

(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2010-540543

(P2010-540543A)

(43) 公表日 平成22年12月24日 (2010. 12. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 209/08 (2006. 01)	C 0 7 D 209/08 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 7 2
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/06 (2006. 01)	A 6 1 P 27/06	4 C 2 0 4
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-527035 (P2010-527035)	(71) 出願人	390040637
(86) (22) 出願日	平成20年9月18日 (2008. 9. 18)		アラージェン インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年5月13日 (2010. 5. 13)		ALLERGAN, INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/076792		ED
(87) 国際公開番号	W02009/042485		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(87) 国際公開日	平成21年4月2日 (2009. 4. 2)		612 アーヴィン デュポント ドライ
(31) 優先権主張番号	60/974, 511		ヴ 2525
(32) 優先日	平成19年9月24日 (2007. 9. 24)	(74) 代理人	100092093
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 辻居 幸一
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 スフィンゴシン - 1 - リン酸 (S 1 P) レセプター生物学的活性を有するアリールまたはヘテロアリール基を担持するインドール化合物

(57) 【要約】

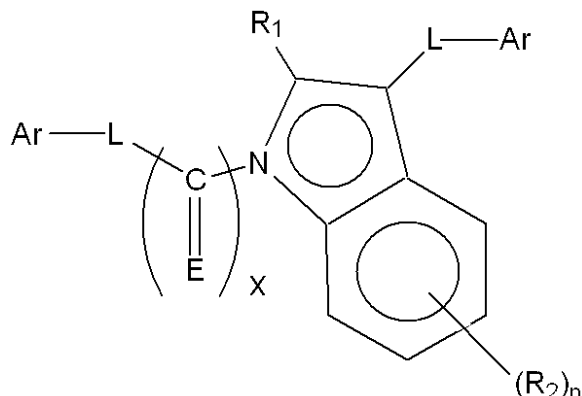
本発明は、スフィンゴシン 1 リン酸作用薬または拮抗薬として有用である特定のアリールおよび/またはヘテロアリール置換インドールを提供する。そのようなものとして、本明細書において説明する化合物は、スフィンゴシン 1 リン酸レセプターの調節に関連する種々の疾患の治療において有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容し得る塩：

【化 1】



10

(式中、各Arは、個々に、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

各Lは、個々に、アルキレン、アルケニレン、オキシャルキレン、オキシャルケニレン、アミノアルキレンまたはアミノアルケニレンであり；

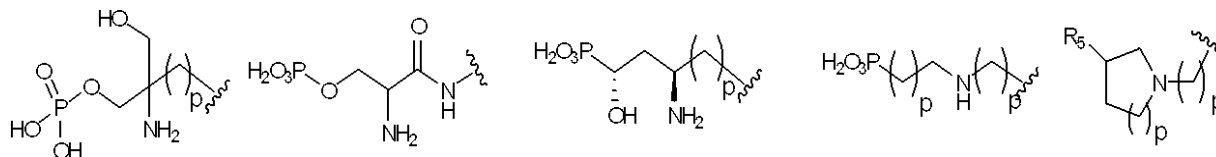
R₁は、低級アルキルまたはアルキルアシルまたはヒドロキシャルキルであり；

20

各R₂は、個々に、H、低級アルキル、ハライド、トリフルオロメチル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、CN、CH₂CN、CH₂SR₃、CH₂N(R₃)₂、CH₂OR₃、CH=NOR₃、OR₃、SR₃、N(R₃)₂、C(O)R₄、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；或いは、

R₂は、下記：

【化 2】



30

(式中、R₅は、CO₂HまたはPO₃H₂であり、pは、0～2である)

であり；或いは、

nが2であるとき、各R₂は、各R₂が結合している炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを形成し；

各R₃は、個々に、H、低級アルキル、シクロアルキル、アリル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；

各R₄は、個々に、H、低級アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールまたはトリフルオロメチルであり；

40

E = OまたはSであり；

xは、0または1であり；そして、

nは、0～5である)。

【請求項 2】

xが1である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

EがOである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

各Arが、個々に、フェニル、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

50

、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エン、インデン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、クマリンまたはクマリノンから選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

各置換アリールまたは置換ヘテロアリールが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、オキシ、アルコキシ、メルカプト、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、アミド、アジド、アシル($C(O)R_6$)、アルコキシメチル、メルカプト($S R_6$)、スルホキシ($S(O) R_6$)、スルホニル($S(O)_2 R_6$)、スルホンアミド($S(O)_2 N(R_6)_2$)、カルボネート($OC(O) O R_6$)、オキシアシル($OC(O) R_6$)、カルボキシル($C(O)OH$)、エステル($C(O)OR_6$)、カルバメート($OC(O) N(R_6)_2$)から選ばれる置換基を担持し、 R_6 が、Hまたは低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環である、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 6】

前記置換基が、アルキル、ハロゲンまたはハロアルキルから選ばれる、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

20

前記置換基が、フルオロまたはトリフルオロメチルである、請求項 6 記載の化合物。

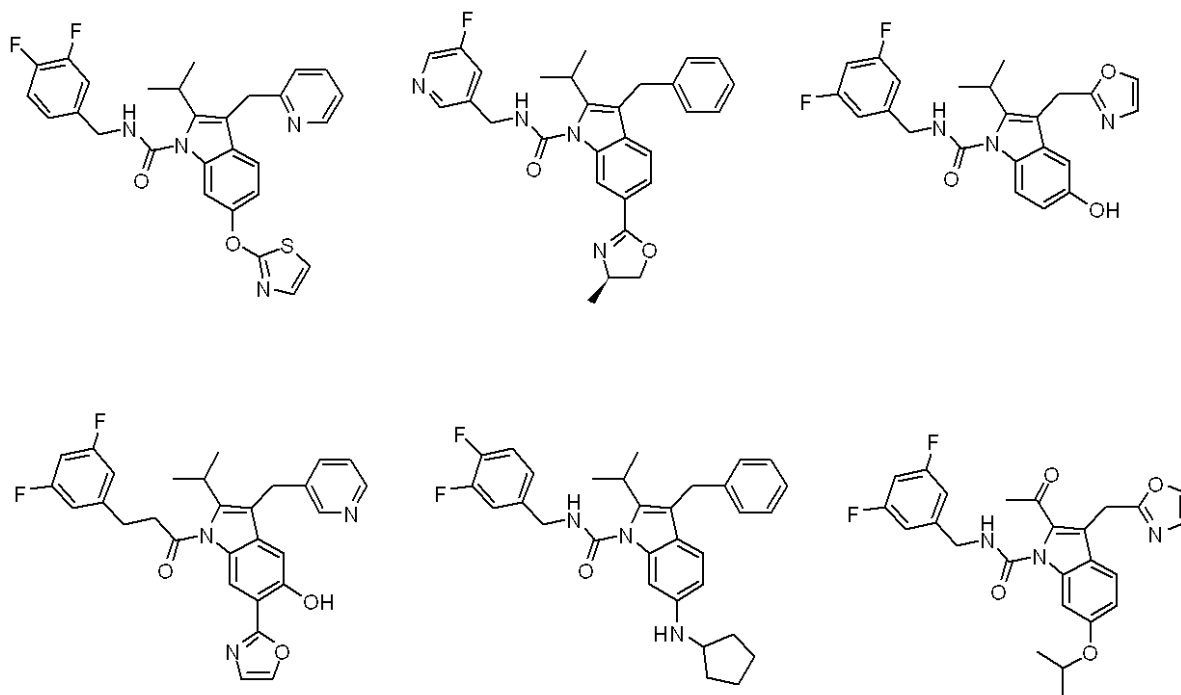
【請求項 8】

各Arが、個々に、フェニル、ピリジン、チオフエン、チアゾールまたはオキサゾールである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

下記の構造のいずれか 1 つを有する、請求項 1 記載の化合物：

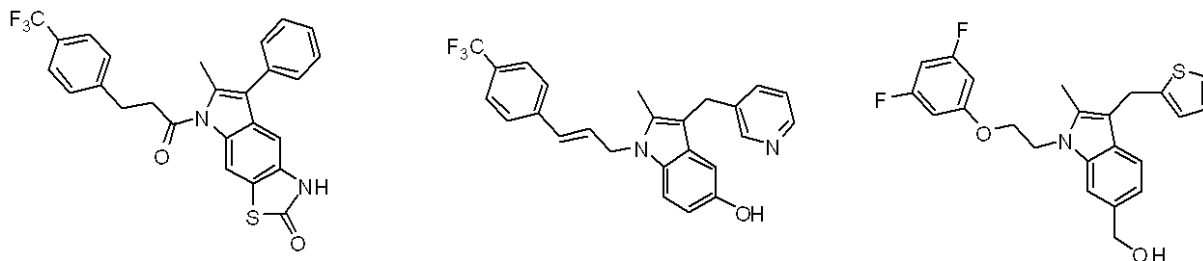
【化 3】



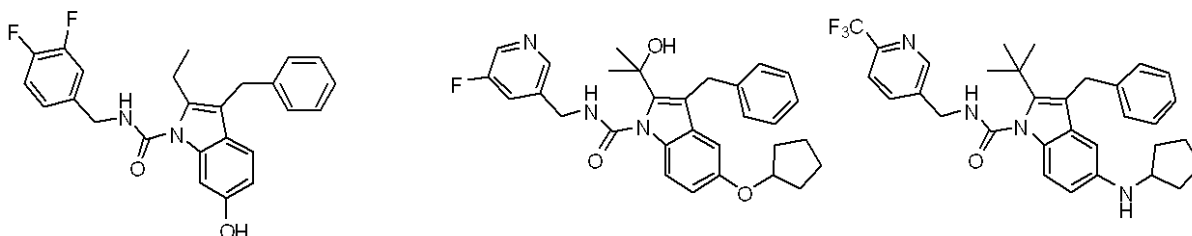
30

40

【化 4】



10



【請求項 1 0】

請求項 1 記載の少なくとも 1 種の化合物を、製薬上許容し得る担体中に含む、製薬組成物。

20

【請求項 1 1】

スフィンゴシン 1 リン酸レセプターの調節に関連する疾患の治療方法であって、治療を必要とする対象者に治療上有効量の請求項 1 の少なくとも 1 種の化合物を含有する製薬組成物を投与することを特徴とする前記治療方法。

【請求項 1 2】

前記疾患が、疼痛、緑内障、ドライアイ、血管形成障害、循環器疾患または創傷治癒である、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

前記疾患が、慢性疼痛である、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 4】

前記疾患が、急性疼痛である、請求項 1 1 記載の方法。

30

【請求項 1 5】

前記製薬組成物を、経口投与する、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 6】

スフィンゴシン 1 リン酸レセプターの調節に関連する疾患の治療方法であって、治療を必要とする対象者に治療上有効量の請求項 1 の少なくとも 1 種の化合物またはそれらの任意の組合せ、または製薬上許容し得るそれらの塩、水和物、溶媒和物、結晶形および個々の異性体、鏡像体およびジアステレオマーを投与することを特徴とする前記治療方法。

40

【請求項 1 7】

前記疾患が、疼痛、緑内障、ドライアイ、血管形成障害、循環器疾患または創傷治癒である、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

前記疾患が、慢性疼痛である、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 9】

前記疾患が、急性疼痛である、請求項 1 6 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

[関連出願との相互参照]

50

本出願は、2007年9月24日に出願された米国仮出願第60/974,511号の権利を主張する；
該出願は、その全体を参考として本明細書に合体させる。

【0002】

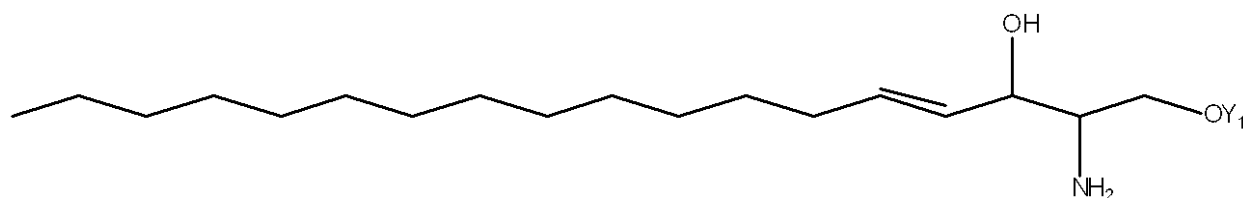
本発明は、一般に、アリールまたはヘテロアリール置換インドール類、並びにその作用薬または拮抗薬としての、例えば、スフィンゴシン 1 リン酸レセプターの作用薬または拮抗薬としての使用に関する。本発明は、とりわけ、これらの化合物および製薬組成物の、スフィンゴシン 1 リン酸レセプター調節に関連する疾患を治療するための使用に関する。

【背景技術】

【0003】

スフィンゴシンは、下記の一般式で示す化学構造を有する化合物であり、式中、Y¹は水素である。構成成分としてスフィンゴシンを有する各種スフィンゴ脂質が、神経系内の細胞の細胞膜表面上のような生体中に広く分布していることが知られている。

【化1】



【0004】

スフィンゴ脂質は、生体中で重要な役割を有する脂質の1つである。脂肪代謝異常と称する疾患は、身体中の特定のスフィンゴ脂質の蓄積によって生じる。細胞膜上に存在するスフィンゴ脂質は、細胞増殖を調節するように機能し；細胞の成長および分化に関与し；神経に作用し；細胞の感染および悪性腫瘍に関連する等である。スフィンゴ脂質の多くの生理学的役割は、今後の課題である。最近、スフィンゴシンの誘導体であるセラミドが、細胞情報伝達のメカニズムにおいて重要な役割を有する可能性が示唆されており、アポトーシスおよび細胞周期に対するその作用についての研究が報告されている。

【0005】

スフィンゴシン 1 リン酸は、デノボまたはスフィンゴミエリンサイクル(動物細胞内の)の一部として合成されるセラミドに由来する重要な細胞内代謝産物である。また、スフィンゴシン 1 リン酸は、昆虫、酵母および植物中에서도見出されている。

酵素の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、このスフィンゴシンは、細胞質ゾルおよび小胞体中の遍在性酵素であるスフィンゴシンキナーゼによってリン酸化されてスフィンゴシン 1 リン酸を生じる。また、逆反応もスフィンゴシンホスファターゼ類の作用によって生じ得、これらの酵素は、同調して、代謝産物の細胞内濃度(この濃度は常に低い)を調節するように作用する。血漿中では、そのような濃度は0.2~0.9 μMに達し得、上記代謝産物は、リポタンパク質、とりわけHDLに伴って見出される。また、スフィンゴシン 1 リン酸形成は、スフィンゴイド塩基の異化作用における本質的な段階であることに留意すべきである。

【0006】

スフィンゴシン 1 リン酸は、そのプレカーサーと同様に、細胞内および細胞間の双方においておそらくは特異的に活動するが、セラミドおよびスフィンゴシンとは極めて異なる機能を有する強力なメッセンジャー分子である。これら種々のスフィンゴ脂質代謝産物間のバランスは、健康のために重要であり得る。例えば、細胞内においては、スフィンゴシン 1 リン酸は、スフィンゴシン 1 リン酸が抑制する細胞死(アポトーシス)とは対照的に、細胞分裂(有糸分裂)を促進する。また、細胞内においては、スフィンゴシン 1 リン酸は、種々の細胞外刺激に応答してのカルシウム動員および細胞増殖を調節するように機能する。現在の見解によれば、細胞中のスフィンゴシン 1 リン酸とセラミドおよび/またはスフィンゴシンとの量間のバランスはこれらの生存能力にとって臨界的で

あることが示唆されているようである。リゾリン脂質類、とりわけ、幾分かの構造的類似性を有するリゾホスファチジン酸と同様に、スフィンゴシン 1 リン酸は、細胞表面上の5種類の特異的Gタンパク質結合レセプターとの相互作用により、多くの細胞外作用を発揮する。これらの作用は、新生血管の成長、血管成熟、心臓発達および免疫にとって、さらに指向性細胞運動にとって重要である。

【0007】

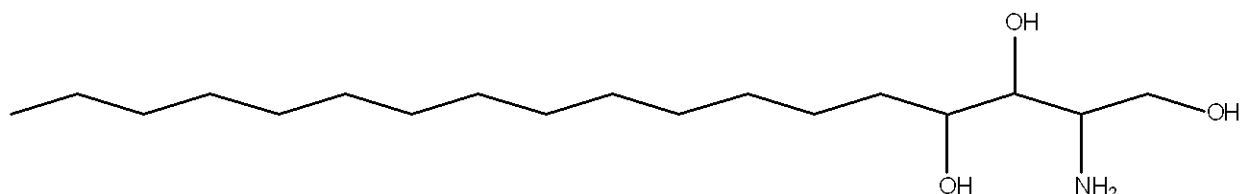
スフィンゴシン 1 リン酸は、その異化作用に関与する酵素を欠くヒト血小板中に比較的高濃度で保存されており、成長因子、サイトカイン並びにレセプター作用薬および抗原のような生理的刺激物の活性化時に血流中に放出される。また、スフィンゴシン 1 リン酸は、血小板凝集および血栓症において重要な役割を有し、循環器疾患を悪化させる。他方では、高密度リポタンパク質(HDL)中の比較的高濃度の代謝産物は、アテローム発生に対して有益な関与を有し得る。例えば、スフィンゴシン 1 リン酸は、スフィンゴシルフォスホリルコリンおよびリゾスルファチドのような他のリゾ脂質と一緒にあって、血管内皮近くでの強力な抗動脈硬化シグナル伝達分子である一酸化窒素の産生を刺激することにより、HDLの有益な臨床効果に関与するという最近の示唆が存在する。さらに、リゾホスファチジン酸と同様に、スフィンゴシン 1 リン酸は、ある種のタイプの癌のマーカーであり、細胞分裂または増殖におけるその役割は癌発生に対して影響を有し得るという証拠が存在する。これらは、現在、医学研究者の間で大きな関心を引き付けているトピックスであり、スフィンゴシン 1 リン酸代謝における治療的介入の可能性は活発に研究中である。

【0008】

真菌および植物はスフィンゴ脂質を有し、これらの生物体に含まれる主要なスフィンゴシンは、下記の式を有する。これらの脂質が真菌および植物の細胞増殖において重要な役割を有することは知られているが、その役割の詳細は、今後の課題である。

【0009】

【化2】



【0010】

最近、スフィンゴ脂質およびその関連化合物の誘導体が、代謝経路の抑制または刺激による多様な生物学的活性を示すことが知られてきている。これらの化合物としては、プロテインキナーゼCの抑制剤、アポトーシス誘導剤、免疫抑制性化合物、抗真菌性化合物等がある。これらの生物学的活性を有する物質は、種々の疾患に対する有用な化合物であることが期待されている。

【0011】

スフィンゴシンの誘導体は、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、第5,110,987号、第6,235,912 B1号および第6,239,297 B1号を参照されたい。

また、ある種のスフィンゴシン誘導体に類似するが、スフィンゴシンレセプターに対するリガンドであるとは報告されていない化合物も、各種の特許および公開特許出願において報告されている。例えば、米国特許第5,294,722号、第5,102,901号、第5,403,851号および第5,580,878号；米国特許出願公開公報第2003/0125371 A2号を参照されたい。上記の各特許において報告されているある種の化合物はインドール類であるが、インドール化合物は、スフィンゴシンレセプターに対するリガンドである或いはスフィンゴシン作用薬または拮抗薬としての活性を有するものとして報告はされていないようである。

【発明の概要】

【 0 0 1 2 】

本発明は、スフィンゴシン 1 リン酸作用薬または拮抗薬として有用である特定のアリールおよび/またはヘテロアリール置換インドール類を提供する。そのようなものとして。本明細書において説明する化合物は、スフィンゴシン 1 リン酸レセプターの調節に関連する種々の疾患の治療において有用である。

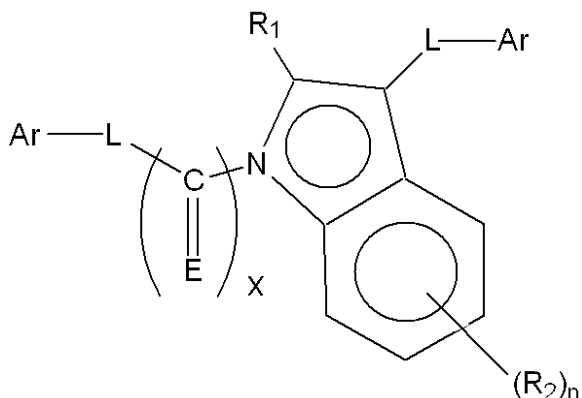
【 0 0 1 3 】

本発明の1つの実施態様においては、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容し得る塩を提供する：

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】

10



20

(式中、各Arは、個々に、置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールであり；
各Lは、個々に、アルキレン、アルケニレン、オキシアリレン、オキシアリケニレン、
アミノアルキレンまたはアミノアルケニレンであり；

R₁は、低級アルキル、アルキルアシルまたはヒドロキシアリルであり；

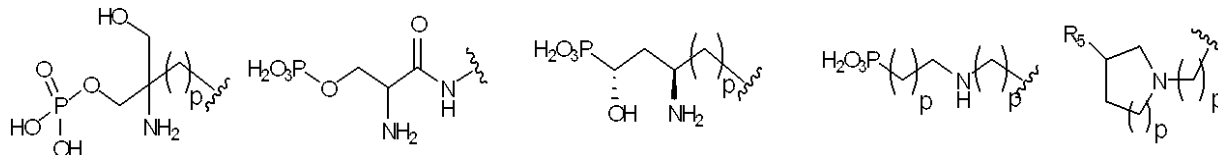
各R₂は、個々に、H、低級アルキル、ハライド、トリフルオロメチル、低級アルケニル、
低級アルキニル、シクロアルキル、CN、CH₂CN、CH₂SR₃、CH₂N(R₃)₂、CH₂OR₃、
CH=NOR₃、OR₃、SR₃、N(R₃)₂、C(O)R₄、複素環、置換複素環、アリール、置
換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；或いは、

R₂は、下記：

30

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



(式中、R₅は、CO₂HまたはPO₃H₂であり、pは、0~2である)
であり；或いは、

nが2であるとき、各R₂は、各R₂が結合している炭素原子と一緒に、アリール、置
換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキルまたは置換シクロア
ルキルを形成し；

40

各R₃は、個々に、H、低級アルキル、シクロアルキル、アリル、フェニル、置換フェニ
ル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；

各R₄は、個々に、H、低級アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、
ジアルキルアミノ、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールまた
はトリフルオロメチルであり；

Eは、OまたはSであり；

xは、0または1であり；そして、

nは、0~5である)。

【 0 0 1 6 】

50

もう1つの実施態様においては、本発明の少なくとも1種のアリールおよび/またはヘテロアリール置換インドールをそのための製薬上許容し得る担体中に含む製薬組成物を提供する。

【0017】

本発明のさらなる実施態様においては、スフィンゴシン 1 リン酸レセプターの調節に関連する疾患の治療方法を提供する。そのような方法は、例えば、治療を必要とする対象者に、治療上有効量の本発明の少なくとも1種のアリールおよび/またはヘテロアリール置換インドールを含有する製薬組成物を投与することによって実施し得る。

【0018】

本発明のさらにもう1つの実施態様においては、スフィンゴシン 1 リン酸受容体の調節に関連する疾患の治療方法を提供する。そのような方法は、例えば、治療を必要とする対象者に、治療上有効量の本発明の少なくとも1種のアリールおよび/またはヘテロアリール置換インドール、またはこれらの任意の組合せ、または製薬上許容し得るそれらの塩、水和物、溶媒和物、結晶形並びにこれらの個々の異性体、鏡像体およびジアステレオマーを投与することによって実施し得る。

【発明を実施するための形態】

【0019】

上記の一般的説明および以下の詳細な説明は、共に例示で且つ説明目的のみであり、特許請求している本発明を限定するものではないことを理解すべきである。本出願において使用するとき、単数形の使用は、特に他で断らない限り、複数形を包含する。本出願において使用するとき、“または”は、他に断らない限り、“および/または”を意味する。さらにまた、用語“含む(including)”、並びに“含む(includes)”および“含む(included)”のような他の形の使用も、限定するものではない。本明細書において使用する項の見出しは、構成目的のみであり、説明する主題を限定するものと解釈すべきではない。

【0020】

特定の定義を示さない限り、本明細書において説明する分析化学、合成有機および無機化学に関連して使用する用語、並びにこれらの化学の実験室手順および方法は、当該技術において既知のものである。標準の化学記号は、そのような記号によって示される正式名称と互換的に使用する。従って、例えば、用語“水素”および“H”は、同一の意味を有するものと理解されたい。標準方法を、化学合成、化学分析および配合において使用し得る。

【0021】

本明細書において使用するとき、“アルキル”は、1個から約100個までの炭素原子を有する直鎖、枝分れ鎖または環状ヒドロカルビル基を称する。アルキルが本明細書に現れるときは常に、“1~100”または“C₁~C₁₀₀”のような数値範囲は、その所定の範囲内の各整数を示す、例えば、“C₁~C₁₀₀ アルキル”は、アルキル基が、1個のみの炭素、2個の炭素、3個の炭素等、100個までの炭素および100個の炭素原子を含み得ることを意味するが、用語“アルキル”は、炭素原子の数値範囲が指定されていない場合も包含する。“置換アルキル”は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、アミド、アジド、アシル(C(O)R₆)、アルコキシメチル、メルカプト(S R₆)、スルホキシ(S(O) R₆)、スルホニル(S(O)₂ R₆)、スルホンアミド(S(O)₂N(R₆)₂)、カルボネート(OC(O) O R₆)、オキシアシル(OC(O) R₆)、カルボキシル(C(O)OH)、エステル(C(O)OR₆)、カルバメート(OC(O) N(R₆)₂)から典型的に選ばれる置換基を担持するアルキル成分を称する；上記において、R₆は、Hまたは低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環等である。本明細書において使用するとき、“低級アルキル”は、1~約6個の炭素原子を有するアルキル成分を称する。

【0022】

本明細書において使用するとき、“アルケニル”は、少なくとも1個の炭素 炭素二重

10

20

30

40

50

結合を有し且つ約2個から約100個までの範囲内の炭素原子を有する直鎖、枝分れ鎖または環状ヒドロカルビル基を称し、“置換アルケニル”は、上記したような1個以上の置換基をさらに担持するアルケニル基を称する。本明細書において使用するとき、“低級アルケニル”は、1～約6個の炭素原子を有するアルケニル成分を称する。

【0023】

本明細書において使用するとき、“アルキニル”は、少なくとも1個の炭素 炭素三重結合を有し且つ約2個から約100個までの範囲内の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖のヒドロカルビル基を称し、“置換アルキニル”は、上記したような1個以上の置換基をさらに担持するアルキニル基を称する。本明細書において使用するとき、“低級アルキニル”は、2～約6個の炭素原子を有するアルキニル成分を称する。

10

【0024】

本明細書において使用するとき、“アルキレン”は、約1個から約100個までの範囲内の炭素原子を典型的に有する飽和で二価の直鎖または枝分れ鎖のヒドロカルビル基を称する。

本明細書において使用するとき、“オキシアルキレン”は、少なくとも1個の酸素原子を有し且つ約1個から約100個までの範囲内の炭素原子を典型的に有する飽和で二価の直鎖または枝分れ鎖のヒドロカルビル基を称する。

【0025】

本明細書において使用するとき、“アルケニレン”は、少なくとも1個の炭素 炭素二重結合を有し且つ約2個から100個までの範囲内の炭素原子を典型的に有する二価の直鎖または枝分れ鎖のヒドロカルビル基を称する。

20

【0026】

本明細書において使用するとき、“オキシアルケニレン”は、少なくとも1個の酸素原子と少なくとも1個の炭素 炭素二重結合を有し且つ約2個から100個までの範囲内の炭素原子を典型的に有する二価の直鎖または枝分れ鎖のヒドロカルビル基を称する。

【0027】

本明細書において使用するとき、“アミノアルキレン”は、少なくとも1個の窒素原子を有し且つ約1個から約100個までの範囲内の炭素原子を典型的に有する飽和で二価の直鎖または枝分れ鎖のヒドロカルビル基を称する。

【0028】

本明細書において使用するとき、“アミノアルケニレン”は、少なくとも1個の窒素原子と少なくとも1個の炭素 炭素二重結合を有し且つ約2個から100個までの範囲内の炭素原子を典型的に有する二価の直鎖または枝分れ鎖のヒドロカルビル基を称する。

30

【0029】

本明細書において使用するとき、“シクロアルキル”は、約3個から約8個までの範囲内の炭素原子を典型的に含有する環状(即ち、環含有)アルキル成分を称し、“置換シクロアルキル”は、上述したような1個以上の置換基をさらに担持するシクロアルキル基を称する。

【0030】

本明細書において使用するとき、“アリール”は、6個から14個までの範囲内の炭素原子を有する芳香族基を称し、“置換アリール”は、上述したような1個以上の置換基をさらに担持するアリール基を称する。

40

【0031】

本明細書において使用するとき、“ヘテロアリール”は、環構造の1部として1個以上のヘテロ原子(例えば、N、OまたはS等)を含有し且つ環構造中に5個から14個までの範囲内の総原子数(即ち、炭素原子およびヘテロ原子)を有する芳香族成分を称する。“置換ヘテロアリール”は、上述したような1個以上の置換基をさらに担持するヘテロアリール基を称する。

【0032】

本明細書において使用するとき、“複素環(heterocyclicまたはheterocycle)”は、環

50

本明細書において使用するとき、“ハロゲン”または“ハライド”は、フロリド、クロリド、ブロミドまたはイオジドを称する。また、用語“フルオロ”、“クロロ”、“ブromo”および“ヨード”も、ハロゲン化置換基、例えば、“トリフルオロメチル”を示す場合に使用し得る。

本明細書において使用するとき、“ヒドロキシアルキル”は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等のようなアルキル OHを称する。

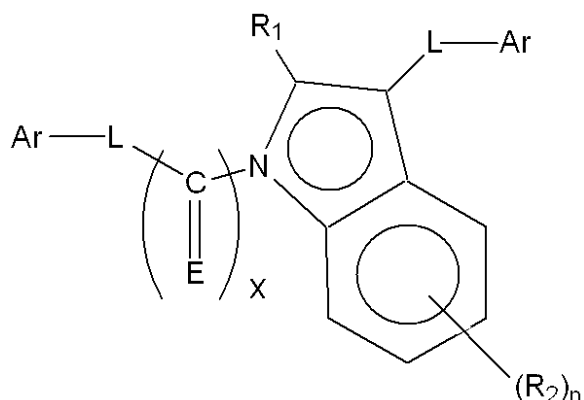
本明細書において使用するとき、“アルキルアシル”は、エタノン、プロパノン等のようなアルキルケトンを称する。

本明細書において使用するとき、“製薬上許容し得る塩”は、生物学的有効性および遊離塩基の特性を保持し、且つ塩酸、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、サリチル酸等のような無機酸との反応によって得られる塩を称する。

当業者であれば、本発明のある種の化合物が、鏡像体形またはジアステレオマー形で存在し得るように、１個以上の不斉中心を含有し得ることは容易に理解できるであろう。特に断らない限り、本発明の範囲は、全ての鏡像体、ジアステレオマーおよびラセミ混合物を包含する。本発明のある種の化合物は、製薬上許容し得る酸または塩基との塩を形成し得、本明細書において説明する化合物のそのような製薬上許容し得る塩も本発明の範囲内にある。

本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容し得る塩を提供する：

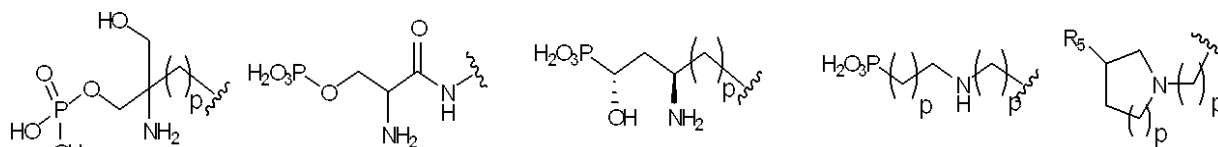
【化 5】



R₂は、下記：

【 0 0 3 9 】

【 化 6 】



(式中、 R_5 は、 CO_2H または PO_3H_2 であり、 p は、0~2である)

であり；或いは、

n が2であるとき、各 R_2 は、各 R_2 が結合している炭素原子と一緒にあって、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを形成し；

各 R_3 は、個々に、H、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；

各 R_4 は、個々に、H、低級アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールまたはトリフルオロメチルであり；

E は、0またはSであり；

x は、0または1であり；そして、

n は、0~5である)。

【 0 0 4 0 】

本発明のある実施態様においては、上記で定義した構造に従う、 x が1であり、 E が0であるアリールおよび/またはヘテロアリール置換インドール類を提供する。

【 0 0 4 1 】

他の実施態様においては、各 Ar が、個々に、フェニル、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、クマリンまたはクマリノン(coumarinone)等から選ばれる発明化合物を提供する。

【 0 0 4 2 】

ある実施態様においては、各 Ar は、個々に、フェニル、ピリジン、チオフェン、チアゾールまたはオキサゾールである。

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物は、種々の置換基を含有し得る。発明化合物が置換基を担持する場合、その置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、アミド、アジド、アシル($\text{C}(\text{O})\text{R}_6$)、アルコキシメチル、メルカプト(SR_6)、スルホキシ($\text{S}(\text{O})\text{R}_6$)、スルホニル($\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$)、スルホンアミド($\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)_2$)、カルボネート($\text{OC}(\text{O})\text{OR}_6$)、オキシアシル($\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$)、カルボキシル($\text{C}(\text{O})\text{OH}$)、エステル($\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$)、カルバメート($\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$)から典型的に選ばれる；上記において、 R_6 は、Hまたは低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環等である。

ある実施態様においては、上記置換基は、アルキル、ハロゲンまたはハロアルキルから選ばれる。ある実施態様においては、上記置換基は、フルオロまたはトリフルオロメチルである。

【 0 0 4 4 】

本発明に従う典型的な化合物としては、限定するものではないが、下記の構造を有する化合物がある：

10

20

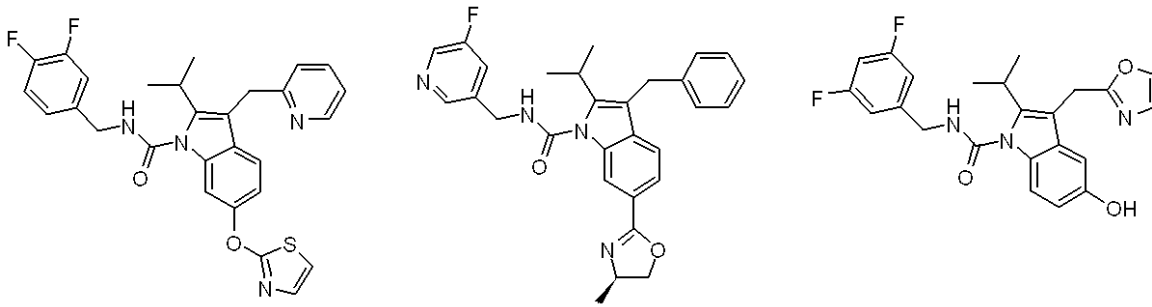
30

40

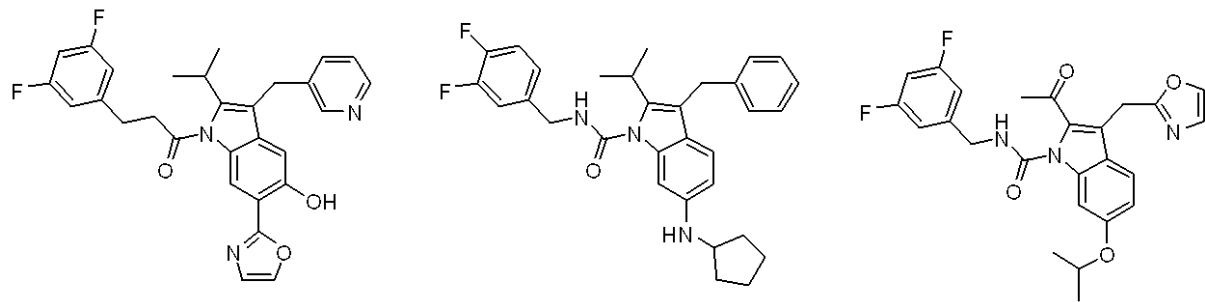
50

【 0 0 4 5 】

【 化 7 】



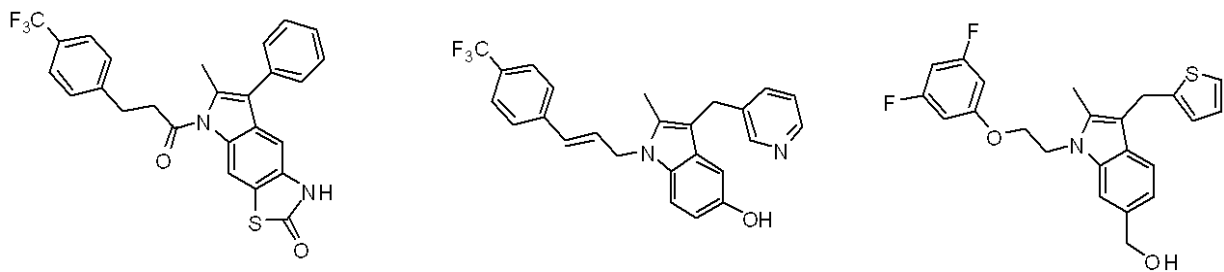
10



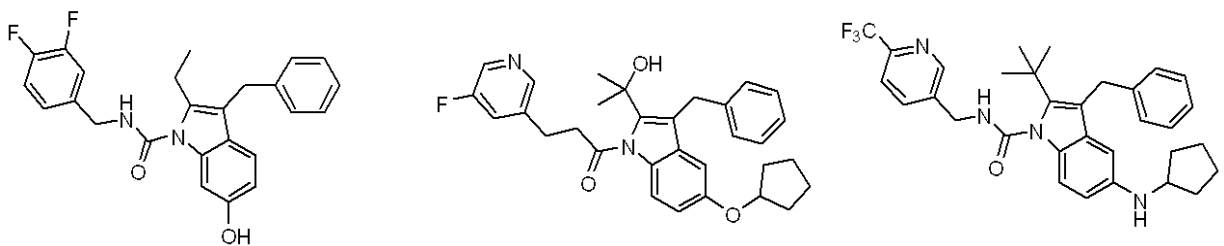
20

【 0 0 4 6 】

【 化 8 】



30



40

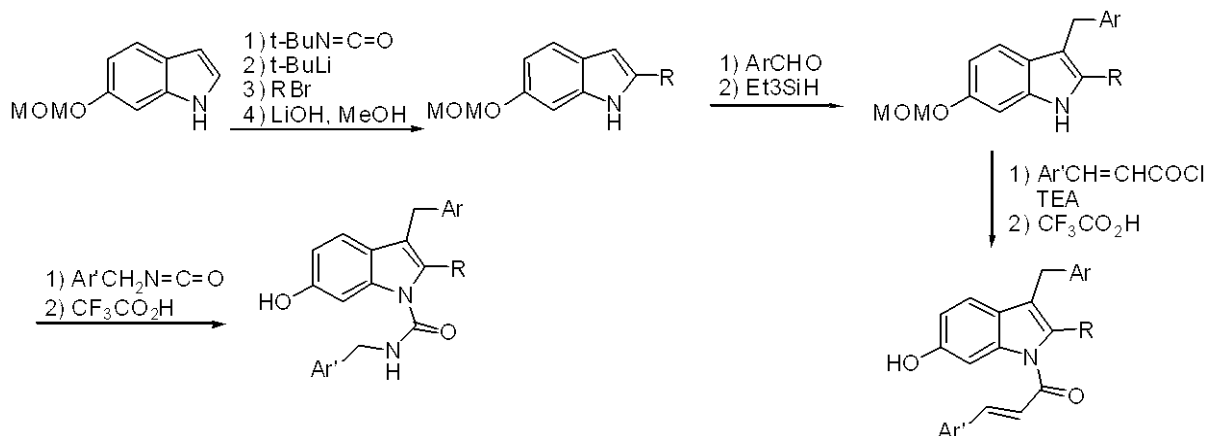
【 0 0 4 7 】

本発明の化合物は、当業者にとって周知の種々の方法で調製することができる。下記に示すスキームAは、本発明の化合物への典型的な合成経路を説明している。

スキームA

【 0 0 4 8 】

【化 9】



10

【0049】

本発明の化合物、組成物および方法によって治療し得る疾患としては、限定するものではないが、下記の症状がある：

【0050】

疼痛

S1Pが、DRGニューロンのカプサイシン反応性を増大させる。

多発性疼痛モデル(EHT/AGN)において脱制御した(deregulated) S1P経路、S1P3、S1P1。

20

【0051】

緑内障

S1P3サブタイプが、初代ヒト小柱網細胞中に発現し；S1Pが、灌流ブタの眼において、房水流出率を、傍細胞透過性を変化させることによって低下させる(>30%) (IOVS 45,2263；2004参照)。

【0052】

ドライアイ/免疫

リンパ球隔離を、T細胞増殖に影響を与えることなく誘発させる。

30

【0053】

血管形成障害

S1P3レセプターサブタイプが血管内皮細胞内に発現し、S1P1およびS1P3のsiRNAノックダウンが血管形成を阻害する。また、S1Pも、血管内皮細胞移動を促進し、バリアの集合および完全性を促進する。

【0054】

心臓血管(S1P3)

S1P3 “ノックアウト” マウスは、S1P誘発性肺浮腫を欠いている。

【0055】

本発明の化合物は、医薬的に有効な投与量で投与し得る。そのような投与量は、通常、所望の治療効果を得るのに必要な最低投与量である；慢性疼痛の治療においては、この量は、おおよそ、疼痛によって生じる不快感を許容レベルまで低下させるのに必要な量である。一般に、そのような投与量は、1～1000mg/日の範囲内、より好ましくは10～500mg/日の範囲内であろう。しかしながら、投与すべき化合物の実際の量は、与えられたいずれの症例においても、疼痛の重篤度、患者の年齢および体重、患者の一般的な健康状態、疼痛の原因および投与経路のような関連状況を配慮する医師が決定するであろう。

40

【0056】

上記化合物は、哺乳類、とりわけ人間の疼痛の治療において有用である。急性疼痛および慢性疼痛は、双方とも本発明の化合物および組成物を投与することによって治療し得る。“急性疼痛”とは、切傷、圧壊、熱傷のような損傷によって或いは唐辛子中の活性成分

50

であるカプサイシンへの暴露時に経験する刺激のような化学的刺激によってもたらされる瞬時(通常は高閾値)の疼痛を意味する。“慢性疼痛”とは、限定することなしに、神経因性疼痛、内臓痛(クローン病および過敏性腸症候群(IBS)によってもたらされる疼痛のような)および関連痛のような急性疼痛以外の疼痛を意味する。

【0057】

好ましくは、患者には、上記化合物を、錠剤、液剤、カプセル剤、粉末剤等のような任意の許容し得る剤形で経口投与する。しかしながら、他の経路も、とりわけ患者が嘔気に悩んでいる場合、望ましくまたは必要であり得る。そのような他の経路としては、例外なく、経皮、非経口、皮下、経鼻、髄腔内、筋肉内、静脈内および直腸内の伝達方式がある。さらに、製剤も、活性化合物の放出を一定時間に亘って遅延させるように、或いは治療過程において所定時間で放出する薬物の量を慎重に調整するように設計し得る。

10

【0058】

本発明のもう1つの実施態様においては、本発明の少なくとも1種の化合物をそのための製薬上許容し得る担体中に含む製薬組成物を提供する。用語“製薬上許容し得る”とは、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤の他の成分と適合性があり、製剤の受容者に対して有害であってはならないことを意味する。

【0059】

本発明の製薬組成物は、固形物、溶液、エマルジョン、分散液、ミセル、リポソーム等の形で使用することができ、得られる組成物は、本発明の1種以上のアリアルおよび/またはヘテロアリアル置換インドールを、活性成分として、腸内または非経口投与に適する有機または無機の担体または賦形剤との混合物中に含む。発明のアリアルおよび/またはヘテロアリアル置換インドール類は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐薬、溶液、エマルジョン、懸濁液および使用するのに適する任意の他の剤形用の通常の製薬上許容し得る無毒性担体と混合し得る。使用し得る担体としては、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、澱粉ペースト、三ケイ酸マグネシウム、タルク、コーンスターチ、ケラチン、コロイド状シリカ、ジャガイモ澱粉、尿素、中鎖長トリグリセリド、デキストラン、および固体、半固体または液体剤形の製剤の製造において使用するのに適する他の担体がある。さらに、補助剤、安定化剤、増粘剤、着色剤および香料も使用し得る。発明のアリアルおよび/またはヘテロアリアル置換インドールは、製薬組成物中に、経過または疾患状態に対して所望の効果を生じさせるに十分な量で含ませる。

20

30

【0060】

発明のアリアルおよび/またはヘテロアリアル置換インドールを含有する製薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、口内錠(lozenge)、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、硬質または軟質カプセル、シロップまたはエリキシル剤のような経口使用に適する剤形であり得る。経口使用を意図する組成物は、製薬組成物を製造する技術にとって既知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、医薬的に格調があり且つ口当たりの良い製剤を提供するために、スクロース、ラクトースまたはサッカリンのような甘味化剤；ペパーミント、ウィンターグリーンまたはチェリー油のような香料；着色剤および防腐剤からなる群から選ばれる1種以上の薬剤を含有し得る。また、発明のアリアルおよび/またはヘテロアリアル置換インドールを無毒の製薬上許容し得る賦形剤との混合物中に含有する錠剤も、既知の方法によって製造し得る。使用する賦形剤は、例えば、(1)炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；(2)コーンスターチ、ジャガイモ澱粉またはアルギン酸のような造粒剤および崩壊剤；(3)トラガカントゴム、コーンスターチ、ゼラチンまたはアカシアのような結合剤；および、(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような潤滑剤であり得る。錠剤はコーティングしなくてもよく、或いは錠剤を既知の方法によってコーティングして、胃腸管内での崩壊および吸収を遅らせ、それによって長時間に亘る持続作用をもたらすこともできる。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたは持ステアリン酸グリセリンのような時間遅延物質を使用し得る。

40

【0061】

50

ある場合には、経口使用のための製剤は、発明化合物を不活性固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合している硬質ゼラチンカプセルの形であり得る。また、製剤は、発明の化合物を水または油性媒体、例えば、ピーナツ油、液状パラフィンまたはオリーブ油と混合している軟質ゼラチンカプセルの形であり得る。

【0062】

製薬組成物は、滅菌注射用懸濁液の形であり得る。この懸濁液は、既知の方法に従い、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して調合し得る。また、滅菌注射用製剤は、無毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。滅菌固定油は、通常、溶媒または懸濁化剤として使用する。この目的においては、合成モノまたはトリグリセリド；脂肪酸類(オレイン酸のような)；胡麻油、ココナツ油、ピーナツ油、綿実油等のような天然産植物油；或いはオレイン酸エチルのような合成脂肪族ビヒクル等のような任意の無菌性固定油を使用し得る。緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤等を、必要に応じて混入し得る。

【0063】

また、発明のアリールおよび/またはヘテロアリール置換インドールは、薬物の直腸投与用の坐薬の形で投与し得る。これらの組成物は、発明化合物を、常温では固形であるが直腸空洞内では液化および/または溶解して薬物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコールの合成グリセリドエステルのような適切な無刺激性賦形剤と混合することによって調製し得る。

【0064】

個々の対象者は症状の重篤度において幅広い変動を示し得、また、各薬物はそれ独自の治療特性を有するので、各対象者に対して使用する正確な投与方式および投与量は、医師の判断力に委ねられている。

【0065】

本明細書において説明した化合物および製薬組成物は、スフィンゴシン 1-リン酸レセプターの作用薬または拮抗薬による治療に対して応答性である疾患の治療および/または症状の軽減用の、ヒトのような哺乳類における医薬品として有用である。従って、本発明のさらなる実施態様においては、スフィンゴシン 1-リン酸レセプターの調節に関連する疾患の治療方法を提供する。そのような方法は、例えば、治療を必要とする対象者に、治療上有効な量の少なくとも1種の発明化合物を含有する製薬組成物を投与することによって実施することができる。本明細書において使用するとき、用語“治療上有効な量”とは、治療を必要とする対象者の生物学的または医療的応答を引き出す製薬組成物の量を意味し、この量は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって探究される。幾つかの実施態様においては、治療を必要とする対象者は、哺乳類である。幾つかの実施態様においては、上記哺乳類はヒトである。

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/076792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/42 C07D401/06 C07D401/12 C07D409/06 C07D413/06 C07D413/14 C07D417/14 C07D513/04 A61K31/404		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/095561 A (ALLERGAN INC [US]; BEARD RICHARD L [US]; DONELLO JOHN E [US]; YUAN HAI) 23 August 2007 (2007-08-23) page 35 - page 41; compounds 1-49, 107-127	1-19
P, X	WO 2007/112322 A (ALLERGAN INC [US]; BEARD RICHARD L [US]; DONELLO JOHN E [US]; YUAN HAI) 4 October 2007 (2007-10-04) claims 1-34	1-19
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, 1 January 1960 (1960-01-01), pages 2097-2106, XP000961036 ISSN: 0009-2940 table 2; compounds XXVIII, XXIX	1
<input 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		Date of mailing of the international search report
15 December 2008		29/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/076792

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007095561 A	23-08-2007	AU 2007214434 A1 EP 1984334 A2	23-08-2007 29-10-2008
WO 2007112322 A	04-10-2007	US 2007232682 A1	04-10-2007

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 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/02	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)		C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)		C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)		C 0 7 D 413/06	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)		A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)		A 6 1 K 31/404	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)		C 0 7 D 513/04	3 2 5
A 6 1 K 31/429 (2006.01)		A 6 1 K 31/429	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)		C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 409/06 (2006.01)		C 0 7 D 409/06	

(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,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(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 アジャー アベニュー
2 3 4 1

(72)発明者 ユアン ハイキン

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

(72)発明者 ドネロ ジョン イー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 9 ダナ ポイント ペキート ドライヴ 3 4 0
4 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08 BB09 CC12 CC52 CC62 CC92
DD06 EE01
4C072 AA01 AA07 BB02 BB06 CC02 CC16 DD10 EE12 FF03 GG07
HH02
4C086 AA01 AA03 BC13 BC69 BC82 CB27 GA05 GA07 GA08 GA09
GA10 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA08 ZA33 ZA36 ZC41
4C204 BB01 CB03 DB08 EB03 FB28 GB32