

(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2007-506762

(P2007-506762A)

(43) 公表日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/42 (2006.01)	C O 7 D 209/42	4 C O 6 3
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 2 O 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

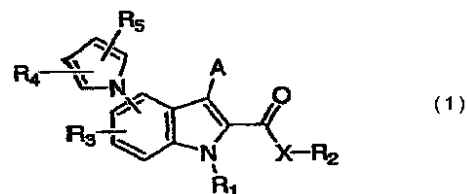
(21) 出願番号	特願2006-528219 (P2006-528219)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成16年9月24日 (2004. 9. 24)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月29日 (2006. 5. 29)		W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/031395		アメリカ合衆国07940-0874 ニ
(87) 国際公開番号	W02005/030756		ュージャージー州マディソン、ファイブ・
(87) 国際公開日	平成17年4月7日 (2005. 4. 7)		ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/505, 821	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成15年9月25日 (2003. 9. 25)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116311
(31) 優先権主張番号	10/947, 727		弁理士 元山 忠行
(32) 優先日	平成16年9月23日 (2004. 9. 23)	(74) 代理人	100122301
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P A I - 1 の阻害剤としての置換ピロロールインドール

(57) 【要約】

本発明は、一般的に、置換ピロロールインドール、例えば置換ピロロールインドールおよびその使用方法に関する。

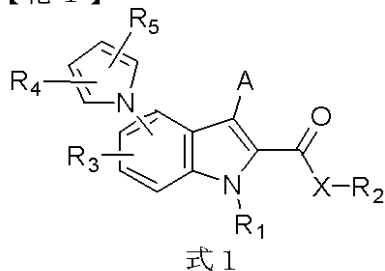


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

[式中：

Xは、OまたはNHであり；

R₁ および R₂ は、独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₇ - C₁₁ ビシクロアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたはヘテロサイクルであり；

R₃ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは -C(=O)C₁ - C₃ アルキルであり； 20

R₄ および R₅ は、独立して、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは -C(=O)C₁ - C₃ アルキルであるか；

あるいは、R₄ および R₅ は、一緒になって、フェニル環を形成し；

Aは、水素、C₆ - C₁₀ アリールまたはヘテロサイクルであり；

ここに、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、フェニルおよびヘテロサイクル基または基の一部は、各々、1、2、3個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくはエステル。 30

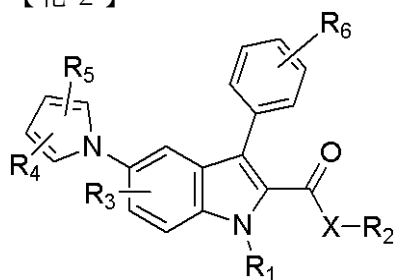
【請求項 2】

Aが、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、アラルキル、C₆ - C₁₀ アリール、ヘテロサイクル、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、-CN、-C(=O)H、-CO₂H、-OCO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂-アリール、-CO₂-アルキル-アリール、-OCO₂-アリール、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHOH、アミノ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、アルキル基あたり1~6個の炭素原子のジアルキルアミノ、-NHC(=O)NHC₁ - C₆ アルキル、-NH₂SO₂C₁ - C₆ アルキル、-NH₂SO₂-アリールまたは-NH₂SO₂-ヘテロサイクルから選択される、同じでも異なってもよい、1個以上の置換基により置換されていてもよいフェニルである、請求項1記載の化合物。 40

【請求項 3】

式：

【化 2】



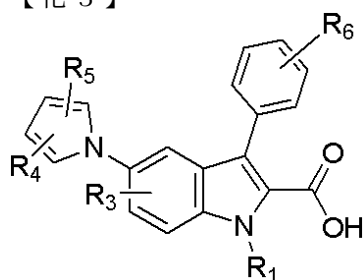
を有する請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態。

10

【請求項 4】

式：

【化 3】



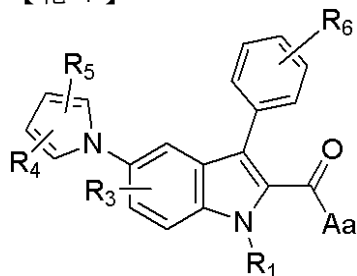
20

を有する請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態。

【請求項 5】

式：

【化 4】



30

〔式中、Aa はアミノ酸である〕

を有する請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態。

【請求項 6】

R₆ が水素または C₄ 分枝鎖アルキルである、請求項 1～5 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R₁ が、水素；アリール基、水素または C₁－C₆ アルキルにより置換されていてもよい、C₁－C₆ アルキルまたは－(CH₂)_n アリール（ここに、n は 1～6 の整数である）である、請求項 1～6 いずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 8】

X が O であり、R₂ が H である、請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

X が NH であり、R₂ がアリールまたは C₁－C₆ アルキルにより置換されていてもよいカルボキシアルキルである、請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R₃ が、水素またはハロゲン、シアノもしくはアルコキシにより置換されていてもよいアルキルである、請求項 1～9 いずれか 1 項記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

R₄ および R₅ が、独立して、水素、ハロゲン、シアノまたはアルコキシにより置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルであるか、あるいは、R₄ および R₅ は、一緒になって、フェニル環を形成する、請求項 1 ~ 10 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 2】

A がアルキルにより置換されていてもよいアリールである、請求項 1 ~ 1 1 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 3】

1 - ベンジル - 3 - フェニル - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態； 1 - ベンジル - 5 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - フェニル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；または 1 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3 - フェニル - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態である、請求項 1 記載の化合物。 10

【請求項 1 4】

1' - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3' - フェニル - 1' H - 1, 5' - ビインドール - 2' - カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態； 3 - フェニル - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；または 1 - ベンジル - 3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態である、請求項 1 記載の化合物。 20

【請求項 1 5】

1' - ベンジル - 3' - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1' H - 1, 5' - ビインドール - 2' - カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態； N - { [1 - メチル - 3 - フェニル - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル] カルボニル} - L - フェニルアラニンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態または N - { [1 - ベンジル - 3 - フェニル - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル] カルボニル} - L - フェニルアラニンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態である、請求項 1 記載の化合物。 30

【請求項 1 6】

N - { [1 - ベンジル - 3 - フェニル - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル] カルボニル} - L - ロイシンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態； N - { [1 - ベンジル - 5 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - フェニル - 1 H - インドール - 2 - イル] カルボニル} - L - ロイシンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態または N - { [3 - フェニル - 5 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル] カルボニル} - L - フェニルアラニンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態である、請求項 1 記載の化合物。 40

【請求項 1 7】

PAI - 1 活性の阻害方法であって、該阻害を必要とする対象に、医薬的に有効な量の請求項 1 ~ 1 6 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 8】

PAI - 1 関連障害の治療方法であって、該治療を必要とする対象に、医薬的に有効な量の請求項 1 ~ 1 6 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 9】

PAI - 1 関連障害が線溶系の障害である、請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 0】

PAI - 1 関連障害が、血栓症、心房性細動、肺線維症、心筋虚血、卒中、手術の血栓 50

塞栓性合併症、心血管疾患、動脈硬化性プラーク形成、慢性閉塞性肺疾患、腎線維症、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病、アルツハイマー病または癌である、請求項 18 記載の方法。

【請求項 21】

血栓症が、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症および深部静脈血栓症からなる群から選択される請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

PAI-1 関連障害が、対象においてインスリン非依存性糖尿病により引き起こされる心血管疾患である、請求項 18 記載の方法。

【請求項 23】

医薬的に効果的な量が 25 mg/kg/day ~ 200 mg/kg/day である、請求項 17 ~ 22 いずれか 1 項記載の方法。 10

【請求項 24】

請求項 1 ~ 16 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態および医薬上許容される賦形剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 25】

血栓症、心房性細動、肺線維症、手術の血栓塞栓性合併症、卒中、心筋虚血、動脈硬化性プラーク形成、慢性閉塞性肺疾患または腎線維症の治療方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 16 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2004 年 9 月 23 日に提出された米国出願番号第 _____ 号の優先権を主張し、2003 年 9 月 23 日に提出された仮出願番号第 60/505,821 号の利益を受け、それらの開示は出典明示により本明細書に組み入れる。

【0002】

発明の背景

本発明は、一般的に、置換ピロロールインドールおよびその使用方法に関する。

【0003】

セリンプロテアーゼ阻害剤 PAI-1 は、線溶系の主要な阻害剤の 1 つである。線溶系は、2 種の組織型プラスミノゲンアクチベータ、t-PA または u-PA の 1 つにより活性酵素、プラスミンに変換される、プロ酵素プラスミノゲンを含む。PAI-1 は、t-PA および u-PA の主要な生理学的阻害剤である。プラスミンの線溶系における主な役割の 1 つは、血管外傷部位でのフィブリンの消化である。しかしながら、線溶系は、循環系からフィブリンを除去することに関するだけでなく、排卵、胚形成、内膜増殖、血管新生、腫瘍形成およびアテローム性動脈硬化症を含む他のいくつかの生物学的プロセスにも関与する。 30

【0004】

高レベルの PAI-1 は、線溶系の障害に付随するものを含む種々の疾患および症状に関連する。例えば、高レベルの PAI-1 は、血栓症、例えば血管の血流を局所的に妨害するか、または血流の下流を塞ぐように閉塞して引き離す血栓の形成により特徴付けられる疾患に関与している (Krishnamurti, Blood, 69, 798 (1987); Reilly, Arteriosclerosis and Thrombosis, 11, 1276 (1991); Carmeliet, Journal of Clinical Investigation, 92, 2756 (1993), Rocha, Fibrinolysis, 8, 294, 1994; Aznar, Haemostasis 24, 243 (1994))。PAI-1 活性の抗体中和は、内因性血栓溶解および再灌流を促進させる (Biemond, Circulation, 91, 1175 (1995); Levi, Circulation 85, 305, (1992))。また、高レベルの PAI-1 は、多嚢胞性卵巣症候群 (Nordt, Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 85, 4, 1563 (2000))、エストロゲン欠乏により引き起こされる骨喪失 (Daci, Journal of Bone and Mineral Research, 15, 8, 1510 (2000))、嚢胞性線維症、糖尿病、慢性歯周炎、リンパ腫、細胞外マトリックス蓄積に付随する疾患、悪性腫 50

瘍および新血管新生に付随する疾患、炎症性疾患、感染症に付随する血管損傷および u P A レベルの増加に関連する疾患、例えば乳癌および卵巣癌に關与する。

【0005】

上記を考慮して、P A I - 1 活性の阻害剤の同定および高レベルの P A I - 1 に關連する障害を治療するために対象の P A I - 1 発現または活性をモジュレートするための同定した阻害剤の使用方法的必要性がある。

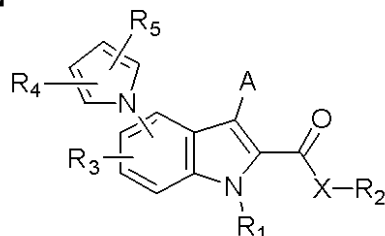
【0006】

概要

本発明は、置換ピロルーインドールおよびその使用方法的を提供する。ある具体例において式：

10

【化1】



式1

[式中：

20

XはOまたはNHであり；

R₁ および R₂ は、独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₇ - C₁₁ ビシクロアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたはヘテロサイクルであり；

R₃ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは - C (= O) C₁ - C₃ アルキルであり；

R₄ および R₅ は、独立して、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは - C (= O) C₁ - C₃ アルキルであるか；

30

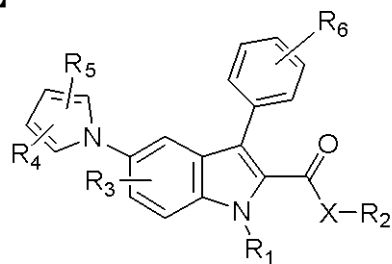
あるいは、R₄ および R₅ は、一緒になって、フェニル環を形成し；

Aは、水素、C₆ - C₁₀ アリールまたはヘテロサイクルである]で示される化合物を含む、置換ピロルーインドールを提供する。

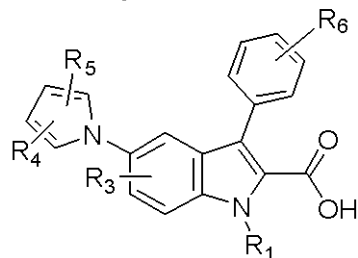
【0007】

かかる置換ピロルーインドールは、下記式：

【化 2】

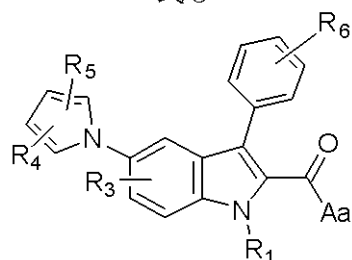


式 2



式 3

および



式 4

〔式中：

R₆ は、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロサイクル、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ (=O)、-CN、-C(=O)H、-CO₂H、-OCO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂-アリール、-CO₂-アルキル-アリール、-OCO₂-アリール、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHOH、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NHC(=O)NHC₁ - C₆ アルキル、-NHSO₂C₁ - C₆ アルキル、-NHSO₂-アリールまたは -NHSO₂-ヘテロサイクルであり；

Aa はアミノ酸であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A および X は上記と同意義である〕

で示される 5-置換ピロール-インドールを含む。

【0008】

また、本発明は、とりわけ、式 1 ~ 4 の医薬上許容される塩またはエステルを提供する。

さらに、本発明は、とりわけ、置換ピロール-インドールの使用方法を提供する。本発明の一の態様において、治療的に有効な量の 1 個以上の置換ピロール-インドールは、例えば対象の PAI-1 活性を阻害することにより PAI-1 関連障害を治療するために対象に投与される。PAI-1 活性は、多くの疾患および症状に関連している。例えば、本発明の一の具体例において、PAI-1 活性は、線溶系の障害に関連する。他の態様において、PAI-1 活性は、血栓症、例えば、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、および深部静脈血栓症、心房性細動、肺線維症、手術の血栓塞栓性合併症、心血管疾患、例えば、心筋虚血、動脈硬化性プラーク形成、慢性閉塞性肺疾患、腎線維症、多嚢胞性卵巣症候群、アルツハイマー病または癌に関連する。

【0009】

発明の詳細な記載

A. 一般概要

本発明は、PAI-1活性を阻害する化合物、かかる化合物の製造方法、かかる化合物を含有する医薬組成物および医薬療法におけるかかる化合物の使用方法を提供する。PAI-1の産生および／または作用に関連する種々の疾患および障害の、予防および阻害を含む治療に有用である特性を有する。これらは、限定するものではないが、血栓症、冠状動脈性心臓病、腎線維症、動脈硬化性プラーク形成、肺疾患、心筋虚血、心房性細動、凝固症候群、手術の血栓塞栓性合併症、末梢動脈閉塞および肺線維症を含む線溶系の障害から生じる障害を含む。他の障害は、限定するものではないが、多嚢胞性卵巣症候群、アルツハイマー病および癌を含む。

10

【0010】

本明細書で用いられる「アルキル」および「アルキレン」なる用語は、単独または他の基の一部として用いられても、置換または非置換脂肪族炭化水素鎖を意味し、その違いは、アルキル基が事実上一価（すなわち、末端）であるのに対して、アルキレン基は二価であり、典型的にはリンカーとして提供されることである。両方とも、限定するものではないが、特記しない限り、1～約12個の炭素原子、好ましくは1～約6個の炭素原子を含有する、直鎖および分枝鎖を含む。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、i-ブチルおよびt-ブチルは、「アルキル」なる用語に含まれる。特に、「アルキル」の定義には、置換されていてもよい脂肪族炭化水素鎖も含まれる。本発明の代表的な具体例において、任意の置換基は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラルキル、 R_7 により置換されていてもよいアリール、 R_7 により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、-CN、-C(=O)H、-CO₂H、-OCO₂ C_1-C_6 アルキル、-CO₂ C_1-C_6 アルキル、-CO₂-アリール、-CO₂(C_1-C_6 アルキル)アリール、-OCO₂-アリール、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHOH、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NHC(=O)NH- C_1-C_6 アルキル、-NH-SO₂- C_1-C_6 アルキル、-NH-SO₂-アリール、および-NH-SO₂-ヘテロサイクルを含む。

20

【0011】

R_7 は、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、ヒドロキシル、-C(=O) C_1-C_7 アルキル、-SO₂ C_1-C_6 アルキル、-CO₂ C_1-C_6 アルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルである。いくつかの具体例において、 R_7 は C_2-C_7 アシルを含む。

30

本明細書の定義で用いられる炭素数は、炭素骨格および炭素分枝鎖を意味し、置換基、例えばアルコキシ置換基などの炭素原子は含まない。

【0012】

「アルケニル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、単独または他の基の一部として用いられても、置換または非置換脂肪族炭化水素鎖を意味し、限定するものではないが、2～約10個の炭素原子（特記しない限り）を有し、少なくとも1個の二重結合を含有する、直鎖および分枝鎖を含む。好ましくは、アルケニル基は、1または2個の二重結合を有する。かかるアルケニル基は、EまたはZの立体構造で存在することができ、本発明の化合物は、両方の立体構造も含む。特に、「アルケニル」の定義には、置換されていてもよい脂肪族炭化水素鎖も含まれる。本発明の代表的な具体例において、任意の置換基は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラルキル、 R_7 により置換されていてもよいアリール、 R_7 により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、-CN、-C(=O)H、-CO₂H、-OCO₂ C_1-C_6 アルキル、-CO₂ C_1-C_6 アルキル、-CO₂-アリール、-CO₂(C_1-C_6 アルキル)アリール、-OCO₂-アリール、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHOH、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NHC(=O)NH- C_1-C_6

40

50

アルキル、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2$ アリールおよび $-\text{NHSO}_2$ ヘテロサイクルを含む。アルケニルに結合したヘテロ原子、例えばOまたはSは、二重結合に結合している炭素原子に結合すべきではない。

【0013】

「アルキニル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、単独または他の基の一部として用いられても、置換または非置換の脂肪族炭化水素を意味し、限定するものではないが、2～約10個の炭素原子（特記しない限り）を有し、少なくとも1個の三重結合を含有する、直鎖および分枝鎖を含む。好ましくは、アルキニル基は約2～約7個の炭素原子を有する。ある具体例において、アルキニルは、1個以上の三重結合を含有することができ、かかる場合において、アルキニル基は、少なくとも3個の炭素原子を含有しなければならない。特に、「アルキニル」の定義には、置換されていてもよい脂肪族炭化水素鎖も含まれる。本発明の代表的な具体例において、任意の置換基は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラールキル、 R_7 により置換されていてもよいアリール、 R_7 により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{CO}_2$ アリール、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)アリール、 $-\text{OCO}_2$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2$ アリールおよび $-\text{NHSO}_2$ ヘテロサイクルを含む。アルキニルに結合したヘテロ原子、例えばOまたはSは、三重結合に結合した炭素原子に結合すべきではない。

10

20

【0014】

「アシル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いても、特記しない限り、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 直鎖または $(\text{C}_4-\text{C}_{11})$ 分枝鎖一価炭化水素基として定義され；ここに、所定の化学構造に共有結合で結合した炭素原子は酸化されてカルボニル酸化された状態である。かかる炭化水素基は、一または多不飽和であってもよく、EまたはZの立体構造で存在しうる。本発明の化合物は、すべての可能性あるEおよびZの立体構造を含む。アシル基の例としては、限定するものではないが、アセチル、プロピオニル、ブチリル、3,3-ジメチルブチリル、トリフル

30

40

【0015】

「シクロアルキル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、単独または他の基の一部としても、3～約20個の炭素原子（特記しない限り）、好ましくは、3～約8個の炭素原子を有する、飽和または不飽和脂環式炭化水素基を意味する。特に、「シクロアルキル」の定義には、置換されていてもよい脂環式炭化水素基が含まれる。本発明の代表的な具体例において、任意の置換基は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラールキル、 R_7 により置換されていてもよいアリール、 R_7 により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{CO}_2$ アリール、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)アリール、 $-\text{OCO}_2$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2$ アリールおよび $-\text{NHSO}_2$ ヘテロサイクルを含む。

40

50

【0016】

「アリール」なる用語は、本明細書で用いられる場合、単独または他の基の一部として用いられても、5～約50個の炭素原子（特記しない限り）を、好ましくは約6～約10個の原子を有する置換または非置換芳香族炭化水素環基を意味する。「アリール」基は、

50

単環または多縮合環を有しうる。「アリール」なる用語は、限定するものではないが、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、ビフェニル、アントリル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、ビフェニレニルおよびアセナフテニルを含む。特に、「アリール」の定義内には、置換されていてもよい芳香基を含む。したがって、本明細書に記載のアリール基（例えば、フェニル）は、非置換または置換されている基の両方を意味する。例えば、本発明の代表的な具体例において、「アリール」基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、アシル、アリール、アルカノイル、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、アミノ、アミノ（1または2個の、1～6個の炭素原子のアルキル基により置換されている）、アミノアシル、アシルアミノ、アジド、シアノ、ハロ、ニトロ、1～6個の炭素原子のチオアルコキシ、1～6個の炭素原子の置換チオアルコキシおよびトリハロメチルからなる群から選択される1～5個の置換基により置換されていてもよい。したがって、本発明のアリール基は、例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $C_2 - C_7$ アルケニル、 $C_2 - C_7$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アラルキル、 R_7 により置換されていてもよいアリール、 R_7 により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OCO_2C_1 - C_6$ アルキル、 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキル、 $-CO_2$ -アリール、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)アリール、 $-OCO_2$ -アリール、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NHC(=O)NH - C_1 - C_6$ アルキル、 $-NH SO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、 $-NH SO_2$ -アリールおよび $-NH SO_2$ -ヘテロサイクルにより置換されうる。

【0017】

「アルコキシ」なる用語は、本明細書で用いられる場合、 R_a が上記と同意義のアルキル基である $R_a - O -$ を意味する。特に、「アルコキシ」の定義には、置換されていてもよいアルコキシ基も含まれる。

「アリール-オキシ」なる用語は、本明細書で用いられる場合、 R_b が上記と同意義のアリールである $R_b - O -$ 基を意味する。

【0018】

「アルカノイル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、アルキルが上記と同意義である $-C(=O) -$ アルキル基を意味する。例えば、アルカノイル基は、限定するものではないが、アセチル(エタノイル)、 n -プロパノイル、 n -ブタノイル、2-メチルプロパノイル、 n -ペンタノイル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘプタノイルおよびデカノイルを含む。アルカノイル基のアルキル基は、置換されていてもよい。

「アルコキシカルボニルアルキル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、 R_c が上記と同意義であるアルキル基である $R_c - O - C(=O)R_c -$ 基を意味する。本発明のアルコキシカルボニルアルキルは、約3～約13個の炭素原子を有する。

【0019】

「アリールアルキル」または「アラルキル」なる用語は、 R_a が、上記と同意義のアリール基である R_b により置換されている上記と同意義のアルキル基である $-R_a - R_b$ 基を意味する。好ましくは、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する。アリールアルキル基の例としては、限定するものではないが、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどを含む。

【0020】

「アルキルアミノ」なる用語は、本明細書で用いられる場合、 R_c が、好ましくは1～6個の炭素原子を有する上記と同意義のアルキル基である、 $R_c - NH -$ 基を意味する。

「ジアルキルアミノ」なる用語は、本明細書で用いられる場合、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 基を意味する。

「カルボキシアルキル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、 R_c が、好ましくは

1～6個の炭素原子を有する上記と同意義であるアルキルである、 $-R_c-COOH$ 基を意味する。

【0021】

「ビシクロアルキル」なる用語は、置換されていてもよい、2個の架橋された環をその構造内に有し、約7～約20個の炭素原子（特記しない限り）（および、その範囲および特定の数の炭素原子のコンビネーションおよびサブコンビネーションすべて）を有するアルキル基を意味し、約7～約11個の炭素原子が好ましい。例として、ビシクロアルキル一環構造は、限定するものではないが、ノルボルニル、ボルニル、[2.2.2]-ビシクロオクチル、cis-ピナニル、trans-ピナニル、カンファニル、イソボルニルおよびフェンチルを含む。代表的な任意の置換基は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラルキル、 R_7 により置換されていてもよいアリール、 R_7 により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OCO_2C_1-C_6$ アルキル、 $-CO_2C_1-C_6$ アルキル、 $-CO_2$ -アリール、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)アリール、 $-OCO_2$ -アリール、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NOH$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NHC(=O)NH-C_1-C_6$ アルキル、 $-NHOSO_2-C_1-C_6$ アルキル、 $-NHOSO_2$ -アリールおよび $-NHOSO_2$ -ヘテロサイクルを含む。

10

【0022】

「ヘテロサイクル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、単独または他の基の一部として用いられても、炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、安定な3～約10員環、好ましくは5～10員環を意味する。本発明のヘテロサイクルは、単環または二環系のいずれであってもよく、飽和、不飽和または部分的に不飽和であってもよい。ヘテロサイクルは、フェニル環に縮合していてもよい。ヘテロサイクル基は、限定するものではないが、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロ-1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニルおよびテトラヒドロイソキノリニルを含む。好ましくはヘテロサイクル基は、(a) フェニル環に縮合していてもよい、1～2個の窒素原子を含有する、6員の飽和、部分的に不飽和または不飽和ヘテロサイクル；(b) フェニル環に縮合していてもよい、1～3個の窒素、酸素または硫黄原子を含有する、5員の飽和、部分的に不飽和または不飽和ヘテロサイクル；(c) 1～4個の窒素、酸素または硫黄原子を含有する、飽和、部分的に不飽和または不飽和二環式ヘテロサイクル；(d) カルバゾール、ジベンゾフランおよびジベンゾチオフェンを含む。特に、「ヘテロサイクル」の定義には、置換されていてもよいヘテロサイクルも含まれる。代表的な置換基は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラルキル、 R_7 により置換されていてもよいアリール、 R_7 により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OCO_2C_1-C_6$ アルキル、 $-CO_2C_1-C_6$ アルキル、 $-CO_2$ -アリール、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)アリール、 $-OCO_2$ -アリール、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NOH$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NHC(=O)NH-C_1-C_6$ アルキル、 $-NHOSO_2-C_1-C_6$ アルキル、 $-NHOSO_2$ -アリールおよび $-NHOSO_2$ -ヘテロサイクルを含む。

20

30

40

50

【0023】

「ヘテロアリール」なる用語は、本明細書で用いられる場合、置換または非置換の芳香族ヘテロサイクリック環系（単環または二環式）を含む。ヘテロアリール基は、例えば約3～約50個の炭素原子（特記しない限り）を有し、約4～約10個が好ましい。いくつかの具体例において、ヘテロアリール基は、炭素原子ならびに酸素、窒素または硫黄から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む約4～約14個の環原子を有する芳香族ヘテロサイクリック環系である。代表的なヘテロアリール基は、フラン、チオフェン、インドール、アザインドール、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、N-メチルピロール、ピラゾール、N-メチルピラゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、1H-テトラゾール、1-メチルテトラゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾイソキサゾール、ベンズイミダゾール、N-メチルベンズイミダゾール、アザベンズイミダゾール、インダゾール、キナゾリン、キノリンおよびイソキノリンである。二環式芳香族ヘテロアリール基は、フェニル、ピリジン、ピリミジンまたはピリジン環を含み、これらは（a）1個の窒素原子を有する6員の芳香族（不飽和）ヘテロサイクリック環に縮合するか；（b）2個の窒素原子を有する5または6員の芳香族（不飽和）ヘテロサイクリック環に縮合するか；（c）1個の窒素原子を、1個の酸素または1個の硫黄原子のいずれかと一緒に有する、5員の芳香族（不飽和）ヘテロサイクリック環に縮合するか；あるいは（d）O、NまたはSから選択される1個のヘテロ原子を有する、5員の芳香族（不飽和）ヘテロサイクリック環に縮合している。特に、「ヘテロアリール」の定義には、置換されていてもよい芳香環を含む。したがって、ヘテロアリール基（例えば、ピリジニル）は、本明細書で用いられる場合、非置換または置換された基の両方を意味する。本発明の代表的な具体例において、「ヘテロアリール」基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、アシル、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、アミノ、アミノ（1または2個の、1～6個の炭素原子を有するアルキル基により置換されている）、アミノアシル、アシルアミノ、アジド、シアノ、ハロ、ニトロ、1～6個の炭素原子のチオアルコキシ、1～6個の炭素原子の置換チオアルコキシおよびトリハロメチルからなる群から選択される、1～5個の置換基により置換されていてもよい。

【0024】

「ペルフルオロアルキル」なる用語は、本明細書で用いられる場合、単独または他の基の一部として用いられても、1～6個の炭素原子を有し、2またはそれ以上のフッ素原子を有する飽和脂肪族炭化水素を意味し、限定するものではないが、直鎖または分枝鎖、例えば $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ および $-CH(CF_3)_2$ を含む。

「ハロゲン」または「ハロ」なる用語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を含む。

【0025】

「治療する」または「治療」なる用語は、いずれの他覚的または自覚的パラメータを含む、損傷、病状または症状の改善の成功のしるし、例えば兆候の軽減；鎮静；縮小；または損傷、病状または症状を患者がより耐えうるようにすること；変性または衰退の速度を緩めること；変性の最終点を衰弱しないようにすること；あるいは対象の肉体的または精神的満足度を改善することを意味する。兆候の治療または改善は、身体的検査、神経学的検査および／または精神学的評価の結果を含む、他覚的または自覚的パラメータに基づく。「治療する」または「PAI-1関連障害の治療」は、障害の兆候を未だに経験または示していないが、PAI-1関連障害にかかりやすい対象の兆候の発生を防止すること（予防的治療）、障害の兆候を阻害すること（進行を遅延させるか、または阻む）、障害の兆候または副作用の不安を取り除くこと（緩和療法を含む）および／または障害の兆候の緩和すること（発生回帰）を含む。したがって、「治療する」なる用語は、PAI-1関連障害に付随する兆候または症状の進行、例えば癌に付随する腫瘍成長を防止または遅延

、軽減または阻むまたは阻害するために、本発明の化合物または物質を対象に投与することを含む。医師は、患者が P A I - 1 のレベルおよび／または活性の増加に付随する疾患を患っているかどうかを決定するのに、例えば、患者を試験し、P A I - 1 レベルまたは活性の上昇に付随することが知られている疾患を患っているかどうかを決定することによるか、または P A I - 1 関連疾患を患っている疑いのある個体の血漿または組織中の P A I - 1 レベルをアッセイし、P A I - 1 関連疾患を患っている疑いのある個体の血漿または組織中の P A I - 1 レベルを、健康な個体の血漿または組織中の P A I - 1 レベルと比較することによる、標準的な方法をどのように用いるかを知っているだろう。P A I - 1 レベルの増加は、疾患につながる。したがって、本発明は、とりわけ、本発明の化合物を患者に投与する方法、および対象の P A I - 1 レベルを測定する方法を提供する。対象の P A I - 1 レベルは、化合物の投与の前および／または後に測定することができる。

10

【0026】

健康な個々において、P A I - 1 は、血漿中に低レベル（約 5 ~ 26 ng / mL）で見られるが、これは、例えばアテローム性動脈硬化症（Schneiderman J. et. al, Proc Natl Acad Sci 89: 6998-7002, 1992）深部静脈血栓症（Juhan-Vague I, et. al, Thromb Haemost 57: 67-72, 1987）およびインスリン非依存性糖尿病（Juhan-Vague I, et. al, Thromb Haemost 78: 565-660, 1997）を含む多くの P A I - 1 関連障害において増加する。P A I - 1 は、それぞれ、心筋梗塞後の冠動脈閉塞（Hamsten A, et. al. Lancet 2:3-9, 1987）および整形外科的手術からの術後回復に伴う静脈血栓症に寄与する動脈および静脈の血栓を安定化する（Siemens HJ, et. al, J Clin Anesthesia 11: 622-629, 1999）。

また、血漿 P A I - 1 は、例えば閉経後の女性においても増加し、この群の心血管疾患発生率の増加に寄与していることが示唆されている（Koh K et. al, N Engl J Med 336: 683-690, 1997）。

20

【0027】

「P A I - 1 関連障害または疾患」なる用語は、P A I - 1 の発現または活性の増加または増強、あるいは、P A I - 1 をコードする遺伝子の発現または活性の増加または増強に付随する、疾患または症状を意味する。かかる活性または発現の増加の例としては、以下の 1 以上を含む：蛋白質の活性または蛋白質をコードする遺伝子の発現が、正常な対象のレベルよりも増加する；蛋白質の活性または蛋白質をコードする遺伝子の発現が、正常な対象において通常検出されない臓器、組織または細胞において見られる（すなわち、蛋白質の分布または蛋白質をコードする遺伝子の発現が変化している）；蛋白質の活性または蛋白質をコードする遺伝子の発現が、蛋白質の活性または蛋白質をコードする遺伝子の発現が正常な対象においてよりも長期間、臓器、組織または細胞に存在する場合に増加する（すなわち、蛋白質の活性または蛋白質をコードする遺伝子の発現期間が増加する）。正常または健康な対象とは、P A I - 1 関連疾患または症状を患っていない対象である。

30

【0028】

「医薬上許容される賦形剤」なる用語は、一般的に、安全、無毒かつ望ましい医薬組成物の調製に有用な賦形剤を意味し、獣医的使用ならびにヒトの医薬使用に適応しうる賦形剤を含む。かかる賦形剤は、固体、液体、半固体であってもよく、あるいはエアロゾル組成物である場合、ガスでありうる。

40

【0029】

「医薬上許容される塩およびエステル」は、医薬上許容され、所望の医薬特性を有する塩およびエステルを意味する。かかる塩は、例えば化合物中に存在する酸性プロトンが、無機または有機塩基と反応することができる塩を含む。適当な無機塩は、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばナトリウムおよびカリウム、マグネシウム、カルシウムおよびアルミニウムと形成されるものを含む。適当な有機塩は、例えば、アミン塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Nメチルグルカミン等の塩有機塩基と形成されるものを含む。また、医薬上許容される塩は、親化合物の塩基性基、例えばアミンと無機酸（例えば、塩酸および臭化水素酸）および有機酸（例えば、酢酸、クエン酸、マレイン酸およびアルカン-およびアレン-ス

50

ルホン酸、例えばメタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸)との反応から形成される酸付加塩も含む。医薬上許容されるエステルは、化合物に存在するカルボキシ、スルホニルオキシおよびホスホノキシ基から形成されるエステル、例えばC₁ - 6 アルキルエステルを含む。2つの酸性基が存在する場合、医薬上許容される塩またはエステルは、モノ酸-モノ塩またはエステルまたはジ塩またはエステルでありえ;同様に、2つより多くの酸性基が存在する場合、かかる基のいくつかまたはすべては、塩またはエステル化することができる。本発明の化合物は、塩またはエステル化されていない形態、または塩および/またはエステル形態で存在することができ、かかる化合物の命名は、本来(塩およびエステル化されていない)化合物ならびにその医薬上許容される塩およびエステルの両方を含む。また、本発明のある種の化合物は、1種以上の立体異性体で存在することができ、かかる化合物の命名は、すべての単一の立体異性体およびかかる立体異性体のすべての混合物(ラセミ体または他の混合物)を含む。

10

【0030】

発現または活性の、「阻害剤」「アクチベータ」および「モジュレーター」は、それぞれ、阻害、活性化またはモジュレート分子を示すのに用いられ、発現または活性のインビトロおよびインビボアッセイを用いて同定される。本発明の阻害剤は、PAI-1の発現を阻害するか、あるいは結合して、PAI-1の活性を部分的または完全に刺激を遮断、減少、防止するか、活性化を遅らせるか、不活性化、脱感作させるか、あるいは下方調節する組成物である。PAI-1を含む試料またはアッセイは、本発明の組成物で処理することができ、本発明の組成物を含まない対照試料と比較する。対照試料(本発明の組成物で未処理である)は、100%の相対活性値を与えうる。ある具体例において、PAI-1の阻害は、対照に対する活性値が約80%それ未満、所望により50%または25、10%、5%または1%である場合に達成される。

20

【0031】

「医薬上許容される」、「生理学的に許容される」およびその文法的バリエーションは、それらが組成物、担体、希釈剤および薬剤を意味する場合、同義的に用いられ、物質が投与可能であるか、あるいは、ヒトにおいて化合物の投与を禁止すべきであろう望ましくない生理学的効果、例えば吐き気、めまい、異常亢進等が生じないことを意味する。

【0032】

「治療的に有効な量」または「医薬的に有効な量」は、対象に投与した場合に、投与されたことに対する効果を生じさせる量を意味する。例えば、「治療的に有効な量」は、PAI-1活性を阻害するために対象に投与された場合、PAI-1活性を阻害するのに十分な量である。「治療的に有効な量」は、疾患を治療するために対象に投与された場合、その疾患の治療に効果を与えるのに十分な量である。

30

【0033】

言及がある場合を除き、「対象」または「患者」なる用語は、同義的に用いられ、哺乳動物、例えばヒト患者および非ヒト霊長類ならびに実験動物、例えばウサギ、ラットおよびマウスおよび他の動物を意味する。したがって、「対象」または「患者」なる用語は、本明細書で用いられる場合、本発明の化合物を投与することができるいずれもの哺乳動物患者または対象を意味する。本発明の代表的な具体例において、本発明の方法に従って治療する対象患者を同定するために許容されるスクリーニング法を、標的または疑いがある疾患または症状に関連する危険因子を測定するため、または対象に存在する疾患または症状の状態を測定するのに用いる。これらのスクリーニング法は、例えば、標的または疑いのある疾患または症状に付随する危険因子を測定するのに慣用的な検査を含む。これらおよび他の一般的な方法は、臨床医が、本発明の方法および処方を用いる治療を必要とする患者を選択することを可能にする。

40

【0034】

可変部がいずれもの構成または式内に1個以上生じる場合、各々の事象の定義は、他のすべての事象の定義から独立する。置換基および/または可変部の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物を与える場合にのみ許容される。

50

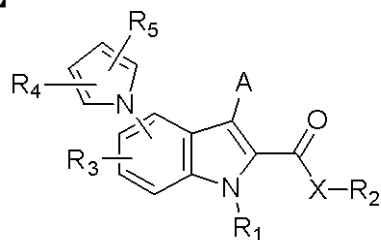
【0035】

B. 置換ピロロールインドール

本発明は、置換ピロロールインドールを提供する。かかる化合物は、好ましくは、対象の P A I - 1 発現または活性を阻害し、結果として、対象の P A I - 1 活性の増加に関連する疾患または症状、例えば P A I - 1 関連障害を治療するために投与される。

置換ピロロールインドールは、式：

【化3】



式1

10

[式中：

Xは、OまたはNHであり；

R₁ および R₂ は、独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₇ - C₁₁ ビシクロアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたはヘテロサイクルであり；

20

R₃ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは - C(=O) C₁ - C₃ アルキルであり；

R₄ および R₅ は、独立して、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは - C(=O) C₁ - C₃ アルキルであり；

または、R₄ および R₅ は、一緒になって、フェニル環を形成し；

Aは、水素、C₆ - C₁₀ アリールまたはヘテロサイクルである]

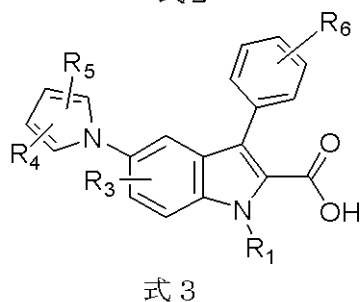
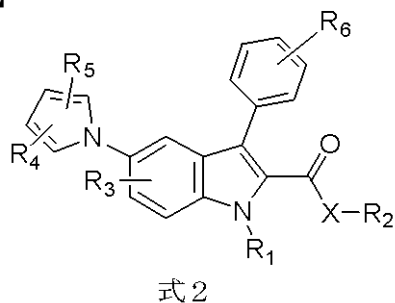
で示される化合物である。

30

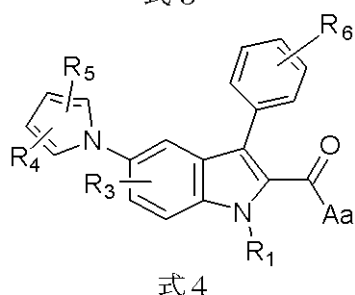
【0036】

かかる置換ピロロールインドールは、下記式：

【化 4】



および



〔式中：

R₆ は、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロサイクル、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ (=O)、-CN、-C(=O)H、-CO₂H、-OCO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂-アリール、-CO₂-アルキル-アリール、-OCO₂-アリール、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHOH、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NHC(=O)NHC₁ - C₆ アルキル、-NHSO₂C₁ - C₆ アルキル、-NHSO₂-アリールまたは-NHSO₂-ヘテロサイクルであり；

Aa はアミノ酸であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ および X は、式 1 の記載と同意義である〕
で示される 5-置換ピロール-インドールを含む。

【0037】

また、本発明の化合物は、式 1 ~ 4 の、プロドラッグ、立体異性体または医薬上許容される塩もしくはエステル形態を含む。

本発明で用いられる場合、R₁ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₇ - C₁₁ ビシクロアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクルまたはアリールでありうる。本発明のある具体例において、R₁ は、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは-(CH₂)_nアリールであり、これらはアリール基、水素またはC₁ - C₆ アルキルにより置換されていてもよい。ある好ましい具体例において、R₁ は水素、メチルまたはベンジルであり、これはフェニルにより置換されていてもよい。かかる具体例において、R₂、R₃、R₄、R₅、A、および X 上記と同意義である。いくつかの具体例において、R₁ は、また、-CO₂(C₁ - 6)アルキルでありうる。

【0038】

R₂ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₇ - C₁₁ ビシクロアルキル、カルボキシアリール、アリールアルキル、ヘテロサイクルまたはアリールであり、XはOまたはNHでありうる。ある具体例において、XはOであり、R₂ はHであるか、あるいはXはNHであり、R₂ はアリールまたはC₁ - C₆ アルキルにより置換されていてもよいカルボキシアリールでありうる。ある好ましい具体例において、XはOであり、R₂ はHであるか、あるいはXはNHであり、R₂ は、ベンジルまたはC₄ 分枝鎖アルキルにより置換されていてもよい -CH₂COOHである。かかる具体例において、R₁、R₃、R₄、R₅ およびAは上記と同意義である。いくつかの具体例において、R₂ は-CO₂ (C₁ - C₆) アルキルでありうる。

10

【0039】

本発明のある具体例において、XおよびR₂ は、一緒になって、アミノ酸を意味する。好ましいアミノ酸は、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、ヒスチジン、β-アラニン、シクロプロパンアミノ酸（例えば、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、アローコロナミン酸および2, 3-メタノホモセリン）、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸、イソニペコチン酸、2-アゼチジンカルボン酸およびそのエステルを含む。特に好ましい具体例において、アミノ酸は、L-フェニルアラニンまたはL-ロイシンである。かかる具体例において、R₁、R₃、R₄、R₅ およびAは上記と同意義である。

20

【0040】

R₃ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、-CN、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは-C(=O)C₁ - C₃ アルキルでありうる。ある具体例において、R₃ は水素、またはハロゲン、シアノもしくはアルコキシにより置換されていてもよいアルキルでありうる。好ましい具体例において、R₃ は水素である。かかる具体例において、R₁、R₂、R₄、R₅、AおよびXは上記と同意義である。

【0041】

R₄ およびR₅ は、独立して、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、-CN、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ ペルフルオロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキルまたは-C(=O)C₁ - C₃ アルキルであるか、あるいは、一緒になって、R₄ およびR₅ はフェニル環を形成する。ある具体例において、R₄ またはR₅ は、水素、ハロゲン、シアノまたはアルコキシにより置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキルであるか、あるいはR₄ およびR₅ は、一緒になって、フェニル環を形成する。フェニル環は、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、アラルキル、R₇ により置換されていてもよいアリール、R₇ により置換されていてもよいヘテロサイクル、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、-CN、-C(=O)H、-CO₂H、-OCO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂-アリール、-CO₂(C₁ - C₆ アルキル)アリール、-OCO₂-アリール、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHOH、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NH₂C(=O)NH-C₁ - C₆ アルキル、-NH₂SO₂-C₁ - C₆ アルキル、-NH₂SO₂-アリールまたは-NH₂SO₂-ヘテロサイクルにより置換されていてもよい。R₁、R₂、R₃、AおよびXは上記と同意義である。

30

40

【0042】

R₆ は、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、C₂ - C₇ アルケニル、C₂ - C₇ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロサイクル、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、アリール-オキシ、オキソ(=O)、-CN、-C(=O)H、-CO₂H、-OCO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂C₁ - C₆ アルキル、-CO₂-

50

アリール、 $-\text{CO}_2$ -アルキル-アリール、 $-\text{OCO}_2$ -アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2$ -アリールまたは $-\text{NHSO}_2$ -ヘテロサイクルでありうる。本発明のある具体例において、 R_6 は、水素または C_4 分枝鎖アルキルである。かかる具体例において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、AおよびXは上記と同意義である。

【0043】

本発明で用いられる場合、Aは水素、アリールまたはヘテロサイクルである。ある具体例において、Aはアリールまたはヘテロサイクルである。ある具体例において、Aはアルキルにより置換されていてもよいアリールである。より好ましい具体例において、Aはtert-ブチルにより置換されていてもよいフェニルである。かかる具体例において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 およびXは上記と同意義である。

10

【0044】

本発明の好ましい化合物は：

XがOまたはNHであり；

R_1 および R_2 が、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_7-C_{11} ビスシクロアルキル、アリールアルキル、 $-\text{CO}_2$ (C_1-C_6 アルキル)、 C_6-C_{10} アリールまたはヘテロサイクルであり、ここに、該アルキニル基が、ハロゲン、非置換 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、非置換 C_3-C_8 シクロアルキル、非置換 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルまたはハロゲン、 $-\text{CN}$ もしくは非置換 C_1-C_3 アルコキシにより置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルにより置換されていてもよく、

20

【0045】

ここに、該アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、アリールアルキル、 $-\text{CO}_2$ (C_1-C_6 アルキル)、 C_6-C_{10} アリールまたはヘテロサイクル基が、非置換 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、非置換 C_2-C_7 アルケニル、非置換 C_2-C_7 アルキニル、非置換 C_3-C_8 シクロアルキル、非置換アラルキル、ヒドロキシ、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、非置換アリール-オキシ、オキソ($=\text{O}$)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、非置換 $-\text{OCO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、非置換 $-\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、非置換 $-\text{CO}_2$ -アリール、非置換 $-\text{CO}_2$ (C_1-C_6 アルキル)アリール、非置換 $-\text{OCO}_2$ -アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、非置換アミノ、非置換アルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、非置換 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、非置換 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、非置換 $-\text{NHSO}_2$ -アリール、非置換 $-\text{NHSO}_2$ -ヘテロサイクル、アリール(非置換 C_1-C_6 アルコキシ、非置換 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、非置換 C_2-C_7 アルケニル、非置換 C_2-C_7 アルキニル、ヒドロキシ、非置換 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_7$ アルキル、非置換 $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、非置換 $-\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい)またはヘテロアリール(非置換 C_1-C_6 アルコキシ、非置換 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、非置換 C_2-C_7 アルケニル、非置換 C_2-C_7 アルキニル、ヒドロキシ、非置換 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_7$ アルキル、非置換 $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、非置換 $-\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよく；

30

40

【0046】

R_3 が、水素、ハロゲン、非置換 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、非置換 C_3-C_8 シクロアルキル、非置換 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルまたはハロゲン、 $-\text{CN}$ もしくは非置換 C_1-C_3 アルコキシにより置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルであり；

R_4 および R_5 が、独立して、水素、ハロゲン、非置換 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、非置換 C_3-C_8 シクロアルキル、非置換 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルまたはハロゲン、 $-\text{CN}$ もしくは非置換 C_1-C_3 アルコキシにより

50

置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；

あるいは、 R_4 および R_5 が、一緒になって、フェニル環を形成し、ここに、該フェニル環が、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 $C_2 - C_7$ アルキニル、非置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、非置換アラルキル、ヒドロキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換アリール-オキシ、オキソ (=O)、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、非置換 $-OCO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2$ -アリール、非置換 $-CO_2(C_1 - C_6)$ アルキルアリール、非置換 $-OCO_2$ -アリール、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、非置換アミノ、非置換アルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、非置換 $-NHC(=O)NH - C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-NH SO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-NH SO_2$ -アリール、非置換 $-NH SO_2$ -ヘテロサイクル、アリール (非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 $C_2 - C_7$ アルキニル、ヒドロキシ、非置換 $-C(=O)C_1 - C_7$ アルキル、非置換 $-SO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい) またはヘテロサイクル (非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 $C_2 - C_7$ アルキニル、ヒドロキシ、非置換 $-C(=O)C_1 - C_7$ アルキル、非置換 $-SO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい) により置換されていてもよく；

【0047】

A が、水素、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたはヘテロサイクルであり、ここに、該アリールまたはヘテロサイクル環は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 $C_2 - C_7$ アルキニル、非置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、非置換アラルキル、ヒドロキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換アリール-オキシ、オキソ (=O)、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、非置換 $-OCO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2$ -アリール、非置換 $-CO_2(C_1 - C_6)$ アルキルアリール、非置換 $-OCO_2$ -アリール、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、非置換アミノ、非置換アルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、非置換 $-NHC(=O)NH - C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-NH SO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-NH SO_2$ -アリール、非置換 $-NH SO_2$ -ヘテロサイクル、アリール (非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 $C_2 - C_7$ アルキニル、ヒドロキシ、非置換 $-C(=O)C_1 - C_7$ アルキル、非置換 $-SO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい) またはヘテロサイクル (非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 $C_2 - C_7$ アルキニル、ヒドロキシ、非置換 $-C(=O)C_1 - C_7$ アルキル、非置換 $-SO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい) により置換されていてもよく；

【0048】

R_6 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 $C_2 - C_7$ アルキニル、非置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、非置換アラルキル、ヒドロキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換アリール-オキシ、オキソ (=O)、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、非置換 $-OCO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-CO_2$ -アリール、非置換 $-CO_2(C_1 - C_6)$ アルキルアリール、非置換 $-OCO_2$ -アリール、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、非置換アミノ、非置換アルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、非置換 $-NHC(=O)NH - C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-NH SO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、非置換 $-NH SO_2$ -アリール、非置換 $-NH SO_2$ -ヘテロサイクル、アリール (非置換 $C_1 - C_6$ アルコキシ、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_2 - C_7$ アルケニル、非置換 C_2

—C₇ アルキニル、ヒドロキシ、非置換—C(=O)—C₁—C₇ アルキル、非置換—SO₂—C₁—C₆ アルキル、非置換—CO₂—C₁—C₆ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい) またはヘテロサイクル(非置換C₁—C₆ アルコキシ、非置換C₁—C₆ アルキル、ハロゲン、非置換C₂—C₇ アルケニル、非置換C₂—C₇ アルキニル、ヒドロキシ、非置換—C(=O)—C₁—C₇ アルキル、非置換—SO₂—C₁—C₆ アルキル、非置換—CO₂—C₁—C₆ アルキルまたは非置換アルコキシカルボニルアルキルにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい、化合物である。

【0049】

代表的な、本発明の5-置換ピロロール-インドールは、限定するものではないが、1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；N-{[1-メチル-3-フェニル-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-フェニルアラニンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；N-{[1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-フェニルアラニンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；N-{[1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-ロイシンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；1-ベンジル-5-(2,5-ジメチル-1H-ピロロール-1-イル)-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；N-{[1-ベンジル-5-(2,5-ジメチル-1H-ピロロール-1-イル)-3-フェニル-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-ロイシンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-3-フェニル-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；1'-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-3'-フェニル-1'-H-1,5'-ビインドール-2'-カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；3-フェニル-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；1-ベンジル-3-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；1'-ベンジル-3'-(4-tert-ブチルフェニル)-1'-H-1,5'-ビインドール-2'-カルボン酸またはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態；N-{[3-フェニル-5-(1H-ピロロール-1-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-フェニルアラニンまたはその医薬上許容される塩もしくはエステル形態を含む。

【0050】

また、本発明は、式1~4で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬上許容される塩を含む置換ピロロール-インドールおよび1種以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物を提供する。かかる組成物は、PAI-1活性の増加に付随する病態または症状を治療するかあるいは制御するための医薬組成物を含む。ある具体例において、組成物は、1種以上の置換ピロロール-インドールの混合物を含む。

【0051】

ある種の式1~4で示される化合物は、不斉炭素原子または他のキラル元素を含有し、かくして、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む立体異性体でありうる。本発明は、すべての式1~4で示される立体異性体ならびに立体異性体の混合物を含む。本明細書の全体にわたって、生成物の名称は、個々の立体異性体ならびにその立体異性体の混合物を包含する。

【0052】

エナンチオマーが好ましい場合、いくつかの具体例において、これは対応するエナンチオマーを実質的に含まずに提供される。かくして、対応するエナンチオマーを実質的に含

10

20

30

40

50

まないエナンチオマーは、分離技術により単離または分離されるか、対応するエナンチオマーを含まずに調製された化合物を意味する。「実質的に含まない」なる用語は、本明細書で用いられる場合、化合物が有意に大きい割合の一のエナンチオマーにより構成されていることを意味する。好ましい具体例において、化合物は、少なくとも約90重量%の好ましいエナンチオマーにより構成されていることを意味する。本発明の他の具体例において、化合物は、少なくとも約99重量%の好ましいエナンチオマーにより構成される。好ましいエナンチオマーは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）およびキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の方法によりラセミ混合物から単離することができるか、あるいは、好ましいエナンチオマーは、本明細書に記載の方法により調製することができる。好ましいエナンチオマーの製造方法は、例えば、Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) に記載されている。

【0053】

本発明の化合物の代表的な塩形態は、限定するものではないが、ナトリウム塩およびカリウム塩を含む。これらの化合物の他の代表的な塩形態は、限定するものではないが、当該分野で公知の、医薬上許容される無機および有機塩基または酸と形成されるものを含む。本発明の化合物が塩基性基を含有する場合、酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸および同様の許容される酸を含む。無機塩基を用いて形成された塩形態は、治療的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばナトリウムカリウム、マグネシウム、カルシウム等の塩酸塩、炭酸塩または重炭酸塩を含む。許容される有機塩基は、アミン、例えばベンジルアミン、モノー、ジーおよびトリアルキルアミン、好ましくは、1～6個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子のアルキル基を有するもの、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モノー、ジーおよびトリエタノールアミンを含む。また、代表的な塩は、6個までの炭素原子を含有するアルキレンジアミン例えばヘキサメチレンジアミン；ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジンおよびそれらのN-アルキルおよびN-ヒドロキシアルキル誘導体、例えばN-メチルモルホリンおよびN-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジンまたはピリジンを含む、6個までの炭素原子を含有する環状飽和または不飽和塩基を含む。また、第4級塩、例えばテトラアルキル、例えばテトラメチル、アルキルアルコール、例えばメチルトリエタノールまたはトリメチルモノエタノールおよび環状アンモニウム塩、例えばN-メチルピリジニウム、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリニウム、N,N-ジメチルモルホリニウム、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリニウムまたはN,N-ジメチルピペリジニウム塩形態を形成することができる。これらの塩形態は、式1～4で示される酸性化合物（複数でも可）および当該分野で公知の方法を用いて調製することができる。

【0054】

本発明の化合物の代表的なエステル形態は、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メチルプロピルおよび1,1-ジメチルエチルエステル、シクロアルキルエステル、アルキルアリアルエステル、ベンジルエステル等を含む、1～6個の炭素原子を有する直鎖アルキルエステルまたは1～6個の炭素原子を含有する分枝鎖アルキルエステルを含む。他の代表的なエステルは、限定するものではないが、R_gが式：




または

(A)

(B)

【 0 0 5 5 】

本発明の好ましい化合物は、P A I - 1 活性を阻害する。したがって、化合物は、例えばインスリン非依存性糖尿病の治療、心血管疾患の治療および冠状動脈および脳血管疾患に付随する血栓症の事象の治療を含む、対象の P A I - 1 関連障害の予防、阻害および／または改善を含む治療に用いることができる。本発明の方法を用いて、式 1 ～ 4 で示されるものを含む置換ピロール-インドールを、P A I - 1 活性または発現の増加に付随する疾患、例えば糖尿病または心血管疾患を患っている疑いのある対象に、かかる疾患を治療するためにどのように投与するかは、医師には明らかだろう。

【 0 0 5 6 】

一の具体例において、置換ピロルーインドールは、限定するものではないが、動脈硬化性プラークの形成、静脈および動脈血栓症、心筋虚血、心房性細動、深部静脈血栓症、凝固症候群、肺血栓症、脳血栓症、手術の血栓塞栓性合併症（例えば、関節または股関節置換術）および末梢動脈閉塞を含む、血栓および血栓前状態に関与する疾患を治療するために対象に投与される。

【 0 0 5 7 】

性ショックおよび血管損傷を含む炎症性疾患を含む。

【0058】

また、本発明の化合物は、限定するものではないが、血栓溶解剤、線維素溶解剤および抗凝固剤を含む第2の治療剤と組み合わせて、または他の治療剤、例えばプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて投与することができ、HIV-1感染患者の線維素溶解障害および高凝固性に由来する疾患の治療用の高活性抗レトロウイルス治療（HAART）を含む。ある具体例において、本発明の化合物は、限定するものではないが、血管手術、血管移植およびステント開通術、臓器、組織および細胞植込みおよび移植を含む、血管開通の維持に関する方法または手段と組み合わせて、および／またはそれに続いて投与することができる。また、本発明の化合物は、透析に用いる血液および血液産物、液状での血液貯蓄、特に生体外血小板凝集の処理に用いることができる。また、本発明の化合物は、ホルモン補充剤として、あるいは炎症マーカーまたはC-活性蛋白質を減少させるために対象に投与することができる。化合物は、凝固恒常性の改善、内皮機能の改善のため、あるいは創傷治癒への局所適用、例えば傷の予防として投与することができる。本発明の化合物は、心筋再血管形成法を受ける危険性を軽減するために対象に投与することができる。また、本発明の化合物は、病院内でその線維素溶解能を測定するために血液化学の分析の間にヒト血漿に加えることができる。ある具体例において、本発明の化合物は、転移性癌の同定用のイメージング剤として用いることができる。

10

【0059】

C. 置換ピロロールインドールの合成

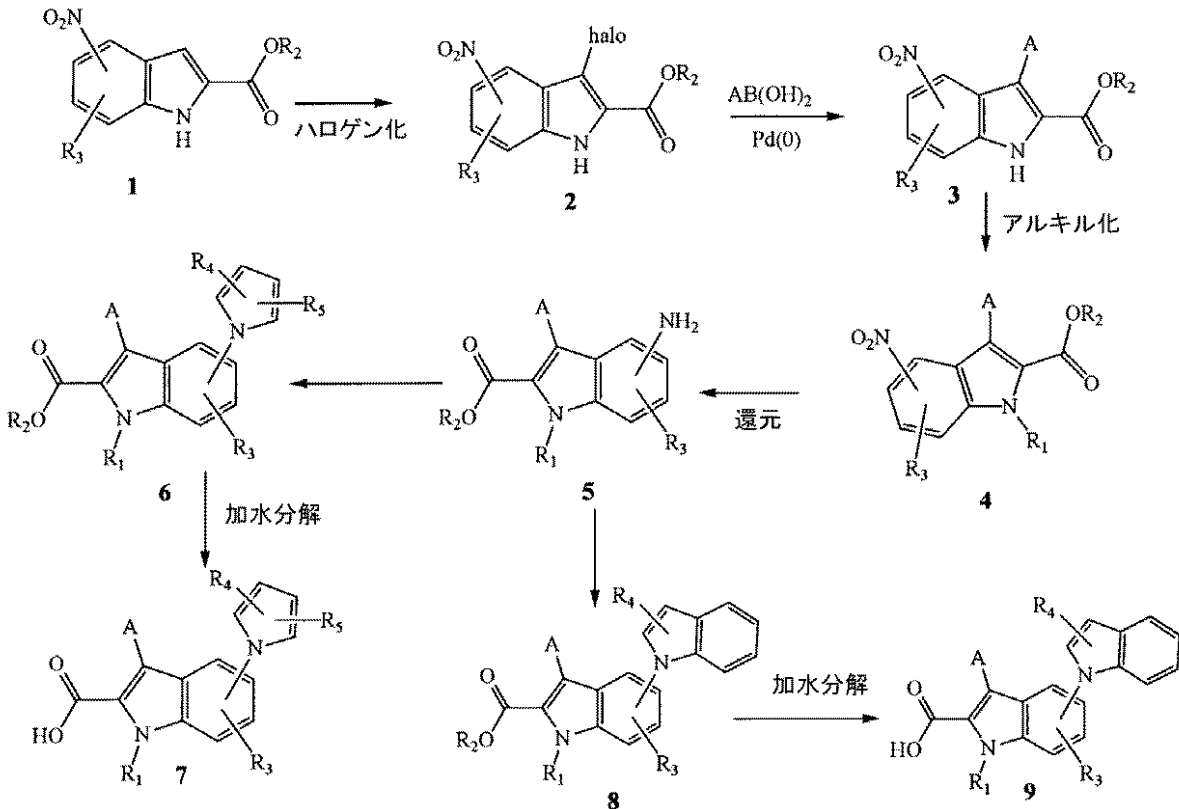
本発明の化合物は、容易に入手できる試薬および出発物質を利用する慣用的な合成方法を用いて、有機合成の分野の当業者により調製することができる。本発明の代表的な化合物は、下記合成スキームを用いて調製することができる。当業者は、これら種々の工程段階の使用法を知っており、これら自体も当該分野でよく知られている。R₁ ~ R₅、X、Ar（アリール）AおよびAaは、上記した群から選択される。

20

【0060】

【化6】

スキーム 1



30

40

【0061】

置換インドール 1 を、最初に、インドール C-3 位において、四塩化炭素、クロロホル

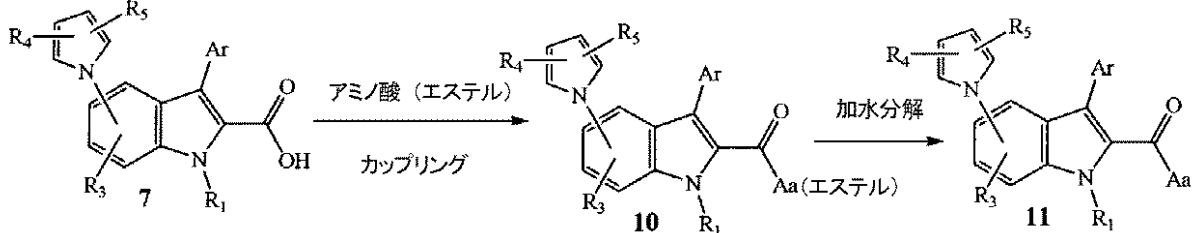
50

ム、ジメチルホルムアミド（DMF）またはN-メチルピロリジノン（NMP）のような溶媒中、公知のハロゲン化剤、例えば塩素、臭素、N-クロロスクシニミド、N-ブロモスクシニミド等を用いて、30℃でハロゲン化した。化合物2のハロは、塩素、臭素またはヨウ素である。C3-A基は、スズキカップリング反応により、ボロン酸を用いて、塩基、好ましくは Na_2CO_3 、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の存在下、不活性溶媒、例えばトルエン中、80～100℃で挿入することができる。1H-インドール中間体3は、アルキル、ベンジル、フェネチルまたはナフチルメチルヨウダイド、ブロマイド、クロライドまたはトリフレートで、塩基、例えば K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 KOH または NaH の存在下、不活性溶媒、例えばTHF、ジオキサン、ピリジン、DMF、NMPまたはDMSOの存在下、-40～100℃でアルキル化することができる。得られたニトロ中間体4は、ヒドラジンおよびエタノールの混合物中のRaney（登録商標）ニッケルで、0～40℃にて処理してアミン5に還元することができる。共沸水分除去用のDean-Starkトラップを用いて、5-アミノインドール5を過剰の1,4-ジカルボニル化合物、例えばアセトニルアセトンと縮合させて、ピロリルインドール6（Paal-Knorr合成）を得る。1-置換ピロールの合成に適用することができるPaal-Knorr合成の変法は、アミノインドール5を大過剰環状アセタール2,5-ジメトキシテトラヒドロフランと反応させることである。ピロール6に加えて、ビス-インドール誘導体8も、また、副生成物として単離することができる。最終酸7または9を、対応するエステル6または8の塩基性加水分解により得る（スキーム1）。この反応に加えて、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を塩基として用いることができ、水または水とメタノール、エタノール、ジオキサン等の混合物を溶媒として用いることができる。最終生成物を、再結晶、トリチュレーション、分取薄層クロマトグラフィー、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーにより精製することができる。中間体の精製は、同様の方法で行うことができる。酸または塩基、例えば塩化水素ガスまたは塩酸を添加することにより塩を調製してもよい。

【0062】

【化7】

スキーム2



【0063】

酸7およびアミノ酸およびそのエステル由来のモノペプチドは、例えば下記合成スキーム（スキーム2）に記載のように調製することができる。カルボン酸7を、アミノ酸（エステル）のアミン窒素にカップリングさせる（ここに、アミノ酸（エステル）は、アミノ酸のカルボン酸機能性を意味し、エステルとして保護した）。このアミド結合形成法において、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジインダゾール、6-クロロ-2,4-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン等をカップリング剤として用いることができ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を塩基として用いることができる。この時、溶媒として、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等を用いる。スキーム1に記載したようなエステル加水分解により、所望の生成物11を得る（ここに、A、R₁、R₃、R₄、およびR₅は上記と同意義であり（スキーム2）、Aaはアミノ酸である）。好ましいアミノ酸は、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、グリシン、セリン、スレオニン、システイン

、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、ヒスチジン、 β -アラニン、シクロプロパンアミノ酸（例えば、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、アローコロナミン酸および2, 3-メタノホモセリン）、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸、イソニペコチン酸、2-アゼチジンカルボン酸およびそのエステルを含む。

【0064】

D. 医薬組成物としての置換ピロール-インドール

本発明は、医薬としての置換ピロール-インドールを提供する。好ましい具体例において、置換ピロール-インドールは、PAI-1活性の増加に関連する疾患を、例えば対象のPAI-1活性を阻害することにより治療するための医薬として処方する。

10

【0065】

一般的には、置換ピロール-インドールは、経口、バツカル、局所、全身（例えば、経皮、経鼻または坐剤により）または非経口（例えば、筋肉内、皮下または静脈内注射）を含む、治療剤を投与するのに当該分野で公知の方法により、医薬組成物として投与することができる。組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固体、粉末、持続放出性処方、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エリキシル、エアロゾルまたは他のいずれかの適当な組成物の形態であり得；少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と組み合わせた少なくとも1種の本発明の化合物を含む。適当な賦形剤は、当業者によく知られており、これら賦形剤および組成物を処方する方法は、例えば、標準的な参考文献Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985に見ることができる。特に注射溶液用の、適当な液体担体は、水、生理食塩水、水性デキストロース溶液およびグリコールを含む。本発明のいくつかの具体例において、本発明を実行するのに用いるのに適した置換ピロール-インドールは、単一または少なくとも1種の本発明の化合物と組み合わせて投与することができる。また、本発明を実行するのに用いるのに適した置換ピロール-インドールは、少なくとも1種のその疾患の治療用の他の慣用的な治療剤と一緒に投与することができる。

20

【0066】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した置換ピロール-インドールを含有する。かかる賦形剤は、懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムおよび分散剤または湿潤剤、例えば天然のリン脂質（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート）またはエチレンオキシドと、脂肪酸および無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート）を含みうる。また、水性懸濁液は、1種以上の保存剤、例えばエチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1種以上の着色剤、1種以上のフレーバー剤および1種以上の甘味剤、例えばシュクロース、アスパルテムまたはサッカリンを含有しうる。処方浸透圧を調節することができる。

30

40

【0067】

油性懸濁液は、置換ピロール-インドールを、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油中に、または鉱油、例えば液体パラフィン中；あるいはその混合物中に懸濁することにより処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤、ハードパラフィンまたはセチルアルコールを含有しうる。甘味剤を口当たりのより経口製剤を提供するために添加することができ、例えばグリセロール、ソルビトールまたはシュクロースを含む。これらの処方は、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸を添加することにより保存することができる。注射可能油性ビヒクルの例としては、Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997を参照のこと。また、本発明の医薬処方、水中油型エマルジョンの

50

形態であってもよい。油相は、上記した植物油または鉱油あるいはその混合物でありうる。適当な、天然のガム、例えばアカシアガムおよびトラガカントガム、天然のリン脂質、例えば大豆レシチン、脂肪酸および無水ヘキシトール由来のエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレアートおよびその部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートを含む。また、エマルジョンは、シロップおよびエリキシルの処方として甘味剤およびフレーバー剤を含有することができる。また、かかる処方は、粘滑剤、保存剤または着色剤と含有することができる。

【0068】

選択した化合物は、単独で、または他の適当な成分と組み合わせて、吸入により投与するためのエアロゾル処方に製造することができる（すなわち、これらは「噴霧する」ことができる）。エアロゾル処方は、加圧可能推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等の中に置くことができる。

【0069】

局所投与、例えば関節内（関節内）、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内および皮下経路による投与に適した処方は、酸化防止剤、バッファー、静菌剤および意図する患者の血液との処方等張性を与える溶質を含有する水性および非水性、等張滅菌注射溶液、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤および保存剤を含有する水性および非水性滅菌懸濁液を含む。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒は、水およびリンガー溶液、等張性塩化ナトリウムを含む。加えて、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に用いることができる。この目的に関して、合成モノまたはジグリセライドを含むいずれの無菌不揮発性油を用いることができる。加えて、脂肪酸、例えばオレイン酸は、注射可能製剤に用いることができる。これらの溶液は滅菌されており、一般的に望ましくない物質を含まない。化合物が十分に可溶性である場合、これらは、適当な有機溶媒、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールを用いてまたは用いずに、例えば通常の生理食塩水に直接溶解することができる。微粉化化合物の分散液は、水性スターチまたはナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液中、または適当な油、例えばラッカセイ油中に構成することができる。これらの処方は、慣用的な、よく知られた滅菌法により滅菌することができる。処方は、例えばpH調節のような物理的条件に近づけるために必要である場合、医薬上許容される補助物質、および緩衝化剤、毒性調節剤、例えば酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム等を含みうる。これらの処方中の置換ピロルーインドールの濃度は広範囲であり得、主に液体の容量、粘度、重量などに基づいて、選択した投与経路および患者のニーズに従って選択されるだろう。IV投与に関しては、処方は、滅菌注射可能製剤、例えば滅菌注射可能溶液または油性懸濁液であることができる。この懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って処方することができる。また、滅菌注射可能製剤は、非毒性非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオールの溶液でありうる。好ましい処方は、単位用量または複数回用量のシールしたコンテナ、例えばアンプルおよびバイアルで提供することができる。

注射溶液および懸濁液は、上記した滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0070】

本発明を実行するのに用いるのに適した置換ピロルーインドールは、経口で投与することができる。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物の型、剤形の大きさ、賦形剤の種類および他の当業者に公知の因子に応じて広範囲に変化しうる。一般的には、最終組成物は、例えば、0.000001重量%（%w）～10%w、好ましくは0.00001%w～1%wの置換ピロルーインドールを、残りの賦形剤と一緒に含む。

【0071】

経口投与用の医薬処方は、経口投与に適した投与量で、よく知られた医薬上許容される担体を用いて処方することができる。かかる担体は、医薬処方を、錠剤、丸薬、粉末、糖

10

20

30

40

50

錠、カプセル、液体、ロゼンジ、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液など患者が摂取するのに適した単位剤形に処方することを可能にする。経口投与に適した処方は、(a) 溶液、例えば希釈剤、例えば水、生理食塩水またはPEG 400中に懸濁した有効量のパックした核酸；(b) それぞれ、液体、固体、下流またはゼラチンとして予備計量した活性剤を含有する、カプセル、サッシェまたは錠剤；(c) 適当な液体中の懸濁液；および(d) 適当なエマルジョンから構成される。

【0072】

経口での使用に適した医薬製剤は、本発明の化合物を固体賦形剤と組み合わせ、所望により、得られた混合物をすりつぶし、顆粒混合物を処理し、ついで、所望により適当な付加的な化合物を添加して、錠剤または糖衣錠の核を得ることにより得ることができる。適当な固体賦形剤は、カルボヒドレートまたはプロテイン充填剤であり、限定するものではないが、ラクトース、シュクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖、コーン、小麦、コメ、ポテトまたは他の植物からのスターチ；セルロース、例えばメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはナトリウムカルボキシメチルセルロース；およびアラビアガムおよびトラガcantガムを含むガム；ならびに、蛋白質、例えばゼラチンおよびコラーゲンを含む。望ましい場合、崩壊剤または可溶化剤、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウムを加えることができる。錠剤形態は、1種以上のラクトース、シュクロース、マンニトール、ソルビトール、リン酸カルシウム、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、微結晶セルロース、ゼラチン、コロイド状シリカジオキシド、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸および他の賦形剤、着色剤、充填剤、結合剤、希釈剤、緩衝化剤、湿潤剤、保存剤、フレーバー剤、染料、崩壊剤、および医薬上適当する担体を含む。ロゼンジ形態は、フレーバー、例えばシュクロース中に活性成分を含むことができ、ならびに、トローチは、不活性塩基、例えば、付加的な活性成分、当該分野で公知の担体を含むゼラチンおよびグリセリンまたはシュクロースおよびアカシアエマルジョン、ゲル中に活性成分を含む。

【0073】

また、本発明の置換ピロルーインドールは、薬剤の直腸投与用の坐剤形態で投与することができる。これらの処方は、薬剤を常温で固体であるが腸での温度で液体であり、したがって、直腸で融解し薬剤が放出される、適当な非刺激賦形剤と混合することにより調製することができる。かかる物質は、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

また、本発明の化合物は、鼻腔内、眼球内、腔内および直腸内経路により投与することができ、坐剤、吸入、粉末およびエアロゾル処方（例えば、ステロイド吸入剤、 Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111, 1995を参照）を含む。

【0074】

本発明の置換ピロルーインドールは、塗布剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ジェル、ペイント、粉末およびエアロゾルとして処方され、経皮的に局所経路でデリバリーすることができる。

また、カプセル化物質も本発明の化合物と用いることができ、「組成物」なる用語は、他の担体を含むまたは含まずに、処方としてカプセル化物質と組み合わせた活性成分を含みうる。また、例えば本発明の化合物は、体内でゆっくりと放出されるマイクロスフェアとしてデリバリーすることができる。一の具体例において、マイクロスフェアは、皮下でゆっくりと放出される薬剤含有マイクロスフェアの皮内注射（例えば、Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995を参照）；生分解性かつ注射可能ゲル処方（例えば、Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995を参照）；または、経口投与用マイクロスフェア（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997を参照）として投与することができる。経皮および皮内投与は、両方とも、数週間または数ヶ月の間一定にデリバリーする。また、サッシェは、本発明の化合物、例えば抗アテローム硬化性医薬のデリバリーに

用いることができる。

【0075】

他の具体例において、本発明の化合物は、細胞膜と融合するまたはエンドサイトーシスされるリポソームを用いて、すなわち、エンドサイトーシスを生じる細胞の表面膜蛋白質受容体に結合する、リポソームに結合するリガンドまたはオリゴヌクレオチドに直接結合するリガンドを用いることによりデリバリーすることができる。リポソームを用いることにより、特に、リポソーム表面が、標的細胞に特異的なリガンドをキャリアーし、またはさもないければ優先的に特定の臓器に関連する場合、一は、インビボで標的細胞に化合物をデリバリーすることができる。（例えば、Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989を参照）。 10

【0076】

他の場合において、好ましい製剤は、例えば、1 mM～50 mMのヒスチジン、0.1%～2%のシュークロース、2%～7%のマニトールのいずれかまたはすべてをpH範囲4.5～5.5で含有しうる、使用前にバッファーと組み合わせてもよい凍結乾燥粉末でありうる。

本発明の医薬組成物は、所望により、さらなる置換ピロールインドール、少なくとも1種のPAI-1活性の増加に付随する疾患または症状の治療に有用な他の治療剤を含有することができる。

医薬組成物は、一般的に、滅菌、実質的に等張性および米国食品医薬品局の医薬品製造品質管理基準（Good Manufacturing Practice）（GMP）レギュレーションに完全に順守して処方される。 20

【0077】

E. 置換ピロールインドールの用量の決定

本発明は、PAI-1活性の増加に付随する疾患および症状を置換ピロールインドールを用いて治療する対象のPAI-1活性阻害方法を提供する。本発明の代表的な具体例において、PAI-1レベルおよび／または活性の増加に付随する疾患を有する対象を本発明の化合物で治療するだろう。

【0078】

治療目的に関して、本明細書の組成物または化合物は、長期間にわたる連続的デリバリー（例えば、連続的経皮、粘膜または静脈内デリバリー）により単一ボラス投与で、あるいは繰り返し投与プロトコル（例えば、毎時間、毎日または毎週の繰り返し投与プロトコルにより）で患者に投与することができる。本発明の医薬処方は、例えば、1日に1回以上、1週間に3回または毎週投与することができる。本発明の代表的な具体例において、本発明の医薬処方は、1日に1または2回経口投与される。 30

【0079】

これに関して、生物活性剤（複数でも可）の治療的に有用な投与は、PAI-1活性の増加に付随する1つ以上の兆候または検出可能な症状を緩和する、臨床的に有意な結果を与えるであろう長期治療計画での繰り返し投与を含みうる。これに関しての有効な投与量の決定は、典型的には、動物モデル研究に基づき、さらにヒト臨床試験で調べられ、対象の標的となる兆候または症状の発生または重症度を有意に減少させる有効な用量および投与プロトコルを決定することにより導かれる。これに関する適当なモデルは、例えば、マウス、ラット、ブタ、ネコ、非ヒト霊長類および他の当該分野で知られた許容される動物モデル対象を含む。別法として、有効な用量は、インビトロモデル（例えば、免疫学的および組織病理学的アッセイ）を用いて決定することができる。かかるモデルを用いる場合、通常の計算および調節だけが、典型的には、治療的に有効な量の生物活性剤（複数でも可）（例えば、所望の応答を引き出すのに、鼻腔内的に有効な、経皮的に有効な、静脈内的に有効なまたは筋肉内的に有効な量）を投与するのに適した濃度および用量を決定するのに必要である。他の具体例において、生物活性剤（複数でも可）の「有効量」または「治療的に有効な用量」は、治療または診断の目的のいずれにおいても、上記したような 40 50

疾患または症状に関連する 1 以上の選択された生物活性を単に阻害または増加させるだろう。

【0080】

生物活性剤の実際の投与量は、曝露の範囲および対象の特定の状態（例えば、対象の年齢、大きさ、健康、兆候の範囲、感受性因子など）、投与回数および経路、ならびに同時に投与される他の薬剤または治療などの因子に応じて変化するだろう。投与計画は、最適な予防または治療応答を得るために調節することができる。「治療的に有用な用量」は、本明細書において、それを投与したことに対する効果が生じる用量を意味する。より特別には、本発明の化合物の治療的に有効な用量は、好ましくは、P A I - 1 活性の増加に付随する疾患の兆候、合併症または理化学的な兆候を緩和する。正確な用量は、治療目的に依存し、公知の技術を用いて当業者により確認されるだろう（例えば、Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (Vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*; and Pickar, 1999, *Dosage Calculations* を参照）。また、治療的に有効な用量は、活性剤の毒性または有害な副作用を臨床的に治療的に有利な効果が上回るような量である。さらに、個々の対象に関しては、特定の投与計画を評価し、個々の必要性、および化合物を投与するか、または投与を監督する専門家の判断に応じて長期にわたり調節されるべきである。

【0081】

本発明の代表的な具体例において、化合物の単位剤形は、標準的な投与計画に関して調製される。このように、組成物は、医師の指示でより少用量に容易に分割することができる。例えば、単位剤形は、パックされた粉末、バイアルまたはアンプルに、好ましくはカプセルまたは錠剤形態に製造することができる。これら組成物の単位剤形に存在する活性化合物は、例えば、1 日に単回または複数回投与に関して、患者の必要性に応じて、約 1 グラム～約 15 グラム以上の量で存在しうる。約 1 グラムの 1 日の最小量で開始することにより、P A I - 1 の血中レベルおよび患者の兆候の緩和を分析して、投与量が多いか、または少ないかを決定することができる。本発明の化合物の効果的な投与は、例えば、約 0.1 mg / kg / 日～約 1,000 mg / kg / 日の経口投与である。好ましくは、投与量は、約 10 / mg / kg / 日～約 600 mg / kg / 日、より好ましくは約 25～約 200 mg / kg / 日、さらにより好ましくは約 50 mg / kg / 日～約 100 mg / kg / 日である。

【0082】

ある具体例において、本発明は、式 1～4 で示される化合物のプロドラッグに関する。「プロドラッグ」なる用語は、本明細書で用いられる場合、インビボで、代謝手段（例えば、加水分解により）式 1～4 で示される化合物に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグの種々の形態は当該分野で公知であり、例えば、Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). 「Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); および Higuchi および Stella (ed s.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975) に記載のものである。

【0083】

キット

置換ピロールインドールを含む医薬を適当な担体中に処方した後、適当な容器中に入れ、P A I - 1 関連障害、例えば、白血病の治療に関してラベル付けすることができる。加えて、P A I - 1 関連障害の治療に有用な少なくとも 1 つの他の治療剤を含む他の医薬を、同様に容器中に入れ、特定の疾患の治療に関してラベル付けすることができる。別法として、置換ピロールインドールおよび P A I - 1 関連障害の治療に有用な少なくとも 1 つの他の治療剤を含む単一の医薬を、適当な容器中に入れ、治療に関してラベル付けす

る。置換ピロール-インドールを含む医薬の投与および置換ピロール-インドールおよび P A I - 1 関連障害の治療に有用な少なくとも 1 つの他の治療剤を含む医薬の単一の医薬での投与に関して、かかるラベリングは、例えば、投与の量、頻度および方法に関する説明を含むだろう。同様に、容器で提供される複数の医薬の投与に関しては、かかるラベリングは、例えば、個々の医薬の投与の量、頻度および方法に関する説明を含むだろう。

【0084】

実施例

化合物 1 ~ 12 の合成を、それぞれ実施例 1 ~ 12 に記載する。

実施例 1 : 1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸の合成

工程 1 : THF (50 mL) 中のエチル 5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート (1.0 g、3.23 mmol) および臭化ベンジル (0.60 g、3.5 mmol) の溶液を、 Cs_2CO_3 (3.26 g、10 mmol) で処理し、16 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応を水を添加することによりクエンチし、ついで、水および EtOAc 間で分配した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、エチル 1-ベンジル-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートを淡黄色固体として得た (1.20 g、93%) : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.93 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 4.11 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.12 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 5H), 7.92 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J=9.2, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H) ; MS (EI) m/z 400.1 (MH^+) ; $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算値 : C, 71.99 ; H, 5.03 ; N, 7.00. 実測値 : C, 71.77 ; H, 5.14 ; N, 6.71.

【0085】

工程 2 : 大過剰の R a n e y (登録商標) ニッケルを、50 mL のエタノール中のエチル 1-ベンジル-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート (1.20 g、3 mmol) およびヒドラジン (1.5 mL、47.9 mmol) の攪拌溶液に部分的に加えた。室温にて 2 時間攪拌した後、触媒をセライト (登録商標) 521 のショートパッドで濾過することにより除去した。濾液を濃縮して、エチル 5-アミノ-1-ベンジル-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート (1.0 g、90%) を灰白色固体として得た : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 4.03 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.61 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.21-7.45 (m, 11H) ; MS (EI) m/z 371.2 (MH^+) .

【0086】

工程 3 : 酢酸中のエチル 5-アミノ-1-ベンジル-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート (0.74 g、2 mmol)、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン (0.40 g、3 mmol) の溶液を、90 °C で 3 時間加熱した。反応物を冷却し、濃縮した。ついで、残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5/1) により精製して、0.8 g (95%) のエチル 1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレートを灰白色固体として得た : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 4.11 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.30 (t, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H), 7.01 (t, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H), 7.10-7.50 (m, 13H) ; MS (ESI) m/z 421 (MH^+) ; HRMS $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ として計算値 : 421.1917 ; 実測値 (ESI^+) : 421.1903 ; $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ として計算値 : C, 79.98 ; H, 5.75 ; N, 6.66. 実測値 : C, 80.03 ; H, 5.67 ; N, 6.49.

【0087】

工程4：20 mLの2：1：1のTHF／MeOH／水中のエチル1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(0.80 g、1.9 mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.80 g、19.0 mmol)を加えた。反応物を室温で1日攪拌した。ほとんどの有機溶媒を除去し、反応混合物を、氷酢酸で酸性(pH 6)にし、固体を回収し、セミ-分取HPLC(カラム：Phenomenex C18 Luna 21.6 mm×60 mm、5 μm；溶媒A：水(0.1% TFAバッファー)；溶媒B：アセトニトリル(0.1% TFAバッファー)；溶媒勾配：時間0：0% B；10分：100% B；保持100% B 5分。流速：22.5 mL／分)により精製した。生成物をUV吸収に基づいて回収し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た(0.70 g、94%)：¹H NMR(DMSO-d₆ + CDCl₃) δ 5.88 (s, 2H), 6.23 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.10-7.50 (m, 13H)；MS(ESI) m/z 393 (MH⁺)；MS(ESI) m/z 391 ([M-H]⁻)；HRMS C₂₆H₂₁N₂O₂として計算値：393.1604；実測値(ESI⁺)：393.1590；C₂₆H₂₀N₂O₂として計算値：C, 79.57；H, 5.14；N, 7.14。実測値：C, 79.25；H, 5.04；N, 7.12。

【0088】

実施例2：N-{[1-メチル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-フェニルアラニンの合成

工程1：DMF(25 mL)中のエチル5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート(1.0 g、3.23 mmol)およびヨウドメタン(2.5 mL、40.2 mmol)の溶液を、Cs₂CO₃(3.26 g、10 mmol)で処理し、16時間攪拌した。反応を水を添加することによりクエンチし、固体を回収し、乾燥して、エチル1-メチル-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート(I13064-48)を淡黄色固体として得た(1.1 g、100%)：¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40-7.55 (m, 5H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H)；MS(EI) m/z 325.2 (MH⁺)。

【0089】

工程2：エチル1-メチル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレートを、実施例1工程2および工程3の方法に従って、1-メチル-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートから灰色固体として固体調製した：¹H NMR(CDCl₃) δ 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.31 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.30-7.51 (m, 8H)；MS(ESI) m/z 345 (MH⁺)；HRMS C₂₂H₂₁N₂O₂として計算値：345.1604；実測値(ESI⁺)：345.1590；C₂₂H₂₀N₂O₂・0.3 H₂Oとして計算値：C, 75.54；H, 5.94；N, 8.01。実測値：C, 75.35；H, 5.77；N, 7.69。

【0090】

工程3：1-メチル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸(I13064-66-1)を、実施例1工程4の方法に従って白色固体として調製した：¹H NMR(DMSO-d₆ + CDCl₃) δ 4.10 (s, 3H), 6.24 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.30-7.60 (m, 8H)；MS(ESI) m/z 317 (MH⁺)；C₂₀H₁₆N₂O₂・0.1 H₂Oとして計算値：C, 75.50；H, 5.13；N, 8.81。実測値：C, 75.32；H, 5.05；N, 8.81。

【0091】

10

20

30

40

50

工程4：1-メチル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸(0.28g、0.9mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.29g、1.2mmol)およびL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(0.34g、1.5mmol)の混合物を、CH₂Cl₂(15mL)中で攪拌した。N-メチルモルホリン(0.50g、5mmol)を加え、混合物を室温にて3時間攪拌した。ついで、混合物を0.05NのHClおよび水で洗浄した。得られた溶液をMgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣を20mLの2:1:1のTHF/MeOH/水中に溶解し、水酸化リチウム-水和物(0.30g、7.1mmol)を加えた。反応物を室温で1日攪拌した。ほとんどの有機溶媒を除去し、反応混合物を、氷酢酸で酸性(pH6)にし、固体を回収し、セミア分取HPLC(カラム：Phenomenex C18 Luna 21.6mm×60mm、5μM; 溶媒A：水(0.1% TFAバッファー); 溶媒B：アセトニトリル(0.1% TFAバッファー); 溶媒勾配：時間0:0%B; 10分:100%B; 保持100%B 5分. 流速: 22.5mL/分)により精製した。生成物をUV吸収に基づいて回収し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た(0.25g、60%)：¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.91(dd, J=13.9, 3.0Hz, 1H), 3.19(dd, J=13.9, 4.0Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 4.65-4.75(m, 1H), 6.22(t, J=2.2Hz, 2H), 7.20-7.50(m, 13H), 7.60-7.68(m, 2H), 8.98(d, J=8.1Hz, 1H), 12.94(b r s, 1H); MS(ESI) m/z 464(MH⁺); MS(ESI) m/z 462([M-H]⁻); HRMS C₂₉H₂₆N₃O₃として計算値: 464.1975; 実測値(ESI⁺): 464.1959; C₂₉H₂₅N₃O₃として計算値: C, 75.14; H, 5.44; N, 9.07. 実測値: C, 74.72; H, 5.30; N, 8.93。

【0092】

実施例3：N-{[1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-フェニルアラニンの合成

1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸およびL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩から、実施例2工程4の方法に従って、標題化合物を灰白色固体として調製した：¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.90(dd, J=13.8, 10.7Hz, 1H), 3.17(dd, J=13.8, 4.3Hz, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 5.23(d, J=16.2Hz, 1H), 5.53(d, J=16.2Hz, 1H), 6.21(t, J=3.9Hz, 2H), 7.10-7.50(m, 18H), 7.57(d, J=9.8Hz, 1H), 7.64(d, J=1.9Hz, 1H), 9.09(d, J=8.0Hz, 1H), 12.93(b r s, 1H); MS(ESI) m/z 540(MH⁺); MS(ESI) m/z 538([M-H]⁻); HRMS C₃₅H₃₀N₃O₃として計算値: 540.2288; 実測値(ESI⁺): 540.2277; C₃₅H₂₉N₃O₃・0.4H₂Oとして計算値: C, 76.88; H, 5.49; N, 7.68. 実測値: C, 76.68; H, 5.24; N, 7.87。

【0093】

実施例4：N-{[1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-ロイシンの合成

1-ベンジル-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸およびL-ロイシンエチルエステル塩酸塩から、実施例2工程4の方法に従って、標題化合物を白色固体として調製した：¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.76(d, J=6.5Hz, 3H), 0.77(d, J=6.5Hz, 3H), 1.20-1.40(m, 1H), 1.40-1.50(m, 1H), 1.50-1.60(m, 1H), 4.28-4.40(m, 1H), 5.55(d, J=16.1Hz, 1H), 5.61(d, J=16.2Hz, 1H), 6.21(t, J=2.0Hz, 2H), 7.20-7.50(m, 12H), 7.55-7.65(m, 3H), 8.89(d, 50

$J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 12.64 (b r s, 1H); MS (ESI) m/z 506 (MH^+); MS (ESI) m/z 504 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); HRMS $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ として計算値: 506.2444; 実測値 (ESI $^+$): 506.2429; $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算値: C, 75.35; H, 6.22; N, 8.23. 実測値: C, 75.42; H, 5.86; N, 7.98。

【0094】

実施例 5: 1-ベンジル-5-(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸の合成

工程 1: エチル 5-アミノ-1-ベンジル-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート (0.93 g、2.5 mmol)、アセトニルアセトン (2.5 mL、21.3 mmol) およびトルエン (25 mL) の混合物を、Dean-Stark トラップを用いて窒素雰囲気下で 6 時間加熱還流した。反応物を冷却し、濃縮した。ついで、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4/1) により精製して、1.0 g (89%) のエチル 1-ベンジル-5-(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートを白色固体として得た: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 2.00 (s, 6H), 4.15 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.10–7.51 (m, 13H); MS (ESI) m/z (MH^+) 449; $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として計算値: C, 79.53; H, 6.34; N, 6.18. 実測値: C, 79.67; H, 6.40; N, 5.91

。エチル 1-ベンジル-5-(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートから、実施例 1 工程 4 の方法に従って、標題化合物を灰白色固体として調製した: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.90 (s, 6H), 5.75 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.15–7.51 (m, 12H), 7.74 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 12.6 (b r s, 1H); MS (ESI) m/z 421 (MH^+); MS (ESI) m/z 419 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); HRMS $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ として計算値: 421.1917; 実測値 (ESI $^+$): 421.1907; $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として計算値: C, 78.63; H, 5.84; N, 6.55. 実測値: C, 78.45; H, 5.60; N, 6.75

【0095】

実施例 6: N-{[1-ベンジル-5-(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フェニル-1H-インドール-2-イル]カルボニル}-L-ロイシンの合成
1-ベンジル-5-(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸および L-ロイシンエチルエステル塩酸塩から、実施例 2 工程 4 の方法に従って、標題化合物を灰白色固体として得た: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.77 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H), 0.78 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.25–1.40 (m, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.50–1.60 (m, 1H), 1.90 (s, 6H), 4.30–4.40 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.63 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.76 (s, 2H), 7.05–7.65 (m, 13H), 8.95 (d, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 1H), 12.35 (b r s, 1H); MS (ESI) m/z 534 (MH^+); MS (ESI) m/z 532 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); HRMS $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ として計算値: 534.2757; 実測値 (ESI $^+$): 534.2745; $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.65\text{H}_2\text{O}$ として計算値: C, 74.88; H, 6.71; N, 7.70. 実測値: C, 74.55; H, 6.31; N, 7.68。

【0096】

実施例 7: 1-(1, 1'-ビフェニル-4-イルメチル)-3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸の合成

10

20

30

40

50

工程1：エチル1-（1，1'-ビフェニル-4-イルメチル）-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートを、エチル5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートおよび4-ブロモメチルビフェニルから、実施例1工程1の方法に従って、淡黄色固体として得た：¹H NMR（DMSO-d₆）δ 0.95（t，J=7.0 Hz，3H），4.13（q，J=7.0 Hz，2H），5.96（s，2H），7.30-7.32（m，14H），7.62（d，J=2.3 Hz，1H），8.25（d，J=2.8 Hz，1H），8.36（s，1H）；MS（ESI）m/z 477（MH⁺）；HRMS C₃₀H₂₅N₂O₄として計算値：477.1815；実測値（ESI⁺）：477.1806；C₃₀H₂₄N₂O₄として計算値：C，75.62；H，5.08；N，5.88. 実測値：C，75.25；H，5.18；N，5.47。 10

【0097】

工程2：エチル5-アミノ-1-（1，1'-ビフェニル-4-イルメチル）-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートを、エチル1-（1，1'-ビフェニル-4-イルメチル）-5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートから、実施例1工程2の方法に従って、淡黄色固体として得た：¹H NMR（CDCl₃）δ 0.96（t，J=7.0 Hz，3H），4.12（q，J=7.0 Hz，2H），5.79（s，2H），6.75-6.85（m，2H），7.15-7.60（m，17H）；MS（ESI）m/z 447（MH⁺）。 20

【0098】

工程3：エチル5-アミノ-1-（1，1'-ビフェニル-4-イルメチル）-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートから、実施例1工程3および工程4の方法に従って、標題化合物を灰白色固体として調製した：¹H NMR（CDCl₃）δ 5.89（s，2H），6.30（t，J=2.1 Hz，2H），7.01（t，J=2.1 Hz，2H），7.10-7.50（m，17H）；MS（ESI）m/z 467（[M-H]⁻）；HRMS C₃₂H₂₅N₂O₂として計算値：469.1917；実測値（ESI⁺）：469.1904；C₃₂H₂₄N₂O₂として計算値：C，82.03；H，5.16；N，5.98. 実測値：C，81.75；H，5.09；N，5.05。 30

【0099】

実施例8：1'-（1，1'-ビフェニル-4-イルメチル）-3'-フェニル-1'H-1，5'-ビインドール-2'-カルボン酸の合成

実施例7工程3から、副生成物として標題化合物を灰色固体として単離した：¹H NMR（CDCl₃）δ 5.93（s，2H），6.62（d，J=3.1 Hz，1H），7.10-7.70（m，22H）；MS（ESI）m/z 519（MH⁺）；HRMS C₃₆H₂₇N₂O₂として計算値：519.2073；実測値（ESI⁺）：519.2065；C₃₆H₂₆N₂O₂・1.0H₂Oとして計算値：C，80.58；H，5.26；N，5.22. 実測値：C，80.38；H，4.97；N，5.53。 40

【0100】

実施例9：3-フェニル-5-（1H-ピロール-1-イル）-1H-インドール-2-カルボン酸の合成 40

工程1：エチル3-フェニル-5-（1H-ピロール-1-イル）-1H-インドール-2-カルボキシレートを、エチル5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレートから、実施例1工程2および工程3に従って、灰白色固体として調製した：¹H NMR（DMSO-d₆）δ 1.19（t，J=7.1 Hz，3H），4.24（q，J=7.1 Hz，2H），6.21（t，J=2.2 Hz，2H），7.22（t，J=2.2 Hz，2H），7.35-7.65（m，7H），12.05（s，1H）；MS（ESI）m/z 331（MH⁺）；MS（ESI）m/z 329（[M-H]⁻）；HRMS C₂₁H₁₉N₂O₂として計算値：331.1447；実測値（ESI⁺）：331.1434；C₂₁H₁₈N₂O₂として計算値：C，76.34；H， 50

5. 49 ; N, 8. 48. 実測値 : C, 76. 36 ; H, 5. 47 ; N, 8. 28.

【0101】

工程2 : エチル3-フェニル-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレートから、実施例1工程4の方法に従って、灰白色固体として標題化合物を調製した : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6. 21 (s, 2H), 7. 20 (s, 2H), 7. 20-7. 60 (m, 7H), 11. 92 (s, 1H), 13. 0 (br s, 1H) ; MS (ESI) m/z 303 (MH^+) ; MS (ESI) m/z 301 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) ; $\text{HRMS } \text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ として計算値 : 303. 1134 ; 実測値 (ESI^+) : 303. 1124 ; $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1. 3\text{H}_2\text{O}$ として計算値 : C, 70. 06 ; H, 5. 13 ; N, 8. 60. 実測値 : C, 70. 22 ; H, 5. 08 ; N, 8. 21. 10

【0102】

実施例10 : 1-ベンジル-3-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸の合成

工程1 : DMF (5 mL) 中のN-ブロモスクシニミド (0. 83 g、4. 7 mmol) の溶液を、DMF (5 mL) 中のエチル5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (1. 0 g、4. 27 mmol) の攪拌溶液に、0~5℃で滴下した。添加が完了した後、反応物を室温に加温し、さらに1. 5時間攪拌を続けた。乾燥した固体を再びDMF (10 mL) 中に溶解し、臭化ベンジル (0. 68 g、4. 0 mmol) および Cs_2CO_3 (6. 56 g、20 mmol) を連続して加えた。反応を一晩攪拌し、水で希釈した。生成物を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して、0. 99 g (57%) のエチル1-ベンジル-3-ブromo-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレートを灰白色固体として得た : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1. 28 (t, $J=7. 0\text{ Hz}$, 3H), 4. 35 (q, $J=7. 0\text{ Hz}$, 2H), 5. 90 (s, 2H), 7. 00-7. 10 (m, 2H), 7. 20-7. 35 (m, 3H), 7. 95 (d, $J=9. 3\text{ Hz}$, 1H), 8. 25 (dd, $J=9. 3, 2. 0\text{ Hz}$, 1H), 8. 48 (d, $J=2. 0\text{ Hz}$, 1H) ; MS (ESI) m/z 403/405 (MH^+)。 20

【0103】

工程2 : エタノール (5 mL) およびトルエン (5 mL) 中のエチル1-ベンジル-3-ブromo-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (0. 40 g、1 mmol)、4-tert-ブチルベンゼンボロン酸 (0. 36 g、2 mmol)、2 Mの炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 20 g、0. 17 mmol) の混合物を65℃に16時間加熱し、ついで冷却した。反応混合物を1 Nの塩酸で希釈し、ついで、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。5~25%の酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、0. 41 g (90%) のエチル1-ベンジル-3-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレートを淡黄色固体として得た : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0. 92 (t, $J=7. 0\text{ Hz}$, 3H), 1. 36 (s, 9H), 4. 10 (q, $J=7. 0\text{ Hz}$, 2H), 5. 89 (s, 2H), 7. 09 (d, $J=8. 4\text{ Hz}$, 2H), 7. 22-7. 45 (m, 3H), 7. 95 (d, $J=7. 6\text{ Hz}$, 2H), 7. 54 (d, $J=8. 5\text{ Hz}$, 2H), 7. 91 (d, $J=11. 2\text{ Hz}$, 1H), 8. 22 (dd, $J=11. 2, 2. 1\text{ Hz}$, 1H), 8. 37 (d, $J=2. 1\text{ Hz}$, 1H) ; MS (ESI) m/z 457 (MH^+) ; $\text{HRMS } \text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算値 : 457. 2128 ; 実測値 (ESI^+) : 457. 2114 ; $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算値 : C, 73. 66 ; H, 6. 18 ; N, 6. 14. 実測値 : C, 73. 48 ; H, 6. 30 ; N, 5. 97. 30 40

【0104】

工程3 : エチル5-アミノ-1-ベンジル-3-(4-tert-ブチルフェニル)- 50

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

0, 9.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.0, 6.1$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.95–7.05 (m, 1H), 7.15–7.60 (m, 16H), 11.87 (s, 1H), 12.91 (brs, 1H); MS (ESI) m/z 450 (MH^+); MS (ESI) m/z 448 ($[M-H]^-$); HRMS $C_{28}H_{24}N_3O_3$ として計算値: 450.1818; 実測値 (ESI^+): 450.1809; $C_{28}H_{23}N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$ として計算値: C, 73.35; H, 5.28; N, 9.16. 実測値: C, 73.27; H, 4.94; N, 9.37.

【0109】

実施例 13: PAI-1 阻害に関する一次スクリーン

試験化合物を 10 mM の最終濃度で DMSO に溶解し、ついで、生理学的バッファーで 100X 希釈した。阻害アッセイを、140 nM の組み換えヒトプラスミノーゲンアクチベータ阻害剤-1 (PAI-1; Molecular Innovations, Royal Oak, MI) を含有する pH 6.6 のバッファー中の試験化合物 (1~100 μ M の最終濃度、最大 DMSO 濃度 0.2%) を添加することにより開始する。室温にて 1 時間インキュベーションした後、70 nM の組み換えヒト組織プラスミノーゲンアクチベータ (tPA) を加え、試験化合物、PAI-1 および tPA の混合物をさらに 30 分間インキュベートする。第 2 のインキュベーション後、Spectrozyme-tPA (American Diagnostica, Greenwich, CT) (tPA に対する発色基質) を加え、吸光度を、405 nm で 0 および 60 分に読み取る。相対的な PAI-1 阻害は、試験化合物および PAI-1 の存在下での残余 tPA 活性と等しい。対照処理は、(2:1) のモル比での tPA の PAI-1 による完全阻害および tPA 単独での試験化合物の影響の欠如を含む。

【0110】

実施例 14: PAI-1 の阻害の IC_{50} 測定アッセイ

このアッセイは、tPA および活性 PAI-1 の間の非-SDS 分離相互作用に基づく。アッセイプレートは、最初に、ヒト tPA (10 μ g/ml) でコートする。本発明の試験化合物を、10 mM で DMSO 中に溶解し、ついで、生理学的バッファー (pH 7.5) で希釈し、最終濃度 1~50 μ M にする。試験化合物を、ヒト PAI-1 (50 ng/ml) と 15 分間室温にてインキュベートする。tPA-コートプレートを 0.05% の Tween 20 および 0.1% の BSA の溶液で洗浄し、ついで、プレートを 3% の BSA 溶液で遮断する。ついで、置換ピロール-インドール/PAI-1 溶液のアリコート (30) を、tPA-コートプレートに加え、室温にて 1 時間インキュベートして、洗浄する。プレートに結合した活性 PAI-1 を、ヒト PAI-1 に対して 1:1000 の希釈度の 33B8 モノクローナル抗体のアリコートを加え、プレートを室温にて 1 時間インキュベートすることにより評価する (Molecular Innovations, Royal Oak, MI)。プレートを再び洗浄し、ヤギ抗-マウス IgG-アルカリホスファターゼコンジュゲートの溶液を、1:50,000 希釈度で、ヤギ血清に加えた。プレートを 30 分間室温にてインキュベートし、洗浄し、アルカリホスファターゼ基質を加える。このプレートを 45 分間室温にてインキュベートし、着色を OD_{405 nm} で測定する。種々の濃度の試験化合物での tPA に結合した活性 PAI-1 の定量を、 IC_{50} を測定するのに用いる。結果を、対数最適 (logarithmic best-fit) 方程式を用いて評価する。アッセイ感度は、0~100 ng (40) /ml からの標準的な曲線範囲から測定される 5 ng/ml のヒト PAI-1 である。

【0111】

本発明の化合物は、プラスミノーゲンアクチベータ阻害剤-1 を表 1 に記載のように阻害した。

【表 1】

表 1

実施例 化合物	I C ₅₀ μ M	1 0 μ Mでの阻害%	2 5 μ Mでの阻害%
1		1 2	6 9
2		4	6 1
3		1 5	5 2
4		1 8	9 0
5		2 3	8 3
6	1 2 . 9	7 6	7 9
7		5 6	9 0
8		6 0	7 9
9		1 9	4 7
1 0		4 9	9 0
1 1		6 6	9 9
1 2		3 9	5 1

10

【 0 1 1 2 】

前記の発明を、理解を明瞭にすることを目的として一例として詳細に記載したが、ある種の変更および修飾が開示により包含され、過度の実験なく、説明に限定されるものではない特許請求の範囲を実行することができることは当業者には明らかだろう。 20

上記したすべての刊行物および特許文献は、出典明示により本明細書に組み入れる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US2004/031395
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/04 C07D209/42 A61K31/404 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/125371 A1 (ELOKDAH HASSAN MAHMOUD ET AL) 3 July 2003 (2003-07-03) the whole document	1-25
A	WO 03/000649 A (WYETH) 3 January 2003 (2003-01-03) the whole document	1-25
A	WO 03/000684 A (WYETH) 3 January 2003 (2003-01-03) the whole document	1-25
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw 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
4 February 2005		21/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Grassl, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

PCT/US2004/031395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003125371 A1	03-07-2003	EP 1397130 A1	17-03-2004
		JP 2004534817 T	18-11-2004
		WO 03000253 A1	03-01-2003
WO 03000649 A	03-01-2003	BR 0210468 A	10-08-2004
		CA 2450174 A1	03-01-2003
		EP 1397341 A1	17-03-2004
		JP 2004536091 T	02-12-2004
		TW 591020 B	11-06-2004
		WO 03000649 A1	03-01-2003
		US 2003045560 A1	06-03-2003
WO 03000684 A	03-01-2003	BR 0210504 A	18-05-2004
		CA 2448798 A1	03-01-2003
		EP 1397356 A1	17-03-2004
		HU 0400233 A2	30-08-2004
		JP 2004534825 T	18-11-2004
		WO 03000684 A1	03-01-2003
		US 2003032626 A1	13-02-2003
		US 2004266733 A1	30-12-2004

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 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 フ・バイファ

アメリカ合衆国 1 9 4 0 3 ペンシルベニア州オーデュボン、コンドル・ドライブ 2 5 0 2 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC06 DD04 EE01
 4C086 AA01 BC13 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA36 ZA45 ZA54
 ZA59 ZA81 ZB26 ZC20 ZC35
 4C204 BB01 CB03 DB07 DB25 EB01 FB35 FB40