

(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2010-515750

(P2010-515750A)

(43) 公表日 平成22年5月13日 (2010.5.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 209/42 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/42 C S P	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 401/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/06	4 C 2 0 4
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	
<b>C O 7 D 413/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-545669 (P2009-545669)	(71) 出願人	390040637
(86) (22) 出願日	平成20年1月10日 (2008.1.10)		アラーガン インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年9月9日 (2009.9.9)		ALLERGAN, INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/050695		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(87) 国際公開番号	W02008/089015		612 アーヴィン デュポント ドライ
(87) 国際公開日	平成20年7月24日 (2008.7.24)		ヴ 2525
(31) 優先権主張番号	60/884,470	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成19年1月11日 (2007.1.11)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

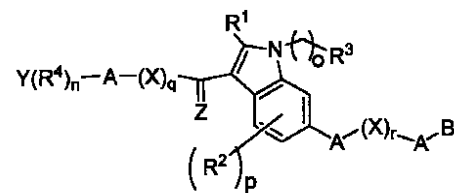
(54) 【発明の名称】 スフィンゴシン-1-ホスフェート (S1P) 受容体アンタゴニスト生物活性を有する6-置換インドール-3-カルボン酸アミド化合物

## (57) 【要約】

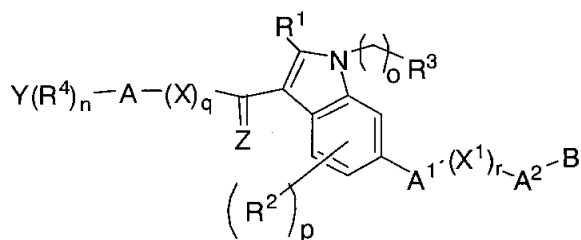
【課題】 スフィンゴシン-1-ホスフェート受容体アゴニスト及び又はアンタゴニスト生物活性を有し得る化合物の提供。

【解決手段】 式Iで表されるインドール化合物を用いる：式I(式中、可変部分Y、R<sup>4</sup>、n、o、A、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、X、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>2</sup>、p、q及びrは、明細書に定義される通りである)。これらの化合物は、緑内障、ドライアイ、血管形成、心臓血管の疾患や疾病、及び創傷治癒からなる群より選ばれる疾病或いは疾患を治療するのに有効である。

【化1】



Formula I



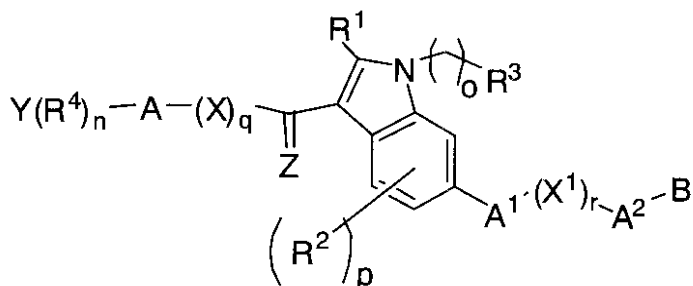
式 I

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

スフィンゴシン-1-ホスフェート受容体アゴニスト及び又はアンタゴニスト生物活性を有する式Iで表される化合物、又は前記化合物の医薬的に許容され得る塩：

## 【化 1】



式 I

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、独立して、水素、炭素原子1～12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基、炭素原子2～6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル基、炭素原子2～6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル基、炭素原子3～20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基、ハロ基、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_{20}$ アリールアルキルオキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボニル基、ホルミル基、オキシカルボニル基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボキシレート基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルアミド基、アミノカルボニル基、アミノ基、シアノ基、ジアゾ基、ニトロ基、チオ基、スルホキシ基、及びスルホニル基からなる群より選ばれ；

$X$ 及び $X^1$ は、独立して、 $NR^5$ 、 $O$ 及び $S$ からなる群より選ばれ；

$R^5$ は、水素、炭素原子1～10個のアルキル基、炭素原子5～10個のシクロアルキル基、フェニル又は低級アルキルフェニルであり；

$Y$ は、炭素環式アリール基又は複素環式アリール基であり、ここで、前記炭素環式アリールは、原子6～20個を含み、前記複素環式アリールは、炭素原子2～20個と窒素、酸素及びイオウからなる群より選ばれるヘテロ原子1～5個を含み、前記アリールは、いかなる位置で $A$ に結合していてもよい；

$Z$ は、 $O$ 又は $S$ であり；

$n$ は、0又は1～5の整数であり；

$o$ は、0又は1～3の整数であり；

$p$ は、0又は1～3の整数であり；

$q$ は、0又は1であり；

$r$ は、0又は1であり；

$A$ 、 $A^1$ 及び $A^2$ は、独立して、 $(CH_2)_v$  (ここで、 $v$ は、0又は1～12の整数である)、炭素原子3～12個を有する分枝鎖アルキル、炭素原子3～12個を有するシクロアルキル、炭素原子2～10個と二重結合1-3個を有するアルケニル及び炭素原子2～10個と三重結合1～3個を有するアルキニルからなる群より選ばれ；

$B$ は、水素、 $OR^6$ 、 $COOR^7$ 、 $NR^8R^9$ 、 $CONR^8R^9$ 、 $COR^{10}$ 、 $CH=NOR^{11}$ 、 $CH=NNR^{12}R^{13}$ からなる群より選ばれ、ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、独立して、水素、炭素原子1～12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル、炭素原子2～6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル、炭素原子2～6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル、炭素原子3～20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基からなる群より選ばれ、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、独立して、水素、炭素原子1～12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル、炭素原子2～6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル、炭素原子2～6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル、炭素原子3～2

0個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基からなる群より選ばれ、又は $R^8$ と $R^9$ 及び/又は $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒になって炭素原子2~5個の二価炭素基を形成して、窒素と複素環を形成することができ、ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 又は $R^{13}$ のいずれもが一つ以上のハロゲン基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基又はチオール基で置換されていてもよい；但し、 $v$ が0であり、 $r$ が0である場合、 $B$ は水素ではなく；又は $B$ は、炭素原子3~20個を有する炭素環式炭化水素基、又は炭素原子20個と環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基であり、ここで、前記 $B$ が炭素環基又は複素環基である場合、 $B$ は、いかなる位置で $A^2$ に結合していてもよい。

【請求項 2】

10

$Z$ が、0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

$Y$ が、フェニル基又はピリジル基である、請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

$A$ が、 $CH_2$ である、請求項3に記載の化合物。

【請求項 5】

$X$ が、 $NH$ である、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

$n$ が、0又は1又は2の整数であり、 $R^4$ が、フルオロである、請求項5に記載の化合物。

【請求項 7】

20

$R^1$ が、 $i$ -プロピルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^3$ が、一つ又は二つのフルオロ基で置換されていてもよいフェニル、及びピリジルからなる群より選ばれる、請求項7に記載の化合物。

【請求項 9】

$p$ が、0である、請求項8に記載の化合物。

【請求項 10】

$A^1$ 及び $A^2$ が、存在しない、請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

$B$ が、 $OR^6$ である、請求項10に記載の化合物。

30

【請求項 12】

$B$ が、 $COOR^7$ である、請求項10に記載の化合物。

【請求項 13】

$X^1$ が、0であり、 $r$ が、1であり、 $A^1$ が、存在せず、 $A^2$ が、 $(CH_2)_v$  (ここで、 $v$ は1又は2である)であり、 $B$ が、 $OR^6$ 又は $NR^8R^9$ である、請求項10に記載の化合物。

【請求項 14】

$R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ が、メチルである、請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】

$B$ が、 $CR^{10}=NOR^{11}R^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は、 $H$ であり、 $R^{11}$ は、メチル又は $i$ -ブチルである、請求項10に記載の化合物。

40

【請求項 16】

$B$ が、 $CONR^8R^9$ であり、ここで、 $R^8$ 及び $R^9$ は、 $H$ 、メチル、エチル及びプロピルからなる群より選ばれるか、又は $R^8$ と $R^9$ が $N$ と一緒に5員環を形成する、請求項10に記載の化合物。

【請求項 17】

$A^1$ が、存在せず、 $r$ が、0であり、 $A^2$ が $CH_2$ であり、 $B$ が $OR^6$  (ここで、 $R^6$ は、 $H$ である)である、請求項10に記載の化合物。

【請求項 18】

$A^1$ が、存在せず、 $X$ が、0であり、 $r$ が、1であり、 $B$ が、 $COR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$ は、メチルである)である、請求項10に記載の化合物。

50

## 【請求項 19】

スフィンゴシン-1-ホスフェートアンタゴニスト活性を有する6-置換インドール-3-カルボン酸-N-アリールメチルアミドであって、6-置換基が、下記式で表される、前記6-置換インドール-3-カルボン酸-N-アリールメチルアミド

$$(X^1)_r-A^2-B$$

(式中、 $X^1$ は、Oであり；

$r$ は、0又は1であり；

$A^2$ は、存在しないか又は $(CH_2)_v$ であり、ここで、 $v$ は1又は2である；

$B$ は、 $OR^6$ 又は $NR^8R^9$ であり、ここで、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、メチルである；又は

$B$ は、 $CR^{10}=NO$   $R^{11}R^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は、Hであり、 $R^{11}$ は、メチル又は*i*-ブチルである；又は

$B$ は、 $CONR^8R^9$ であり、ここで、 $R^8$ 及び $R^9$ は、H、メチル、エチル及びプロピルからなる群より選ばれるか又は $R^8$ と $R^9$ がNと一緒になって5員環を形成する；又は

$B$ は、 $OR^6$ であり、ここで、 $R^6$ は、Hである；又は

$B$ は、 $COR^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は、メチルである)。

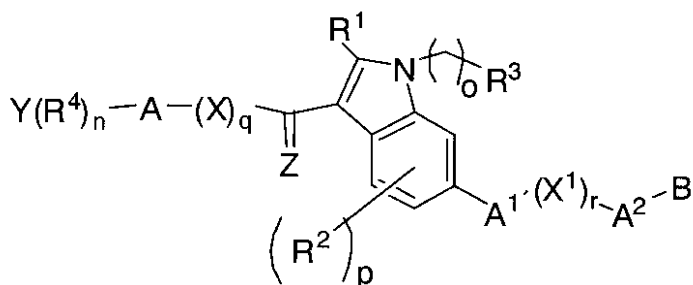
10

## 【請求項 20】

緑内障、ドライアイ、血管形成、心臓血管の疾患や疾病、及び創傷治癒からなる群より選ばれる疾病又は疾患を治療する方法であって、下記一般式Iで表されるスフィンゴシン-1-ホスフェート受容体アゴニスト及び又はアンタゴニスト生物活性を有する化合物をそれを必要としている患者に投与することを含む、前記方法：

20

## 【化 2】



式 I

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、独立して、水素、炭素原子1~12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基、炭素原子2~6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル基、炭素原子2~6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル基、炭素原子3~20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基、ハロ基、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_{20}$ アリールアルキルオキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボニル基、ホルミル基、オキシカルボニル基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボキシレート基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルアミド基、アミノカルボニル基、アミノ基、シアノ基、ジアゾ基、ニトロ基、チオ基、スルホキシ基、及びスルホニル基からなる群より選ばれ；

40

$X$ 及び $X^1$ は、独立して、 $NR^5$ 、O及びSからなる群より選ばれ；

$R^5$ は、水素、炭素原子1~10個のアルキル基、炭素原子5~10個のシクロアルキル基、フェニル又は低級アルキルフェニルであり；

$Y$ は、炭素環式アリール基又は複素環式アリール基であり、ここで、前記炭素環式アリールは、原子6~20個を含み、前記複素環式アリールは、炭素原子2~20個と窒素、酸素及びイオウからなる群より選ばれるヘテロ原子1~5個を含み、前記アリールは、いかなる位置でAに結合していてもよい；

$Z$ は、O又はSであり；

$n$ は、0又は1~5の整数であり；

50

oは、0又は1～3の整数であり；

pは、0又は1～3の整数であり；

qは、0又は1であり；

rは、0又は1であり；

A、 $A^1$ 及び $A^2$ は、独立して、 $(CH_2)_v$ (ここで、vは、0又は1～12の整数である)、炭素原子3～12個を有する分枝鎖アルキル、炭素原子3～12個を有するシクロアルキル、炭素原子2～10個と二重結合1-3個を有するアルケニル及び炭素原子2～10個と三重結合1～3個を有するアルキニルからなる群より選ばれ；

Bは、水素、 $OR^6$ 、 $COOR^7$ 、 $NR^8R^9$ 、 $CONR^8R^9$ 、 $COR^{10}$ 、 $CH=NOR^{11}$ 、 $CH=NNR^{12}R^{13}$ からなる群より選ばれ、ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、独立して、水素、炭素原子1～12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル、炭素原子2～6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル、炭素原子2～6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル、炭素原子3～20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基からなる群より選ばれ、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、独立して、水素、炭素原子1～12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル、炭素原子2～6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル、炭素原子2～6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル、炭素原子3～20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基からなる群より選ばれ、又は $R^8$ と $R^9$ 及び/又は $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒になって炭素原子2～5個の二価炭素基を形成して、窒素と複素環を形成することができ、ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 又は $R^{13}$ のいずれもが一つ以上のハロゲン基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基又はチオール基で置換されていてもよい；但し、vが0であり、rが0である場合、Bは水素ではなく；又はBは、炭素原子3～20個を有する炭素環式炭化水素基、又は炭素原子20個と環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基であり、ここで、前記Bが炭素環基又は複素環基である場合、Bは、いかなる位置で $A^2$ に結合していてもよい)。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2007年1月11日に出願の米国仮出願第60/884,470号の恩典を主張し、この明細書の記載は、全体として本願明細書に含まれるものとする。

30

【背景技術】

【0002】

1. 発明の分野

本発明は、真菌感染症、アレルギー性疾患、免疫異常等の治療用薬剤として有効である、スフィンゴシン誘導体及び/又は類似体及びこのような誘導体及び/又は類似体を含む医薬組成物に関する。

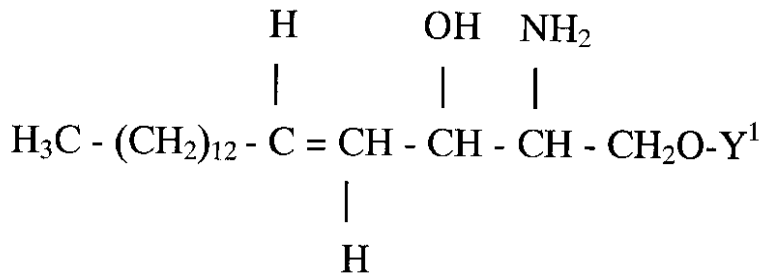
2. 技術の概要

スフィンゴシンは、以下に記載される一般式(式中、 $Y^1$ は水素である)で示される化学構造を有する化合物である。成分としてスフィンゴシンを有する種々のスフィンゴ脂質が、神経系における細胞の細胞膜の表面上を含む生体に広範囲に分配されていることは既知である。

40

【0003】

## 【化 1】



## 【0004】

10

スフィンゴ脂質は、生体に重要な役割を有する脂質の1つである。リビドーシスと呼ばれる疾患は、体内に指定されたスフィンゴ脂質が蓄積することによって引き起こされる。細胞膜上に存在するスフィンゴ脂質は、例えば、細胞増殖を調節するように機能する；細胞の発育及び分化に関与する；神経において機能する；細胞の感染と悪性度に関係している。スフィンゴ脂質の生理的役割の多くは、依然として解決されないままである。最近、セラミド、スフィンゴシン誘導体が、細胞シグナル伝達機構に重要な役割を有する可能性が示され、アポトーシスと細胞周期に関する作用についての研究が報告された。

## 【0005】

スフィンゴシン-1-ホスフェートは、新たに或いはスフィンゴミエリン環(動物細胞において)の一部として合成されるセラミドから誘導される、重要な細胞代謝産物である。それは、昆虫、酵母及び植物に見い出されている。

20

## 【0006】

酵素、セラミダーゼは、セラミドに作用してスフィンゴシンを放出し、これがスフィンゴシンキナーゼ、サイトゾル及び小胞体に遍在する酵素によってリン酸化されて、スフィンゴシン-1-ホスフェートを形成する。スフィンゴシンフォスファターゼの作用によって逆反応が起こることもあり得、濃度が常に低い代謝産物の細胞濃度を制御するために酵素が協力して作用する。血漿中、このような濃度は0.2~0.9 μMに達することができ、代謝産物はリポタンパク質、特にHDLに関連して見い出される。また、スフィンゴシン-1-ホスフェート形成が、スフィンゴイド塩基の異化作用において重要な段階であることも留意すべきである。

30

## 【0007】

この前駆物質のように、スフィンゴシン-1-ホスフェートは、おそらく独自に細胞内及び細胞外双方によって作用するが、セラミド及びスフィンゴシンとは非常に異なる機能によって作用する強力なメッセンジャ分子である。これらの種々のスフィンゴ脂質代謝産物との間の平衡は、健康状態にとって重要であり得る。例えば、細胞内で、スフィンゴシン-1-ホスフェートは、阻止される細胞死(アポトーシス)とは反対に、細胞分裂(有糸分裂)を促進する。細胞内では、また、種々の細胞外刺激に応答してカルシウム動員及び細胞増殖を調節するように機能する。現在の見解は、細胞におけるスフィンゴシン-1-ホスフェートとセラミド及び/又はスフィンゴシンレベルとの間の平衡が生存能力に重要であることを提唱してきている。ある構造類似性を有する、リゾリン脂質、特にリゾホスファチジン酸と同じように、スフィンゴシン-1-ホスフェートは、細胞表面上の五つの特定のGタンパク質結合受容体との相互作用によって細胞外作用の多くをもたらす。これらは、新たな血管の増殖、血管成熟、心臓発達及び免疫に、また、指向性細胞運動に重要である。

40

## 【0008】

スフィンゴシン-1ホスフェートは、異化作用の原因である酵素を欠いているヒト血小板に比較的高い濃度で貯蔵され、成長因子、サイトカイン、受容体作動薬や抗原のような生理的刺激の活性化時に血流に放出される。また、血小板凝集や血栓症に重要な役割を有することがあり、心臓血管疾患を悪化させ得る。一方では、比較的高い濃度の高密度リポタンパク質(HDL)の代謝産物が、アテローム発生に有益な意味を有する場合がある。例えば、最近、スフィンゴシン-1-ホスフェートが、他のリゾ脂質、例えば、スフィンゴシルホ

50

スホリルコリンやリゾスルファチドと共に、血管内皮細胞による強力な抗動脈硬化性シグナル伝達分子一酸化窒素の生成を刺激することによってHDLの有益な臨床作用の原因であることが提唱された。更に、リゾホスファチジン酸のように、ある種の癌のマーカーであり、細胞分裂或いは増殖の役割が、癌の発症に対して影響する場合がある。これらは、現在、医学の研究者の間で非常な関心を引きつけているトピックスであり、スフィンゴシン-1-ホスフェート代謝における治療的介入の可能性が活発に研究されている。

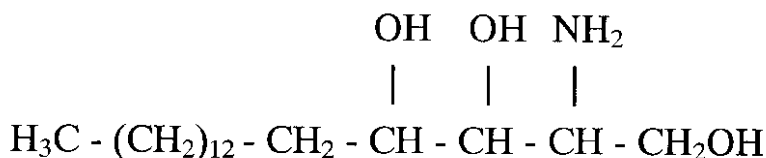
【0009】

真菌及び植物は、スフィンゴ脂質を有し、これらの生物体に含有される主なスフィンゴシンは、以下に記載される式を有する。これらの脂質が真菌及び植物の細胞増殖に重要な役割を有することは知られるが、役割の詳細は依然として解決されないままである。

10

【0010】

【化2】



【0011】

最近、スフィンゴ脂質の誘導体及びこれらの関連化合物が代謝経路の阻害又は刺激によって種々の生物活性を示すことがわかった。これらの化合物には、プロテインキナーゼC阻害剤、アポトーシス誘導物質、免疫抑制化合物、抗真菌性化合物等が含まれる。これらの生物活性を有する物質は、種々の疾病に有効な化合物であると予想される。

20

スフィンゴシン誘導体は、種々の特許において調製されている。例えば、米国特許第4,952,683号；同第5,110,987号；同第6,235,912 B1号；同第6,239,297 B1号を参照のこと。

【0012】

また、ある種のスフィンゴシン誘導体と類似するが、スフィンゴシン受容体のリガンドであるとは記載されていない化合物が、種々の特許及び公開された特許出願に記載されている。例えば、米国特許第5,294,722号；5,102,901；同第5,403,851号；同第5,580,878号を参照のこと。米国特許出願公開第2003/0125371 A2号。上記特許において記載されているある種の化合物はインドールであるが、インドール化合物がスフィンゴシン受容体のリガンドであるか又はスフィンゴシンアゴニスト或いはアンタゴニストとして活性を有すると記載されていることはないと思われる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、スフィンゴ脂質の機能を調節することができるスフィンゴシン誘導体又は類似体、及び前記誘導体又は類似体を含む医薬組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

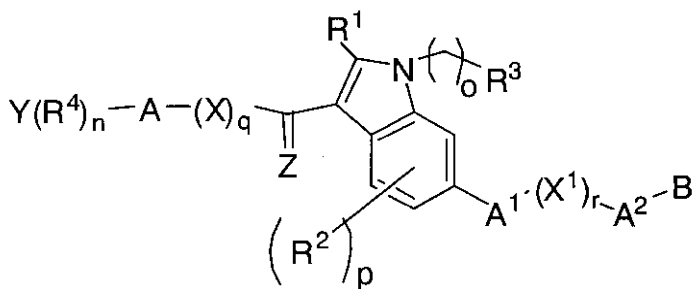
【0014】

スフィンゴシン-1-ホスフェート受容体アゴニスト及び又はアンタゴニスト生物活性を有する式Iで表される化合物、又は前記化合物の医薬的に許容され得る塩：

40

【0015】

## 【化3】



式 I

10

## 【0016】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、独立して、水素、炭素原子1~12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基、炭素原子2~6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル基、炭素原子2~6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル基、炭素原子3~20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基、ハロ基、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_{20}$ アリールアルキルオキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボニル基、ホルミル基、オキシカルボニル基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボキシレート基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルアミド基、アミノカルボニル基、アミノ基、シアノ基、ジアゾ基、ニトロ基、チオ基、スルホキシ基、及びスルホニル基からなる群より選ばれ;

20

$X$ 及び $X^1$ は、独立して、 $NR^5$ 、 $O$ 及び $S$ からなる群より選ばれ;

$R^5$ は、水素、炭素原子1~10個のアルキル基、炭素原子5~10個のシクロアルキル基、フェニル又は低級アルキルフェニルであり;

$Y$ は、炭素環式アリール基又は複素環式アリール基であり、ここで、前記炭素環式アリールは、原子6~20個を含み、前記複素環式アリールは、炭素原子2~20個と窒素、酸素及びイオウからなる群より選ばれるヘテロ原子1~5個を含み、前記アリールは、いかなる位置で $A$ に結合していてもよい;

$Z$ は、 $O$ 又は $S$ であり;

30

$n$ は、0又は1~5の整数であり;

$o$ は、0又は1~3の整数であり;

$p$ は、0又は1~3の整数であり;

$q$ は、0又は1であり;

$r$ は、0又は1であり;

$A$ 、 $A^1$ 及び $A^2$ は、独立して、 $(CH_2)_v$ (ここで、 $v$ は、0又は1~12の整数である)、炭素原子3~12個を有する分枝鎖アルキル、炭素原子3~12個を有するシクロアルキル、炭素原子2~10個と二重結合1~3個を有するアルケニル及び炭素原子2~10個と三重結合1~3個を有するアルキニルからなる群より選ばれ;

## 【0017】

40

$B$ は、水素、 $OR^6$ 、 $COOR^7$ 、 $NR^8R^9$ 、 $CONR^8R^9$ 、 $COR^{10}$ 、 $CH=NOR^{11}$ 、 $CH=NNR^{12}R^{13}$ からなる群より選ばれ、ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、独立して、水素、炭素原子1~12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル、炭素原子2~6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル、炭素原子2~6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル、炭素原子3~20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基からなる群より選ばれ、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、独立して、水素、炭素原子1~12個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル、炭素原子2~6個と二重結合1又は2個を有するアルケニル、炭素原子2~6個と三重結合1又は2個を有するアルキニル、炭素原子3~20個を有する炭素環式炭化水素基、炭素原子20個までと環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基からなる群より選ばれ、又は $R^8$ と $R^9$ 及び/又は $R^{12}$ と $R^{13}$

50



<sup>3</sup>が一緒になって炭素原子2~5個の二価炭素基を形成して、窒素と複素環を形成することができ、ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 又は $R^{13}$ のいずれもが一つ以上のハロゲン基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基又はチオール基で置換されていてもよい；但し、 $v$ が0であり、 $r$ が0である場合、 $B$ は水素ではない；又は $B$ は、炭素原子3~20個を有する炭素環式炭化水素基、又は炭素原子20個と環内に酸素、窒素及び/又はイオウの少なくとも一つを有する複素環基であり、ここで、前記 $B$ が炭素環基又は複素環基である場合、 $B$ は、いかなる位置で $A^2$ に結合していてもよい)。

#### 【0018】

アリール基は、炭素環式アリール基又は複素環式アリール基であり、ここで、前記炭素環式アリールは、原子6~20個を含み、前記複素環式アリールは、炭素原子2~20個と窒素、酸素及びイオウからなる群より選ばれるヘテロ原子1~5個を含み、好ましくは、前記アリール基は、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、チオフェン、フラン、チアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、ナフタレン、キノリン、テトラリン、クロマン、チオクロマン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、クロメン、チオクロメン、ジヒドロキノリン、インダン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、インデン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、クマリン及びクマリノンからなる群より選ばれる。前記アリール基は、いかなる位置でも上記部分に結合し得る。前記アリール基はこれ自体、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、ハロ基、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル基、ヒドロキシシル基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシシル基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボニル基、ホルミル基、オキシカルボニル基、カルボキシシル基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルカルボキシレート基、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルアミド基、アミノカルボニル基、アミノ基、シアノ基、ジアゾ基、ニトロ基、チオ基、スルホキシシル基、又はスルホニル基を含むがこれらに限定されない一般のいかなる有機官能基で置換されていてもよい。

10

20

#### 【0019】

好ましくは、 $Z$ は、 $O$ である。

好ましくは、炭素環式アリール基は、炭素原子6~14個、例えば、炭素原子6~10個を含む。好ましくは、複素環式アリール基は、炭素原子2~14個と窒素、酸素及びイオウからなる群より選ばれるヘテロ原子一つ以上、例えば、1~3個を含む。

好ましくは、 $A$ は、 $CH_2$ である。

30

好ましくは、 $X$ は、 $NH$ である。

好ましくは、 $n$ は、0か又は1又は2の整数であり、 $R^4$ は、フルオロである。

好ましくは、 $R^1$ は、 $i$ -プロピルである。

好ましくは、 $R^3$ は、一つ又は二つのフルオロ基で置換されていてもよいフェニル、及びピリジルからなる群より選ばれる。

好ましくは、 $p$ は、0である。

好ましくは、 $A^1$ 及び $A^2$ は、存在しない。

好ましくは、 $B$ は、 $OR^6$ 又は $COOR^7$ である。

#### 【0020】

好ましくは、 $X$ は、 $O$ であり、 $r$ は、1であり、 $A^1$ は、存在せず、 $A^2$ は、 $(CH_2)_v$  (ここで、 $v$ は、1又は2である)であり、 $B$ は、 $OR^6$ 又は $NR^8R^9$ であり、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、メチルである。

40

好ましくは、 $B$ は、 $CR^{10}=NOR^{11}R^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は、 $H$ であり、 $R^{11}$ は、メチル又は $i$ -ブチルである、又は

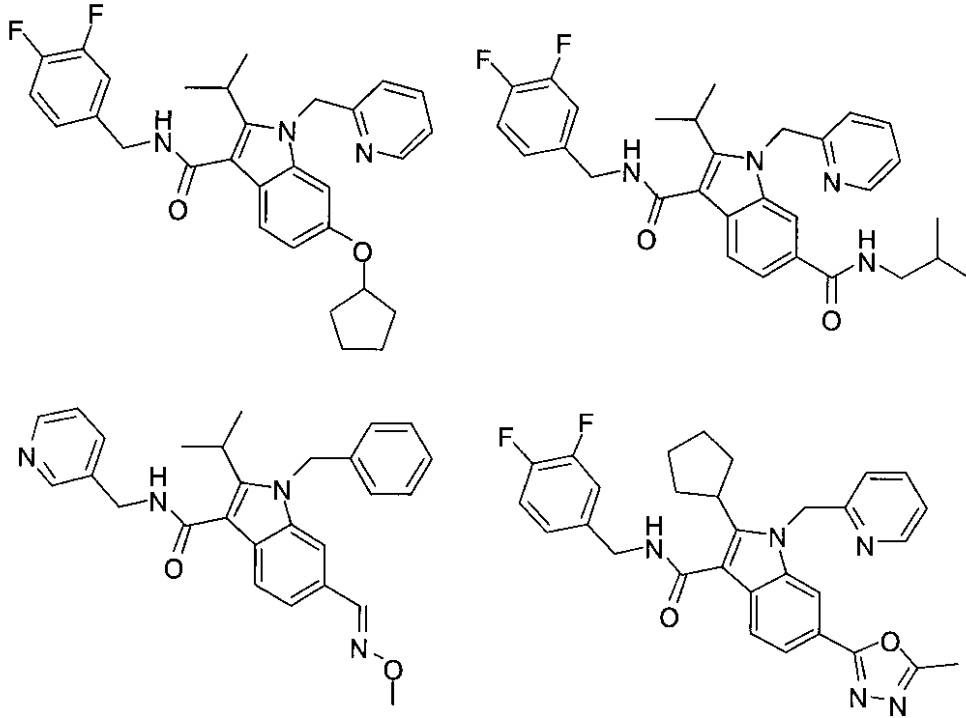
$B$ は、 $CONR^8R^9$ であり、ここで、 $R^8$ 及び $R^9$ は、 $H$ 、メチル、エチル及びプロピルからなる群より選ばれる、又は $R^8$ と $R^9$ が $N$ と一緒に5員環を形成する。好ましくは、 $A^1$ は、存在せず、 $r$ は、0であり、 $A^2$ は、 $CH_2$ であり、 $B$ は、 $OR^6$ であり、ここで、 $R^6$ は、 $H$ である、又は $X$ は、 $O$ であり、 $r$ は、1であり、 $B$ は、 $COR^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は、メチルである。

式Iの化合物の個々の例としては、以下の化合物が挙げられる

#### 【0021】

50

## 【化 4】



10

20

## 【 0 0 2 2 】

本発明の範囲内のある化合物は、スキーム1に示されるように調製することができる。従って、メチル6-メトキシインドール-2-カルボキシレートを、弱塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下に求電子化合物(例えば、臭化ベンジル)で処理して、N-アルキル化インドール(例えば、メチル1-ベンジル-6-メトキシインドール-2-カルボキシレート)を得る。2-カルボキシレート基を、3工程プロセス: グリニャール反応、脱離及び水素添加によってアルキル基に変換する。得られた2-アルキルインドールを、ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リンで処理することにより3位でカルボキシ化し、続いて得られたアルデヒドを次亜塩素酸ナトリウムで酸化する。カルボン酸を、更に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)の存在下にアミンで処理することにより官能基化して、6-メトキシインドール-3-カルボキサミド誘導体(例えば、3,4-ジフルオロフェニルメチル6-メトキシ-2-イソプロピル-1-ベンジルインドール-3-カルボキサミド)を得ることができる。カルボン酸を、EDCの存在下にアルコール又はチオールで処理して、それぞれ、エステル誘導体又はチオールエステル誘導体を得ることもできる。次に、6-メトキシ基を、三臭化ホウ素を用いて脱保護し、得られた水酸化物をアルキル化(例えば、ヨウ化シクロペンチル/炭酸カリウム)試薬或いはアシル化(例えば、塩化ピバロイル/ピリジン)試薬に供して、本発明の範囲内の様々な6-置換インドール同族体及び誘導体を得ることができる。

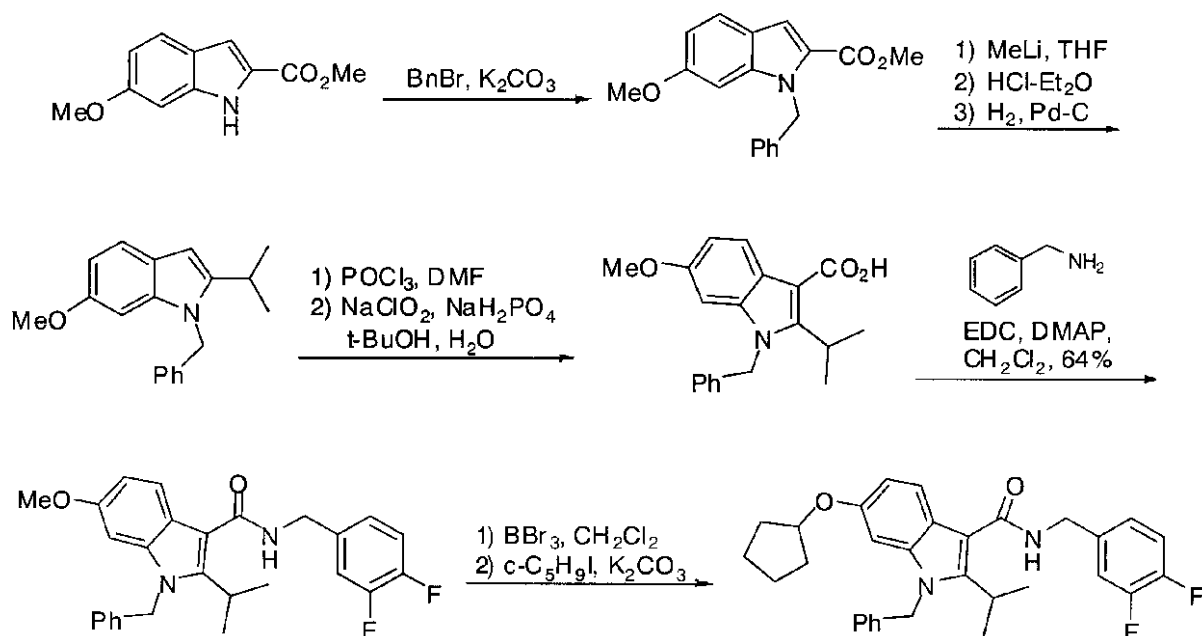
30

スキーム1

## 【 0 0 2 3 】

40

## 【化5】



10

## 【0024】

20

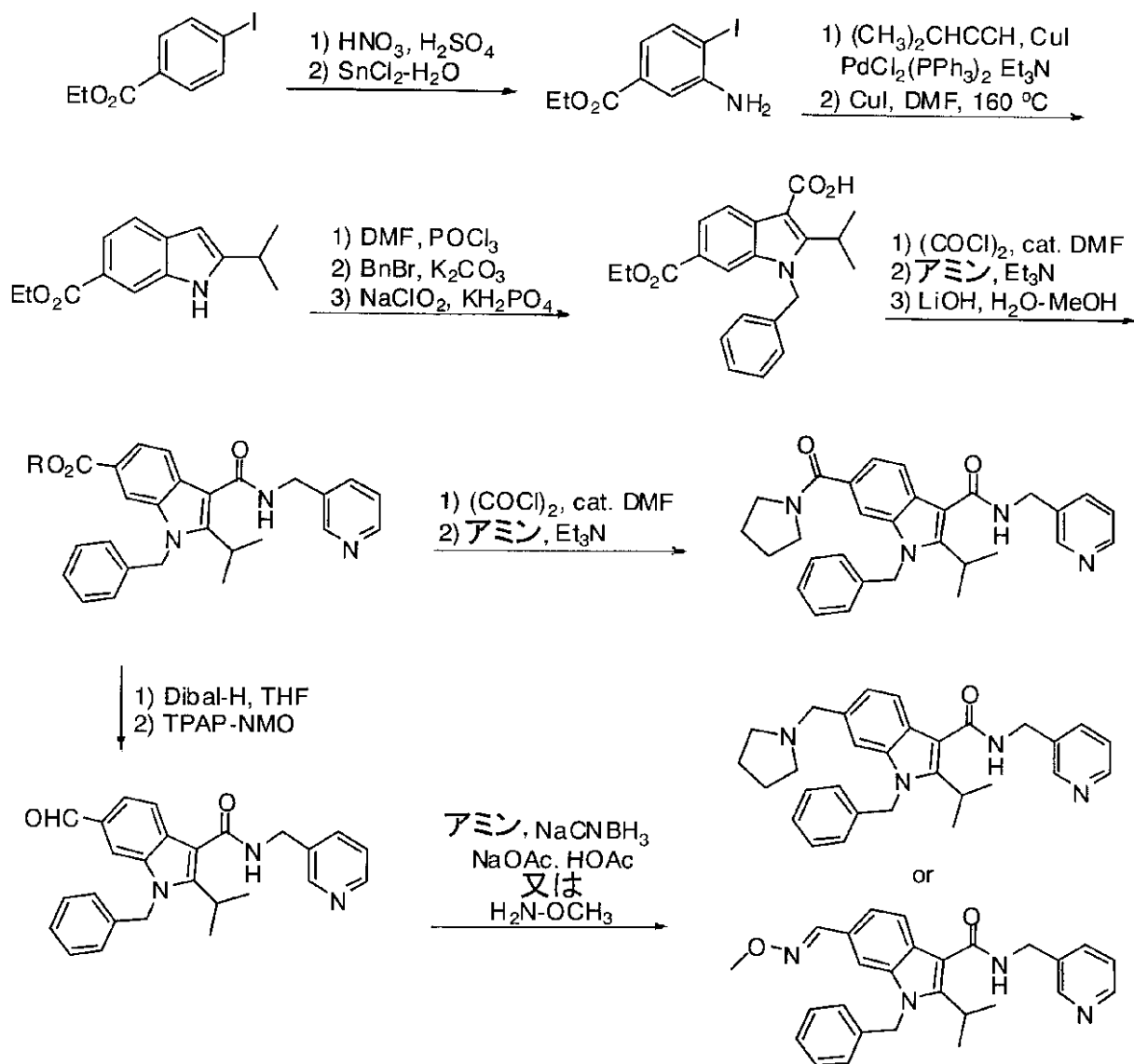
本発明の範囲内の他の多くの化合物をスキーム2に示されるように調製することができる。従って、エチル4-ヨードベンゾエートを発煙硝酸で3位でニトロ化し、得られたニトロ化合物を穏やかな条件(例えば、SnCl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O)で還元して、エチル3-アミノ-4-ヨードベンゾエートを得ることができる。この化合物を、パラジウム触媒とヨウ化銅の存在下に末端アルキン(例えば、3-メチルブチン)で処理し、続いてヨウ化銅の存在下にアリールアルキンを加熱することによりインドールに変換することができる。次に、得られた2-アルキルインドールをジメチルホルムアミドとオキシ塩化リンで処理することにより3位でカルボニル化し、上記のようにN-アルキル化(臭化ベンジル、炭酸カリウム)し、続いて次亜塩素酸ナトリウムで酸化して、N-アルキルインドール-3-カルボン酸を得ることができる。カルボン酸を、更に、EDCの存在下にアミンで処理することにより官能基化して、6-メトキシインドール-3-カルボキサミド誘導体(例えば、3-ピリジルメチル1-ベンジル-6-カルボエトキシ-2-イソプロピルインドール-3-カルボキサミド)を得ることができる。

30

## スキーム2

## 【0025】

## 【化 6】



10

20

30

## 【0026】

カルボン酸をEDCの存在下にアルコール又はチオールで処理して、それぞれ、エステル誘導体又はチオールエステル誘導体を得ることができる。6-カルボエトキシ基を、更に、官能基化して、本発明の範囲内の様々な6-置換インドール同族体及び誘導体を得ることができる。例えば、6-カルボエトキシ基を強塩基で加水分解し、得られたカルボン酸をカルボン酸塩化物に変換し、これを塩基の存在下に種々のアルコール又はアミンと反応させて、それぞれ、エステル誘導体又はアミド誘導体、例えば、3-ピリジルメチルベンジル-2-イソプロピル-6-(1-ピロリジニルカルバモイル)インドール-3-カルボキサミドを得ることができる。或はまた、6-カルボエトキシ基をアルコールに還元し、アルデヒド中間体に再酸化し、次に、これを還元条件下にアミンで処理して、アミン誘導体、例えば、3-ピリジルメチル1-ベンジル-2-イソプロピル-6-(1-ピロリジニルメチル)-インドール-3-カルボキサミドを得ることができる。アルデヒドを、オキシム化合物か又はヒドラジン化合物で処理して、それぞれ、オキシム誘導体又はヒドラゾン誘導体を得ることができる。このように、スキーム2に示される一般経路によって本発明の範囲内の多くの化合物を得ることができる。

40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0027】

特に示されない限り、本明細書全体にわたって用いられる下記の用語は下記の意味を有

50

する：

“ Me ” は、メチルを意味する。

“ Et ” は、エチルを意味する。

“ tBu ” は、t-ブチルを意味する。

“ iPr ” は、i-プロピルを意味する。

“ Ph ” は、フェニルを意味する。

“ 医薬的に許容され得る塩 ” は、生物学的有効性及び遊離塩基の特性を保持し且つ無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等と反応することによって得られる塩を意味する。

10

“ アルキル ” は、直鎖、分枝鎖又は環状の脂肪族飽和炭化水素を意味する。アルキル基は、好ましくは炭素原子1~12個を有する。好ましくは炭素原子1~7個、最も好ましくは炭素原子1~4個である。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。アルキル基は、必要により、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、=O、=S、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、ジメチルアミノ及びSHからなる群より選ばれる一つ以上の置換基で置換されてもよい。

【 0 0 2 8 】

“ アルケニル ” は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖、分枝鎖又は環状の不飽和炭化水素基を意味する。アルケニル基は、好ましくは炭素原子2~12個を有する。好ましくは炭素原子2~7個、最も好ましくは炭素原子2~4個の低級アルケニルである。アルケニル基は、必要により、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、O、S、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、ジメチルアミノ及びSHからなる群より選ばれる一つ以上の置換基で置換されてもよい。

20

“ アルキニル ” は、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖、分枝鎖又は環状の不飽和炭化水素を意味する。アルキニル基は、好ましくは炭素原子2~12個を有する。好ましくは炭素原子2~7個、最も好ましくは炭素原子2~4個の低級アルキニルである。アルキニル基は、必要により、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、O、S、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、ジメチルアミノ及びSHからなる群より選ばれる一つ以上の置換基で置換されてもよい。

【 0 0 2 9 】

30

“ アルコキシ ” は、“ O-アルキル ” 基を意味する。

“ アリール ” は、共役電子系を有する少なくとも一つの環を有する芳香族基を意味し、炭素環式アリール基、複素環式アリール基及びビアリール基を含む。アリール基は、必要により、ハロゲン、トリハロメチル、ヒドロキシル、SH、OH、NO<sub>2</sub>、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル及びアミノからなる群より選ばれる一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

“ アルカリール ” は、アリール基に共有結合されるアルキルを意味する。好ましくは、アルキルは、低級アルキルである。

“ アリールオキシ ” は、“ O-アリール ” 基を意味する。

“ アリールアルキルオキシ ” は、“ O-アルカリール ” 基を意味する。

40

【 0 0 3 0 】

“ 炭素環 ” は、飽和又は不飽和の環状脂肪族炭化水素及び環原子が炭素原子のみであるアリール炭化水素基を意味し、前記環原子を含む炭素原子6~20個を含む。

“ 炭素環アリール ” は、環原子が炭素であるアリール基を意味する。

“ 複素環 ” は、環原子が炭素原子と少なくとも一つの酸素、窒素、及び/又はイオウ原子を含み、飽和、不飽和、即ち、一つ以上の二重結合を有してもよい環状基、又はアリールを意味し、炭素原子20個までと上記ヘテロ原子1~5個を含む。

“ 複素環アリール ” は環原子としてヘテロ原子1~3個を有するアリール基を意味し、環原子の残りは、炭素原子である。ヘテロ原子には、酸素、イオウ、及び窒素が含まれる。

“ ヒドロカルビル ” は、炭素と水素原子のみを有する炭化水素基を意味する。ヒドロカ

50

ルビル基は、好ましくは炭素原子1~20個、好ましくは炭素原子1~12個、最も好ましくは炭素原子1~7個を有する。

“置換ヒドロカルビル”は、水素原子及び/又は炭素原子の一つ以上が、しかし全部ではなく、ハロゲン原子、窒素原子、酸素原子、イオウ原子又はリン原子又はハロゲン原子、窒素原子、酸素原子、イオウ原子又はリン原子を含む基、例えば、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、ホスフェート、チオール等で置き換えられるヒドロカルビル基を意味する。

【0031】

“アミド”は、 $--C(O)--NH--R'$  (ここで、 $R'$  は、アルキル、アリール、アルキルアリール又は水素である)を意味する。

“エステル”は、 $--C(O)--O--R'$  (ここで、 $R'$  は、アルキル、アリール又はアルキルアリールである)を意味する。

“チオアミド”は、 $--C(S)--NH--R'$  (ここで、 $R'$  は、アルキル、アリール、アルキルアリール又は水素である)を意味する。

“チオールエステル”は、 $--C(O)--S--R'$  (ここで、 $R'$  は、アルキル、アリール、アルキルアリール又は水素である)を意味する。

“アミン”は、 $--N(R'')R'''$  基 (ここで、 $R''$  及び  $R'''$  は、独立してアルキル、アリール、及びアルキルアリールからなる基より選ばれる)を意味する。

“チオエーテル”は、 $--S--R''$  (ここで、 $R''$  はアルキル、アリール、又はアルキルアリールである)を意味する。

“スルホニル”は  $--S(O)_2--R''''$  (ここで、 $R''''$  はアリール、 $C(CN)=C$ -アリール、 $CH_2CN$ 、アルカリール、スルホンアミド、 $NH$ -アルキル、 $NH$ -アルキルアリール、又は  $NH$ -アリールである)を意味する。

【0032】

また、或いは、以下に示されるように、フェニル部分の置換基は、それぞれ、*o*、*m*又は*p*置換基或いは2、3又は4置換基と呼ばれる。(5置換基は*m*置換基でもあり、6置換基は*o*置換基でもあることは明らかである。)

【0033】

実施例2~29及び/又はスキーム1~3に従って調製される本発明の個々の化合物は、以下の表Iに記載されるスフィンゴシン-1-ホスフェート受容体の活性を阻害することができる。化合物について、これらの性能がヒトS1P3受容体を安定に発現するT24細胞におけるヒトS1P3受容体の活性化を活性化するか又は阻止する能力を評価した。使用する一日前に1万細胞/ウェルを384-ウェルポリ-D-リジン被覆プレートに塗布した。S1P3受容体発現細胞系の増殖培地は、10%木炭処理ウシ胎児血清(FBS)、1%抗生物質-抗真菌剤及び400 µg/ml ゲネチシンで補足したマッコイ5A培地とした。実験の日に、20mM HEPES(HBSS/Hepes緩衝液)で補足したハanks液で細胞を二回洗浄した。次に、細胞に1.25mMプロベネシドを有するHBSS/Hepes緩衝液で希釈した2 µM Fluo-4で色素を充填し、37°Cで40分間インキュベートした。プレートをFLIPR(蛍光イメージングプレートリーダー、Molecular Devices)内に配置する前に細胞プレートを4回洗浄することによって細胞外色素を除去した。リガンドをHBSS/Hepes緩衝液で希釈し、384-ウェルマイクロプレート中で調製した。正の対照、スフィンゴシン-1-ホスフェート(S1P)を、4mg/mlの脂肪酸を含まないウシ血清アルブミンを有するHBSS/Hepes緩衝液で希釈した。FLIPRは、12.5 µlをリガンドマイクロプレートから細胞プレートに移し、蛍光測定を75秒間かけ、毎秒読み取り、次に、2.5分間かけ、10秒毎に読み取った。薬剤を、0.61nM~10,000nMの濃度範囲にわたって試験した。 $Ca^{+2}$ 応答のデータを、任意の蛍光単位で得、 $Ca^{+2}$ 濃度に翻訳しなかった。レーベンバーグ・マルカートアルゴリズムを用いた線形回帰分析によって $IC_{50}$ 値を求めた。

【0034】

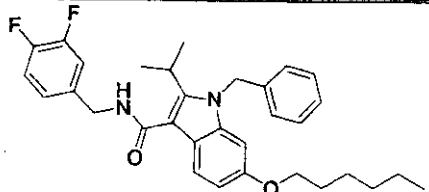
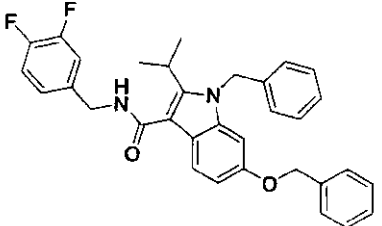
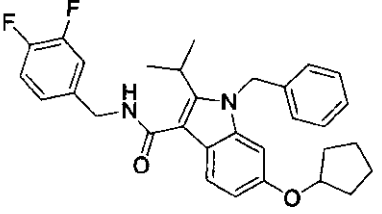
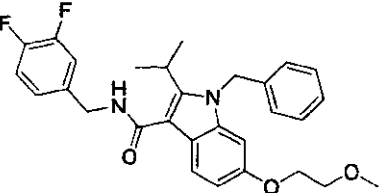
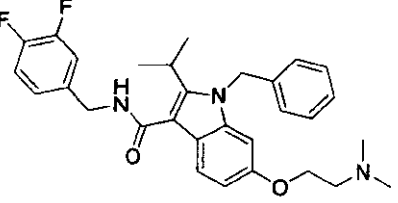
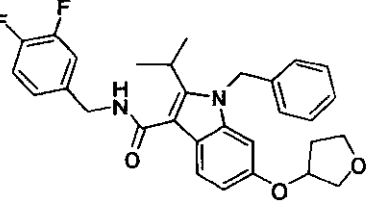
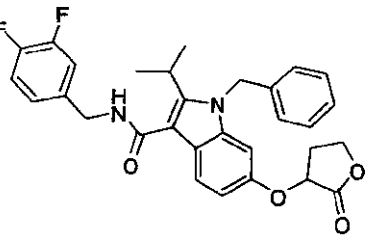
【表 1】

表 1

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
7		560 nM (98)	10
8		3.1 μM (71)	
9		19 nM (100)	20
10		5 nM (100) 2 nM	
11		6 nM (100) 2 nM	30
12		3 nM (100) ND	
13		1.2 nM (100) 1.6 nM	40

【表 2】

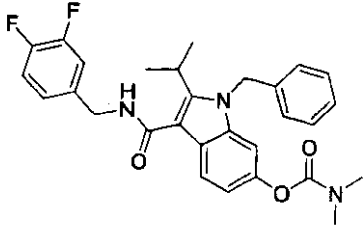
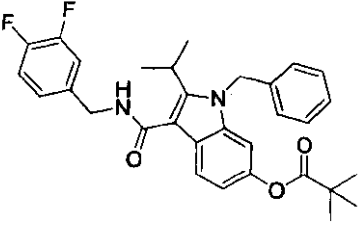
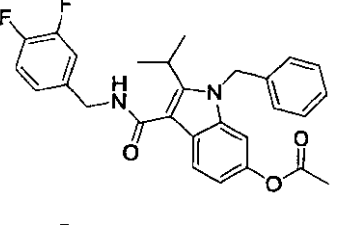
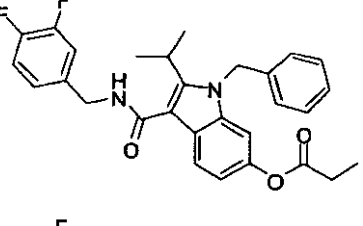
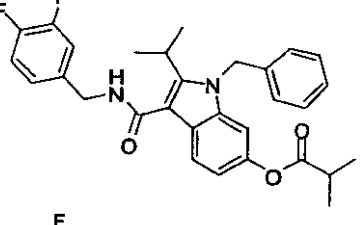
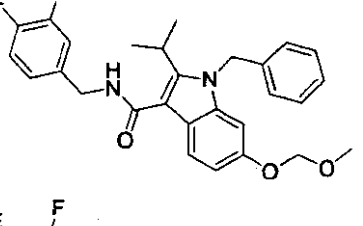
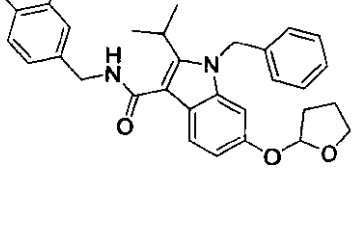
表 1

化合物 No.	構造	SIP3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
14		3.1 $\mu$ M (96)	10
15		260 nM (100)	
16		3 nM (100) 1.2 nM	20
17		6.5 nM (99)	
18		242 nM (94)	30
19		6 nM (100)	
20		81 nM (100)	40



【表 3】

表 1

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
21		24 nM (99)	10
22		4 nM (99)	
23		14 nM (100)	20
24		20 nM (100)	30
25		14 nM (100)	
26		39 nM (100) 13 nM	40
27		6 nM (100) 11 nM	

【 0 0 3 7 】

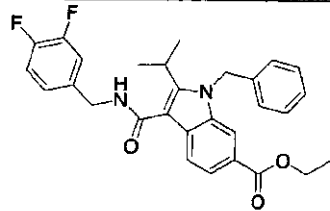
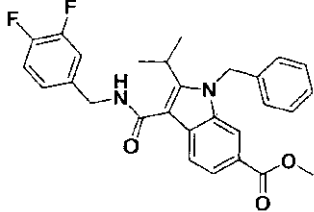
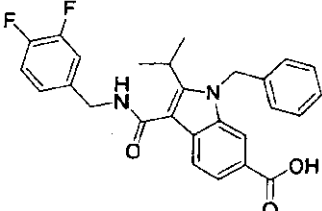
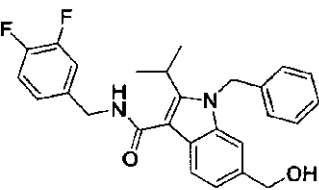
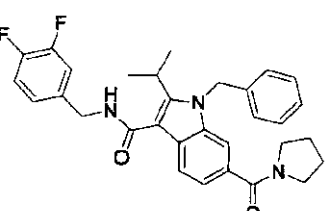
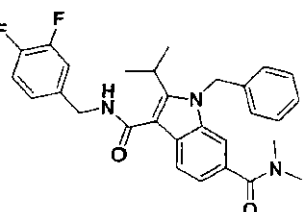
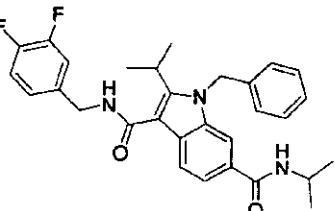
表1Bの化合物を、スキーム1～3及び/又は実施例2～29の手順と同様の手順に従って調製

する。これらの化合物についても、S1P3受容体の活性を阻害する能力を試験した。

【 0 0 3 8 】

【 表 4 】

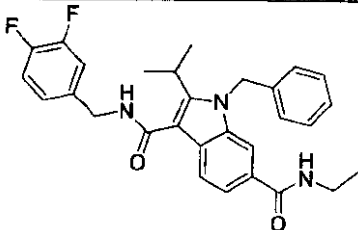
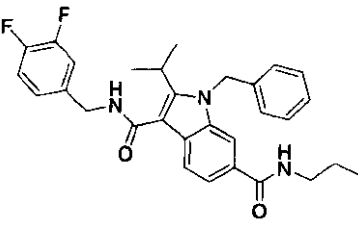
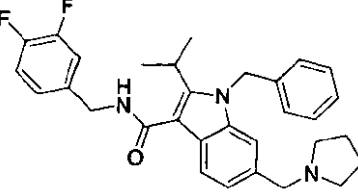
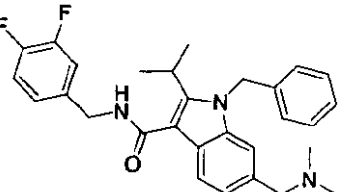
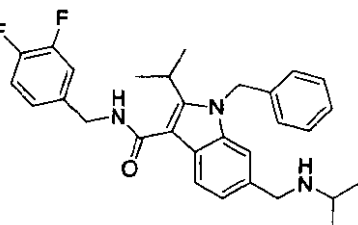
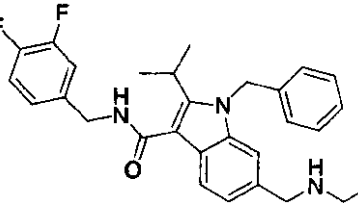
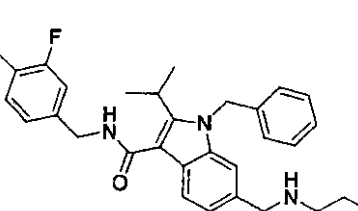
表 1B

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
		7 nM (100) 8 nM	10
		12 nM (100)	20
		>10 μM (40)	
		2.0 μM (85)	30
		170 nM (100)	
		197 nM (100)	40
		634 nM (100)	50

【 0 0 3 9 】

【 表 5 】

表 1B

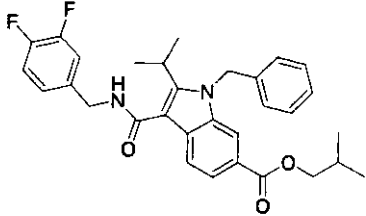
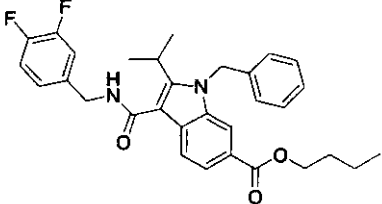
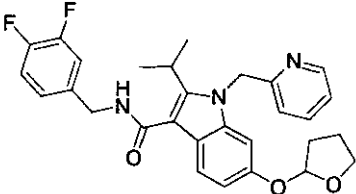
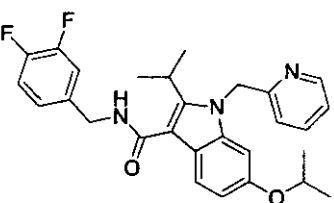
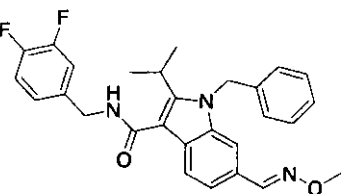
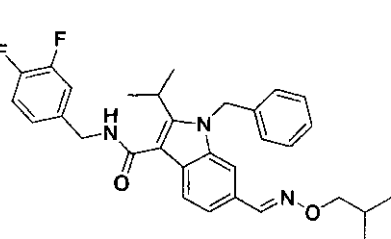
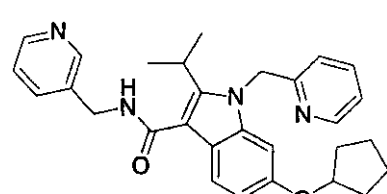
化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
		346 nM (99)	10
		146 nM (99)	20
		362 nM (93)	
		990 nM (98)	30
		2.3 μM (84)	
		2.5 μM (87)	40
		2.6 μM (77)	

【 0 0 4 0 】

50

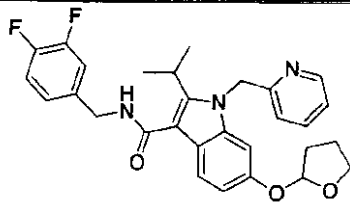
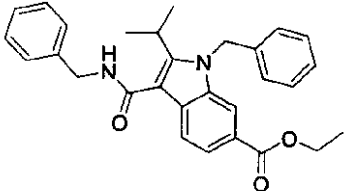
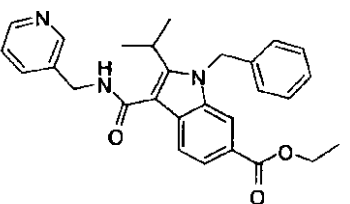
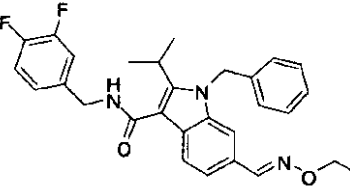
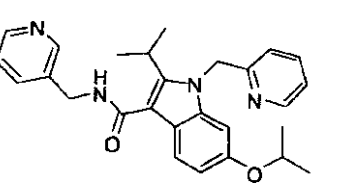
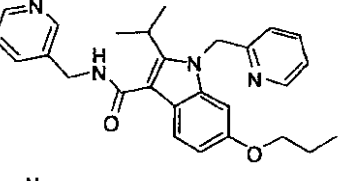
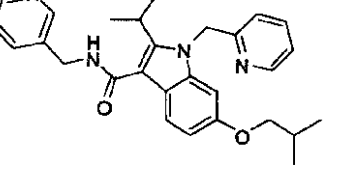
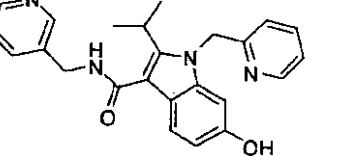
【表 6】

表 1B

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
		12 nM (97)	10
		4 nM (97)	
		9 nM (100)	20
		0.9 nM (100)	
		21 nM (99)	30
		88 nM (100)	40
		86 nM (95)	

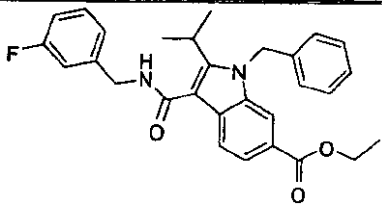
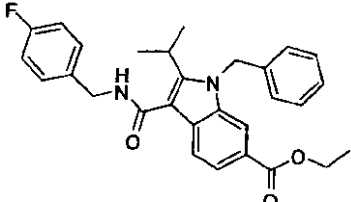
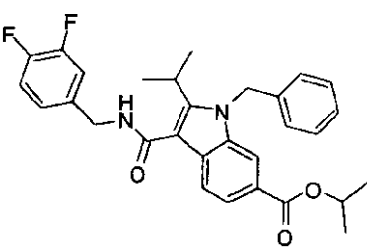
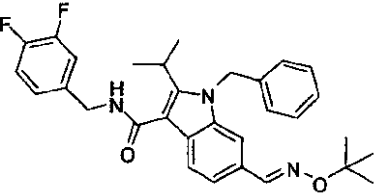
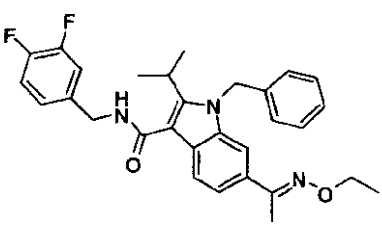
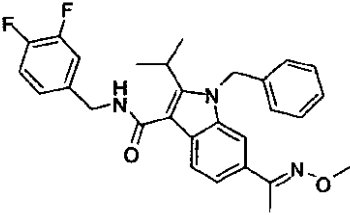
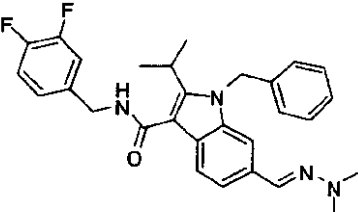
【表 7】

表 1B

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
		9 nM (100)	10
		9 nM (96)	
		187 nM (95)	20
		145 nM (99)	
		ND (98)	30
		1.2 μM (99)	
		124 nM (99)	40
		ND (54)	

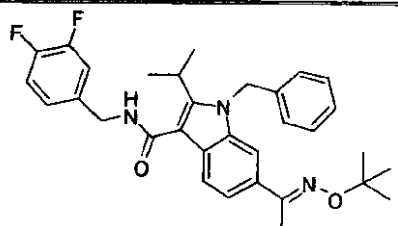
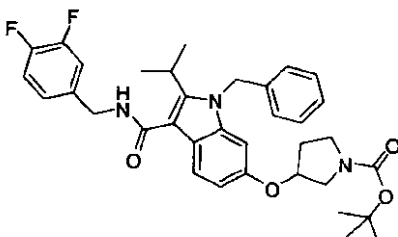
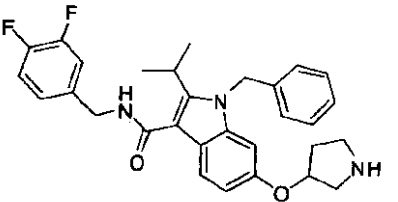
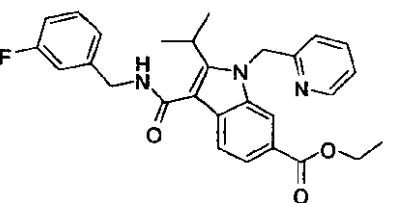
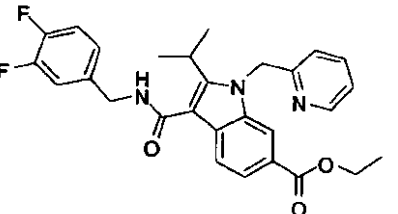
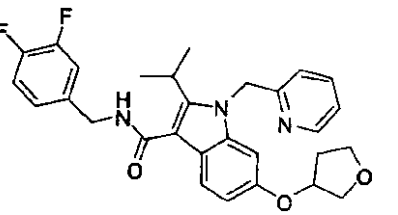
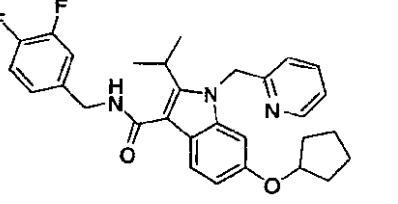
【表 8】

表 1B

化合物 No.	構造	SlP3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
		42 nM (99)	10
		43 nM (99)	
		45 nM (99)	20
		145 nM (99)	30
		262 nM (98)	
		147 nM (100)	40
		33 nM (100) 7 nM	

【表 9】

表 1B

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
		NA	10
		673 nM (100)	20
		2.4 μM (80)	30
		174 nM (100)	40
		58 nM (100)	
		19 nM (100) 21 nM	
		3 nM (100) 4 nM	

【表 10】

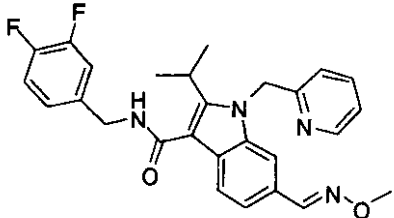
表 1B

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb	
		288 nM (100)	10
		324 nM (99)	
		5 nM (100) 9 nM	20
		8 nM (100)	
		15 nM (100) 13 nM	30
		NA	
		ND (65)	40
		93 nM (100)	



## 【表 1 1】

表 1B

化合物 No.	構造	S1P3 IC <sub>50</sub> (阻害%) Kb
		137 nM (100)

10

## 【0046】

本発明の方法に用いられる化合物の上記活性の結果として、このような化合物が以下の理由で以下の疾病や疾患を治療するのに用いることができることは明らかである。

## 【0047】

緑内障

S1P3サブタイプは、第一ヒト小柱網細胞において発現され、S1Pは、傍細胞透過性を変えることによって灌流ブタ眼(10VS 45, 2263; 2004を参照)の房水流出率>30%を減少させる。

20

## 【0048】

ドライアイ/免疫

T細胞増殖に影響せずにリンパ球分離を誘導する。

## 【0049】

血管形成障害

S1P3受容体サブタイプは、血管内皮細胞において発現され、S1P1及びS1P3のsiRNAノックダウンは、血管形成を阻止する。S1Pは、また、血管内皮細胞移動を促進し、バリエアセンブリと完全性を促進する。

## 【0050】

心臓血管(S1P3)

S1P3ノックアウトマウスは、S1P誘導肺水腫がない。

30

## 【実施例】

## 【0051】

本発明を実施する個々の方法を示す以下の実施例によって本発明を更に示すが、特許請求の範囲を制限することを意図しない。特に示されない限り、実施例において下記の化学略号を用いる：

BBr<sub>3</sub>：三臭化ホウ素

HCl：塩化水素又は塩酸

KOH：水酸化カリウム

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>：炭酸カリウム

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>：リン酸二水素カリウム

NaOH：水酸化ナトリウム

NaHCO<sub>3</sub>：重炭酸ナトリウム

NaClO<sub>2</sub>：次亜塩素酸ナトリウム

NaI：ヨウ化ナトリウム

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：硫酸ナトリウム

MgSO<sub>4</sub>：硫酸マグネシウム

POCl<sub>3</sub>：オキシ塩化リン

t-BuOH：tert-ブチルアルコール

40

50

MeOH: メタノール  
 EtOH: エタノール  
 i-PrOH: イソプロパノール  
 EtOAc: 酢酸エチル  
 Et<sub>2</sub>O: ジエチルエーテル  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 塩化メチレン  
 CH<sub>3</sub>CN: アセトニトリル

【 0 0 5 2 】

DHP: ジヒドロピラン  
 DMAP: 4-(ジメチルアミノ)ピリジン  
 DMF: N,N-ジメチルホルムアミド  
 DMSO: ジメチルスルホキシド  
 EDC : 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド  
 LDA: リチウムジイソプロピルアミド  
 LiAlH<sub>4</sub>: 水素化アルミニウムリチウム  
 MOMCl: メチルクロロメチルエーテル  
 MeLi: メチルリチウム  
 MeMgBr: 臭化メチルマグネシウム  
 NaBH<sub>3</sub>CN: シアノ水素化ホウ素ナトリウム  
 NMO: 4-メチルモルホリン、N-オキシド  
 Pd-C: 活性炭上のパラジウム  
 PhCHO: ベンズアルデヒド  
 THF: テトラヒドロフラン  
 THP: テトラヒドロピラン  
 TPAP: 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム

10

20

PTLC: 分取用薄層クロマトグラフィー

塩化アセチル、臭化ベンジル、2-ブロモエチルジメチルエーテル、ヨウ化シクロペンチル、ジイソプロピルエチルアミン、塩化2-ジメチルアミノエチル塩酸塩、塩化ジメチルカルバミル、1-ヨードブタン、2-ヨードブタン、ヨードエタン、1-ヨードヘキサン、1-ヨードプロパン、2-ヨードプロパン、4-メチルベンゼン-1スルホニルクロライド、塩化ピバロイル、ピリジニウムp-トルエンスルホネート及びテトラヒドロフラン-3-オールは、Aldrich

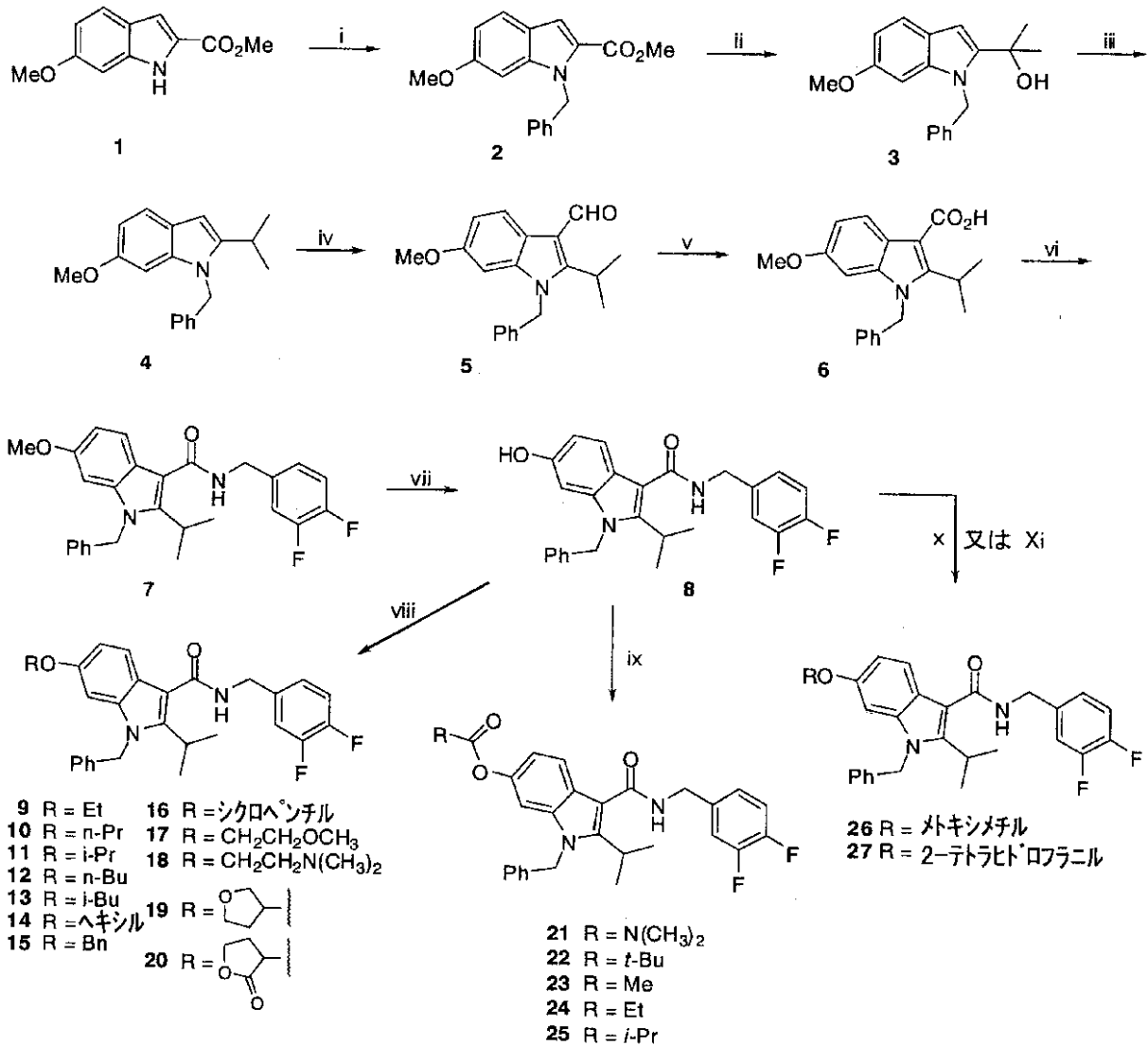
30

Chemical社から購入した。

スキーム 3<sup>a</sup>

【 0 0 5 3 】

## 【化7】



## 【0054】

<sup>a</sup> 試薬及び条件: (i) BnBr、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、DMF; (ii) MeLi、THF; (iii) H<sub>2</sub>、Pd-C、EtOAc、EtOH、HCl-Et<sub>2</sub>O; (iv) POCl<sub>3</sub>、DMF; (v) NaClO<sub>2</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、イソブテン、t-BuOH、CH<sub>3</sub>CN、H<sub>2</sub>O; (vi) 3,4-ジフルオロベンジルアミン、EDC、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (vii) BBr<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (viii) RX、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、DMF; (ix) RCOCl、ピリジン; (x) MOMCl、i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (xi) 2,3-ジヒドロフラン、PPTS、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## 実施例2

メチル1-ベンジル-6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(化合物2)

DMF(10ml)中のメチル6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(化合物1、1.0g、4.9ミリモル)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0g、14.6ミリモル)及び臭化ベンジル(0.87ml、7.3ミリモル)を添加した。この混合物を室温で40時間攪拌し、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をEt<sub>2</sub>Oから結晶化することによって精製して、標記化合物をオフホワイトの固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.81 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.81 (s, 2 H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

## 【0055】

## 実施例3

2-(1-ベンジル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)プロパン-2-オール(化合物3)

アルゴン下に0 でTHF(50ml)中のメチル1-ベンジル-6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(化合物2、4.33g、14.7ミリモル)の溶液に、MeLi(3.0M/ジエトキシメタン、19.6ml、58.7ミリモル)を徐々に添加した。1時間後、氷水浴を取り除き、反応液を室温で1時間攪拌し、-78 に冷却し、ドライアイスで急冷し、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を黄色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.69 (s, 6 H), 3.73 (s, 3 H), 5.76 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

【 0 0 5 6 】

10

#### 実施例4

1-ベンジル-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール(化合物4)

EtOAc(35ml)とEtOH(15ml)中の2-(1-ベンジル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)プロパン-2-オール(化合物3、1.05g、3.57ミリモル)の溶液に、10% Pd-C(190mg、0.18ミリモル)及びHCl-Et<sub>2</sub>O(1.0M、1.25ml、1.25ミリモル)を添加した。この混合物を水素ガス(大気圧)下で1時間攪拌し、ろ過した。ろ液に、NaHCO<sub>3</sub>(0.5g)及びH<sub>2</sub>O(0.5ml)、続いてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>及びMgSO<sub>4</sub>を添加した。次に、これをろ過し、減圧で濃縮して、粗標記化合物を黄色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 2.90 - 3.10 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.94 - 7.04 (m, 2 H), 7.20 - 7.37 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1 H).

20

#### 実施例5

1-ベンジル-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(化合物5)

POCl<sub>3</sub>(0.48ml、5.23ミリモル)を、アルゴン下に0 で無水DMF(2ml)に滴下した。30分間攪拌した後、この溶液を、アルゴン下に0 で無水のDMF(8ml)中の1-ベンジル-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール(化合物4、583mg、2.09ミリモル)の溶液に滴下した。この反応液を、0 で1時間、室温で30分間攪拌し、EtOAcで希釈し、水性NaHCO<sub>3</sub>、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル(0 30% EtOAc-ヘキサン)によるクロマトグラフィで精製して、標記化合物を薄黄色のシロップとして得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.45 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H).

【 0 0 5 7 】

#### 実施例6

1-ベンジル-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸(化合物6)

t-BuOH(15ml)、CH<sub>3</sub>CN(15ml)及び2-メチル-2-ブテン(10ml)中の1-ベンジル-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(化合物5、608mg、1.98ミリモル)の溶液に、H<sub>2</sub>O(50ml)中のKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(5.4g、39.6ミリモル)及びNaClO<sub>2</sub>(80%、4.5g、39.6ミリモル)の溶液を添加した。この混合物を室温で攪拌し、出発物質が消費されるまで、追加の2-メチル-2-ブテン、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>及びNaClO<sub>2</sub>を16-24時間毎に上記の比率で添加した。この反応混合物をEtOAc(×3)で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(0 25% EtOAc-ヘキサン)によるクロマトグラフィで精製して、標記化合物を黄色の固形物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 - 4.17 (m, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.22 - 7.34 (m, 3 H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

#### 実施例7

50

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物7)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7.0ml)中の1-ベンジル-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸(化合物6、226mg、0.70ミリモル)の溶液に、EDC(202mg、1.05ミリモル)及びDMAP(128mg、1.05ミリモル)、続いて3,4-ジフルオロベンジルアミン(0.25ml、2.1ミリモル)を添加した。この反応液を18時間室温で攪拌し、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(0 30% EtOAc-ヘキサン)によるクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.30 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 4 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

10

【0058】

#### 実施例8

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8)

0 においてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物7、452mg、1.0ミリモル)の溶液に、BBR<sub>3</sub>(1.0M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、3.0ml、3.0ミリモル)を滴下した。この反応液を0 で1時間、室温で1時間攪拌し、氷で急冷し、EtOAcで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(0 50% EtOAc-ヘキサン)によるクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色の固形物として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.65 - 3.74 (m, 1 H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.27 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

【0059】

#### 実施例9

30

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-エトキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物9)

#### 一般手順

ADMF(2.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、40mg、0.092ミリモル)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(39mg、0.28ミリモル)及びヨードエタン(22μl、0.28ミリモル)を添加した。この反応液を室温で48時間攪拌し、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(30% EtOAc-ヘキサン)によるPTLCで精製して、標記化合物をオフホワイトの固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.38 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.96 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.67 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.31 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 4 H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)

40

【0060】

#### 実施例10

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-プロポキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物10)

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、8.0mg、0.018ミリモル)をK<sub>2</sub>CO

50

<sub>3</sub>(8.0mg、0.055ミリモル)及び1-ヨードプロパン(9.0 $\mu$ l、0.092ミリモル)と反応させて、標記化合物を白色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.84 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.19 - 7.29 (m, 5 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

【 0 0 6 1 】

#### 実施例11

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-イソプロポキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物11)

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、8.0mg、0.018ミリモル)をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.0mg、0.055ミリモル)及び2-ヨードプロパン(9.0 $\mu$ l、0.092ミリモル)と反応させて、標記化合物を白色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 1.21 (d, J = 5.9 Hz, 6 H), 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.74 - 6.79 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 5 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

【 0 0 6 2 】

#### 実施例12

1-ベンジル-6-ブトキシ-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物12)

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、10.7mg、0.025ミリモル)をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.0mg、0.074ミリモル)及び1-ヨードブタン(14.0 $\mu$ l、0.12ミリモル)と反応させて、標記化合物を白色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) ppm 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.37 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.40 - 1.50 (m, 2 H), 1.66 - 1.74 (m, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 1 H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.30 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

【 0 0 6 3 】

#### 実施例13

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-イソブトキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物13)

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、10.7mg、0.025ミリモル)をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.0mg、0.074ミリモル)及び2-ヨードブタン(14.0 $\mu$ l、0.12ミリモル)と反応させて、標記化合物を白色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) ppm 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.65 - 3.72 (m, 1 H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

【 0 0 6 4 】

#### 実施例14

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(ヘキソキシ)-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物14)

10

20

30

40

50

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、10.7mg、0.025ミリモル)を $K_2CO_3$ (10.0mg、0.074ミリモル)及び1-ヨードヘキサン(18.0  $\mu$ l、0.12ミリモル)と反応させて、標記化合物を白色の固形物として得た。

$^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.85 - 0.93 (m, 3 H), 1.24 - 1.33 (m, 4 H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.38 - 1.46 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 3.87 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.30 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

10

【 0 0 6 5 】

#### 実施例15

1-ベンジル-6-(ベンジルオキシ)-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物15)

一般手順A後、DMF(1.0ml)及びアセトン(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、10.7mg、0.025ミリモル)を、 $K_2CO_3$ (10.0mg、0.074ミリモル)、臭化ベンジル(14.0  $\mu$ l、0.12ミリモル)、及び触媒量のNaIと反応させて、標記化合物をオフホワイトの固形物として得た。

$^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.28 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 5 H), 7.31 - 7.39 (m, 4 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

20

【 0 0 6 6 】

#### 実施例16

1-ベンジル-6-(シクロペントキシ)-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物16)

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、40mg、0.092ミリモル)を、 $K_2CO_3$ (38mg、0.28ミリモル)、ヨウ化シクロペンチル(53  $\mu$ l、0.46ミリモル)と反応させて、標記化合物を白色の固形物として得た。

30

$^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.48 - 1.60 (m, 2 H), 1.66 - 1.86 (m, 6 H), 3.62 - 3.83 (m, 1 H), 4.56 - 4.77 (m, 3 H), 5.38 (s, 2 H), 6.32 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 6.91 - 7.02 (m, 2 H), 7.08 - 7.17 (m, 2 H), 7.17 - 7.36 (m, 4 H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1 H).

【 0 0 6 7 】

#### 実施例17

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物17)

40

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、17mg、0.039ミリモル)を、 $K_2CO_3$ (28mg、0.20ミリモル)、2-ブモエチルジメチルエーテル(18  $\mu$ l、0.20ミリモル)と反応させて、標記化合物(9mg、49%)を得た。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.37 (d, J = 7.04 Hz, 6 H), 3.40 (s, 3 H), 3.60 - 3.78 (m, 3 H), 4.04 (dd, J = 5.42, 3.96 Hz, 2 H), 4.66 (d, J = 5.86 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.30 (t, J = 5.86 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.65, 2.20 Hz, 1 H), 6.89 - 7.01 (m, 2 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.17 - 7.35 (m, 4 H), 7.51 (d, J = 8.79 Hz, 1 H).

【 0 0 6 8 】

50

## 実施例18

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物18)

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、17mg、0.039ミリモル)を $K_2CO_3$ (28mg、0.20ミリモル)、塩化2-ジメチルアミノエチル塩酸塩(20mg、0.20ミリモル)と反応させて、標記化合物(10mg、53%)を得た。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ) ppm 1.32 (d,  $J = 7.04$  Hz, 6 H), 2.30 (s, 6 H), 2.71 (t,  $J = 5.42$  Hz, 2 H), 3.37 - 3.59 (m, 1 H), 4.02 (t,  $J = 5.42$  Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.73 - 6.88 (m, 2 H), 6.89 - 7.02 (m, 2 H), 7.12 - 7.40 (m, 6 H), 7.50 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1 H).

【0069】

## 実施例19

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物19)

DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、8mg、0.039ミリモル)の溶液に、 $K_2CO_3$ (13mg、0.092ミリモル)及び触媒量のNaOH、3-ヨドテトラヒドロフラン(化合物29、120mg、粗製)を添加した。この反応液を室温で2日間撹拌し、シリカゲル短カラムで精製して、標記化合物(8mg、86%)を得た。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.38 (d,  $J = 7.04$  Hz, 6 H), 1.95 - 2.14 (m, 2 H), 3.59 - 4.01 (m, 5 H), 4.66 (d,  $J = 6.16$  Hz, 2 H), 4.74 - 4.88 (m, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 6.29 (t,  $J = 4.40$  Hz, 1 H), 6.57 (d,  $J = 2.05$  Hz, 1 H), 6.69 - 6.83 (m, 1 H), 6.96 (d,  $J = 7.62$  Hz, 2 H), 7.08 - 7.19 (m, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.51 (d,  $J = 8.79$  Hz, 1 H).

【0070】

## 実施例20

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物20)

一般手順A後、DMF(1.0ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、19mg、0.044モル)を $K_2CO_3$ (30g、0.22ミリモル)、3-プロモジヒドロフラン-2(3H)-1(20mg、0.22ミリモル)と反応させて、標記化合物(16mg、71%)を得た。

$^1H$  NMR (300 MHz, アセトン- $d_6$ ) ppm 1.33 (d,  $J = 5.57$  Hz, 6 H), 2.21 - 2.42 (m, 1 H), 2.68 - 2.88 (m, 1 H), 3.43 - 3.65 (m, 1 H), 4.21 - 4.53 (m, 2 H), 4.66 (d,  $J = 6.16$  Hz, 2 H), 5.10 - 5.24 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 6.90 (dd,  $J = 8.65$ , 2.20 Hz, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 7.11 (d,  $J = 2.35$  Hz, 1 H), 7.17 - 7.35 (m, 5 H), 7.42 (dd,  $J = 12.31$ , 8.50 Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J = 8.79$  Hz, 1 H), 7.68 - 7.78 (m, 1 H).

【0071】

## 実施例21

1-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-2-イソプロピル-1H-インドール-6-イルジメチルカルバメート(化合物21)

一般操作B

ピリジン(1ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、18mg、0.041モル)の溶液に塩化ジメチルカルバミル(40  $\mu$ l、0.41ミリモル)を添加し、室温で一晩撹拌した。この反応液を水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水洗し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(0-50% EtOAc-ヘキサン)によるクロマトグラフィで精製して、標記化合物を白色の固形物(17mg、82%)として得た。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.32 (d,  $J = 7.04$  Hz, 6 H), 2.96 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.37 - 3.55 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.87 (dd,  $J = 8.65$ , 1.91 Hz, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 2 H), 7.02 (d,  $J = 2.05$  Hz, 1 H), 7.16 - 7.39 (m, 6 H), 7.58 (d,  $J = 8.79$  Hz, 1 H).

【 0 0 7 2 】

#### 実施例22

1-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-2-イソプロピル-1H-インドール-6-イルピバレート(化合物22)

一般手順B後、ピリジン(1ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、18mg、0.041モル)を塩化ピバロイル(5.1  $\mu\text{l}$ 、0.41ミリモル)と反応させて、標記化合物(16mg、74%)を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.25 - 1.40 (m, 15 H), 3.34 - 3.55 (m, 1 H), 4.58 (d,  $J = 5.86$  Hz, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 6.73 - 6.88 (m, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 2 H), 7.00 (d,  $J = 1.76$  Hz, 1 H), 7.14 - 7.41 (m, 6 H), 7.60 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1 H).

【 0 0 7 3 】

#### 実施例23

1-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-2-イソプロピル-1H-インドール-6-イルアセテート(化合物23)

一般手順B後、ピリジン(1ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、7mg、0.016モル)を塩化アセチル(1.0l、0.16ミリモル)と反応させて、標記化合物(8mg、100%)を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.37 (d,  $J = 7.04$  Hz, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 3.54 - 3.76 (m, 1 H), 4.66 (d,  $J = 6.16$  Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.28 (t,  $J = 6.01$  Hz, 1 H), 6.81 - 7.01 (m, 4 H), 7.06 - 7.19 (m, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.61 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1 H).

【 0 0 7 4 】

#### 実施例24

1-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-2-イソプロピル-1H-インドール-6-イルプロピオネート(化合物24)

一般手順B後、ピリジン(1ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、7mg、0.016モル)を塩化プロピオニル(1.4  $\mu\text{l}$ 、0.16ミリモル)と反応させて、標記化合物(8mg、100%)を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.23 (t,  $J = 7.48$  Hz, 3 H), 1.37 (d,  $J = 7.33$  Hz, 6 H), 2.55 (q,  $J = 7.43$  Hz, 2 H), 3.53 - 3.73 (m, 1 H), 4.66 (d,  $J = 5.86$  Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.30 (t,  $J = 5.72$  Hz, 1 H), 6.83 - 7.00 (m, 4 H), 7.06 - 7.18 (m, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.60 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1 H).

【 0 0 7 5 】

#### 実施例25

1-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-2-イソプロピル-1H-インドール-6-イルイソブチレート(化合物25)

一般手順B後、ピリジン(1ml)中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物8、9mg、0.021モル)を塩化イソブチリル(4.1l、0.21ミリモル)と反応させて、標記化合物(8mg、80%)を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.13 - 1.42 (m, 12 H), 2.47 - 2.85 (m, 1 H), 3.50 - 3.74 (m, 1 H), 4.66 (d,  $J = 6.16$  Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.20 - 6.44 (m, 1 H), 6.74 - 7.00 (m, 4 H), 7.07 - 7.18 (m, 2 H), 7.17 - 7.35 (m, 4 H), 7.60 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1 H).

【 0 0 7 6 】

#### 実施例26

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-(メトキシメトキシ)-1H-イ

50

ンドール-3-カルボキサミド(化合物26)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0ml) 中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド (化合物8、39mg、0.090ミリモル) の溶液に、i-Pr<sub>2</sub>NEt (47 μl、0.27ミリモル) 及びMOMCl (35 μl、0.45ミリモル) を添加した。この反応液を室温で4時間攪拌し、シリカゲル (30% EtOAc-ヘキサン) によるPTLCで直接精製して、標記化合物を白色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H), 3.42 (s, 3 H), 3.59 - 3.78 (m, 1 H), 4.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.29 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.89 - 7.01 (m, 3 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.20 - 7.34 (m, 4 H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H).

10

【 0 0 7 7 】

### 实施例27

1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-6-(テトラヒドロフラン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物27)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0ml) 中の1-ベンジル-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボキサミド (化合物8、39mg、0.090ミリモル) の溶液に、2,3-ジヒドロフラン (68  $\mu$ l、0.90ミリモル) 及び触媒量のPPTSを添加した。この反応液を室温で4時間攪拌し、シリカゲル (30% EtOAc-ヘキサン) によるPTLCで直接精製して、標記化合物を白色の固形物として得た。

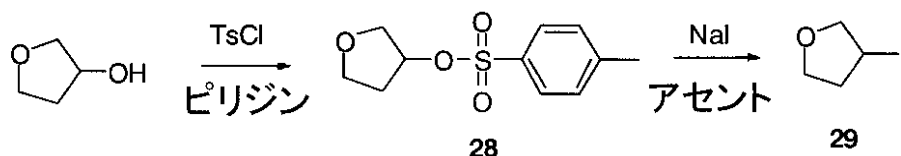
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.01 - 2.19 (m, 3 H), 3.58 - 3.73 (m, 1 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 3.96 - 4.07 (m, 1 H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.70 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 6.29 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 3 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 - 7.32 (m, 4 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H).

20

スキ - 4

【 0 0 7 8 】

【化 8】



30

【 0 0 7 9 】

### 实施例28

テトラヒドロフラン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネート(化合物28)

0°Cにおけるピリジン(10ml)中のテトラヒドロフラン-3-オール(500mg、5.67ミリモル)の溶液に、塩化4-トルエン-1-スルホニル(1.08g、5.67ミリモル)を添加した。この反応液を室温で一晩攪拌した。この反応液を水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗油状物(1.2g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.91 - 2.23 (m, 2 H), 3.61 - 4.05 (m, 4 H), 4.95 - 5.24 (m, 1 H), 7.36 (d, J = 7.92 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.50 Hz, 2 H).

40

【 0 0 8 0 】

### 实施例29

3- ヨートテトラヒドロフラン (化合物29)

乾燥アセトン(50ml)中の粗テトラヒドロフラン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネート(化合物28、1.2g、4.96ミリモル)の溶液に、NaI(1.1g、7.44ミリモル)を添加した。この反応液を、60°Cで2日間加熱した。この混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗油状物を得、これを精製せずに直接用いた。

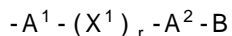
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2.23 - 2.55 (m, 2 H), 3.81 - 4.08 (m, 3 H), 4.08 -

50

4.43 (m, 2 H).

【 0 0 8 1 】

上記の説明は、本発明を実施するために使うことができる個々の方法及び組成物を詳述し、企図される最良の方法を表すものである。従って、上記が本文にどのように詳述されようとしても、これに関してこの全体の範囲を制限するものとして解釈すべきでなく；むしろ、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲の合法的な構成によってのみ支配されるべきである。特に、本発明は、スフィンゴシン-1-ホスフェートアンタゴニスト活性を有する6-置換インドール-3-カルボン酸-N-アリールメチルアミドを含み、ここで、6-置換基は、下記式で表される



(式中、 $X^1$ は、0であり；

$r$ は、0又は1であり；

$A^2$ は、存在しないか又は $(CH_2)_v$ であり、ここで、 $v$ は1又は2である；

$B$ は、 $OR^6$ 又は $NR^8R^9$ であり、ここで、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、メチルである；又は

$B$ は、 $CR^{10}=NO$   $R^{11}R^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は、Hであり、 $R^{11}$ は、メチル又は*i*-ブチルである；又は

$B$ は、 $CONR^8R^9$ であり、ここで、 $R^8$ 及び $R^9$ は、H、メチル、エチル及びプロピルからなる群より選ばれる、又は $R^8$ と $R^9$ がNと一緒にあって5員環を形成する；又は

$B$ は、 $OR^6$ であり、ここで、 $R^6$ は、Hである；又は

$B$ は、 $COR^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は、メチルである)。

10

20

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2008/050695
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D209/42 C07D405/12 C07D405/14 A61K31/404 A61P27/00 C07D401/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAGASHIMA ET. AL: "Fluorous 2-chloropyridinium salt (Mukaiyama condensation reagent) for amide formation reactions" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 46, no. 38, 19 September 2005 (2005-09-19), pages 6585-6588, XP005034771 ISSN: 0040-4039 entry 7  --- -/--	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  23 May 2008		Date of mailing of the international search report  19/06/2008
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  Diederien, Jeroen

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/050695

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DARYL R. SAUER ET AL.: "Microwave-assisted synthesis utilizing supported reagents: a rapid and efficient acylation procedure" ORGANIC LETTERS, vol. 5, no. 24, 2003, pages 4721-4724, XP002444821 synthesis of benzyl-(1-methyl-3-carboxamide-indole)	1-6
X	WO 03/070691 A (OSAKA IND. PROMOTION ORG [JP]; UESATO SHINICHI [JP]; NAGAOKA YASUO [JP]) 28 August 2003 (2003-08-28) abstract -& DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002444827 retrieved from STN Database accession no. 2003:678775 RN: 591218-03-0, 591218-02-9 abstract	1-5
X	WO 00/42045 A (WARNER LAMBERT CO [US]; HARRIMAN GERALDINE C [US]; KOLZ CHRISTINE NYLU) 20 July 2000 (2000-07-20) page 58, 5-hydroxy-2-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid benyl amide	1-6
X	DOMSCHKE G ET AL: "N-SUBSTITUIERTE 1-BENZYL-2-METHYL-3-AMINOMETHYL-5-METHOXY-INDOLE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH, WEINHEIM, DE, vol. 93, 1960, pages 2097-2106, XP000961036 ISSN: 0009-2940 compound XII	1-6
X	FR 2 121 394 A1 (ANVAR ANVAR [FR]) 25 August 1972 (1972-08-25) examples 9,10	1-6
X	KUTSCHY P ET AL: "Synthesis of some analogs of indole phytoalexins brassinin and methoxybrassinin B and their positional isomers" COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY & BIOCHEMISTRY, PRAGUE, CZ, vol. 64, no. 2, February 1999 (1999-02), pages 348-362, XP002276545 ISSN: 0010-0765 compound 26c	1-6
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2008/050695

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 53 522 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 10 June 1999 (1999-06-10) examples 124,a,b	1-5
X	DI SANTO R ET AL: "N-(1-naphthylmethyl)-n-(1-alkyl-4-aryl-1h-pyrrol-3-ylmethyl)methylamines related to naltifine. Synthesis and antifungal activity" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKHAUSER, BOSTON, US, vol. 7, no. 2, 1997, pages 98-108, XP002958012 ISSN: 1054-2523 compound 7b	1,2
X	US 5 994 378 A (MATSUO MASAOKI [JP] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) example 55	1-6
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; XP002444828 order number: 9T-1488, 7T-1489, 7T-1483, 7T-1482, 7T-1481, A3356/0142417 & "Interchim Intermediates" 18 January 2005 (2005-01-18), INTERCHIM, 211 BIS AV JF KENNEDY, BP 1140, MONTLUÇON, 03103, FRANCE	1-6
X	JOGINDER S. BAJWA: "Chemoselective deprotection of benzyl esters in the presence of benzyl ethers, benzyloxymethyl ether and N-benzyl groups by catalytic transfer hydrogenation" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 17, 1992, pages 2299-2302, XP002444822 compound 3	1-6
X	JONATHAN CLAYDEN ET AL.: "Nucleophilic addition to electron-rich heteroaromatics: dearomatizing anionic cyclizations of pyrrololecarboxamides" ORGANIC LETTERS, vol. 6, no. 4, 2004, pages 609-611, XP002444823 compound 12	1-6

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/050695

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOHN T. CARLOCK ET AL.: "3-diazo-4-oxo-3,4-dihydroquinoline. A novel synthon for indole-3-carboxamides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 42, no. 11, 1977, pages 1883-1885, XP002444824 products 2-9.	1-6
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002481307 retrieved from STN. Database accession no. 131:31874 226901-36-6 abstract	19
A	WO 01/98301 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]; KANASAKI HISASHI [JP]; OZAWA KOICHI [JP]; YAMA) 27 December 2001 (2001-12-27) the whole document	1-48
P,X	WO 2007/095561 A (ALLERGAN INC [US]; BEARD RICHARD L [US]; DONELLO JOHN E [US]; YUAN HAI) 23 August 2007 (2007-08-23) examples claims	1-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2008/050695

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 claim 20 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/050695

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03070691	A	28-08-2003	AU 2003211362 A1	09-09-2003
WO 0042045	A	20-07-2000	AU 1940900 A	01-08-2000
			BR 9916905 A	29-01-2002
			CA 2372197 A1	20-07-2000
			CN 1344270 A	10-04-2002
			CZ 20012502 A3	13-03-2002
			EP 1144415 A2	17-10-2001
			HU 0202932 A2	28-12-2002
			JP 2002534526 T	15-10-2002
			MX PA01007033 A	21-07-2003
			NO 20013456 A	12-09-2001
			OA 11820 A	17-08-2005
			PL 349348 A1	15-07-2002
			SK 9972001 A3	05-03-2002
			ZA 200106592 A	12-08-2002
FR 2121394	A1	25-08-1972	NONE	
DE 19753522	A1	10-06-1999	AU 2267199 A	16-06-1999
			WO 9928297 A1	10-06-1999
US 5994378	A	30-11-1999	AT 263561 T	15-04-2004
			AT 216384 T	15-05-2002
			CA 2244189 A1	31-07-1997
			CN 1209809 A	03-03-1999
			DE 69712042 D1	23-05-2002
			DE 69712042 T2	02-10-2002
			DE 69728581 D1	13-05-2004
			EP 0880519 A1	02-12-1998
			ES 2171878 T3	16-09-2002
			HU 9900424 A2	28-05-1999
			WO 9727190 A1	31-07-1997
			JP 2000503984 T	04-04-2000
WO 0198301	A	27-12-2001	AU 6431301 A	02-01-2002
WO 2007095561	A	23-08-2007	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/10 (2006.01)		A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)		C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)		A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/444	

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

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ベアード リチャード エル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 6 0 ニューポート ビーチ アズール アベニュー  
2 3 4 1

(72)発明者 ユアン ハイキング

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 0 6 アーヴァイン デル トレヴィ 2 8

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08 BB09 CC06 CC12 CC58 CC73

DD03 DD06 EE01

4C086 AA02 AA03 BC13 BC17 BC71 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12

MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB13 ZB35 ZC42

4C204 BB01 CB03 DB03 DB26 EB03 FB10 GB13 GB14 GB21 GB22

GB25 GB26

【要約の続き】

【選択図】なし