

(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2005-531607

(P2005-531607A)

(43) 公表日 平成17年10月20日(2005.10.20)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 401/14

A61K 31/343

A61K 31/416

A61K 31/444

A61K 31/506

F 1

C07D 401/14

A61K 31/343

A61K 31/416

A61K 31/444

A61K 31/506

テーマコード(参考)

4C063

4C084

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 87 頁) 最終頁に続く

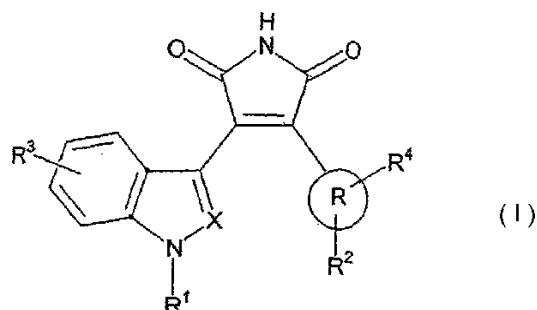
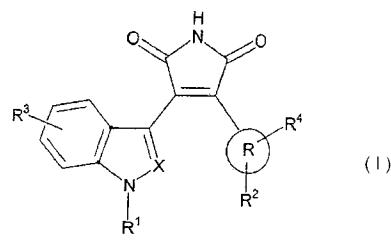
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2004-510782 (P2004-510782) | (71) 出願人 | 390033008 ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナーム ローゼ・フエンノートシャツ |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年6月4日 (2003.6.4) | (72) 発明者 | JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V. VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年1月20日 (2005.1.20) | (74) 代理人 | 弁理士 小田島 平吉 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/US2003/017518 | | (72) 発明者 ツアング, ハンチエング アメリカ合衆国ペンシルベニア州1944 6ランスデイル・ブライアンウェイ109 |
| (87) 國際公開番号 | W02003/103663 | | |
| (87) 國際公開日 | 平成15年12月18日 (2003.12.18) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/386,002 | | |
| (32) 優先日 | 平成14年6月5日 (2002.6.5) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナーゼ阻害剤として置換ピロリン

(57) 【要約】

【化1】



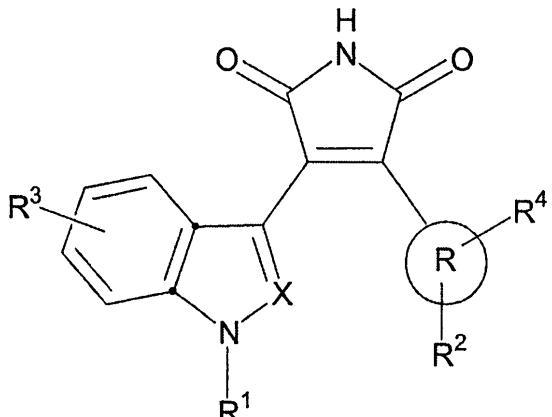
本発明は、キナーゼまたは二重キナーゼ阻害剤として有用な式(I)の新規の置換ピロリン化合物、かかる化合物を製造するための方法およびキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化 1】



式(I)

〔式中

20

Rは、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリミジニル、ピリジニル、ベンゾチエニル、キノリニルおよびイソキノリニルよりなる群から選択され、

R^1 は、水素、- C_{1-8} アルキル- R^5 、- C_{2-8} アルケニル- R^5 、- C_{2-8} アルキニル- R^5 、アリール- R^6 またはヘテロアリール- R^6 より選択され、ここで、ヘテロアリール環炭素原子は、インドール窒素原子への結合点を形成し、

R⁵ は、水素、-O-(C₁₋₈)アルキル、-O-(C₁₋₈)アルキル-OH、-O-(C₁₋₈)アルキル-O-(C₁₋₈)アルキル、-O-(C₁₋₈)アルキル-NH₂、-O-(C₁₋₈)アルキル-NH(C₁₋₈アルキル)、-O-(C₁₋₈)アルキル-N(C₁₋₈アルキル)₂、-O-(C₁₋₈)アルキル-S-(C₁₋₈)アルキル、-O-(C₁₋₈)アルキル-SO₂-(C₁₋₈)アルキル、-O-(C₁₋₈)アルキル-SO₂-NH₂、-O-(C₁₋₈)アルキル-SO₂-NH(C₁₋₈アルキル)、-O-(C₁₋₈)アルキル-SO₂-N(C₁₋₈アルキル)₂、-O-C(O)H、-O-C(O)-(C₁₋₈)アルキル、-O-C(O)-NH₂、-O-C(O)-NH(C₁₋₈アルキル)、-O-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)₂、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)H、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)-NH₂、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)-NH(C₁₋₈アルキル)、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)₂、-C(O)H、-C(O)-O-(C₁₋₈)アルキル、-CO₂H、-C(O)-O-(C₁₋₈)アルキル、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)-NH₂、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)-NH(C₁₋₈アルキル)、-O-(C₁₋₈)アルキル-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)₂、-SH、-S-(C₁₋₈)アルキル、-S-(C₁₋₈)アルキル-S-(C₁₋₈)アルキル、-S-(C₁₋₈)アルキル-O-(C₁₋₈)アルキル、-S-(C₁₋₈)アルキル-OH、-S-(C₁₋₈)アルキル-O-(C₁₋₈)アルキル、-S-(C₁₋₈)アルキル-NH₂、-S-(C₁₋₈)アルキル-NH(C₁₋₈アルキル)、-S-(C₁₋₈)アルキル-O-(C₁₋₈)アルキル、-S-(C₁₋₈)アルキル-N(C₁₋₈アルキル)₂、-S-(C₁₋₈)アルキル-NH(C₁₋₈アルキル)、-SO₂-(C₁₋₈)アルキル、-SO₂-N(C₁₋₈アルキル)₂、-N-R⁷、-(C₁₋₄)アルキル-N-R⁷、シアノ、(八口)₁₋₃、ヒドロキシ、ニトロ

、オキソ、-シクロアルキル- R^6 、- (C_{1-4}) アルキル-シクロアルキル- R^6 、-ヘテロシクリル- R^6 、- (C_{1-4}) アルキル-ヘテロシクリル- R^6 、-アリール- R^6 、- (C_{1-4}) アルキル-アリール- R^6 、-ヘテロアリール- R^6 および- (C_{1-4}) アルキル-ヘテロアリール- R^6 よりなる群から独立して選択される1~2個の置換基であり、

R^6 は、水素、-C₁~₈アルキル、-(C₁~₈)アルキル-(ハロ)1~₃ および-(C₁~₈)アルキル-OHよりなる群から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している1~4個の置換基であり、

ただし、R⁶ が炭素原子に結合している場合には、R⁶ はさらに -C₁₋₈ アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NH₂、-NH(C₁₋₈ アルキル)、-N(C₁₋₈ アルキル)₂、シアノ、ハロ、-(C₁₋₈)アルコキシ-(ハロ)₁₋₃、ヒドロキシおよびニトロよりなる群から選択され、

R^7 は、水素、- C_1 - 8 アルキル、- C_2 - 8 アルケニル、- C_2 - 8 アルキニル、- $(C_1$ - 8) アルキル - OH 、- $(C_1$ - 8) アルキル - O - $(C_1$ - 8) アルキル、- $(C_1$ - 8) アルキル - NH_2 、- $(C_1$ - 8) アルキル - NH (C_1 - 8 アルキル)、- $(C_1$ - 8) アルキル - $N(C_1$ - 8 アルキル) $_2$ 、- $(C_1$ - 8) アルキル - S - $(C_1$ - 8) アルキル、- $C(O)$ - $(C_1$ - 8) アルキル、- $C(O)$ - O - $(C_1$ - 8) アルキル、- $C(O)$ - NH_2 、- $C(O)$ - NH (C_1 - 8 アルキル)、- $C(O)$ - $N(C_1$ - 8 アルキル) $_2$ 、- SO_2 - $(C_1$ - 8) アルキル、- SO_2 - NH_2 、- SO_2 - NH (C_1 - 8 アルキル)、- SO_2 - $N(C_1$ - 8 アルキル) $_2$ 、- $C(N)$ - NH_2 、- シクロアルキル - R^8 、- $(C_1$ - 8) アルキル - ヘテロシクリル - R^8 、- アリール - R^8 、- $(C_1$ - 8) アルキル - アリール - R^8 および - $(C_1$ - 8) アルキル - ヘテロアリール - R^8 よりなる群から独立して選択される 2 個の置換基であり、

R^8 は、水素、- C_{1-8} アルキル、- (C_{1-8}) アルキル- (ハロ) $_{1-3}$ または- (C_{1-8}) アルキル- OH よりなる群から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

ただし、 R^8 が炭素原子に結合している場合には、 R^8 はさらに - C_{1-8} アルコキシ、
 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $-N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、ハロ、
 $-(C_{1-8})$ アルコキシ - (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシおよびニトロより選択され、
 R^2 は、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル - R^5 、 $-C_{2-8}$ アルケニル - R^5 、 $-C_{2-8}$ ア
 ルキニル - R^5 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、 $-C(O)$
 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-8}$ アルキル - R^9)、 $-C(O)-N(C_{1-8}$ ア
 ルキル - R^9) $_2$ 、 $-C(O)-NH$ (アリール - R^8)、 $-C(O)-シクロアルキル$
 $-R^8$ 、 $-C(O)-ヘテロシクリル-R^8$ 、 $-C(O)-アリール-R^8$ 、 $-C(O)$
 $-ヘテロアリール-R^8$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)-O-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、
 $-C(O)-O-アリール-R^8$ 、 $-SO_2-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、 $-SO_2-$
 アリール - R^8 、 $-シクロアルキル-R^6$ 、 $-アリール-R^6$ または $-(C_{1-8})$ アル
 キル - $N-R^7$ 、 $-C_{1-8}$ アルコキシ - R^5 、 $-N-R^7$ 、シアノ、ハロゲン、ヒドロ
 キシ、ニトロ、オキソ (ここでオキソは飽和炭素原子に結合している)、 $-ヘテロシクリル$
 $-R^6$ および $-ヘテロアリール-R^6$ よりなる群から選択され、炭素原子に結合してい
 る 1 個の置換基であり、

R^9 は、水素、-C₁~₈アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁~₈アルキル)、-N(C₁~₈アルキル)₂、シアノ、(ハロ)'₁~₃、ヒドロキシおよびニトロよりなる群から独立して選択される1~2個の置換基であり、

R^3 は、水素、- $C_1 - 8$ アルキル- R^{10} 、- $C_2 - 8$ アルケニル- R^{10} 、- $C_2 - 8$ アルキニル- R^{10} 、- $C_1 - 8$ アルコキシ- R^{10} 、- $C(O)H$ 、- $C(O) - (C_1 - 8)$ アルキル- R^9 、- $C(O) - NH_2$ 、- $C(O) - NH(C_1 - 8)$ アルキル- R^9 、- $C(O) - N(C_1 - 8)$ アルキル- R^9)₂ 、- $C(O) -$ シクロアルキル- R^8 、- $C(O) -$ ヘテロシクリル- R^8 、- $C(O) -$ アリール- R^8 、- $C(O) -$ ヘテロアリール- R^8 、- $C(NH) - NH_2$ 、- $C(O_2)H$ 、- $C(O) - O - (C_1$

-₈) アルキル - R⁹、-C(O)-O-アリール - R⁸、-SO₂-(C₁-₈) アルキル - R⁹、-SO₂-アリール - R⁸、-N-R⁷、-(C₁-₈) アルキル - N-R⁷、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、-シクロアルキル - R⁸、-ヘテロシクリル - R⁸、-アリール - R⁸ および -ヘテロアリール - R⁸ よりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

R⁴ は、水素、-C₁-₈ アルキル - R¹ ⁰、-C₂-₈ アルケニル - R¹ ⁰、-C₂-₈ アルキニル - R¹ ⁰、-C₁-₈ アルコキシ - R¹ ⁰、-C(O)H、-C(O)-(C₁-₈) アルキル - R⁹、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-₈) アルキル - R⁹、-C(O)-N(C₁-₈) アルキル - R⁹)₂、-C(O)-シクロアルキル - R⁸、-C(O)-ヘテロシクリル - R⁸、-C(O)-アリール - R⁸、-C(O)-ヘテロアリール - R⁸、-C(NH)-NH₂、-CO₂H、-C(O)-O-(C₁-₈) アルキル - R⁹、-C(O)-O-アリール - R⁸、-SH、-S-(C₁-₈) アルキル - R¹ ⁰、-SO₂-(C₁-₈) アルキル - R⁹、-SO₂-アリール - R⁸、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁-₈) アルキル - R⁹)₂、-N-R⁷、-(C₁-₈) アルキル - N-R⁷、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、-シクロアルキル - R⁸、-ヘテロシクリル - R⁸、-アリール - R⁸ および -ヘテロアリール - R⁸ よりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

R¹ ⁰ は、水素、-NH₂、-NH(C₁-₈) アルキル)、-N(C₁-₈) アルキル)₂、シアノ、(ハロ)₁-₃、ヒドロキシ、ニトロおよびオキソよりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり、

X は、N および CR¹ ¹ よりなる群から選択され、そして

R¹ ¹ は、水素、-C₁-₈ アルキル - R¹ ⁰、-C₂-₈ アルケニル - R¹ ⁰、-C₂-₈ アルキニル - R¹ ⁰、-C₁-₈ アルコキシ - R¹ ⁰、-アリール - R⁸、-ヘテロアリール - R⁸ およびハロゲンよりなる群から選択され、

ただし、X が CH でありそして R がフェニル、ナフチル、ピリミジニルまたはキノリニルである場合には、R¹ は -C₁-₈ アルキル - R⁵、-C₂-₈ アルケニル - R⁵、-C₂-₈ アルキニル - R⁵ または -ナフチル - R⁶、-ヘテロアリール - R⁶ であり、ここでヘテロアリール環炭素原子はインドール窒素原子への結合点を形成し、ここで -C₁-₈ アルキル - R⁵ のための R⁵ は、H、OH、NH₂、NH(C₁-₄) アルキルまたは N(C₁-₄) アルキル)₂ ではない】

の化合物およびそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

R が、フェニル、ナフチル、チエニルおよびベンゾチエニルよりなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、水素、-C₁-₆ アルキル - R⁵、-C₂-₆ アルケニル - R⁵、-C₂-₆ アルキニル - R⁵、アリール - R⁶ およびヘテロアリール - R⁶ よりなる群から選択され、ここで、ヘテロアリール環炭素原子は、インドール窒素原子への結合点を形成する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、水素、-C₁-₄ アルキル - R⁵、-C₂-₄ アルケニル - R⁵、-C₂-₆ アルキニル - R⁵、-フェニル - R⁶、-ナフチル - R⁶、-ピリジニル - R⁶、-キノリニル - R⁶ および -ベンゾチエニル - R⁶ よりなる群から選択され、ここで、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニルまたはベンゾチエニル環炭素原子は、インドール窒素原子への結合点を形成する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R⁵ が、水素、-O-(C₁-₄) アルキル、-O-(C₁-₄) アルキル - OH、-O-(C₁-₄) アルキル - O-(C₁-₄) アルキル、-O-(C₁-₄) アルキル - NH(C₁-₄) アルキル)、-O-(C₁-₄)

10

20

30

40

50

アルキル - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - S - (C₁ ~ 4) アルキル、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - SO₂ - (C₁ ~ 4) アルキル、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - SO₂ - NH₂ 、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - SO₂ - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - SO₂ - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 - O - C (O) H 、 - O - C (O) - (C₁ ~ 4) アルキル、 - O - C (O) - NH₂ 、 - O - C (O) - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - O - C (O) - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - C (O) H 、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - C (O) - (C₁ ~ 4) アルキル、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - CO₂ H 、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - C (O) - O - (C₁ ~ 4) アルキル、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - C (O) - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル - C (O) - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 - C (O) H 、 - C (O) - (C₁ ~ 4) アルキル、 - CO₂ H 、 - C (O) - O - (C₁ ~ 4) アルキル、 - C (O) - NH₂ 、 - C (NH) - NH₂ 、 - C (O) - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - C (O) - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 - SH 、 - S - (C₁ ~ 4) アルキル、 - S - (C₁ ~ 4) アルキル - S - (C₁ ~ 4) アルキル、 - S - (C₁ ~ 4) アルキル - O - (C₁ ~ 4) アルキル - NH₂ 、 - S - (C₁ ~ 4) アルキル - O - (C₁ ~ 4) アルキル - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - S - (C₁ ~ 4) アルキル - O - (C₁ ~ 4) アルキル - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 - S - (C₁ ~ 4) アルキル - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - SO₂ - (C₁ ~ 4) アルキル、 - SO₂ - NH₂ 、 - SO₂ - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - SO₂ - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 - N - R⁷ 、 - (C₁ ~ 4) アルキル - N - R⁷ 、 ヒドロキシ、 ニトロ、 オキソ、 - シクロアルキル - R⁶ 、 - (C₁ ~ 4) アルキル - シクロアルキル - R⁶ 、 - ヘテロシクリル - R⁶ 、 - (C₁ ~ 4) アルキル - ヘテロシクリル - R⁶ 、 - アリール - R⁶ 、 - (C₁ ~ 4) アルキル - アリール - R⁶ 、 - ヘテロアリール - R⁶ および - (C₁ ~ 4) アルキル - ヘテロアリール - R⁶ よりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基である、 請求項 1 記載の化合物。 10 20

【請求項 6】

R⁵ が、 水素、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル、 - C (O) H 、 - N - R⁷ 、 - (C₁ ~ 4) アルキル - N - R⁷ 、 ヒドロキシ、 - ヘテロシクリル - R⁶ および - (C₁ ~ 4) アルキル - ヘテロシクリル - R⁶ よりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基である、 請求項 1 記載の化合物。 30

【請求項 7】

R⁵ が、 水素、 - O - (C₁ ~ 4) アルキル、 - C (O) H 、 - N - R⁷ 、 - (C₁ ~ 4) アルキル - N - R⁷ 、 ヒドロキシ、 - ピロリジニル - R⁶ 、 - モルホリニル - R⁶ 、 - チアゾリジニル - R⁶ 、 - (C₁ ~ 4) アルキル - ピペリジニル - R⁶ および - ピペラジニル - R⁶ よりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基である、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

R⁶ が、 水素、 - C₁ ~ 4 アルキル、 - (C₁ ~ 4) アルキル - (ハロ)_{1 ~ 3} または - (C₁ ~ 4) アルキル - OH よりなる群から独立して選択され、 炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、 40

ただし、 R⁶ が炭素原子に結合している場合には、 R⁶ はさらに - C₁ ~ 4 アルコキシ、 - C (O) NH₂ 、 - NH₂ 、 - NH (C₁ ~ 4 アルキル) 、 - N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ 、 シアノ、 ハロ、 - (C₁ ~ 4) アルコキシ - (ハロ)_{1 ~ 3} 、 ヒドロキシおよびニトロより選択される、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

R⁶ が、 水素および - C₁ ~ 4 アルキルよりなる群から独立して選択され、 炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、 ただし、 R⁶ が炭素原子に結合している場合には、 R⁶ はさらにハロより選択される、 請求項 1 記載の化合物。 50

【請求項 10】

R^7 が、水素、- C_{1-6} アルキル、- C_{2-6} アルケニル、- C_{2-6} アルキニル、- (C_{1-4}) アルキル- OH 、- (C_{1-4}) アルキル- O - (C_{1-4}) アルキル、- (C_{1-4}) アルキル- NH_2 、- (C_{1-4}) アルキル- NH (C_{1-6} アルキル)、- (C_{1-4}) アルキル- N (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、- (C_{1-4}) アルキル- S - (C_{1-4}) アルキル、- $C(O)$ - (C_{1-4}) アルキル、- $C(O)$ - O - (C_{1-4}) アルキル、- $C(O)$ - NH_2 、- $C(O)$ - NH (C_{1-6} アルキル)、- $C(O)$ - N (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、- SO_2 - (C_{1-4}) アルキル、- SO_2 - NH_2 、- SO_2 - N (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、- $C(N)$ - NH_2 、- シクロアルキル- R^8 、- (C_{1-4}) アルキル- ヘテロシクリル- R^8 10 、- アリール- R^8 、- (C_{1-4}) アルキル- アリール- R^8 および- (C_{1-4}) アルキル- ヘテロアリール- R^8 よりなる群から独立して選択される 2 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

R^7 が、水素、- C_{1-6} アルキル、- C_{2-6} アルケニル、- C_{2-6} アルキニル、- (C_{1-4}) アルキル- OH 、- (C_{1-4}) アルキル- N (C_{1-6} アルキル) $_2$ および- (C_{1-4}) アルキル- ヘテロアリール- R^8 よりなる群から独立して選択される 2 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

R^7 が、水素、- C_{1-6} アルキル、- C_{2-6} アルケニル、- C_{2-6} アルキニル、- (C_{1-4}) アルキル- OH 、- (C_{1-4}) アルキル- N (C_{1-6} アルキル) $_2$ および- (C_{1-4}) アルキル- フリル- R^8 よりなる群から独立して選択される 2 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。 20

【請求項 13】

R^8 が、水素、- C_{1-4} アルキル、- (C_{1-4}) アルキル- (ハロ) $_{1-3}$ および- (C_{1-4}) アルキル- OH よりなる群から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、ただし、 R^8 が炭素原子に結合している場合には、 R^8 はさらに- C_{1-4} アルコキシ、- NH_2 、- NH (C_{1-4} アルキル)、- N (C_{1-4} アルキル) $_2$ 、シアノ、ハロ、- (C_{1-4}) アルコキシ- (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシおよびニトロよりなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。 30

【請求項 14】

R^8 が、水素および- C_{1-4} アルキルよりなる群から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

R^2 が、水素、- C_{1-4} アルキル- R^5 、- C_{2-4} アルケニル- R^5 、- C_{2-4} アルキニル- R^5 、- $C(O)H$ 、- $C(O)$ - (C_{1-4}) アルキル- R^9 、- $C(O)$ - NH_2 、- $C(O)$ - NH (C_{1-4} アルキル- R^9)、- $C(O)$ - N (C_{1-4} アルキル- R^9) $_2$ 、- $C(O)$ - NH (アリール- R^8)、- $C(O)$ - シクロアルキル- R^8 、- $C(O)$ - ヘテロシクリル- R^8 、- $C(O)$ - アリール- R^8 、- $C(O)$ - ヘテロアリール- R^8 、- CO_2H 、- $C(O)$ - O - (C_{1-4}) アルキル- R^9 、- $C(O)$ - O - アリール- R^8 、- SO_2 - (C_{1-4}) アルキル- R^9 、- SO_2 - アリール- R^8 、- シクロアルキル- R^6 、- アリール- R^6 、- (C_{1-4}) アルキル- N - R^7 、- C_{1-4} アルコキシ- R^5 、- N - R^7 、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ(ここでオキソは飽和炭素原子に結合している)、- ヘテロシクリル- R^6 および- ヘテロアリール- R^6 よりなる群から選択され、炭素に結合している 1 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。 40

【請求項 16】

R^2 が、水素、- C_{1-4} アルキル- R^5 、- C_{1-4} アルコキシ- R^5 、ハロゲンおよびヒドロキシよりなる群から選択され、炭素原子に結合している 1 個の置換基である、 50

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^2 が、水素、- C_{1-4} アルキル- R^5 、- C_{1-4} アルコキシ- R^5 、臭素、ヨウ素およびヒドロキシよりなる群から選択され、炭素原子に結合している 1 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^9 が、水素、- C_{1-4} アルコキシ、- NH_2 、- $NH(C_{1-4}$ アルキル)、- $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、シアノ、(ハロ)₁₋₃、ヒドロキシおよびニトロよりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^9 が、水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^3 が、水素、- C_{1-4} アルキル- R^{10} 、- C_{2-4} アルケニル- R^{10} 、- C_{2-4} アルキニル- R^{10} 、- C_{1-4} アルコキシ- R^{10} 、- $C(O)H$ 、- $C(O)-(C_{1-4})$ アルキル- R^9 、- $C(O)-NH_2$ 、- $C(O)-NH(C_{1-4}$ アルキル- R^9)₂、- $C(O)-シクロアルキル-R^8$ 、- $C(O)-ヘテロシクリル-R^8$ 、- $C(O)-アリール-R^8$ 、- $C(O)-ヘテロアリール-R^8$ 、- $C(NH)-NH_2$ 、- CO_2H 、- $C(O)-O-(C_{1-4})$ アルキル- R^9 、- $C(O)-O-アリール-R^8$ 、- $SO_2-(C_{1-4})$ アルキル- R^9 、- $SO_2-アリール-R^8$ 、- $N-R^7$ 、- (C_{1-4}) アルキル- $N-R^7$ 、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、- シクロアルキル- R^8 、- ヘテロシクリル- R^8 、- アリール- R^8 および - ヘテロアリール- R^8 よりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^3 が、水素およびハロゲンよりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^3 が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^4 が、水素、- C_{1-4} アルキル- R^{10} 、- C_{2-4} アルケニル- R^{10} 、- C_{2-4} アルキニル- R^{10} 、- C_{1-4} アルコキシ- R^{10} 、- $C(O)H$ 、- $C(O)-(C_{1-4})$ アルキル- R^9 、- $C(O)-NH_2$ 、- $C(O)-NH(C_{1-4}$ アルキル- R^9)₂、- $C(O)-シクロアルキル-R^8$ 、- $C(O)-ヘテロシクリル-R^8$ 、- $C(O)-アリール-R^8$ 、- $C(O)-ヘテロアリール-R^8$ 、- $C(NH)-NH_2$ 、- CO_2H 、- $C(O)-O-(C_{1-4})$ アルキル- R^9 、- $C(O)-O-アリール-R^8$ 、- SH 、- $S-(C_{1-4})$ アルキル- R^{10} 、- $SO_2-(C_{1-4})$ アルキル- R^9 、- $SO_2-アリール-R^8$ 、- SO_2-NH_2 、- $SO_2-NH(C_{1-4}$ アルキル- R^9)₂、- $N-R^7$ 、- (C_{1-4}) アルキル- $N-R^7$ 、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、- シクロアルキル- R^8 、- ヘテロシクリル- R^8 、- アリール- R^8 および - ヘテロアリール- R^8 よりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^4 が、水素、- C_{1-4} アルキル- R^{10} およびハロゲンよりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^4 が、水素、- C_{1-4} アルキル- R^{10} および塩素よりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^{10} が、水素、- NH_2 、- $NH(C_{1-4}$ アルキル)、- $N(C_{1-4}$ アルキル) 50

₂、シアノ、(ハロ) ₁ ~ ₃、ヒドロキシ、ニトロおよびオキソよりなる群から独立して選択される1~2個の置換基である、請求項1記載の化合物。

【請求項27】

$R^{1\ 0}$ が水素である、請求項1記載の化合物。

【請求項28】

$R^{1\ 1}$ が、水素、- $C_{1\ \sim\ 4}$ アルキル- $R^{1\ 0}$ 、- $C_{2\ \sim\ 4}$ アルケニル- $R^{1\ 0}$ 、- $C_{2\ \sim\ 4}$ アルキニル- $R^{1\ 0}$ 、- $C_{1\ \sim\ 4}$ アルコキシ- $R^{1\ 0}$ 、-アリール- R^8 、-ヘテロアリール- R^8 およびハロゲンよりなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項29】

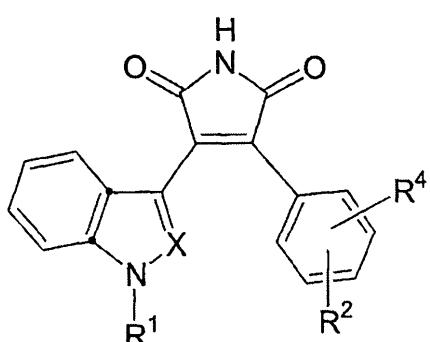
$R^{1\ 1}$ が水素である、請求項1記載の化合物。

10

【請求項30】

式(I)の化合物が式(Ia)

【化2】



式(Ia)

20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 およびXが、

【表1】

| R¹ | R² | R³ | R⁴ | X |
|---|---|----------------------|----------------------|----------|
| -CH=CH ₂ | 4-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -1-ピリジン-ニル) | H | H | CH; |
| -CH=CH ₂ | 3-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| -CH=CH ₂ | 4-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| -CH=CH ₂ | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| -CH ₂ CH(-OCH ₂ CH ₃) ₂ | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| -CH ₂ C(O)H | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| H | 4-(-O-CH ₂ CH ₂ -NHCH ₃) | H | H | CH; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(CH ₂ C≡CH) | 3-Br | H | H | CH; |
| 5-ヘキシン-1-イル | 3-Br | H | H | CH; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 4-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| -(CH ₂) ₂ -OH | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(3-ブチン-1-イル) | 3-Br | H | H | CH; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(3-ブチン-1-イル) | 2-I | H | H | CH; |
| H | -5-(-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂) | H | 2-Br | CH; |
| Ph | -5-(-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂) | H | 2-Br | CH; |
| 5-ピリミジン-ニル | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| 3-ピリジン-ニル | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| 3-ピリジン-ニル | 2-OH | H | H | CH; |
| 3-ピリジン-ニル | 4-OH | H | H | CH; |
| -(CH ₂) ₃ -OH | H | H | H | N; |
| -(CH ₂) ₃ -OH | 2-O-CH ₃ | H | H | N; |
| テトラヒドロピラン-4-イル | 2-O-CH ₃ | H | H | CH; |
| 5-カルボキシピリシン-3-イル | 2-O-CH ₃ | 5-Cl | H | CH; |
| 5-メキシカルボニルピリシン-3-イル | 2-O-CH ₃ | 5-Cl | H | CH; |
| 5-カルバモイルピリシン-3-イル | 2-O-CH ₃ | 5-Cl | H; | CH; |

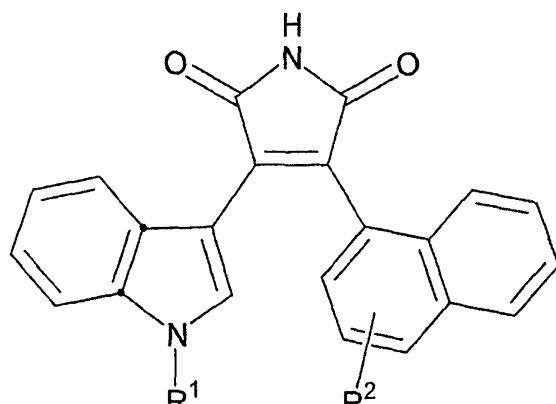
よりなる群に従って選択される】

より選択される請求項1記載の化合物、およびそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項31】

式(I)の化合物が式(Ib)

【化3】



式 (Ib)

10

〔式中、R¹ および R² が、

【表2】

| R ¹ | R ² |
|---|--|
| -CH=CH ₂ | 2-OH; |
| -CH=CH ₂ | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂); |
| H | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂); |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(2-ブチル-1-イル) | H; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(3-ブチル-1-イル) | H; |
| 5-ピリミジンyl | H; |

20

よりなる群に従って選択される】

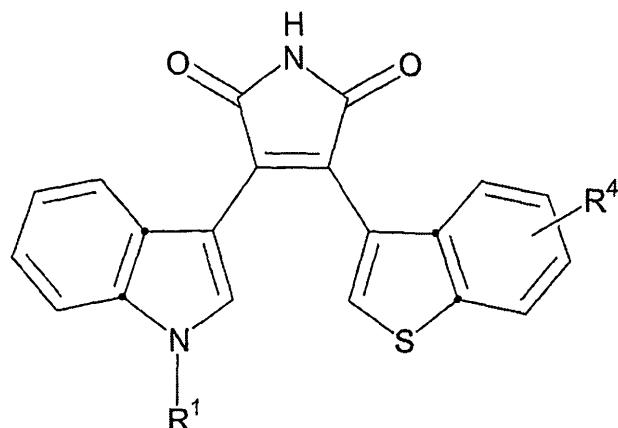
30

より選択される請求項1記載の化合物、およびそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項32】

式(I)の化合物が式(Ic)

【化4】



式 (Ic)

40

〔式中、R¹ および R⁴ が、

【表3】

| R¹ | R⁴ |
|---|-----------------------|
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | H; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(CH ₂ C≡CH) | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(2-ブチル-1-イル) | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(3-ブチル-1-イル) | 5-Cl; |
| -CH ₂ CH(-O-CH ₂ CH ₃) ₂ | 5-Cl; |
| -CH ₂ C(O)H | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂ | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)((CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂) | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₃ -1-(4-(CH ₃)-ピペラジニル) | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)((CH ₂) ₂ -OH) | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -4-モルホリニル | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -1-ピロリジニル | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₃) ₂ | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(CH ₂ -2-フリル) | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₂ -1-チアゾリジニル | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂) | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₃ -OH | 5-Cl; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 2,5-Cl ₂ ; |
| -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂) | 2,5-Cl ₂ ; |
| (5-Br)-2-ピリジニル | 5-Cl; |

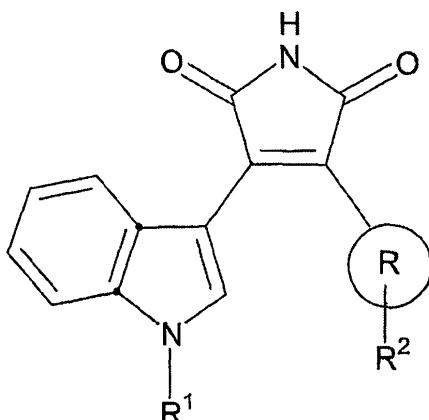
よりなる群に従って選択される】

より選択される請求項1記載の化合物、およびそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項33】

式(I)の化合物が式(I d)

【化5】



式(Id)

10

〔式中、R、R¹およびR²が、

【表4】

| R | R ¹ | R ² |
|--------|----------------|----------------|
| 2-チエニル | 3-ピリジニル | H; |

20

よりなる群に従って選択される〕

より選択される請求項1記載の化合物、およびそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項34】

請求項1記載の化合物および製薬学的に許容できるキャリヤを含んでなる組成物。

【請求項35】

請求項1記載の化合物および製薬学的に許容できるキャリヤを混合することを含んでなる、組成物を調製するための方法。

【請求項36】

請求項1記載の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法。 30

【請求項37】

プロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3から選択されるキナーゼの選択的阻害により障害が媒介される、請求項36記載の方法。

【請求項38】

キナーゼが、プロテインキナーゼC、プロテインキナーゼC-II、プロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3から選択される、請求項37記載の方法。

【請求項39】

プロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3から選択される少なくとも2種のキナーゼの二重阻害により障害が媒介される、請求項36記載の方法。 40

【請求項40】

少なくとも2種のキナーゼが、プロテインキナーゼC、プロテインキナーゼC-II、プロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3から選択される、請求項39記載の方法。

【請求項41】

請求項1の化合物の治療有効量が、約0.001mg/kg/日～約300mg/kg/日である、請求項36記載の方法。

【請求項42】

キナーゼ媒介障害が、心血管疾患、糖尿病、糖尿病関連障害、炎症性疾患、免疫学的障 50

害、皮膚学的障害、腫瘍学的障害またはCNS障害から選択される、請求項36記載の方法。

【請求項43】

心血管疾患が、急性発作、心不全、心血管虚血症、血栓症、アテローム硬化症、高血圧症、再狭窄、未熟児の網膜症または加齢関連黄斑変性から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項44】

糖尿病が、インスリン依存性糖尿病またはI型非インスリン依存性真性糖尿病から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項45】

糖尿病関連障害が、耐糖能障害、糖尿病網膜症、増殖性網膜症、網膜血管閉塞、黄斑性水腫、心筋症、腎症または神経症から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項46】

炎症性疾患が、血管透過、炎症、喘息、リウマチ様関節炎または変形性関節炎から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項47】

免疫学的障害が、移植組織拒絶反応、HIV-1またはPKC調節免疫学的障害から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項48】

皮膚学的障害が、乾癬、無毛症または禿頭症から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項49】

腫瘍学的障害が、ガンもしくは腫瘍増殖、増殖性血管障害または脈管形成から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項50】

中枢神経障害が、慢性疼痛、神経性疼痛、てんかん、慢性神経変性症、痴呆症、アルツハイマー病、気分障害、精神分裂症、そううつ病および神経外傷、認知低下および虚血関連障害（頭部外傷または一時的虚血発作の結果として）から選択される、請求項42記載の方法。

【請求項51】

化学治療法および放射線治療法への補助薬として、請求項1記載の化合物のための使用方法をさらに含んでなる請求項36記載の方法。

【請求項52】

請求項34記載の組成物の治療有効量をそれを必要とする患者に投与することをさらに含んでなる、請求項36記載の方法。

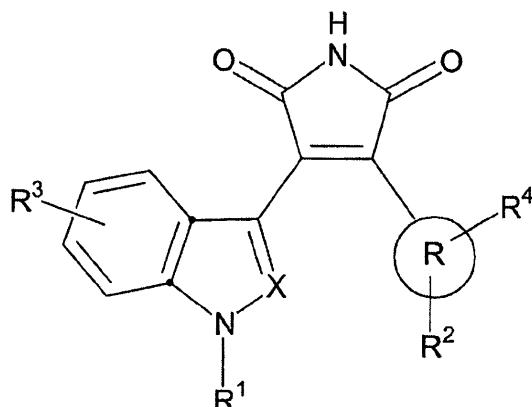
【請求項53】

請求項34記載の組成物の治療有効量が、約0.001mg/kg/日～約300mg/kg/日である、請求項52記載の方法。

【請求項54】

式(I)：

【化6】



式(I)

10

〔式中

Rは、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリミジニル、ピリジニル、ベンゾチエニル、キノリニルおよびイソキノリニルよりなる群から選択され、

R¹は、水素、-C₁-₈アルキル-R⁵、-C₂-₈アルケニル-R⁵、-C₂-₈アルキニル-R⁵、アリール-R⁶およびヘテロアリール-R⁶よりなる群から選択され、
ここで、ヘテロアリール環炭素原子は、インドール窒素原子への結合点を形成し、

R⁵は、水素、-O-(C₁-₈)アルキル、-O-(C₁-₈)アルキル-OH、-O-(C₁-₈)アルキル-O-(C₁-₈)アルキル、-O-(C₁-₈)アルキル-NH₂、-O-(C₁-₈)アルキル-NH(C₁-₈アルキル)、-O-(C₁-₈)アルキル-N(C₁-₈アルキル)₂、-O-(C₁-₈)アルキル-S-(C₁-₈)アルキル、-O-(C₁-₈)アルキル-SO₂-(C₁-₈)アルキル、-O-(C₁-₈)アルキル-SO₂-NH₂、-O-(C₁-₈)アルキル-SO₂-NH(C₁-₈アルキル)、-O-(C₁-₈)アルキル-SO₂-N(C₁-₈アルキル)₂、-O-C(O)-_{-(C1-8)}アルキル、-O-C(O)-NH₂、-O-C(O)-NH(C₁-₈アルキル)、-O-C(O)-N(C₁-₈アルキル)₂、-O-(C₁-₈)アルキル-C(O)H、-O-(C₁-₈)アルキル-C(O)-_{-(C1-8)}アルキル、-O-(C₁-₈)アルキル-CO₂H、-O-(C₁-₈)アルキル-C(O)-O-(C₁-₈)アルキル、-O-(C₁-₈)アルキル-C(O)-NH₂、-O-(C₁-₈)アルキル-C(O)-NH(C₁-₈アルキル)、-O-(C₁-₈)アルキル-C(O)-N(C₁-₈アルキル)₂、-C(O)H、-C(O)-_{-(C1-8)}アルキル、-CO₂H、-C(O)-O-(C₁-₈)アルキル、-C(O)-NH₂、-C(NH)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-₈アルキル)、-C(O)-N(C₁-₈アルキル)₂、-SH、-S-(C₁-₈)アルキル、-S-(C₁-₈)アルキル-S-(C₁-₈)アルキル、-S-(C₁-₈)アルキル-O-(C₁-₈)アルキル-OH、-S-(C₁-₈)アルキル-O-(C₁-₈)アルキル-NH₂、-S-(C₁-₈)アルキル-O-(C₁-₈)アルキル-NH(C₁-₈アルキル)、-S-(C₁-₈)アルキル-O-(C₁-₈)アルキル-N(C₁-₈アルキル)₂、-S-(C₁-₈)アルキル-O-(C₁-₈)アルキル-NH(C₁-₈アルキル)、-SO₂-(C₁-₈)アルキル、-SO₂-NH₂、-SO₂-N(C₁-₈アルキル)₂、-N-R⁷、-O-(C₁-₄)アルキル-N-R⁷、シアノ、(ハロ)₁₋₃、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、-シクロアルキル-R⁶、-(C₁-₄)アルキル-シクロアルキル-R⁶、-ヘテロシクリル-R⁶、-(C₁-₄)アルキル-ヘテロシクリル-R⁶、-アリール-R⁶、-(C₁-₄)アルキル-アリール-R⁶、-ヘテロアリール-R⁶および-(C₁-₄)アルキル-ヘテロアリール-R⁶よりなる群から独立して選択される1~2個

30

40

50

の置換基であり、

R^6 は、水素、- C_{1-8} アルキル、- (C_{1-8}) アルキル - (ハロ) $_{1-3}$ または - (C_{1-8}) アルキル - OH よりなる群から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

ただし、 R^6 が炭素原子に結合している場合には、 R^6 はさらに - C_{1-8} アルコキシ、- NH_2 、- NH (C_{1-8} アルキル)、- N (C_{1-8} アルキル) $_2$ 、シアノ、ハロ、- (C_{1-8}) アルコキシ - (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシおよびニトロより選択され、

R^7 は、水素、- C_{1-8} アルキル、- C_{2-8} アルケニル、- C_{2-8} アルキニル、- (C_{1-8}) アルキル - OH、- (C_{1-8}) アルキル - O - (C_{1-8}) アルキル、- (C_{1-8}) アルキル - NH_2 、- (C_{1-8}) アルキル - NH (C_{1-8} アルキル)、- (C_{1-8}) アルキル - N (C_{1-8} アルキル) $_2$ 、- (C_{1-8}) アルキル - S - (C_{1-8}) アルキル、- $C(O)$ - (C_{1-8}) アルキル、- $C(O)$ - O - (C_{1-8}) アルキル、- $C(O)$ - NH $_2$ 、- $C(O)$ - NH (C_{1-8} アルキル)、- $C(O)$ - N (C_{1-8} アルキル) $_2$ 、- SO_2 - (C_{1-8}) アルキル、- SO_2 - NH $_2$ 、- SO_2 - NH (C_{1-8} アルキル)、- SO_2 - N (C_{1-8} アルキル) $_2$ 、- $C(N)$ - NH $_2$ 、- シクロアルキル - R^8 、- (C_{1-8}) アルキル - ヘテロシクリル - R^8 、- アリール - R^8 、- (C_{1-8}) アルキル - アリール - R^8 および - (C_{1-8}) アルキル - ヘテロアリール - R^8 よりなる群から独立して選択される 2 個の置換基であり、

R^8 は、水素、- C_{1-8} アルキル、- (C_{1-8}) アルキル - (ハロ) $_{1-3}$ および - (C_{1-8}) アルキル - OH よりなる群から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

ただし、 R^8 が炭素原子に結合している場合には、 R^8 はさらに - C_{1-8} アルコキシ、- NH_2 、- NH (C_{1-8} アルキル)、- N (C_{1-8} アルキル) $_2$ 、シアノ、ハロ、- (C_{1-8}) アルコキシ - (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシおよびニトロよりなる群から選択され、

R^2 は、水素、- C_{1-8} アルキル - R^5 、- C_{2-8} アルケニル - R^5 、- C_{2-8} アルキニル - R^5 、- $C(O)H$ 、- $C(O)$ - (C_{1-8}) アルキル - R^9 、- $C(O)$ - NH_2 、- $C(O)$ - NH (C_{1-8} アルキル - R^9)、- $C(O)$ - N (C_{1-8} アルキル - R^9) $_2$ 、- $C(O)$ - NH (アリール - R^8)、- $C(O)$ - シクロアルキル - R^8 、- $C(O)$ - ヘテロシクリル - R^8 、- $C(O)$ - アリール - R^8 、- $C(O)$ - ヘテロアリール - R^8 、- CO_2H 、- $C(O)$ - O - (C_{1-8}) アルキル - R^9 、- $C(O)$ - O - アリール - R^8 、- SO_2 - (C_{1-8}) アルキル - R^9 、- SO_2 - アリール - R^8 、- シクロアルキル - R^6 、- アリール - R^6 、- (C_{1-8}) アルキル - N - R^7 、- C_{1-8} アルコキシ - R^5 、- N - R^7 、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ (ここでオキソは飽和炭素原子に結合している)、- ヘテロシクリル - R^6 および - ヘテロアリール - R^6 よりなる群から選択され、炭素原子に結合している 1 個の置換基であり、

R^9 は、水素、- C_{1-8} アルコキシ、- NH_2 、- NH (C_{1-8} アルキル)、- N (C_{1-8} アルキル) $_2$ 、シアノ、(ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシおよびニトロよりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり、

R^3 は、水素、- C_{1-8} アルキル - R^{1-0} 、- C_{2-8} アルケニル - R^{1-0} 、- C_{2-8} アルキニル - R^{1-0} 、- C_{1-8} アルコキシ - R^{1-0} 、- $C(O)H$ 、- $C(O)$ - (C_{1-8}) アルキル - R^9 、- $C(O)$ - NH $_2$ 、- $C(O)$ - NH (C_{1-8} アルキル - R^9)、- $C(O)$ - N (C_{1-8} アルキル - R^9) $_2$ 、- $C(O)$ - シクロアルキル - R^8 、- $C(O)$ - ヘテロシクリル - R^8 、- $C(O)$ - アリール - R^8 、- $C(O)$ - ヘテロアリール - R^8 、- $C(NH)$ - NH $_2$ 、- CO_2H 、- $C(O)$ - O - (C_{1-8}) アルキル - R^9 、- $C(O)$ - O - アリール - R^8 、- SO_2 - (C_{1-8}) アルキル - R^9 、- SO_2 - アリール - R^8 、- N - R^7 、- (C_{1-8}) アルキル - N - R^7 、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、- シクロアルキル - R^8 、- ヘテロシクリル - R^8 、- アリール - R^8 および - ヘテロアリール - R^8 よりなる群から独立して選択

され、炭素原子に結合している1～4個の置換基であり、

R^4 は、水素、-C_{1～8}アルキル-R^{1～0}、-C_{2～8}アルケニル-R^{1～0}、-C_{2～8}アルキニル-R^{1～0}、-C_{1～8}アルコキシ-R^{1～0}、-C(O)H、-C(O)-(C_{1～8})アルキル-R⁹、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_{1～8})アルキル-R⁹、-C(O)-N(C_{1～8})アルキル-R⁹)₂、-C(O)-シクロアルキル-R⁸、-C(O)-ヘテロシクリル-R⁸、-C(O)-アリール-R⁸、-C(O)-ヘテロアリール-R⁸、-C(NH)-NH₂、-CO₂H、-C(O)-O-(C_{1～8})アルキル-R⁹、-C(O)-O-アリール-R⁸、-SH、-S-(C_{1～8})アルキル-R^{1～0}、-SO₂-(C_{1～8})アルキル-R⁹、-SO₂-アリール-R⁸、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C_{1～8})アルキル-R⁹)、-SO₂-N(C_{1～8})アルキル-R⁹)₂、-N-R⁷、-(C_{1～8})アルキル-N-R⁷、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、-シクロアルキル-R⁸、-ヘテロシクリル-R⁸、-アリール-R⁸および-ヘテロアリール-R⁸よりなる群から独立して選択され、炭素原子に結合している1～4個の置換基であり、

$R^{1～0}$ は、水素、-NH₂、-NH(C_{1～8})アルキル)、-N(C_{1～8})アルキル)₂、シアノ、(ハロ)、(ハロ)_{1～3}、ヒドロキシ、ニトロおよびオキソよりなる群から独立して選択される1～2個の置換基であり、

Xは、NおよびCR^{1～1}よりなる群から選択され、そして

$R^{1～1}$ は、水素、-C_{1～8}アルキル-R^{1～0}、-C_{2～8}アルケニル-R^{1～0}、-C_{2～8}アルキニル-R^{1～0}、-C_{1～8}アルコキシ-R^{1～0}、-アリール-R⁸、-ヘテロアリール-R⁸およびハロゲンよりなる群から選択され、

ただし、XがCHでありそしてRがフェニル、ナフチル、ピリミジニルまたはキノリニルである場合には、R¹は-C_{1～8}アルキル-R⁵、-C_{2～8}アルケニル-R⁵、-C_{2～8}アルキニル-R⁵またはナフチル-R⁶、-ヘテロアリール-R⁶であり、ここでヘテロアリール環炭素原子はインドール窒素原子への結合点を形成し、ここで-C_{1～8}アルキル-R⁵のためのR⁵は、H、OH、NH₂、NH(C_{1～4})アルキルまたはN(ジ-C_{1～4}アルキル)₂ではない】

の化合物およびそれらの製薬学的に許容できる塩の治療有効量を治療を必要とする患者に投与することを含んでなる、糖尿病関連障害、皮膚学的障害、腫瘍学的障害または中枢神経系障害から選択される障害を治療または軽減するための方法。

【請求項55】

糖尿病関連障害が、耐糖能障害、糖尿病網膜症、増殖性網膜症、網膜血管閉塞、黄斑性水腫、心筋症、腎症および神経症よりなる群から選択される、請求項55記載の方法。

【請求項56】

皮膚学的障害が、乾癬、無毛症または禿頭症よりなる群から選択される、請求項55記載の方法。

【請求項57】

腫瘍学的障害が、ガンもしくは腫瘍増殖、増殖性血管障害および脈管形成よりなる群から選択される、請求項55記載の方法。

【請求項58】

中枢神経障害が、慢性疼痛、神経性疼痛、てんかん、慢性神経変性症、痴呆症、アルツハイマー病、気分障害、精神分裂症、そううつ病および神経外傷、認知低下および虚血関連障害(頭部外傷または一時的虚血発作の結果として)よりなる群から選択される、請求項55記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は2002年6月5日付け仮特許出願第60/386,002号よりの利益を主張し、それはここに引用することにより本明細書中に編入される。

【0002】

10

20

30

40

50

本発明は、新規の化合物、それらを調製するための方法およびキナーゼまたは二重 (dual) キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法に関する。さらに具体的には、本発明は、選択性キナーゼまたは二重キナーゼ阻害剤として有用な置換ピロリン化合物、かかる化合物を調製するための方法およびキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法に関する。

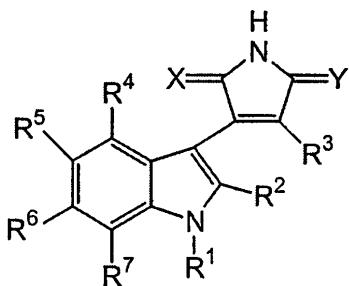
【背景技術】

【0003】

特許文献1は、炎症性免疫学的、気管支肺および心血管障害のコントロールまたは防止に使用するための治療活性物質として式Iの置換ピロール化合物：

【0004】

【化1】



式I

10

20

【0005】

〔式中、R¹は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、トリアルキルアミノアルキル、アミノアルキルアミノアルキル、アジドアルキル、アシルアミノアルキル、アシルチオアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、シアノアルキル、アミジノアルキル、イソチオシアナトアルキル、グルコピラノシル、カルボキシルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルチオアルキル、メルカブトアルキルチオアルキル、アリールチオアルキルもしくはカルボキシアルキルチオアルキルまたは式

- (CH₂)_n - W - H e t (a)

- (CH₂)_n - T - C (= V) - Z (b)

- (CH₂)_n - NH - C (= O) - I m (c) もしくは

- (CH₂)_n - NH - C (= NH) - A r (d)

30

〔式中、H e tはヘテロシクリル基を表し、WはNH、Sまたは結合を表し、TはNHまたはSを表し、Vは、O、S、NH、NNO₂、NCNまたはCHNO₂を表し、Zはアルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノを表し、I mは1-イミダゾリルを表す)、A rはアリールを表し、そしてnは2~6を表す)の基を表し、R²は、水素、アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを表し、R³は、炭素環または複素環芳香族基を表し、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを表し、そしてXおよび

40

50

Yの一方はOを表しそして他方はO、S、(H, OH)または(H, H)を表し、ただし、R²が水素を表し、R³が3-インドリルまたは6-ヒドロキシ-3-インドリルを表し、R⁴、R⁵およびR⁷がそれぞれ水素を表し、R⁶が水素またはヒドロキシを表しそしてXおよびYが共にOを表す場合、およびR²が水素を表し、R³が3-インドリルを表し、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷がそれぞれ水素を表し、Xが(H, H)を表しそしてYがOを表す場合に、R¹は水素とは異なる意味を有する]、ならびに、式Iの酸性化合物と塩基および式Iの塩基性化合物と酸との製薬学的に許容できる塩を記載しており、ここでR³の炭素環芳香族基は、単環式または多環式基、好ましくは単環式または二環式基、例えば、非置換またはハロゲン、非置換C₁₋₇アルキル、ヒドロキシ、非置換C₁₋₇アルコキシ、(ハロ)₁₋₃(C₁₋₇)アルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルより選択される1個もしくはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換されることができるフェニルまたはナフチルとして定義され、ここでR³の炭素環芳香族基は、フェニル、2-、3-もしくは4-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、2-もしくは3-メチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、4-メトキシフェニル、2-もしくは3-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-もしくは4-ニトロフェニル、3-もしくは4-アミノフェニル、4-メチルチオフェニル、4-メチルスルフィニルフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、または1-もしくは2-ナフチルより選択され、ここでR³の複素環芳香族基は、場合によりベンゼン環と縮合しそして水素、(C₁₋₇)アルキル、ヒドロキシ、(C₁₋₇)アルコキシ、(C₁₋₇)アルキル-ハロ、ニトロ、アミノ、-NH-C(O)- (C₁₋₇)アルキル、-NH(C₁₋₇アルキル)、-N(C₁₋₇アルキル)₂、-S-(C₁₋₇)アルキル、-C(SO)-(C₁₋₇)アルキルまたは-SO₂-(C₁₋₇)アルキルより選択される1個もしくはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換または非置換の5-もしくは6-員複素環芳香族基として定義され、ここでR³の複素環芳香族基は、2-もしくは3-チエニル、3-ベンゾチエニル、1-メチル-2-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、3-インドリル、1-もしくは2-メチル-3-インドリル、1-メトキシメチル-3-インドリル、1-(1-メトキシエチル)-3-インドリル、1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル、1-(4-ヒドロキシブチル)-3-インドリル、1-[1-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル]-3-インドリル、1-[1-(2-メルカプトエチルチオ)エチル]-3-インドリル、1-(1-フェニルチオエチル)-3-インドリル、1-[1-(カルボキシメチルチオ)エチル]-3-インドリルまたは1-ベンジル-3-インドリルであり、そして、R³の複素環芳香族基が3-インドリルの場合に、3-インドリル窒素原子は、水素、C₁₋₇アルキル、アリール(ここでアリールは、非置換またはハロゲン、非置換C₁₋₇アルキル、ヒドロキシ、非置換C₁₋₇アルコキシ、(ハロ)₁₋₃(C₁₋₇)アルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルより選択される1個もしくはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換されているフェニルである)、-(C₁₋₇)アルキル-アリール(ここでアリールは、非置換またはハロゲン、非置換C₁₋₇アルキル、ヒドロキシ、非置換C₁₋₇アルコキシ、(ハロ)₁₋₃(C₁₋₇)アルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルより選択される1個もしくはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換されているフェニルである)、-(C₁₋₇)アルキル(C₁₋₇)アルコキシ、-(C₁₋₇)アルキルヒドロキシ、-(C₁₋₇)アルキル-(ハロ)₁₋₃、-(C₁₋₇)アルキル-NH₂、-(C₁₋₇)アルキル-NH(C₁₋₇)アルキル₂、-(C₁₋₇)アルキル-N⁺(C₁₋₇アルキル)₃、-(C₁₋₇)アルキル-NH(C₁₋₇アルキル)NH₂、-(C₁₋₇)アルキル-N₃、-(C₁₋₇)アルキル-NH-C(O)-(C₁₋₇)アルキル、-(C₁₋₇)アルキル-S-C(O)-(C₁₋₇)アルキル、-(C₁₋₇)アルキル、-(C₁₋₇)アルキル-NH-SO₂-(C₁₋₇)アルキル、-

10

20

30

40

50

C_{1-7} アルキル - NH - SO₂ - アリール (ここでアリールは、非置換またはハロゲン、非置換 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、非置換 C_{1-7} アルコキシ、(ハロ)₁₋₃ (C_{1-7}) アルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルより選択される1個もしくはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換されているフェニルである)、- (C_{1-7}) アルキル - SH、- (C_{1-7}) アルキル - S - (C_{1-7}) アルキル、- (C_{1-7}) アルキル - C (SO) - (C_{1-7}) アルキル、- (C_{1-7}) アルキル - SO₂ - (C_{1-7}) アルキル、- (C_{1-7}) アルキル - O - SO₂ - (C_{1-7}) アルキル、- (C_{1-7}) アルキル - O - C (O) - (C_{1-7}) アルキル、- (C_{1-7}) アルキル - C (N)、- (C_{1-7}) アルキル - C (NH) - NH₂、グルコピラノシリル、- (C_{1-7}) アルキル - CO₂H、- (C_{1-7}) アルキル - C (O) - O - (C_{1-7}) アルキル、- (C_{1-7}) アルキル - C (O) - NH₂、- (C_{1-7}) アルキル - S - (C_{1-7}) アルキル - OH、- (C_{1-7}) アルキル - S - (C_{1-7}) アルキル - SH、- (C_{1-7}) アルキル - S - アリール (ここでアリールは、非置換またはハロゲン、非置換 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、非置換 C_{1-7} アルコキシ、(ハロ)₁₋₃ (C_{1-7}) アルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルより選択される1個もしくはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換されているフェニルである)、- (C_{1-7}) アルキル - S - (C_{1-7}) アルキル - CO₂H、- (CH₂)₂₋₆ - W - Het (ここで、WはNH、Sまたは結合より選択され、ここでHetは、場合によりベンゼン環と縮合しそしてハロゲン、(C_{1-7}) アルキル、ヒドロキシ、(C_{1-7}) アルコキシ、(C_{1-7}) アルキル - ハロ、ニトロ、アミノ、- NH - C (O) - (C_{1-7}) アルキル、- (C_{1-7}) アルキル - NH (C_{1-7} アルキル)、- (C_{1-7}) アルキル - N (C_{1-7} アルキル)₂、- S - (C_{1-7}) アルキル、- C (SO) - (C_{1-7}) アルキルまたは - SO₂ - (C_{1-7}) アルキルより選択される1個またはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換または非置換である飽和、部分飽和または芳香族5-または6-員複素環基であり、ここで、Hetが芳香族窒素を含む複素環基である場合には、窒素原子は酸化物基で置換されていてもよく、そして、ここでHetはイミダゾリル、イミダゾリニル、チアゾリニル、ピリジルまたはピリミジニルより選択される)、- (CH₂)₂₋₆ - T - C (V) - Z (ここでTはNHまたはSより選択され、Vは、O、S、NH、NNO₂、NCNまたはCHNO₂より選択され、そしてZは - S - (C_{1-7}) アルキル、NH₂、NH (C_{1-7} アルキル) または N (C_{1-7} アルキル)₂ より選択される)、- (CH₂)₂₋₆ - NH - C (= NH) - アリール (ここでアリールは、非置換またはハロゲン、非置換 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、非置換 C_{1-7} アルコキシ、(ハロ)₁₋₃ (C_{1-7}) アルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルより選択される1個もしくはそれ以上、好ましくは1~3個の置換基で置換されているフェニルである)より選択される置換基で置換される。

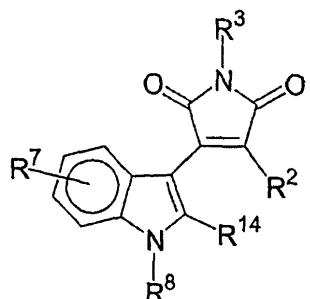
【0006】

40

特許文献2は、炎症性、免疫学的、気管支肺および心血管障害のコントロールまたは防止に使用するための治療活性物質として式I:

【0007】

【化 2】



式 1

10

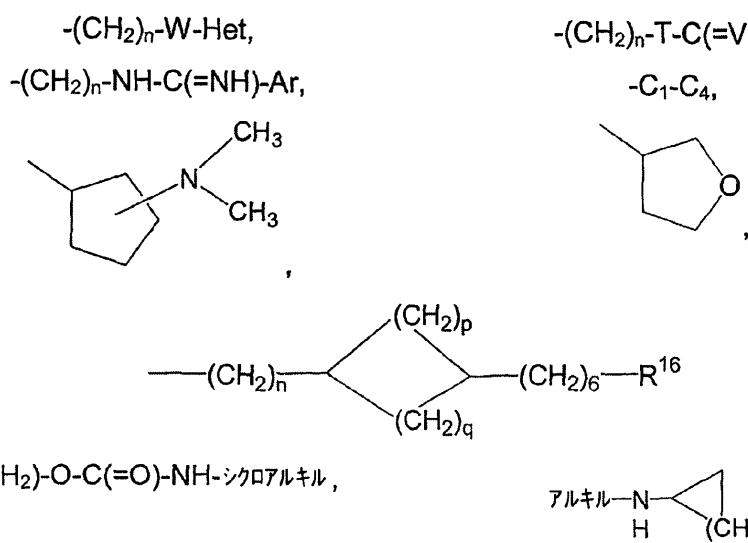
[0 0 0 8]

のN-置換インドリルマレイミドを、パラジウム遷移金属触媒の存在下で、有機金属試薬および場合により置換された活性化有機金属-3-インドールマレイミドを用いて製造するための方法を記載しており、ここで、R²は離脱基および場合により置換されたインドール-3-イルより選択され、R³は水素および保護基より選択され、R⁷は水素またはハロ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、-NHC(アルキル)、もしくは-NR⁹R¹⁰(式中R⁹およびR¹⁰は水素、もしくはメチルより独立して選択される)より独立して選択される4個以下の選択置換基であり、R⁸は水素またはアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アリールアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシルアミノアルキル、アシルオキシアルキル、シアノアルキル、アミジノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アリール、アルキルアリール、アミノアルキル、ヘテロアリール、カルボニルアルキル、アミジノチオアルキル、ニトログアニジノアルキル、保護基、アルキルグリコース残基、もしくは式：

20

[0 0 0 9]

【化 3】



30

40

【 0 0 1 0 】

(式中、H e tはヘテロシクリル基を表し、WはN H、Sまたは結合を表し、TはN HまたはSを表し、VはO、S、N HまたはN C Nを表し、Aはアルキルチオ、アミノ、モノアルキルミノまたはジアルキルアミノを表し、そしてA rはアリールを表し、R¹⁻⁶は、水素、アルキル、ハロアルキル、アセチル、アリール、-C H (アリール)₂、アミノ、

50

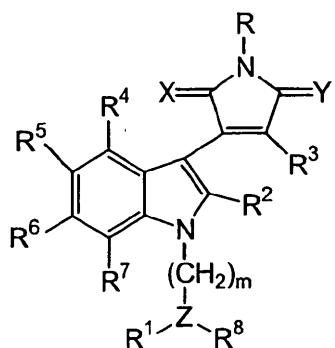
モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、グアニジノ、-C(=N(アルコキシ-カルボニル))-NH-(アルコキシカルボニル)、アミジノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはヘテロシクリルである)の基より選択される選択置換基である]の基であり、R¹~⁴は水素もしくは場合により置換されたアルキルであり、またはR⁸とR¹~⁴とは、式(-(-CH₂)_r-X-(-CH₂)_s)(式中Xは-C(-CH₂)₆-R¹~⁷)(-(-CH₂)₆-R¹~⁸)(ここでR¹~⁷およびR¹~⁸は、ヒドロキシ、カルボキシ、アシルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アジド、アシルアミノ、シアノ、アミジノまたはアミノカルボニルより独立している)の基を介して一緒に結合し、そしてnは1、2、3、4、5または6であり、pおよびqは1、2、3または4であり、rは1、2または3であり、sは0、1、2または3であり、tは1または2であり、そしてuは0または1である。 10

【0011】

特許文献3は、式I:

【0012】

【化4】



【0013】

[式中、Rは水素またはヒドロキシであり、R¹およびR²は一緒にになって式-(-CH₂)_n-の基であり、そしてR⁷は水素でありまたはR¹およびR⁷は一緒にになって式-(-CH₂)_n-の基であり、そしてR²は水素であり、R³はアリールまたは芳香族複素環基であり、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであり、R⁸は式-(-CH₂)_p-R⁹または-(-CH₂)_q-R¹⁰の基であり、R⁹は水素、アルキルカルボニル、アミノアルキルカルボニル、シアノ、アミジノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニルまたはアミノチオカルボニルであり、R¹⁰はヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アジド、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、アミノアシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、イソチオシアナト、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシ、窒素原子もしくは式-U-C(V)-Wの基を介して結合した5-もしくは6-員飽和窒素含有複素環であり、UはSまたはNHであり、VはNH、NNO₂、NCN、CHNO₂であり、Wはアミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、XおよびYの一方はOであり、他方はOまたは(H, H)であり、ZはCHまたはNであり、m、pおよびqは、独立して0~5の整数であり、そしてnは1~5の整数であり、ただしZがNの場合にqおよびmは独立して2~5である] 30

の置換4-[3-インドリル]-1H-ピロロン化合物ならびに式Iの酸性化合物と塩基、および式Iの塩基性化合物と酸との製薬学的に許容できる塩を、炎症性、免疫学的、気管支肺および心血管障害のコントロールまたは防止に使用するための治療活性物質として記載している。 40

10

20

30

40

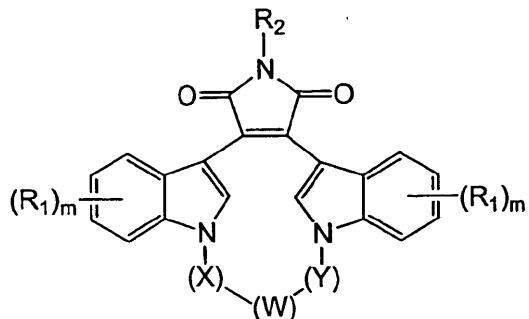
50

【0014】

特許文献4は、式

【0015】

【化5】



10

【0016】

〔式中、Wは-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、C₂～C₆アルキレン、置換アルキレン、C₂～C₆アルケニレン、-アリール-、-アリール(C_H₂)_mO-、-複素環-、-複素環-(C_H₂)_mO-、-縮合二環-、-縮合二環-(C_H₂)_mO-、-NR₃-、-NOR₃-、-CONH-または-NHCO-であり、XおよびYは独立してC₁～C₄アルキレン、置換アルキレンであり、または一緒になってX、YおよびWは(C_H₂)_n-AA-を形成するように結合し、R₁は独立して独立して水素、ハロ、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、NR₄R₅または-NHCO(C₁～C₄)アルキルであり、R₂は水素、C_H₃CO-、NH₂またはヒドロキシであり、R₃は水素、(C_H₂)_mアリール、C₁～C₄アルキル、-COO(C₁～C₄アルキル)、-CONR₄R₅、-C(C=N)NH-2、-SO(C₁～C₄アルキル)、-SO₂(NR₄R₅)または-SO₂(C₁～C₄アルキル)であり、R₄およびR₅は独立して水素、C₁～C₄アルキル、フェニル、ベンジル、またはそれらが結合している窒素と一緒にになって結合して飽和もしくは不飽和の5もしくは6員環を形成し、AAはアミノ酸残基であり、mは独立して0、1、2、および3であり、そしてnは独立して2、3、4または5である〕のビス-インドールマレイミド誘導体をプロテインキナーゼC(PKC)阻害剤としておよび選択性PKC-ⅠおよびPKC-Ⅱ阻害剤として記載している。

20

30

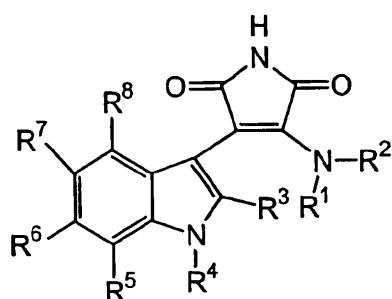
30

【0017】

特許文献5は、式(I)

【0018】

【化6】



40

【0019】

〔式中、R¹は水素またはアルキルを表し、R²はアリール、シクロアルキルまたは複素環を表し、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれ水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキルまたはアルコキシを表し、そしてR⁴はWであり、またはR⁴およびR³もしくはR⁴およびR⁵は一緒になってその上にWにより置換されている環を形成してもよく、ここでWは-(C_H₂)₁-(Y)_m-(C_H₂)_n-Zを表す〕の二置換マレ

50

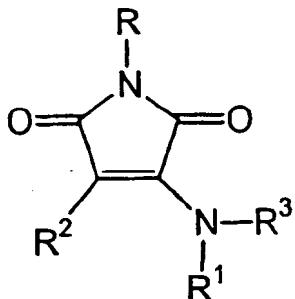
イミド化合物をPKC 阻害剤として開示している。

【0020】

特許文献6は、式(I)

【0021】

【化7】



10

【0022】

〔式中、Rは水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり、R¹は水素、アルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルであり、R²は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環であり、R³は水素、置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環またはアラルキルでありここでアリール部分は置換もしくは非置換であり、または、R¹およびR³はそれらが結合している窒素と一緒にになって単独もしくは縮合され、場合により置換された飽和もしくは不飽和複素環を形成する〕の3-アミノ-4-アリールマレイミド化合物または製薬学的に許容できるそれらの誘導体、およびGSK-3の阻害への要求と関連する病状、例えば糖尿病、痴呆症例えはアルツハイマー病およびそううつ病の治療のための方法を記載している。

20

【0023】

本発明の置換ピロリン化合物は、これまで開示されていない。

【特許文献1】米国特許第5,057,614号明細書(Davis, et al.)

【特許文献2】米国特許第6,037,475号明細書(Faul, et al.)

【特許文献3】米国特許第5,721,245号明細書(Davis, et al.)

30

【特許文献4】米国特許第5,624,949号明細書(Heath, Jr., et al.)

【特許文献5】国際公開WO00/06564号明細書

【特許文献6】国際公開WO00/21927号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

従って、キナーゼまたは二重キナーゼ阻害剤として有用な置換ピロリン化合物(具体的には、プロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択されるキナーゼ、そしてさらに具体的にはプロテインキナーゼC、プロテインキナーゼC-I、プロテインキナーゼC またはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択されるキナーゼ)、それらの調製方法およびキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法を提供することが本発明の課題である。

40

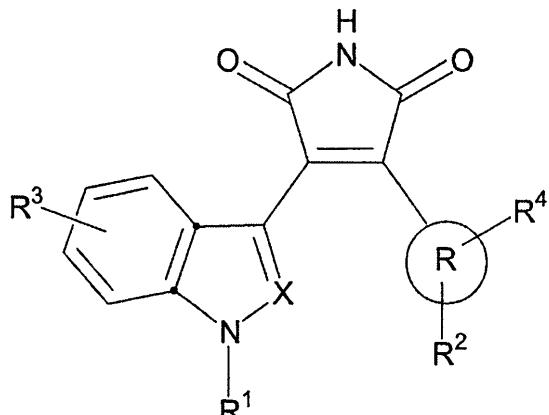
【課題を解決するための手段】

【0025】

本発明は、式(I):

【0026】

【化 8】



式(I)

〔 0 0 2 7 〕

「式中」

Rは、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリミジニル、ピリジニル、ベンゾチエニル、キノリニルまたはイソキノリニルから選択され、

R^1 は、水素、- $C_1\sim_8$ アルキル- R^5 、- $C_2\sim_8$ アルケニル- R^5 、- $C_2\sim_8$ アルキニル- R^5 、アリール- R^6 またはヘテロアリール- R^6 より選択され、ここで、ヘテロアリール環炭素原子は、インドール窒素原子への結合点を形成し、

8) アルキル、 - S - (C ₁ - 8) アルキル - O - (C ₁ - 8) アルキル - O H、 - S - (C ₁ - 8) アルキル - O - (C ₁ - 8) アルキル - N H ₂、 - S - (C ₁ - 8) アルキル - O - (C ₁ - 8) アルキル - N H (C ₁ - 8 アルキル)、 - S - (C ₁ - 8) アルキル - O - (C ₁ - 8) アルキル - N (C ₁ - 8 アルキル) ₂、 - S - (C ₁ - 8) アルキル - N H (C ₁ - 8 アルキル)、 - S O ₂ - (C ₁ - 8) アルキル、 - S O ₂ - N H ₂、 - S O ₂ - N H (C ₁ - 8 アルキル)、 - S O ₂ - N (C ₁ - 8 アルキル) ₂、 - N - R ⁷、 - (C ₁ - 4) アルキル - N - R ⁷、 シアノ、 (ハロ) ₁ - 3 、 ヒドロキシ、 ニトロ、 オキソ、 - シクロアルキル - R ⁶、 - (C ₁ - 4) アルキル - シクロアルキル - R ⁶、 - ヘテロシクリル - R ⁶、 - (C ₁ - 4) アルキル - ヘテロシクリル - R ⁶、 - アリール - R ⁶、 - (C ₁ - 4) アルキル - アリール - R ⁶、 - ヘテロアリール - R ⁶ または - (

C_{1-4}) アルキル - ヘテロアリール - R^6 から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり、

R^6 は、水素、- C_{1-8} アルキル、- (C_{1-8}) アルキル - (ハロ) $_{1-3}$ または - (C_{1-8}) アルキル - OH から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

ただし、 R^6 が炭素原子に結合している場合には、 R^6 はさらに - C_{1-8} アルコキシ、- $C(O)NH_2$ 、- NH_2 、- NH (C_{1-8} アルキル)、- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、ハロ、- (C_{1-8}) アルコキシ - (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシまたはニトロより選択され、

R^7 は、水素、- C_{1-8} アルキル、- C_{2-8} アルケニル、- C_{2-8} アルキニル、- (C_{1-8}) アルキル - OH、- (C_{1-8}) アルキル - O - (C_{1-8}) アルキル、- (C_{1-8}) アルキル - NH_2 、- (C_{1-8}) アルキル - NH (C_{1-8} アルキル)、- (C_{1-8}) アルキル - $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、- (C_{1-8}) アルキル - S - (C_{1-8}) アルキル、- $C(O)-(C_{1-8})$ アルキル、- $C(O)-O-(C_{1-8})$ アルキル、- $C(O)-NH_2$ 、- $C(O)-NH$ (C_{1-8} アルキル)、- $C(O)-N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、- $SO_2-(C_{1-8})$ アルキル、- SO_2-NH_2 、- SO_2-NH (C_{1-8} アルキル)、- $SO_2-N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、- $C(N)-NH_2$ 、- シクロアルキル - R^8 、- (C_{1-8}) アルキル - ヘテロシクリル - R^8 、- アリール - R^8 、- (C_{1-8}) アルキル - アリール - R^8 または - (C_{1-8}) アルキル - ヘテロアリール - R^8 から独立して選択される 2 個の置換基であり、

R^8 は、水素、- C_{1-8} アルキル、- (C_{1-8}) アルキル - (ハロ) $_{1-3}$ または - (C_{1-8}) アルキル - OH から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

ただし、 R^8 が炭素原子に結合している場合には、 R^8 はさらに - C_{1-8} アルコキシ、- NH_2 、- NH (C_{1-8} アルキル)、- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、ハロ、- (C_{1-8}) アルコキシ - (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシまたはニトロより選択され、

R^2 は、水素、- C_{1-8} アルキル - R^5 、- C_{2-8} アルケニル - R^5 、- C_{2-8} アルキニル - R^5 、- $C(O)H$ 、- $C(O)-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、- $C(O)-NH_2$ 、- $C(O)-NH$ (C_{1-8} アルキル - R^9) $_2$ 、- $C(O)-NH$ (アリール - R^8)、- $C(O)-N(C_{1-8}$ アルキル - R^9) $_2$ 、- $C(O)-N(C_{1-8}$ アルキル - R^8) - ヘテロシクリル - R^8 、- $C(O)-$ アリール - R^8 、- $C(O)-$ ヘテロアリール - R^8 、- CO_2H 、- $C(O)-O-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、- $C(O)-O-$ アリール - R^8 、- $SO_2-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、- SO_2- アリール - R^8 、- シクロアルキル - R^6 、- アリール - R^6 または - (C_{1-8}) アルキル - N - R 7 、- C_{1-8} アルコキシ - R^5 、- N - R 7 、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ (ここでオキソは飽和炭素原子に結合している)、- ヘテロシクリル - R^6 または - ヘテロアリール - R^6 から選択され、炭素原子に結合している 1 個の置換基であり、

R^9 は、水素、- C_{1-8} アルコキシ、- NH_2 、- NH (C_{1-8} アルキル)、- $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、(ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシまたはニトロより独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり、

R^3 は、水素、- C_{1-8} アルキル - R^{10} 、- C_{2-8} アルケニル - R^{10} 、- C_{2-8} アルキニル - R^{10} 、- C_{1-8} アルコキシ - R^{10} 、- $C(O)H$ 、- $C(O)-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、- $C(O)-N(C_{1-8})$ アルキル - R^9 $_2$ 、- $C(O)-$ シクロアルキル - R^8 、- $C(O)-$ ヘテロシクリル - R^8 、- $C(O)-$ アリール - R^8 、- $C(O)-$ ヘテロアリール - R^8 、- $C(NH)-NH_2$ 、- CO_2H 、- $C(O)-O-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、- $C(O)-O-$ アリール - R^8 、- $SO_2-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、- SO_2- アリール - R^8 、- N - R 7 、- (C_{1-8}) アルキル - N - R 7 、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、- シクロアルキル - R^8 、- ヘテロシクリル - R^8 から選択され、炭素原子に結合している 1 個の置換基であり、

JP 2005-531607 A 2005.10.20

ル - R^8 、 - アリール - R^8 または - ヘテロアリール - R^8 から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

R^4 は、水素、 - C_{1-8} アルキル - R^{1-0} 、 - C_{2-8} アルケニル - R^{1-0} 、 - C_{2-8} アルキニル - R^{1-0} 、 - C_{1-8} アルコキシ - R^{1-0} 、 - $C(O)H$ 、 - $C(O)-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、 - $C(O)-NH_2$ 、 - $C(O)-NH(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、 - $C(O)-N(C_{1-8})$ アルキル - R^9)₂ 、 - $C(O)-$ シクロアルキル - R^8 、 - $C(O)-$ ヘテロシクリル - R^8 、 - $C(O)-$ アリール - R^8 、 - $C(O)-$ ヘテロアリール - R^8 、 - $C(NH)-NH_2$ 、 - CO_2H 、 - $C(O)-O-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、 - $C(O)-O-$ アリール - R^8 、 - SH 、 - $S-(C_{1-8})$ アルキル - R^{1-0} 、 - $SO_2-(C_{1-8})$ アルキル - R^9 、 - SO_2- アリール - R^8 、 - SO_2-NH_2 、 - $SO_2-NH(C_{1-8})$ アルキル - R^9) 、 - $SO_2-N(C_{1-8})$ アルキル - R^9)₂ 、 - $N-R^7$ 、 - (C_{1-8}) アルキル - $N-R^7$ 、 シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 - シクロアルキル - R^8 、 - ヘテロシクリル - R^8 、 - アリール - R^8 または - ヘテロアリール - R^8 から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

R^{1-0} は、水素、 - NH_2 、 - $NH(C_{1-8})$ アルキル) 、 - $N(C_{1-8})$ アルキル)₂ 、シアノ、(ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基であり、

X は、 N または CR^{1-1} から選択され、そして

R^{1-1} は、水素、 - C_{1-8} アルキル - R^{1-0} 、 - C_{2-8} アルケニル - R^{1-0} 、 - C_{2-8} アルキニル - R^{1-0} 、 - C_{1-8} アルコキシ - R^{1-0} 、 - アリール - R^8 、 - ヘテロアリール - R^8 またはハロゲンから選択され、

ただし、 X が CH でありそして R がフェニル、ナフチル、ピリミジニルまたはキノリニルである場合には、 R^1 は - C_{1-8} アルキル - R^5 、 - C_{2-8} アルケニル - R^5 、 - C_{2-8} アルキニル - R^5 または - ナフチル - R^6 、 - ヘテロアリール - R^6 であり、ここでヘテロアリール環炭素原子はインドール窒素原子への結合点を形成し、ここで - C_{1-8} アルキル - R^5 のための R^5 は、 H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキルまたは N (ジ - C_{1-4} アルキル)₂ ではない】

の置換ピロリン化合物およびそれらの製薬学的に許容できる塩に関する。

【0028】

本発明は、選択性キナーゼまたは二重キナーゼ、具体的にはプロテインキナーゼ C またはグリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 から選択されるキナーゼ、そして、さらに具体的にはプロテインキナーゼ C 、プロテインキナーゼ C - II 、プロテインキナーゼ C またはグリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 から選択されるキナーゼの阻害剤として有用な置換ピロリン化合物に関する。

【0029】

本発明は、該置換ピロリン化合物およびそれらの薬剤組成物および薬剤を製造するための方法にも関する。

【0030】

本発明は、さらにキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法にも関する。

【発明の詳細な記述】

【0031】

本発明の局面は、 R が、フェニル、ナフチル、チエニルまたはベンゾチエニルから選択される、式 (I) の化合物を含む。

【0032】

本発明の局面は、 R^1 が、水素、 - C_{1-6} アルキル - R^5 、 - C_{2-6} アルケニル - R^5 、 - C_{2-6} アルキニル - R^5 、アリール - R^6 、ヘテロシクリル - R^6 またはヘテロアリール - R^6 より選択され、ここで、ヘテロアリール環炭素原子は、インドール窒素原子への結合点を形成する、式 (I) の化合物を含む。

10

20

30

40

50

【0033】

本発明の別の局面は、R¹が、水素、-C₁-₄アルキル-R⁵、-C₂-₄アルケニル-R⁵、-C₂-₆アルキニル-R⁵、-フェニル-R⁶、-ナフチル-R⁶、-ピリジニル-R⁶、-ピリミジニル-R⁶、-キノリニル-R⁶または-ベンゾチエニル-R⁶より選択され、ここで、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニルまたはベンゾチエニル環炭素原子は、インドール窒素原子への結合点を形成する、式(I)の化合物を含む。

【0034】

本発明の別の局面は、R⁵が、水素、-O-(C₁-₄)アルキル、-O-(C₁-₄)アルキル-OH、-O-(C₁-₄)アルキル-O-(C₁-₄)アルキル、-O-(C₁-₄)アルキル-O-(C₁-₄)アルキル-NH₂、-O-(C₁-₄)アルキル-NH(C₁-₄アルキル)、-O-(C₁-₄)アルキル-N(C₁-₄アルキル)₂、-O-(C₁-₄)アルキル-S-(C₁-₄)アルキル、-O-(C₁-₄)アルキル-SO₂-(C₁-₄)アルキル、-O-(C₁-₄)アルキル-SO₂-NH₂、-O-(C₁-₄)アルキル-SO₂-NH(C₁-₄アルキル)、-O-(C₁-₄)アルキル-SO₂-N(C₁-₄アルキル)₂、-O-C(O)H、-O-C(O)-(C₁-₄)アルキル、-O-C(O)-NH(C₁-₄アルキル)、-O-C(O)-N(C₁-₄アルキル)₂、-O-(C₁-₄)アルキル-C(O)H、-O-(C₁-₄)アルキル-CO₂H、-O-(C₁-₄)アルキル-C(O)-O-(C₁-₄)アルキル、-O-(C₁-₄)アルキル-C(O)-NH₂、-O-(C₁-₄)アルキル-C(O)-N(C₁-₄アルキル)、-O-(C₁-₄)アルキル-C(O)-N(C₁-₄アルキ尔)₂、-C(O)H、-C(O)-(C₁-₄)アルキル、-CO₂H、-C(O)-O-(C₁-₄)アルキル、-C(O)-NH₂、-C(NH)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-₄アルキル)、-C(O)-N(C₁-₄アルキ尔)₂、-SH、-S-(C₁-₄)アルキル、-S-(C₁-₄)アルキル-O-(C₁-₄)アルキル、-S-(C₁-₄)アルキル-OH、-S-(C₁-₄)アルキル-O-(C₁-₄)アルキル-NH₂、-S-(C₁-₄)アルキル-O-(C₁-₄)アルキル-NH(C₁-₄アルキル)、-S-(C₁-₄)アルキル-O-(C₁-₄)アルキル-N(C₁-₄アルキル)₂、-S-(C₁-₄)アルキル-NH(C₁-₄アルキル)、-SO₂-(C₁-₄)アルキル、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁-₄アルキル)、-SO₂-N(C₁-₄アルキル)₂、-N-R⁷、-(C₁-₄)アルキル-N-R⁷、シアノ、(ハロ)、₁-₃、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、-シクロアルキル-R⁶、-(C₁-₄)アルキル-シクロアルキル-R⁶、-ヘテロシクリル-R⁶、-(C₁-₄)アルキル-ヘテロシクリル-R⁶、-アリール-R⁶、-(C₁-₄)アルキル-アリール-R⁶、-ヘテロアリール-R⁶または-(C₁-₄)アルキル-ヘテロアリール-R⁶から独立して選択される1~2個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0035】

本発明の別の局面は、R⁵が、水素、-O-(C₁-₄)アルキル、-C(O)H、-N-R⁷、-(C₁-₄)アルキル-N-R⁷、ヒドロキシ、-ヘテロシクリル-R⁶または-(C₁-₄)アルキル-ヘテロシクリル-R⁶から独立して選択される1~2個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0036】

本発明の別の局面は、R⁵が、水素、-O-(C₁-₄)アルキル、-C(O)H、-N-R⁷、-(C₁-₄)アルキル-N-R⁷、ヒドロキシ、-ピロリジニル-R⁶、-モルホリニル-R⁶、-チアゾリジニル-R⁶、-(C₁-₄)アルキル-ピペリジニル-R⁶または-ピペラジニル-R⁶から独立して選択される1~2個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0037】

本発明の局面は、R⁶が、水素、-C₁-₄アルキル、-(C₁-₄)アルキル-(ハ

口) $_{1-3}$ または - (C₁₋₄) アルキル - OH から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

ただし、R⁶ が炭素原子に結合している場合には、R⁶ はさらに - C₁₋₄ アルコキシ、- C(O)NH₂、- NH₂、- NH(C₁₋₄ アルキル)、- N(C₁₋₄ アルキル)₂、シアノ、ハロ、- (C₁₋₄) アルコキシ - (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシまたはニトロより選択される、式(I)の化合物を含む。

【0038】

本発明の別の局面は、R⁶ が、水素または - C₁₋₄ アルキルから独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、ただし、R⁶ が炭素原子に結合している場合には、R⁶ はさらにハロより選択される、式(I)の化合物を含む。 10

【0039】

本発明の局面は、R⁷ が、水素、- C₁₋₆ アルキル、- C₂₋₆ アルケニル、- C₂₋₆ アルキニル、- (C₁₋₄) アルキル - OH、- (C₁₋₄) アルキル - O - (C₁₋₄) アルキル、- (C₁₋₄) アルキル - NH₂、- (C₁₋₄) アルキル - NH(C₁₋₆ アルキル)、- (C₁₋₄) アルキル - N(C₁₋₆ アルキル)₂、- (C₁₋₄) アルキル - S - (C₁₋₄) アルキル、- C(O) - (C₁₋₄) アルキル、- C(O) - O - (C₁₋₄) アルキル、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁₋₆ アルキル)、- C(O) - N(C₁₋₆ アルキル)₂、- SO₂ - (C₁₋₄) アルキル、- SO₂ - NH₂、- SO₂ - NH(C₁₋₆ アルキル)、- SO₂ - N(C₁₋₆ アルキル)₂、- C(N) - NH₂、- シクロアルキル - R⁸、- (C₁₋₄) アルキル - ヘテロシクリル - R⁸、- アリール - R⁸、- (C₁₋₄) アルキル - アリール - R⁸ または - (C₁₋₄) アルキル - ヘテロアリール - R⁸ から独立して選択される 2 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。 20

【0040】

本発明の別の局面は、R⁷ が、水素、- C₁₋₆ アルキル、- C₂₋₆ アルケニル、- C₂₋₆ アルキニル、- (C₁₋₄) アルキル - OH、- (C₁₋₄) アルキル - N(C₁₋₆ アルキル)₂ または - (C₁₋₄) アルキル - ヘテロアリール - R⁸ から独立して選択される 2 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0041】

本発明のさらなる局面は、R⁷ が、水素、- C₁₋₆ アルキル、- C₂₋₆ アルケニル、- C₂₋₆ アルキニル、- (C₁₋₄) アルキル - OH、- (C₁₋₄) アルキル - N(C₁₋₆ アルキル)₂ または - (C₁₋₄) アルキル - フリル - R⁸ から独立して選択される 2 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。 30

【0042】

本発明の局面は、R⁸ が、水素、- C₁₋₄ アルキル、- (C₁₋₄) アルキル - (ハロ) $_{1-3}$ または - (C₁₋₄) アルキル - OH から独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基であり、

ただし、R⁸ が炭素原子に結合している場合には、R⁸ はさらに - C₁₋₄ アルコキシ、- NH₂、- NH(C₁₋₄ アルキル)、- N(C₁₋₄ アルキル)₂、シアノ、ハロ、- (C₁₋₄) アルコキシ - (ハロ) $_{1-3}$ 、ヒドロキシまたはニトロより選択される、式(I)の化合物を含む。 40

【0043】

本発明の別の局面は、R⁸ が、水素または - C₁₋₄ アルキルから独立して選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0044】

本発明の局面は、R² が、水素、- C₁₋₄ アルキル - R⁵、- C₂₋₄ アルケニル - R⁵、- C₂₋₄ アルキニル - R⁵、- C(O)H、- C(O) - (C₁₋₄) アルキル - R⁹、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁₋₄ アルキル - R⁹)₂、- C(O) - N(C₁₋₄ アルキル - R⁹)₂、- C(O) - NH(アリール - R⁸)、- C(O) - シクロアルキル - R⁸、- C(O) - ヘテロシクリル - R⁸、- C(O) - アリール 50

- R⁸、- C(O) - ヘテロアリール - R⁸、- CO₂H、- C(O) - O - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、- C(O) - O - アリール - R⁸、- SO₂ - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、- SO₂ - アリール - R⁸、- シクロアルキル - R⁶、- アリール - R⁶ または - (C₁ - 4) アルキル - N - R⁷ から選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 個の置換基であり、

ただし、R² が炭素原子に結合している場合には、R² はさらに - C₁ - 4 アルコキシ - R⁵、- N - R⁷、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ(ここでオキソは飽和炭素原子に結合している)、- ヘテロシクリル - R⁶ または - ヘテロアリール - R⁶ から選択される、式(I)の化合物を含む。

【0045】

10

本発明の別の局面は、R² が、水素または - C₁ - 4 アルキル - R⁵ から選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 個の置換基であり、ただし R² が炭素原子に結合している場合には、R² はさらに - C₁ - 4 アルコキシ - R⁵、ハロゲンまたはヒドロキシから選択される、式(I)の化合物を含む。

【0046】

20

本発明の別の局面は、R² が、水素または - C₁ - 4 アルキル - R⁵ から選択され、炭素または窒素原子に結合している 1 個の置換基であり、ただし R² が炭素原子に結合している場合には、R² はさらに - C₁ - 4 アルコキシ - R⁵、臭素、ヨウ素またはヒドロキシから選択される、式(I)の化合物を含む。

【0047】

20

本発明の局面は、R⁹ が、水素、- C₁ - 4 アルコキシ、- NH₂、- NH(C₁ - 4 アルキル)、- N(C₁ - 4 アルキル)₂、シアノ、(ハロ) ₁ - 3、ヒドロキシまたはニトロから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0048】

本発明の別の局面は、R⁹ が、水素である、式(I)の化合物を含む。

【0049】

本発明の別の局面は、R³ が、水素、- C₁ - 4 アルキル - R¹ ⁰、- C₂ - 4 アルケニル - R¹ ⁰、- C₂ - 4 アルキニル - R¹ ⁰、- C₁ - 4 アルコキシ - R¹ ⁰、- C(O) H、- C(O) - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁ - 4 アルキル - R⁹)、- C(O) - N(C₁ - 4 アルキル - R⁹)₂、- C(O) - シクロアルキル - R⁸、- C(O) - ヘテロシクリル - R⁸、- C(O) - アリール - R⁸、- C(O) - ヘテロアリール - R⁸、- C(NH) - NH₂、- CO₂H、- C(O) - O - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、- C(O) - O - アリール - R⁸、- SO₂ - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、- SO₂ - アリール - R⁸、- N - R⁷、- (C₁ - 4) アルキル - N - R⁷、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、- シクロアルキル - R⁸、- ヘテロシクリル - R⁸、- アリール - R⁸ または - ヘテロアリール - R⁸ から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0050】

30

本発明の別の局面は、R³ が、水素またはハロゲンから独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0051】

40

本発明のさらなる局面は、R³ が水素である、式(I)の化合物を含む。

【0052】

本発明の局面は、R⁴ が、水素、- C₁ - 4 アルキル - R¹ ⁰、- C₂ - 4 アルケニル - R¹ ⁰、- C₂ - 4 アルキニル - R¹ ⁰、- C₁ - 4 アルコキシ - R¹ ⁰、- C(O) H、- C(O) - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁ - 4 アルキル - R⁹)、- C(O) - N(C₁ - 4 アルキル - R⁹)₂、- C(O) - シクロアルキル - R⁸、- C(O) - ヘテロシクリル - R⁸、- C(O) - アリール - R⁸、- C(O) - ヘテロアリール - R⁸、- C(NH) - NH₂、- CO₂H、- C

50

(O) - O - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、 - C(O) - O - アリール - R⁸、 - SH、 - S - (C₁ - 4) アルキル - R¹⁰、 - SO₂ - (C₁ - 4) アルキル - R⁹、 - SO₂ - アリール - R⁸、 - SO₂ - NH₂、 - SO₂ - NH(C₁ - 4 アルキル - R⁹)、 - SO₂ - N(C₁ - 4 アルキル - R⁹)₂、 - N - R⁷、 - (C₁ - 4) アルキル - N - R⁷、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 - シクロアルキル - R⁸、 - ヘテロシリル - R⁸、 - アリール - R⁸ または - ヘテロアリール - R⁸ から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0053】

本発明の別の局面は、R⁴ が、水素、 - C₁ - 4 アルキル - R¹⁰ またはハロゲンから独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、式(I)の化合物 10 を含む。

【0054】

本発明のさらなる局面は、R⁴ が、水素、 - C₁ - 4 アルキル - R¹⁰ または塩素から独立して選択され、炭素原子に結合している 1 ~ 4 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0055】

本発明の局面は、R¹⁰ が、水素、 - NH₂、 - NH(C₁ - 4 アルキル)、 - N(C₁ - 4 アルキル)₂、シアノ、(ハロ)₁ - 3、ヒドロキシ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基である、式(I)の化合物を含む。

【0056】

本発明の別の局面は、R¹⁰ が水素である、式(I)の化合物を含む。

【0057】

本発明の局面は、R¹¹ が、水素、 - C₁ - 4 アルキル - R¹⁰、 - C₂ - 4 アルケニル - R¹⁰、 - C₂ - 4 アルキニル - R¹⁰、 - C₁ - 4 アルコキシ - R¹⁰、 - アリール - R⁸、 - ヘテロアリール - R⁸ またはハロゲンから選択される、式(I)の化合物を含む。

【0058】

本発明の別の局面は、R¹¹ が水素である、式(I)の化合物を含む。

【0059】

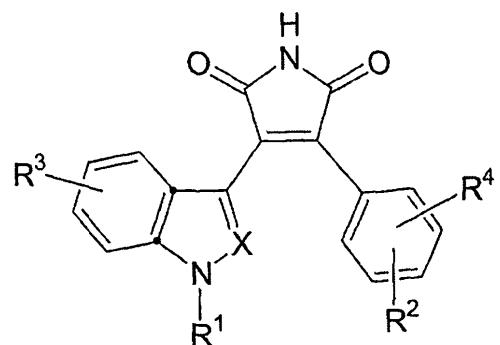
本発明のさらなる別の局面において、X が CH でありそして R がフェニル、ナフチル、ピリミジニルまたはキノリニルである場合に；R¹ は - C₁ - 8 アルキル - R⁵、 - C₂ - 8 アルケニル - R⁵、 - C₂ - 8 アルキニル - R⁵、 - ナフチル - R⁶ または - ヘテロアリール - R⁶ であり、ここでヘテロアリール環炭素原子はインドール窒素原子への結合点を形成し、ここで - C₁ - 8 アルキル - R⁵ のための R⁵ は、H、OH、NH₂、NH C₁ - 8 アルキルまたはN(ジ - C₁ - 8 アルキル)₂ により置換されている。好ましくは、X が CH でありそして R がフェニル、ナフチル、ピリミジニルまたはキノリニルである場合に；R¹ は - C₁ - 8 アルキル - NR⁷、 - C₂ - 8 アルケニル - R⁵、 - C₂ - 8 アルキニル - R⁵、 - ナフチル - R⁶ または - ヘテロアリール - R⁶ であり、ここでヘテロアリール環炭素原子はインドール窒素原子への結合点を形成し、ここで - C₁ - 8 アルキル - NR⁷ のための R⁷ 置換基は、H、 - C₁ - 8 アルキルまたはそれらの組み合わせではない。最も好ましくは、X が CH でありそして R がフェニル、ナフチル、ピリミジニルまたはキノリニルである場合に；R¹ は - C₂ - 8 アルケニル - R⁵、 - C₂ - 8 アルキニル - R⁵ または - ヘテロアリール - R⁶ であり、ここでヘテロアリール環炭素原子はインドール窒素原子への結合点を形成する。

【0060】

式(I)の例示化合物には、式(Ia)

【0061】

【化9】



式 (Ia)

【0062】

〔式中、R¹、R²、R⁴およびXは、

【0063】

【表1】

| 化合物 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X |
|-----|--|---|----------------|----------------|-----|
| 1 | -CH=CH ₂ | 4-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ - 1-エヘンジニル) | H | H | CH; |
| 2 | -CH=CH ₂ | 3-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ - N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| 3 | -CH=CH ₂ | 4-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ - N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| 4 | -CH=CH ₂ | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ - N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| 7 | -CH ₂ CH(-OCH ₂ CH ₃) ₂ | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| 8 | -CH ₂ C(O)H | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| 9 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)((CH ₂) ₂ - OH) | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| 10 | H | 4-(-O-CH ₂ CH ₂ -NHCH ₃) | H | H | CH; |
| 11 | -(CH ₂) ₃ - N(CH ₃)(CH ₂ C≡CH) | 3-Br | H | H | CH; |
| 13 | 5-ヘキシン-1-イル | 3-Br | H | H | CH; |
| 14 | -(CH ₂) ₃ -NH(CH ₃) | 3-Br | H | H | CH; |
| 19 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 4-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ - N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| 20 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ - N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| 21 | -(CH ₂) ₂ -OH | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ - N(CH ₃) ₂) | H | H | CH; |
| 22 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(3-ブチン - 1-イル) | 3-Br | H | H | CH; |
| 23 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(3-ブチン - 1-イル) | 2-I | H | H | CH; |

【0064】

【表2】

| 化合物 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X |
|-----|--------------------------------------|--|----------------|----------------|-----|
| 24 | H | -5-(-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂) | H | 2-Br | CH; |
| 25 | Ph | -5-(-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂) | H | 2-Br | CH; |
| 26 | 5-ピリミジニル | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| 27 | 3-ピリジニル | 2-(-OCH ₃) | H | H | CH; |
| 28 | 3-ピリジニル | 2-OH | H | H | CH; |
| 29 | 3-ピリジニル | 4-OH | H | H | CH; |
| 53 | -(CH ₂) ₃ -OH | H | H | H | N; |
| 54 | -(CH ₂) ₃ -OH | 2-O-CH ₃ | H | H | N; |
| 55 | テトラヒドロピラン-4-イル | 2-O-CH ₃ | H | H | CH; |
| 56 | 5-カルボキシピリジン-3-イル | 2-O-CH ₃ | 5-Cl | H | CH; |
| 57 | 5- メキシカルボニルピリジン -3-イル | 2-O-CH ₃ | 5-Cl | H | CH; |
| 58 | 5-カルバモイルピリジン-3-イル | 2-O-CH ₃ | 5-Cl | H; | CH; |

10

20

30

40

【0065】

に従って選択される】

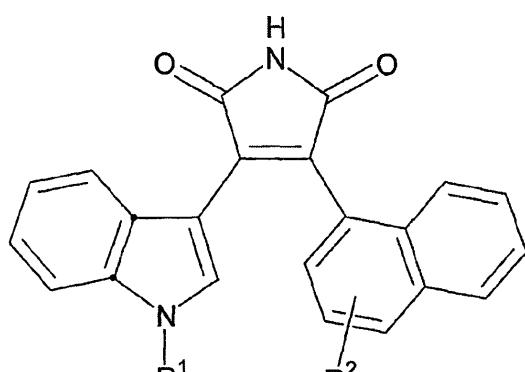
から選択される化合物およびそれらの製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【0066】

式(I)の例示化合物には、式(Ib)

【0067】

【化10】



式(Ib)

【0068】

〔式中、R¹およびR²は、

【0069】

【表3】

| 化合物 | R ¹ | R ² |
|-----|--|--|
| 5 | -CH=CH ₂ | 2-OH; |
| 6 | -CH=CH ₂ | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂); |
| 12 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | H; |
| 15 | H | 2-(-O-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N(CH ₃) ₂); |
| 16 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₃) ₂ | H; |
| 17 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(2-フチン-1-イル) | H; |
| 18 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(3-フチン-1-イル) | H; |
| 30 | 5-ピリミジニル | H; |

10

20

30

【0070】

に従って選択される】

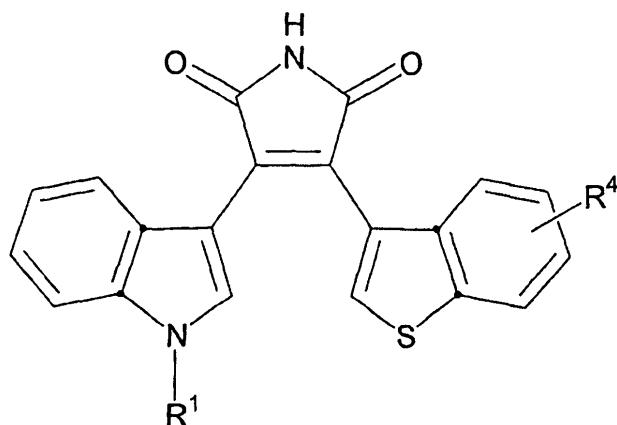
から選択される化合物、およびそれらの製薬学的に許容できる塩が含まれる。

【0071】

式(I)の例示化合物には、式(Ic)

【0072】

【化11】



式(Ic)

【0073】

〔式中、R¹およびR⁴が、

40

【0074】

【表4】

| 化合物 | R ¹ | R ⁴ | |
|-----|---|-----------------------|----|
| 31 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 5-Cl; | |
| 32 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | H; | |
| 33 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(CH ₂ C≡CH) | 5-Cl; | |
| 34 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(2-ブチニル) | 5-Cl; | |
| 35 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(3-ブチニル) | 5-Cl; | |
| 36 | -CH ₂ CH(-O-CH ₂ CH ₃) ₂ | 5-Cl; | 10 |
| 37 | -CH ₂ C(O)H | 5-Cl; | |
| 38 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂ | 5-Cl; | |
| 39 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)((CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂) | 5-Cl; | |
| 40 | -(CH ₂) ₃ -1-(4-(CH ₃)-ピペラジニル) | 5-Cl; | |
| 41 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)((CH ₂) ₂ -OH) | 5-Cl; | |
| 42 | -(CH ₂) ₂ -4-モルホリニル | 5-Cl; | |
| 43 | -(CH ₂) ₂ -1-ピロリジニル | 5-Cl; | 20 |
| 44 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₃) ₂ | 5-Cl; | |
| 45 | -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(CH ₂ -2-フリル) | 5-Cl; | |
| 46 | -(CH ₂) ₂ -1-チアゾリジニル | 5-Cl; | |
| 47 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂) | 5-Cl; | |
| 48 | -(CH ₂) ₃ -OH | 5-Cl; | |
| 49 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | 2,5-Cl ₂ ; | |
| 50 | -(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂) | 2,5-Cl ₂ ; | 30 |
| 51 | (5-Br)-2-ピリジニル | 5-Cl; | |

【0075】

に従って選択される】

より選択される化合物、およびそれらの製薬学的に許容できる塩が含まれる。

。

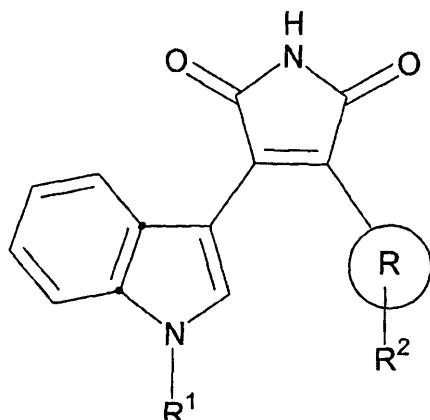
【0076】

式(I)の例示化合物には、式(I d)

【0077】

40

【化12】



式(Id)

10

【0078】

〔式中、R、R¹およびR²が、

【0079】

【表5】

20

| 化合物 | R | R ¹ | R ² |
|-----|--------|----------------|----------------|
| 52 | 2-チエニル | 3-ピリジニル | H; |

【0080】

に従って選択される】

より選択される化合物、およびそれらの製薬学的に許容できる塩が含まれる。

。

【0081】

本発明の化合物は、製薬学的に許容できる塩の形で存在してもよい。薬剤中に使用するために、本発明の化合物の塩は、無毒性「製薬学的に許容できる塩」と呼ばれる。FDA承認の製薬学的に許容できる塩形には(International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan. 66 (1), p 1 参照)、製薬学的に許容できる酸性/アニオン性または塩基性/カチオン性塩が含まれる。製薬学的に許容できる酸性/アニオン性塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、d-ショウノウスルホン酸塩(camsylate)、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、ジヒドロクロリド、エデト酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩(edisylate)、硫酸プロピオン酸塩(estolate)、エタンスルホン酸塩(esylate)、フマル酸塩、グリセブテート(glyceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩(glycollylarsanilate)、ヘキシリレゾルシン酸塩、ヒドロバミン、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ素化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩(mesylate)、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、2-ナフテンスルホン酸塩(napsylate)、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトウロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート(teoclate)、トリル酸塩および三ヨウ化エチル化物(triethyliodide)が含まれ、それらに限定はされない。製薬学的に許容できる塩基性/カチオン性塩には、アルミニウム、ベンザチン、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、ジエタ

30

40

50

ノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、カリウム、ブロカイン、ナトリウムおよびアエンが含まれ、それらに限定はされない。しかしその他の塩も本発明による化合物またはそれらの製薬学的に許容できる塩の調製に有用であろう。有機または無機酸には、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、グリコール酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、シュウ酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サッカリン酸(saccharinic)またはトリフルオロ酢酸も含まれ、それらに限定はされない。

【0082】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグをその範囲内に含む。一般に、かかるプロドラッグは、所要の化合物に生体内で容易に変換される化合物の機能性誘導体である。従つて、本発明の治療の方法において、「投与」という用語は、特定して開示された化合物を用い、または特定して開示はされないがしかし患者に投与された後に生体内で特定の化合物に変換される化合物を用いる記載の種々の障害の治療を包含するものとする。適合するプロドラッグ誘導体の選定および調製のための慣用の方法は、例えばH.ブンドガルド編集「プロドラッグの設計」("Design of Prodrugs", ed. H. B undgaard, Elsevier, 1985)中に記載されている。

【0083】

本発明による化合物が少なくとも1個のキラル中心を有する場合、そのためにそれらは鏡像異性体として存在してもよい。化合物が2個またはそれを越えるキラル中心を有する場合には、それらはさらにジアステレオマーとして存在してもよい。本発明による化合物の調製のための方法が立体異性体の混合物を生成させる場合には、それらの異性体は慣用の技術、例えば分取クロマトグラフィーにより分離されてもよい。化合物はラセミ形で調製されてもよくまたは個別の鏡像異性体は当該技術分野の専門家に公知の標準技術、例えばエナンチオ特異性合成または分割、光学活性酸を用いる塩形成によるジアステレオマー対の形成、それに続く分別晶出および遊離塩基の再生により調製されてもよい。化合物は、ジアステレオマーエステルまたはアミドの形成、それに続くクロマトグラフィー分離およびキラル副産物(chiral auxiliary)の除去により分割されてもよい。あるいは、化合物は、キラルHPLCカラムを用いて分割されてもよい。すべてのかかる異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含されると理解されるべきである。

【0084】

本発明の化合物の調製のためのいずれかのプロセスの間に、関係する分子のいずれかの上の感受性または反応性基を保護することが必要および/または望ましいであろう。これは、慣用の保護基を用いて達成してもよく、例えばJ. F. W. マッコミー編集「有機化学における保護基」(Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973)、およびT. W. グリーンおよびP. G. M. ワツ「有機化学における保護基」(T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991)に記載されているものである。保護基は、当該技術分野で公知の方法を用いて都合のよい後続段階で除去されてもよい。

【0085】

さらに、化合物の結晶形の一部は、多型として存在するであろうしそしてそれ自体も本発明内に含まれると考える。さらに、一部の化合物は、水(すなわち水和物)または通常の有機溶剤と溶媒和物を形成するであろうしそしてその溶媒和物も本発明の範囲内に包含されると考える。

【0086】

別途に特定しない限り、「アルキル」の用語は、1~8個の水素置換炭素原子、好ましくは1~6個の水素置換炭素原子、そして最も好ましくは1~4個の水素置換炭素原子のみから成る飽和直鎖または分枝鎖を呼ぶ。「アルケニル」の用語は、少なくとも1個の二

10

20

30

40

50

重結合を含む 2 ~ 8 個の水素置換炭素原子のみから成る部分不飽和直鎖または分枝鎖を呼ぶ。「アルキニル」の用語は、少なくとも 1 個の三重結合を含む 2 ~ 8 個の水素置換炭素原子のみから成る部分不飽和直鎖または分枝鎖を呼ぶ。「アルコキシ」の用語は、-O-アルキルを呼び、ここでアルキルは以上に定義されている。「アルキル-OH」の用語は、アルキル連鎖がヒドロキシ基で終止している基を呼び、ここでアルキルは上記に定義されている。「オキソ」の用語は、場合によりアルキル連鎖中に結合している a = O 基を呼ぶ。別途に特定して指示しない限り、アルキル、アルケニルおよびアルキニル鎖は、場合によりアルキル鎖内または末端炭素原子上で置換されてもよい。

【0087】

「シクロアルキル」の用語は、3 ~ 8 個の水素置換炭素原子より成る飽和もしくは部分不飽和單環式アルキル環または 9 または 10 個の水素置換炭素原子より成る飽和もしくは部分不飽和二環式環を呼ぶ。その例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペニル（1 個の二重結合を含む）、シクロペンチニル（1 個の三重結合を含む）、シクロヘキシリル、シクロヘキセニル（少なくとも 1 個の二重結合を含む）、シクロヘキシニル（少なくとも 1 個の三重結合を含む）、シクロヘプテニル（少なくとも 1 個の二重結合を含む）もしくはシクロヘプチニル（少なくとも 1 個の三重結合を含む）を含み、それらに限定はされない。

【0088】

本明細書中に使用される「ヘテロシクリル」の用語は、炭素原子および N、O もしくは S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子より成る非置換もしくは置換された安定な 3 ~ 7 員單環式飽和もしくは部分不飽和環系、または炭素原子および N、O もしくは S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子より成る安定な 8 ~ 11 員二環式飽和もしくは部分不飽和環系を呼ぶ。單環式もしくは二環式環のいずれにおいても、窒素または硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されてもよく、そして窒素ヘテロ原子は場合により四級化されてもよい。好みしくは、少なくとも 1 個の成員が N、O もしくは S 原子でありそして場合により少なくとも 1 個の追加の N、O もしくは S 原子を含む 5 もしくは 6 員を有する飽和もしくは部分不飽和環、少なくとも 1 個の成員が N、O もしくは S 原子でありそして場合により 1 個もしくは 2 個の追加の N、O もしくは S 原子を含む 9 もしくは 10 員を有する飽和もしくは部分不飽和二環式環であり、ここで該 9 もしくは 10 員の二環式環は、1 個の芳香族環および 1 個の非芳香族環を有してもよい。本発明の別の態様では、上記に定義したヘテロシクリルは、追加のヘテロ原子として N を有し、ここで少なくとも 2 個の窒素原子が隣接する。その例には、ピロリニル、ピロリジニル、1,3-ジオキソラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルが含まれ、それらに限定はされない。

【0089】

「アリール」の用語は、炭素および水素を含む芳香族單環式環を呼び、例えばその上に置換した水素を有する 6 個の炭素原子を含む炭素環、その上に置換した水素を有する 10 個の炭素原子を含む芳香族二環式環系、またはその上に置換した水素を有する 14 個の炭素原子を含む芳香族三環式環系である。またアリールの定義の範囲内に含まれるのは、環の 1 個のみが芳香族である二環式および三環式環系（炭素および水素を含む）であり、例えばテトラヒドロナフタレンおよびインダンである。單環式、二環式および三環式環上の水素原子は、指定された他の基もしくは置換基で置換されてもよい。その例には、フェニル、ナフタレニルまたはアントラセニルが含まれ、それらに限定はされない。

【0090】

本明細書中に使用される「ヘテロアリール」の用語は、非置換もしくは置換された安定な 5 もしくは 6 員單環式複素芳香族環系または非置換もしくは置換された安定な 9 または 10 員二環式複素芳香族環および二環式複素芳香族環系および炭素原子および N、O もしくは S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子から成り、非置換もしくは置換された安定な 12 ~ 14 員三環式環系を表し、そしてここで、それらのヘテロアリールのいずれの窒素ヘテロ原子も場合により酸化されてもよく、そして窒素ヘテロ原子は場合により四級化さ

10

20

30

40

50

れてもよい。好ましいヘテロアリールは、少なくとも1個の成員がN、OもしくはS原子でありそして場合により1、2もしくは3個の追加のN原子を含む5員を含む芳香族単環式環、1、2もしくは3成員がN原子である6員を有する芳香族単環式環、少なくとも1個の成員がN、OもしくはS原子でありそして場合により1、2もしくは3個の追加のN原子を含む9員を有する芳香族二環式環、1、2、3もしくは4成員がN原子である10員を有する芳香族二環式環、少なくとも1個の成員がN、OもしくはS原子でありそして場合により1、2もしくは3個の追加のN原子を含む13員を含む芳香族三環式環系である。本発明の別の態様では、上記に定義されたヘテロアリールは追加のヘテロ原子としてNを有し、ここで多くとも4個の窒素原子が隣接している。その例には、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、インダゾリル、ベンソ(b)チエニル、キノリニル、イソキノリニルまたはキナゾリニルが含まれ、それらに限定はされない。

【0091】

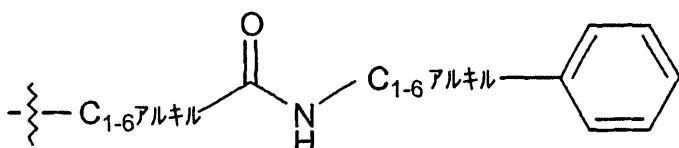
「アルキル」または「アリール」の用語またはそれらの接頭語根が一つの置換基の名称内に現れる場合に（例えばアラルキル、アルキルアミノ）は常に上記に「アルキル」および「アリール」に与えられた制限を含むと解釈するべきである。炭素原子の指定数（例えばC₁ ~ C₆）は、アルキルもしくはシクロアルキル部分内の炭素原子の数またはアルキルが接頭語根として現れるさらに大きい置換基のアルキル部分を独立して呼ぶものとする。

【0092】

本開示全体で使用される標準的命名規則では、指定の側鎖の末端部分を最初に、次いで結合点に向かって隣接する機能部分を記載する。従って、例えば、「フェニルC₁ ~ C₆アルキルアミドC₁ ~ C₆アルキル」置換基は、式

【0093】

【化13】



10

20

30

【0094】

の基を呼ぶ。置換基の結合点は、結合点を指示するためのダッシュ、次いで隣接する機能部分そして末端機能を有する終結部分を指示してもよく、例えば-(C₁ ~ C₆)アルキル-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル-フェニルである。

【0095】

分子中の特定の位置にあるいずれの置換基または変数の定義も、その分子中の別の場所でのその定義とは独立していると考える。本発明の化合物に関する置換基および置換パターンは、当該技術分野の通常の熟練者により、化学的に安定でありそして当該技術分野で公知の技術ならびに本明細書中に記載の方法により容易に合成できる化合物を提供するよう40に選定できると理解される。

【0096】

本発明の一つの局面は、製薬学的に許容できるキャリヤおよび上記のいずれかの化合物を含んでなる薬剤組成物である。本発明の例は、いずれかの上記の化合物と製薬学的に許容できるキャリヤとを混合することにより製造された薬剤組成物である。本発明の別の例は、いずれかの上記の化合物と製薬学的に許容できるキャリヤとを混合すること含んでなる薬剤組成物を製造するためのプロセスである。本発明の別の例は、1種またはそれ以上の本発明の組成物を製薬学的に許容できるキャリヤと一緒に含んでなる薬剤組成物である。

40

50

【0097】

本明細書中に使用される場合、「組成物」の用語は、指定量の指定成分を含んでなる製品、ならびに指定量中の指定成分の組み合わせより、直接または間接にもたらされるあらゆる製品を包含すると考えられる。

【0098】

本発明の化合物は、キナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法で有用な選択性キナーゼまたは二重キナーゼ阻害剤である。具体的には、キナーゼはプロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択される。さらに具体的には、キナーゼはプロテインキナーゼC、プロテインキナーゼC-II、プロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択される。

10

プロテインキナーゼCアイソフォーム

プロテインキナーゼCは、細胞内シグナル伝達（細胞-細胞シグナル伝達）、遺伝子発現および細胞分化および増殖の制御に主要な役割を有することが知られている。PKCファミリーは12種のアイソフォームよりなり、それらはさらに3個のサブファミリーに分類される：カルシウム依存性の古典的PKCアイソフォーム アルファ（）、ベータ-I（-I）、ベータ-II（-II）およびガンマ（）、カルシウム非依存性PKCアイソフォーム デルタ（）、イプシロン（）、イータ（）、シータ（）およびミュー（μ）、およびひ異性PKCアイソフォーム ジータ（）、ラムダ（）およびイオタ（）。

20

【0099】

ある種の疾患状態は特定のPKCアイソフォームの増加と関連する傾向がある。PKCアイソフォームは明確な組織分布、細胞レベル以下の局在化および活性化依存性補因子を示す。例えば、PKCのおよびアイソフォームはアゴニスト、例えば血管内皮増殖因子（VEGF）で刺激されて血管細胞内に選択的に誘導され（P.シアラ（P. Xia, et al., J. Clin. Invest., 1996, 98, 2018））そして細胞増殖、分化、および血管透過性に関与した（H.イシイら（H. Ishii, et al., J. Mol. Med., 1998, 76, 21））。糖尿病で見られる上昇した血糖レベルは、血管組織中の-IIアイソフォームのアイソフォーム特異性上昇に導く（イノグチら（Inoguchi, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 11059-11065））。ヒト血小板内のアイソフォームの糖尿病関連上昇は、アゴニストに対するそれらの改変された反応と関連していた（バスター（Bastyr III, E. J. and Lu, J., Diabetes, 1993, 42, (Supp. 1) 97A））。ビトビタミンD受容体は、PKCにより選択的にリン酸化されることが証明された。このリン酸化は、受容体の機能の改変に関連していた（シーラ（Hsieh, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 9315-9319）、シーラ（Hsieh, et al., J. Biol. Chem., 1993, 268, 15118-15126））。さらに、-IIアイソフォームが赤白血病細胞増殖に関与し、一方アイソフォームはそれらの同一細胞内で巨核球分化に関与することが研究で証明された（マレーら（Murray, et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 15847-15853））。

30

心血管疾患

PKC活性は、心血管疾患に重要な役割を演じる。血管系内の上昇したPKC活性は、血管収縮および高血圧上昇を起こすことが証明された（ビルダー、G. E. ら（Bilder, G. E., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1990, 252, 526-530））。PKC阻害剤は、アゴニスト誘導平滑筋細胞増殖をブロックする（マツモト、H. およびササキ、Y.（Matsumoto, H. and Sasaki, Y., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 158, 105-109））。PKCは、低酸素条件下でEgr-1誘導（初期増殖因子-1）および組織因子の誘導に導く事象を発生させる（凝血促進事象を発生させるた

40

50

めの酸素欠乏媒介経路の一部として) (ヤン、S - F ら (Yan, S - F, et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 16, 11921 - 11928))。PKC は、PAI-1 (プラミノーゲン (plaminogen) 活性化剤、阻害剤-1) の産生のための媒介体として示唆されそして血栓症およびアテローム硬化症の進行に関する (レン、S. ら (Ren, S. et al., Am. J. Physiol. 2000, 278, (4, Pt. 1), E656 - E662))。PKC 阻害剤は、心血管虚血を治療そして虚血後の心臓機能を改善するために有用である (ムイド、R. E. ら (Muid, R. E., et al., FEBS Lett., 1990, 293, 169 - 172); ソノキ、H. ら (Sonoki, H. et al., Kokyu-To Jinkan, 1989, 37, 669 - 674))。上昇したPKC レベルは、アゴニストに対して増加する血小板機能反応と関連した (バスター、I I I, E. J. およびルー、J. (Bastyr I I I, E. J. and Lu, J., Diabetes, 1993, 42, (Supp. 1) 97A))。PKC は毛細血管透過性の血小板活性化因子 (PAF) モジュレーションにおける生化学的経路に関係した (コバヤシら (Kobayashi, et al., Am. Phys. Soc. 1994, H1214 - H1220))。PKC 阻害剤は、血小板内のアゴニスト誘導凝集に影響する (ツーレック、D. ら (Toulliec, et al., J. Biol. Chem., 1991, 266, 15771 - 15781))。従って、PKC 阻害剤は、心血管疾患、虚血、血栓状態、アテローム硬化症および再狭窄の治療に使用するために指定されてもよい。

糖尿病

PKC の過剰な活性は、インスリンシグナル欠失、従って I I 型糖尿病で見られるインスリン抵抗性にも関連する (カラシク、A. ら (Karasik, A., et al., J. Biol. Chem., 1990, 256, 10226 - 10231)、チェン、K. S. ら (Chen, K. S., et al., Trans. Assoc. Am. Physicians, 1991, 104, 206 - 212); チン、J. E. ら (Chin, J. E. et al., J. Biol. Chem., 1993, 268, 6338 - 6347))。

糖尿病関連障害

研究により、高血糖条件に暴露された場合に、糖尿病合併症に罹患しやすいとして知られている組織内のPKC活性の増加が証明された (リー、T - S. ら (Lee, T - S., et al., J. Clin. Invest., 1989, 83, 90 - 94); リー、T - S. ら (Lee, T - S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1989, 86, 5141 - 5145); クレーブン、P. A. およびデルバーチス、F. R. (Craven, P. A. and DeRubertis, F. R., J. Clin. Invest., 1989, 87, 1667 - 1675); ウルフ、B. A. ら (Wofl, B. A., et al., J. Clin. Invest., 1991, 87, 31 - 38); テスファマリアム、B. ら (Tesfamariam, B. et al., J. Clin. Invest., 1991, 87, 1643 - 1648))。例えば、PKC - I I アイソフォームの活性化は、糖尿病血管合併症、例えば網膜症に重要な役割を演じ (イシイ、H. ら (Ishii, H. et al., Science, 1996, 272, 728 - 731))、そしてPKC は心不全を伴う心臓肥大の進行に関係する (X. グら (X. Gu, et al., Circ. Res., 1994, 75, 926); R. H. ストラッサーら (R. H. Strasser, et al., Circulation, 1996, 94, 1551))。トランスジェニックマウス内の心臓PKC I I の過剰発現は、心臓肥大、纖維症および左心室機能低下を伴う心筋症を起こす。 (H. ワカサキら (H. Wakasaki, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1997, 94, 9320))。

炎症性疾患

PKC 阻害剤は、炎症性反応、例えば好中球酸化性バースト、T - リンパ球内のCD3 ダウンレギュレーション、およびホルボール誘導足爪水腫をブロックする (トーミー、B

10

20

30

40

50

ら (Twoemy, B. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 171, 1087-1092); マルクイーン、M. J. ら (Mulqueen, M. J. et al., *Agents Actions*, 1992, 37, 85-89)。PKC は、骨髄誘導マスト細胞の顆粒消失に重要な役割を果たし、従って IL-6 (インターロイキン-6) を産生する細胞能力に影響を及ぼす (ネクシュタン、H. ら (Nechushtan, H. et al., *Blood*, 2000, (March), 95, 5, 1752-1757))。PKC は、喘息に対して 2 種の潜在的リスク: 収縮アゴニストに対しおよび成長刺激に対し、異常に強い反応のラットモデルにおいて AMS (気道平滑筋) 細胞増殖を起こすことに役割を演じている (レン、S. ら (Ren, S. et al., *Am. J. Physiol.* 2000, 278 (4 Pt. 1), E656-E662))。PKC-1 過剰発現は、内皮透過性の増加を起こし、内皮バリヤの調節における重要な機能を示唆する (ナグバラ、P. G. ら (Nagbara, P. G. et al., *J. Cell Physiol.*, 1996, 2249-55))。PKC は、PMA および好中球内のFc 受容体の刺激により好中球 NADPH オキシダーゼの活性化を媒介する (デッカー、L. V. ら (Dekker, L. V. et al., *Biochem. J.*, 2000, 347, 285-289))。従って、PKC 阻害剤は、炎症および喘息の治療に使用するために指示されてもよい。

免疫学的障害

PKC は、ある種の免疫学的障害を治療または軽減するために有用であろう。1 件の研究は、HCMV (ヒトサイトメガロウイルス) 阻害が PKC 阻害と相関しないと示唆しており (スレーター、M. J. ら (Slater, M. J. et al., *Biorg. & Med. Chem.* 1999, 7, 1067-1074))、他の研究は PKC シグナル伝達経路が cAMP 依存性 PKA 経路と相乗的に相互作用して HIV-1 転写およびウイルス複製を活性化または増加し、そして PKC 阻害剤で消失することを示唆した (ラビ、M. F. ら (Rabbi, M. F. et al., *Virology*, 1998, (June 5), 245, 2, 257-69))。従って、免疫学的障害は、PKC のアップ-またはダウンリギュレーションに対する影響を受けた潜在経路反応の機能として治療または軽減されるであろう。

【0100】

PKC 欠失は、損傷された体液免疫反応および低下した B 細胞反応を特徴とする免疫不全ももたらし、これは抗原受容体 - 媒介シグナル伝達で重要な役割を果たすマウス内の X 連鎖免疫不全と同様である (レイトイジェス、M. ら (Leitges, M. et al., *Science (Wash., D. C.)*, 1996, 273, 5276, 788-789))。従って、移植組織拒絶は、PKC 阻害剤を用いて免疫反応を抑制することにより軽減または防止されるであろう。

皮膚学的障害

PKC の異常な活性は、角質細胞の異常増殖を特徴とする皮膚学的障害、例えば乾癬に関連していた (ホーン、F. ら (Horn, F. et al., *J. Invest. Dermatol.* 1987, 88, 220-222); レイノー、F. およびエヴァイン-ブリオン、D. (Raymaud, F. and Evain-Brion, D., *J. Dermatol.* 1991, 124, 542-546))。PKC 阻害剤は、投与量依存性の様式で角質細胞増殖を阻害することが証明された (ヘゲマン、L. ら (Hegemann, L. et al., *Arch. Dermatol. Res.* 1991, 283, 456-460); ボラグ、W. B. ら (Bollag, W. B. et al., *J. Invest. Dermatol.* 1993, 100, 240-246))。

腫瘍学的障害

PKC 活性は、細胞増殖、腫瘍プロモーションおよびガンと関連していた (ロテンベルグ、S. A. およびワインスタイン、I. B. (Rotenberg, S. A. and Weinstein, I. B., *Biochem. Mol. Aspects Sel. C* 50

ancer, 1991, 1, 25-73); アーマドら (Ahmad, et al., Molecular Pharmacology, 1993, 43, 858-862)。PKC阻害剤は動物内で腫瘍増殖を防止するために有効であることが知られている (マイヤー、T. ら (Meyer, T., et al., Int. J. Cancer, 1989, 43, 851-856); アキナガ、S. ら (Akinaga, S. et al., Cancer Res., 1991, 51, 4888-4892))。分化したHD3大腸ガン細胞内のPKC-1および-2の発現は、それらの分化をブロックし、非分化細胞と同様に塩基性FGF (纖維芽細胞成長因子) に応答してそれらを増殖させ、それらの増殖速度を上昇しそしてp57MAP (マイトジエン活性化タンパク質) キナーゼを含む数種のMBP (ミエリン塩基性タンパク質) キナーゼを活性化する (サウマ、S. ら (Sauma, S. et al., Cell Growth Differ., 1996, 7, 5, 587-94))。他の抗ガン剤と組み合わせて追加的治療効果を有するPKC阻害剤は、リンパ性白血病細胞の増殖を阻害した (コニッヒ、A. ら (Konig, A. et al., Blood, 1997, 90, 10, Suppl. 1 Pt. 2))。PKC阻害剤は、胃ガン細胞系統内で時間依存性の様式でMMC (マイトマイシン-C) 誘導アポトーシスを誘導し、化学治療誘導アポトーシスのための薬剤としての使用を潜在的に示す (ダンソ、D. ら (Danso, D. et al., Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1997, 38, 88 Meet., 92))。従って、PKC阻害剤は、細胞および腫瘍増殖を軽減する際に、ガン (例えば白血病または大腸ガン) を治療または軽減する際におよび化学療法への補助剤としての使用が指示されてもよい。
。

【0101】

PKCは (細胞移動を増加することにより)、PKC活性化のある種の血管形成作用を媒介し、一方PKCは、毛管内皮細胞内の全般的PKC活性化の抗血管形成作用 (細胞成長および増殖を阻害して) を行い、これにより内皮増殖および血管形成を調節するであろう (ハリントン、E. O. ら (Harrington, E. O., et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11, 7390-7397))。PKC阻害剤は、ヒト神経こう芽細胞系統内で細胞増殖を阻害しそしてアポトーシスを誘導し、ヒト星状こう細胞腫異種移植片の成長を阻害しそして神経こう芽細胞細胞系統内の放射能増感剤として作用する (ベゲマン、M. ら (Begemann, M. et al., Anticancer Res. (ギリシャ), 1998 (Jul-Aug), 18, 4A, 2275-82))。PKC阻害剤は、他の抗ガン剤と組み合わせて、ガン治療に有用な放射能および化学増感剤である (タイヒヤー、B. A. ら (Teicher, B. A. et al., Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1998, 39, 89 Meet., 384))。PKC阻害剤は (内皮細胞内のVEGF (血管内皮増殖因子) およびbFGF (塩基性フィブリノーゲン増殖因子) のためのMAPキナーゼシグナル伝達経路をブロックにより)、他の抗ガン剤との組み合わせ療法で、ヒトT98G神経こう芽細胞多型異種移植モデルにおいて抗血管形成および抗ガン作用を有する (タイヒヤー、B. A. ら (Teicher, B. A. et al., Clinical Cancer Research, 2001 (March), 7, 634-640))。従って、PKC阻害剤は、血管形成を軽減しそしてガン (例えば肺、脳、腎、膀胱、卵巣または大腸ガン) を治療または軽減するための使用および化学治療および放射能治療への補助薬として指定されてもよい。

中枢神経系障害

PKC活性は、中枢神経系 (CNS) の機能に中心的な役割を果たし (ファン、K. P. (Huang, K. P., Trends Neurosci., 1989, 12, 425-432)) そしてPKCはアルツハイマー病に影響を及ぼし (シモハマ、S. ら (Shimohama, S. et al., Neurology, 1993, 43, 1407-1413)) そして阻害剤は、局所および中心虚血脳損傷および脳水腫で見られる損傷を防止することが知られている (ハラ、H. ら (Hara, H. et al., J. Ce

reb. Blood Flow Metab., 1990, 10, 646-653)、シバタ、S.ら(Shibata, S. et al., Brain Res. 1992, 594, 290-294)。従って、PKC阻害剤は、アルツハイマー病を治療する際および脳外傷および虚血関連疾患を治療する際の使用に指定されてもよい。

[0 1 0 2]

扁桃核キンドリングラットモデルにおけるPKC（ホスホイノシチド第二メッセンジャー系の成分として）およびムスカリン性アセチルコリン受容体発現における長期的増加がテンカンと関連し、ラットの過剰興奮の永久状態の基礎の役をする（ベルドホイス、H. J. A. ら（Beldhuis, H. J. A., et al., *Neuroscience*, 1993, 55, 4, 965-73））。従って、PKC阻害剤はてんかん治療における使用のために指定されてもよい。

10

〔 0 1 0 3 〕

生体内熱痛覚過敏モデルにおける動物に対するPKC およびPKC - I I イソ酵素の含有量の細胞内変化は、末端神経損傷が継続する疼痛の発生に寄与することを示唆する（ミレティック、V. ら（Miletic, V., et al., *Neurosci. Lett.* 2000, 288, 3, 199-202））。PKC を欠失するマウスは、急激な疼痛刺激に対して正常な反応を示すが、しかし部分的座骨神経切除後の神経障害性疼痛症候群をほぼ完全に発生しない（チェン、C. ら（Chen, C., et al. *Science (Wash.)*, D. C., 1997, 278, 5336, 279-283））。このようにPKC 調節は慢性疼痛および神経障害性疼痛を治療する際の使用のために指定されてもよい。

20

【 0 1 0 4 】

PKC は、病状の病理学、例えば、これらに限定はされないが、心血管疾患、糖尿病、糖尿病関連障害、炎症性疾患、免疫学的障害、皮膚学的障害、腫瘍学的障害および中枢神経系障害における役割が証明されている。

グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3

グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK-3) は、異なる遺伝子でコードされる二種のアイソフォーム（および）より成るセリン/トレオニンタンパク質キナーゼである。GSK-3は、グリコーゲン合成酵素 (GS) をリン酸化する数種のプロテインキナーゼの一種である（エンビラ（Embla, et al., Eur. J. Biochem. 1980, 107, 519-527））。およびアイソフォームは、それぞれ49および47kDのモノマー構造を有しそして共に哺乳動物細胞内に見いだされる。両方のアイソフォームが筋肉グリコーゲン合成酵素をリン酸化し（クロスラ（Cross, et al., Biochemical Journal, 1994, 303, 21-26））、そしてそれらの2種のアイソフォームは種の間で良い一致を示す（ヒトとウサギGSK-3で96%一致する）。

30

糖尿病

Ⅱ型糖尿病（すなわち非インスリン依存性真性糖尿病、NIDDM）は、多因子疾患である。高血糖は膵島よりのインスリンの分泌の不適当または欠失に伴う肝臓、筋肉およびその他の組織内のインスリン抵抗性のためである。骨格筋がインスリン・刺激グルコース取り込みの主要な部位でありそしてこの組織内で循環から取り出されたグルコースが解糖およびTCA（トリカルボン酸）サイクルを介して代謝されるかまたはグリコーゲンとして貯蔵されるのいずれかとなる。筋肉グリコーゲン沈着は、グルコースホメオスタシスにさらに重要な役割を果たしそしてⅡ型糖尿病患者は不良な筋肉グリコーゲン貯蔵を有する。骨格筋内のインスリンによるグリコーゲン合成の刺激は、脱リン酸化およびグリコーゲン合成の活性化よりもたらされる（ヴィラー・パラシ、C. およびラーナー、J. (Villar-Parasi, C. and Larner, J., *Biochim. Biophys. Acta*, 1960, 39, 171-173); パーカー、P. J. ラ (Parker, P. J., et al., *Eur. J. Biochem.*, 1983, 227-234) およびコーエン、P. (Cohen, P., *Biochem. Soc. Tr*

40

50

ans. 1993, 21, 555-567)。GSK-3は、GSKのリン酸化および脱リン酸化は、特定のキナーゼおよびホスファターゼにより媒介される。GSK-3は、GSKのリン酸化および不活性化に関係し、一方、グリコーゲン結合タンパク質ホスファターゼ1(PP1G)はGSKを脱リン酸化および活性化する。インスリンはGSK-3を不活性化しそしてPP1Gを活性化する双方を行う(スリヴァスタヴァ、A.K.およびパンディ、S.K.(Srivastava, A.K. and Pandey, S.K., Mol. and Cellular Biochem., 1998, 182, 135-141)。

【0105】

GSK-3活性の増加がII型糖尿病筋肉内で重要であることを研究は示唆している(チェンら(Chen, et al., Diabetes, 1994, 43, 1234-1241))。HEK-293細胞内のGSK-3および構造的活性GSK-3(S9A, S9e)変異体の過剰発現は、グリコーゲン合成酵素活性の抑制をもたらし(エルダー・フィンケルマンら(Eldar-Finkelman, et al., PNAS, 1996, 93, 10228-10233))そしてインスリン受容体およびインスリン受容体基質1(IRS-1)の双方を発現する、CHO細胞内のGSK-3の過剰発現は、インスリン作用の障害をもたらす(エルダー・フィンケルマンおよびクレブス(Eldar-Finkelman and Krebs, PNAS, 1997, 94, 9660-9664))。高いGSK-3活性の関与および脂質組織中のインスリン抵抗性および脂肪中のII型糖尿病の進展に関する最近の証拠が、糖尿病および腹部肥満(obesity prone)C57BL/6Jマウスで行った研究から得られた(エルダー・フィンケルマンら(Eldar-Finkelman, et al., Diabetes, 1999, 48, 1662-1666))。

皮膚学的障害

一時的-カテニン安定化が毛髪発生に関係するらしいとの知見(ガットラ(Gat, et al., Cell, 1998, 95, 605-614))は、GSK-3阻害剤が禿頭の治療にも使用できることを示唆する。

炎症性疾患

GSK-3ノックアウトマウスからの纖維芽細胞に関する研究は、GSK-3の阻害が、NFkB活性の負の制御を介して炎症性障害または疾患の治療に有用であることを示す(ヘフリッヒ、K.P.ら(Hoefflich, K.P., et al., Nature, 2000, 406, 86-90))。

中枢神経系障害

グリコーゲン合成酵素活性の調節に加えて、GSK-3はCNS障害においても重要な役割を演じる。GSK-3阻害剤は、急性発作および他の神経外傷の治療における神経保護剤として価値があるであろう(パップおよびクーパー(Papp and Cooper, J. Biol. Chem. 1998, 273, 19929-19932))。GSK-3の低mM阻害剤であるリチウムは、小脳グラニュール神経細胞を死から防止することが知られており(デメロら(D'Mello, et al., Exp. Cell Res., 1994, 211, 332-338))、そして長期リチウム治療はげっ歯類中の卒中の中大脳動脈閉塞モデルにおいて効力を証明した(ノナカおよびチャン(Nonaka and Chuang, Neuroreport, 1998, 9(9), 2081-2084))。

【0106】

GSK-3の2種の既知の生体内基質であるtauおよびカテニンは、慢性神経変性病状の治療と関連するGSK-3阻害剤の価値をさらなる観点で考慮して直接的な関係がある。tauの過剰リン酸化は、神経変性病状、例えばアルツハイマー病の初期事象であり、そして微小管の解体を促進すると主張されている。リチウムは、tauのリン酸化を低下し、微小管へのtauの結合を促進しそしてGSK-3の直接および可逆的阻害を介して微小管組み立てを促進すると報告された(ホン、M.ら(Hong, M. et al., J. Biol. Chem. 1997, 272(40), 25326-32))。 - 50

カテニンは、三分節系アキシン(a x i n)タンパク質複合体の部分として G S K - 3 によりリシン酸化されて - カテニン分解をもたらす(イケダら(I k e d a , e t a l . , E M B O J . 1 9 9 8 , 1 7 , 1 3 7 1 - 1 3 8 4))。G S K - 3 活性の阻害は、カテニンの安定化に含まれ従って - カテニン - K E F - 1 / T C F 転写活性を増強する(イーストマン、グロスシェドル(E a s t m a n , G r o s s s c h e d l , C u r r . O p i n . C e l l B i o l . 1 9 9 9 , 1 1 , 2 3 3))。G S K - 3 阻害剤が精神分裂症(コッター、D. ら(C o t t e r , D . e t a l . , N e u r o r e p o r t , 1 9 9 8 , 9 , 1 3 7 9 - 1 3 8 3) ; レイアム、N. ら(L i j a m , N . e t a l . , C e l l , 1 9 9 7 , 9 0 , 8 9 5 - 9 0 5))およびそううつ病(マンジら(M a n j i , e t a l . , J . C l i n . P s y c h i a t r y , 1 9 9 9 , 6 0 , (S u p p l 2) 2 7 , 3 9 、総説))の治療においても価値があると研究が示唆している。

10

【 0 1 0 7 】

従って、G S K - 3 阻害剤として有用なことが分かった化合物は、糖尿病、皮膚学的障害、炎症性疾患および中枢神経系障害の治療においてさらに治療有用性を有するであろう。

【 0 1 0 8 】

本発明の方法の局面には、本発明の化合物またはそれらの薬剤組成物の治療有効量を患者に投与することを含んでなる、それらを必要とする患者におけるキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための方法を含む。かかる方法に例示した式(I)の化合物の治療有効量は、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 0 0 m g / k g / 日である。

20

【 0 1 0 9 】

本発明の局面には、それらを必要とする患者内のキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための薬剤の調製のための式(I)の化合物の使用が含まれる。

【 0 1 1 0 】

本発明の方法に従って、本発明の個別の化合物またはそれらの薬剤組成物は、治療の経過の異なる時間での分離した投与でも分割もしくは単一総合剤形で同時に投与もできる。従って本発明は、同時または交互治療のすべてでのかかる治療方法を包含すると理解されそして「投与」の用語はそれに従って解釈されるべきである。

30

【 0 1 1 1 】

本発明の局面には、キナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するための他の薬剤と組み合わせて有利に同時投与される化合物またはそれらの薬剤組成物が含まれる。例えば、糖尿病、特には I I 型糖尿病の治療の際に、式(I)の化合物またはそれらの薬剤組成物は、他の薬剤、特にはインスリン分泌促進物質(例えばスルホニルウレア)を含み、それに限定はされないインスリンもしくは抗糖尿病薬、グリタゾン(g l i t a z o n e)インスリン増感剤(例えばチアソリジンジオン)もしくはビグアニドを含み、それに限定はされないインスリン増感剤または グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて使用してもよい。

30

【 0 1 1 2 】

組み合わせ製品は、式(I)の化合物もしくはそれらの薬剤組成物とキナーゼもしくは二重キナーゼ媒介障害を治療もしくは軽減するための追加薬剤の同時投与、式(I)の化合物もしくはそれらの薬剤組成物とキナーゼもしくは二重キナーゼ媒介障害を治療もしくは軽減するための追加薬剤の連続投与、式(I)の化合物もしくはそれらの薬剤組成物とキナーゼもしくは二重キナーゼ媒介障害を治療もしくは軽減するための追加薬剤を含む薬剤組成物の投与、または式(I)の化合物もしくはそれらの薬剤組成物を含む分離薬剤組成物およびキナーゼもしくは二重キナーゼ媒介障害を治療もしくは軽減するための追加薬剤を含む分離薬剤組成物の本質的に同時投与を含んでなる。

40

【 0 1 1 3 】

本明細書中に使用される場合の「患者」の用語は、治療、観察または実験の対象である

50

動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを呼ぶ。

【0114】

本明細書中に使用される場合の「治療有効量」の用語は、組織系、動物またはヒト内で生物学的または医薬的反応を誘発し、研究者、獣医師、医者、またはその他の臨床研究者により追求されており、治療される疾患またはまたは障害の症状の軽減を含む活性化合物または薬剤の量を意味する。

【0115】

PKC および GSK アイソフォームの遍在的性質および生理学におけるそれらの重要な役割は、高度に選択性の PKC および GSK 阻害剤製造への動機を提供する。ある種のアイソフォームの病状への関連を証明する証拠を考慮すると、他の PKC および GSK アイソフォームおよび他のプロテインキナーゼと比較して、一種または二種の PKC アイソフォームまたは GSK アイソフォームに対して選択性である阻害化合物が、優れた治療薬剤であると推定することは合理的である。かかる化合物は、その特異性によりさらに大きい効力およびさらに低い毒性を示すであろう。従って、式 (I) の化合物が、選択性キナーゼまたは二重キナーゼ阻害による障害の調節作用 (modulation) に基づき、ある種のキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害に対し治療的に有効であることが当該技術分野の専門家により評価されるであろう。選択性キナーゼまたは二重キナーゼ阻害剤としての式 (I) の化合物の有用性は、本明細書中に開示する方法に従って決定できそしてかかる使用の範囲は、1種またはそれ以上のキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害における使用を含む。

10

20

30

40

【0116】

従って、本明細書中に使用される場合の「キナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害」の用語は、心血管疾患、糖尿病、糖尿病関連障害、炎症性疾患、免疫学的障害、皮膚学的障害、腫瘍学的障害および CNS 障害を含み、それらに限定はされない。

【0117】

心血管疾患は、急性発作、心不全、心血管虚血、血栓症、アテローム硬化症、高血圧、再狭窄、未熟児の網膜症または加齢関連黄斑変性を含み、それらに限定はされない。糖尿病は、インスリン依存性糖尿病または I 型非インスリン依存性真性糖尿病を含む。糖尿病関連障害は、耐糖能障害、糖尿病網膜症、増殖性網膜症、網膜血管閉塞、黄斑性水腫、心筋症、腎症または神経症を含み、それらに限定はされない。炎症性疾患は、血管透過性 (vascular permeability)、炎症、喘息、リウマチ様関節炎または変形性関節炎を含み、それらに限定はされない。免疫学的障害は、移植組織拒絶反応、HIV-1 または PKC 調節作用により治療もしくは軽減される免疫学的障害を含み、それらに限定はされない。皮膚学的障害は、乾癬、無毛症または禿頭症を含み、それらに限定はされない。腫瘍学的障害は、ガンまたは腫瘍増殖 (例えば肺、脳、腎臓、膀胱、卵巣または大腸ガンまたは白血病)、増殖性血管障害および脈管形成を含み、それらに限定はされず、そして化学治療および放射能治療への補助薬としての式 (I) の化合物の使用を含む。CNS 障害は、慢性疼痛、神経性疼痛、てんかん、慢性神経変性症 (例えば、痴呆症またはアルツハイマー病)、気分障害 (例えば精神分裂症)、そううつ病または神経外傷、認知低下および虚血関連疾患 (急性虚血性発作、外傷または手術よりの) 頭部外傷または (冠動脈バイパス手術またはその他の一時的虚血症状よりの) 一時的虚血発作を含み、それらに限定はされない。

【0118】

化合物は、治療を必要とする患者に、経口、経鼻、舌下、点眼、経皮、直腸、経腔および非経口 (すなわち皮下、筋肉内、皮内、静脈内など) を含み、それらの限定はされないいずれかの好都合の投与経路により投与されてもよい。

【0119】

本発明の薬剤組成物を調製するために、活性成分として 1種またはそれ以上の式 (I) の化合物およびそれらの塩は、慣用の薬剤調剤技術に従って薬剤キャリヤと緊密に混合され、そのキャリヤは投与 (例えば経口または非経口) に望まれる調剤の剤形に応じてさま

50

ざまな形を取ってもよい。適切な製薬学的に許容できるキャリヤは、当該技術分野では周知である。それらの製薬学的に許容できるキャリヤの一部の説明は、「薬剤賦形剤ハンドブック」(The Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association および Pharmaceutical Society of Great Britain 発行)に見いだされるであろう。

【0120】

薬剤組成物を調製する方法は、多数の出版物、例えば「薬剤投与剤型：錠剤」(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第二版、改定および増補、第1～3巻、Lieberbemanaら編集)、「薬剤投与剤型：非経口剤型」(Pharmaceutical Dosage Forms: Parental Forms: 第1～2巻、Avissら編集)、および「薬剤投与剤型：分散系」(Pharmaceutical Dosage Forms: Dispersed Systems: 第1～2巻、Lieberbemanaら編集、Marcel Dekker, Inc 発行)に記載されている。

【0121】

経口、局所および非経口投与のための液状投与剤型で本発明の薬剤組成物を調製する場合には、どのような通常の薬剤媒体または賦形剤を使用してもよい。従って、液状投与剤型、例えば懸濁液(すなわちコロイド、エマルションおよび分散液)および溶液のために、製薬学的に許容できる湿潤剤、分散剤、凝集剤(flocculation agent)、増粘剤、pH調節剤(すなわち緩衝液)、浸透剤、着色剤、調味料、芳香剤、保存剤(すなわち微生物増殖を防ぐためなど)および液体ビヒクリルを含み、これらに限定されない適当なキャリヤおよび添加剤を使用されてもよい。上記成分のすべてが、個別の液体投与剤型に必要とされるわけではない。

【0122】

固体経口調剤、例えば散剤、顆粒剤、カプセル剤、キャップレツル剤(capsules)、ジェルキャップ剤(gel cap)、丸薬および錠剤(それぞれ即時放出、時限および徐放製剤を含む)中で、適当なキャリヤおよび添加剤には、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、滑剤、崩壊剤などが含まれ、それらに限定はされない。これらの投与を容易にするために、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口投与単位剤型であり、その場合に固体薬剤キャリヤがよく使用される。所望の場合には、錠剤は標準技術により糖衣、ゼラチン被覆、フィルム被覆または腸溶被覆であってもよい。

【0123】

本明細書中の薬剤組成物は、投与単位、すなわち錠剤、カプセル、散剤、注入、茶さじなどあたりに、上記の様な有効投与量を送達するために必要な活性成分の量を含む。本明細書中の薬剤組成物は、単位投与単位、例えば錠剤、カプセル、散剤、注入、座薬、茶さじなどあたりに、約0.001mg～約300mg(好ましくは約0.01mg～約100mg、そしてさらに好ましくは約0.1mg～約30mg)を含み、そして約0.001mg/kg/日～約300mg/kg/日(好ましくは約0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日、そしてさらに好ましくは約0.1mg/kg/日～約30mg/kg/日)の投与量を与えてよい。好ましくは、本発明中に記載されたキナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害を治療または軽減するためおよび本明細書中に定義されたいずれかの化合物を使用するための方法において、投与剤型は、約0.01mg～100mg、そしてより好ましくは約5mg～約50mgの化合物を含む製薬学的に許容できるキャリヤを含み、そして、選択された投与の方法に適するいずれかの剤型に構成されてもよい。しかし投与量は、患者の要求量、治療される病状の重症度および使用される化合物に応じて変化してもよい。毎日投与または周期後(post-periodic)投与のいずれかの使用を利用してよい。

【0124】

好ましくは、それらの組成物は、経口、経鼻、舌下、点眼、皮内、非経口、直腸、腔、

吸入または吹送手段による投与のための単位投与剤型、例えば錠剤、丸薬、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、滅菌非経口液剤または懸濁液剤、定量エーロゾルまたは液体噴霧、滴下、アンプル、自動注入装置または座薬の形である。あるいは、組成物は、週に一回または月に一回投与のために適する剤型として提供されてもよく、例えば活性化合物の不溶性塩、例えばデカン酸塩は、筋肉内注入のためのデポー調剤として提供するように適応されてもよい。

【0125】

固体薬剤組成物、例えば錠剤を調製するために、主要活性成分を薬剤キャリヤ、例えば慣用の製錠成分、例えば希釈剤、結合剤、接着剤、崩壊剤、滑沢剤、粘着防止剤および滑剤と混合する。適当な希釈剤には、デンプン（すなわちトウモロコシ、コムギ、パレイショデンプンであって、それらは水和されてもよい）、ラクトース（顆粒化、噴霧乾燥または無水）、スクロース、スクロースを基とする希釈剤（製菓用糖、転化糖約7～10重量%を加えたスクロース、変性デキストリン約3重量%を加えたスクロース、転化糖約4重量%、トウモロコシデンプン約0.1～0.2重量%およびステアリン酸マグネシウムを加えた転化糖添加スクロース）、デキストロース、イノシトール、マンニトール、ソルビトール、微晶セルロース（すなわちAVICELTM微晶セルロース、FMA社より入手可能）、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム二水和物、乳酸カルシウム三水和物などが含まれるが、それらに限定はされない。適当な結合剤および接着剤には、アラビアゴム、グアルゴム、トラガカントゴム、スクロース、ゼラチン、グルコース、デンプン、およびセルロース誘導体（例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、水溶性または分散性結合剤（すなわちアルギン酸およびその塩、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ヒドロキシエチルセルロース（すなわちTYLOSETM、ヘキスト・セラニーズ（Hoechst-Celanese）より入手可能）、ポリエチレンリコール、多糖酸（polysaccharide acid）、ベントナイト、ポリビニルピロリドン、ポリメタクリレートおよびプレゼラチン化デンプン）などが含まれるが、それらに限定はされない。適当な崩壊剤には、デンプン（トウモロコシ、パレイショなど）、グリコール酸デンプンナトリウム、プレゼラチン化デンプン、粘土（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）、セルロース（例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび微晶セルロース）、アルギネット、プレゼラチン化デンプン（すなわちトウモロコシデンプンなど）、ゴム（すなわちアガー、グアール、イナゴマメ（locust bean）、カラヤ、ペクチンおよびトラガカントゴム）、架橋ポリビニルピロリドンなどが含まれるが、それらに限定はされない。適当な滑沢剤および粘着防止剤には、ステアリン酸塩（マグネシウム、カルシウムおよびナトリウム）、ステアリン酸、タルクワックス、ステアロウェット（stearowet）、ホウ酸、塩化ナトリウム、DL-ロイシン、カーボワックス4000、カーボワックス6000、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムなどが含まれるが、それらに限定はされない。適当な滑剤には、タルク、トウモロコシデンプン、シリカ（すなわちキャボット（Cabot）より入手可能のCAB-O-SILTMシリカ、W.R.グレース/ダヴィソン（W.R. Grace/Davison）より入手可能のSYLOIDTMシリカおよびデグッサ（Degussa）より入手可能のAEROSILTMシリカ）などが含まれるが、それらに限定はされない。甘味料および調味料は、経口投与剤型の嗜好性を改善するために咀嚼用固体投与剤型に加えてもよい。さらに、着色剤およびコーティングを薬剤の特定を容易にするためまたは美観目的のために固体投与剤型に添加または塗布してもよい。それらのキャリヤは、治療の放出プロフィールを有する薬剤活性物の正確で適当な投与を提供するために薬剤活性物と共に調剤される。

【0126】

一般に、それらのキャリヤは、本発明の薬剤活性物、またはそれらの製薬学的に許容できる塩の均一な混合物を含む固体予備調剤組成物（prefabricated composition）を形成するように薬剤活性物と混合される。一般に、予備調剤は、3

10

20

30

40

50

種の通常の方法：(a)湿式造粒、(b)乾式造粒および(c)乾式混合の一種により形成される。それらの予備調剤組成物を均一と呼ぶ場合には、組成物が均等に有効な投与剤型、例えば錠剤、丸薬およびカプセルに容易に分割できるように組成物全体に活性成分が均等に分散していることを意味する。次いで、本発明の活性成分の約0.1mg～約500mgを含む上記の形の単位投与剤型にこの固体予備調剤組成物を分割する。新規の組成物を含む錠剤または丸薬は、継続放出または二重放出製品を提供するように多層錠剤または丸薬に製剤してもよい。例えば、二重放出錠剤または丸薬は内層投与および外層投与成分を含んでなることができ、後者は前者の上を包み込む形とする。この2種の成分は、腸溶層により分離されることができ、それは胃における崩壊に耐えそして内部成分を不变のまま十二指腸まで通過させるかまたは遅く放出させる。さまざまな物質がかかる腸溶層またはコーティングのために使用でき、かかる物質には、多数のポリマー物質、例えばシェラック、酢酸セルロース(すなわちフタル酸酢酸セルロース)、フタル酸ポリビニル酢酸、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリレートとエチルアクリレートのコポリマー、メタクリレートとメタクリル酸メチルとのコポリマーなどが含まれる。徐放錠剤は、溶液中の微溶解性もしくは不溶性物質(これは湿式造粒のための結合剤として作用する)または溶融状態の低融点固体(これは湿式造粒の際に活性成分を混入させる)を用いるフィルムコーティングまたは湿式造粒によって製造してもよい。それらの物質は、天然および合成ポリマーワックス、水素化油、脂肪酸およびアルコール(すなわち、みつろう、カルナウバワックス、セチルアルコール、セチルステアリルアルコールなど)、脂肪酸のエステル、金属石鹼およびその他の造粒、被覆、閉じ込めあるいは活性成分の溶解度を制限して、長期または徐放製品を達成するように使用できるとの他の許容できる物質を含む。

【0127】

本発明の新規組成物が経口または注入投与のために組み込まれてもよい液体剤型には、水溶液、適当に調味したシロップ、水性または油性懸濁液および食用油、例えば綿実油、ゴマ油、ココナツ油またはッピーナツ油を用いた調味エマルション、ならびにエリキシルおよび同様の薬剤ビヒクルが含まれるが、それらに限定はされない。水性懸濁液のための適当な懸濁剤には、合成および天然ゴム、例えばアラビア、アガー、アルギネット(例えばアルギン酸プロピレン、アルギン酸ナトリウムなど)、グアール、カラヤ、イナゴマメ、ペクチン、トラガカントおよびキサンタンガム、セルロース系物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびこれらの組み合わせ、合成ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、カルボマー(すなわちカルボキシポリメチレン)およびポリエチレングリコール；粘土、例えばベントナイト、ヘクトライト、アッタブルジャイトまたはセピオライト；およびその他の製薬学的に許容できる懸濁剤、例えばレシチン、ゼラチンなどが含まれる。適当な界面活性剤には、ナトリウムドキュセート(docusate)、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、オクトキシノール(octoxynol)-9、ノノキシノール(nonoxytol)-10、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポリオキサマー(polyoxamer)188、ポリオキサマー235およびそれらの組み合わせが含まれ、それらに限定はされない。適当な解凝集剤または分散剤には、医薬グレードレシチンが含まれる。適当な凝集剤には、簡単な中性電解質(すなわち塩化ナトリウム、カリウム、塩化物など)、高荷電不溶性ポリマーおよびポリ電解質種、水溶性二価または三価イオン(すなわちカルシウム塩、みょうばんまたは硫酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩(これらはpH緩衝剤および凝集剤として製剤中に一緒に使用できる)が含まれ、それらに限定はされない。適当な保存剤には、パラベン(すなわち、メチル、エチル、n-プロピルおよびn-ブチル)、ソルビン酸、チメロサール、第四級アンモニウム塩、ベンジルアルコール、安息香酸、クロロヘキシジングルコナート、フェニルエタノールなどが含まれ、それらに限定はされない。液体薬剤投与剤型中に使用してもよい多数の液体ビヒクルがあるが、しかし、特定の投与剤型中に使用される

10

20

30

40

50

液体ビヒクルは、懸濁剤と相容性でなければならない。例えば、非極性液体ビヒクル、例えば脂肪酸エステルおよび油液状ビヒクルは、懸濁剤、例えば低HLB(親水性親油性比)界面活性剤、ステアラルコニウム・ヘクトライト(stearalkonium hectorite)、水不溶性樹脂、水不溶性膜形成性ポリマーなどと最善に使用される。反対に、極性液体、例えば水、アルコール、ポリオールおよびグリコールは、高HLB物質、ケイ酸塩粘土、ガム、水溶性セルロース系誘導体、水溶性ポリマーなどの懸濁剤と最善に使用される。非経口投与のためには滅菌した懸濁液および溶液が望ましい。非経口投与のために有用な液体剤型には、滅菌した溶液、エマルションおよび懸濁液が含まれる。一般に適当な保存剤を含む等張製剤は、静脈内投与が望まれる場合に使用される。

【0128】

10

さらに、本発明の化合物は、適当な鼻内ビヒクルの局所使用を介してまたは経皮用皮膚貼付剤を介する鼻内投与剤型で投与でき、その組成物は当該技術分野の通常の熟練者には周知である。経皮投与系の剤型で投与されるために、治療剤投与量の投与は、勿論、投与治療法の期間中、断続的よりは連続的である。

【0129】

本発明の化合物は、リポソーム送達系、例えば小型単一層ベシクル、大型単一層ベシクル、多層ベシクルなどの剤型でも投与できる。リポソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミン、ホスファチジルコリンなどより形成されることもできる。

【0130】

20

本発明の化合物は、化合物分子がそれにカプリングしている個別のキャリヤとしてモノクローナル抗体を使用して送達してもよい。本発明の化合物は、標的可能な薬剤キャリヤとして可溶性ポリマーとカプリングされてもよい。かかるポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシ-エチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが使用でき、それらに限定はされない。さらに、本発明の化合物は、薬剤の制御された放出を達成するために有用なある種の生分解性ポリマー、例えばラクチド(乳酸およびd-、l-およびメソラクチドを含む)のホモポリマーおよびコポリマー(2種またはそれ以上の化学的に区別できる反復単位を含むポリマーを意味する)、グリコリド(グリコール酸を含む)、-カプロラクトン、p-ジオキサン(1,4-ジオキサン-2-オン)、トリメチレンカーボネート(1,3-ジオキサン-2-オン)、トリメチレンカーボネートのアルキル誘導体、-バレロラクトン、-ブチロラクロン、-ブチロラクトン、-デカラクトン、ヒドロキシブチレート、ヒドロキシバレレート、1,4-ジオキセパン-2-オン(その二量体1,5,8,12-テトラオキサシクロテトラデカン-7,14-ジオンを含む)、1,5-ジオキセパン-2-オン、6,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-オン、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーおよびそれらの混合物とカプリングしてもよい。

30

【0131】

40

本発明の化合物は、キナーゼもしくは二重キナーゼ媒介障害を治療もしくは軽減することを必要とする患者に要求される場合にはいつでも、特にはプロテインキナーゼCもしくはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択されるキナーゼの選択的阻害により媒介されるキナーゼ障害を治療もしくは軽減することを要求される場合にはいつでも、そして、プロテインキナーゼCおよびグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択される少なくとも二種のキナーゼの二重阻害により媒介されるキナーゼ障害を治療または軽減することを要求される場合にはいつでも、さらに特には、プロテインキナーゼC、プロテインキナーゼC-II、プロテインキナーゼC、もしくはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択されるキナーゼの選択的阻害により媒介されるキナーゼ障害を治療または軽減することを要求される場合にはいつでも、そして、プロテインキナーゼC、プロテインキナーゼC-II、プロテインキナーゼCもしくはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-

50

3 より選択される少なくとも二種のキナーゼの二重阻害により媒介されるキナーゼ障害を治療または軽減することを要求される場合にはいつでも、上記のいずれかの組成物および投与方法によりまたはそれらの組成物および当該技術分野で確立された投与方法を用いて投与されてもよい。

【0132】

本発明の薬剤組成物の日用量は、70 kg の成人に対して一日当たり約 0.7 mg ~ 約 21,000 mg の範囲、好ましくは成人に対して一日当たり約 7 mg ~ 約 7,000 mg の範囲内、そしてさらに好ましくは成人に対して一日当たり約 7 mg ~ 約 2,100 mg の範囲内に変化してもよい。経口投与のために、組成物は、治療される患者への投与量の対症調整のために活性成分の 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 および 500 mg を含む錠剤の形で好ましくは提供される。薬剤の治療的有効量は、一日あたりに約 0.001 mg / kg ~ 約 300 mg / kg (体重) の投与量レベルで通常供給される。好ましくは、その範囲は一日あたりに約 0.1 mg / kg ~ 約 100 mg / kg (体重) であり、そして最も好ましくは一日あたりに約 0.1 mg / kg ~ 約 30 mg / kg (体重) である。有利には、本発明の化合物は、一回で日用量を投与されてもよく、または全日用量を一日に二回、三回または四回の分割投与量で投与されてもよい。

【0133】

投与されるべき最適投与量は、当該技術分野の熟練者により容易に決定されてもよく、そして使用される特定の化合物、投与の方法、調剤の力価および病状の進展に従って変化するであろう。さらに、患者の年齢、体重、食事、投与時間を含む治療される特定の患者に関連する因子が、適当な治療レベルに投与量を調整するために必要となるであろう。

【0134】

本明細書、特にはスキームおよび実施例中で使用される略字は下記である。

| | | |
|--------------------------|--|----|
| A T P | = 三リン酸アデノシン | |
| B S A | = ウシ血清アルブミン | |
| D C M | = ジクロロメタン、 | |
| D M F | = N, N - ジメチルホルムアミド | |
| D M S O | = ジメチルスルホキシド | |
| E G T A | = エチレンビス(オキシエチレンニトリロ)四酢酸 | 30 |
| h | = 時間 | |
| H E P E S | = 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジン - エタンスルホン酸 | |
| m i n | = 分 | |
| r t | = 室温 | |
| T C A | = トリクロロ酢酸 | |
| T H F | = テトラヒドロフラン | |
| T F A | = トリフルオロ酢酸 | |
| T M S C H N ₂ | = トリメチルシリルジアゾメタン | |

一般合成方法

本発明の代表的な化合物は、以下に記載の一般合成方法に従って合成できそしてさらに具体的に下記のスキーム中に例示される。スキームは例示なので、本発明が記載の化学反応および条件により限定されると解釈されてはならない。スキーム中で使用する種々の出発物質の調製は、当該技術分野の熟練者の技術の範囲内に十分に入る。

【0135】

下記のスキームは、一般合成方法を記載しそれにより本発明の中間体および目的化合物が調製されてもよい。本発明のその他の代表的な化合物は、当該技術分野の熟練者に公知のスキームおよびその他の物質、化合物および試薬に従って調製される中間体を用いて合成できる。

スキーム A A

10

20

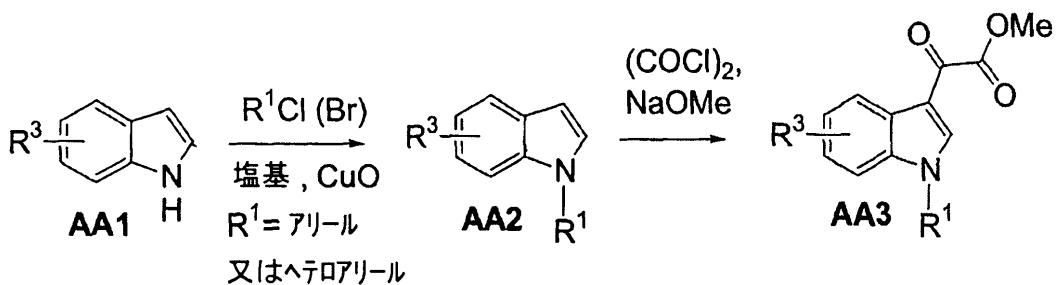
40

50

スキーム A A は、R¹置換インドールの調製を記載し、ここで、適宜置換されたアリールまたはヘテロアリールハライドと炭酸セシウムもしくは炭酸カリウムのような塩基および酸化銅を用い、D M Fのような二極性非プロトン性溶剤中で置換インドール化合物 A A 1をアリール化して化合物 A A 2が得られた。化合物 A A 2を塩化オキサリルを用い、非プロトン性溶剤、例えばジチルエーテルまたはD C M中でアシル化しそしてナトリウムメトキシドを用いてクエンチすると中間体のグリオキシル酸エステル化合物 A A 3が得られる。

【0136】

【化14】

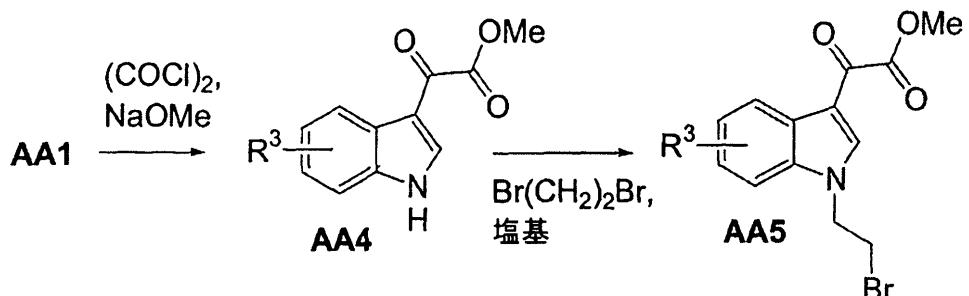


【0137】

別の中間化合物 A A 5は、化合物 A A 1から、塩化オキサリルを用いるアシル化、次いでナトリウムメトキシドを用いる処理を介してグリオキシル酸エステル化合物 A A 4が得られ、それを次いで1, 2-ジブロモメタンを塩基性条件下で用いてアルキル化して、化合物 A A 5を誘導して調製された。

【0138】

【化15】

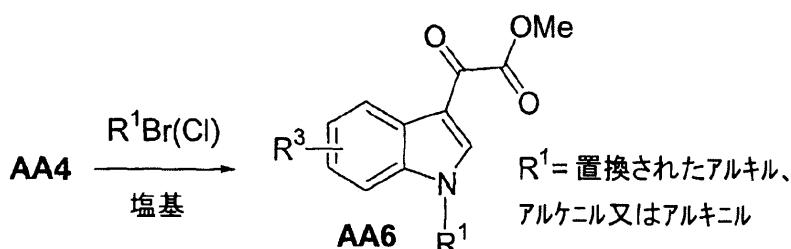


【0139】

中間化合物 A A 6は、化合物 A A 4から、適当なアルキル化剤を用い、塩基性条件下でのアルキル化を介して調製された。

【0140】

【化16】



【0141】

目的化合物AA8は、化合物AA3、化合物AA5または化合物AA6を用い、アミド化合物AA7と反応させて調製してもよい。

【0142】

エステル化合物AA3（式中、R¹はアリールまたはヘテロアリールである）は、アミド化合物AA7と、非プロトン性溶剤、C₁~₆アルキルTHF中、氷浴冷却および塩基、例えばカリウムt-ブトキシドまたは水素化ナトリウムと一緒に攪拌して反応させて目的化合物AA8を得てもよい。

【0143】

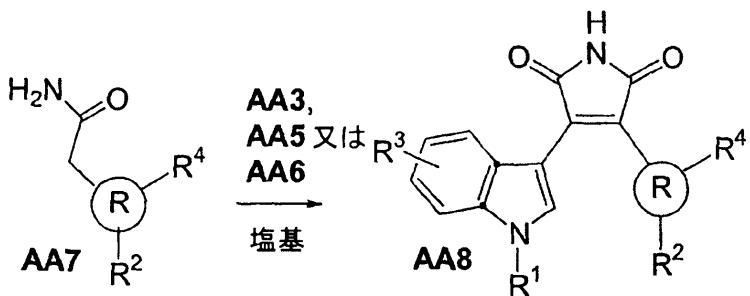
あるいは、エステル化合物AA5を強塩基性条件下で化合物AA7と縮合し、同時に化合物HBrの脱離を起こさせ、目的化合物AA8（式中、R¹はビニルである）を製品として得てもよい。

【0144】

さらに、エステル化合物AA6は、塩基性条件下で化合物AA7と反応させて、製品として置換インドールピロリン化合物AA8を得てもよい。

【0145】

【化17】



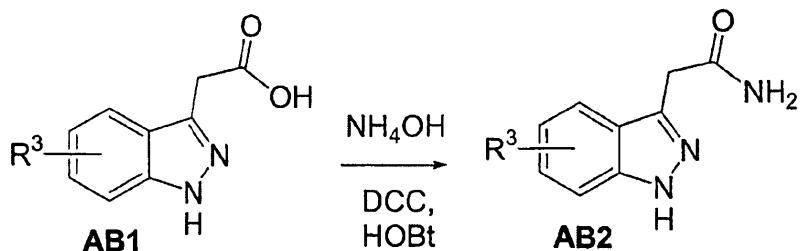
【0146】

スキームAB

スキームABは、インダゾールに基づく類似体の調製を述べ、ここで、インダゾール酸化合物AB1は、カブリング剤、例えばDCC/HOBtの存在下で水酸化アンモニウムとのカブリング反応を介してアミド化合物AB2に転換された。

【0147】

【化18】



【0148】

化合物AB2をDMF中の塩基、例えばCs₂CO₃の存在下で保護されたプロモ-R¹化合物AB3を用いてアルキル化すると、R¹置換アミド化合物AB4が得られた。

【0149】

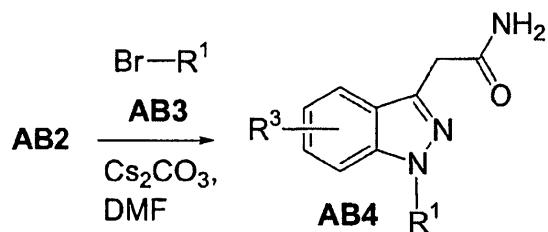
10

20

30

40

【化19】



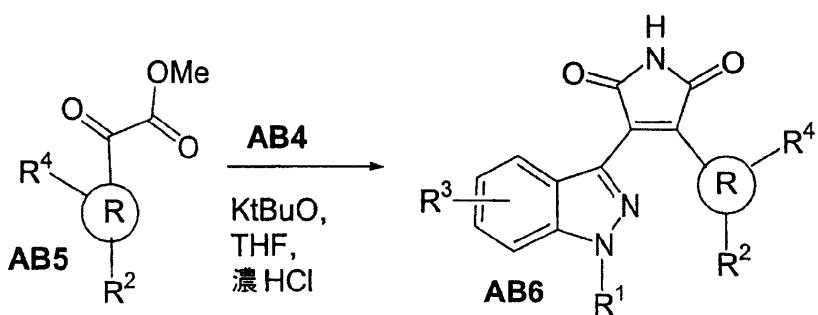
【0150】

10

メチルエステル化合物 A B 5 を溶剤、例えば乾燥 T H F 中でアミド化合物 A B 4 と一緒にし、そして溶剤、例えば T H F 中で塩基、例えば K t B u O (カリウム t - プトキシド) と冷却し、次いで酸、例えば濃 (濃縮) H C l を加えると、置換インダゾールピロリン化合物 A B 6 が得られた。

【0151】

【化20】



20

【0152】

特定合成方法

本発明の代表である特定の化合物は、下記の実施例および反応順序に従って調製された。反応過程を記述する実施例および図は、例示として本発明の理解を助けるために提供され、そして別記の特許請求範囲に記載の発明をいかなる意味でも制限すると解釈されなければならない。記載の中間体も、本発明の別の化合物を製造するための下記の実施例中に使用してもよい。いずれの反応で得られた収率もこれを最適化しようとは試みてはいない。当該技術分野の熟練者は、反応時間、温度、溶剤および / または反応物の日常的な変更を介して、どのようにしてかかる収率を増加できるかを知っているであろう。

30

【0153】

すべての化学薬品は商業的供給業者から入手されそしてさらなる精製しないで使用した。¹ H および ¹³ C N M R スペクトルは、内部標準として Me₄ Si を用いるブルカ - (Bruker) A C 3 0 0 B (3 0 0 M H z プロトン) またはブルカ - A M - 4 0 0 (4 0 0 M H z プロトン) 分析計で記録した (s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、b = ブロード)。A P C I - M S および E S - M S は、V G プラットフォーム (P l a t f o r m) I I 質量分析計で記録し、特に断らない限りメタンを化学イオン化に使用した。正確な質量測定は、V G Z A B 2 - S E 分析計を F A B モードで使用して行った。分取 T L C は、アナルテク (A n a l t e c h) 1 0 0 0 - μ m シリカゲル G F プレートを用いて行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、フラッシュカラムシリカゲル (4 0 ~ 6 3 μ m) を用いて行いそしてカラムクロマトグラフィーは標準シリカゲルを用いて行った。H P L C 分離は、3 基のウォーターズプレパック^(R) カートリッジ (W a t e r s P r e P a k^(R) C a r t r i d g e) (2 5 x 1 0 0 m m、ボンダパック^(R) (B o n d a p a k^(R)) C 1 8、1 5 ~ 2 0 μ m、1 2 5) を直列に連結して行った。検出は、ウォーターズ 4 8 6 U V 検出器で 2 5 4 n m で行った。分析 H P L C は、スペルコシリ (S u p e l c o s i l) A B Z + P L U S カラム (5 c m x 2 . 1

40

50

mm)で、ヒューレットパッカード (Hewlett Packard) 1100 UV 検出器で 254 nm での検出を用いて行った。微量分析は、ロバートソンマイクロリット ラボラトリーズ社 (Robertson Microliit Laboratories, Inc.) により行った。

【0154】

本発明の化合物に関する代表的なケミカル アブストラクツ サービス (CAS) インデックス系名称は、アドヴァンスド ケミストリー デベロブメント社 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, カナダ) により提供された ACD/LABS SOFTWARETM Index Name Pro Version 4.5 の名称ソフトウェアプログラムを用いて求めた。

10

【実施例】

【0155】

実施例 1

3-[2-[3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-4-(1-エテニル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン (化合物 4)

ジクロロメタン: メタノール (6:1; 350 mL) 中の化合物 1a (10.0 g, 0.053 ミリモル) の懸濁液を攪拌し、そして氷浴中で冷却し、一方ヘキサン中の TMS-CH₂N₂ (79 mL, 2.0 M) の溶液を滴下して 1 時間で加えた。混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌した。得られた淡黄色固体を濾過しそしてエーテルで洗浄すると、化合物 1b (7.5 g, 70%) が得られた。

20

【0156】

【表 6】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.5 (s, 1H),

8.45 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

【0157】

化合物 1b (4.0 g, 0.0197 モル) および 1,2-ジプロモエタン (18.5 g, 0.0985 モル) を無水 DMF (80 mL) 中で一緒にしそして炭酸セシウム (12.8 g, 0.0394 モル) を用いて処理した。混合物をアルゴン雰囲気中、室温で 1 時間攪拌し、次いで温度を 50 に 4 時間上昇した。混合物を室温で一晩攪拌した。得られた白色固体を濾過して除去し、次いでエーテル 600 mL と水 300 mL との間で分配した。有機層を水 (3 回) および塩水を用いて洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を減圧下で除去しそして得られた油状残留物をヘキサンと一緒に微粉碎すると、粗固体生成物が得られた。粗固体を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶しそして酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカ上でフラッシュクロマトグラフィー処理すると、化合物 1c (5.5 g, 47%) が得られた。

30

【0158】

イソプロパノール (7 mL)、化合物 1d (0.800 g, 5.3 ミリモル) およびエピクロロヒドリン (4.12 mL, 52.7 ミリモル) を水 (1.4 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.212 g, 5.4 ミリモル) の溶液に加えた。反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。高温溶液を濾過しそして濾液を減圧下で蒸発すると、化合物 1e (1.35 g) が半固体で得られた。ES-MS m/z 208 (M⁺)。化合物 1e (0.40 g, 1.9 ミリモル) およびメタノール (13 mL) をメタノール中の 2.0 M ジメチルアミンの溶液 (9.5 mL, 19 ミリモル) に加えた。混合物を 50 で 1.5 時間攪拌し、次いで冷却および濾過しそして濾液を減圧下で蒸発すると、固体化合物 1f (0.450 g) が得られた。ES-MS m/z 253 (M⁺)。化合物 1f (0.200 g, 0.80 ミリモル) および化合物 1c (0.3101 g, 1.0 ミリモル) を THF

40

50

/ DMF (34 mL / 6 mL) 中に溶かし次いで 60% NaH (0.0320 g, 0.8 ミリモル) を加えた。混合物を一晩、次いで室温で 24 時間攪拌した。別の 60% NaH (0.032 g, 0.80 ミリモル) を加え。次いで室温で 1 時間、次いで 50 度で 1 時間攪拌した。混合物を冷却し、そして 24 時間室温で攪拌し、次いで水を用いてクエンチ (quench) そして酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水 (1 × 45 mL) および塩水 (1 × 90 mL) を用いて洗浄し、次いで乾燥 (Na₂SO₄) および減圧下で蒸発すると、粗生成物が固体として得られた。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、93% DCM / 5% MeOH / 2% NH₄OH から 91% DCM / 7% MeOH / 2% NH₄OH) により精製すると化合物 4 (0.0082 g, 2%) が得られた。

【0159】

10

【表7】

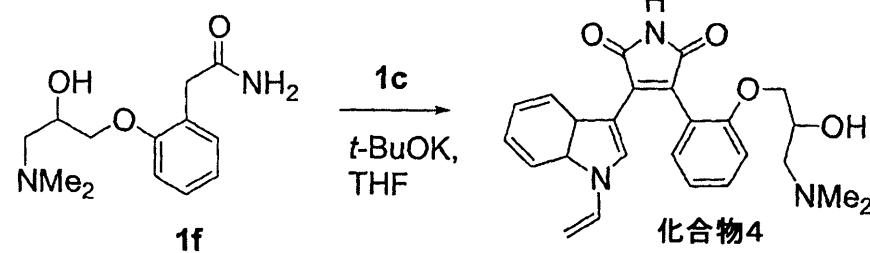
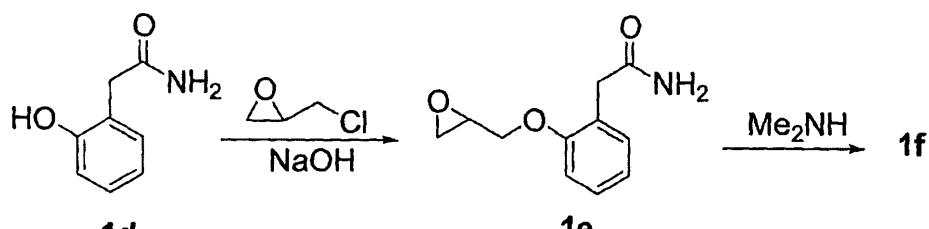
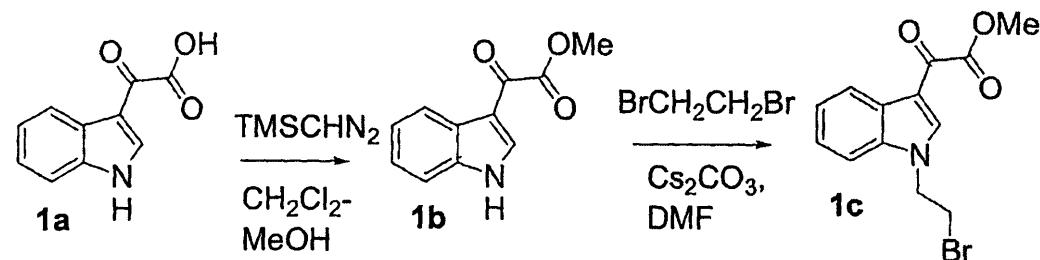
¹HNMR

(CD₃OD) δ 2.33 (s, 6H, CH₃) 2.56 (m, 2H), 3.36-3.54 (m, 2H, CH₂), 3.86-4.00 (m, 1H), 4.96 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.91-7.57 (m, 7H), 8.28 (s, 1H). ES-MS m/z 432 (MH⁺).

【0160】

20

【化21】



【0161】

30

実施例 1 の手順および当該技術分野の熟練者には公知の適当な試薬および開始物質を用いて、本発明の他の化合物が製造でき、それには下記が含まれるが、それらに限定はされない。

化合物 名称

M S m / z

50

| | | (M H ⁺) |
|----|---|---------------------|
| 1 | 3 - (1 - エテニル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - | 4 7 2 |
| | [4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロポキシ]フェニル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | |
| 2 | 3 - [3 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ]フェニル] - 4 - (1 - エテニル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 3 2 |
| 3 | 3 - [4 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ]フェニル] - 4 - (1 - エテニル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 3 2 |
| 5 | 3 - (1 - エテニル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ナフタレニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 3 8 1 |
| 6 | 3 - [2 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 1 - ナフタレニル] - 4 - (1 - エテニル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 8 2 |
| 15 | 3 - [3 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 1 - ナフタレニル] - 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 5 6 |
| 19 | 3 - [4 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ]フェニル] - 4 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 9 1 |
| 20 | 3 - [2 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ]フェニル] - 4 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 9 1 |
| 21 | 3 - [2 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル]フェニル] - 4 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 5 0 |

実施例 2

3 - [1 - [2 - (2 - ブチニルメチルアミノ)エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル]
- 4 - (1 - ナフタレニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物 17)
3 - [1 - [2 - (3 - ブチニルメチルアミノ)エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル]
- 4 - (1 - ナフタレニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物 18)
3 - ブチニル p - トシレート 化合物 2a (0.90 g, 4.0 ミリモル) および 2 -
メチルアミノエタノール (0.30 g, 4.0 ミリモル) を D M F (2 mL) 中に溶かし
そして炭酸水素ナトリウム (0.34 g, 4.0 ミリモル) を加えた。混合物を 75 ℃ に
アルゴン中で 2 時間加熱し次いで室温に冷却しそして D C M (30 mL) と飽和炭酸水素
ナトリウム (15 mL) との間で分配した。有機層を炭酸水素ナトリウムで一回、塩水 (40
10 mL) で一回洗浄し、次いで乾燥 (N a₂ S O₄) および減圧下で蒸発して化合物 2
b を無色油状物 (0.98 g) として得た。化合物 2b を化合物 1b (0.43 g, 2.
1 ミリモル) に加え次いで T H F (15 mL) 中のトリフェニルホスフィン (0.73 g
、2.8 ミリモル) およびジエチルアゾジカルボキラート (0.49 g, 2.8 ミリモル)
を加えそして混合物を室温で 1 時間攪拌した。生成物を減圧下で油状物となるまで蒸発
し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) を用いて精製して化合物 2c (0.
37 g, 56 %) が黄褐色固体として得られた。E S - M S m / z 313 (M H⁺)
。T H F (1 mL) 中のインドール化合物 2c の一部分 (3.4 mg, 0.11 ミリモル)
および 1 - ナフタレンアセトアミド (化合物 2d, 1.8 mg, 0.11 ミリモル) を氷 (50

浴中で冷却しながら T H F 中の 1 M カリウム t - プトキシド (0 . 3 3 m L , 0 . 3 3 ミリモル) を用いて処理した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで 1 2 N H C l (0 . 1 5 m L) を用いて処理し、10 分間攪拌しそして減圧下で蒸発すると油状物が得られた。油状物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウムとの間に分配した。有機層を再び飽和炭酸水素ナトリウム、塩水を用いて一回洗浄し、次いで乾燥 (N a 2 S O 4) および減圧下で蒸発して化合物 1 7 および化合物 1 8 の混合物 (5 0 m g) を橙色油状物として得た。この物質を分取 T L C により精製して化合物 1 7 と化合物 1 8 とを分離した。

化合物 1 7 :

【 0 1 6 2 】

【 表 8 】

¹H NMR (C D C l 3) δ 1.81 (s , 3 H) , 2.31 (s , 3 H) , 2.81 (m , 2 H) , 3.30 (bd s , 2 H) , 4.22 (m , 2 H) , 6.18 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 6.52 (m , 1 H) , 7.0 (m , 1 H) , 7.15 – 8.0 (m , 8 H) , 8.07 (s , 1 H) ; E S - M S m / z 448 (M H +) .

【 0 1 6 3 】

化合物 1 8 :

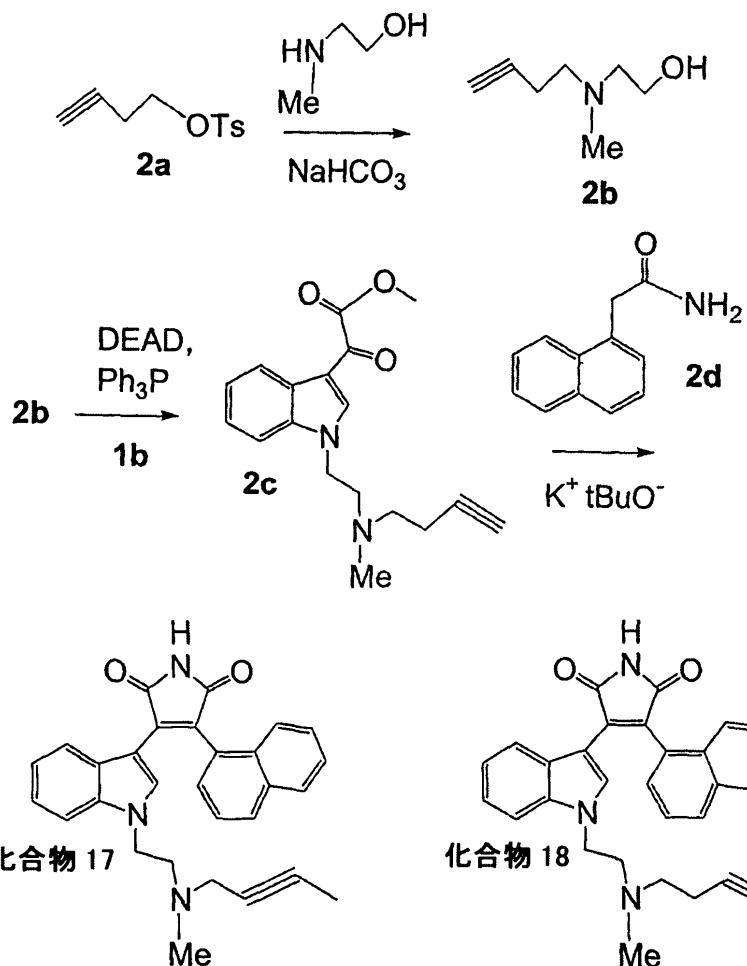
【 0 1 6 4 】

【 表 9 】

¹H NMR (C D C l 3) δ 1.97 (m , 1 H) , 2.24 (m , 2 H) , 2.29 (s , 3 H) , 2.61 (t , J = 7.3 Hz , 2 H) , 2.77 (m , 2 H) , 4.19 (m , 2 H) , 6.18 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 6.51 (m , 1 H) , 7.0 (m , 1 H) , 7.20 – 7.93 (m , 8 H) , 8.04 (s , 1 H) ; E S - M S m / z 448 (M H +) .

【 0 1 6 5 】

【化 2 2】



【 0 1 6 6 】

実施例 2 の手順および当該技術分野には公知の適当な試薬および出発物質を用いて、本発明の他の化合物が製造でき、それには下記が含まれるが、それらに限定はされない。

| 化合物 | 名称 | ES-MS (MH ⁺) |
|-----|---|-----------------------------|
| 2 2 | 3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - [1 - [3 - (3 - ブチニルメチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 7 6 |
| 2 3 | 3 - [1 - [3 - (3 - ブチニルメチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (3 - ヨ - ドフェニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 5 2 4 |
| 5 5 | 3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (テトラヒドロ ピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 0 3 |

実施例 3

3 - [1 - [2 - (2 - ブチニルメチルアミノ) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオノン (化合物 34)

ン(化合物35)

実施例2記載の手順を用いて、インドール化合物2c(6.8mg、0.22ミリモル)をTHF(2mL)中の5-クロロ-ベンゾチアゾール-3-イルアセトアミド(化合物4b、4.5mg、0.20ミリモル)と一緒にしそしてTHF中の1.0Mカリウムt-ブトキシド(0.66mL、0.66ミリモル)を用いて処理した。仕上げ操作の後、橙色固体が回収され(130mg)そして分取TLCにより精製すると、化合物34

【0167】

【表10】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.84 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 7.0 / 7.1 Hz, 2H), 3.34 (bd s, 2H), 4.28 (dd, J = 7.1 / 7.1 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.0 – 7.73 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H); ES-MS m/z 488 (MH⁺),

10

【0168】

および化合物35

【0169】

【表11】

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.99 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 7.2 / 7.2 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 6.7 / 6.7 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.0 – 7.50 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); ES-MS m/z 488 (MH⁺).

【0170】

が得られた。

実施例4

30

3-(5-クロロベンゾ[b]チエン-3-イル)-4-[1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(化合物31)

HOBT(2.94g、21.8ミリモル)およびDCC(4.29g、20.8ミリモル)をDCM(80mL)およびDMF(20mL)中の化合物4a(4.50g、19.8ミリモル)の溶液に加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで28%NH₃(2.00mL、29.7ミリモル)を加えそして反応物を室温で24時間攪拌した。混合物を濾過しそして濾過された固体をDCM(2×)を用いて洗浄した。濾液を酢酸エチル(225mL)を用いて希釈しそして飽和炭酸水素ナトリウム(2×45mL)を用いて洗浄し、次いで乾燥(Na₂SO₄)すると、白色固体の化合物4b(1.13g)が得られた。

40

【0171】

【表12】

¹HNMR (DMSO) δ 3.65 (s, CH₂), 7.02 (s, NH₂), 7.62 (s, H-2 and H-7), 7.90-7.91 (m, H-6), 8.00 (d, H-4). ES-MS m/z 432 (MH⁺).

【0172】

化合物1b(2.50g、12.3ミリモル)をDMF(50mL)中に溶かし次いで

50

3-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩 (2.34 g、14.8ミリモル) および炭酸セシウム (10.00 g、30.7ミリモル) を加えた。混合物を60で24時間攪拌した。追加の3-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩 (0.5848 g、3.7ミリモル) を加えそして反応物を60で4時間攪拌した。混合物を濾過そして濾液を酢酸エチルを用いて希釈し、水 (4x) および塩水 (1x) を用いて洗浄し次いで乾燥 (Na_2SO_4) および減圧下で蒸発した。粗生成物をクロマトグラフィー処理 (シリカゲル 97% DCM / 3% MeOH から 95% DCM / 5% MeOH) すると化合物4c (1.35 g) が得られた。

【0173】

【表13】

10

^1H NMR (DMSO) δ 1.88-2.00 (m, 2H, CH_2), 2.12 (s, 8H, CH_2 and CH_3), 3.89 (s, 2H, CH_3), 4.34 (t, 2H, CH_2), 7.29-7.38 (m, 2H, H-5 and H-6), 7.67 (d, 1H, H-7), 8.17 (d, 1H, H-4) and 8.49 (s, 1H, H-2). ES-MS m/z 289 (MH^+).

【0174】

化合物4b (0.060 g、0.26ミリモル) および化合物4c (0.1124 g、0.39ミリモル) を乾燥 THF (1 mL) 中に溶かし次いで 60% NaH (0.104 g、2.6ミリモル) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し次いで反応物を水を用いてクエンチそして酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水 (1 x 15 mL) および塩水 (1 x 15 mL) を用いて洗浄し、次いで乾燥 (Na_2SO_4) および減圧下で蒸発した、粗生成物をクロマトグラフィー処理 (シリカゲル - 97% DCM / 1% MeOH / 2% NH_4OH) すると化合物31 (0.0275 g、23%) が得られた。

20

【0175】

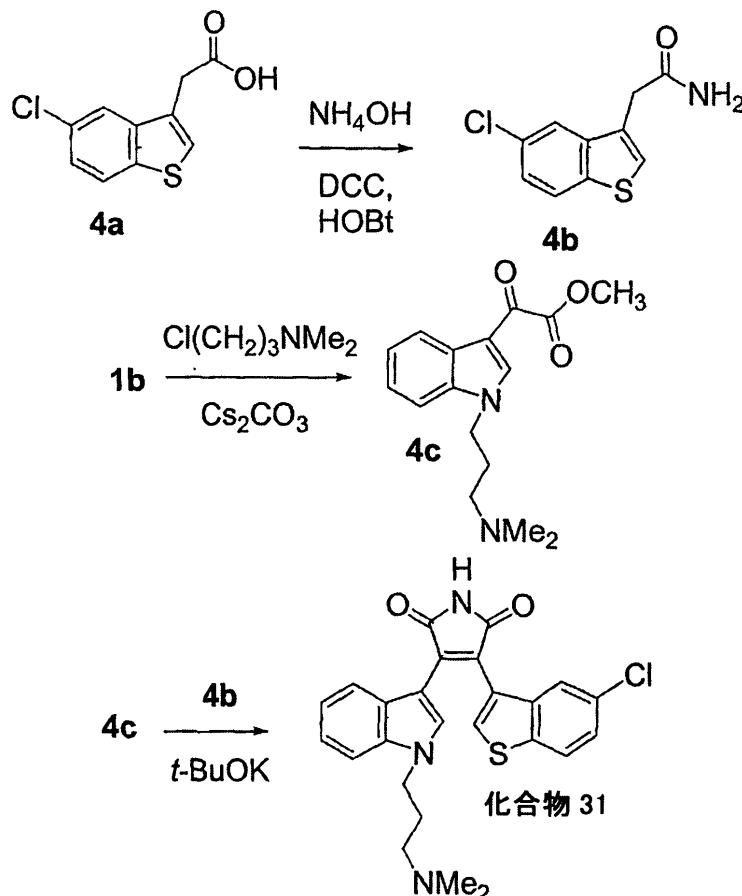
【表14】

30

^1H NMR (CD_3OD) δ 0.3793-0.4566 (m, 2H, CH_2), 0.6618 (s, 6H, CH_3), 0.759 (t, 2H, CH_2), 2.71 (t, 2H, CH_2), 4.85-4.99 (m, 2H, aromatics), 5.42-5.61 (m, 3H, aromatics), 5.80 (d, 2H, aromatics), 6.19 (d, 1H, aromatics), 6.38 (d, 2H, aromatics). ES-MS m/z 464 (MH^+).

【0176】

【化23】



【0177】

実施例4の手順および当該技術分野には公知の適当な試薬および出発物質を用いて、本発明の他の化合物が製造でき、それには下記が含まれるが、それらに限定はされない。

| 化合物 | 名称 | ES-MS (MH ⁺) |
|-----|--|-----------------------------|
| 7 | 3 - [1 - (2 , 2 - ジエトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (2 - メトシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 3 5 |
| 8 | 3 - [2 , 5 - ジヒドロ - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 1 H - インドール - 1 - アセトアルデヒド | 3 6 1 |
| 9 | 3 - [1 - [2 - [(2 - ヒドロキシエチル) メチルアミノ] エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 2 0 |
| 12 | 3 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 - インドール - 3 - イル] - 4 - (1 - ナフタレニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 2 4 |
| 13 | 3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - [1 - (5 - ヘキシニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 4 7 |
| 14 | 3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - [1 - [3 - (メチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 3 8 |

| | | |
|-----|--|----------|
| 1 6 | 3 - [1 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (1 - ナフタレニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 3 8 |
| 3 2 | 3 - ベンゾ [b] チエン - 3 - イル - 4 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 3 0 |
| 3 6 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - (2 , 2 - ジエトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 9 5 |
| 3 7 | 3 - [4 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 2 , 5 - ジオキソ - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 1 H - インドール - 1 - アセトアルデヒド | 4 2 1 10 |
| 3 8 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 5 0 |
| 4 4 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 7 8 |
| 4 8 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 3 7 20 |
| 4 9 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 9 8 |

実施例 5

3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [2 - (メチル - 2 - プロピニルアミノ) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物 3 3)

化合物 1 b (1 . 5 0 g 、 7 . 4 ミリモル) および 1 , 3 - ジプロモプロパン (3 . 7 5 m L 、 3 7 . 0 ミリモル) を乾燥 D M F (3 0 m L) 中に溶かし、次いで炭酸セシウム (4 . 8 9 g 、 1 5 . 0 ミリモル) を加えた。混合物を 4 7 で 2 4 時間攪拌し、次いで室温に冷却しそして濾過した。濾液を酢酸エチルを用いて希釈し、水 (4 x) および塩水 (1 x) を用いて洗浄し、次いで乾燥 (N a 2 S O 4) しそして減圧下で蒸発した。粗生成物をクロマトグラフィー処理 (シリカゲル - 1 0 % E t O A c / 9 0 % H e x から 2 0 % E t O A c / 8 0 % H e x) すると化合物 5 a (0 . 8 9 0 g) が得られた。

【 0 1 7 8 】

【 表 1 5 】

¹ H N M R (C D C l 3) δ 2.39-

40

2.47 (m , 2 H , C H 2) , 3.33 (t , 2 H , C H 2) , 3.96 (s , 3 H , C H 3) , 4.44 (t , 2 H , C H 2) , 7.35-7.46 (m , 3 H , aromatics) , 8.45-8.47 (m , 2 H , aromatics) . E S - M S m / z 324 (M H +) .

【 0 1 7 9 】

ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 m L 、 0 . 6 ミリモル) および N - メチルプロパルギルアミン (0 . 0 2 6 m L 、 0 . 3 1 ミリモル) を T H F (5 m L) 中の化合物 5 a (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 1 0 ミリモル) の溶液に加えた。混合物を室温で 7 2 時間攪拌した。追加の N - メチルプロパルギルアミン (0 . 0 0 4 3 g 、 0 . 0 6 2 ミリモル) を加えそして混合物を 4 0 で 2 時間攪拌し、次いで冷却しそして減圧下で蒸発すると化合物

50

5 b (0.1517 g) が得られた。

【0180】

【表16】

¹HNMR (CD₃OD) δ 2.02-2.07 (m, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.42 (t, 2H, CH₂), 2.57-2.58 (m, 2H, CH), 3.17-3.29 (m, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, CH₃), 4.39 (t, 2H, CH₂), 7.30-7.35 (m, 2H, H-5 and H-6), 7.57 (d, 1H, H-7), 8.26 (d, 1H, H-4), 8.47 (s, 1H, H-2). ES-MS *m/z* 313 · (MH⁺).

10

【0181】

乾燥 THF (3 mL) 中の化合物 4 b (0.0937 g, 0.30 ミリモル) および化合物 5 b (0.040 g, 0.18 ミリモル) を氷水浴中で 0 に冷却した。乾燥 THF (2 mL) 中の 60% NaH (0.044 g, 1.1 ミリモル) の溶液を 3 分間で滴下して加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌し次いで室温に加温しそして 4 時間攪拌した。反応物を水を用いてクエンチしそして酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を塩水 (8 mL) を用いて洗浄し、次いで乾燥 (Na₂SO₄) しそして減圧下で蒸発すると、橙色固体が得られた。粗生成物をクロマトグラフィー処理 (シリカゲル - DCM から 95% DCM / 3% MeOH) すると、化合物 33 (0.0115, 13%) が得られた。

20

【0182】

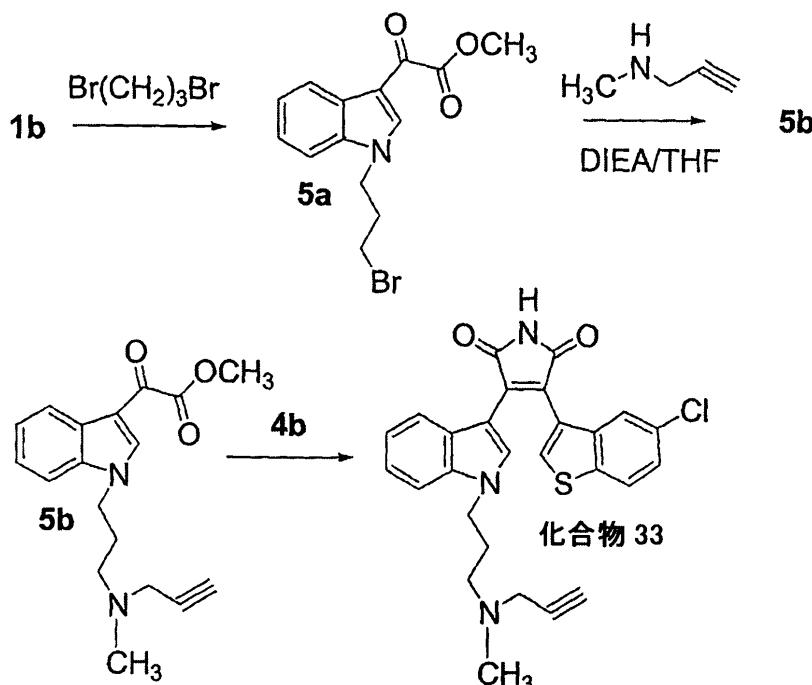
【表17】

¹HNMR (CD₃OD) δ 1.97-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.44 (t, 2H, CH₂), 2.62 (s, 1H, CH), 3.30-3.37 (m, 2H, CH₂), 4.31 (t, 2H, CH₂), 6.45-6.58 (m, 2H, aromatics), 6.98-7.39 (m, 4H, aromatics), 7.78-8.02 (m, 3H, aromatics). ES-MS *m/z* 488 (MH⁺).

【0183】

30

【化23】



10

20

【0184】

実施例5の手順および当該技術分野には公知の適当な試薬および出発物質を用いて、本発明の他の化合物が製造でき、それには下記が含まれるが、それらに限定はされない。

| 化合物 | 名称 | ES-MS (M H ⁺) | |
|-----|--|------------------------------|----|
| 1 1 | 3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - [1 - [3 - メチル - 2 - プロピニルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 7 6 | 30 |
| 3 9 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [2 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ] エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 5 0 7 | |
| 4 0 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 5 1 9 | |
| 4 1 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [2 - [(2 - ヒドロキシエチル) メチルアミノ] エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 8 0 | 40 |
| 4 2 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [2 - (4 - モルホニリル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 9 2 | |
| 4 3 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - [1 - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 4 7 6 | |
| 4 5 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - | 5 1 6 | 50 |

| | | | |
|-----|--|--|----|
| | [1 - [2 - [(2 - フラニルメチル) メチルアミノ] エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | | |
| 4 6 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - 4 9 4 | | |
| | [1 - [2 - (3 - チアゾリジニル)] エチル] - 1 H - | | |
| | インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | | |
| 4 7 | 3 - (5 - クロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 4 - 4 9 0 | | |
| | [1 - [3 - (メチル - 2 - プロペニルアミノ) プロピル] - | | |
| | 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | | |
| 5 0 | 3 - (2 , 5 - ジクロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 5 2 4 | | |
| | 4 - [1 - [3 - (メチル - 2 - プロペニルアミノ) | | 10 |
| | プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - | | |
| | ピロール - 2 , 5 - ジオン | | |

実施例 6

3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (5 - ピリミジニル) - 1 H - インドール - 3 - ジオン] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物 2 6)

プロモピリミジン化合物 6 a (1 0 . 4 6 g 、 6 5 . 7 ミリモル) およびインドール化合物 6 b (7 g 、 5 9 . 8 ミリモル) を D M F (1 5 0 m L) 中に溶かした。炭酸カリウム (8 . 2 6 g 、 5 9 . 8 ミリモル) および C u O (4 7 5 m g 、 6 ミリモル) を加えそして混合物をアルゴン中で 1 8 時間還流した。溶剤を蒸発しそしてクロロホルム (5 0 0 m L) と水 (2 0 0 m L) との間に分配した。有機層を水 (3 × 5 0 m L) および塩水 (2 × 5 0 m L) を用いて洗浄し、次いで乾燥 (N a 2 S O 4) しそして減圧下で蒸発すると、褐色油状物が得られた。油状物をシリカの薄層を通して濾過しそしてクロロホルムを用いて数回洗浄した。有機溶剤を一緒にしそして蒸発すると、粗生成物の化合物 6 c (1 1 . 9 g 、 出発物質の化合物 6 b 約 1 4 % を含む) が得られた。

【 0 1 8 5 】

塩化メチレン (1 5 0 m L) 中の粗化合物 6 c (8 . 0 7 g 、 0 . 0 4 1 ミリモル) を氷浴中で冷却しそして塩化オキサリル (1 0 . 5 g 、 0 . 0 8 3 ミリモル) をアルゴン中で攪拌しながら滴下して処理した。混合物を室温に加温し次いで 3 0 ° で 2 0 時間加熱した。次いで得られた黄色スラリーを - 6 5 ° に冷却しそして M e O H (2 0 m L) を滴下して加えた。冷混合物を室温まで上昇させそして室温で一晩攪拌した。生成物を濾過しそして M e O H を用いて洗浄すると、化合物 6 d (8 . 0 g 、 6 9 %) が淡黄色固体として得られた。

【 0 1 8 6 】

【 表 1 8 】

¹H NMR

(C D C l 3) δ 9.37 (s , 1 H) , 9.04 (s , 2 H) , 8.62 (s , 1 H) , 8.55 (m , 1 H) , 7.46 (m , 3 H) , 3.99 (s , 3 H) . E S - M S m / z 282 (M H +) .

【 0 1 8 7 】

メチルエステル化合物 6 d (0 . 5 g 、 1 . 7 8 ミリモル) およびアミド化合物 6 e (0 . 2 g 、 1 . 2 7 ミリモル) をアルゴン中の乾燥 T H F (8 m L) 中で一緒にしそして氷浴中で冷却し、同時に T H F 中の 1 M カリウム t - ブトキシド (6 m L 、 6 ミリモル) を攪拌しながら 1 0 分間で加えた。4 0 分後、反応物を氷浴中でクエンチし、一方 1 2 N H C l (2 m L 、 2 4 ミリモル) をゆっくりと加えた。混合物を 1 5 分間、室温で攪拌し、3 N N a O H を加えて僅かに塩基性としそして E t O A c を用いて抽出した。有機層を一緒にしそして飽和 N a H C O 3 および塩水を用いて洗浄し、次いで乾燥 (N a 2 S O 4) しそして減圧下で蒸発すると粗固体が得られた。次いで固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (9 7 : 3 : 0 . 3 ; D C M : M e O H : N H 4 O H) により精製す

ると、化合物 26 (102mg、20%) が黄色フレーク状固体として得られた。

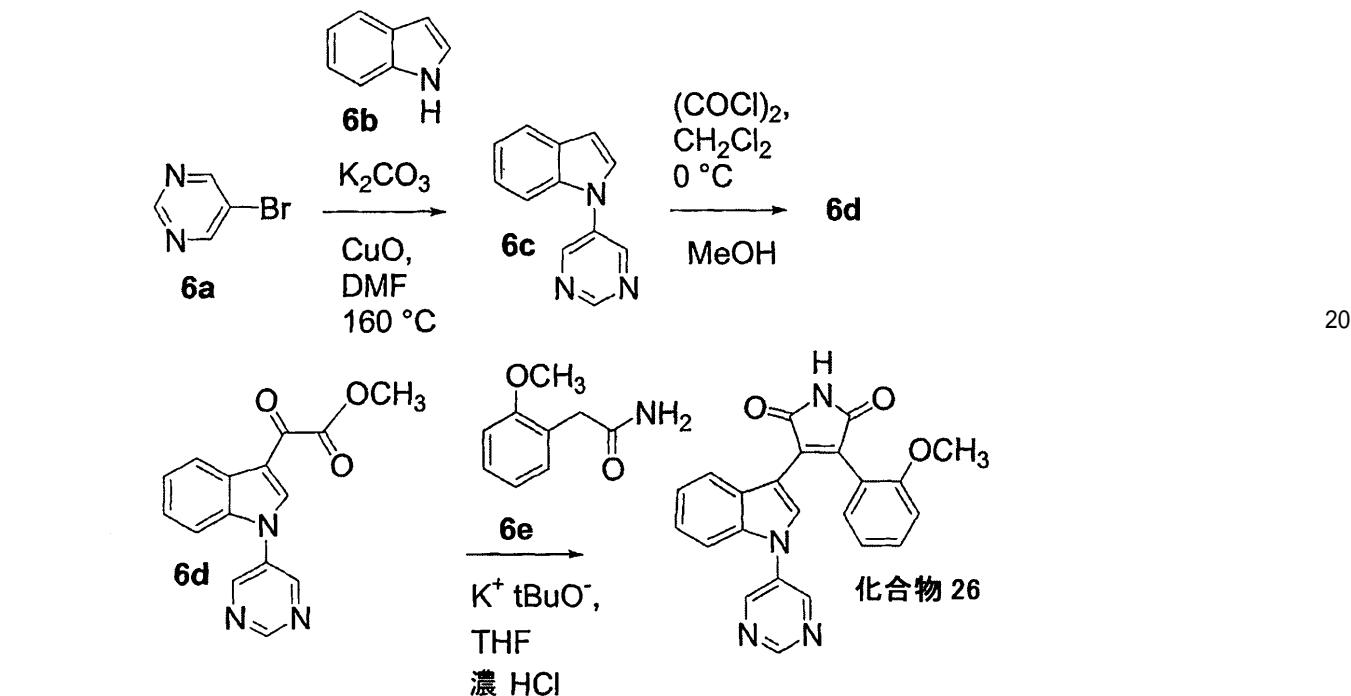
【0188】

【表19】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 9.03 (s, 2H),
8.09 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H),
6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H). ES-MS m/z 397 (MH⁺).

【0189】

【化24】



【0190】

実施例7

3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - ピリジニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物 27)

インドール化合物 6b (2.34g、20ミリモル) および 3 - ブロモピリジン (3.16g、20ミリモル) を DMF (10mL) および炭酸カリウム (2.76g、20ミリモル) 中に溶かした。CuO (130mg、1.6ミリモル) を加えそして反応物をアルゴン中で 16 時間還流した。反応物を室温に冷却しそして DCM (100mL) と水 (100mL) との間に分配した。有機層を水 (3 × 50mL) および塩水 (2 × 50mL) を用いて洗浄し、次いで乾燥 (Na₂SO₄) しそして減圧下で蒸発すると、褐色油状物が得られた。生成物をフラッショナルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン ; 1 : 1) を用いて精製すると、化合物 7a (3.16g、81%) が無色油状物として得られた。DCM (12mL) 中のインドール化合物 7a (0.78g、4.0ミリモル) を塩化オキサリル (0.52g、4.1ミリモル) を用いて氷浴冷却しながら処置し、次いで室温で 16 時間攪拌した。溶液を -65 に冷却しそしてメタノール (10mL) 中のナトリウムメトキシド (0.46g、8.0ミリモル) をゆっくりと加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し次いで減圧下で固体となるまで蒸発した。固体をクロロホルム (25mL) を用いて抽出し、濾過しそして濾液を乾燥 (K₂CO₃) しそして減圧下で蒸発すると、メチルエステル化合物 7b (0.73g、65%) が灰色固体として得られた。

10

20

30

40

50

【0191】

【表20】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 3.98 (s, 3H). ES-MS m/z 281 (MH⁺).

【0192】

化合物7b (0.2 g, 0.71ミリモル) およびアミド化合物6e (84 mg, 0.51ミリモル) をアルゴン中の乾燥THF (5 mL) 中で一緒にしそして氷浴中で冷却し、同時にTHF中の1Mカリウムt-ブトキシド (2.5 mL, 2.5ミリモル) を攪拌しながら5分間で加えた。40分後に、反応物を氷浴中でクエンチし、その間に12N HCl (2 mL, 2.4ミリモル) をゆっくりと加えた。混合物を15分間室温で攪拌し、3N NaOHを加えて僅かに塩基性としそしてEtOAcを用いて抽出した。有機層と一緒にしそして飽和NaHCO₃ および塩水を用いて洗浄し、次いで乾燥(Na₂SO₄) そして減圧下で蒸発すると、粗固体 (0.25 g) が得られた。次いで固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (97:3:0.3; DCM:MeOH:NH₄OH) により精製すると、化合物27 (45 mg, 23%) が黄色フレーク状固体として得られた。化合物27を過剰の希HCl中に溶かし、次いで冷凍および凍結乾燥すると塩酸塩が得られた。 10 20

【0193】

【表21】

¹H NMR

(DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H).

ES-MS m/z 396(MH⁺). 30

【0194】

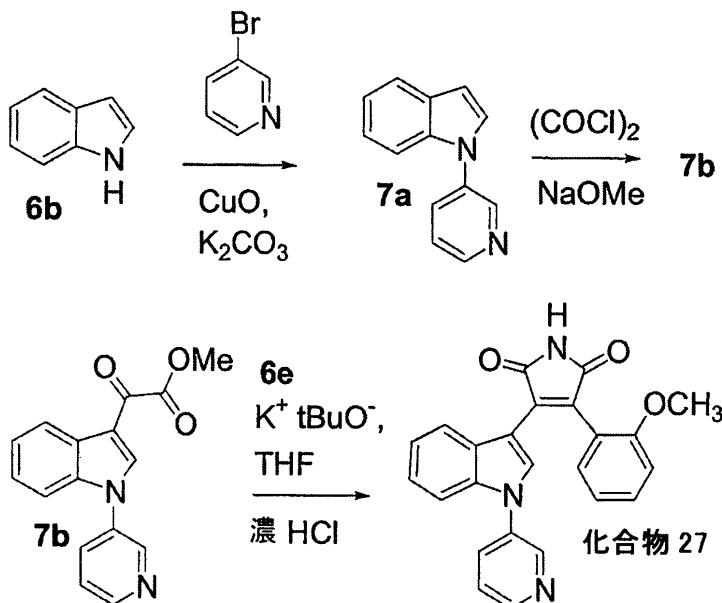
C₂₄H₁₇N₃O₃ · 0.24HCl、0.07H₂Oとしての分析：

理論値：C, 71.11; H, 4.33; Cl, 2.10; N, 10.37
KF, 0.1

実験値：C, 70.98; H, 4.12; Cl, 1.78; N, 10.09
KF, 0.1

【0195】

【化25】



【0196】

実施例7の手順および当該技術分野には公知の適当な試薬および出発物質を用いて、本 20 発明の他の化合物が製造でき、それには下記が含まれるが、それらに限定はされない。

| 化合物 | 名称 | E S - M S (M H ⁺) |
|-----|--|----------------------------------|
| 28 | 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 3 8 2 |
| 29 | 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 3 8 2 |
| 51 | 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (2 , 5 - ジクロロベンゾ [b] チエン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 30 5 3 4 |
| 52 | 3 - [1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - (2 - チエニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 3 7 2 |

実施例8

3 - (1 - ナフタレンイル) - 4 - [1 - (5 - ピリミジニル) - 1 H - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物30) 40
メチルエステル化合物6d (0.2g、0.71ミリモル) およびアミド化合物8a (9.4mg、0.51ミリモル) をアルゴン中で乾燥THF (5mL) 中で一緒にしそして氷浴中で冷却し同時にTHF中の1Mカリウムt-ブトキシド (2.5mL、2.5ミリモル) を攪拌しながら5分間で加えた。40分後に、反応物を氷浴中でクエンチし、その間に12N HCl (2mL、2.4ミリモル) をゆっくりと加えた。混合物を15分間室温で攪拌し、3N NaOHを加えて僅かに塩基性としそしてEtOAc用いて抽出した。有機層を一緒にしそして飽和NaHCO₃ および塩水を用いて洗浄し、次いで乾燥 (Na₂SO₄) および減圧下で蒸発すると、粗固体 (0.25g) が得られた。次いで固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (97:3:0.3; DCM:MeOH:NH₄OH) により精製すると、化合物30 (30mg、15%) が黄色フレーク状固体として得られた。化合物30を過剰の希HCl中に溶かし、次いで冷凍および凍結乾燥すると 50

塩酸塩が得られた。

【0197】

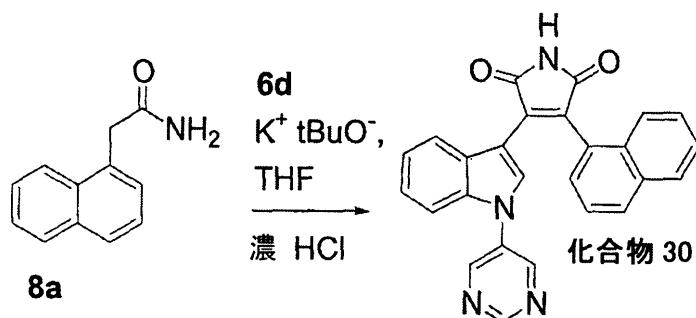
【表22】

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H). ES-MS m/z 417(MH⁺).

10

【0198】

【化26】



20

【0199】

実施例9

3 - [2 - ブロモ - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] フェニル] - 4 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物24)

炭酸カリウム (2.42 g、17.5ミリモル) および3 - ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩 (1.03 g、6.51ミリモル) をD M F (20 mL) 中のフェノール化合物9a (0.92 g、4.34ミリモル) に加えそして油浴中、60で3時間加熱した。混合物を冷却しそしてD C M (75 mL) と水 (25 mL)との間に分配した。D C Mを水を用いて二回、塩水を用いて一回洗浄し、次いで乾燥 (K₂CO₃) そして減圧下で蒸発すると油状化合物9b (1.08 g) が得られた。

30

【0200】

【表23】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.95 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 6.78 (bd d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (bd s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H). ES-MS m/z 297 (MH⁺).

40

【0201】

これをt - ブタノール (30 mL) 中に溶かしそして水酸化カリウム (1.02 g、17.5ミリモル) を加えそして反応物を45分間還流した。反応物を冷却しそして減圧下で蒸発すると、褐色油状の化合物9c (0.35 g) が得られた。E S - M S m / z 315 (MH⁺)。T H F (20 mL) 中のアミド化合物9c の一部分 (350 mg、1.11ミリモル) およびエステル化合物1b (250 mg、1.22ミリモル) を室温で攪拌し、同時に60%NaH (266 mg、6.66ミリモル) を加えた。5時間後に、反応物を12N HCl (4.0 mL、48ミリモル) を用いてクエンチし、10分間攪拌し次いでE Aと飽和炭酸水素ナトリウムとの間に分配した。有機層を炭酸水素ナトリウムを

50

用いて一回、塩水を用いて二回洗浄し、次いで乾燥 (Na_2SO_4) そして減圧下で蒸発すると化合物 24 の粗生成物 (250 mg) が黄色油状物として得られた。生成物を分取 TLC により精製すると、化合物 24 が得られた。

【0202】

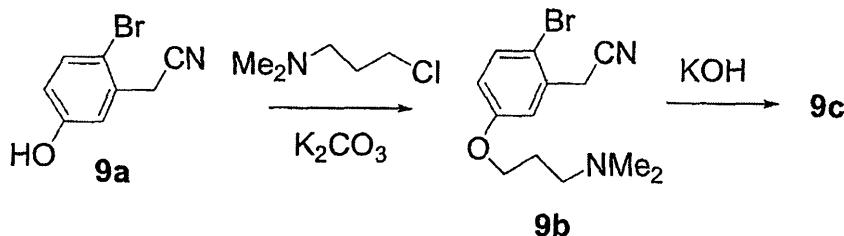
【表24】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.90 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.10 – 7.60 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H); ES-MS m/z 468 (MH^+).

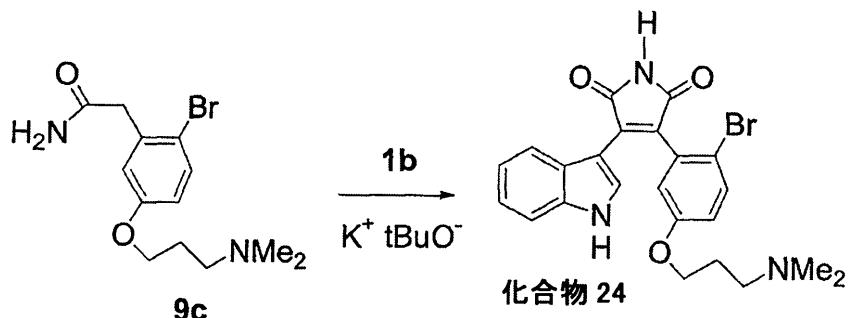
10

【0203】

【化27】



20



30

【0204】

実施例 9 の手順および当該技術分野には公知の適当な試薬および出発物質を用いて、本発明の他の化合物が製造でき、それには下記が含まれるが、それらに限定はされない。

| 化合物 | 名称 | ES-MS (MH^+) |
|-----|--|----------------------------|
| 25 | 3 - [2 - ブロモ - 5 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]フェニル] - 4 - (1 - フェニル - 1H - インドール - 3 - イル) - 1H - ピロール - 2 , 5 , - ジオン | 5 4 4 |

40

実施例 10

3 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - フェニル - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (化合物 53)

インダゾール酸化合物 10a (5.28 g、30ミリモル) をアルゴン中で DCM (120 mL) および DMF (30 mL) 中に溶かした。HOBT (4.45 g、33ミリモル) および DCC (6.51 g、32ミリモル) を加え、そして混合物を室温で 1 時間攪拌した。水酸化アンモニウム (28%、2.7 g、44ミリモル) を 5 分間で加え次いで混合物を室温で 16 時間攪拌した。白色固体を濾別し、DCM (150 mL) を用いて稀釈しそして再度濾過した。DCM 溶液を、5% NaHCO_3 (150 mL) を用いて 4 回抽

50

出した。一緒にした水溶液を塩化ナトリウム(190g)を用いて処理しそして酢酸エチル(6×300mL)を用いて抽出した。有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)そして減圧下で蒸発すると固体(6.25g)となり、これをジエチルエーテル(100mL)と一緒に微粉碎しそして濾過すると化合物10b(3.52g、67%)が白色固体として得られた。化合物10b(5g、28.6ミリモル)をDMF(50mL)中のCs₂CO₃(12.11g、37ミリモル)の存在下でシリル保護した3-ブロモ-1-プロパノール化合物10c(8.33g、32.9ミリモル)と、68、3時間で一緒にした。混合物を室温に冷却し、水を加え次いで混合物をEtOAcを用いて数回抽出した。有機層を一緒にし、塩水を用いて洗浄し、次いで乾燥(Na₂SO₄)そして減圧下で蒸発すると油状物となった。油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(95:5:0.5; DCM:MeOH:NH₄OH)により精製すると、アミド化合物10d(9.9g、100%)が得られた。

10

20

【0205】

【化25】

(9.9g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.53 (bd s, 1H), 5.44 (bd s, 1H), 4.44 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.73 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.01 (s, 6H). ES-MS m/z 348 (MH⁺).

【0206】

メチルエステル化合物10e(0.1g、0.62ミリモル)およびアミド化合物10d(0.15g、0.44ミリモル)をアルゴン中で乾燥THF(3mL)中と一緒にし、そして氷浴中で冷却し、同時にTHF中の1Mカリウムt-ブトキシド(22mL、2.2ミリモル)を混合物を攪拌しながら15分間で加えた。40分後に、反応物を氷浴中でクエンチし同時に12N HCl(2mL)をゆっくりと加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、3N NaOHを加えて僅かに塩基性とし、そしてEtOAcを用いて抽出した。有機層を一緒にしそして飽和NaHCO₃および塩水を用いて洗浄し、次いで乾燥(Na₂SO₄)そして減圧下で蒸発すると粗固体が得られた。固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー(95:5:0.5; DCM:MeOH:NH₄OH)により精製すると、化合物53(60mg、40%)が橙色固体として得られた。

30

【0207】

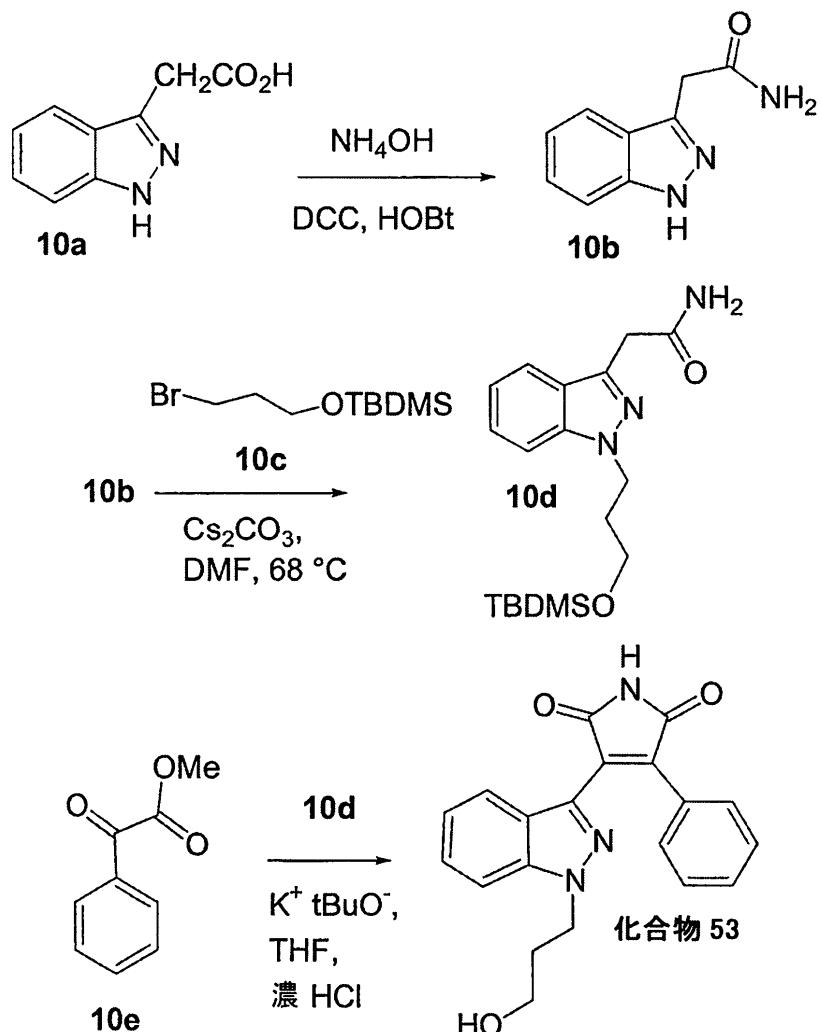
【表26】

¹H NMR (DMSO) δ 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.07 (m, 1H), 4.59 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 1.95 (m, 2H). ES-MS m/z 348 (MH⁺)

40

【0208】

【化 2 8】



[0 2 0 9]

実施例 10 の手順および当該技術分野には公知の適当な試薬および出発物質を用いて、本発明の他の化合物が製造でき、それには下記が含まれるが、それらに限定はされない。

| 化合物 | 名称 | E S - M S (M H ⁺) |
|-----|---|----------------------------------|
| 5 4 | 3 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン | 3 7 8 |

案 例 1 1

5 - { 5 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] - インドール - 1 - イル } - ニコチン酸 (化合物 56)

5 - { 5 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 -イル] - インドール - 1 -イル } - ニコチニン酸メチルエヌテル (化合物 57)

5 - クロロインドール 1.1 a (2 . 0 0 g 、 1 3 . 2 ミリモル) およびメチル - 5 - ブロモニコチナート 1.1 b (2 . 8 5 g 、 1 3 . 2 ミリモル) を D M F (8 mL) 中に溶かしそして炭酸カリウム (1 . 8 2 g 、 1 3 . 2 ミリモル) および C u O (8 7 . 4 mg 、

1.1ミリモル)を中に加えそして反応物を窒素中で16時間還流した。反応物を室温まで冷却しそして酢酸エチル(100mL)と水(100mL)との間に分配した。有機層を水(33mL)で三回、塩水(33mL)で二回洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)そして減圧下で蒸発すると褐色固体となった。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH:AcOH 50:50:0.5)を用いて精製すると褐色固体が得られた。固体をDCM中に溶かしそして濾過した。濾液を濃縮しそして乾燥すると11c(1.74g、48%)が得られた。

【0210】

【表27】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.1 Hz, 1H). ES-MS m/z 271 (M⁺).

10

【0211】

ジクロロメタン:メタノール(6:1, 20mL)中の化合物11c(1.00g、3.7ミリモル)の懸濁液を攪拌しそして氷浴中で冷却し、同時にヘキサン中のTMSCHN₂の2.0M溶液5.5mLを滴下して10分間で加えた。混合物を室温まで加温しそして室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発しそしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン、30:70)を用いて精製すると11dが得られた(0.48g、45%)。

20

【0212】

【表28】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (t, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). ES-MS m/z 287 (MH⁺).

30

【0213】

ジクロロメタン(3mL)中の化合物11d(0.21g、0.74ミリモル)の溶液を氷浴冷却を用いて塩化オキサリル(97mg、0.76ミリモル)で処理し次いで室温で一晩攪拌した。追加の塩化オキサリル(97mg、0.76ミリモル)を加えそして反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を30で5時間加熱し次いで-65に冷却しそしてメタノール(3mL)中のナトリウムメトキシド(81mg、1.5ミリモル)をゆっくりと加え、そして反応物を放置して室温まで上昇させた。反応混合物を減圧下で蒸発しそしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン、40:60)を用いて精製すると11eが得られた(120mg、44%)。

40

【0214】

【表29】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.48 (t, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H). ES-MS m/z 373 (MH⁺).

50

【0215】

エステル11e (480mg、1.3ミリモル) およびアミド11f (150mg、0.91ミリモル) を窒素中の乾燥THF (7mL) 中で一緒にしそして0に冷却し、THF中の1Mカリウムt-ブトキシド (3.6mL、3.6ミリモル) を攪拌しながら次の10分間で加えた。反応物を室温まで加温しそして室温で3時間攪拌した。反応混合物を0に冷却し、濃HCl (4.5mL) を用いてクエンチしそして室温まで加温しそして1時間攪拌した。有機溶液を酢酸エチル (200mL) を用いて稀釈しそして水 (10mL) を用いて洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) しそして減圧下で蒸発した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH:NH₄OH 99:1:2、次いでDCM:MeOH:NH₄OH 99:10:0.5) を用いて精製すると化合物57 (108mg、24%) および56 (280mg、65%) が得られた。化合物56に対して：

【0216】

【表30】

¹H

NMR (DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 7.49-7.19 (m, 7H), 7.04 (t, 2H), 3.30 (s, 3H). ES-MS m/z 474 (MH⁺).

【0217】

化合物57に対して：

20

【0218】

【表31】

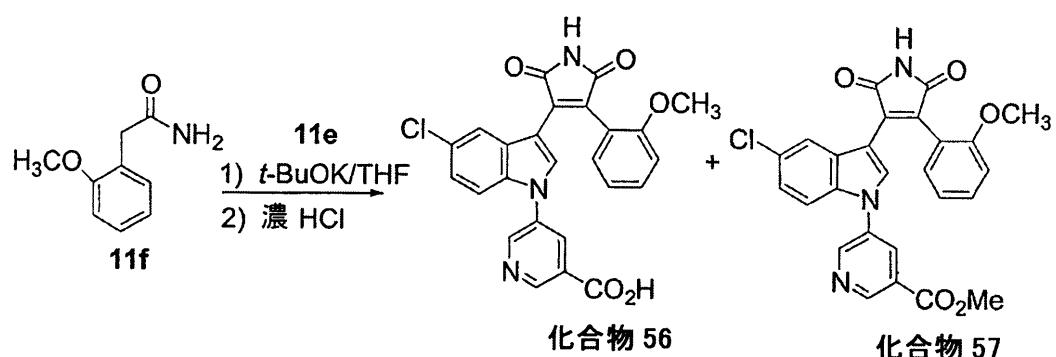
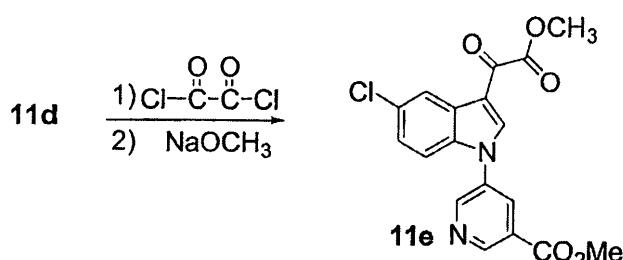
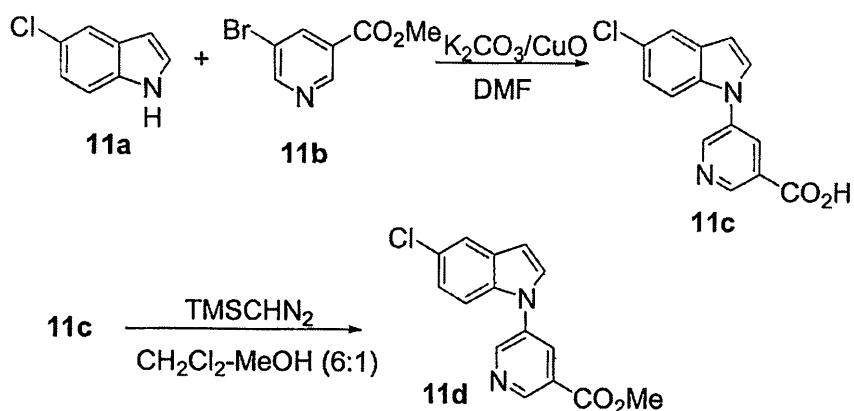
¹H

NMR (CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.03 (s, 3H). ES-MS m/z 488 (MH⁺).

【0219】

30

【化29】



【0220】

実施例12

5-[5-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-インドール-1-イル]-ニコチンアミド(化合物58)

DCM(2mL)およびDMF(0.5mL)中の化合物56(80mg、0.17ミリモル)の攪拌溶液に、HOBT(25.7mg、0.19ミリモル)およびDCC(37mg、0.18ミリモル)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで28%NH₃水溶液(15mg、0.36ミリモル)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過しそして濾過した固体をDCM(2mL)を用いて洗浄した。濾液を酢酸エチル(6mL)を用いて稀釈し、NaHCO₃(2mL)を用いて二回洗浄し、乾燥(Na₂SO)しそして減圧下で蒸発した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH:NH₄OH;93:5:2)により精製すると化合物58(36.7mg、46%)が得られた。化合物58をメタノール中に溶かしそして1N HCl/CH₃CN(2:1)を用いて処理しそして凍結乾燥するとHCl塩が得られた。

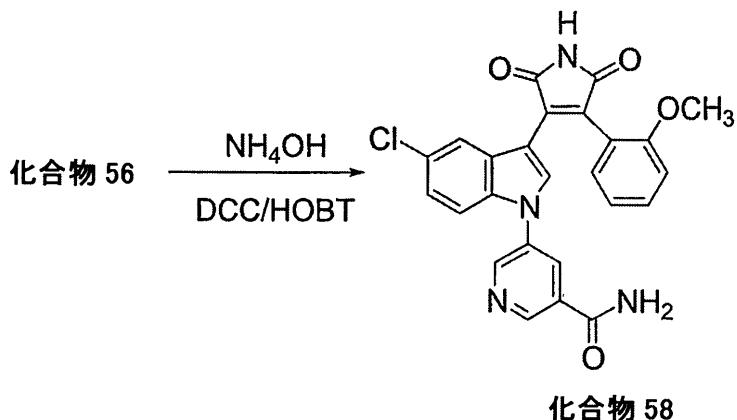
【0221】

【表32】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J=12.0, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.34-7.01 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 3.34 (s, 3H). ES-MS m/z 473 (MH⁺).

【0222】

【化30】



10

20

30

【0223】

実施例13

経口組成物の特定の例として、化合物26の100mgを十分微細に粉碎したラクトースを用いて製剤して、サイズ0のハードゲルカプセルを充填するための全量580~590mgを得た。

生物学的実験例

キナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害（具体的には、プロテインキナーゼCおよびグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択されるキナーゼ、さらに具体的には、プロテインキナーゼC、プロテインキナーゼC-II、プロテインキナーゼCまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3より選択されるキナーゼ）を治療するための化合物の有用性を下記の手順を用いて決定した。

実施例1

プロテインキナーゼC ヒストンに基づくアッセイ

基質としてヒストンIIを用いてPKC選択性に関し化合物を評価した。PKCアイソフォーム、-IIまたはを、20mMHEPES, (pH7.4)、940μM CaCl₂、10mMMgCl₂、1mM EGTA、100μg/mLホスファチジルセリン、20μg/mlジアシルグリセロール、30μM ATP、1μCi (3³P)ATPおよび200μg/mlヒストンIIを含む反応混合物に加えた。反応物を10分間、30℃でインキュベーションした。反応をTCA滴下により終結させそしてワットマン(Whatman)P81フィルター上にスポットした。フィルターを75mMリン酸を用いて洗浄しそして放射能を液体シンチレーションカウントにより定量した。

【0224】

表1は、本発明の代表的な化合物について、IC₅₀値(μM)としてのヒストンに基づくアッセイでの生物学的活性を示す。

【0225】

40

【表33】

表1
PKC活性(IC_{50} μ M、ヒストンに基づくアッセイ)

| 化合物 | β II | α | γ | |
|-----|---------------|----------------|----------------|----|
| 7 | 68%@1 μ M | 39%@10 μ M | 54%@10 μ M | |
| 9 | 40%@1 μ M | 27%@10 μ M | 15%@10 μ M | |
| 21 | 0.051 | 0.117 | 0.477 | 10 |
| 26 | 0.607 | 2.07 | 29%@10 μ M | |
| 27 | 0.527 | 66%@10 μ M | --- | |
| 31 | 0.081 | 0.083 | --- | |
| 55 | 0.107 | 0.412 | 0.282 | |
| 56 | 0.042 | 0.592 | 0.832 | |
| 58 | 0.032 | 0.816 | 1.272 | |

本表中のデータを得るために使用したアッセイは、約±30%以内の誤差範囲を有する。

20

【0226】

実施例2

グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3アッセイ

組換えウサギGSK-3を阻害する能力に関して、下記のプロトコールを用いて化合物を試験した。50 mMトリス-HCl(pH 8.0)、10 mM MgCl₂、0.1%BSA、1 mM DTTおよび100 μ Mバナジン酸ナトリウム中のプロテインホスファターゼ阻害剤-2(PP1-2)(カルバイオケム(Calbiochem)(45ng)、ウサギGSK-3(ニュー・イングランド・バイオラブズ(New England Biolabs)(0.75単位)および³P-ATP(1 μ Ci)を含む反応混合物に供試化合物を加えた。混合物を90分間、30℃で反応させてPP1-2タンパク質をリン酸化し、次いで反応物内のタンパク質を10%TCAを用いて沈降させた。沈降したタンパク質をフィルターブレート(マルチスクリーン-DV/ミリポア(Multi screen-DV/Millipore))上に捕集し、次いでそれを洗浄した。最後に、トップカウント(Top Count)シンチレーションカウンター(パッカード(Packard))を用いて放射能を定量した。GSK-3阻害性化合物はリン酸化がより低いPP1-2、従って沈降タンパク質中でより低い放射性シグナルをもたらした。GSK-3の阻害剤として公知のスタウロスボリンまたはヴァルプロエートをスクリーニングの陽性対照として使用した。

30

40

【0227】

表2は、本発明の代表的化合物に対する IC_{50} 値(μ M)としてのGSK-3アッセイにおける生物学的活性を示す。

【0228】

【表34】

表2
GSK-3 β アッセイ活性 (IC₅₀ μ M)

| 化合物 | GSK-3 β | 化合物 | GSK-3 β |
|-----------|---------------|-----------|---------------|
| 2 | 72%@200nM | | |
| 7 | 0.390 | 27 | 0.026 |
| 8 | 0.039 | 28 | 0.068 |
| 9 | 0.027 | 29 | 0.096 |
| 12 | 64%@200nM | 41 | 81%@200nM |
| 22 | 62%@200nM | 46 | 45%@200nM |
| 23 | 67%@200nM | 55 | 0.025 |
| 25 | 0.110 | 56 | 0.051 |
| 26 | 0.008 | 57 | 0.040 |
| | | 58 | 0.018 |

10

20

30

【0229】

上記よりの結果は、本発明の化合物が、キナーゼまたは二重キナーゼ媒介障害の治療または軽減において有用であることを期待されることを示す。

【0230】

上記の明細書は、説明のための実施例を伴って本発明の原理を教示するが、本発明の実施は、別記の特許請求範囲およびそれらの等価物の範囲内に入るすべての通常の変形、適合化および/または変更を包含すると理解されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/17518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/404 A61K31/416 A61P29/00 A61P37/02 C07D403/04

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 A61K A61P C07D

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | US 5 057 614 A (DAVIS PETER D ET AL) 15 October 1991 (1991-10-15) cited in the application column 4, line 10 -column 5, line 65; claims 1,10; examples 4,5,40,86,87 | 1-58 |
| X | DAVIS P D ET AL: "INHIBITORS OF PROTEIN KINASE C 1, 2,3-BISARYLMALEIMIDES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 35, no. 1, 1992, pages 177-184, XP000910195 ISSN: 0022-2623 page 179, right-hand column -page 181, left-hand column; examples 19-26; table 3 | 1-58 -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw 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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

19 January 2004

16.02.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/US 03/17518

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 02 38561 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;ALBERT RAINER (CH); NOVARTIS AG (CH)) 16 May 2002 (2002-05-16) claims; table 7 | 1-58 |
| A | WO 91 13071 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 5 September 1991 (1991-09-05) claim 1; examples 69,70. | 1-58 |
| X | ZHU G ET AL: "Synthesis of Quinolinyl/Isoquinolinyl(a)pyrrolo(3,4-c)Carbazoles as Cyclin D1/CDK4 Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 13, 1 April 2003 (2003-04-01), pages 1231-1235, XP002255246 ISSN: 0960-894X examples 2A,-,2R | 1-58 |
| P,A | WO 02 46183 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 13 June 2002 (2002-06-13) claims; examples | 1-58 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/17518

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 36-58 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 A7518

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-30(part),31-33,34(part)-58

indole derivatives wherein X = carbon

2. Claims: 1-30(part),34(part)-58

indazole derivatives wherein X = nitrogen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/17518

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|---|--|
| US 5057614 | A 15-10-1991 | AT 88704 T AU 623630 B2 AU 2965889 A CA 1320194 C CZ 8900752 A3 DE 58904168 D1 DK 55889 A EP 0328026 A1 ES 2054890 T3 FI 890652 A ,B, HU 49348 A2 IE 63489 B1 IL 89167 A JP 1233281 A JP 1994298 C JP 7030071 B MC 2010 A MX 14871 A NO 890568 A ,B, NZ 227850 A PH 25185 A PT 89661 A ,B SK 75289 A3 SU 1799382 A3 YU 28489 A1 ZA 8900865 A | 15-05-1993 21-05-1992 10-08-1989 13-07-1993 13-12-1995 03-06-1993 11-08-1989 16-08-1994 11-08-1989 28-09-1989 03-05-1995 27-02-1994 19-09-1989 22-11-1995 05-04-1995 16-02-1990 01-09-1993 11-08-1989 26-11-1991 27-03-1991 04-10-1989 06-05-1998 28-02-1993 30-06-1991 25-10-1989 |
| WO 0238561 | A 16-05-2002 | AU 2181002 A CA 2428133 A1 WO 0238561 A1 EP 1337527 A1 NO 20032034 A SK 5462003 A3 US 2003069424 A1 | 21-05-2002 16-05-2002 16-05-2002 27-08-2003 04-07-2003 04-11-2003 10-04-2003 |
| WO 9113071 | A 05-09-1991 | DE 4005969 A1 AU 7301191 A WO 9113071 A1 | 29-08-1991 18-09-1991 05-09-1991 |
| WO 0246183 | A 13-06-2002 | AU 3072702 A CA 2431166 A1 EP 1362047 A2 NO 20032625 A WO 0246183 A2 US 2003055097 A1 | 18-06-2002 13-06-2002 19-11-2003 05-08-2003 13-06-2002 20-03-2003 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------------|------------|
| A 6 1 K 31/5377 | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 K 45/00 | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 3/10 | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 7/02 | A 6 1 P 7/02 | |
| A 6 1 P 9/00 | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 9/04 | A 6 1 P 9/04 | |
| A 6 1 P 9/10 | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 9/12 | A 6 1 P 9/10 101 | |
| A 6 1 P 11/06 | A 6 1 P 9/12 | |
| A 6 1 P 13/12 | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 17/00 | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P 17/06 | A 6 1 P 17/00 | |
| A 6 1 P 17/14 | A 6 1 P 17/06 | |
| A 6 1 P 25/00 | A 6 1 P 17/14 | |
| A 6 1 P 25/02 | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 25/04 | A 6 1 P 25/02 | |
| A 6 1 P 25/18 | A 6 1 P 25/04 | |
| A 6 1 P 25/24 | A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 P 25/28 | A 6 1 P 25/24 | |
| A 6 1 P 27/02 | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 29/00 | A 6 1 P 27/02 | |
| A 6 1 P 35/00 | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 37/00 | A 6 1 P 29/00 101 | |
| A 6 1 P 37/06 | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 37/00 | |
| C 0 7 D 403/04 | A 6 1 P 37/06 | |
| C 0 7 D 403/14 | A 6 1 P 43/00 111 | |
| C 0 7 D 409/14 | C 0 7 D 403/04 C S P | |
| | C 0 7 D 403/14 | |
| | C 0 7 D 409/14 | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,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,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マリアノフ, ブルース・イー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 18922 フォレストグローブ・デボンシャードライブ 4029

(72)発明者 マコムゼイ, デイビッド・エフ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 18974 ウォーミンスター・ビクトリアロード 1125

(72)発明者 ホワイト, キンバリー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19454 ノースウェールズ・ブルーリボンドライブ 120

(72)発明者 イエ, ホング

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19446 ランスデイル・カンタベリーレーン 124

(72)発明者 ヘツカー, レオナード

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19438 ハーリーズビル・タングルウッドウェイ 212

(72)発明者 コンウェイ , ブルース・アール

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 18901 ドイルスタウン・エフロスサークル 3302

(72)発明者 デマレスト , キース

アメリカ合衆国ニュージャージイ州 08822 フレミントン・ニューエルロード 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 CC06 CC22 CC29 CC92 CC94

DD04 EE01

4C084 AA18 MA02 NA05 NA14 ZA06 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18 ZA33
ZA36 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA81 ZA89 ZA92 ZB07 ZB08
ZB11 ZB15 ZB26 ZC35

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17 BC37 BC42 BC78 GA04 GA07
GA08 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA06 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18
ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA81 ZA89 ZA92 ZB07
ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZC35