上皮ガン、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚ガン及び非黒色腫皮膚ガンを含むが、これらに限定されない。

頭部 - 及び - 頸部ガンは、喉頭/下咽頭/鼻咽喉/口腔咽頭、及び唇及び口腔のガンを含むが、これらに限定されない。

リンパ腫は、エイズ関連性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、及び中枢神経系のリンパ腫を含むが、これらに限定されない。

肉腫は、軟組織の肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性繊維性組織球腫、リンパ肉腫、

50

血管肉腫及び横紋筋肉腫を含むが、これらに限定されない。白血病は、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病及びヘアリー細胞白血病を含むが、これらに限定されない。

プラズマ細胞疾患は、多発性骨髄腫及びワルデンシュトローム型マクログロブリン血症を含むが、これらに限定されない。

これらの病気は、人間においてよく特徴付けられるだけでなく、他の哺乳動物において同様の病因を有して存在し、かつ本発明の医薬品組成物により治療できる。

【0131】

治療の用途に対して、該化合物は、いかなる通常の方法において、いかなる通常の投与形態で投与しても良い。投与経路は、経静脈的、筋肉内、皮下、滑液包内、注入、舌下、経皮的、経口、局所又は吸入によるものを含むが、これらに限定されない。投与の好ましいやり方は、経口及び経静脈である。

該化合物は、単独で、又は阻害剤の安定性を高め、ある態様においてこれらを含む医薬品組成物の投与を容易にし、増進した溶解又は分散を提供し、阻害活性を増加し、補助的な治療を提供する等の、他の活性成分を含む補助剤との組み合わせにおいて投与しても良い。有利には、該組み合わせの治療は、より低い通常の治療剤投与量を使用し、従ってこれらの薬剤が単独で治療剤として使用される場合に受ける毒性及び有害作用を避ける。上記化合物は、単一の医薬品組成物中に、通常の治療剤又は他の補助剤と共に物理的に混合しても良い。これに関する参照は、Cappola et al.: 米国特許出願第09/902,822、PCT/US01/21860及び米国特許出願第10/214,782号が挙げられ、これらはそれぞれ参照することにより本明細書にその全てが取り込まれる。有利には、該化合物群は単一の投与形態において共に投与されても良い。いくつかの態様において、化合物の該組み合わせを含む医薬品組成物は、式(I)の化合物又はこれらの組み合わせの少なくとも約5%、さらに好ましくは少なくとも約20%(w/w)含む。本発明の化合物の最適なパーセンテージ(w/w)は、変化してもよく、及び当業者が決定し得る範囲内にある。又は、該化合物は別々に投与されても良い(連続的に又は並行して)。別々の投与は、投与形態において多大な柔軟性を許容する。

【0132】

上述のように、本明細書で記載する化合物の投与形態は、当業者に公知の医薬品として許容されるキャリアー及び補助剤を含む。これらキャリアー及び補助剤は、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レクチン、血清タンパク質、緩衝物質、水、塩又は電解質及びセルロースベースの物質を含む。好ましい投与形態は、錠剤、カプセル、カプレット、液体、溶液、懸濁液、乳液、トローチ剤、シロップ、再構成可能な粉末、顆粒、坐薬及び経皮的なパッチを含む。該投与形態を調製する方法は公知である(例えば、H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger (1990)を参照されたい)。投与レベル及び所要量は、本技術においてよく認識されており、及び特定の患者に対して適切である有用な方法及び技術から、当業者により選択されても良い。いくつかの態様において、投与レベルは、70kgの患者に対して、約1-1000mg/投与の間で変動する。一日に一回の投与で充分であるが、一日5回まで投与しても良い。経口投与に対しては、2000mg/日まで要求しても良い。これに関する参照は、米国特許出願第10/313,667号へなされる。当業者が理解するように、より低い又はより高い投与量が、特定の要因によって要求されてもよい。例えば、特定の投与及び治療の計画は、要因、例えば患者の全般的な健康特性、患者の病気又はそれに対する傾向の重大度及び進行、並びに治療医の判断に依存するであろう。

【0133】

(生物学的検定)

THP細胞におけるTNF産生の阻害

サイトカイン産生の阻害は、リボ多糖で刺激されたTHP細胞におけるTNFの阻害

10

20

30

40

50

の測定により観察できる（例えば、W. Prichett et al., 1995, J. Inflammation, 45, 97を参照されたい）。全ての細胞及び試薬は、フェノールレッド及びL-グルタミンを有するRPMI 1640に希釈され、付加的なL-グルタミン（合計：4 mM）、ペニシリン及びストレプトマイシン（各50単位/ml）、並びにウシ胎仔血清（FBS、3%）（GIBCO、全て濃縮された最終物）を追加した。検定は、無菌状態の下で実行された；テスト化合物の調製のみは非無菌であった。最初の原液は、DMSO中で作られ、続いてRPMI 1640中に、望まれる最終的な検定濃度より2倍高く希釈された。融合性のTHP-1細胞（ 2×10^6 細胞/ml、最終濃度；American Type Culture Company, Rockville, MD）を、125 μ lのテスト化合物（2倍濃度）又はDMSO媒体（対照、ブランク）を含む、96ウェルポリプロピレン丸底培養皿（Costar 3790；無菌）に添加した。DMSO濃度は最終的に0.2%を超えなかった。細胞混合物は、リポ多糖（LPS；最終的に1 μ g/ml；Sigma L-2630、E. coli serotype 0111:B4から；内毒素を選別された蒸留H₂O中に-80℃で1mg/mlストックとして貯蔵された）を用いて刺激する前に、37℃、5%CO₂で30分間あらかじめインキュベートすることが許容された。ブランク（刺激されなかった）は、H₂O媒体を受け入れた；最終的なインキュベーション容積は250 μ lであった。一晚（18-24時間）のインキュベーションは、上記のように進行した。検定は、培養皿5分、室温、1600 rpm（400 \times g）で遠心分離することにより終了させた；上澄みを清浄な96ウェルプレートに移し、及び市場で入手可能なELISAキット（Biosource #KH C3015, Camarillo, CA）によりヒトTNF α に対して解析するまで、80℃で貯蔵した。データは回帰曲線（ヒルの式）により解析され、SAS Software System（SAS institute, Inc., Cary, NC）を用いて投与の応答曲線をもたらした。計算されたIC₅₀値は、最大のTNF α 産生における50%減少を生じた試験化合物の濃度である。

好ましい化合物は、この検定においてIC₅₀ < 1 μ Mを有する。

【0134】

他のサイトカインの阻害

末梢血単球細胞、適切な刺激物及び市場で入手可能なELISAキット（又は他の検出の方法、例えばラジオイムノアッセイ）を用いた、特定のサイトカインに対する同様の方法により、IL-1 β 、GM-CSF、IL-6及びIL-8の阻害は、好ましい化合物に関して実証できる（例えば、J. C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835を参照されたい）。

本明細書で引用する全ての参照は、参照により本明細書にその全てが取り込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 コーガン デレク

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0
0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ イン
コーポレイテッド内

(72)発明者 ゴールドバーグ ダニエル アール

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0
0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ イン
コーポレイテッド内

(72)発明者 ハオ ミン ホン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0
0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ イン
コーポレイテッド内

(72)発明者 シオン ザオミン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 オングスト ロナルド エイ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 2 2 1 2 - 5 0 9 8 アルバニー コーポレイト サークル
2 1 ピーオーボックス 1 5 0 9 8

(72)発明者 デイヴィス エイミー エル

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 2 2 1 2 - 5 0 9 8 アルバニー コーポレイト サークル
2 1 ピーオーボックス 1 5 0 9 8

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 3 / 0 8 7 0 8 5 (W O , A 1)

特表2 0 0 3 - 5 1 1 4 4 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)