

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6484644号
(P6484644)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月22日 (2019. 2. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 7/10 (2006. 01)

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06

請求項の数 10 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-558111 (P2016-558111)
 (86) (22) 出願日 平成27年3月17日 (2015. 3. 17)
 (65) 公表番号 特表2017-507999 (P2017-507999A)
 (43) 公表日 平成29年3月23日 (2017. 3. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/051932
 (87) 国際公開番号 WO2015/140701
 (87) 国際公開日 平成27年9月24日 (2015. 9. 24)
 審査請求日 平成30年3月6日 (2018. 3. 6)
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2014/059927
 (32) 優先日 平成26年3月18日 (2014. 3. 18)
 (33) 優先権主張国 国際事務局 (IB)

(73) 特許権者 517248845
 イドーシア ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 I D O R S I A P H A R M A C E U T I
 C A L S L T D
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘー
 ゲンハイマーマツヴェーグ 9 1
 H E G E N H E I M E R M A T T W E G
 9 1, 4 1 2 3 A L L S C H W I L,
 S W I T Z E R L A N D
 (74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

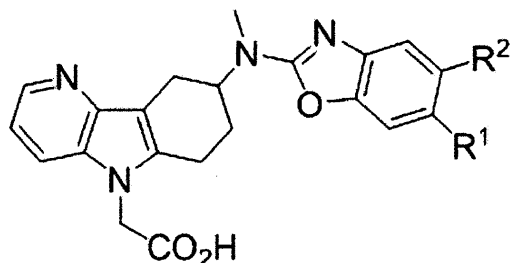
(54) 【発明の名称】 アザインドール酢酸誘導体及びプロスタグランジンD2受容体調節剤としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩：

【化 1】



(I)

式中、

R 1 及び R 2 の一方は水素を表し、他方はハロゲンを表す。

【請求項 2】

R 1 がハロゲンを表し、R 2 が水素を表す；

請求項 1 に記載の化合物又はそのような化合物の塩。

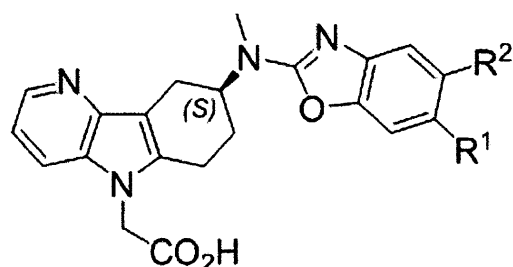
【請求項 3】

R 1 が水素を表し、R 2 がハロゲンを表す；
請求項 1 に記載の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項 4】

キラル中心の絶対配置が式 (I s t 1) で表される通りである

【化 2】



(I s t 1)

10

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項 5】

以下からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物：

2 - (8 - ((5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸；

20

2 - (8 - ((5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸；及び

2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸；

又はそのような化合物の塩。

【請求項 6】

以下からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物：

30

(S) - 2 - (8 - ((5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸；

(S) - 2 - (8 - ((5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸；及び

(S) - 2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸；

又はそのような化合物の塩。

40

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 8】

喘息、アレルギー性喘息、好酸球性喘息、重症喘息、鼻炎、アレルギー性鼻炎、血管性浮腫、昆虫毒アレルギー、薬剤アレルギー、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性腎炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、アナフィラキシーショック、じん麻疹、湿疹、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、炎症性腸疾患、関節リウマチ、チャグ・ストラウス症候群、ヴェグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、逆流性食道炎、好酸球性心内

50

膜炎（レフラー心内膜炎）、好酸球増多筋痛症候群、好酸球性筋膜炎、好酸球性膿疱性毛包炎（大藤病）、好酸球性潰瘍、好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症（ALHE）、好酸球性蜂巣炎（ウェルズ症候群）、慢性好酸球性白血病、ドレス症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）、好塩基球性白血病及び好塩基球性白血球増加症からなる群より選択される疾患の予防及び／又は治療のための医薬の製造のための、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項９】

請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む、喘息、アレルギー性喘息、好酸球性喘息、重症喘息、鼻炎、アレルギー性鼻炎、血管性浮腫、昆虫毒アレルギー、薬剤アレルギー、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性腎炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、アナフィラキシーショック、じん麻疹、湿疹、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、炎症性腸疾患、関節リウマチ、チャグ・ストラウス症候群、ヴェグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、逆流性食道炎、好酸球性心内膜炎（レフラー心内膜炎）、好酸球増多筋痛症候群、好酸球性筋膜炎、好酸球性膿疱性毛包炎（大藤病）、好酸球性潰瘍、好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症（ALHE）、好酸球性蜂巣炎（ウェルズ症候群）、慢性好酸球性白血病、ドレス症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）、好塩基球性白血病及び好塩基球性白血球増加症からなる群より選択される疾患の予防用及び／又は治療用の医薬。

【請求項１０】

請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む、鼻ポリープの予防用及び／又は治療用の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、式（Ⅰ）のアザインドール酢酸誘導体、及び様々なプロスタグランジン介在疾患及び障害の治療におけるプロスタグランジン受容体調節剤、特にプロスタグランジン D_2 受容体（「 DP 受容体」）調節剤としてのそれらの使用、これらの化合物を含有する医薬組成物、並びにそれらの製造方法に関する。特に、そのような誘導体は、喘息、アレルギー性喘息、好酸球性喘息、重症喘息、鼻炎、アレルギー性鼻炎、血管性浮腫、昆虫毒アレルギー、薬剤アレルギー、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性腎炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、アナフィラキシーショック、じん麻疹、湿疹、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、炎症性腸疾患及び関節リウマチ等の慢性及び急性両方のアレルギー性／免疫性疾患／障害；チャグ・ストラウス症候群等の小血管性血管炎、ヴェグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎（及び後者の臓器特異的亜群）、好酸球性肺炎等の好酸球増加症候群、好酸球性食道炎、逆流性食道炎、好酸球性心内膜炎（レフラー心内膜炎）、好酸球増多筋痛症候群、好酸球性筋膜炎、好酸球性膿疱性毛包炎（大藤病）、好酸球性潰瘍、好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症（ALHE）、好酸球性蜂巣炎（ウェルズ症候群）、慢性好酸球性白血病及びドレス症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）を含む好酸球関連疾患；並びに好塩基球性白血病及び好塩基球性白血球増加症を含む好塩基球関連疾患の治療のために、単独で又は医薬組成物中で使用してもよい。

【背景技術】

【０００２】

アレルギー状態において、アレルゲン暴露に対する応答として肥満細胞が活性化され、該細胞はヒスタミン、トロンボキサン A_2 （ TXA_2 ）、システイニルロイコトリエン（ $CysLTs$ ）及びプロスタグランジン D_2 （ PGD_2 ）のようなメディエータを放出する。これらのメディエータは、それらの対応する受容体と相互作用して、血管透過性の増大、浮腫、掻痒、鼻閉及び肺うっ血、気管支収縮、並びに粘液分泌等の生理的作用を引き起こす。増大した血管透過性により、例えば好酸性及び好塩基性白血球が組織内に過剰に

浸潤し、アレルギー応答が増幅される。

【0003】

現在のアレルギー性疾患の治療には、そのような相互作用を遮断し、又はさもなければ妨害する薬剤、例えば抗ヒスタミン剤（ヒスタミンH₁受容体拮抗薬）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ベータ-アドレナリン受容体作動薬及びコルチコステロイドが含まれる。一般に、抗ヒスタミン剤及びロイコトリエン拮抗薬を用いた治療は、効果が限られ、またコルチコステロイドの長期間の使用には、しばしば望ましくない副作用が伴う。

【0004】

PGD₂は、2種のGタンパク質共役受容体、PGD₂受容体DP₁及び最近同定されたCRTH₂（Th₂細胞上に発現する化学誘引物質受容体-類似分子）受容体（「DP₂受容体」とも称される。）に作用することが知られている作動薬である。

10

【0005】

上昇したPGD₂レベルは、例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患に認められるような炎症作用を引き起こすと考えられる。従って、PGD₂のその受容体との相互作用を遮断することは、そのような疾患を治療するための有用な治療的方策であると考えられる。

【0006】

GB2388540には、喘息、アレルギー性鼻炎又はアレルギー性結膜炎等のアレルギー性疾患の予防及び治療のためのラマトロバン（（3R）-3-（4-フルオロベンゼン-スルホンアミド）-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-プロピオン酸）、すなわち、CRTH₂に対する追加の拮抗活性を伴うTxA₂受容体（「TP受容体」とも称される。）拮抗薬の使用が開示されている。T. Ishizukaら、Cardiovascular Drug Rev. 2004、22（2）、71-90には、ラマトロバンの遅延相の炎症に対する効果が記載されている。さらに、ラマトロバンの経口バイオアベイラビリティ、及びそのインビトロでのプロスタグランジンD₂誘導好酸球遊走を阻害する作用が報告されている（Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、305（1）、p. 347-352（2003））。

20

【0007】

CRTH₂拮抗活性を有するアザインドール酢酸誘導体が、WO2010/054113、WO2010/054114及びB. A. Stearnsら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009、19、4647-4651に開示されている。

30

【0008】

WO2011/117798及びWO2012/140612は、CRTH₂拮抗活性を有する（3-ヘテロアリールアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-9-イル）-酢酸及び（7-ヘテロアリールアミノ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-10-イル）酢酸誘導体をそれぞれ開示している。

【発明の概要】

【0009】

驚くべきことに、ハロゲン化ベンズオキサゾール-2-イルアミノ基で置換された特定のアザインドール酢酸誘導体が、初代培養ラット肝細胞におけるインビトロ細胞毒性試験において顕著に改善された特性を有することがここに見出された。従って、本発明の化合物は、改善されたインビボ毒性プロファイルを有することが期待される。

40

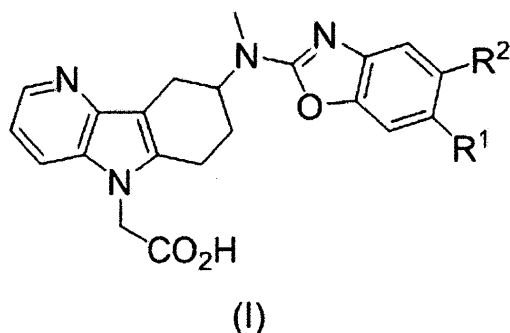
【0010】

本発明の記述：

1) 本発明は、式(I)のアザインドール酢酸誘導体及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0011】

【化 1】



10

【0012】

式中、

R¹ 及び R² の一方は水素を表し、他方はハロゲンを表す。

【0013】

ここに記載される定義は、態様 1) ~ 13) のいずれか 1 つに定義されるような式 (I) の化合物に対して一律に適用されるものであり、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り本明細書及び請求項を通じて準用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義におけるそれぞれの用語を、独立して (及びそれらと共に) 定義し置き換えるものであってよい。

20

【0014】

態様 1) ~ 13) のいずれか 1 つに定義する式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の不斉炭素原子などの、1 又は 2 以上のキラル又は不斉中心を含んでいてもよい。従って、式 (I) の化合物は、立体異性体の混合物として、又は立体異性体が富化されている状態、好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

【0015】

「富化 (enriched)」という用語は、例えば、エナンチオマーに関連して使用される場合、本発明に関しては特に、それぞれのエナンチオマーが、それぞれ他のエナンチオマーに対する比 (適宜、純度に準用) で、少なくとも 70 : 30、特に少なくとも 90 : 10 (適宜、70 % / 90 % の純度に準用) で存在することを意味するものと解される。好ましくは、この用語は、本質的に純粋な各エナンチオマーを意味する。「本質的に」という用語は、例えば「本質的に純粋な」等の用語中で使用される場合、本発明に関しては特に、それぞれの立体異性体 / 組成物 / 化合物等の少なくとも 90、特に少なくとも 95、そしてとりわけ少なくとも 99 重量パーセントが、それぞれ、純粋な立体異性体 / 組成物 / 化合物等であることを意味するものと解される。

30

【0016】

ハロゲンという用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味し；好ましくはフルオロ及びクロロである。

40

【0017】

2) 本発明のさらなる態様は、

R¹ がハロゲンを表し、R² が水素を表す；

態様 1) に従う式 (I) の化合物及びそのような化合物の塩 (特に、薬学的に許容される塩) に関する。

【0018】

3) 本発明のさらなる態様は、

R¹ がクロロを表し、R² が水素を表す；

態様 1) に従う式 (I) の化合物及びそのような化合物の塩 (特に、薬学的に許容される塩) に関する。

50

【 0 0 1 9 】

4) 本発明のさらなる態様は、
 R^1 が水素を表し、 R^2 がハロゲンを表す；
 態様 1) に従う式 (I) の化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【 0 0 2 0 】

5) 本発明のさらなる態様は、
 R^1 が水素を表し、 R^2 がフルオロ又はクロロを表す；
 態様 1) に従う式 (I) の化合物及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

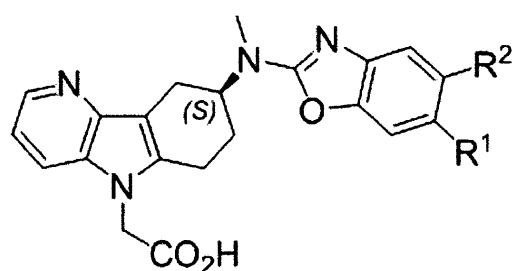
10

【 0 0 2 1 】

6) 本発明のさらなる態様は、
 キラル中心の絶対配置が式 (I_{st1}) で表される通りである

【 0 0 2 2 】

【化 2】



20

(I_{st1})

【 0 0 2 3 】

態様 1) ~ 5) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

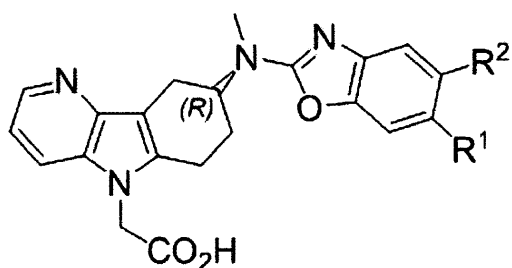
【 0 0 2 4 】

7) 本発明のさらなる態様は、
 キラル中心の絶対配置が式 (I_{st2}) で表される通りである

30

【 0 0 2 5 】

【化 3】



40

(I_{st2})

【 0 0 2 6 】

態様 1) ~ 5) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【 0 0 2 7 】

8) 態様 1) に定義する式 (I) の化合物の例は、下記の化合物から成る群より選択される：

2 - (8 - ((5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) -

50

6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 ;

2 - (8 - ((5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 ; 及び

2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 ;

又はそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩)。

【 0 0 2 8 】

10

上記のいずれの化合物についても、具体的に帰属されていないキラル中心は、絶対 (R) - 配置にあっても、又は絶対 (S) - 配置にあってもよく ; 例えば、2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸酢酸として記載される化合物は、(R) - 2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸、(S) - 2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸、又はそれらの混合物であってよい。

【 0 0 2 9 】

20

9) 態様 1) に定義する式 (I) の化合物の好ましい例は、下記の化合物から成る群より選択される :

(S) - 2 - (8 - ((5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 ;

(S) - 2 - (8 - ((5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 ; 及び

(S) - 2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 ;

30

又はそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩)。

【 0 0 3 0 】

10) 好ましい態様において、態様 1) に定義する式 (I) の化合物は ;

2 - (8 - ((5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 (特に、(S) - 2 - (8 - ((5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸) ; 又は当該化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) である。

【 0 0 3 1 】

40

11) 別の好ましい態様において、態様 1) に定義する式 (I) の化合物は ;

2 - (8 - ((5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 (特に、(S) - 2 - (8 - ((5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸) ; 又は当該化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) である。

。

【 0 0 3 2 】

12) 別の好ましい態様において、態様 1) に定義する式 (I) の化合物は ;

2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) -

50

6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸 (特に、(S) - 2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸) ; 又は当該化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) である。

【 0 0 3 3 】

13) 従って、本発明は、態様 1) に定義する式 (I) の化合物及びそのような化合物であって、それぞれの従属関係に従って態様 2) ~ 12) のいずれか 1 つの特徴によってさらに限定される化合物 ; それらの薬学的に許容される塩 ; 並びに、下記からなる群より選択される疾患の治療における、医薬としてのそのような化合物の使用に関する ; 喘息、アレルギー性喘息、好酸球性喘息、重症喘息、鼻炎、アレルギー性鼻炎、血管性浮腫、昆虫毒アレルギー、薬剤アレルギー、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性腎炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、アナフィラキシーショック、じん麻疹、湿疹、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、炎症性腸疾患及び関節リウマチを含む慢性及び急性両方のアレルギー性 / 免疫性疾患 / 障害 ; チャーグ・ストラウス症候群等の小血管性血管炎、ヴェグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 (及び後者の臓器特異的亜群)、好酸球性肺炎等の好酸球増加症候群、好酸球性食道炎、逆流性食道炎、好酸球性心内膜炎 (レフラー心内膜炎)、好酸球増多筋痛症候群、好酸球性筋膜炎、好酸球性膿疱性毛包炎 (大藤病)、好酸球性潰瘍、好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症 (ALHE)、好酸球性蜂巣炎 (ウェルズ症候群)、慢性好酸球性白血病及びドレス症候群 (好酸球増加と全身症状を伴う薬疹) を含む好酸球関連疾患 ; 並びに好塩基球性白血病及び好塩基球性白血球増加症を含む好塩基球関連疾患。式 (I) の化合物に関して特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される :

2 + 1、3 + 1、4 + 1、5 + 1、6 + 1、6 + 2 + 1、6 + 3 + 1、6 + 4 + 1、6 + 5 + 1、7 + 1、7 + 2 + 1、7 + 3 + 1、7 + 4 + 1、7 + 5 + 1、8 + 1、9 + 1、10 + 1、11 + 1 及び 12 + 1 ;

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「 + 」は他の態様への従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「 6 + 2 + 1 」は、態様 6) であって、態様 2) に従属し、態様 1) に従属することを意味し、すなわち、態様「 6 + 2 + 1 」は、態様 2) 及び 6) の特徴によりさらに限定された態様 1) の化合物に相当する。

【 0 0 3 4 】

化合物、塩、医薬組成物、疾病等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩、医薬組成物、疾病等をも意味することが意図されている。

【 0 0 3 5 】

態様 1) ~ 13) のいずれか 1 つに定義する式 (I) の化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ文脈に応じて、そのような化合物の塩 (そして特に、薬学的に許容される塩) にも言及しているものと解される。

【 0 0 3 6 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ最小の望ましくない毒性作用を示す塩を意味する。そのような塩としては、対象化合物中の塩基性基及び / 又は酸性基の存在に応じた、無機又は有機の酸及び / 又は塩基付加塩が挙げられる。参考としては、例えば、「 Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. », P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 ; 及び「 Pharmaceutical Salts and Co-crystals », Johan Wouters and Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012 を参照されたい。

【 0 0 3 7 】

本発明はまた、同位体標識された、特に ^2H (デューテリウム) 標識された式 (I) の

化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式(I)の化合物と同一である。同位体標識された、特に ^2H (デューテリウム)標識された式(I)の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体 ^2H (デューテリウム)に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、*in-vivo*での半減期が長くなり、あるいは、必要用量を減らすことができ、又は、チトクロームP450酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式(I)の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。副態様においては、式(I)の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式(I)の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。

10

【0038】

数値範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれると解される。これは、例えば、温度範囲が40から80の間であると記述される場合、末端の点である40と80はその範囲に含まれることを意味し、あるいは、可変数が1から4の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の1、2、3又は4であることを意味する。

【0039】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」(あるいは「付近」という用語は、本出願において、 $X - 10\% X$ から $X + 10\% X$ の間、好ましくは $X - 5\% X$ から $X + 5\% X$ の間を表す。温度の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」(あるいは「付近」という用語は、この出願において、 $Y - 10$ から $Y + 10$ の間、好ましくは $Y - 5$ から $Y + 5$ の間を表す。さらに、本明細書で使用される「室温」という用語は、約25の温度を表す。態様1)~13)のいずれか1つに定義する式(I)の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、(特に経口等の)経腸又は(局所的適用又は吸入を含む)非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

20

【0040】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた様式で(例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkinsにより出版]参照。)、既述の式(I)の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

30

【0041】

本発明はまた、薬学的に活性な量の態様1)~13)のいずれか1つに定義する式(I)の化合物を対象に投与することを含む、本明細書に記載した疾患又は障害の予防又は治療方法にも関する。

40

【0042】

本発明の好ましい態様において、投与量は、1mgから1000mg/日の間、特に5mgから500mg/日の間、とりわけ25mgから400mg/日の間、さらに50mgから200mg/日の間に含まれる。

【0043】

いかなる疑義をも避けるために、化合物がある疾患の予防又は治療について有用であると記載されている場合には、そのような化合物は、同様に当該疾患の予防又は治療のための医薬の製造における使用にも適している。

【0044】

50

本発明の別の側面は、薬学的に活性な量の、態様１）～１３）のいずれか１つに定義する式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、当該患者における下記の疾患又は障害の予防又は治療方法に関する。

【００４５】

態様１）～１３）のいずれか１つに従う式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、そして下記の群から選択される疾患の予防及び／又は治療に適している：喘息、アレルギー性喘息、好酸球性喘息、重症喘息、鼻炎、アレルギー性鼻炎、血管性浮腫、昆虫毒アレルギー、薬剤アレルギー、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性腎炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、アナフィラキシーショック、じん麻疹、湿疹、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、炎症性腸疾患及び関節リウマチを含む慢性及び急性両方のアレルギー性／免疫性疾患／障害；チャグ・ストラウス症候群等の小血管性血管炎、ヴェグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎（及び後者の臓器特異的亜群）、好酸球性肺炎等の好酸球増加症候群、好酸球性食道炎、逆流性食道炎、好酸球性心内膜炎（レフラー心内膜炎）、好酸球増多筋痛症候群、好酸球性筋膜炎、好酸球性膿疱性毛包炎（大藤病）、好酸球性潰瘍、好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症（ＡＬＨＥ）、好酸球性蜂巣炎（ウェルズ症候群）、慢性好酸球性白血病及びドレス症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）を含む好酸球関連疾患；並びに好塩基球性白血病及び好塩基球性白血球増加症を含む好塩基球関連疾患。

10

【００４６】

別の態様において、態様１）～１３）のいずれか１つに従う式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、そして鼻ポリープ、ステイル病（全身型若年性特発性関節炎）及び嚢胞性線維症からなる群から選択される疾患の予防及び／又は治療に適している。

20

【００４７】

好ましい態様において、態様１）～１３）のいずれか１つに従う式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、そして下記の群から選択される疾患の予防及び／又は治療に適している：喘息、アレルギー性喘息、好酸球性喘息、重症喘息、アレルギー性鼻炎、血管性浮腫、昆虫毒アレルギー、薬剤アレルギー、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性腎炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、全身性肥満細胞症、アナフィラキシーショック、じん麻疹及び湿疹。

30

【００４８】

別の好ましい態様において、態様１）～１３）のいずれか１つに従う式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、そして下記の群から選択される疾患の予防及び／又は治療に適している：チャグ・ストラウス症候群等の小血管性血管炎、ヴェグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎（及び後者の臓器特異的亜群）、好酸球性肺炎等の好酸球増加症候群、好酸球性食道炎、逆流性食道炎、好酸球性心内膜炎（レフラー心内膜炎）、好酸球増多筋痛症候群、好酸球性筋膜炎、好酸球性膿疱性毛包炎（大藤病）、好酸球性潰瘍、好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症（ＡＬＨＥ）、好酸球性蜂巣炎（ウェルズ症候群）、慢性好酸球性白血病及びドレス症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）を含む好酸球関連疾患。

40

【００４９】

なお別の好ましい態様において、態様１）～１３）のいずれか１つに従う式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、そして下記の群から選択される疾患の予防及び／又は治療に適している：好塩基球性白血病及び好塩基球性白血球増加症を含む好塩基球関連疾患。

【００５０】

最も好ましい態様において、態様１）～１３）のいずれか１つに従う式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、そして下記の群から選択される疾患の予防及び／又は治療に適している：喘息、好酸球性喘息、アレルギー

50

一性鼻炎、アトピー性皮膚炎、鼻ポリープ、食物アレルギー（特に、I g E - 介在食物アレルギー）、じん麻疹（特に、慢性じん麻疹）、好酸球性食道炎、チャージ・ストラウス症候群、好酸球増加症候群、好酸球性肺炎（特に、慢性好酸球性肺炎）、ドレス症候群、ステイル病、C O P D 及び嚢胞性線維症（特に、喘息、好酸球性喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、I g E - 介在食物アレルギー、慢性じん麻疹、好酸球性食道炎及びチャージ・ストラウス症候群）。

【 0 0 5 1 】

本発明はまた、上記の疾患の治療及び／又は予防のための医薬組成物の製造のための態様 1) ~ 1 3) のいずれか 1 つに従う式 (I) の化合物の使用に関する。

【 0 0 5 2 】

本発明はまた、態様 1) ~ 1 3) のいずれか 1 つに従う式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩並びに医薬組成物及び製剤に関する。本発明に従う医薬組成物は、活性成分としての態様 1) ~ 1 3) のいずれか 1 つに従う式 (I) の化合物の少なくとも 1 つ（又は、その薬学的に許容される塩）と、任意に、担体及び／又は希釈剤及び／又はアジュバントを含む。

【 0 0 5 3 】

本明細書における、式 (I)、(I_{ST1}) 又は (I_{ST2}) の化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ文脈に応じて、そのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）にも言及しているものと解される。式 (I) の化合物に対して示した好適性は、当然のことながら、式 (I_{ST1}) の化合物及び (I_{ST2}) の化合物並びに式 (I)、(I_{ST1}) 又は (I_{ST2}) の化合物の塩及び薬学的に許容される塩にも適宜準用される。同様のことが、本発明に従う、医薬としてのこれらの化合物に、これらの化合物を活性成分として含む医薬組成物に、又は疾患の治療のための医薬の製造のためのこれらの化合物の使用に適用される。

【 0 0 5 4 】

前述したように、式 (I) の化合物は、C R T H 2 受容体の P G D₂ 活性化をアンタゴニストとして調節する。そのような化合物の生物学的作用は、様々なインビトロ、エキスピボ及びインピボでのアッセイにて試験してもよい。式 (I) の化合物の C R T H 2 受容体に結合する能力は、文献（各々、Arimura A. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001、298 (2)、411 - 419；及び Sawyer N. ら、Br. J. Pharmacol. 2002、137、1163 - 1172）に記載されているものと同様の方法、及び以下の実験の部に記載されているアッセイにより測定してもよい。

【 0 0 5 5 】

本発明のさらなる側面は、式 (I) の化合物の製造方法である。本発明の式 (I) に従う化合物は、下記のスキーム中に概略した反応シーケンスに従って製造することができ、ここで R¹ 及び R² は、式 (I) に対して定義した通りである。使用される他の略語は、実験の部において定義する。

【 0 0 5 6 】

概して、すべての化学的変換は、文献に記載され、又は下記の手順に記載したような、よく知られた標準的方法論に従って行うことができる。得られた化合物は、それ自体知られた方法により、その薬学的に許容される塩に変換してもよい。

【 0 0 5 7 】

式 (I) の化合物はアザインドール誘導体 (4) から製造してもよく、アザインドール誘導体 (4) 自体は、ピリジン中、P d (P h₃ P)₄ 等の触媒の存在下、N - メチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - アミン (2) とともに 3 - アミノ - 2 - プロモ - ピリジン (1) を MW 照射することにより合成してもよい。N - メチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - アミン (2) は、M e C N 等の非プロトン性溶媒中、N a B H (O A c)₃ 等の還元剤の存在下、メチルアミンを用いて市販の 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - オン (3) を還元的アミノ化することにより製造

10

20

30

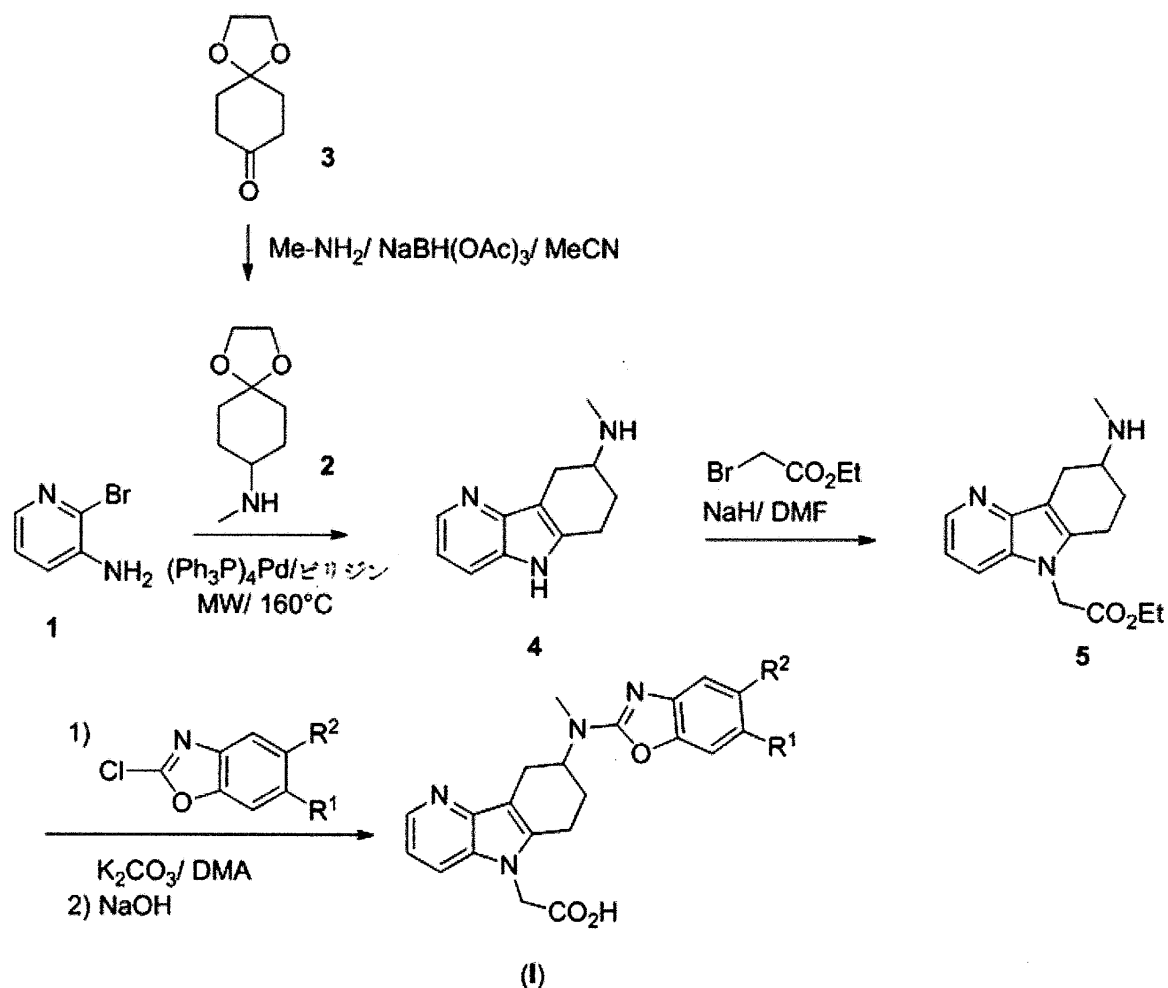
40

50

してもよい。DMF等の非プロトン性溶媒中、NaH等の塩基の存在下、プロモ酢酸エチルを用いてアザインドール誘導体(4)をアルキル化することにより、所望のアザインドール酢酸エチルエステル(5)を与え；エナンチオマーが富化されたアザインドール誘導体(5)は、実験の部に記載された手順に従って製造してもよい。DMA等の非プロトン性溶媒中、 K_2CO_3 等の塩基の存在下で、アミン(5)を各2-クロロ-ベンズオキサゾール誘導体と反応させ、次いでNaOH等の塩基を用いてけん化することにより、式(I)の化合物が得られる。

【0058】

【化4】



スキーム1：式(I)の化合物の製造の一般的合成ルート

【0059】

式(I)の化合物又は構造4若しくは5の中間体がエナンチオマーの混合物の形態で得られる場合には常に、エナンチオマーは、当業者に知られた方法、例えばジアステレオマー塩の形成及び分離、又はRegis Wheelk-O1(R,R)(10 μ m)カラム、Daicel ChiralCel OD-H(5-10 μ m)カラム、又はDaicel ChiralPak IA(10 μ m)若しくはAD-H(5 μ m)カラム等のキラル固定相のHPLCを用いて分離することができる。キラルHPLCの典型的な条件は、0.8から150mL/分の流速における、溶出液A(EtOH、TEA及び/又はDEA等のアミンの存在下又は非存在下で)及び溶出液B(ヘキサン)の無勾配混合物である。

【0060】

実験の部

(本明細書で使用する)略語

10

20

30

40

50

A c	アセチル	
a q .	水溶液	
A P C	アロフィコシアニン	
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル	
B S A	ウシ血清アルブミン	
d	二重項	
D C M	ジクロロメタン	
D E A	ジエチルアミン	
D M A	ジメチルアセタミド	
D M F	ジメチルホルムアミド	10
D M S O	ジメチルスルホキシド	
d p m	分当たりの壊変数	
E A	酢酸エチル	
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
e q .	当量	
E S I - M S	電子スプレーイオン化質量分析	
E t	エチル	
F C	フラッシュクロマトグラフィー	
h	時間	
H E P E S	4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸	20
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H S A	ヒト血清アルブミン	
i P r O H	イソプロパノール	
L	リットル	
L C - M S	液体クロマトグラフィー - 質量分析	
m	多重項	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
m i n	分	
M S	質量分析	30
M W	マイクロ波	
N	溶液の規定度	
N M R	核磁気共鳴	
P B S	リン酸緩衝生理食塩水	
P E I	ポリエチレンイミン	
P G D ₂	プロスタグランジン D ₂	
P h	フェニル	
P r	プロピル	
R T	室温	
s	秒	40
s	一重項	
s a t .	飽和	
t	三重項	
t B u	t e r t - ブチル	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
t _R	保持時間	
トリス	トリス - (ヒドロキシメチル) アミノメタン緩衝液。	
【 0 0 6 1 】		
化学		50

一般的事項

全ての溶媒及び試薬は、特に断らない限り、商業的供給元から得られたままで使用される。

【0062】

温度は、摂氏温度()で示す。特に断らない限り、反応は、室温(RT)で行われる。

【0063】

混合物において、溶媒若しくは溶出液又は液体形態の試薬混合物の割合の関係は、特に断らない限り、体積関係で示す(v/v)。

【0064】

以下の実施例で使用される分析HPLC条件：

HPLC/MS分析は、Dionex P580バイナリポンプ、Dionex PDA-100 Photodiode Array Detector及びFinnigan AQA質量分析計を備えたAgilent 1100システム上で行う。

【0065】

LC保持時間は、下記の溶出条件を用いて得られる：

- Zorbax(登録商標) SB-AQカラム(4.6×50mm、3.5µm、Agilent)上の分析HPLC；水/0.04% TFA(A)及びMeCN(B)の5%から95%Bの1.5minに渡る直線勾配；流速4.5mL/min、210nmで検出。

【0066】

分取用HPLC/MS精製(酸性条件)は、Gilson 215オートサンプラー及びフラクションコレクター、Dionex UVD340U DAD検出器、polymerlabs PL-ELS 1000 ELS検出器及びThermo MSQ Plus MS検出器を備えたGilson 333/334バイナリ高圧勾配ポンプシステム上で、Waters Atlantis T3カラム(10µm、30×75mm、)を用いて、水/0.5%ギ酸(B)及びMeCN(A)の5minに渡る80/20から5/95(B)/(A)への直線勾配で行う；流速75mL/min。

【0067】

分取用HPLC/MS精製(塩基性条件)は、Gilson 215オートサンプラー及びフラクションコレクター、Dionex UVD340U DAD検出器、polymerlabs PL-ELS 1000 ELS検出器及びThermo MSQ Plus MS検出器を備えたGilson 333/334バイナリ高圧勾配ポンプシステム上で、Waters XBridge C18カラム(10µm、30×75mm、)を用いて、水/0.5%の25%NH₄OH(B)及びMeCN(A)の5minに渡る80/20から5/95(B)/(A)への直線勾配で行う；流速75mL/min。

【0068】

キラル固定相上の分析用HPLCは、Daicel ChiralPak AD-H(4.6×250mm、5µm)カラム又はChiralpak AY-H(4.6×250mm、5µm)カラム上で行う。キラルHPLCの典型的な条件は、210nmで検出を行う、0.8mL/min.の流速における、30%ヘプタン+0.05%DEA及び70%EtOH+0.05%DEAの無勾配混合物(キラルHPLC-1)又は210nmで検出を行う、1.0mL/min.の流速における、40%ヘプタン及び60%EtOH+0.1%TFAの無勾配混合物(キラルHPLC-2)である。

【0069】

キラル固定相上の分取用HPLCは、Daicel ChiralPak AD-H(20×250mm、5µm)カラム上で行う。キラルHPLCの典型的な条件は、210nmで検出を行う、16mL/min.の流速における、50%EtOH及び50%ヘプタンの無勾配混合物(キラルHPLC-3)である。

【0070】

10

20

30

40

50

A. 2 - (8 - ((ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール - 5 - イル) 酢酸誘導体の合成

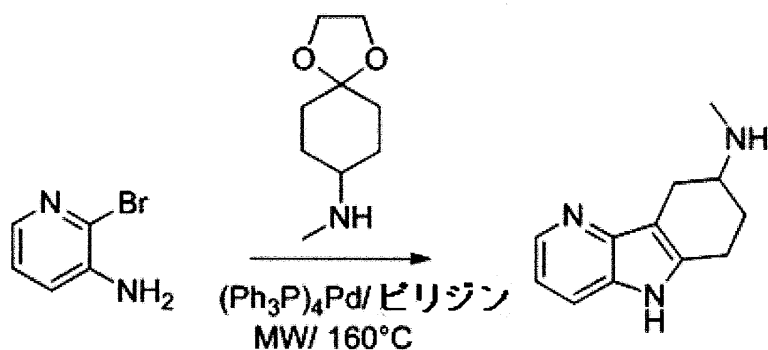
A. 1. N - メチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ[4 , 5]デカン - 8 - アミンの合成
1 , 4 - ジオキサスピロ[4 , 5]デカン - 8 - オン (1 . 0 e q)、メチルアミン (E t O H 中 8 M、1 . 0 e q) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 . 0 e q) を MeCN (1 0 m L / 6 . 2 m m o l) 中に混合したものを、R T にて 2 0 h 撹拌した。次いで、反応混合物を真空濃縮し、E A / i P r O H (4 / 1) 混合物中に溶解し、s a t . NaHCO_3 及び塩水 (b r i n e) で洗浄した。水相を E A / i P r O H (4 / 1) で抽出した。有機抽出物を合わせたものを乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、真空濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。 ^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1 . 3 5 (m、2 H) ; 1 . 4 5 (m、2 H) ; 1 . 7 5 (m、2 H) ; 1 . 9 5 (m、2 H) ; 3 . 4 5 (m、4 H) ; 3 . 9 5 (s、4 H)。

【 0 0 7 1 】

A. 2. N - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール - 8 - アミンの合成

【 0 0 7 2 】

【 化 5 】



【 0 0 7 3 】

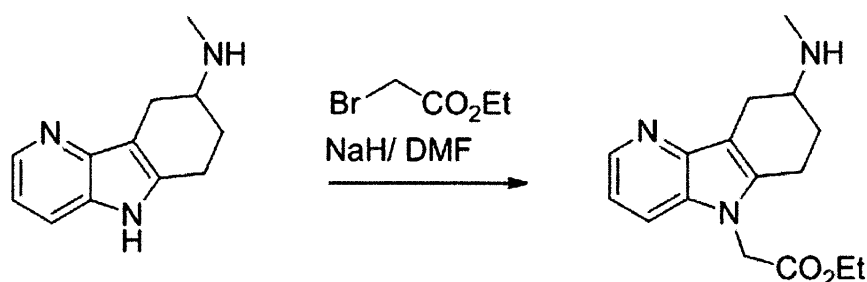
3 - アミノ - 2 - ブロモピリジン (1 . 0 e q)、N - メチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ[4 , 5]デカン - 8 - アミン (1 . 2 e q) 及び $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0 . 0 5 e q) をピリジン (1 m L / 0 . 0 7 m m o l) 中に溶解したものを、1 6 0 にて 1 h、M W で照射した。R T にて冷却した後、反応混合物を水中に注ぎ、E A で抽出した。有機抽出物を合わせたものを真空濃縮し、残渣を p r e p . H P L C (塩基性条件) で精製して、所望の化合物を得た。L C - M S : $t_R = 0 . 3 7 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 2 0 2 . 2 1$ 。

【 0 0 7 4 】

A. 3 エチル 2 - (8 - (メチルアミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド[3 , 2 - b] - インドール - 5 - イル) アセテートの合成

【 0 0 7 5 】

【 化 6 】



10

20

30

40

50

【0076】

N - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 8 - アミン (1 . 0 e q) を乾燥 DMF (1 m L / 0 . 0 4 m m o l) 中に溶解した冷 (0) 溶液に、NaH (1 . 1 e q 、鉱油中の 6 0 % 分散液) を添加した。反応混合物を 0 にて 1 0 m i n 攪拌し、ブromo酢酸エチル (1 . 0 e q) を添加し、反応混合物を RT に温め、一晩攪拌した。水を添加し、反応混合物を p r e p - H P L C (塩基性条件) で直接精製して、所望の化合物を得た。LC - MS : $t_R = 0 . 3 8 m i n$; $[M + H]^+ = 288 . 28$ 。

【0077】

A . 4 2 - (8 - ((ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸誘導体の合成

一般的手順 :

エチル 2 - (8 - (メチルアミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] - インドール - 5 - イル) アセテート (0 . 0 6 m m o l) 、各 2 - クロロ - ベンゾ [d] オキサゾール誘導体 (0 . 0 6 m m o l) 及び K_2CO_3 (0 . 2 4 m m o l) を DMA (0 . 5 m L) 中に混合したものを、8 0 にて 1 2 h 攪拌した。RT に冷却した後、水 (0 . 0 7 m L) 及び 3 0 % a q NaOH (0 . 0 7 m l) を反応混合物に添加した。反応混合物を 5 0 にて 2 h 攪拌し、次いで 3 7 % a q HCl (0 . 0 7 m L) を添加した。生成物を p r e p . H P L C (酸性条件) で直接精製して、式 (I) の各化合物を得た。

【0078】

実施例の製造

下記の 2 - (8 - ((ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸誘導体を、上記の一般的手順に従って合成した。

【0079】

【表 1】

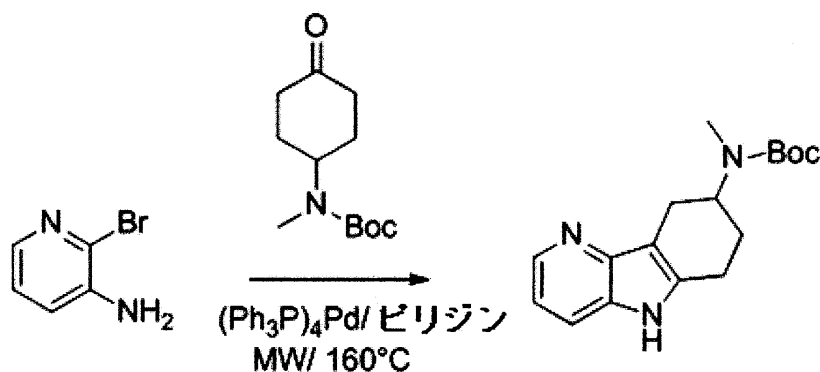
表 1

実施例	化合物名	$[M+H]^+$ m/z	t_R [min.] LC-MS
1	2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸	411.10	0.65
2	2 - (8 - ((5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸	411.12	0.65
3	2 - (8 - ((5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸	395.12	0.62

【0080】

A . 5 エチル (S) - 2 - (8 - (メチルアミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) アセテートの合成

A. 5.1 tert-ブチル メチル(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-8-イル)カーバメートの合成
【0081】
【化7】



10

【0082】

バイアル中で、3-アミノ-2-ブロモピリジン(2.0 g、11.6 mmol、1.0 eq)、4-(N-Boc-N-メチルアミノ)シクロヘキサノン(3.15 g、13.9 mmol、1.2 eq)及び $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (668 mg、0.58 mmol、0.05 eq)をピリジン(7.6 mL)中に溶解した。バイアルをMW照射により160にて60 min加熱した。反応混合物を水(9.5 mL)中に注ぎ、得られた固形物をろ過により集め、乾燥し、ジエチルエーテル中で粉碎し、再びろ過により集めて、表題の化合物を得た。LC-MS: $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 302.15$ 。

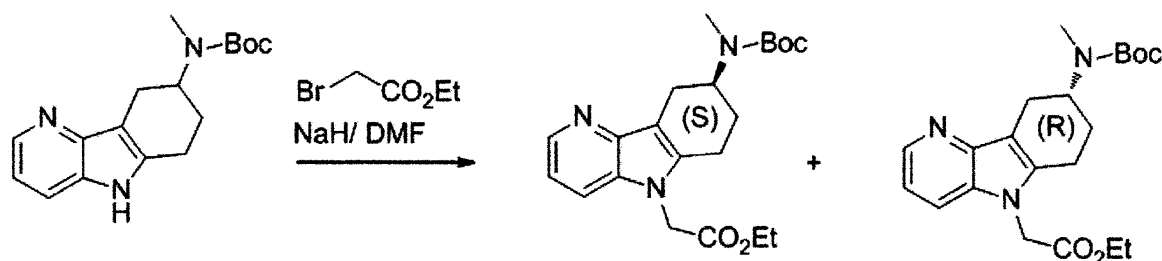
20

【0083】

A. 5.2 (S)-エチル 2-(8-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-5-イル)アセテート及び(R)-エチル 2-(8-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-5-イル)アセテートの合成

【0084】

【化8】



30

【0085】

tert-ブチル メチル(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-8-イル)カーバメート(1.37 g、4.56 mmol)の乾燥DMF(12.5 mL)中の冷(0)溶液に、NaH(120 mg、5.02 mmol、鉱油中の60%分散液)を添加した。反応混合物を0にて10 min攪拌し、プロモ酢酸エチル(0.52 mL、4.56 mmol)を添加し、反応混合物をRTに温め、一晚攪拌した。水を添加し、得られた沈殿物をろ過により集め、水で洗浄した。粗製の固形物を、FC(DCM中の8% MeOH)、次いでジエチルエーテルによる粉碎により精製して、所望の生成物をラセミ体として得た。LC-MS: $t_R = 0.7 \text{ min}$ / $[\text{M} + \text{H}]^+ : 388.50$ 。

40

【0086】

50

得られた生成物の2つのエナンチオマーを分取用キラルHPLC(キラルHPLC-3)により分離した:

(R)-エチル 2-(8-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)アセテート(487mg、28%):HPLC(キラルHPLC-1): t_R :6.03min;

(S)-エチル 2-(8-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)アセテート(491mg、28%):HPLC(キラルHPLC-1): t_R :7.36min。

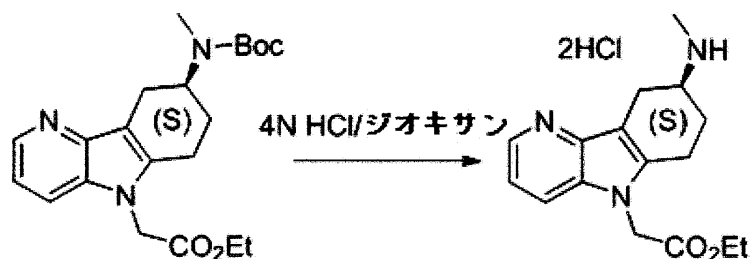
10

【0087】

A.5.3. エチル (S)-2-(8-(メチルアミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)アセテートの合成

【0088】

【化9】



20

【0089】

(S)-エチル 2-(8-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)アセテート(100mg、0.258mmol)に、ジオキサン中の4N HCl(0.895mL)を添加した。反応混合物をRTにて1h攪拌し、濃縮して、所望の生成物を塩酸塩として得、それはさらに精製することなく次の工程で使うことができる。LC-MS: t_R :0.38min/[M+H]⁺:288.25。

30

【0090】

生物学的アッセイ:

hC R T H 2 受容体膜の調製及び放射性リガンド置換アッセイ:

まず、組み換えHEK293-hC R T H₂細胞を、ラバー・ポリスマンを用いて、培養プレートから、5mLバッファーA/プレート(バッファーA:5mM トリス、1mM MgCl₂・6H₂O pH=7.4)中に剥がした。次いで細胞を遠心分離管内に移し、400gにて5分間遠心した。細胞のペレットを同じバッファー中に再懸濁し、そして遠心分離管を-80℃で凍結した。細胞を融かし、そしてPolytronホモジナイザーを用いたホモジナイゼーション(30秒)により、膜画分を生成した。次いで、その膜画分を3000gで20分間遠心し、そしてバッファーC中に再懸濁した(バッファーC:75mM トリス、25mM MgCl₂、250mM サッカロース、pH7.4)。膜画分を小分けして-20℃にて保存した。

40

【0091】

結合試験を、最終試験容積250μLで行った。まず、前もって結合バッファー(結合バッファー:50mM トリス-塩基、100mM NaCl、1mM EDTA、0.1%BSA(プロテアーゼフリー)、0.01%NaN₃、10mM MnCl₂、pH7.0)で希釈した25μLの試験化合物を、各ウェル内に入れた。75μLの結合バッファーを添加した後、50μLの放射性リガンド³H-PGD₂(ANAWA製ART0662、2.5nMにて(220.000dpm/ウェル))を各ウェルに添加した。結合試験は、100μLのC R T H₂膜画分の添加により開始し、最終濃度を20μg/ウ

50

エルとした。非特異的結合については、反応混合物にPGD₂を、最終濃度が10mMとなるように添加した。この試験混合物を室温にて90分間インキュベートし、次いで、予め0.5%のポリエチレンジアミン(PEI)に3時間浸したGF/Cフィルター96-ウェルプレートでろ過した。フィルター-ウェルを氷冷結合バッファーで3回洗浄した。次いで40μlのMicroscint-40(Packard)を各ウェルに添加し、そして残った放射活性をTopcount(Packard)で定量した。

【0092】

例示化合物の拮抗活性を表2に示す。

【0093】

表2：

【表2】

実施例	化合物名	IC ₅₀ [nM]
1	2-(8-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)酢酸	11
2	2-(8-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)酢酸	35
3	2-(8-((5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)酢酸	31

【0094】

放射性リガンド置換試験 - ヒト血清アルブミン(HSA)：

ヒト血清アルブミン(HSA)存在下での放射性リガンド置換試験を上記の通りに行ったが、下記の変更を行った。結合バッファー-HSA：結合バッファー+ヒト血清A1887からのSigma Albumin 0.5% (0.1%BSAの代わりに)。前もって結合バッファー-HSAで希釈した25μlの試験化合物を、各ウェル内に入れた。75μlの結合バッファー-HSAを添加した後、50μlの³H-PGD₂(ANAWA製ART0662、2.5nMにて(220.000dpm/ウェル))を、各ウェルに添加した。それ以外のプロトコルは上記したものと同一であった。

【0095】

例示化合物の拮抗活性を表3に示す。

【0096】

表3：

【表3】

実施例	化合物名	IC ₅₀ [nM]
1	2-(8-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)酢酸	31

【0097】

ヒト血漿を用いた好酸球形態変化試験

インフォームド・コンセントを得た後、スイス連邦、バーゼル倫理委員会により承認されたプロトコルに従って、静脈穿刺により血液サンプルを採取した。(好酸球、好塩基球及び好中球を含む)多形核白血球をPolymorphprep(登録商標)法(Axi

s - S h i e l d) を用いて分離した。要約すると、抗凝固剤処理した全血を P o l y m o r p h p r e p 勾配 (密度、 1 . 1 1 3 g / m l) 上に積層し、そして 5 0 0 g で 3 0 m i n 遠心した。多形核細胞画分をハーヴェストし、そして低張生理食塩水溶解により赤血球を枯渇させた。

【 0 0 9 8 】

多形核細胞を、 5×10^6 細胞 / m l にて、試験バッファー (0 . 1 % の B S A 、 1 0 m M の H E P E S 及び 1 0 m M のブドウ糖を添加した、 $\text{Ca}^{2+} / \text{Mg}^{2+}$ を含む $1 \times \text{P B S}$ 、p H 7 . 4) に再懸濁し、そして抗 - C D 4 9 d - A P C (A P C = アロフィコシアニン) で、R T にて 1 時間染色した。試験化合物を、種々の濃度で 1 0 m i n、(トロピン阻害剤で抗凝固剤処理した) ヒト血漿中でブレインキュベートした。次いでヒト血漿を多形核細胞に添加して、 4×10^6 細胞 / m l の多形核細胞と合わせて最終試験体積の 5 0 % とした。3 7 にて 1 0 分間インキュベートした後、 P G D_2 を最終濃度 1 0 0 n M となるように添加することにより、多形核細胞を 3 7 にて 5 m i n 活性化した。0 . 5 m l のパラホルムアルデヒド (1 %) を添加することにより、活性化を停止した。

【 0 0 9 9 】

パラホルムアルデヒドで固定化した後すぐに、サンプルを F A C S C a n t o フローサイトメーター (B D B i o s c i e n c e s) で分析し、そして標的細胞を、それらの前方散乱 (F S C) 及び側方散乱 (S S C) 特性により同定した。好酸球は、抗 - C D 4 9 d - A P C シグナル及びそれらの特徴的な側方散乱 (S S C) プロファイルにより同定した。好酸球活性化の指標である形態変化反応を、増大した前方散乱を持つ細胞の百分率として定量した。

【 0 1 0 0 】

例示化合物の拮抗活性を表 6 に示す。

【 0 1 0 1 】

表 6 :

【 表 4 】

実施例	化合物名	I C ₅₀ [n M]
1	2 - (8 - ((6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル) 酢酸	2 7

【 0 1 0 2 】

細胞内カルシウム動員試験 (F L I P R) :

発現ベクター p c D N A 5 (I n v i t r o g e n) の単一挿入由来のサイトメガロウイルスプロモーターの制御下で、h C R T H 2 受容体を安定的に発現している細胞 (H E K - 2 9 3) を、標準的な哺乳動物細胞培養条件下 (3 7 、 5 % C O ₂ の加湿雰囲気中) 、 1 0 % ウシ胎仔血清 (B i o c o n c e p t 、 S w i t z e r l a n d) を添加した D M E M (低ブドウ糖、G i b c o) 培地中で、コンフルエンスまで増殖させる。解離バッファー (P B S 中 0 . 0 2 % E D T A 、 G i b c o) を用いて細胞を培養皿から 1 分間剥がし、試験バッファー (当量の H a n k ' s B S S (H B S S 、 B i o c o n c e p t) 及び D M E M (低ブドウ糖、フェノールレッドなし、G i b c o)) 中、2 0 0 g で r t にて 5 分間の遠心分離により収集する。1 μ M F l u o - 4 及び 0 . 0 4 % P l u r o n i c F - 1 2 7 (両方とも M o l e c u l a r P r o b e) 並びに 2 0 m M H E P E S (G i b c o) の存在下、試験バッファー中で 4 5 分間インキュベーション (3 7 及び 5 % C O ₂) した後、細胞を試験バッファーで洗浄し、試験バッファー中に再懸濁し、次いで 3 8 4 - ウェル F L I P R アッセイプレート (G r e i n e r) 上に、各ウェルに 6 6 μ l 、 5 0 , 0 0 0 細胞を播種し、遠心分離により沈降させる。

【 0 1 0 3 】

試験化合物のストック溶液をDMSO中で濃度10mMとし、阻害用量応答曲線に必要な濃度に、試験バッファーで段階希釈する。プロスタグランジンD₂ (Biomol、Plymouth Meeting、PA) を作動薬として用いる。

【0104】

FLIPR Tetra装置 (Molecular Devices) を製造業者の標準的な取扱説明書に従って操作し、DMSO中に10mMで溶解し、実験に先立ち試験バッファー中で希釈して所望の最終濃度とした4μlの試験化合物を加える。次いで0.8%ウシ血清アルブミン (脂肪酸含有量<0.02%、Sigma) を添加した試験バッファー中の80nMプロスタグランジンD₂ (Biomol、Plymouth Meeting、PA) 10μlを加えて、各々、最終濃度10nM及び0.1%とする。試験化合物の添加前及び添加後における蛍光の変化を $\lambda_{ex} = 488\text{nm}$ 及び $\lambda_{em} = 540\text{nm}$ にてモニターする。プロスタグランジンD₂添加後の基準レベルを超える発光ピーク値を、ベースライン減算後にエクスポートする。ベースライン値 (プロスタグランジンD₂添加せず) の減算後、値を高レベルコントロール (化合物添加せず) に正規化する。プログラムXLLfit3.0 (IDBS) を使用して、データを方程式 $(A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$ の単サイト用量応答曲線へ適合させ、IC₅₀値を計算する。

【0105】

初代培養ラット肝細胞におけるインビトロ細胞毒性

1. 方法

1.1 ラット肝細胞の単離及び培養

成体雄性ウィスター系ラットをペントバルビタールナトリウムを用いて麻酔し、標準的手順に従って、すなわちコラゲナーゼ溶液を用いた肝臓のin situ 灌流により、肝細胞を単離した。トリパンブルー dye exclusion法で確かめた、精製肝細胞のバイアビリティ (viability) は85%を超えていた。単離した肝細胞を、フェノールレッドを含まず、トランスフェリン (100μg/ml)、トリヨードサイロニン (triiodothyronine) (10μg/ml)、ゲンタマイシン (50μg/ml)、ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン (hydrocortison hemisuccinate) (13.36μg/ml)、グルカゴン (5μg/ml)、HEPES (10mM)、イノシン (10μg/ml)、インスリン (10μg/ml)、ストレプトマイシン (100μg/ml) 及びペニシリン (100U/ml) 及び10%ウシ胎児血清 (FBS) を添加した標準Williams Medium E (WME supp.) に再懸濁した。細胞を、コラーゲン被覆24-ウェルプレートに 2×10^5 細胞/ウェルの初期密度で播いた。培養プレートに接着させるために4h置いてから、培地を吸引し、FBSを含まず、試験化合物を含む新しいWME supp. で置き換え、95%O₂ 及び5%CO₂ 雰囲気中で37℃にて24hインキュベートした。各実験、すなわち肝細胞の各バッチを用いた実験について、試験化合物による処理を4重に行った。各培養プレート上には4重の対照群 (ベヒクルのみによる処理) も設けた。

【0106】

1.2 試験化合物へのインビトロ暴露

処理を開始する数時間前に、試験化合物の保存溶液をDMSO中に調製した。最終濃度が0、3、10、30、100及び300μMになるようにこれらの保存溶液を適宜に希釈して、処理の直前に培養培地に添加した。ベヒクルであるDMSOの最終濃度は1%(v/v)であった。

【0107】

1.3 細胞培養のバイアビリティ

1.3.1 単層形態学 (monolayer morphology) のモニター

肝細胞単層の形態を、試験化合物への暴露の24時間後に光学顕微鏡でモニターした。処理と関連する効果を下記の尺度に従って記述する：

0 対照培養と比較した場合、処理による形態学的変化が観察されない；

10

20

30

40

50

1 - 3 処理による何らかの形態学的変化、例えば、細胞内顆粒形成、空胞化 (vacuolization) 又は細胞死。変化の重篤度に応じて、これらの変化を弱 (1)、中 (2) 又は強 (3) とする。

K 処理により、100%の細胞が死滅し及び/又は単層の完全な剥離が起こり、透明な無細胞のディッシュが生じる。

【0108】

1.3.2 乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase) の放出

肝細胞培養を24h処理した後、培養培地のアリコートを注意深く集め、Clontech製LDH細胞毒性検出キット (cat No. 630117、Mountain View, CA, USA) を用いて、分光測色法 (spectrophotometry) により、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性の分析に使用した。各実験について、さらなる培養を、処理開始時の細胞内全LDH活性の測定のために使用した。この目的のために、処理を開始する前に、実験ごとに4ウェルの細胞培養を冷生理食塩水で洗浄し、新しい培地中で超音波処理し、ホモジネートの全LDH活性を分析した。培養培地中の酵素活性を測定し、処理開始時に培養肝細胞中に存在する全活性の百分率として表した。

【0109】

2. データ分析

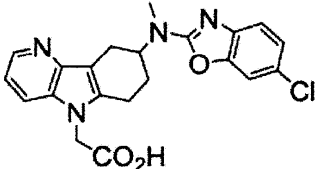
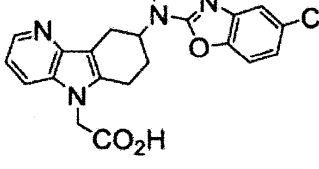
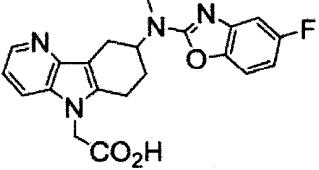
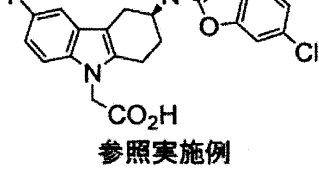
24hの処理後に細胞形態及びLDH放出 (LDH leakage) に基づいて、各化合物について最小細胞毒性濃度 (LCC) 及び無効果濃度 (NoEC) を示す。LCCは、試験化合物が培養ラット肝細胞に対して透明効果 (clear effect) (形態学的尺度2又はLDH放出の2倍以上の増加) を引き起こす最小濃度と定義される。>300µMのLCC値は、300µMの最大試験濃度の両末端点において効果がないことを示す。最大試験濃度において弱い細胞毒性 (形態学的尺度1又はLDH放出の2倍未満の増加) のみを示す化合物には「300s」と記した。NoECは、化合物が培養ラット肝細胞に対して効果 (形態学及びLDH放出) を示さない最大試験濃度と定義される。

【0110】

3. 結果

【表5】

表7. 実施例化合物のLCC値

実施例	LCC [µM]	NoEC [µM]	実施例	LCC [µM]	NoEC [µM]
 実施例 1	>300	>300	 実施例 2	300s	100
 実施例 3	300s	100	 参照実施例 (WO2011/117798の実施例40)	100	30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ハメッド アイサオウイ
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラース 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 クリストフ ポス
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラース 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 パトリック ブイ
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラース 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ジュリアン ヘイズマン
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラース 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ロメイン シーグリスト
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラース 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

審査官 前田 憲彦

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

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 D 4 7 1 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)