

(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2006-514640

(P2006-514640A)

(43) 公表日 平成18年5月11日(2006.5.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/08 (2006.01)	C O 7 D 209/08 C S P	4 C O 6 3
C07D 209/10 (2006.01)	C O 7 D 209/10	4 C O 8 6
C07D 409/06 (2006.01)	C O 7 D 409/06	4 C 2 0 4
A61K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A61P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

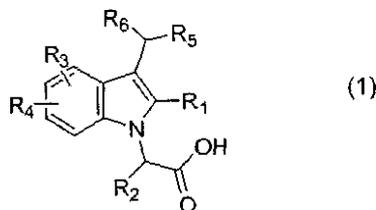
(21) 出願番号	特願2004-559409 (P2004-559409)	(71) 出願人	505088569 ワイス アメリカ合衆国、ニュージャージー州 O 7940-0874、マディソン、ファイ ブ・ギラルダ・ファームス
(86) (22) 出願日	平成15年12月9日 (2003.12.9)	(74) 代理人	100071010 弁理士 山崎 行造
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月4日 (2005.8.4)	(74) 代理人	100121762 弁理士 杉山 直人
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/038930	(74) 代理人	100126767 弁理士 白銀 博
(87) 国際公開番号	W02004/052853	(74) 代理人	100118647 弁理士 赤松 利昭
(87) 国際公開日	平成16年6月24日 (2004.6.24)	(74) 代理人	100138519 弁理士 奥谷 雅子
(31) 優先権主張番号	60/432, 330		
(32) 優先日	平成14年12月10日 (2002.12.10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プラスミノゲンアクティベーターのインヒビターとしての置換3-アルキル及び3-アリアルアルキル1H-インドール-1-イル酢酸誘導体

(57) 【要約】

式(1)の本発明の化合物は、置換3-アルキル及び3-アリアルアルキル-1H-インドール-1-イル酢酸誘導体である。該化合物は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、本明細書中で定義されるか、あるいは、これらの医薬品上許容される塩またはエステル形態であって、フィブリン溶解障害の治療に用いるプラスミノゲンアクティベーターインヒビター(PAI-1)の阻害剤として有用である。

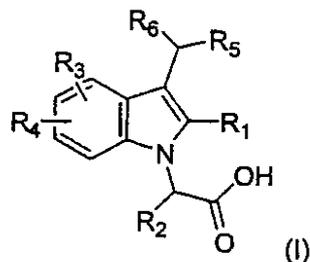


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下に示す式 (I) の化合物であって、

【化 1】



10

上の式において、

R₁は、アルキル及びシクロアルキル基が、ハロゲン、-CN、C₁-C₆アルコキシ、-OH、-NH₂、あるいは-NO₂によって任意で置換されることを特徴とする、水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、あるいは、C₁-C₃ペルフルオロアルキルであり、

R₂は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、フェニル、ベンジル、及びナフチル基の環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)OR₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂あるいは-NO₂から、独立して選択される1から3の基によって、任意に置換されることを特徴とする、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、チエニル、CH₂-チエニル、フラニル、CH₂-フラニル、オキサゾリル、フェニル、ベンジル、又はCH₂-ナフチルであり、

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-C₆シクロアルキル又は-CH₂-C₃-C₆シクロアルキルであり、

30

R₄は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、及びナフチル基が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-C(O)CH₃、-C(O)OR₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって、任意に置換されることを特徴とする、C₃-C₈アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、チエニル、CH₂-チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾル[b]フラン-2-イル、ベンゾル[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、あるいはナフチルであり、

R₅は、アルキル基及びシクロアルキル、ピリジニル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ナフチル、フルオレニル、及びフルオレンの環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)OR₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、-NO₂、又は、フェノキシ（該フェノキシ基は、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、又はC₁-C₃ペルフルオロアルキルから、独立して選択される1から3の基によってさらに置換されている）、から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする、C₁-C₈アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、ピリジニル、-CH₂-ピリジニル、チエニル、CH₂-チエニル、フラニル、CH₂-フラニル、オキサゾイル、CH₂-オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ

40

50

[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、ナフチル、CH₂-ナフチル、9H-フルオレン-1-イル、9H-フルオレン-4-イル、9H-フルオレン-9-イル、9-フルオレン-1-イル、9-フルオレン-2-イル、9-フルオレン-4-イル、又はCH₂-9H-フルオレン-9-イルであり、

R₆が、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、及びナフチル基の環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)R₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、ピリジル、チエニル、CH₂-チエニル、フラニル、CH₂-フラニル、オキサゾイル、CH₂-オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキシ-5-イル、CH₂-1-ナフチル、又はCH₂-2-ナフチルであり、

あるいは、R₅及びR₆が共に、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)OR₇、-C(O)NH₂、-OH、-NH₂、又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする、C₃-C₆シクロアルキル、3-インダン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、クロマン-4-イル、4H-クロメン-4-イル、チオクロマン-4-イル、9H-フルオレン-9-イル、9,10-ジヒドロアントラセン-9-イル、9H-キサン-9-イル、9H-チオキサン-9-イル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル、又は10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,b]シクロヘプテン-5-イルであり、そして、

R₇が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、又はベンジルである、化合物、

又は、上記化合物の医薬品上許容される、塩又はエステル形態の化合物。

【請求項2】

請求項1又は2の化合物であって、R₄が、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル及びナフチル基の環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂CH、-C(O)CH₃、-CO₂R₈、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されることことを特徴とする、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、又はナフチルである化合物、又は、上記化合物のその医薬品上許容される、塩又はエステル形態の化合物。

【請求項3】

請求項1又は2の化合物であって、R₄が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-CO₂R₈、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₃又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって任意に置換されている、フェニルであることを特徴とする化合物、又は、上記化合物のその医薬品上許容される、塩又はエステル形態の化合物。

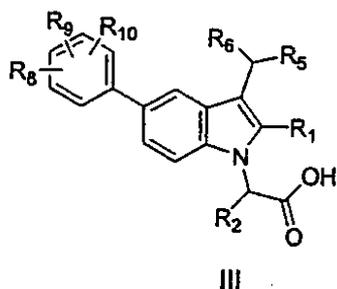
【請求項4】

R₃がハロゲンであることを特徴とする、請求項1から3のいずれか1請求項の化合物。

【請求項5】

式IIIを有する、請求項1から4のいずれか1請求項の化合物であって、

【化2】



10

上の式において、 R_8 、 R_9 、 R_{10} が、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルコキシ、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルコキシ、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ であることを特徴とする化合物、あるいは、上記化合物の医薬品上許容される、塩またはエステルである、化合物。

【請求項6】

請求項1から5のいずれか1請求項の化合物であって、 R_2 は、アルキル基及びシクロアルキル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ から独立して選択される1から3の基によって任意に置換されることを特徴とする、ハロゲン、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル又は $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキルである化合物、又は、それらの医薬品上許容される、塩又はエステル形態である化合物。

20

【請求項7】

請求項1から6のいずれか1請求項の化合物であって、 R_2 は、ハロゲンによって任意で置換される、水素又は C_1 - C_3 アルキルであることを特徴とする化合物、又は、医薬品上許容されるそれらの塩又はエステル形態である化合物。

【請求項8】

請求項1から7のいずれか1請求項の化合物であって、 R_1 が、水素又は C_1 - C_3 アルキルであることを特徴とする化合物、又は、医薬品上許容されるそれらの塩又はエステル形態である化合物。

30

【請求項9】

請求項1から8のいずれか1請求項の化合物であって、

R_5 は、アルキル基及びシクロアルキル、フェニル、及びベンジル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、又は、フェノキシ基が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、又は C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 CF_3 から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする、フェノキシから独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ナフチル、又は CH_2 -ナフチル、であり、

40

又は、 R_5 及び R_6 が共に、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 $-C_1-C_3$ アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする C_3 - C_6 シクロアルキル基である化合物、又は、上記化合物の医薬品上許容される塩又はエステル形態である化合物。

【請求項10】

50

請求項1から9のいずれか1請求項の化合物であって、

R_6 が、アルキル基及びシクロアルキル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 O - C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 $-S$ - C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されることを特徴とする、水素、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル又は $-CH_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキルである化合物、又は、上記化合物の医薬品上許容される塩又はエステル形態である化合物。

【請求項11】

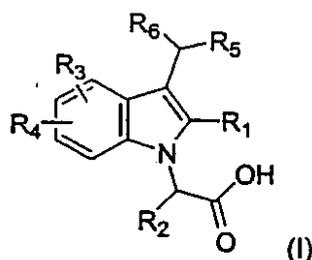
請求項1から10いずれか1請求項の化合物であって、 R_6 が、水素又は C_1 - C_6 アルキルであることを特徴とする化合物、又は、上記化合物の医薬品上許容される塩またはエステル形態である化合物。

10

【請求項12】

以下の式を有する請求項1の化合物であって、

【化3】



20

R_1 - R_3 及び R_5 - R_7 が、請求項1で定義され、そして、

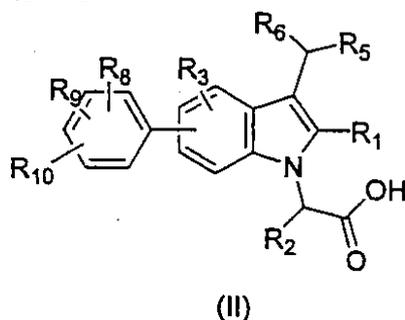
R_4 は、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、及びナフチル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 O - C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 $-S$ - C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されることを特徴とするチエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、又はナフチルである、化合物、又は、上記化合物の医薬品上許容される塩又はエステル形態である化合物。

30

【請求項13】

以下の式IIを有する、請求項1の化合物であって、

【化4】



40

式において、 R_1 は、アルキル及びシクロアルキル基が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ によって置換されることを特徴とする、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-CH_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキル又は C_1 - C_3 ペルフルオロアルキルであり、

R_2 は、アルキル基及び、シクロアルキル、の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 O - C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 $-S$ - C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2C$

50

H₃、-OH、-NH₂又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されることを特徴とする、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又は-CH₂-C₃-C₆シクロアルキルであり、

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-C₆シクロアルキル、又は、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキルであり、

R₅は、アルキル基及びシクロアルキル、フェニル、及びベンジル基の環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)OR₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、-NO₂、又は、フェノキシ(該フェノキシ基が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル又はC₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF₃から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されている)、から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されることを特徴とする、C₁-C₈アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ナフチル又は、CH₂-ナフチルであり、

R₆は、アルキル基及びシクロアルキル基の環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする、水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又は-CH₂-C₃-C₆シクロアルキルであり、

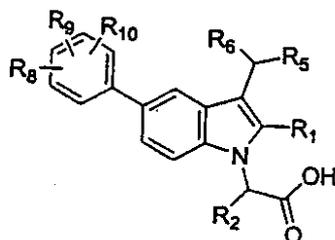
あるいは、R₅及びR₆が共に、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF₃、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-SCF₃、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする、C₃-C₆シクロアルキル基であり、

R₈、R₉、R₁₀は、それぞれ独立して、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF₃、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルコキシ、好ましくは、-OCF₃、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-SCF₃、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-C(O)CH₃、-C(O)OR₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は-NO₂である、化合物、又は、上記化合物の医薬品上許容される塩又はエステル形態である化合物。

【請求項14】

式IIIを有する請求項1の化合物であって、

【化5】



III

R₁は、ハロゲン、又は、C₁-C₆アルキルであり、

R₂は、ハロゲン、又は、任意でハロゲンによって置換されている、C₁-C₃アルキルであり、

R₅は、アルキル基及びシクロアルキル、フェニル、チエニル、及びベンジル基の環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF₃、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは-OCF₃、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは-SCF₃、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-S(O)CH₃、-OH、-NH₂又は-NO₂から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする、C₁-C₈アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、ベンジル、又はチエニルであり、

R₆は、水素、又は、C₁-C₆アルキル、

R₈、R₉、R₁₀は、それぞれ独立して、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF₃、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-OCF₃、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-SCF₃、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-C(O)CH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂又は-NOである化合物、

又は、上記化合物の医薬品上許容される塩又はエステル形態である化合物。

【請求項15】

請求項1の化合物が、

{5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-インドール-1-イル}-酢酸

{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インドール-1-イル}-酢酸

[3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[2,4-(ジクロロフェニル)フェニル]-1H-インドール-1-イル]-酢酸、

{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-1-イル}-酢酸

{5-(3-クロロフェニル)-3-[1-(2-チエニル)エチル]-1H-インドール-1-イル}-酢酸

[3-(1-フェニルエチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

[3-(1-チオフェニル-2-イル-エチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

[3-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

[3-(4-イソプロピル-ベンジル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-(1,3-ジメチル-ブチル)-インドール-1-イル]酢酸

[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-(1,3-フェニル-エチル)-インドール-1-イル]酢酸

[3-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

又は、医薬品上許容されるこれらの塩又はエステル形態である化合物。

【請求項16】

哺乳動物における、血栓症又はフィブリン溶解性障害の治療法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療を必要とする哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項17】

請求項1から15いずれか1請求項の化合物、及び、医薬品キャリアを含む、医薬品組成物。

【請求項18】

哺乳動物の血栓症または、フィブリン溶解性障害の治療法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療を必要とする哺乳動物に投与することをから成る方法。

【請求項19】

アテローム性動脈硬化プラークの形成、静脈及び動脈の血栓、心筋虚血、心房細動、深部静脈血栓症、凝固症候群、肺繊維症、脳血栓症、手術の血栓塞栓合併症、及び抹消動脈閉塞と関連する、血栓症またはフィブリン溶解性障害を治療する、請求項18の方法。

【請求項20】

10

20

30

40

50

哺乳動物における血栓症または、抹消動脈障害の治療法であって、治療を必要とする哺乳動物に、請求項1から15記載の化合物の医薬上有効量を投与することから成る方法。

【請求項21】

哺乳動物における心房性細動に関係する発作または最終的に心房性細動を引き起こす発作の治療法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15にいずれか1請求項の化合物を、治療を必要とする哺乳動物に、投与することから成る方法。

【請求項22】

哺乳動物における深部静脈血栓症の治療法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15いずれか1請求項の化合物を、治療を必要とする哺乳動物に、投与することから成る方法。

10

【請求項23】

哺乳動物における心筋虚血の治療法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療を必要とする哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項24】

哺乳動物における非インシュリン依存真性糖尿病由来の循環器疾患の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15いずれか1請求項の化合物を、治療に必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項25】

哺乳動物における動脈硬化性プラークの形成の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療に必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

20

【請求項26】

哺乳動物における慢性閉塞性肺疾患の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15いずれか1請求項の化合物を、治療に必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項27】

哺乳動物における腎繊維形成の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療に必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項28】

哺乳動物における多嚢胞卵巣の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療に必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

30

【請求項29】

哺乳動物におけるアルツハイマー病の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療に必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項30】

哺乳動物における癌の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から15のいずれか1請求項の化合物を、治療に必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【発明の詳細な説明】

【従来技術】

【0001】

本発明は、プラスミノゲンアクティベーター-1(PAI-1)のインヒビターとして作用し、深部静脈血栓症、及び、冠状動脈心臓障害、及び、肺繊維症等の、フィブリン溶解障害由来の症状を治療するための治療組成物としての、置換3-アルキル及び3-アリーラルアルキル1H-インドール-1-イル酢酸誘導体に関係する。

40

【0002】

背景技術

プラスミノゲンアクティベーター-1(PAI-1)は、プラスミノゲンプラスミンシステムにおいて、主要な調節因子である。PAI-1は、組織型プラスミノゲン活性因子(tpA)及びウロキナーゼ型プラスミノゲン活性因子(uPA)の主要な生理的抑制因子である。高いPAI-1のプラズマレベルは、動物実験(Krishnamurti、Blood、69、798(1987); Reil

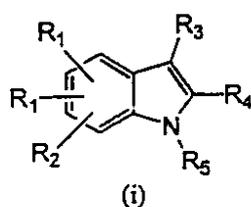
50

ly, Arteriosclerosis and Thrombosis, 11, 1276 (1991); Carmeliet, Journal of Clinical Investigation, 92, 2756 (1993))及び臨床試験(Rocha, Fibrinolysis, 8, 294, 1994; Aznar, Haemostasis 24, 243 (1994))により、血栓症と関係があると示唆されている。PAI-1活性の抗体中和法は、血栓溶解及びその波及効果を促進させる結果となる(Biemond, Circulation, 91, 1175 (1995); Levi, Circulation 85, 305, (1992))。高いPAI-1レベルは、女性の多嚢胞性卵巣症候群(Nordt, Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 85, 4, 1563 (2000))及びエストロゲンの減少による、骨粗鬆症(Daci, Journal of Bone and Mineral Research, 15, 8, 1510 (2000))にも関係する。従って、PAI-1を阻害する医薬品は、深在静脈血栓症、虚血性心疾患、肺線維症、アルツハイマー病、多嚢胞卵巣症候群などなどのフィブリン溶解障害から生じる症状を治療するのに有効である。 10

【0003】

炎症状態を回避することに有益なホスホリパーゼ酵素インヒビターとして、W099/43654とW099/43651は式(i)のインドール誘導体を開示する。

【化1】

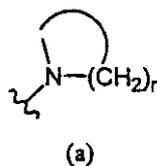
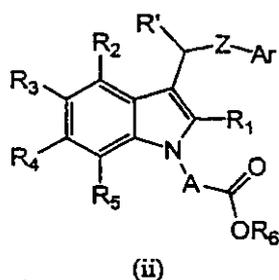


20

【0004】

W099/50268及びW000/32180は、糖尿病の合併症に有用で、血清中のグルコース及びトリグリセリドレベルを低くする式(ii)のインドールアルカン酸を、開示する。

【化2】



30

【0005】

上の式において、Aは、C₁-C₂アルキル又はハロゲンによって任意で置換された、C₁-C₄アルキレン基、

Zは、化学結合、O、S、C(O)NH、又はC₁-C₂アルキルで、任意で置換されたC₁-C₃アルキレン、

R₂、R₃、R₄及びR₅は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、C₁-C₆アルキル、OR、Sr、S(O)R、S(O)₂R、C(O)NR₂、フェニル、ヘテロアリール、フェノキシ、又は式(a)の基であり、 40

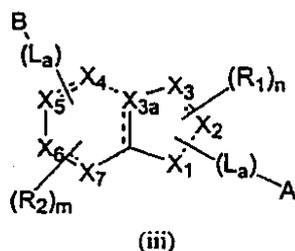
R₆は、H、C₁-C₆アルキル、フルオロ、又はトリフルオロメチルであり、

Arは、アリール又はヘテロアリールである。

【0006】

EP0655439は、は血小板凝集阻害体として式(iii)と対応する5,6-縮合環二環式基化合物と関連する。

【化3】



【0007】

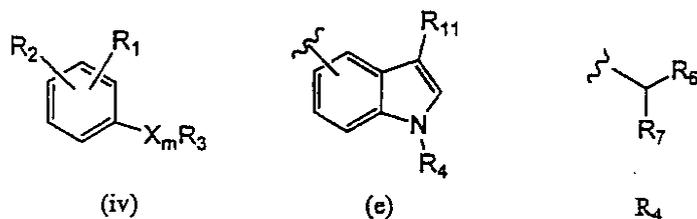
10

この特許は、結合基により、五員環に結合される酸性基「A」及び、六員環に結合される塩基性基「B」を有する、5,6-縮合二環式環状化合物について述べている。

【0008】

US5,612,360は、アンギオテンシンIIインヒビターとしての、式(iv)で表すテトラゾリフェニル-置換ヘテロ環を開示する、

【化4】



20

【0009】

式(iv)において、R₁は、-COOH、-S(O)₃H、-PO₃H₂、-C(O)NHSO₂R₆、又は5-テトラゾリルであり、

R₂は、H、-OH、-OAc、ハロゲン、C₁-C₄アルキル又はC₁-C₄アルコキシであり、

R₃は、置換ベンジミダゾール、インダゾール又はインドール(e)であり、

R₆は、(CH₂)_pR₁、CONH(1-4C アルキル)、CONH(1-4Cトリフルオロアルキル)であり、

R₇は、C₄-C₉アルキル、C₄-C₉トリフルオロアルキル、C₄-C₉アルケニル、又はC₄-C₉トリフルオロアルケニルであり、

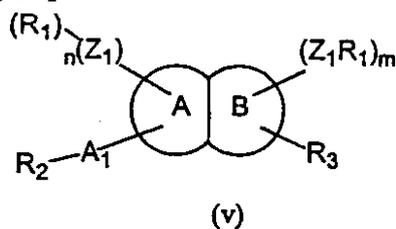
30

R₁₁は、水素、C₁-C₄アルキル、ハロゲン又は(CH₂)_nフェニルである。

【0010】

W09748697は、腫瘍壊死因子の抑制因子の投与により、症状を改善する処置に関する式(v)の、インドール、2、3-ジヒドロ-1H-インドール、及びベンジミダゾールを含む、置換アザピシクロ化合物に関するものである、

【化5】



40

【0011】

上の式において、

Aは五員アザ複素環式であり、

Bは六員アザ複素環式または、任意で置換されたベンゼン環であり、

Zは、化学結合、O、S、NHであり、

A₁は、化学結合、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、又はC₂-C₆アルキニルであり、

R₁は、水素、又は、OH又は1以上の八口で任意に置換されたC₁-C₄アルキルであり、そして

50

、
 R_2 は、ハロゲン、アルケニル、アルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフォニル、アリールアルキルチオ、アリールオキシ、アリールスルフィニル、アリールチオ、 $-CN$ 、アイクロアルケニル、シクロアルケノキシ、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-OH$ 、 $-SO_2NR_4$ 、 R_5 、 $-NR_4SO_4R_6$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)C(O)R_5$ 、 $-C(C=O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-O(C=O)NR_4R_5$ であり、 R_3 は、カルボキシアミド、アシル、置換アルケニル、置換アルキル、アシルアミノ、オキシイミノ、アルキニル、ケトメチル、アミノアルキル、スルホニルメチル、スルフィニルメチル、 CF_2OR 、アルキルアミノ、アルコキシ、アルキルスルフィニル、スルフィニル、アシルオキシ、スルホニル、 OCF_2R 、アゾ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはアミノオキサリル、である。

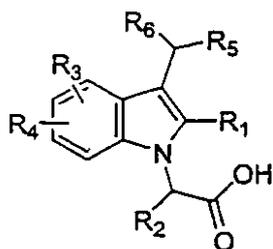
10

【0012】

発明の概要

本発明は以下の式 (I) の化合物に関する、

【化6】



(I)

20

【0013】

上の式において、 R_1 は、アルキル及びシクロアルキル基が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ によって任意で置換されていることを特徴とする、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、又は C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ であり、

30

R_2 は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンジル及びナフチル基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されることを特徴とする、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、 CH_2 -フラニル、オキサゾイル、 $-CH_2$ オキサゾイル、フェニル、ベンジル、又は CH_2 -ナフチルであり、

40

R_3 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル又は $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキルであり、

R_4 は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、及びナフチル基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ から選択される、1から3の基により任意で置換されていることを特徴とする、 C_3-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シク

50

ロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエニル-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、又はナフチルであり、

R_5 は、アルキル基及び、シクロアルキル、ピリジニル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ナフチル、フルオレニル及びフルオレニン基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{SCF}_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、フェノキシ(該フェノキシ基は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、又は C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{CF}_3$ から選択される1から3の基に任意で置換されている)、 $-\text{OCHF}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、ピリジニル、 $-\text{CH}_2$ -ピリジニル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、 CH_2 -フラニル、オキサゾイル、 CH_2 -オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエニル-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、ナフチル、 CH_2 -ナフチル、9H-フルオレン-1-イル、9H-フルオレン-4-イル、9H-フルオレン-9-イル、9-フルオレン-1-イル、9-フルオレン-2-イル、9-フルオレン-4-イル、又は、 CH_2 -9H-フルオレン-9-イルであり、

R_6 は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、及びナフチル基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{SCF}_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NO}_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されることを特徴とする、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、ピリジニル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、 CH_2 -フラニル、オキサゾイル、 CH_2 -オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエニル-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、 CH_2 -1-ナフチル又は CH_2 -2-ナフチルであり、

又は、 R_5 及び R_6 が、共に、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{SCF}_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は、 $-\text{NO}_2$ から選択される1から3の基によって置換されていることを特徴とする、 C_3-C_6 シクロアルキル、3-インダン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、クロマン-4-イル、4H-クロメン-4-イル、チオクロマン-4-イル、9H-フルオレン-9-イル、9,10-ジヒドロアントラセン-9-イル、9H-キサンテン-9-イル、9H-チオキサンテン-9-イル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプタン-5-イル、又は、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,b]シクロヘプテン-5-イルであり、そして、

R_7 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル又はベンジル、である、

又は、上記化合物の医薬上許容される塩又はエステル形態の化合物。

【0014】

発明の詳細な説明

本発明の好ましい化合物は、 R_1-R_3 及び R_5-R_7 は上で定義され、 R_4 は、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル及びナフチル基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは

10

20

30

40

50

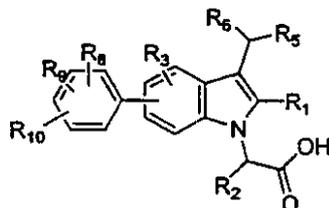
、 $-\text{SCF}_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキシ5-イル又はナフチルである化合物、

又は、医薬上許容されるそれらの塩又はエステル形態の化合物である。

【0015】

本発明のより好ましい化合物は、式(II)の化合物を含み、

【化7】



(II)

10

【0016】

上の式において、 R_1 は、アルキル及びシクロアルキル基が、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NO}_2$ によって任意で置換されていることを特徴とする、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキル又は C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ であり、

20

R_2 は、アルキル基及び、シクロアルキル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{SCF}_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする、水素、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、又は、 $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキルであり、

30

R_3 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_3 - C_6 シクロアルキル又は、 $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキルであり、

R_5 は、アルキル基及びシクロアルキル、フェニル、チエニル及びベンジル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{SCF}_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 又はフェノキシ(該フェノキシ基がハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル又は C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{CF}_3$ から選択される1から3の基によって任意で置換されている)、から選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、チエニル、ナフチル又は CH_2 -ナフチルであり、

40

R_6 は、アルキル基及びシクロアルキル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-\text{SCF}_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする水素、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル又は $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキルであり、

50

又は、 R_5 及び R_6 が、共に、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする C_3 - C_6 シクロアルキル基であり、

R_8 、 R_9 、 R_{10} が、それぞれ、独立して、水素、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ である、化合物、

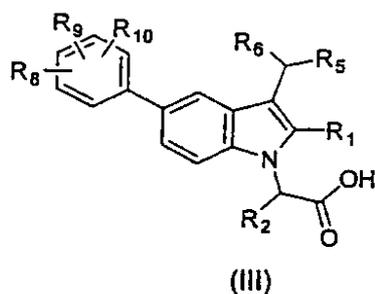
10

又は、上記化合物の医薬上許容される塩又はエステル形態の化合物である。

【0017】

さらに、本発明の好ましい化合物は、以下の式(III)を含み、

【化8】



20

【0018】

上の式において、 R_1 は、水素又は C_1 - C_6 アルキルであり、

R_2 は、任意で、ハロゲンにより置換されている、水素、又は C_1 - C_3 アルキルであり、

R_5 は、アルキル基及びシクロアルキル、フェニル、チエニル、及びベンジル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 $-C_1-C_3$ アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は、 $-NO_2$ から選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、又はチエニルであり、

30

R_6 は、任意でハロゲンにより置換されている、水素、又は、 C_1 - C_6 アルキルであり、

R_8 、 R_9 、 R_{10} は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は、 $-NO_2$ 、である化合物、

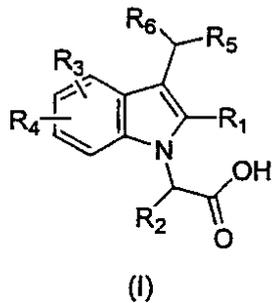
又は、上記化合物の医薬上許容される塩またはエステル形態の化合物である。

【0019】

40

さらに、本発明は、哺乳動物において、プラスミノゲンアクティベーターインヒビター(PAI-1)を阻害する方法に係る、該方法は、式(I)の化合物を必要に応じて、医薬上有効量を哺乳動物に投与することを含む。

【化9】



10

【0020】

上の式において、 R_1 は、アルキル及びアルコキシル基が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、あるいは $-NO_2$ によって任意で置換されることを特徴とする、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、あるいは、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-CF_3$ であり、

R_2 は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、フェニル、ベンジル、及びナフチル基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ あるいは $-NO_2$ から、選択される1から3の基によって、任意に置換されることを特徴とする、

20

水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、 CH_2 -フラニル、オキサゾリル、 CH_2 -オキサゾリル、フェニル、ベンジル、又は CH_2 -ナフチルであり、

R_3 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル又は $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキルであり、

30

R_4 は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、及びナフチル基が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-C(O)OH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ から独立して選択される1から3の基によって、任意に置換されることを特徴とする、 C_3-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンゾル[b]フラン-2-イル、ベンゾル[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、あるいはナフチルであり、

40

R_5 は、アルキル基及びシクロアルキル、ピリジニル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ナフチル、フルオレニル、及びフルオレン基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-CF_3$ 、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは $-OCF_3$ 、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、好ましくは、 $-SCF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、又は、フェノキシ（該フェノキシ基が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、又は C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-CF_3$ から、独立して選択される1から3の基によって置換されている）、から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、ピリジニ

50

ル、 $-\text{CH}_2$ -ピリジニル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、 CH_2 -フラニル、オキサゾイル、 CH_2 -オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエン-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル、ナフチル、 CH_2 -ナフチル、9H-フルオレン-1-イル、9H-フルオレン-4-イル、9H-フルオレン-9-イル、9-フルオレン-1-イル、9-フルオレン-2-イル、9-フルオレン-4-イル、又は CH_2 -9H-フルオレン-9-イルであり、

R_6 は、アルキル基及びシクロアルキル、チエニル、フラニル、オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、及びナフチル基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-C_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-C_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{SCF}_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NO}_2$ から独立して選択される1から3の基によって任意で置換されていることを特徴とする、水素、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、ピリジル、チエニル、 CH_2 -チエニル、フラニル、 CH_2 -フラニル、オキサゾイル、 $-\text{CH}_2$ オキサゾイル、フェニル、ベンジル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエニル-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキシ-5-イル、 CH_2 -1-ナフチル、又は CH_2 -2-ナフチルであり、

又は、 R_5 及び R_6 は、共に、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-C_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}-C_1$ - C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは $-\text{SCF}_3$ 、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、から独立して選択される1から3の基によって、任意で置換されていることを特徴とする、 C_3 - C_6 シクロアルキル、3-インデニル-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、クロマン-4-イル、4H-クロメン-4-イル、チオクロマン-4-イル、9H-フルオレン-9-イル、9,10-ジヒドロアントラセン-9-イル、9H-キサントレン-9-イル、9H-チオキサントレン-9-イル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル、又は、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,b]シクロヘプテン-5-イルであり、そして、

R_7 は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、又はベンジルである、

又は、上記化合物の医薬品上許容される塩又はエステル形態の化合物である。

【0021】

本発明の化合物の例は、

{5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-インドール-1-イル}-酢酸

{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インドール-1-イル}-酢酸

{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[2,4-(ジクロロフェニル)フェニル]-1H-インドール-1-イル}-酢酸、

{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-1-イル}-酢酸

{5-(3-クロロフェニル)-3-[1-(2-チエニル)エチル]-1H-インドール-1-イル}-酢酸

{3-(1-フェニルエチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル}酢酸

{3-(1-チオフェニル-2-イル-エチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル}酢酸

{3-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル}酢酸

{3-(4-イソプロピル-ベンジル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル}酢酸

{5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-(1,3-ジメチル-ブチル)-インドール-1-イル}酢酸

10

20

30

40

50

[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-(1,3-フェニル-エチル)-インドール-1-イル]酢酸

[3-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

又は、上記化合物の医薬品上許容されるこれらの塩又はエステル形態の化合物を含む。

【0022】

R₂及びR₆におけるアルキル基の置換は、アルキル鎖について可能であるハロゲン置換のいかなる程度をも含むことは、理解される。例えば、アルキル基のフッ素化又はペルフッ素化は、-CF₃、-CH₂F₃、-CF₂-CF₃、等を誘発する。

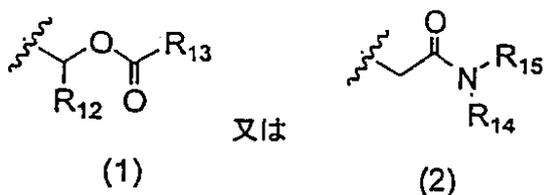
【0023】

ここにおける好ましい、塩形態は、ナトリウム塩及びカリウム塩を含むがこれらに限定されない。これらの化合物の他の有用な塩形態は、本発明の技術分野で知られている、製剤上容認されうる無機塩基あるいは有機塩基が含まれる。無機塩基を用いて、調製した塩形態は治療上許容されるナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸エステルまたは重炭酸塩を含む。使用可能な有機塩基は、ベンジルアミン、モノ-、ジ-、及びトリアルキルアミン、好ましくは、これらの1から6の炭素原子のアルキル基を有するもの、より好ましくは、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モノ-、ジ-、トリエタノールアミン等の1から3の炭素原子を有するものである。また、ヘキサメチレンジアミン等の6までの炭素原子を含む、アルキレンジアミン；ピロリジン、ピペリジン、モノフォリン、ピペラジンを含む、6までの炭素原子を有する飽和環状基又は不飽和環状基も有用である。テトラアルキル型、テトラメチル型、アルキル-アルカ

ノール型、メチルトリエタノール又はトリメチル-モノアタノール型等の四級塩、及び、N-メチルピリジニウム、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-モノフォリウム、N,N-ジ-メチルモノフォリニウム、N-メチル-N-(2-アヒドロキシエチル)-モノフォリニウム、又はN,N-ジメチルピペリジニウム塩形態等の、環状アンモニウム塩形態もまた有用である。これらの塩形態は式(1)の酸化合物を用いて調製される。調製手順は本技術分野で知られている。

本発明の化合物のエステル形態には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メチルプロピル、及び1,1-ジメチルエステルを含む、1から6の炭素原子を有する直鎖アルキルエステル又は3から6の炭素原子を含む分岐アルキル基を含む。本発明に有用な他のエステルは、R₁₁が式(1)及び(2)から選択される式-COOR₁₁で示される化合物である：

【化10】



【0024】

ここで、R₁₂、R₁₃、R₁₄及びR₁₅は、水素、1から10までの炭素原子を有するアルキル、炭素原子6から12までのアリール、炭素原子が6から12までのアリールアルキル、ヘテロアリール環が炭素原子1から6までのアルキル鎖に結合しているヘテロアリール、又は、アルキルヘテロアリールである。

【0025】

本明細書中の化合物の好ましいエステル形態は、C₁-C₆アルキルエステル、C₃-C₆分岐アルキルエステル、ベンジルエステル等である。

【0026】

本明細書中に用いられる「アリール」は、単環(例えば、フェニル)または、多環縮合(融合)環(例えば、ナフチルまたはアンスリル)を有する6から14個の炭素原子の不飽和芳香

10

20

30

40

50

族炭素環基を意味する。好ましい、アリール基には、フェニル、ナフチル、などが含まれる。本明細書中に用いられるように、「ヘテロアリール」は、1から9個の炭素原子のおよび少なくとも1つの(1以上の環がある場合)環内の酸素、窒素、及び硫黄から独立に選択される1から4個のヘテロ原子から成る単環二環式芳香族基を意味する。そのような、ヘテロアリール基は、単環、ピリジン、ピロリル、及びフリルが含まれる。アリール及びヘテロアリールの定義は、本明細書に記載するあらゆるアロイルまたはヘテロアロイル基のこれらの部分も意味することが理解される。

【0027】

本明細書中のアリールまたは、ヘテロアリール基に関する定義により制限されない限り、このような基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、アシル、ホルミル、1~6個炭素原子のアルキル、1~6個の炭素原子の1個または2個で置換されたアミノ、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独立に選択される1~5個の置換基で任意に置換され得る。前記アルキル、アルケニル、アルキニル、チオアルコキシ及びアルコキシにおける置換基には、アルキル、アルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、及びチオアルコキシが含まれる。

10

【0028】

本発明の化合物は、セリンプロテアーゼインヒビターPAI-1のインヒビターである。それゆえ、哺乳類、特にヒトにおいて、PAI-1の生産及び/又は活性が関与するプロセスの、治療、障害、予防、又は防御に有用である。従って本発明の化合物は、非インシュリン依存性糖尿病、これに由来する心臓血管障害、及び、冠動脈疾患、及び、脳血管障害に係る、血栓症の治療あるいは予防に有用である。これらの化合物は、また、アテローム性動脈硬化プラークの形成、静脈及び動脈血栓、心筋虚血、心房細動、深部静脈血栓症、凝固症候群、肺線維症、脳血栓症、外科(人工関節等の)の血栓塞栓性合併症、および抹消動脈閉塞を含む血栓で、プロトロンビンの状態に関係している病態経過を抑制することに有益である。これらの化合物はまた、心房性細動に係る又は最終的に心房性細動を生じる、発作の治療にも有用である。

20

【0029】

本発明の化合物は、また、腎臓繊維症、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞卵巣症候群、再狭窄、腎血管疾患、および臓器移植拒絶を含む、細胞外基質の蓄積に伴う疾患の治療に用いてもよい。

30

【0030】

本発明の化合物はまた、悪性腫瘍、糖尿病性網膜症等の新血管形成に伴う症状の治療にも有用である。

【0031】

発明における化合物は、血管手術、人工血管とステント開通手術、器官、組織と細胞の埋め込み、及び移植に伴う、血管開通性を維持する処置と共に、あるいはその処置後に使用してもよい。

【0032】

本発明の化合物は、炎症性疾患、敗血症ショック、及び感染に伴う血管障害の治療に用いてもよい。

40

【0033】

発明の化合物は、透析、流動相にての血液の保存、特にエキソピボでの血小板凝集に用いられる血液及び血液製剤に関する処置に有益である。本化合物は、また、患者のフィブリン溶解能力を決定するための病院の現場における血液化学的分析において、ヒト血漿に添加してもよい。

【0034】

本発明の中の化合物はまた、プロトロンビン溶解、フィブリン溶解剤及び抗凝集剤と組み合わせて用いてもよい。

【0035】

50

本発明の化合物は、乳癌及び子宮癌を含む、癌の処置、及び転移癌の同定のための映像試薬として用いられる。

【0036】

本発明の化合物は、アルツハイマー病の処置に用いられるかもしれない。この方法は、哺乳類特に、アルツハイマーに関して病歴のある又はアルツハイマー病に罹患したヒトにおけるPAI-1によるプラスミノゲン活性因子を阻害することが特徴である。この方法はまた、哺乳類特に、アルツハイマーに関して病歴のある又はアルツハイマー病に罹患したヒトにおける、プラスミン濃度のレベルを増やすかあるいは通常のレベルに維持する方法でもある。

【0037】

本発明の化合物は、間質細胞の過形成及び細胞外基質タンパク質の増加を調節することによる、脊髄変質形成を伴う骨髄繊維症の治療に有用である。

【0038】

発明の化合物は、また、プロテアーゼインヒビターを含む、高活性抗レトロウイルスセラピー(HAART)と組み合わせて、そのような治療を受けているHIV-1感染患者のフィブリン溶解欠損及び過剰な凝固能力から生じる疾患の治療に用いてもよい。

【0039】

発明の化合物は糖尿病性腎障害の治療とこれに関連した腎臓の透析に用いてもよい。

【0040】

本発明の化合物は、癌、敗血症、肥満症、インスリン抵抗性、乾癬等の増殖疾患の治療に、血液凝固の恒常性、脳血管障害、微小血管障害、高血圧、痴呆、骨粗しょう症、関節炎、喘息、心不全、不整脈、狭心症を改善するために、ホルモン代替試薬として、アテローム動脈硬化症、骨粗しょう症、骨減少症の進行の処置、予防、又は回復のために、炎症マーカーの低下させるのに、C-反応タンパク質を減少させるために、又は、低グレードの血管炎症、脳卒中、痴呆、冠状動脈性心臓症、心筋梗塞症の一次及び二次予防、安定及び不安定狭心症、心臓発作イベントの一次予防、心血管系イベントの二次予防、抹消血管の障害、抹消動脈疾患、急性血管症候群の予防あるいは治療をするのに、心筋再血管開通処置のリスクの低減、腎症、神経症、網膜症、ネフローゼ症候群等の微小血管障害、高血圧、タイプ1及びタイプ2の糖尿病、高血糖症、高インスリン血症、悪性癌病変、前癌症状、胃腸癌、脂肪肉腫、乾癬等の増殖性疾患、凝固物ホメオスタシスの改善のために、及び/又は上皮機能、及び、脳血管障害の全形態の改善のために用いることができる。

【0041】

本発明の化合物は癒痕化の防止のために創傷治療における局所適用に用いてもよい。

【0042】

各種哺乳動物において、本明細書中に記載する疾患又は疾病を治療、阻害、予防、又は防御する方法は本発明の一部である。これらの方法は、本発明の化合物を必要とする哺乳動物へ、本発明の化合物の医薬上または治療上有効である量、あるいは、その医薬上許容される塩又はエステル形態を投与することを含む。

【0043】

本発明により、治療上有効な量の本発明の化合物、あるいは、その医薬上許容される塩又はエステル形態を、単独で、あるいは、1またはそれ以上の医薬上許容されうるキャリアまたは賦形剤(例えば、薬理学的効果を持たない医薬上許容される物質)と共に含む、医薬組成物も提供される。本明細書中の化合物の医薬上または治療上有効な量は、セリンプロテアーゼインヒビターPAI-1阻害が必要な哺乳動物において、問題となる疾患の所望の改善が見られるのに十分な程度まで、セリンプロテアーゼインヒビターPAI-1を十分に阻害する量、または、十分に、問題となる疾患の薬理学的原因の発祥を予防、阻害、または制限する、セリンプロテアーゼインヒビターPAI-1の化合物の量を意味するものとする。

【0044】

本発明の化合物は、以下の反応スキーム又はこれらの変更スキームに従い、利用可能な開

始物質、試薬を及び簡易な合成手順を用いた、方法及び実施例に従って、容易に調製することができる。医薬品化学の技術分野で、同様の範囲内であると良く知られているこれらの変更にかかるプロセス工程を利用することも可能である。以下の反応スキームにおいて、 R_1 から R_8 は、上で述べたグループから選択される。

【0045】

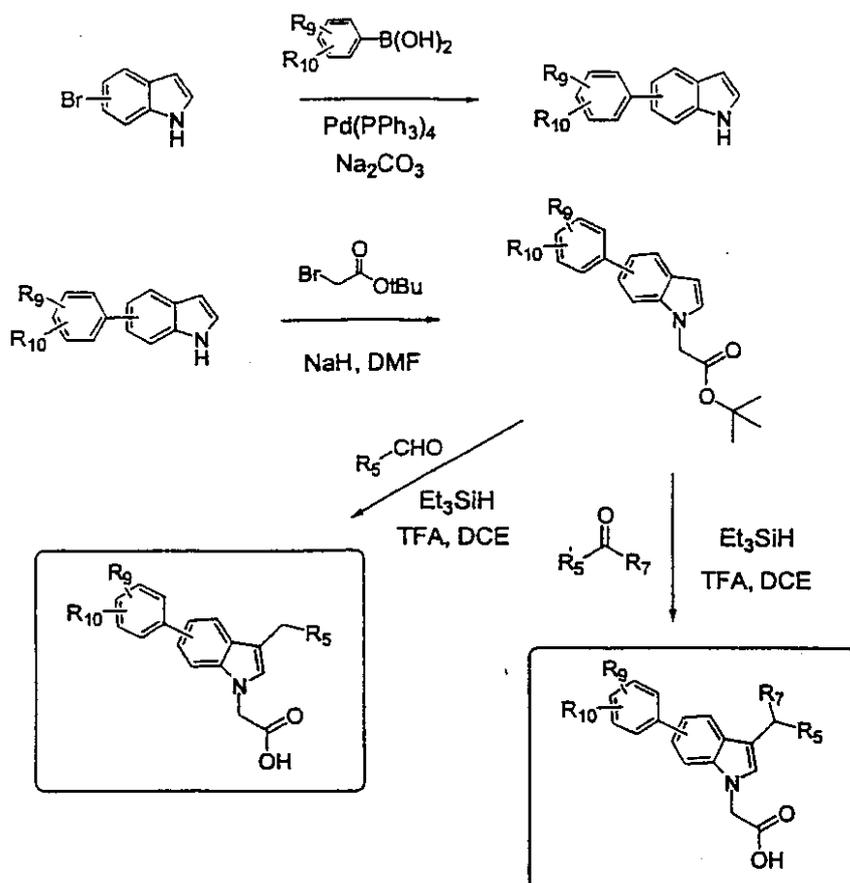
方法A

ベンゼン環を、ブロマイド、インドール、又はトリフラートで置換したインドールは、アリール臭素酸と共に、50 から110 の温度において、水、ジオキサン、THF、トルエン、メタノール又はエタノール等の溶媒中で、又は、前記の2以上の溶媒からなる混合共益溶媒の中にある $Pb(PPh_3)$ 等のペルラジウム触媒、 Na_2CO_3 、又は、 $NaHCO_3$ 等のベース中で、クロスカップル (cross-coupled) される。ベンゼン、フラン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン及びナフタリンの臭素酸誘導体は、文献に開示されており、市販されている。アリールヨウ化物中間体は、アリールインドール-1-イル酢酸メチル又は *t*-ブチルエステルを得るために、ブロム酢酸、好ましくは、*t*-ブチルブロム酢酸を用いて、 NaH 、 $Na(SiMe_3)_2$ 又は $KOt-Bu$ 等のベースの存在下、DMF又はTHF溶媒中で、窒素と接触させることによってアルキル化することができる。このアリールインドール-1-イル酢酸 *t*-ブチルエステルは、0-60 の温度において、酢酸又はトリフルオロ酢酸等の酸及びトリエチルシラン等の還元剤の存在下、挿入溶液中にて、アルデヒド又はケトンのいずれか一方を用いて、濃縮することができる。DCM、DCE、又はトルエン等のいずれかの溶媒を用いることができ。ベンジリジン中間体の還元、及び *t*-ブチルエステルの開裂が同時に起こる。このインドール-1-イル酢酸生成物は、クロマトグラフィー又はHPLCによって精製することができる。

10

20

【化11】



30

40

【0046】

方法B

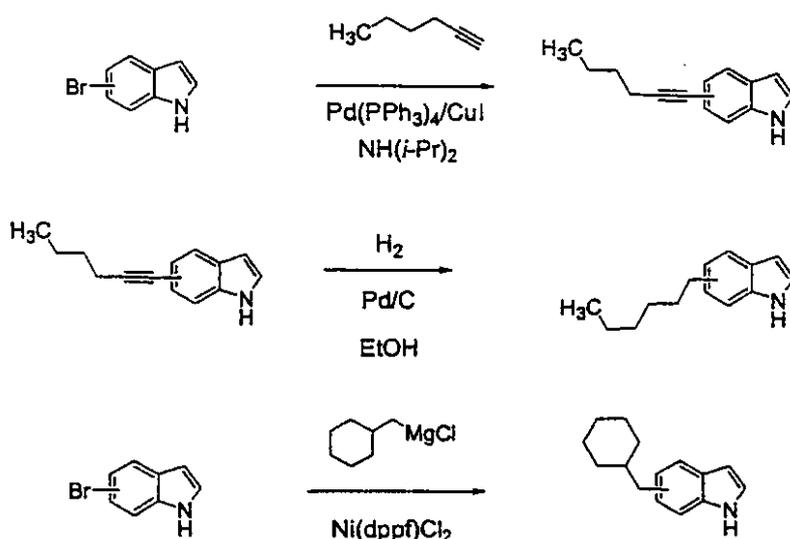
アルキル、アルケニル、及びアルキニルで置換されたインドールは、ブロマイド、ヨウ

50

ド、又はトリフラートと共にベンゼン環を用いて置換されたインドールから、プライマリアセチレンと共にペルラジウム触媒を介したカップリング反応によって、容易に調製することができる。この反応は、MeCN又はトルエン等の挿入溶媒中において、 $\text{HN}(\text{i-Pr})_2$ 又は $\text{EtN}(\text{i-Pr})_2$ 等のベース、 $\text{Pb}(\text{PPh}_3)$ 等の、ペルラジウム触媒を用いて行うことができる。 CuI 又は CuBr 等の銅塩基は用いても用いなくてもよい。得られたアルキニルインドールは、触媒の水素化によって、アルケニル又はアルキルインドールに還元することができる。アルキル、シクロアルキル及びベンジル基で置換されたインドールは、ニッケル触媒のカップリング反応によって同じように置換されたインドールから調整することができる。この反応では、所望の置換インドールを与えるために、 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{MgCl}_2$ 、 PhCH_2MgCl 、又は $\text{PhCMe}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$ 等の、アルキルマグネシウムカップリングペルトナー、及び、 $\text{Ni}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (dppfは、1-1'ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン)等のニッケル触媒を用いる。これらのインドールは、所望のインドール-1-イル酢酸を得るために、方法Aで述べた手順に従い、さらに合成される。

10

【化12】



20

30

【0047】

本発明により、本発明の化合物の医薬または、治療有効量または、そのその医薬上許容される塩または、エステルを単独または、1またはそれ以上の医薬上許容されるキャリア又は賦形剤(例えば、薬理学的効果を持たない医薬上許容される物質)を含む医薬組成物も提供される。該組成物は、深部静脈血栓症、冠状動脈心疾患、肺繊維症等のフィブリン溶解障害の治療に有用である。

【0048】

用いられるべき正確な投与量は、宿主を含むいくつかの要素(獣医学や医学においては、治療を受ける種類、病状の程度、投与方法及び用いられる活性物質)に依存している。本発明の化合物は、錠剤又はカプセルの形で、特に経腸的に、好ましくは、経口的に簡便なあらゆる経路で投与することができる。投与された化合物は、特にアテローム性動脈硬化症の予防薬または治療的処理と後遺症(狭心症、心筋梗塞、不整脈、心不全、腎不全、発作、周辺の幹線の咬合、および関連した病気状態)を治療するために、(体内で)遊離形態になるか、医薬品として用いるのに適切な塩形態になる。このような処置により、病気状態の経過の速度が遅くなり、身体の内自然治癒力を助けることとなる。

40

【0049】

該分野で既知の任意の適切なキャリアは、製薬組成を調製するために使うことができる。そのような組成物におけるキャリアは、固形、液体又はそれらの混合物であってもよい。固形組成物は、粉体、錠剤、カプセルを含む。固体キャリアは、また着香料、潤滑油、可溶化剤、懸濁化剤、結合剤、または錠剤崩壊剤として作用しうる1つ以上の物質である

50

。粉体において、キャリアは、固形物を微細に砕いたものであり、細かく粉碎された活性成分との混合物である。錠剤において、有効成分は適当な割合で、必要な結合性を有するキャリアと混合し、所望の形とサイズに圧縮される。適切な固形キャリアは、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、スターチ、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、低融点ろう、ココアバター等である。カプセル化剤もまた、本発明の化合物に用いられる。「組成物」の語は、製剤としてカプセル化された物質との組み合わせにおける活性成分を含むことを意図し、他のキャリアは含んでいてもふくまなくてもよい。オブラートはまたこの発明の反アテローム性動脈硬化症薬物の輸送手段となり得る。

10

【0050】

標準的な投与管理のために、本発明の組成物の投与形態単位は調整されることが望ましい。この方法において、該組成物は、医師の指示により、直ちにより小さな投与単位に再分割することができる。例えば、投与単位は、包装された粉体、バイアル又はアンプル、好ましくは、カプセル又はタブレットの形状に作り上げられる。該組成物の投与単位中に存在する活性成分の1回の又は数回に及ぶ、一日あたりの投与量は、患者の必要性に応じて約1グラムから約15グラムの間又はそれ以上の量である。活性成分の一日あたりの投与量は、投与の方法、患者の体格、年齢、性別、病状及び血液検査及び患者の回復速度から決定され、治療に対する反応に大きく依存している。一日当たり約1グラムの最小投与量を用いた初期の治療により、PAI-1の血液レベル及び患者の病状の緩和の程度を解析し、

20

【0051】

本発明の組成物がプラスミノゲンアクティベーター-1を阻害する能力を、以下の実験法により確認した。

【0052】

PAI-1阻害のプライマリースクリーン

試験化合物を、最終濃度が10 mMになるようにDMSO中で溶解し、次いで、生理的緩衝液中で100倍(100X)に希釈する。この阻害アッセイは、組換えヒトプラスミノゲンアクティベーター-1(Molecular Innovations, Royal Oak, MI)104 nMを含むpH 6.6の緩衝液中に試験化合物(1-100, 1M final concentration, maximum DMSO concentration of 0.2 %)を添加することにより開始する。引き続き室温で1時間インキュベートした後、70 nMの組換えヒト組織プラスミノゲンアクティベータ(tPA)を添加し、次いで、試験化合物、PAI-1及びtPAの混合物を、さらに30分間インキュベートする。第二のインキュベーション後に続いて、tPAの色素生産基質である、Spectrozyme-tPA(American Diagnostica, Greenwich, CT)、を添加し、0分及び60分において、405nmの吸光度を測定する。相対PAI-1阻害は、試験化合物及びPAI-1の存在中における残余tPA活性に等しい。正常割合である2:1のモル比におけるPAI-1のtPAに対する完全な阻害を対象処置とした。tPA単独では、試験化合物にいかなる効果も生じなかった。

30

40

【0053】

PAI-1阻害のIC₅₀を決定するためのアッセイ

このアッセイは、tPAと活性PAI-1の間の非SDS分離可能相互作用に基づいている。このアッセイプレートは、あらかじめヒトtPA(10 µg/ml)でコートされている。試験化合物は、10 nMになるようにDMSO中で溶解し、次いで、1-50 µMの最終濃度になるように生理緩衝液(pH 7.5)で希釈する。試験化合物は、ヒトPAI-1(50 ng/ml)を添加して、室温で15分間インキュベートされる。このtPAコートプレートを、0.05 % Tween20及び0.1 % BSAで洗浄し、3 %のBSA溶液を用いて反応を停止させる。試験化合物/PAI-1溶液のアリコート(試料の分割単位)を、tPAコートプレートに添加し、1時間室温でインキュベートした後、洗

50

浄する。プレートに結合したPAI-1活性は、ヒトPAI-1に対するモノクローナル抗体33B8の1:1000希釈溶液の一部を添加し、室温で1時間インキュベートし(Molecular Innovations, Royal Oak, MI)、測定される。このプレートは、再度洗浄し、ヤギ-抗-マウスIgG-アルカリフォスファターゼコンジュゲートの溶液を、ヤギ血清中に1:5000希釈になるように、添加する。このプレートは、30分室温でインキュベートされ、洗浄され、アルカリフォスファターゼ溶液を添加する。このプレートを、室温で45分間インキュベートし、 OD_{405nm} にて発色を測定する。試験化合物のさまざまな濃度におけるtPAに結合する活性PAI-1の結合の定量により、 IC_{50} を決定する。結果は、対数最適等式(logarithmic best-fit equation)を用いて解析する。このアッセイ感度は、0-100 ng/mlの幅の標準曲線で決定され、5 ng/mlヒトPAI-1である。

10

【0054】

本発明の化合物は、表1に示すように、プラスミノゲンアクティベーター-1を阻害した。

【表1】

表1. 実施例1-12の化合物によるプラスミノゲンアクティベーター-1の阻害

実施例の化合物	IC_{50} (μM) 抗体	%阻害@25 μM
1	19.23	48
2	15.06	31
3	—	100
4	—	35
5	—	47
6	—	49
7	—	47
8	—	64
9	—	26
10	—	48
11	—	26
12	—	48

20

30

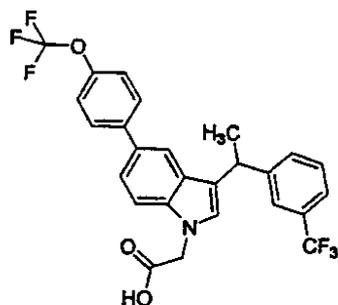
40

【実施例】

【0055】

実施例1: {5-(3-トリフルオロメチルオキシフェニル)-3-[1-(4-トリフルオロメチル)-エチル]-インドール-1-イル}-酢酸

【化13】



10

【0056】

工程1:

44 mlの水に9.37 g(88.4 mmol)の Na_2CO_3 を含む溶液を調製した。この溶液に、22 mlのEtOH、4.3 g(22.1 mmol)の5-ブロモインドール、5 g(24.3 mmol)の4-トリフルオロメトキシベンゼン臭素酸、及び、0.89 g(0.77 mmol)の $\text{Pb}(\text{PPh}_3)$ を添加した。得られた混合物を、8時間加熱し、還流した。この混合物を室温に一旦戻して、DMCを添加した、固形物を溶解するために、そして、得られた溶液を、EtOAcで希釈し、Celite(登録商標)を用いてフィルター処理し、水で分割した。水溶性の相を、EtOAcで抽出した。有機相を、結合し、塩水で2回洗浄し、 MgSO_4 を用いて乾燥、濃縮した。この粗生成物は、 SiO_2 (5-20% EtOAc-ヘキサン)を用いてクロマトグラム処理され、5.99gの5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インドールを得た。

20

【0057】

工程2:

乾燥した250 mlの丸底フラスコに、72 mlの無水DMFと共に、0.38 g(9.6 mmol)のNaH及び1.99 g(7.18 ml)の5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インドールを入れた。この溶液を10分間攪拌した。1.17 ml(7.9 mmol)のt-ブチルプロモメチルアセテートを添加し、この溶液を18時間攪拌した。この溶液は、次の工程で用いる、粗[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-インドール-1-イル]-酢酸tert-ブチルエステルを得るために濃縮された。

【0058】

工程3:

約1.4 g(3.59 mmol)の工程2の生産物は、ジクロロエタン(DEC)中で懸濁された。この溶液に、0.66 ml(4.31 mmol)の3-トリフルオロメチルアセトフェノン及び1.72 ml(10.77 ml)のトリエチルシランを添加した。得られた溶液を30分攪拌し、次いで、0.83 ml(10.77 mmol)のトリフルオロ酢酸をゆっくり添加した。トリフルオロ酢酸の添加が終了すると、この反応物を、60 °Cで8時間加熱し、その後、室温で一晩攪拌した。この溶液を、濃縮し、残渣をRP-HPLCで精製し、実施例1の標題化合物を0.914 g得た。この化合物のデータを以下に示す。

30

【0059】

融点: 50-60 °C ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 1.74(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)、4.46(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)、4.91(s, 2H)、6.93(s, 1H)、7.20-7.28(m, 3H)、7.35-7.30(m, 7H)、7.59(s, 1H) ;

マスマスペクトル: m/z (ESI) 506.1 (M-HEUBACH) ;

$\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_3$ に対する分析値 ; C, H, N.

40

【0060】

実施例2、3、及び4の化合物を、5-ブロモインドール、4-トリフルオロメトキシベンゼン臭素酸、2,4-ジクロロベンゼン臭素酸、3-トリフルオロメトキシベンゼン臭素酸、及び、3,5-ビス(トリフルオロメチル)-を用いた同じ手順により合成した。

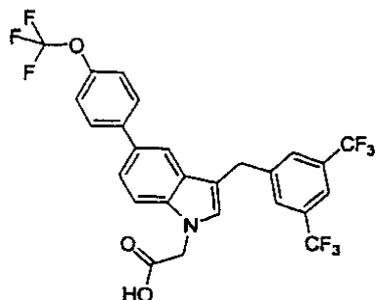
【0061】

実施例2: {3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フ

50

エニル]-1H-インドール-1-イル}酢酸

【化14】



10

【0062】

融点：188-190 ；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 4.26 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2 H), 7.31(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.45(dd, $J=8.5$, 1.7Hz, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.6(s, 1 H), 7.75(s, 3H) ;

マススペクトル：m/z (ESI) 560.1(M-H) ;

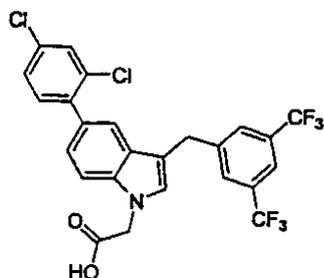
$\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{NO}_3$ に関する分析値；C, H, N。

【0063】

実施例3：[3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-インドール-1-イル]酢酸

20

【化15】



30

【0064】

融点：150-155 ；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 4.27 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.33(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.48-7.60(m, 3H), 7.64(s, 1H), 7.70-7.80(m, 5H) ;

マススペクトル：m/z (ESI) 544.1(M-H) ;

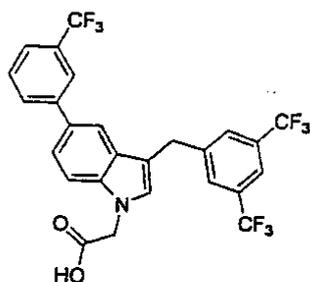
$\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{NO}_2$ に関する分析値；C, H, N。

【0065】

実施例4：{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール-1-イル}酢酸

40

【化 1 6】



10

【 0 0 6 6】

融点：175-176 ；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 4.23 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.25-7.28(m, 4H), 7.47(s, 2H), 7.73(s, 3H) ;

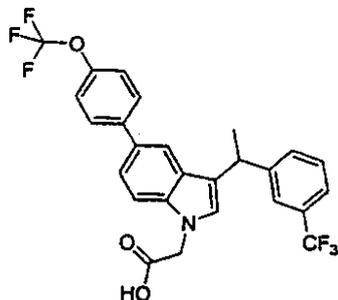
マススペクトル：m/z (ESI) 544.0(M-H) ;

$\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_2$ に関する分析値；C,H,N。

【 0 0 6 7】

実施例5：{5-(3-クロロフェニル)-3-[1-(2-チエニル)エチル]-1H-インドール-1-イル}酢酸

【化 1 7】



20

【 0 0 6 8】

工程1：

9.37 g(88.4 mmol) Na_2CO_3 と 44 ml の水との溶液を調整した。この溶液に、22 ml の EtOH、4.3 g(22.1 mmol) の 5-プロモインドール、5 g(24.3 mmol) の 4-トリフルオロエトキシフェニル臭素酸及び 0.89 g(0.77 mmol) の $\text{Pb}(\text{PPh}_3)_4$ を添加した。得られた混合物を、8時間加熱し、還流した。一旦この混合物を室温に戻し、DCMを、固形物を溶解するために、添加し、次いで、この溶液を EtOAc で希釈し、Celite(登録商標)にてフィルター処理し、水で分割した。水溶性の相を、EtOAc で抽出した。有機相を、結合し、塩水で2回洗浄し、 MgSO_4 を用いて乾燥、濃縮した。この粗生成物を、 SiO_2 (5-20% EtOAc-ヘキサン) を用いてクロマトグラム処理し、5.99 g の 5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インドールが得られた。

30

40

【 0 0 6 9】

工程2：

乾燥した 500 ml の丸底フラスコに、50 ml の無水 DMF と共に、0.25 g(6.25 mmol) の NaH 及び 1.135 g(5.0 ml) の 5-(3-クロロフェニル)-1H-インドールを入れた。この溶液を 10 分間攪拌した。0.998 ml(7.5 mmol) t-ブチルプロモメチルアセテートを添加し、この溶液を 18 時間攪拌した。この溶液は、次の工程で用いる、粗 [5-(3-クロロフェニル)-インドール-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステルを得るために濃縮された。

【 0 0 7 0】

工程3：

約 53.3 g(0.156 mmol) の工程2の生産物を、ジクロロエタン(DEC)中で懸濁した。この溶液

50

に、0.045 ml(0.417 mmol)の2-アセチルチオフェン、及び、0.2 ml(1.25 ml)のトリエチルシランを添加した。得られた溶液を30分攪拌し、次いで、0.83 ml(10.77 mmol)トリフルオロ酢酸をゆっくり添加した。トリフルオロ酢酸の添加が終了すると、この反応物を、60 で18時間加熱した。この溶液を、濃縮し、残査をRP-HPLCで精製し、実施例5の標題化合物を6.2 mg得た。

【0071】

実施例6-12の化合物は、3-(トリフルオロメチル)フェニル臭素酸、2,6-ジクロロフェニル臭素酸、アセトフェノン、2-アセチルチオフェン、シクロヘキシルメチルケトン、4-イソプロピルベンズアルデヒド、及び、4-メチル-2-ペンタノンを用いた実施例5と同様の手順により合成した。

10

【0072】

実施例6

[3-(1-フェニル-エチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

【0073】

実施例7

[3-(1-チオフェン-2-イル-エチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

【0074】

実施例8

[3-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

20

【0075】

実施例9

[3-(4-イソプロピル-ベンジル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-インドール-1-イル]酢酸

【0076】

実施例10

[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-(1,3-ジメチルブチル)-インドール-1-イル]-酢酸

【0077】

実施例11

[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-(1-フェニル-エチル)-インドール-1-イル]-酢酸

30

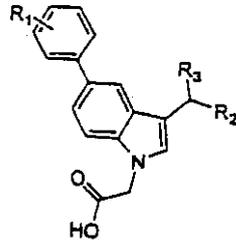
【0078】

実施例12

[3-(1-シクロヘキシ-エチル)-5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-インドール-1-イル]-酢酸

【表 2】

表 2 LCMS データ：分子イオン及び保持時間（記 2 参照）



R1	R2	R3		
3-クロロ	チオフエン	CH ₃	実施例 5 394 (M+H) ⁺ ; 3.75 分	10
3-トリフルオロメチル	フェニル	CH ₃	実施例 6 422 (M+H) ⁺ ; 3.77 分	20
3-トリフルオロメチル	チオフエン	CH ₃	実施例 7 428 (M+H) ⁺ ; 3.72 分	
3-トリフルオロメチル	シクロヘキシル	CH ₃	実施例 8 428 (M+H) ⁺ ; 4.15 分	
3-トリフルオロメチル	4-イソプロピルフェニル	H	実施例 9 450 (M+H) ⁺ ; 4.02 分	
2,6-ジクロロ	2-メチルプロピル	CH ₃	実施例 10 403 (M+H) ⁺ ; 4.20 分	30
2,6-ジクロロ	フェニル	CH ₃	実施例 11 424 (M+H) ⁺ ; 3.95 分	
2,6-ジクロロ	シクロヘキシル	CH ₃	実施例 12 428 (M+H) ⁺ ; 4.37 分	

【0079】

記

1. 分取 RP-HPLC 条件:

ユニポイントソフトウェアを用いたギルソン 分取 HPLC システム

カラム: Phenomenex C18 Luna 21.6 mm x 60 mm、5 μM;

溶液 A: 水 (0.02% TFA 緩衝液); 溶液 B: アセトニトリル (0.02% TFA 緩衝液);

溶液勾配: 0分:5% B、2.5分:5% B、7分:95% B、95% B を5分間保持

流速: 22.5mL/min

生成物はUV吸光度によるピークに基づいて収集され、濃縮された。

【0080】

2. LC/MS分析条件

ケムステーションソフトウェアを用いたヒューレットパカード1100MSD

40

50

カラム : YMC ODS - AM2.0mm × 50mm 5 μ カラム、23

溶液 A : 水 (0.02% TFA 緩衝液)

溶液 B : アセトニトリル (0.02 % TFA 緩衝液)

勾配 : 0分 : 5% B、0.3分 : 5% B、3.0分 : 90% B、5% B を2分間保持

流速 : 1.5 ml/分

検出 : 254 nmDAD ; API-ESスキャンモードポジティブ150-700 ;

フラグメンター 70mV。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 03/38930
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/10 A61K31/404 A61P43/00 C07D409/06		
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 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 955 299 A (ADIR) 10 November 1999 (1999-11-10) page 3, line 1 - line 6; claim 1	1,17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 25 June 2004		Date of mailing of the international search report 06/07/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/38930**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16,18-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 03/38930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0955299 A	10-11-1999	FR 2777886 A1	29-10-1999
		AT 214387 T	15-03-2002
		AU 744456 B2	21-02-2002
		AU 2402199 A	04-11-1999
		BR 9901298 A	02-05-2000
		CA 2270086 A1	27-10-1999
		CN 1235156 A	17-11-1999
		DE 69901006 D1	18-04-2002
		DE 69901006 T2	07-11-2002
		DK 955299 T3	24-06-2002
		EP 0955299 A1	10-11-1999
		ES 2174579 T3	01-11-2002
		HU 9901403 A1	28-06-2000
		JP 11349586 A	21-12-1999
		NO 991957 A	28-10-1999
		NZ 335388 A	27-03-2000
		PT 955299 T	31-07-2002
		US 6048875 A	11-04-2000
		ZA 9902941 A	26-10-1999

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	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	7/08	(2006.01)	A 6 1 P 7/08
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P	41/00	(2006.01)	A 6 1 P 41/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 1
			A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, 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, 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

(74) 代理人 100120145

弁理士 田坂 一朗

(74) 代理人 100122839

弁理士 星 貴子

(74) 代理人 100133547

弁理士 木戸 基文

(72) 発明者 ジェニンズ、リー・ダルトン

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 0 9 7 7、チェスナト・リッジ、ワラス・ドライブ 2 3

(72) 発明者 キンケイド、スコット・リー

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10940、ミドルタウン、ハイランド・アベニュー 214
Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC92 DD06 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 GA04 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA44 ZA54 ZA59 ZA70
ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB05 ZB11 ZB21 ZB26 ZB32 ZB35
ZC02 ZC20 ZC21 ZC35 ZC41 ZC78
4C204 CB03 DB06 DB11 EB02 FB23 GB11 GB14