

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4505449号
(P4505449)

(45) 発行日 平成22年7月21日 (2010. 7. 21)

(24) 登録日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 251/40 (2006. 01)

C O 7 C 251/40 C S P

C O 7 C 249/08 (2006. 01)

C O 7 C 249/08

C O 7 F 9/09 (2006. 01)

C O 7 F 9/09 U

C O 7 D 333/16 (2006. 01)

C O 7 D 333/16

C O 7 D 307/42 (2006. 01)

C O 7 D 307/42

請求項の数 8 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-503494 (P2006-503494)
 (86) (22) 出願日 平成16年2月11日 (2004. 2. 11)
 (65) 公表番号 特表2006-517591 (P2006-517591A)
 (43) 公表日 平成18年7月27日 (2006. 7. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/004006
 (87) 国際公開番号 W02004/071442
 (87) 国際公開日 平成16年8月26日 (2004. 8. 26)
 審査請求日 平成18年11月10日 (2006. 11. 10)
 (31) 優先権主張番号 60/446, 648
 (32) 優先日 平成15年2月11日 (2003. 2. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/464, 809
 (32) 優先日 平成15年4月21日 (2003. 4. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503261524
 アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
 I R M, L L C
 英国領バーミューダ、エイチエム・エルエックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・ボックス・エイチエム2899、フロント・ストリート131番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二

最終頁に続く

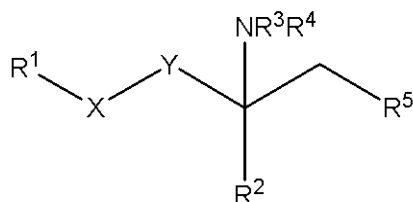
(54) 【発明の名称】 新規二環式化合物および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

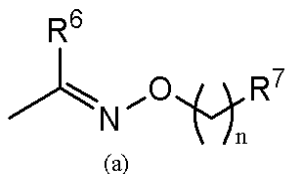


I

〔式中、

Y は - C H ₂ C H ₂ - または - C H (O H) C H ₂ - であり ;X は所望によりハロ、C ₁ - ₁₀ アルキルおよびハロ - 置換 C ₁ - ₆ アルキルからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されているアリーレンまたは C ₅ - ₆ ヘテロアリーレンであり ;R ¹ は式 (a) :

【化 2】



(式中、

n は 0、1、2、3、4 または 5 であり；

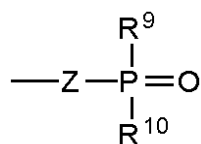
R⁶ は C₁ - 10 アルキルまたはハロ - 置換 - C₁ - 10 アルキルであり；

R⁷ は所望によりアリール、C₅ - 6 ヘテロアリールまたは C₃ - 8 シクロアルキルで置換されているアリールまたは C₅ - 6 ヘテロアリールであり、ここで R⁷ の任意のアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基は所望によりハロゲン、C₁ - 10 アルキル、C₁ - 10 アルコキシ、ハロ - 置換 - C₁ - 10 アルキルおよびハロ - 置換 - C₁ - 10 アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個までの置換基で置換されていてよく、ここでアリールは 6 個から 10 個までの環炭素原子を含む単環式または縮合二環式芳香環である)

の基であり；

R² は所望により末端 C 原子上を OH で置換されている C₁ - 4 アルキルまたは式 (g)：

【化 3】



(式中、

Z は O、S、(CH₂)₁ - 2、CF₂ または NR¹¹ であり、R¹¹ は H、(C₁ - 4) アルキルまたはハロ置換 (C₁ - 4) アルキルであり；そして R⁹ および R¹⁰ は OH または (C₁ - 4) アルコキシである)

の基であり；

R³ および R⁴ は独立して H または C₁ - 4 アルキルであり；そして R⁵ は - OH または上記で定義の式 (g) の基である。]

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

Y が - CH₂ - CH₂ - である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X がチオフェニレンまたはフェニレンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R⁶ が C₁ - 6 アルキルであり、R⁷ が所望によりチオフェニル、フラニル、ピリジニル、フェニルまたはシクロヘキシルで置換されているチオフェニル、フラニル、ピリジニルまたはフェニルであり、ここで R⁷ の任意のチオフェニル、フラニル、ピリジニル、フェニルまたはシクロヘキシルは所望によりハロゲン、ハロ - 置換 - C₁ - 10 アルキルおよびハロ - 置換 - C₁ - 10 アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されていてよい、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

治療的有効量の請求項 1 記載の化合物を、薬学的に許容される賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 6】

活性成分として、請求項 1 記載の化合物を含む、動物における、EDG / S1P レセプ

10

20

30

40

50

ター介在シグナル伝達の改変により、疾患の病状および／または総体的症状を予防、阻害または軽減できるものである疾患の処置用薬剤。

【請求項 7】

活性成分として、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、リンパ球により介在される障害または疾患の予防または処置用、急性もしくは慢性移植拒絶反応または T 細胞介在炎症性もしくは自己免疫疾患の予防または処置用、制御されていない血管形成の阻害または調節用、または新血管形成工程により介在されるまたは制御されていない血管形成が関連する疾患の予防または処置用薬剤。

【請求項 8】

動物における EDG / S1P レセプター介在シグナル伝達の改変が該疾患の病状および／または総体的症状に関連しているものである疾患の処置用薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、米国仮出願第 60 / 446,648 号(2003 年 2 月 11 日出願)、第 60 / 464,809 号(2003 年 4 月 21 日出願)および第 60 / 472,012 号(2003 年 5 月 19 日出願)の優先権を主張している。これらの出願の完全な記載を、その全体を引用し、かつ、すべての目的で包含させる。

【0002】

背景技術

技術分野

本発明は、リンパ球相互作用により介在される疾患または障害、特に EDG / S1P レセプター介在シグナル伝達が関連する疾患の処置または予防に有用な、二環式化合物の新規クラスを提供する。

【0003】

背景

EDG レセプターは、密接に関連する、脂質活性化 G - タンパク質結合レセプターのファミリーに属する。EDG - 1、EDG - 3、EDG - 5、EDG - 6、および EDG - 8 (各々 S1P1、S1P3、S1P2、S1P4、および S1P5 と呼ばれる)は、スフィンゴシン - 1 - ホスフェート(S1P)に特異的なレセプターとして同定されている。EDG2、EDG4、および EDG7 (各々 LPA1、LPA2、および LPA3 と呼ばれる)は、リソホスファチジン酸(LPA)に特異的なレセプターである。本 S1P レセプターアイソタイプの中で、EDG - 1、EDG - 3 および EDG - 5 は種々の組織で広範囲に発現され、一方、EDG - 6 の発現は主にリンパ系組織および血小板限定されており、EDG - 8 は中枢神経系に限定されている。EDG レセプターはシグナル伝達を担い、細胞発育、増殖、維持、移動、分化、可塑性およびアポトーシスが含まれる細胞プロセスに重要な役割を演じると考えられている。ある EDG レセプターは、リンパ球相互作用により介在される疾患、例えば、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症性疾患、感染症および癌と関連している。EDG レセプター活性の変化は、これらの疾患の病状および／または総体的症状に関与する。したがって、それ自体 EDG レセプターの活性を変える分子は、このような疾患の処置における治療剤として有用である。

【0004】

発明の開示

本発明は、式 I :

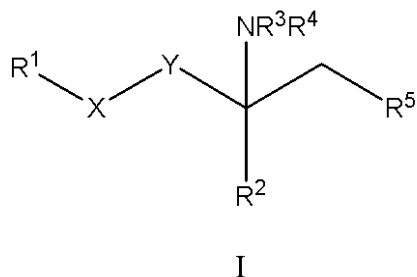
10

20

30

40

【化 1】



10

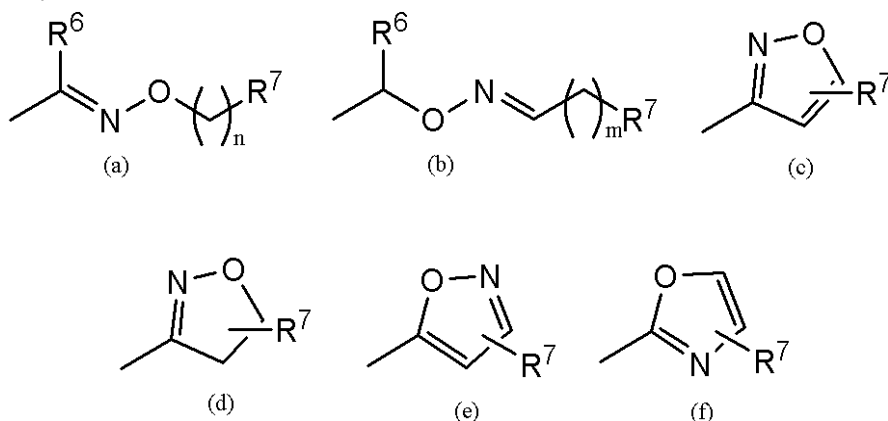
〔式中、

Y は -CH₂CH₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH(OH)CH₂-、-C(O)CH₂-、-CH₂C(O)-、-CH=CH- または 1,2-シクロプロピレンであり；

X は所望により、ハロ、C₁-₁₀アルキルおよびハロ-置換 C₁-₆アルキルからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されているアリーレンまたは C₅-₆ヘテロアリーレンであり；

R¹ は、式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)または(f)：

【化 2】



20

(式中、

n は 0、1、2、3、4 または 5 であり；

m は 0、1 または 2 であり；

R⁶ は C₁-₁₀アルキル、シクロアルキル、C₁-₁₀アルコキシ、C₂-₁₀アルケニル、C₂-₁₀アルキニル、C₁-₁₀アルキルチオ、C₁-₁₀アルキルスルホニル、C₁-₁₀アルキルスルフィニルまたはハロ-置換-C₁-₁₀アルキルであり；これらのいずれの場合も該基の任意の脂肪族部分は直鎖または分枝鎖であってよく、かつ、所望により 3 個までのヒドロキシ、シクロアルキルまたは C₁-₄アルコキシ基で置換されてよく、かつ、所望により 2 重もしくは 3 重結合または 1 個以上の C(O)、NR^{1,2}、S、S(O)、S(O)₂ もしくは O 基により中断されており、

R⁷ は、所望により、アリール、C₅-₆ヘテロアリールまたは C₃-₈シクロアルキルで置換されているアリールまたは C₅-₆ヘテロアリールであり、ここで、R⁷の任意のアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基は、所望により、ハロゲン、C₁-₁₀アルキル、C₁-₁₀アルコキシ、ハロ-置換-C₁-₁₀アルキルおよびハロ-置換-C₁-₁₀アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個までの置換基で置換されていいてよい)

40

の基であり；

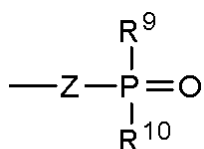
【0005】

R² は水素；所望により 1 個以上のハロゲンで置換されている C₁-₄アルキル；所望によりハロゲンで置換されている C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、またはシクロアルキル；または所望により末端 C 原子上を OH で置換されている C₁-₄アルキルまた

50

は式 (g) :

【化 3】



(g)

(式中、

Z は O、S、 $(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 CF_2 または NR^{11} であり、 R^{11} は H、 (C_{1-4}) アルキルまたはハロ置換 (C_{1-4}) アルキルであり；そして R^9 および R^{10} 、独立して、H、OH、 (C_{1-4}) アルキル(所望により 1 個から 3 個のハロ基で置換されている)、または (C_{1-4}) アルコキシである。

ただし、 R^9 および R^{10} は両方とも水素ではない)

の基であり；

R^3 および R^4 は、独立して、H または C_{1-4} アルキル(所望によりハロゲンまたはアシルで置換されている)；そして

R^5 は -OH、-O アシル、-NH アシル、または上記で定義の式 (g) の基である。]

の化合物、およびそれらの N - オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護されている誘導体、個々の異性体および異性体混合物；およびこのような化合物の薬学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)に関する。

【0006】

本発明の第 2 の局面は、式 I の化合物またはそれらの N - オキシド誘導体、個々の異性体または異性体の混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を、1 種またはそれ以上の適当な賦形剤と共に含む、医薬組成物である。

【0007】

本発明の第 3 の局面は、式 I の化合物またはそれらの N - オキシド誘導体、個々の異性体または異性体の混合物；またはそれらの薬学的に許容される塩の治療的有効量を動物に投与することを含む、動物における、EDG / S1P レセプター介在シグナル伝達の改変により、該疾患の病状および / または総体的症状を予防、阻害または軽減できるものである疾患の処置法である。

【0008】

本発明の第 4 の局面は、必要とする対象における制御されていない血管形成、例えば EDG - 1 / S1P - 1 介在血管形成を阻害または調節する方法であり、治療的有効量の式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を該対象に投与することを含む、方法である。

【0009】

本発明の第 5 の局面は、必要とする対象における新血管形成工程により介在されるまたは制御されていない血管形成が関連する疾患を予防または処置する方法であり、治療的有効量の式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を該対象に投与することを含む、方法である。

【0010】

本発明の第 6 の局面は、動物における EDG / S1P レセプター介在シグナル伝達の改変が該疾患の病状および / または総体的症状に関連しているものである疾患の処置用薬剤の製造における、式 I の化合物の使用である。

【0011】

本発明の第 7 の局面は、式 I の化合物およびそれらの N - オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護されている誘導体、個々の異性体および異性体混合物；およびそれらの薬学的に許容される塩の製造法である。

【0012】

10

20

30

40

50

好ましい態様の記載

本発明は、リンパ球相互作用により介在される疾患または障害の処置および/または予防に有用な化合物を提供する。また提供されるのは、このような疾患または障害の処置法である。

【0013】

定義

本明細書においては、別に定義されていない限り：

“アシル”は、基 $R-CO-$ (ここで、 R は $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロプロピル、フェニルまたはフェニル $C_1 - 4$ アルキルである) を意味する。

【0014】

基としてのまたは他の基、例えばハロ - 置換 - アルキル、アルコキシ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルホニルおよびアルキルスルフィニルの構成要素としての“アルキル”は、直鎖または分枝鎖であり得る。基または他の基の構成要素としての“アルケニル”は、1個またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有し、直鎖または分枝鎖のいずれかであってよい。すべての二重結合は *cis* - または *trans* - 立体配置であり得る。好ましいアルケニル基はビニルである。基または他の基もしくは化合物の構成要素としての“アルキニル”は、少なくとも1個の $C \equiv C$ 三重結合を有し、1個またはそれ以上の $C = C$ 二重結合を含んでよく、可能である限り、直鎖または分枝鎖のいずれかであってよい。好ましいアルキニル基はプロパルギルである。また、単独のまたは他の基の構成要素としてのシクロアルキル基は、3から8個の炭素原子、好ましくは3から6個の炭素原子を含み得る。

【0015】

“アリール”は、6から10個の環炭素原子を含む、単環式または縮合二環式芳香環を意味する。例えば、アリールはフェニルまたはナフチル、好ましくはフェニルである。“アリーレン”は、アリール基由来の2価ラジカルを意味する。例えば、本明細書で使用するアリーレンは、フェニレンまたはナフチレン、好ましくはフェニレン、より好ましくは1,4 - フェニレンであり得る。

【0016】

“ハロ”または“ハロゲン”は、 F 、 Cl 、 Br または I 、好ましくは F または Cl を意味する。ハロ - 置換アルキル基および化合物は、部分的にハロゲン化されているか、または過ハロゲン化されており、複数ハロゲン化の場合、ハロゲン置換基は同一または異なってよい。好ましい過ハロゲン化アルキル基は例えばトリフルオロメチルである。

【0017】

“ヘテロアリール”は、特記しない限り、示される環炭素原子の1個またはそれ以上が、 N 、 O または S から選択されるヘテロ原子部分で置換され、かつ、各々の環が5から6個の環原子を含む、本明細書で定義した通りのアリールを意味する。例えば、本明細書で使用するヘテロアリールは、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾ[1,3]ジオキサゾリル、好ましくはチオフェニル、フラニルまたはピリジニルを含む。“ヘテロアリーレン”は、環集合体が2価ラジカルを含む、本明細書で定義した通りのヘテロアリールを意味する。

【0018】

本明細書で使用する範囲で、EDG - 1 選択的化合物(試薬またはモジュレーター)は、(i) EDG - 1 に、EDG - 3 によりもかつ EDG - 5、EDG - 6、および EDG - 8 の1個またはそれ以上によりも選択的であるか；または(ii) EDG - 1 および EDG - 3 に、EDG - 5、EDG - 6、および EDG - 8 の1個またはそれ以上によりも選択的である。本明細書で使用する範囲で、1種のEDGレセプター(“選択的レセプター”)への他のEDGレセプター(“非選択的レセプター”)を超える選択性は、該化合物が、選択的EDGレセプター(例えば、EDG - 1)が介在する活性の誘導において、非選択的SP - 特異的EDGレセプターに対するよりも、より高い効果を有することを意味する。GTP - S 結合アッセイ(下記実施例に記載の通り)で測定したとき、EDG - 1 選択的化合

10

20

30

40

50

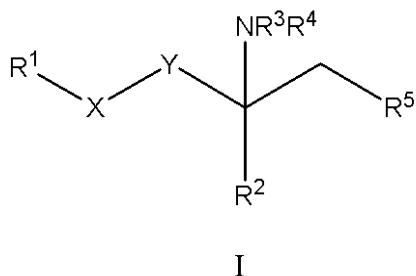
物は典型的に、選択的レセプター(EDG - 1、またはある態様においてEDG - 1およびEDG - 3の両方)に対して、非選択的レセプター(例えば、EDG - 5、EDG - 6、およびEDG - 8の1個またはそれ以上)に対するEC₅₀(最大応答の50%をもたらす有効濃度)よりも、少なくとも5、10、25、50、100、500、または1000倍低いEC₅₀を有する。

【0019】

発明の詳細な説明

本発明は、リンパ球相互作用により介在される疾患または障害の処置または予防に有用な化合物を提供する。ある態様において、これらの化合物は、式I：

【化4】



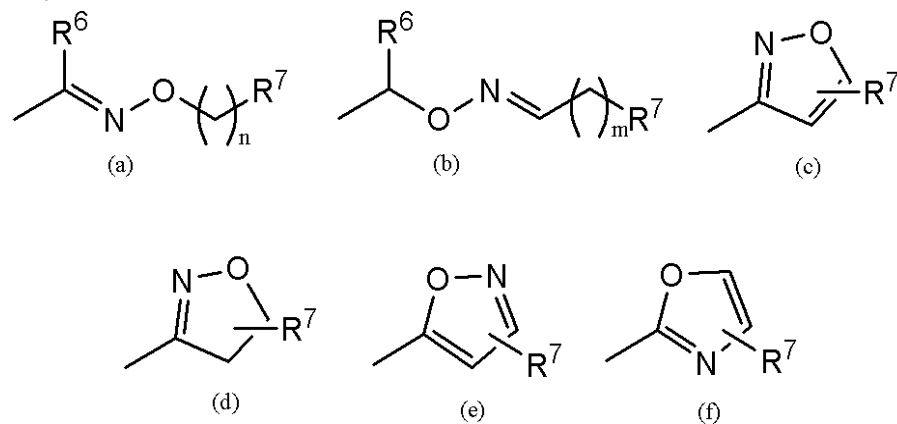
〔式中、

Yは -CH₂CH₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH(OH)CH₂-、-C(O)CH₂-、-CH₂C(O)-、-CH=CH-；または1,2-シクロプロピレンであり；

Xは所望により、ハロ、C₁-₁₀アルキルおよびハロ-置換C₁-₆アルキルからなる群から選択される1個から3個の置換基で置換されているアリーレンまたはC₅-₆ヘテロアリーレンであり；

R¹は、式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)または(f)：

【化5】



(式中、

nは0、1、2、3、4または5であり；mは0、1または2であり；

R⁶はC₁-₁₀アルキル、シクロアルキル、C₁-₁₀アルコキシ、C₂-₁₀アルケニル、C₂-₁₀アルキニル、C₁-₁₀アルキルチオ、C₁-₁₀アルキルスルホニル、C₁-₁₀アルキルスルフィニルまたはハロ-置換-C₁-₁₀アルキルであり；これらのいずれの場合も該基の任意の脂肪族部分は直鎖または分枝鎖であってよく、かつ、所望により3個までのヒドロキシ、シクロアルキルまたはC₁-₄アルコキシ基で置換されてよく、かつ、所望により2重もしくは3重結合または1個以上のC(O)、NR¹²、S、S(O)、S(O)₂もしくはO基により中断されており；

R⁷は、所望により、アリール、C₅-₆ヘテロアリールまたはC₃-₈ヘテロシクロアルキルで置換されているアリールまたはC₅-₆ヘテロアリールであり、ここで、R⁷の任意のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は、所望により、ハロゲ

10

20

30

40

50

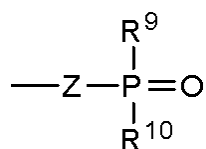
ン、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ - 置換 - C_{1-10} アルキルおよびハロ - 置換 - C_{1-10} アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個までの置換基で置換されている(よい)

の基であり；

【0020】

R^2 は水素；所望により 1 個以上のハロゲンで置換されている C_{1-4} アルキル；所望によりハロゲンで置換されている C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、またはシクロアルキル；または所望により末端 C 原子上を OH で置換されている C_{1-4} アルキルまたは式 (g)：

【化 6】



(g)

(式中、

Z は O、S、 $(CH_2)_{1-2}$ 、 CF_2 または NR^{11} であり、 R^{11} は H、 (C_{1-4}) アルキルまたはハロ置換 (C_{1-4}) アルキルであり；そして R^9 および R^{10} 、独立して、H、OH、 (C_{1-4}) アルキル(所望により 1 個から 3 個のハロ基で置換されている)、または (C_{1-4}) アルコキシである。

ただし、 R^9 および R^{10} は両方とも水素ではない)

の基であり；

R^3 および R^4 は、独立して、H または C_{1-4} アルキル(所望によりハロゲンまたはアシルで置換されている)；そして R^5 は -OH、-O アシル、-NH アシル、または上記で定義の式 (g) の基である。]

の化合物、それらの N - オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護されている誘導体、個々の異性体および異性体混合物；そしてこのような化合物の薬学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。

【0021】

一つの態様において、式 I の化合物に関して、Y は好ましくは $-CH_2-CH_2-$ または $-CH(OH)-CH_2-$ 、より好ましくは $-CH_2-CH_2-$ である。

【0022】

他の態様において、X は好ましくは 1,4 - フェニレンまたはチオフェニレンである。

【0023】

さらに別の態様において、 R^2 は好ましくは $R^{2'}$ (ここで、 $R^{2'}$ は所望により末端 C 原子上を OH で置換されている C_{1-4} アルキルまたは式 (g) の基である) である。より好ましくは R^2 はメチルまたはヒドロキシメチル、もっとも好ましくはヒドロキシメチルである。

【0024】

好ましくは、少なくとも 1 個の R^3 および R^4 は水素である。より好ましくは、両方が水素である。

【0025】

R^5 は好ましくは $R^{5'}$ (ここで、 $R^{5'}$ は H、-OH、-NHC(O) C_{1-4} アルキルまたは式 (g) の残基である) である。

【0026】

好ましくは、式 (g) の基において、 R^9 および R^{10} の各々が -OH である。

さらなる態様において、 R^1 は式 (a)、(b) または (d) の基である。より好ましくは、 R^1 は式 (a) の基である。

【0027】

好ましくは、 R^6 は C_{1-6} アルキルであり、 R^7 は、所望によりチオフェニル、フラニル、ピリジニル、フェニルまたはシクロヘキシルで置換されているチオフェニル、フラニル、ピリジニルまたはフェニル(ここで、任意のチオフェニル、フラニル、ピリジニル、フェニルまたはシクロヘキシルは、ハロゲン、ハロ-置換- C_{1-10} アルキルおよびハロ-置換- C_{1-10} アルコキシからなる群から選択される1個から3個までの置換基で置換されていてよい)である。

【0028】

他の態様において、 R^7 は、パラ位をチオフェニル、フラニル、ピリジニル、フェニルまたはシクロヘキシルでモノ置換されているフェニルである。

【0029】

他の態様において、 n は3、4または5であり、そして R^7 はフェニルである。特に好ましい式Iの化合物は、化合物表Iから選択される化合物である。

【0030】

本発明は、保護された形で存在するヒドロキシルまたはアミン基を有する、化合物の形を提供する；これらはプロドラッグとして機能する。プロドラッグは、投与後に、1個またはそれ以上の化学的または生化学的変換を介して、活性薬剤形に変換する化合物である。生理学的条件下で容易に本発明の化合物に変換する本発明の化合物形は、本発明の化合物のプロドラッグであり、本発明の範囲内である。プロドラッグの例は、総体的に不安定な酢酸エステルのようなエステルを形成するためにヒドロキシル基がアシル化されている形、およびアミン基がグリシンのカルボン酸基またはセリンのようなL-アミノ酸でアシル化され、一般的な代謝酵素による加水分解に特に感受性のアミド結合を形成している形を含む。本発明のある分子は、式(g)の、ヒドロキシ基に酵素的に脱リン酸化され得るホスフェート残基を含むもののよう、それ自体プロドラッグであってよい。あるいは、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、式(g)のホスフェート残基を含む化合物に酵素的にリン酸化され得る。本発明はまた、所望により平衡である酵素的にリン酸化されたまたは脱リン酸化された式Iの化合物の両方を含む。

【0031】

式Iの化合物は遊離形または塩形、例えば無機もしくは有機酸の付加塩で存在できる；基(g)が存在し、かつ R^9 または R^{10} が-OHであるとき、基(g)はまた塩形、例えばアンモニウム塩またはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛またはマグネシウムのような金属との塩、またはこれらの混合物で存在できる。水和物または溶媒和物の式Iの化合物およびそれらの塩も本発明の一部である。

【0032】

式Iの化合物が分子中に不斉中心を有するとき、種々の光学異性体を得られる。本発明はまたエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオ異性体およびこれらの混合物を含む。例えば、 R^2 、 CH_2-R^5 および NR^3R^4 を担持する中心炭素原子はRまたはS立体配置を有する。この中心炭素原子がR立体配置を有する化合物が好ましい。さらに、式Iの化合物が幾何異性体を有するとき、本発明は*cis*-化合物、*trans*-化合物およびこれらの混合物を包含する。上記のように不斉炭素原子または不飽和結合を有する出発物質に関しても同様の考察が当てはまる。

【0033】

免疫調節の状態(Immunomodulatory Condition)を処置するための方法および医薬組成物

遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物は価値のある薬理学的特性、例えばリンパ球再循環調節特性を、例えば、実施例3のインビトロおよびインビボ試験で示すように有し、したがって、治療に適応される。式Iの化合物は、好ましくは 1×10^{-10} から 1×10^{-5} Mの範囲、好ましくは50 nM未満の EC_{50} を有する。本化合物は、EDG/S1Pレセプターの1個またはそれ以上、好ましくはEDG-1/S1P-1に選択性を有する。本発明のEDG-1/S1P-1選択的モジュレーターは、化合物のEDG-1/S1P-1および他のEDG/S1Pレセプターの1個またはそれ以上(例えば、EDG-3/S1P-3、EDG-5/S1P-2、EDG-6/S1P-4、およ

10

20

30

40

50

びEDG-8/S1P-5)への化合物の結合をアッセイすることにより同定できる。EDG-1/S1P-1選択的モジュレーターは、通常、EDG-1/S1P-1レセプターに対して、 1×10^{-10} から 1×10^{-5} M、好ましくは50 nM未満、より好ましくは5 nM未満のEC₅₀を有する。それはまた他のEDG/S1Pレセプターの1個またはそれ以上に対して、EDG-1/S1P-1に対するそのEC₅₀よりも少なくとも5、10、25、50、100、500、または1000倍高いEC₅₀を有する。故に、EDG-1/S1P-1調節性化合物のいくつかは、5 nM未満のEDG-1/S1P-1に対するEC₅₀を有し、一方、他のEDG/S1Pレセプターの1個またはそれ以上に対するEC₅₀は少なくとも100 nMまたはそれより高い。EDG/S1Pレセプターへの結合活性をアッセイする以外に、EDG-1/S1P-1選択的試薬はまた、EDG/S1Pレセプターにより介在される細胞性プロセスまたは活性を調節する試験試薬の能力を試験することにより同定できる。

10

【0034】

式Iの化合物は、したがってリンパ球相互作用により介在される疾患または障害、例えば細胞、組織または臓器同種または異種移植の急性または慢性拒絶反応または遅延移植片機能、移植片対宿主病のような移植において、自己免疫疾患、例えばリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型またはII型糖尿病およびその合併症、脈管炎、悪性貧血、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、乾癬、グレーブス眼症、円形脱毛症など、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎/結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、所望により基礎となる異常反応を伴う炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、内因性喘息、炎症性肺損傷、炎症性肝臓損傷、炎症性糸球体損傷、アテローム性動脈硬化症、骨関節症、刺激性接触性皮膚炎およびさらなる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫介在疾患の皮膚症状、炎症性眼疾患、角結膜炎、心筋炎または肝炎、虚血/再灌流傷害、例えば心筋梗塞、卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、外傷性ショック、T細胞リンパ腫またはT細胞白血病、感染症、例えば毒素ショック(例えば超抗原誘発)、敗血症ショック、成人呼吸窮迫症候群またはウイルス感染、例えばAIDS、ウイルス性肝炎、慢性真菌感染、または老年痴呆の処置および/または予防に有用である。細胞、組織または固形臓器移植の例は、例えば脾臓島、幹細胞、骨髄、角膜組織、神経組織、心臓、肺、複合心臓-肺、腎臓、肝臓、腸、脾臓、気管または食道を含む。上記使用に関して、必要な投与量は、投与の形態、処置すべき特定の状態および望む効果に依存してもちろん変化する。

20

30

【0035】

さらに、式Iの化合物は癌化学療法、特に固形腫瘍、例えば乳癌の癌化学療法、または抗血管形成剤として有用である。

【0036】

必要な投与量は、投与の形態、処置すべき特定の状態および望む効果に依存してもちろん変化する。一般に、満足な結果が、約0.03から2.5 mg/体重kgの一日投与量で、全身的に得られることが指示される。大型哺乳類、例えばヒトにおける指示される一日投与量は、約0.5 mgから約100 mgであり、簡便には、例えば、1日4回までの分割でまたは遅延形で投与する。経口投与のための適当な単位は、約1から50 mg活性成分を含む。

40

【0037】

式Iの化合物は慣用の経路のいずれかで、特に、経腸的に、例えば、経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で、または非経腸的に、例えば、注射可能溶液または懸濁液の形で、局所的に、例えばローション、ジェル、軟膏またはクリームで、または経鼻的にまたは坐薬形で投与できる。遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物を、少なくとも1個の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、慣用の方法で、薬学的に許容される担体または希釈剤との混合により製造できる。

【0038】

式Iの化合物は、遊離形または薬学的に許容される塩形で、例えば、上記のように投与

50

できる。このような塩は慣用の方法で製造でき、遊離化合物と同程度の活性を示す。

【 0 0 3 9 】

前記によって、本発明はさらに下記を提供する：

1.1 処置を必要とする対象における、例えば、上記のようなリンパ球により介在される障害または疾患の予防または処置法であり、該対象に治療的有効量の式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法；

【 0 0 4 0 】

1.2 処置を必要とする対象における、例えば、上記のような急性もしくは慢性移植拒絶反応または T 細胞介在炎症性もしくは自己免疫疾患の予防または処置法であり、該対象に治療的有効量の式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法；

【 0 0 4 1 】

1.3 必要とする対象における制御されていない血管形成、例えばスフィンゴシン - 1 - ホスフェート (S 1 P) 介在血管形成を阻害または調節する方法であり、該対象に治療的有効量の式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【 0 0 4 2 】

1.4 必要とする対象における新血管形成工程により介在されるまたは制御されていない血管形成が関連する疾患の予防または処置法であり、該対象に治療的有効量の式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【 0 0 4 3 】

2. 医薬として、例えば、上記 1.1 から 1.4 の下に示す方法のいずれかにおいて使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 I の化合物。

【 0 0 4 4 】

3. 遊離形または薬学的に許容される塩形の式 I の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、例えば上記 1.1 から 1.4 のような任意の方法において使用するための医薬組成物。

【 0 0 4 5 】

4. 上記 1.1 から 1.4 のような任意の方法において使用するための医薬組成物の製造において使用するための、式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【 0 0 4 6 】

式 I の化合物は、単独の活性成分として、または、例えば同種 - または異種移植片急性または慢性拒絶反応または炎症性もしくは自己免疫疾患の処置または予防に、例えば他の薬剤、例えば免疫抑制剤または免疫調節剤または他の抗炎症性試薬と組み合わせて、または化学療法剤、例えば悪性細胞抗増殖性剤と組み合わせて、アジュバントとして投与できる。例えば式 I の化合物は、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン A または FK 506；mTOR 阻害剤、例えばラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、CCI 779、ABT 578 または AP 23573；免疫抑制性特性を有するアスコマイシン、例えば ABT - 281、ASM 981 など；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオブレン；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸；ミコフェノール酸モフェチル；15-デオキシスベルグアリンまたはその免疫抑制性相同体、類似体または誘導体；免疫抑制性モノクローナル抗体、例えば白血球レセプター、例えば MHC、CD 2、CD 3、CD 4、CD 7、CD 8、CD 25、CD 28、CD 40、CD 45、CD 58、CD 80、CD 86 またはそれらのリガンドに対するモノクローナル抗体；他の免疫調節性化合物、例えば少なくとも CTLA 4 またはその変異体の細胞外ドメインの一部を有する組み換え結合分子、例えば非 CTLA 4 タンパク質配列と結合した、少なくとも CTLA 4 またはその変異体の細胞外部分、例えば CTLA 4 Ig (例えば、ATCC 68629 と命名) またはその変異体、例えば LEA 29Y；接着分子阻害剤、例えば LFA - 1 アンタゴニスト、ICAM - 1 または - 3 アンタゴニスト、VCAM - 4 アンタゴニストまたは VLA - 4 アンタゴニスト；または化学療法剤と組み合わせて使用し得る。

【 0 0 4 7 】

“ 化学療法剤 ” なる用語はすべての化学療法剤を含み、それは、以下のものを含むが、これらに限定されない；

- i. アロマターゼ阻害剤、
- ii. 抗エストロゲン、抗アンドロゲン(とりわけ前立腺癌の場合)またはゴナドレリンアゴニスト、
- iii. トポイソメラーゼ I 阻害剤またはトポイソメラーゼ II 阻害剤、
- iv. 微小管活性剤、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤またはプラチン化合物、
- v. タンパク質または脂質キナーゼ活性またはタンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的とする / 減少する化合物、さらなる抗血管形成化合物または細胞分化プロセスを誘発する化合物、
- vi. ブラジキニン 1 レセプターまたはアンギオテンシン II アンタゴニスト、
- vii. シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ビスホスホネート、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ヘパラーゼ阻害剤(ヘパランスルフェート分解を阻止する)、例えば P I - 8 8、生物学的応答モディファイアー、好ましくリンフォカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロン、ユビキチン化阻害剤、または抗アポトーシス経路を遮断する阻害剤、
- viii. R a s 発癌性アイソフォーム、例えば H - R a s、K - R a s または N - R a s の阻害剤、またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば L - 7 4 4、8 3 2 または D K 8 G 5 5 7、
- ix. テロメラーゼ阻害剤、例えばテロメスタチン、
- x. プロテアーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤、例えばベンガミドまたはその誘導体、またはプロテオソーム阻害剤、例えば P S - 3 4 1、および / または
- xi. m T O R 阻害剤。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用する“ アロマターゼ阻害剤 ” なる用語は、エストロゲン生成、すなわち基質アンドロステンジオンおよびテストステロンから各々エストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。本用語は、ステロイド、とりわけアタメスタン、エクセメスタンおよびホルメスタンおよび、特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にホルモンレセプター陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に有用である。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用する“ 抗エストロゲン ” は、エストロゲンの作用にエストロゲンレセプターレベルで拮抗する化合物を意味する。本用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩を含むが、これらに限定されない。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にエストロゲンレセプター陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に有用である。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用する“ 抗アンドロゲン ” なる用語は、男性ホルモンの生物学的効果を阻害できるすべての物質に関し、ピカルタミドを含むが、これに限定されない。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する“ ゴナドレリンアゴニスト ” なる用語は、アバレリクス、ゴセレリンおよびゴセレリン・アセテートを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する“ トポイソメラーゼ I 阻害剤 ” なる用語は、トポテカン、イリノテカン、9 - ニトロカンブトセシンおよび巨大分子カンブトセシン・コンジュゲート P N U - 1 6 6 1 4 8 (W O 9 9 / 1 7 8 0 4 の化合物 A 1) を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する“トポイソメラーゼII阻害剤”なる用語は、ドキソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシンおよびネモルピシンのようなアントラシクリン、アントラキノンであるミトトレキサートおよびロソキサントロン、およびポドフィロトキシンであるエトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。

【0054】

本明細書で使用する“微小管活性化剤”なる用語は、微小管安定化および微小管脱安定化剤に関し、タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカ・アルカロイド、例えば、ビンブラスチン、とりわけビンブラスチン・スルフェート、ビンクリスチン、とりわけビンクリスチン・スルフェート、およびビノレルピン、ジスコデルモライドおよびエポシロンおよびその誘導体、例えばエポシロンBまたはその誘導体を含むが、これらに限定されない。

10

【0055】

本明細書で使用する“アルキル化剤”なる用語は、ブスルファン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはGliadelTM)を含むが、これらに限定されない。

【0056】

“抗新生物代謝拮抗剤”なる用語は、5-フルオロウラシル、カペシタビン、ゲムシタビン、シタラビン、フルダラビン、チオグアニン、メトトレキサートおよびエダトレキサートを含むが、これらに限定されない。

【0057】

本明細書で使用する“プラチン化合物”は、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。

20

【0058】

本明細書で使用する“タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする/減少する化合物、またはさらなる抗血管形成化合物”は、タンパク質チロシンキナーゼおよび/またはセリンおよび/またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、レセプターチロシンキナーゼの上皮細胞増殖因子ファミリー(モノ-またはヘテロダイマーとしてのEGFR、Erbb2、Erbb3、Erbb4)、レセプターチロシンキナーゼの血管内皮細胞増殖因子ファミリー(VEGFR)、血小板由来増殖因子レセプター(PDGR)、繊維芽細胞増殖因子レセプター(FGFR)、インシュリン様増殖因子レセプター1(IGF-1R)、Trkレセプターチロシンキナーゼファミリー、Ax1レセプターチロシンキナーゼファミリー、Retレセプターチロシンキナーゼ、Kit/SCFRレセプターチロシンキナーゼ、c-Ab1ファミリーのメンバーおよびその遺伝子融合産物(例えばBCR-Ab1)、タンパク質キナーゼC(PKC)およびセリン/スレオニンキナーゼのRafファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PKまたはPI(3)キナーゼファミリーのメンバー、PI(3)-キナーゼ関連キナーゼファミリーのメンバーおよび/またはサイクリン-依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、およびその活性に関して他の、例えば、タンパク質または脂質キナーゼ阻害と関係ない機構を有する、抗血管形成化合物を含むが、これらに限定されない。

30

40

【0059】

VEGFRの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけVEGFレセプターチロシンキナーゼを阻害する、VEGFレセプターまたはVEGFへの結合を阻害する化合物、タンパク質または抗体、および特に一般的におよび特異的にWO98/35958に記載されている、例えば1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはそれらの薬学的に許容される塩、例えばコハク酸塩、WO00/27820、例えばN-アリール(チオ)アントラニル酸アミド誘導体、例えば2-[(4-ピリジル)メチル]アミノ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドまたは2-[(1-オキシド-4-ピリジル)メチル]アミノ-N-[3-トリフルオロメチルフェニル]ベンズアミド、またはWO00/09495、WO00/59509

50

、WO 98 / 1 1 2 2 3、WO 0 0 / 2 7 8 1 9 および E P 0 7 6 9 9 4 7 に記載されているような ; M. Prewett et al in Cancer Research 59(1999) 5209-5218、F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996、Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214、および J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999 に記載されているような ; WO 0 0 / 3 7 5 0 2 および WO 9 4 / 1 0 2 0 2 ; M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328 により記載されているような Angiostatin^{T M} ; M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285 に記載されているような Endostatin^{T M} ; アントラニル酸アミド ; Z D 4 1 9 0 ; Z D 6 4 7 4 ; S U 5 4 1 6 ; S U 6 6 6 8 ; または抗 V E G F 抗体または抗 V E G F レセプター抗体、例えば R h u M a b のような化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体である。

10

【 0 0 6 0 】

抗体は完全な(intact)モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全な抗体から形成された多特異的抗体および、所望の生理学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

【 0 0 6 1 】

上皮細胞増殖因子レセプターファミリーの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけ E G F レセプターチロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えば E G F レセプター、E r b B 2、E r b B 3 および E r b B 4 を阻害する、または E G F または E G F 関連リガンドに結合する、または E r b B および V E G F レセプターキナーゼに2重阻害効果を有する、化合物、タンパク質または抗体であり、特に WO 9 7 / 0 2 2 6 6 に記載の、例えば実施例 3 9 の化合物、または E P 0 5 6 4 4 0 9、WO 9 9 / 0 3 8 5 4、E P 0 5 2 0 7 2 2、E P 0 5 6 6 2 2 6、E P 0 7 8 7 7 2 2、E P 0 8 3 7 0 6 3、US 5,747,498、WO 9 8 / 1 0 7 6 7、WO 9 7 / 3 0 0 3 4、WO 9 7 / 4 9 6 8 8、WO 9 7 / 3 8 9 8 3 および、とりわけ、WO 9 6 / 3 0 3 4 7 (例えば C P 3 5 8 7 7 4 として既知の化合物)、WO 9 6 / 3 3 9 8 0 (例えば化合物 Z D 1 8 3 9) および WO 9 5 / 0 3 2 8 3 (例えば化合物 Z M 1 0 5 1 8 0) または P C T / E P 0 2 / 0 8 7 8 0 に一般的にまたは特異的に記載のもの ; 例えばトラスツズマブ(Herpetin^R)、セツキシマブ、イレッサ、O S I - 7 7 4、C I - 1 0 3 3、E K B - 5 6 9、G W - 2 0 1 6、E 1.1、E 2.4、E 2.5、E 6.2、E 6.4、E 2.11、E 6.3 または E 7.6.3 のような、化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体である。

20

30

【 0 0 6 2 】

P D G F R の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけ P D G F レセプターを阻害する化合物、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブである。

【 0 0 6 3 】

c - A b I ファミリーメンバーの活性およびその遺伝子融合産物を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ ; P D 1 8 0 9 7 0 ; A G 9 5 7 ; または N S C 6 8 0 4 1 0 である。

【 0 0 6 4 】

タンパク質キナーゼ C、R a f、M E K、S R C、J A K、F A K および P D K ファミリーメンバー、または P I (3) キナーゼまたは P I (3) キナーゼ - 関連ファミリーメンバー、および / またはサイクリン依存性キナーゼファミリー (C D K) の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけ E P 0 2 9 6 1 1 0 に記載のスタウロスポリン誘導体、例えばミドスタウリンである ; さらなる化合物の例は、例えば U C N - 0 1、サフィンゴル、B A Y 4 3 - 9 0 0 6、プリオオスタチン 1、ペリフォシン ; イルモフォシン ; R O 3 1 8 2 2 0 および R O 3 2 0 4 3 2 ; G O 6 9 7 6 ; I s i s 3 5 2 1 ; または L Y 3 3 3 5 3 1 / L Y 3 7 9 1 9 6 を含む。

40

【 0 0 6 5 】

さらなる抗血管新生化合物は、例えばサリドマイド (THALOMID) および T N P - 4 7 0 で

50

ある。

【 0 0 6 6 】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、例えばホスファターゼ 1、ホスファターゼ 2 A、P T E N または C D C 2 5 の阻害剤、例えば岡田酸またはその誘導体である。

【 0 0 6 7 】

細胞分化プロセスを誘導する化合物は、例えばレチノイン酸、
-、
- または
- トコフェロールまたは
-、
- または
- トコトリエノールである。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用するシクロオキシゲナーゼ阻害剤なる用語は、例えばセレコキシブ(Cel
ebrex^R)、ロフエコキシブ(Vioxx^R)、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは 5 - アル
キル - 2 - アリールアミノフェニル酢酸、例えば 5 - メチル - 2 - (2 ' - クロロ - 6 ' -
フルオロアニリノ)フェニル酢酸を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用する“ヒストンデアセチラーゼ阻害剤”は、M S - 2 7 - 2 7 5、S A
H A、ピロキサミド、F R - 9 0 1 2 2 8 またはバルプロ酸を含むが、これらに限定され
ない。

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用する“ビスホスホネート”なる用語は、エトリドン(etridonic)酸、ク
ロドロン(clodronic)酸、チルドロン(tiludronic)酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、
イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用する“マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤”なる用語は、コラー
ゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロ
キサメートペプチド模倣阻害剤バチマスタットおよびその経口で生体内利用可能なアナロ
グマリマスタット、プリノマスタット、B M S - 2 7 9 2 5 1、B A Y 1 2 - 9 5 6 6、
T A A 2 1 1 または A A J 9 9 6 を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用する“m T O R 阻害剤”は、ラパマイシン(シロリムス)またはその誘導
体、例えば 3 2 - デオキソラパマイシン、1 6 - ペント - 2 - イニルオキシ - 3 2 - デオ
キソラパマイシン、1 6 - ペント - 2 - イニルオキシ - 3 2 (S) - ジヒドロ - ラパマイシ
ン、1 6 - ペント - 2 - イニルオキシ - 3 2 (S) - ジヒドロ - 4 0 - O - (2 - ヒドロキシ
エチル) - ラパマイシンおよび、より好ましくは、4 0 - 0 - (2 - ヒドロキシエチル)
ラパマイシンを含むが、これらに限定されない。ラパマイシン誘導体のさらなる例は、例
えば C C I 7 7 9 または U S P 5, 3 6 2, 7 1 8 に記載のような 4 0 - [3 - ヒドロキシ
- 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロパノエート] - ラパマイシンまたはそれらの
薬学的に許容される塩、A B T 5 7 8 または 4 0 - (テトラゾリル) - ラパマイシン、特
に例えば W O 9 9 / 1 5 5 3 0 に記載のような 4 0 - エピ - (テトラゾリル) - ラパマイシン
、または例えば W O 9 8 / 0 2 4 4 1 および W O 0 1 / 1 4 3 8 7 に記載のようなラパロ
グ(rapalog)、例えば A P 2 3 5 7 3 を含む。

【 0 0 7 3 】

式 I の化合物を他の免疫抑制性 / 免疫調節性、抗炎症性または化学療法的治療と組み合
わせて投与するとき、併用する免疫抑制性、免疫調節性、抗炎症性または化学療法化合物
の投与量は、もちろん、用いる併用剤のタイプ、例えばそれがステロイドであるかまたは
カルシニューリン阻害剤であるか、用いる特異的薬剤、処置する状態などに依存して変化
する。

【 0 0 7 4 】

前記によって、本発明はさらに下記の局面を提供する：

5 . 治療的有效非毒性量の式 I の化合物および少なくとも 1 個の第 2 薬剤物質、例えば、
上記のような、例えば、免疫抑制剤、免疫調節性、抗炎症性または化学療法剤を、例えば

10

20

30

40

50

、同時にまたは連続して併用投与することを含む、上記の方法。

【 0 0 7 5 】

6. a) 本明細書に記載の遊離形または薬学的に許容される塩形式 I の化合物である第 1 薬剤、および b) 少なくとも 1 個の併用剤、例えば、上記のような、例えば抗炎症剤、免疫調節性、抗炎症性または化学療法剤を含む、薬学的組み合わせ、例えば、キット。該キットは投与のための指示書を含んでいてよい。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用する“併用投与”または“組み合わせ投与”などの用語は、選択した治療剤の一人の患者への投与を包含し、薬剤を必ずしも同じ投与経路でまたは同じ時間に投与するものではない処置レジメンも含むことを意図する。

10

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用する“薬学的組み合わせ”なる用語は、1 個以上の活性剤の混合または組み合わせに由来する製品を意味し、活性剤の固定されたおよび固定されていない組み合わせの両方を意味する。“固定された組み合わせ”なる用語は、活性成分、例えば式 I の化合物および併用剤を両方とも患者に同時に、単一の物体または用量の形で投与することを意味する。“固定されていない組み合わせ”は、活性成分、例えば式 I の化合物および併用剤を両方とも、別々の物体として患者に同時に、一緒に、または具体的制限時間なしに連続して投与することを含み、このような投与が患者の体内で 2 成分の治療的有効量を提供するものである。後者はまたカクテル療法、例えば、3 剤またはそれ以上の活性成分の投与にも適用される。

20

【 0 0 7 8 】

本発明の化合物の製造法

本発明はまた本発明の免疫調節性化合物の製造法も含む。記載の反応において、官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基を、これらが最終産物において望まれるとき、望ましくない反応への関与を避けるために、保護する必要がある。慣用の保護基は標準慣習にしたがい使用することができ、例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991を参照のこと。

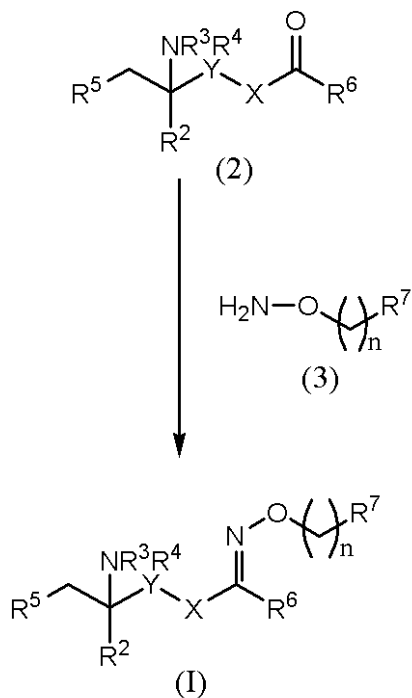
【 0 0 7 9 】

R¹ が式 (a) の基である式 I の化合物は、下記反応スキーム 1 のような進行により製造できる：

30

【化 7】

反応スキーム I



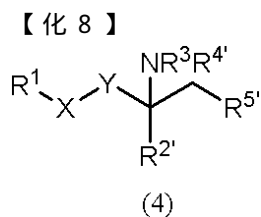
〔式中、 n 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X および Y は上記式 I で定義の通りである〕。

【0080】

式 I の化合物は、式 2 の化合物と式 3 の化合物を反応させることにより製造できる。本反応は、適当な酸(例えば、酢酸など)中に行い、完了まで 1 から 20 時間かかり得る。

【0081】

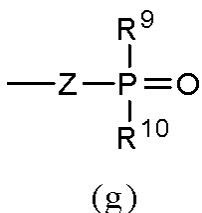
式 I の化合物は、式 4 :



〔式中、 X 、 Y 、 R^1 および R^3 は上記で定義の通りであり、 R^4 はアミノ保護基であり、 R^2 'は、上記 R^2 の定義であるが下記の例外を有する。末端 OH が OH -置換 C_{1-4} アルキルに存在するときその保護されている形であり、式(g)の基が式(g')の基に置き換えられ、かつ、 R^5 'は、 R^5 ''であり、ここで、 R^5 ''は H 、保護されている形の $-OH$ または式(g')の基である。

ただし、 R^2 'および R^5 'の少なくとも 1 個は保護された形の $-OH$ であるかまたは式(g')の基であり、式(g')は :

【化 9】



(式中、 R^9 'および R^{10} 'の各々は加水分解性基である)

である。]

の化合物に存在する加水分解性基を除去し、そして、必要であるとき、遊離形で得られた式 I の化合物を塩形に変換し、またはその逆を行うことにより製造できる。

【 0 0 8 2 】

本方法は当分野で既知の方法にしたがい行うことができる。加水分解性基は、例えば、式 I の化合物が式 (g) の基および / または R⁹ ' および R¹⁰ ' のような基で遊離であるときヒドロキシおよびアミノ保護基であり得る。ヒドロキシおよびアミノ基の保護基の例は、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis” T.W. Greene, J. Wiley & Sons NY, 2nd ed., chapter 7, 1991、およびその中の引用文献に記載の通りであり、例えばベンジル、p - メトキシベンジル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、トリアルキシルシリル、アシル、tert - ブトキシ - カルボニル、ベンジルオキシ - カルボニル、9 - フルオレニルメトキシカルボニル、トリフルオロアセチル、トリメチルシリル - エタン

10

【 0 0 8 3 】

好ましくは R⁹ ' および R¹⁰ ' は同一であり、例えば、フェノキシまたはベンズオキシの意味を有するか、一緒になって 1,5 - ジヒドロ - 2,4,3 - ベンゾジオキサホスフェピンのような環系を形成する。

【 0 0 8 4 】

式 4 の化合物におけるヒドロキシおよびアミノ保護基および / または R⁴ ' または R⁶ ' 基の除去は、当分野で既知の方法にしたがい、例えば、塩基性媒体中の、例えば水酸化バリウムのような水酸化物を使用した、例えば、加水分解により簡便に行うことができる。また、例えばPearlman触媒の存在下、例えば、J. Org. Chem., 1998, 63, 2375-2377に記載のような水素化分解により行うことができる。式 4 の化合物が式 (g') の残基で遊離であるとき、ヒドロキシおよびアミノ保護基の除去はまた酸性媒体中で行うことができる。

20

【 0 0 8 5 】

本発明の化合物の製造のさらなる工程：

本発明の化合物は、薬学的に許容される酸付加塩として、該化合物の遊離塩基を、薬学的に許容される無機または有機酸と反応させることにより製造できる。別法として、本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を、該化合物の遊離酸と薬学的に許容される無機または有機塩基を反応させることにより製造できる。あるいは、本発明の化合物の塩形は、出発物質または中間体の塩の使用により製造できる。

30

【 0 0 8 6 】

本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形は、各々対応する塩基付加塩または酸付加塩形から製造できる。例えば酸付加塩形の本発明の化合物を、対応する遊離塩基に、適当な塩基(例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど)で処理することにより変換できる。塩基付加塩形の本発明の化合物を、対応する遊離酸に適当な酸(例えば、塩酸など)で処理することにより変換できる。

【 0 0 8 7 】

非酸化形の本発明の化合物を、本発明の化合物の N - オキシドから、還元剤(例えば、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、リチウムボロハイドライド、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなど)で、適当な不活性有機溶媒(例えばアセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど)中、0 から 80 で処理することにより製造できる。

40

【 0 0 8 8 】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に既知の方法により製造できる(例えば、さらなる詳細はSaulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985を参照のこと)。例えば、適当なプロドラッグは、本発明の非誘導体化合物を、適当なカルバミル化(carbamylating)試薬(例えば、1,1 - アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、パラ - ニトロフェニルカーボネートなど)と反応させることにより、製造できる。

50

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物の保護誘導体は、当業者に既知の手段により製造できる。保護基の製造およびそれらの除去に適用可能な技術の詳細な記載は、T W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999に見ることができる。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物は、溶媒和物(例えば、水和物)として簡便には製造し、または、本発明の工程中に形成させてよい。本発明の化合物の水和物は、簡便にはジオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールのような有機溶媒を使用した、水性/有機溶媒混合物からの再結晶により製造できる。

10

【 0 0 9 1 】

本発明の化合物は、その個々の立体異性体として、該化合物のラセミ混合物を光学活性分離剤と反応させ、ジアステレオ異性体混合物のペアを形成させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより製造できる。エナンチオマーの分離は本発明の化合物の電子対を共有するジアステレオマー誘導体を使用して行うことができるが、分離できる複合体が好ましい(例えば、結晶ジアステレオマー塩)。ジアステレオマーは異なる物理特性(例えば、融点、沸点、溶解性、反応性など)を有し、これらの相違点を利用して容易に分離できる。ジアステレオマーはクロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解度の差異に基づく分離/分解技術により分離できる。光学的に純粋なエナンチオマーを、次いで、分離剤と共に、ラセミ化をもたらさない実際的な手段のいずれかにより回収する。化合物の立体異性体の、そのラセミ混合物からの分離に適用可能な技術のより詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981に見ることができる。

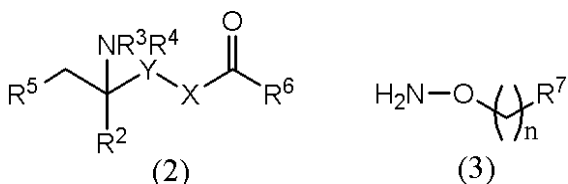
20

【 0 0 9 2 】

要約すると、式 I の化合物は、下記を含む方法により製造できる：

(a) 式 (2) の化合物と式 (3) の化合物を反応させ：

【 化 1 0 】

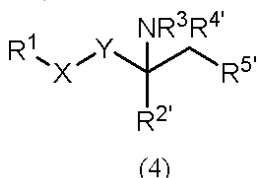


30

(式中、 n 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X および Y は、上記式 I に関して定義の通りである)；または

(b) 式 4 の化合物に存在する加水分解性基を除去し：

【 化 1 1 】



40

(式中、 R^1 、 R^2' 、 R^3 、 R^4 、 R^5' 、 X および Y は、上記式 I に関して定義の通りである)；または

(c) 所望により本発明の化合物を薬学的に許容される塩に変換し；

(d) 所望により本発明の化合物の塩形を非塩形に変換し；

(e) 所望により本発明の化合物の非酸化形を薬学的に許容される N - オキシドに変換し；

(f) 所望により本発明の化合物の N - オキシド形をその非酸化形に変換し；

(g) 所望により本発明の化合物の個々の異性体を、異性体の混合物から分離し；

(h) 所望により本発明の化合物の非誘導体化形を薬学的に許容されるプロドラッグ誘導体

50

に変換し；そして

(i) 所望により本発明の化合物のプロドラッグ誘導体を非誘導体化形に変換する。

【0093】

出発物質の製造を具体的に記載していない限り、該化合物は既知であるか、当分野で既知の方法に準じてまたは後記実施例に記載のように製造できる。

【0094】

当業者は、上記の変換が本発明の化合物の製造の例示的な方法であるのみであり、他の既知の方法を同様に使用できることは認識されよう。

【0095】

実施例

10

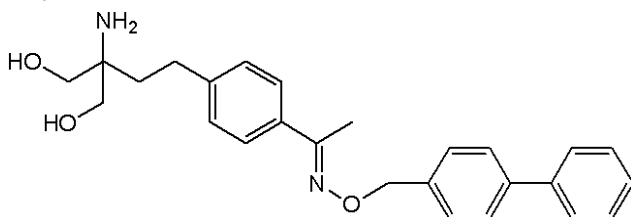
下記実施例は本発明の化合物の製造の詳細を提供するが、説明のために提供し、本発明を限定するために提供するものではない。

【0096】

実施例 1

1 - [4 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - ブチル) - フェニル] - エタノン - O - ビフェニル - 4 - イルメチル - オキシム

【化 1 2】



20

ステップ A : 2 - アセチルアミノ - 2 - (2 - オキシ - 2 - フェニル - エチル) - マロン酸ジエチルエステル

水素化ナトリウム (15 mmol) を無水エタノール (50 mL) に添加し、得られたナトリウムエトキシド溶液に 2 - アセチルアミノマロン酸ジエチルエステル (15 mmol) を一度に添加する。得られた混合物を室温で 30 分攪拌する。2 - プロモアセトフェノン (10 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液を次いで添加し、得られた混合物を室温で 12 時間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残渣を EtOAc および水に溶解する。有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒の除去後、粗物質を EtOAc / ヘキサン (1 / 3) を使用したカラムクロマトグラフィーで精製して、2 - アセチルアミノ - 2 - (2 - オキシ - 2 - フェニル - エチル) - マロン酸ジエチルエステル を白色固体として得る；MS : (ES⁺) : 336.1 (M + 1)⁺。

30

【0097】

ステップ B : 酢酸 4 - アセトキシ - 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - フェニル - ブチルエステル

2 - アセチルアミノ - 2 - (2 - オキシ - 2 - フェニル - エチル) - マロン酸ジエチルエステル (5 mmol) の 95% EtOH (50 mL) 溶液に、NaBH₄ (25 mmol) を少しずつ添加する。室温で 3 時間攪拌後、反応を飽和 NH₄Cl でクエンチする。減圧下で EtOH を除去した後、水性溶液を EtOAc で抽出する。有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。濃縮後、残渣を無水 CH₂Cl₂ (25 mL) に溶解する。Ac₂O (30 mmol) およびピリジン (60 mmol) を次いで添加する。室温で 12 時間攪拌後、それを連続して 1N HCl、飽和 NaHCO₃ および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒の除去後、粗物質を EtOAc / ヘキサン (1 / 1) を使用したカラムクロマトグラフィーで精製して、酢酸 4 - アセトキシ - 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - フェニル - ブチルエステル を白色固体として得る；MS : (ES⁺) : 380.2 (M + 1)⁺。

40

【0098】

ステップ C : 酢酸 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - フェニル - ブチルエステル

50

酢酸 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - フェニル - ブチルエステル (5 mmol) を EtOH (50 mL) に溶解し、大気圧で 10 % Pd - C (10 %) を使用し、室温で 12 時間水素化する。濾過および濃縮後、粗生成物を白色固体として得、次ステップにさらに精製せずに使用する；MS : (ES⁺) : 322.2 (M + 1)⁺。

【0099】

ステップ D : 酢酸 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - (4 - アセチル - フェニル) - ブチルエステル

AlCl₃ (16 mmol) の DCE (20 mL) 懸濁液に、AcCl (8 mmol) を一度に添加する。室温で 30 分攪拌後、その溶液に酢酸 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - フェニル - ブチルエステル (2 mmol) の DCE (5 mL) 溶液を添加する。さらに 30 分後、該混合物を氷冷 1 N NaOH に注ぎ、DCM で抽出する。有機相を 1 N HCl、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。濃縮後、粗物質を EtOAc / ヘキサン (2 / 1) を使用したカラムクロマトグラフィーで精製して、酢酸 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - (4 - アセチル - フェニル) - ブチルエステルを白色固体として得る。MS : (ES⁺) : 364.2 (M + 1)⁺。

【0100】

ステップ E : 1 - [4 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - ブチル) - フェニル] - エタノン O - ビフェニル - 4 - イルメチル - オキシム

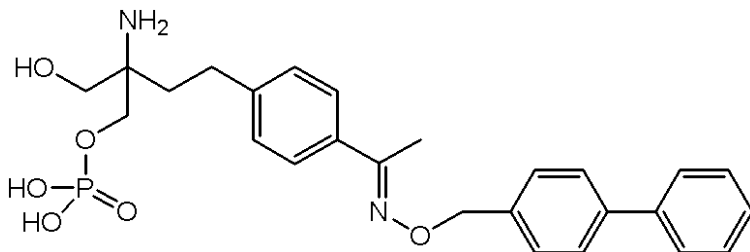
酢酸 2 - アセトキシメチル - 2 - アセチルアミノ - 4 - (4 - アセチル - フェニル) - ブチルエステル (0.2 mmol) の MeOH (1 mL) 溶液に、O - (4 - フェニル) ベンジルオキシルアミン塩酸塩 (0.24 mmol) および Et₃N (0.23 mmol) を添加する。室温で 12 時間攪拌後、それを濃縮し、残渣を DCM に溶解し、それを塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。濃縮後、粗生成物を THF (1 mL) に溶解し、2 N LiOH 水性溶液 (0.5 mL) で処理する。得られた混合物を 1 時間還流温度で攪拌し、H₂O (10 mL) で希釈する。それを次いで EtOAc (3 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。濃縮後、粗生成物を LC - MS で精製して、1 - [4 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - ブチル) - フェニル] - エタノン O - ビフェニル - 4 - イルメチル - オキシム を白色固体として得る；MS : (ES⁺) : 419.2 (M + 1)⁺。

【0101】

実施例 2

リン酸モノ - (2 - アミノ - 4 - {4 - [1 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメトキシイミノ) - エチル] - フェニル} - 2 - ヒドロキシメチル - ブチル) エステル

【化 13】



ステップ A : 1 - {4 - [2 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4,5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - フェニル} - エタノン

1 - [4 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - ブチル) - フェニル] - エタノン (1 mmol) の無水ジクロロエタン (2 mL) 懸濁液に、オルト酢酸トリエチル (1.1 mmol) および酢酸 (0.05 mmol) を添加する。得られた混合物を 80 °C で 12 時間加熱する。濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製して、1 - {4 - [2 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4,5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - フェニル} - エタノンを油状物として得る；MS : (ES⁺) : 262.1 (M + 1)⁺。

【 0 1 0 2 】

ステップ B : リン酸 4 - [2 - (4 - アセチル - フェニル) - エチル] - 2 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イルメチルエステルジ - t e r t - ブチルエステル

1 - { 4 - [2 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - フェニル } - エタノン (1 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、1 H - テトラゾール (6 mmol) およびジ - t e r t - ブチルジイソプロピルホスホロイミデート (3 mmol) を添加する。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌する。m C P B A (3 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を次いで添加する。さらに 1 時間後、反応混合物を水 (2 0 mL) およびジクロロメタン (1 0 mL) で希釈する。水性層をジクロロメタン (1 0 mL) で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させる。濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (3 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製して、リン酸 4 - [2 - (4 - アセチル - フェニル) - エチル] - 2 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イルメチルエステルジ - t e r t - ブチルエステルを油状物として得る ; M S : (E S ⁺) : 4 5 4 . 2 (M + 1) ⁺。

10

【 0 1 0 3 】

ステップ C : リン酸モノ - (2 - アミノ - 4 - { 4 - [1 - (ビフェニル - 4 - イルメトキシイミノ) - エチル] - フェニル } - 2 - ヒドロキシメチル - ブチル) エステル

リン酸 4 - [2 - (4 - アセチル - フェニル) - エチル] - 2 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イルメチルエステルジ - t e r t - ブチルエステル (0 . 2 mmol) の 5 % 水性 H C l (1 mL) および T H F (2 mL) 溶液を、還流温度で 2 時間加熱する。濃縮後、メタノール (2 mL) を該残渣に添加し、続いて、O - (4 - フェニル) ベンジルオキシルアミン (0 . 3 mmol) を添加する。次いで、該溶液を Na_2CO_3 により p H 6 まで中和する。得られた混合物を次いで室温で 1 2 時間攪拌する。濃縮後、残渣を分取 L C M S により精製して、リン酸モノ - (2 - アミノ - 4 - { 4 - [1 - (ビフェニル - 4 - イルメトキシイミノ) - エチル] - フェニル } - 2 - ヒドロキシメチル - ブチル) エステルを白色固体として得る ; M S : (E S ⁺) : 4 9 9 . 2 (M + 1) ⁺。

20

【 0 1 0 4 】

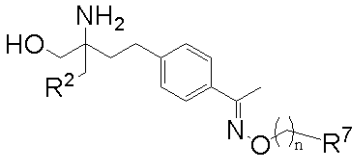
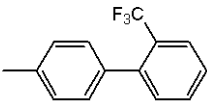
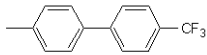
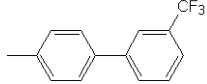
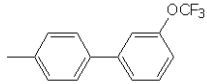
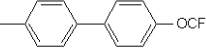
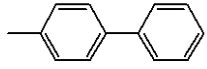
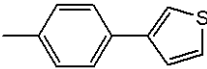
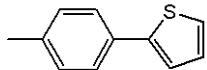
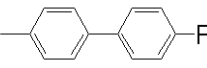
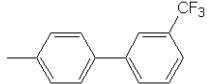
上記実施例に記載の方法を繰り返して、適当な出発物質を使用し、下記の式 I の化合物が、表 1 に同定されるように得られる。

【 0 1 0 5 】

30

【表 1】

表 1

化合物 番号				
	n	R ²	R ⁷	物理的データ MS (M+1)
3	1	-OP(O)(OH) ₂		567.2
4	1	-OP(O)(OH) ₂		567.2
5	1	-OP(O)(OH) ₂		567.2
6	1	-OP(O)(OH) ₂		583.15
7	1	-OP(O)(OH) ₂		583.2
8	0	-OP(O)(OH) ₂		485.2
9	1	-OP(O)(OH) ₂		505.1
10	1	-OP(O)(OH) ₂		505.1
11	1	-OP(O)(OH) ₂		517.2
12	1	-OH		487.2

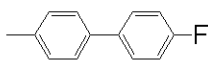
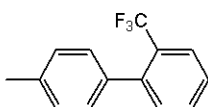
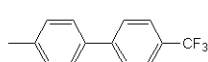
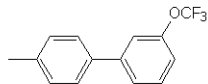
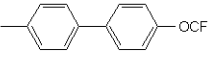
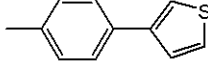
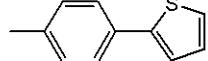
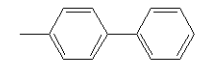
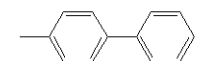
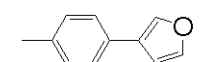
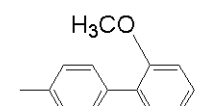
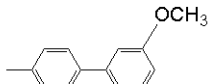
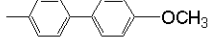
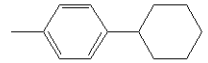
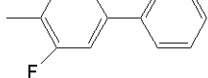
10

20

30

40

【表 2】

13	1	-OH		437.2
14	1	-OH		487.2
15	1	-OH		487.2
16	1	-OH		503.2
17	1	-OH		503.2
18	1	-OH		425.2
19	1	-OH		425.2
20	0	-OH		405.2
21	2	-OH		433.2
22	1	-OH		409.2
23	1	-OH		449.2
24	1	-OH		449.2
25	1	-OH		449.2
26	1	-OH		425.3
27	1	-OH		437.2

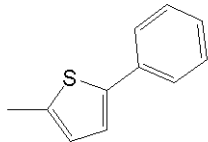
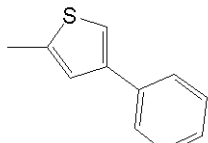
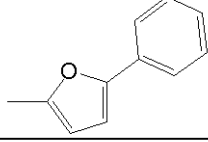
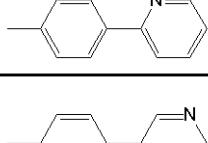
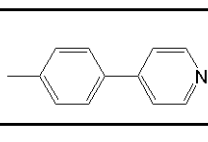
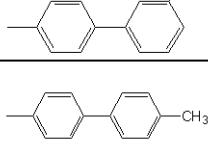
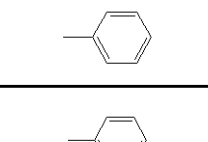



10

20

30

40

【表 3】

28	1	-OH		425.2
29	1	-OH		425.2
30	1	-OH		409.2
31	1	-OH		420.2
32	1	-OH		420.2
33	1	-OH		420.2
34	1	-OH		433.2
35	1	-OH		433.2
36	3	-OH		
37	5	H		

【0106】

実施例 3

式 I の化合物は生物学的活性を示す

A. インビトロ：ヒト EDG / S1P レセプターを発現する CHO 細胞からの膜調節物に対する GTP[γ -³⁵S] 結合を測定するためのシンチレーション近接アッセイ (SPA)

EDG - 1 (S1P1) GTP[γ -³⁵S] 結合アッセイ：膜タンパク質懸濁液を、ヒト EDG - 1 N - 末端 c - myc 標識を安定に発現する CHO 細胞クローンから調製する。10 mM から 0.01 nM の範囲の試験化合物の溶液を DMSO / 50 mM HCl 中に調製し、アッセイ緩衝液 (20 mM HEPES、pH 7.4、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、0.1% 無脂肪 BSA) で希釈する。10 mM GDP を含むアッセイ緩衝液を小麦麦芽アグルチニン - 被覆 SPA - ビーズ (1 mg / ウェル) と混合し、続いて、ヒト EDG - 1 膜タンパク質懸濁液 (10 μg / ウェル) および試験化合物を添加する。ビーズ / 膜 / 化合物アッセイ成分を次いで 10 - 15 分、シェーカーで室温で攪拌する。GTP[γ -³⁵S] (200 pM) およびビーズ / 膜 / 化合物アッセイ混合物を 96 ウェル Optiplate™ (最終容量 225 μl / ウェル) の個々のウェルに添加し、密閉し、室温で 110 から 12

10

20

30

40

50

0分、一定に振盪しながらインキュベートする。遠心分離(2000rpm、10分)後、発光をTopCount™装置で測定する。

【0107】

EC₅₀値を、GTP[⁻³⁵S]結合曲線(生データ)を、ORIGIN V. 6.1の用量応答曲線適合ツールで適合させることにより得る。基底結合(化合物なし)およびアゴニストにより達成された最高のGTP[⁻³⁵S]結合刺激を、適合範囲として使用する。7つの異なる濃度を使用して用量応答曲線を作成する(1濃度あたり2個または3個のデータ点を使用)。

【0108】

EDG-3、-5、-6および-8 GTP[⁻³⁵S]結合アッセイを、EDG-1 GTP[⁻³⁵S]結合アッセイと同様の方法で、CHOからの膜、またはEDG-8の場合c-末端c-myc標識または非標識レセプターを安定に発現する細胞由来のRH7777膜を使用して行う。EDGレセプターを発現する膜の濃度範囲は13-19 μg/ウェルの範囲である。本発明の化合物を上記アッセイにしたがい試験し、EDG-1レセプターへの選択性が示された(表2)。例えば、リン酸モノ-(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-4-{4-[1-(4-チオフェン-2-イル-ベンジルオキシ-イミノ)-エチル]-フェニル}-ブチル)エステル(化合物10および表2)は、上記アッセイで1.15 nMのEC₅₀を有し、EDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8と比較して、EDG-1に少なくとも1000倍選択的である。

【0109】

【表4】

表2 いくつかのEDG-1選択的化合物の活性

化合物	リンパ球枯渴 ED50 (mg/kg)	有意識マウス における心臓 への影響	EDG-1 EC50 (nM)	EDG-3 EC50 (nM)	EDG-5 EC50 (nM)	EDG-6 EC50 (nM)	EDG-8 EC50 (nM)
	ED50~0.1	クリーン	0.86	>10000	>10000	168	>1000 0
	ED50<1	クリーン	15.71	3.5	>10000	1244.5	5.8
	ED50~0.08	クリーン	0.79	>10000	>10000	4400.0	>1000 0
	ED50~0.2	クリーン	1.15	>10000	>10000	>10000	>1000 0

【0110】

B. インビトロ：FLIPRカルシウム流入アッセイ

本発明の化合物を、EDG-1、EDG-3、EDG-5、およびEDG-6におけるアゴニスト活性に関して、FLIPRカルシウム流入アッセイで試験する。簡単には、EDGレセプターを発現するCHO細胞を5% FBS添加F-12K培地(ATCC)に、500 μg/mlのG418と共に維持する。アッセイに先立ち、細胞を384黒色透明底プレートに、1% FBS添加F-12K培地中10,000細胞/ウェル/25 μlの濃度でまく。2日目に、細胞を3回(各25 μl)洗浄緩衝液で洗浄する。約25 μlの色素を各ウェルに添加し、1時間、37 °Cおよび5% CO₂でインキュベートする。次いで、該

細胞を4回洗浄緩衝液(各25 µl)で洗浄する。カルシウム流入を、25 µlのSEQ 2871溶液を細胞の各ウェルに添加後に測定する。同じアッセイを、異なるEDGレセプターを発現する細胞で行う。FLIPRカルシウム流入アッセイにおける力価を3分間隔にわたり記録し、EDG-1活性化に対して最高ピーク高反応の割合として定量する。

【0111】

C. インビボ：血液リンパ球枯渇の測定のためのスクリーニングアッセイおよび心臓への影響の評価

循環リンパ球の測定：化合物をDMSOに溶解し、脱イオン水で希釈する。マウス(C57b1/6雄、6-10週齢)に20 µgの化合物(200 µl水、4% DMSOに希釈)を、イソフルラン麻酔下腹腔内(IP)注射により投与する。水(200 µl)、4% DMSO、およびFTY720(10 µg)を各々陽性および陰性コントロールとして包含させる。

10

【0112】

投与18時間後、イソフルラン麻酔下に血液を眼窩後洞(retro-orbital sinus)から採る。全血液サンプルを血液分析に付す。末梢リンパ球計数を、自動分析器を使用して行う。末梢血リンパ球の下位集団を蛍光色素-結合特異的抗体により染色し、蛍光活性化細胞選別装置(Facscalibur)を使用して分析する。2匹のマウスを、スクリーニングする各化合物のリンパ球枯渇活性の評価に使用する。結果はED₅₀であり、それは、50%の血球リンパ球枯渇に必要な有効量と定義する。本発明の化合物を上記アッセイで試験し、好ましくは1 mg/kg未満のED₅₀、より好ましくは0.5 mg/kg未満のED₅₀を示すことが判明した。例えば、化合物9は0.08 mg/kgのED₅₀を示す。

20

【0113】

心臓への影響の評価：化合物の心機能への影響を、AnonyMOUSE ECGスクリーニング・システムを使用してモニターする。心電図を有意識マウス(C57b1/6雄、6-10週齢)で、化合物の投与前および後に記録する。次いでECGシグナルをe-MOUSEソフトウェアを使用して加工し、分析する。90 µgの化合物をさらに200 µl水、15% DMSOで希釈し、IPで注射する。4匹のマウスを各化合物の心臓に対する影響の評価に使用する。

【0114】

D. インビボ：抗血管形成活性

30

(i)スフィンゴシン-1-ホスフェート(5 µM/チャンバー)または(ii)ヒトVEGF(1 µg/チャンバー)の0.5 mlの0.8% w/v寒天(ヘパリン、20 U/ml含有)溶液を含む多孔性チャンバーを、マウスの脇腹に皮下にインプラントする。S1PまたはVEGFはチャンバーの周辺の血管新生組織の増殖を誘発する。この応答は用量依存的であり、組織の重量および血液含量の測定により定量できる。マウスを、式Iの化合物の経口または静脈内で1日1回処置し、チャンバーのインプラントの4-6時間前に開始し、4日間継続する。動物を最後の投与の24時間後に血管新生組織の測定のために殺す。チャンバーの周りの血管新生組織の重量および血液含量を決定する。式Iの化合物で処置した動物は、媒体単独で処置した動物と比較して、血管新生組織の重量および/または血液含量の減少を示す。式Iの化合物は、約0.3から約3 mg/kgの投与量で投与したとき、抗血管形成である。

40

【0115】

E. インビトロ：抗腫瘍活性

元々乳癌腫から単離したマウス乳癌細胞系、例えばJygMC(A)を使用する。細胞数を、工程の前に新鮮培地にまくために 5×10^5 に調節する。細胞を、FCSなしの2.5 mMのチミジンを含有する新鮮培地と共に12時間インキュベートし、次いで2回PBSで洗浄し、次いで10% FCS含有新鮮培地を添加し、さらに12時間インキュベートする。その後、細胞をFCSなしの2.5 mMのチミジン含有新鮮培地で12時間インキュベートする。細胞をこのブロックから放出させるために、細胞を2回PBSで洗浄し、新鮮10% FCS含有培地で繰り返す。同期化後、細胞を種々の濃度の式Iの化合物有りまた

50

はなしで3、6、9、12、18または24時間インキュベートする。細胞を0.2% EDTAで処理後回収し、氷冷70%エタノール溶液で固定し、 $250\text{ }\mu\text{g/ml}$ のRNase A(タイプ1-A:Sigma Chem. Co.)で37℃で30分加水分解し、ヨウ化プロピジウム10mg/mlで20分染色する。インキュベーション期間の後、細胞の数をCoulterカウンターで細胞を計数することによりおよびSRB比色分析アッセイの両方で決定する。これらの条件下で式Iの化合物は腫瘍細胞の増殖を 10^{-12} から 10^{-6} Mの範囲の濃度で阻害する。

【0116】

本明細書に記載の実施例および態様は、説明の目的のためだけであり、それに照らして種々の修飾が当業者には示唆され、本出願の精神および理解ならびに添付の特許請求の範囲内にあることは理解されるべきである。本明細書に記載のすべての刊行物、特許および特許出願は出典明示によりすべての目的のために本明細書に包含させる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/30	
A 6 1 K 31/15	(2006.01)	A 6 1 K 31/15	
A 6 1 K 31/661	(2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 9/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 31/10	
		A 6 1 P 25/28	

(31)優先権主張番号 60/472,012

(32)優先日 平成15年5月19日(2003.5.19)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 パン・シフェン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ケリー・レイン 1 3 8 8 0 番

- (72)発明者 ナサニエル・グレイ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、ラマス・ストリート 5 6 5 2 番
- (72)発明者 ミ・ユアン
アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ナンバー 4 5、アフィニティ・コート
1 1 1 7 5 番
- (72)発明者 ガオ・ウェンキ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 3 カリフォルニア州サンディエゴ、ハーマーシュ・ストリート 7 9 5 8 番
- (72)発明者 ファン・イ
アメリカ合衆国 9 2 0 6 4 カリフォルニア州ポーウェイ、ペッパー・ツリー・レイン 1 2 2 2 8 番
- (72)発明者 ソフィー・ルフェブヴル
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、ナンバー 4 4 7、トスカーナ・ウェイ
5 3 6 5 番

審査官 近藤 政克

- (56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 2 7 6 1 2 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 3 8 1 6 9 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 2 4 6 6 2 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 7 6 9 9 5 (W O , A 1)
特開 2 0 0 4 - 3 0 7 4 4 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 251/40
A61K 31/15
A61K 31/341
A61K 31/381
A61K 31/4418
A61K 31/661
A61P 1/00
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 3/10
A61P 5/00
A61P 9/00
A61P 9/02
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 13/00
A61P 13/12
A61P 17/00
A61P 17/04
A61P 17/06
A61P 17/08
A61P 17/14
A61P 19/02
A61P 21/04
A61P 25/00
A61P 25/28
A61P 27/02

A61P 27/16
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 31/10
A61P 31/12
A61P 31/18
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/02
A61P 37/08
A61P 43/00
C07C 249/08
C07D 213/30
C07D 307/42
C07D 333/16
C07F 9/09
CA/REGISTRY(STN)