

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5324476号  
(P5324476)

(45) 発行日 平成25年10月23日(2013.10.23)

(24) 登録日 平成25年7月26日(2013.7.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 413/14	(2006.01)	C07D 413/14	C S P
C07D 417/04	(2006.01)	C07D 417/04	
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14	
C07D 487/08	(2006.01)	C07D 487/08	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	

請求項の数 11 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-550715 (P2009-550715)
(86) (22) 出願日	平成20年2月21日 (2008.2.21)
(65) 公表番号	特表2010-519278 (P2010-519278A)
(43) 公表日	平成22年6月3日 (2010.6.3)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2008/052141
(87) 國際公開番号	W02008/101995
(87) 國際公開日	平成20年8月28日 (2008.8.28)
審査請求日	平成23年2月14日 (2011.2.14)
(31) 優先権主張番号	07102870.8
(32) 優先日	平成19年2月22日 (2007.2.22)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	512059936 エム・エス・ディー・オス・ペー・フェー オランダ国、5349・アー・ペー・オス 、クローステルストラート・6
(74) 代理人	100146318 弁理士 岩瀬 吉和
(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(74) 代理人	100129713 弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

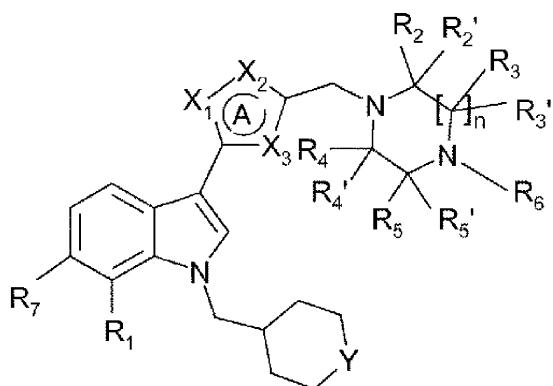
(54) 【発明の名称】 インドール誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 I

## 【化 1】



式 I

(式中、

A は、5員芳香族複素環を表し；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、N、O、S および CH から独立して選択され；Y は、CH<sub>2</sub>、O、S もしくは SO<sub>2</sub> を表し；R<sub>1</sub> は、H、(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>)アルキルオキシ、CN もしくはハロ

10

20

ゲンであり；

$R_2$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、 $R_5$ および $R_5'$ は、独立して、水素、( $C_{1-4}$ )アルキル( $OH$ で場合により置換される。)もしくは $CO-OR_8$ であり、または

双生置換基 $R_3$ および $R_3'$ もしくは $R_5$ および $R_5'$ のうちの一対は、一緒になってケト基を表し、並びに他のものはすべて水素もしくは( $C_{1-4}$ )アルキルであり；または

$R_2$ および $R_5$ は、一緒になってメチレンもしくはエチレン架橋を表し、並びに

$R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、および $R_5'$ は、水素であり；

$n$ は、1もしくは2であり；

$R_6$ は、H、( $C_{1-4}$ )アルキル(場合により、 $OH$ 、( $C_{1-4}$ )アルキルオキシ  
、 $CO-NR_9R_{10}$ 、 $CO-OR_{11}$ もしくは1,2,4-オキサジアゾール-3-イルで置換される)、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ もしくは $COOR_{14}$ であり；

$R_7$ は、Hもしくはハロゲンであり；

$R_8$ は、( $C_{1-4}$ )アルキルであり；

$R_9$ および $R_{10}$ は、独立して、水素、( $C_{1-4}$ )アルキルもしくは( $C_{3-7}$ )シクロアルキルであり、これらのアルキル基は $OH$ もしくは( $C_{1-4}$ )アルキルオキシで場合により置換され；

$R_{11}$ は、Hもしくは( $C_{1-4}$ )アルキルであり；

$R_{12}$ および $R_{13}$ は、独立して、Hもしくは( $C_{1-4}$ )アルキルであり；

$R_{14}$ は、( $C_{1-6}$ )アルキルである。)

を有するインドール誘導体またはこれらの医薬的に許容される塩。

#### 【請求項2】

複素環Aが1,2,4-オキサジアゾール( $X_1$ がN、 $X_2$ がO、 $X_3$ がN)もしくは1,2,4-チアジアゾール( $X_1$ がN、 $X_2$ がS、 $X_3$ がN)を表す、請求項1に記載のインドール誘導体。

#### 【請求項3】

$R_1$ がC1であり、および $R_7$ がHである、請求項1または2に記載のインドール誘導体。

#### 【請求項4】

YがOを表す、請求項1から3のいずれか一項に記載のインドール誘導体。

#### 【請求項5】

$R_6$ が $CO-NR_9R_{10}$ もしくは1,2,4-オキサジアゾール-3-イルで置換される( $C_{1-4}$ )アルキルである、請求項1から4のいずれか一項に記載のインドール誘導体。

#### 【請求項6】

$R_6$ が $CH_2-CO-NH_2$ である、請求項1から5のいずれか一項に記載のインドール誘導体。

#### 【請求項7】

3-( $\{5-[4-(カルバモイルメチル)-ピペラジン-1-イル]メチル\}-[1,2,4]$ -チアジアゾール-3-イル)-7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール；

7-クロロ-3-( $\{5-[4-(エチルカルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル\}-[1,2,4]$ -チアジアゾール-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール；

7-クロロ-3-( $\{5-[4-\text{スルファモイルピペラジン-1-イル}]メチル\}-[1,2,4]$ -チアジアゾール-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール；

7-エチル-3-( $\{5-[4-(N-\text{イソプロピルカルバモイルメチル})ピペラジン-1-イル]メチル\}-[1,2,4]$ -チアジアゾール-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール；

10

20

30

40

50

7 - エチル - 3 - ( { 5 - [ 4 - ( メトキシカルボニルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾール - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ;  
 3 - ( { 5 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾール - 3 - イル ) - 7 - メトキシ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ;  
 3 - ( { 5 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾール - 3 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ;  
 3 - ( { 5 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ;  
 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イル メチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ;  
 3 - [ 5 - [ 4 - ( t e r t - プトキシカルボニル ) - シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イル ] - 7 - クロロ - 1 - [ ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル ] - 1 H - インドール ;  
 3 - { 5 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ホモピペラジン - 1 - イルメチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イル } - 7 - クロロ - 1 - [ ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル ] - 1 H - インドール ;  
 ( S ) - 7 - クロロ - 3 - [ 5 - [ 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ( メチルカルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イルメチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イル ] - 1 - [ ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル ] - 1 H - インドール ; および  
 3 - ( { 4 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 3 ] - チアゾール - 2 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール、

から選択される、請求項 1 に記載のインドール誘導体、もしくはこれらの医薬的に許容される塩。

30

#### 【請求項 8】

治療において用いるための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のインドール誘導体。

#### 【請求項 9】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のインドール誘導体を医薬的に許容される補助剤と混合された状態で含む医薬組成物。

#### 【請求項 10】

疼痛の治療のための医薬の調製における、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のインドール誘導体の使用。

#### 【請求項 11】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のインドール誘導体を含む、術中疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、癌性疼痛又は多発性硬化症に関連する疼痛あるいは痙攣の治療剤。

40

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明はインドール誘導体、これらを含む医薬組成物および治療、特に、疼痛の治療におけるこれらのインドール誘導体の使用に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

疼痛治療は、しばしば、現在利用可能な薬物療法の副作用によって制限される。中程度から重度の疼痛には、オピオイドが広く用いられる。これらの薬剤は安価で有効であるが

50

、深刻で潜在的に生命を脅かす副作用、最も顕著に、呼吸抑制および筋硬直を起こす。加えて、投与することができるオピオイドの投薬は恶心、嘔吐、便秘、搔痒および尿閉によって制限され、しばしば、患者がこれらの苦しい副作用よりもむしろ最適以下の疼痛制御を受けることを選択する結果を生じる。オピオイドは高度に習慣性であり、多くの分野において表定薬物である。従って、等鎮痛用量 (equi-analgesic dose) で、オピオイドと比較して改善された副作用プロフィールを有する新規鎮痛剤に対する需要がある。オピオイド、三環系抗うつ薬、セロトニンおよびノルアドレナリン取込阻害剤並びに抗痙攣薬を含む、神経障害性疼痛に対する現在の治療は限定された効力のものである。従って、神経障害性疼痛の治療に対して改善された効力を有する新規鎮痛剤に対する需要がある。

10

## 【0003】

カンナビノイドアゴニストが鎮痛および抗炎症剤としての能力を有する証拠が蓄積されつつある。カンナビノイド受容体の二つの種類、主として中枢神経系に位置するが、末梢ニューロンによっても発現し、他の末梢組織においてはより低い程度にまで発現する、カンナビノイドCB1受容体および、ほとんどが免疫細胞に位置する、カンナビノイドCB2受容体が関わる (Howlett, A. C. ら: international Union of Pharmacology, XXVII, Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacol Rev. 54, 161 - 202, 2002)。CB2受容体はカンナビノイドの免疫および抗炎症応答の調節に関連付けられているものの、カンナビノイド受容体アゴニスト、特に、CB1受容体で作用するものは疼痛の治療において有用であるものと示唆されている (Iversen, L. and Chapman, V. Current Opinion in Pharmacology, 2, 50 - 55, 2002 およびこの中の参考文献を参照)。

20

## 【0004】

WIN 55.212-2、(R)-(+)-[2,3-ジヒドロ-5-メチル-[(モルホリニル)メチル]ピロロ[1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジニル]-(1-ナフタレンイル)メタノンのメシレート塩がUS Patent 4,939,138 (Sterling Drug Inc.) に開示された。この化合物はアミノアルキルインドールの原型 (Eissenstat, M. A. ら, J. Med. Chem. 38, 3094 - 3105, 1995) であり、急性疼痛、持続性炎症性疼痛および神経障害性疼痛の動物モデルにおいて抗侵害受容をモルヒネと等しい効力で生成することができる強力なカンナビノイドCB1受容体アゴニストである。

30

## 【0005】

大麻類似特性を有するアミノアルキルインドールの主要構造的特徴 (Adam, J. and Cowley, P. Expert Opin. Ther Patents, 12, 1475 - 1489, 2002) は、インドール部分の1位のアミノアルキル置換基およびインドール環の3位のさらなる嵩高い置換基、例えばUS Patent 4,939,138 (Sterling Drug Inc.) および、より近年では、WO 02060447 (University of Connecticut) に開示されるアミノアルキルインドールにおけるアロイル基、もしくはWO 0158869 (Bristol-Myers Squibb) に開示される化合物における置換アミド基によって例証されるものである。3位に置換オキサジアゾル-5-イル環を有する1-(アミノアルキル)インドール誘導体が、WO 0236590 (Amrad Operations PTY Ltd.) において、カンナビノイド受容体調節因子および有用な鎮痛剤として開示された。WO 2004000832、WO 2005058327 およびWO 2005089754 (Akzo Nobel N.V.) においては、1-[(インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン誘導体および1-(インドール-3-イル)複素環誘導体がカンナビノイド受容体を調節する鎮痛剤として開示される。

40

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

50

## 【0006】

【特許文献1】米国特許第4,939,138号明細書

【特許文献2】国際公開第02/060447号

【特許文献3】国際公開第01/58869号

【特許文献4】国際公開第02/36590号

【特許文献5】国際公開第2004/000832号

【特許文献6】国際公開第2005/058327号

【特許文献7】国際公開第2005/089754号

【非特許文献】

## 【0007】

10

【非特許文献1】Howlett, A. C.ら: International Union of Pharmacology, XXVII, Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacol Rev. 54, 161-202, 2002

【非特許文献2】Iversen, L. and Chapman, V. Current Opinion in Pharmacology, 2, 50-55, 2002

【非特許文献3】Eissenstat, M. A.ら, J. Med. Chem. 38, 3094-3105, 1995

【非特許文献4】Adam, J. and Cowley, P. Expert Opin. Ther. Patents, 12, 1475-1489, 2002

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

治療薬として使用するための改善された特性、例えば増加した水溶性を有するカンナビノイドアゴニストに対する必要性が残っている。

【課題を解決するための手段】

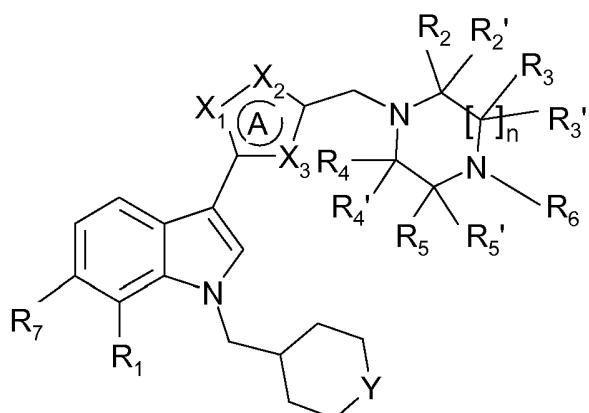
## 【0009】

この目的のため、本発明は一般式I

## 【0010】

【化1】

30



式I

(式中、

Aは5員芳香族複素環を表し、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>はN、O、SおよびCHから独立して選択され、

YはCH<sub>2</sub>、O、SもしくはSO<sub>2</sub>を表し；

R<sub>1</sub>はH、(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>1-4</sub>)アルキルオキシ、CNもしくはハロゲンであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>4'</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>5'</sub>は、独立して、水素、(C<sub>1-4</sub>)アルキル(OHで場合により置換される。)もしくはCO-OR<sub>8</sub>であり、

40

50

または

双生置換基 R<sub>3</sub> および R<sub>3'</sub> もしくは R<sub>5</sub> および R<sub>5'</sub> のうちの一対は一緒にケト基を表し、並びに他のものはすべて水素もしくは (C<sub>1-4</sub>) アルキルであり；または

R<sub>2</sub> および R<sub>5</sub> は一緒にメチレンもしくはエチレン架橋を表し、並びに R<sub>2'</sub> 、 R<sub>3</sub> 、 R<sub>3'</sub> 、 R<sub>4</sub> 、 R<sub>4'</sub> および R<sub>5'</sub> は水素であり、

n は 1 もしくは 2 であり；

R<sub>6</sub> は H 、 (C<sub>1-4</sub>) アルキル (OH で場合により置換される。) 、 (C<sub>1-4</sub>) アルキルオキシ、 CO - NR<sub>9</sub> R<sub>10</sub> 、 CO - OR<sub>11</sub> もしくは 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ) 、 SO<sub>2</sub> NR<sub>12</sub> R<sub>13</sub> もしくは COOR<sub>14</sub> であり；

R<sub>7</sub> は H もしくはハロゲンであり、

10

R<sub>8</sub> は (C<sub>1-4</sub>) アルキルであり；

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、独立して、水素、 (C<sub>1-4</sub>) アルキルもしくは (C<sub>3-7</sub>) シクロアルキルであり、これらのアルキル基は OH もしくは (C<sub>1-4</sub>) アルキルオキシで場合により置換され、

R<sub>11</sub> は H もしくは (C<sub>1-4</sub>) アルキルであり；

R<sub>12</sub> および R<sub>13</sub> は、独立して、 H もしくは (C<sub>1-4</sub>) アルキルであり；

R<sub>14</sub> は (C<sub>1-6</sub>) アルキルである。)

を有するインドール誘導体またはこれらの医薬的に許容される塩をカンナビノイド CB1 受容体のアゴニストとして提供し、これらは疼痛、例えば術中疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、癌性疼痛並びに多発性硬化症に関連する疼痛および痙攣の治療において用いることができる。

20

#### 【0011】

本発明のインドール誘導体は、(ホモ)ピペラジン部分の存在により、 WO 2005 089754 (Akzo Nobel N.V.) に開示される(インドール - 3 - イル) - 複素環誘導体と区別される。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0012】

式 I の定義において用いられる 5 員芳香族複素環 A は、N 、 O および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する、5 員芳香族複素環を表す。これは、複素環 A の定義に用いられる X<sub>1</sub> 、 X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> の少なくとも一つが CH であり得ないことを意味する。代表的な複素環 A は、チオフェン、フラン、チアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール並びに、イソチアゾール、イソチアジアゾール、イソオキサゾールおよびイソオキサジアゾールを含むこれらの異性体から誘導されるものである。好ましい複素環 A は、1, 2, 4 - オキサジアゾール (X<sub>1</sub> が N 、 X<sub>2</sub> が O 、 X<sub>3</sub> が N ) および 1, 2, 4 - チアジアゾール (X<sub>1</sub> が N 、 X<sub>2</sub> が S 、 X<sub>3</sub> が N ) である。

30

#### 【0013】

式 I の定義において用いられる (C<sub>1-4</sub>) アルキルという用語は、1 から 4 個の炭素原子を有する分岐もしくは非分岐アルキル基、例えばブチル、イソブチル、三級ブチル、プロピル、イソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。

#### 【0014】

40

(C<sub>1-6</sub>) アルキルという用語は、1 から 6 個の炭素原子を有する分岐もしくは非分岐アルキル基、例えばヘキシル、ペンチル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、プロピル、イソプロピル、エチルおよびメチルを同様に意味する。(C<sub>3-7</sub>) シクロアルキルという用語は、3 から 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、例えばシクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチルおよびシクロプロピルを意味する。

#### 【0015】

(C<sub>1-4</sub>) アルキルオキシという用語において、(C<sub>1-4</sub>) アルキルは上で定義される意味を有する。

#### 【0016】

ハロゲンという用語は F 、 Cl 、 Br もしくは I を意味する。

50

## 【0017】

$n$  という用語は整数 1 もしくは 2 を表すことができ、それにより、それぞれ、式 I のピペラジンおよびホモピペラジン誘導体を定義する。好ましい本発明のインドール誘導体は  $n$  が 1 であるものである。

## 【0018】

$R_2$  および  $R_5$  が一緒になってメチレンもしくはエチレン架橋を表す式 I のインドール誘導体は、架橋ピペラジンもしくはホモピペラジン基、例えば 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン - 2 - イルもしくは 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 2 - イル基を含む。Y が O もしくは SO<sub>2</sub> である式 I によるインドール誘導体が好ましい。R<sub>6</sub> が CO - NR<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> もしくは 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 3 - イルで置換される (C<sub>1</sub> - 4) アルキルである化合物がさらに好ましい。  
10

## 【0019】

特に好ましい本発明のインドール誘導体は以下のものである。

## 【0020】

3 - ( { 5 - [ 4 - (カルバモイルメチル) - ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (エチルカルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;  
20

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - スルファモイルピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;

7 - エチル - 3 - ( { 5 - [ 4 - (N - イソプロピルカルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;

7 - エチル - 3 - ( { 5 - [ 4 - (メトキシカルボニルメチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;  
30

3 - ( { 5 - [ 4 - (カルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;

3 - ( { 5 - [ 4 - (カルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;

3 - ( { 5 - [ 4 - (カルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;  
40

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - ([ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ;

3 - [ 5 - [ 4 - (tert - プトキシカルボニル) - シス - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル ] - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル ] - 1 H - インドール ;

3 - { 5 - [ 4 - (カルバモイルメチル) ホモピペラジン - 1 - イルメチル ] - [ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル } - 7 - クロロ - 1 - [ (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル ] - 1 H - インドール ;

(S) - 7 - クロロ - 3 - [ 5 - [ 3 - ヒドロキシメチル - 4 - (メチルカルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イルメチル ] - [ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ]  
50

- 1 - [ (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール；および  
 3 - ( { 4 - [ 4 - (カルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル } - [ 1 ,  
 3 ] - チアゾル - 2 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチ  
 ル - 1 H - インドール、もしくはこれらの医薬的に許容される塩。

## 【0021】

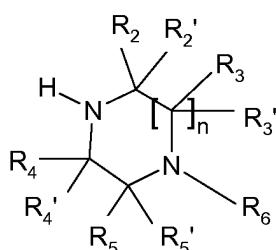
本発明のインドール誘導体は一般に有機化学の分野において公知の方法によって調製す  
 ることができる。

## 【0022】

式 I のインドール誘導体は、例えば L が脱離基、例えばハロゲンもしくはアルキルスル  
 ホネート基である式 II の化合物から、式 10

## 【0023】

## 【化 2】



10

(式中、n、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>4'</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>5'</sub> および R<sub>6</sub> は前  
 に定義される意味を有する。)

の場合により置換されるピペラジンもしくはホモピペラジンでの脱離基の求核置換によ  
 って調製することができる。L がアルキルスルホネート基である式 II の化合物は、L がヒ  
 ドロキシである式 II の化合物から、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下でのアルキ  
 ルスルホニルハライドとの反応によって調製することができる。

## 【0024】

式 I のインドール誘導体は、式 II の化合物から、場合により置換されるピペラジン  
 もしくはホモピペラジンを還元剤、例えば水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムの存在  
 下で用いる還元アミノ化によって調製することができる。

20

30

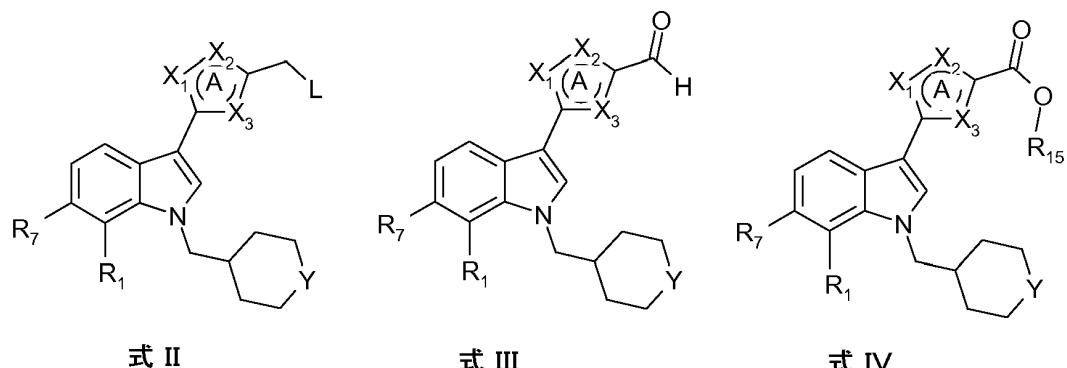
## 【0025】

Burke D. S., Danheiser, R. L. Handbook of Re  
 agents for Organic Synthesis: Oxidising a  
 nd Reducing Agents (Wiley: New York, 1999) に  
 記載されるように、L がヒドロキシである式 II の化合物が適切な酸化および還元剤を用  
 いる酸化および還元によって式 II の化合物と相互変換可能であることは当分野におい  
 て周知である。同様に、L がヒドロキシである式 II の化合物は、R<sub>15</sub> が水素もしくは  
 (C<sub>1-4</sub>) アルキルである式 IV の化合物から、適切な還元剤を用いる還元によって調  
 製することができる。

## 【0026】

40

## 【化3】



式 II

式 III

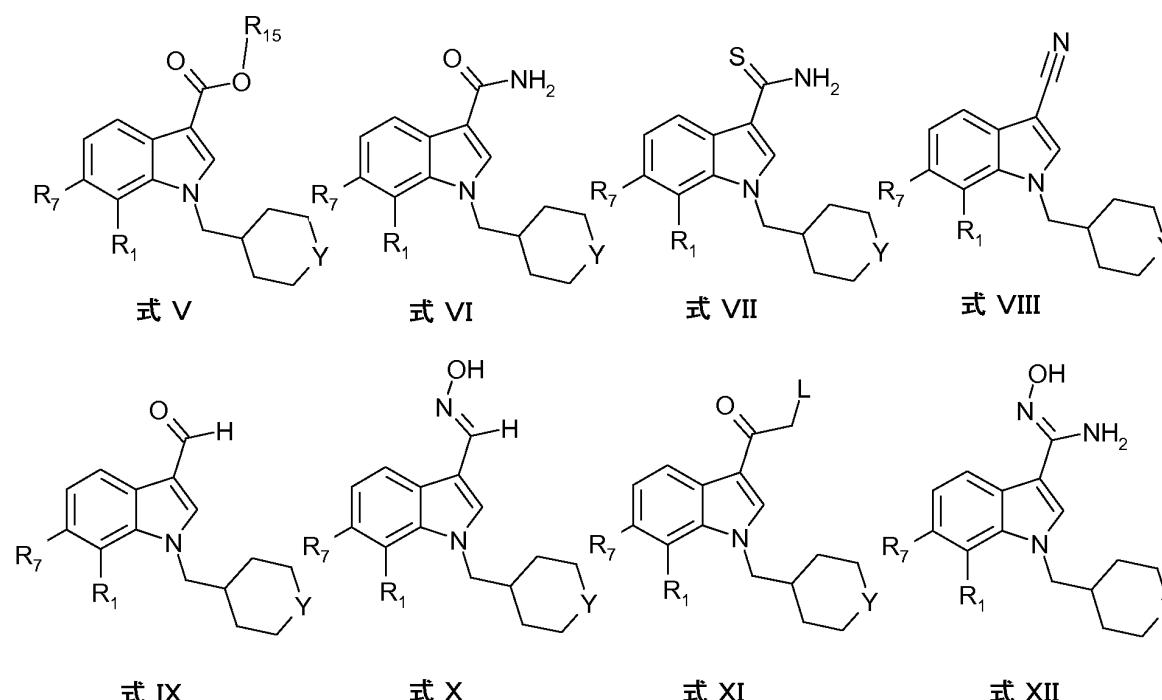
式 IV

## 【0027】

式I、式II、式IIIもしくは式IVの化合物は、包括的に式Vから式XIの化合物から、複素環を構築するための当分野において周知の方法を用いて調製することができる。このような方法は一般的な参考文献、Kratzky, A.R.: Comprehensive heterocyclic chemistry (First Edition, Pergamon Press, 1984,特に、Volume 4, Part 3, Five-membered rings with one oxygen, sulfur or nitrogen atom および Volume 6, Part 4B, Five-membered rings with two or more oxygen, sulfur or nitrogen atomsを参照)に記載される。

## 【0028】

## 【化4】



## 【0029】

R<sub>1</sub>、R<sub>7</sub>、LおよびYが前に定義される意味を有し、並びにR<sub>15</sub>がHもしくは(C<sub>1-4</sub>)アルキルである、包括的に式Vから式XIの化合物は、当業者に公知の文献手順もしくは文献手順の変更によって調製することができる。例えば式VIの化合物は、式Vの化合物もしくはこれらの活性化誘導体から、適切な溶媒中でのアンモニアとの反応によって調製することができる。

## 【0030】

式VIIの化合物は、式VIの化合物から、チオ化剤、例えば五硫化リンもしくはLa wesson試薬を用いて調製することができる。その代わりに、式VIIの化合物は、式VIIの化合物から、溶媒、例えばジメチルホルムアミド中でのチオアセトアミドとの反応によって調製することもできる。

## 【0031】

式VIIIの化合物は、式VIの化合物から、例えば無水トリフルオロ酢酸を塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で用いる、脱水によって調製することができる。

## 【0032】

式Xの化合物は、式IXの化合物から、適切な溶媒中でのヒドロキシリルアミンとの反応によって調製することができる。 10

## 【0033】

LがNH<sub>2</sub>である式XIの化合物は、式Vの化合物もしくはこれらの活性化誘導体から、シアニドアニオンと反応させてオキソアセトニトリルを形成した後、還元剤、例えば水素ガスを触媒、例えばパラジウム付着木炭の存在下で用いてこのニトリルを一级アミンに還元することによって調製することができる。

## 【0034】

式XIIの化合物は、式VIIIの化合物から、適切な溶媒中でのヒドロキシリルアミンとの反応によって調製することができる。

## 【0035】

式Vの化合物および式XIの化合物は式XIIIの化合物のアシル化によって調製することができる。例えばR<sub>1,5</sub>が水素である式Vの化合物は、溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で無水トリフルオロ酢酸を用いて式XIIIの化合物をアシル化した後、高温で水酸化ナトリウムを用いて加水分解することによって調製することができる。Lが塩素である式XIの化合物は、塩基、例えばピリジンの存在下での塩化クロロアセチルを用いる式XIIIの化合物のアシル化によって調製することができる。 20

## 【0036】

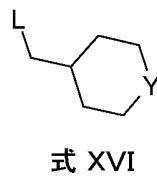
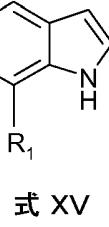
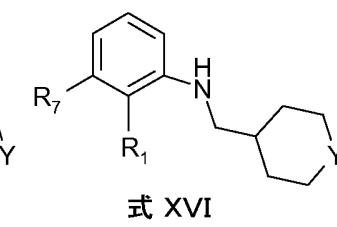
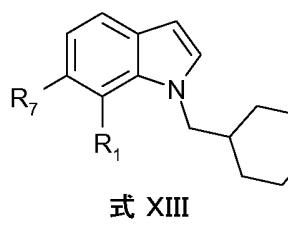
式IXの化合物は、式XIIの化合物から、例えばVilsmeier反応（総説については、Jutz, C. Adv. Org. Chem. 9, pt. 1, 225-342, 1976を参照）を用いる、ホルミル化によって調製することができる。 30

## 【0037】

その代わりに、式Vの化合物は、式XIVの化合物から、Wijngaardenら（J. Med. Chem. 36, 3693-3699, 1993）もしくはHwuら（J. Org. Chem. 59, 1577-1582, 1994）によって記載される手順もしくはこれらの手順を変更したものを用いて調製することもできる。

## 【0038】

## 【化5】



## 【0039】

式XIIの化合物は、当業者に公知の文献手順もしくは文献手順の変更によって調製することができる。例えば式XIIの化合物は、塩基、例えば水素化ナトリウムで処理した後、Yが前に定義される意味を有し、Lが脱離基、例えばハロゲンもしくはアルキルスルホネート基である式VIIのアルキル化剤と反応させることによる、式Vの化合物のアルキル化によって調製することができる。式Vの化合物は、当業者に公知の文献手 40

順もしくは文献手順の変更によって調製される、商業的供給源から得ることができる。

【0040】

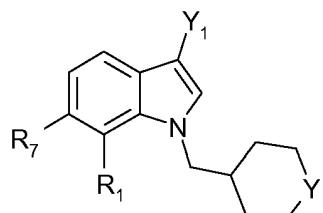
その代わりに、式XIIIの化合物は、式XIVの化合物から、フィッシャー・インドール合成もしくはこれらを変更したもの (Chem. Rev. 69, 227-250, 1969) を用いて調製することもできる。式XIVの化合物は当業者に公知の文献手順もしくは文献手順の変更によって調製することができる。

【0041】

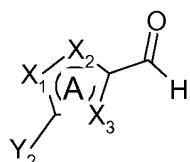
式I、式II、式IIIもしくは式IVの化合物は、その代わりに、式XVIの化合物から、一般参考文献、Hegedus, L.S. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules (Second Edition, University Science : Sausalito 1999) に記載される遷移金属触媒カップリング反応を用いて調製することもできる。例えば式IIIの化合物は、スズキ反応 (Chem. Rev. 95, 2457-2483, 1995) もしくはこれらの変更を用いる、Y<sub>1</sub>がハロゲンである式XVIの化合物とY<sub>2</sub>がボロン酸もしくはボロン酸エステルである式XVIIの化合物との反応によって調製することができる。

【0042】

【化6】



式 XVII



式 XVIII

【0043】

式XVIの化合物および式XVIIの化合物は、当業者に公知の文献手順もしくは文献手順の変更によって調製される、商業的供給源から得ることができる。例えばY<sub>1</sub>が臭素である式XVIの化合物は、溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で臭素を用いる、式IIIの化合物の臭素化によって調製することができる。

【0044】

インドール窒素を、上述の変換の間、保護基、例えばアリールスルホニル基を用いて一時的に保護し、合成の後の段階で脱保護およびアルキル化できることは、当業者によって理解される。このような保護基を中間体の安定化および求電子試薬に向かうインドール環の反応性の改変に用いることができるがさらに理解される。適切な保護基は、Kocienski, P.J.: Protecting Groups, Thieme, Stuttgart; New York, 1994に記載される。

【0045】

当業者は、置換基R<sub>2</sub>からR<sub>6</sub>の特定のものに対応する官能基の適切な変換反応により、式Iの様々なインドール誘導体を得ることができることを同様に理解する。

【0046】

例えばR<sub>6</sub>が(C<sub>1-4</sub>)アルキル(OH、(C<sub>1-4</sub>)アルキルオキシ、CO-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、CO-OR<sub>11</sub>もしくは1,2,4-オキサジアゾル-3-イルで場合により置換される。)である式Iの化合物は、R<sub>6</sub>が水素である式Iの化合物と(C<sub>1-4</sub>)アルキルハライドもしくは官能化(C<sub>1-4</sub>)アルキルハライドとの、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下での反応によって調製することができる。R<sub>6</sub>がSO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>である式Iの化合物は、R<sub>6</sub>が水素である式Iの化合物とスルファミドもしくは官能化塩化スルファモイルとの、塩基、例えばピリジンの存在下での反応によって調製することができる。R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>'、R<sub>4</sub>、R<sub>4</sub>'、R<sub>5</sub>もしくはR<sub>5</sub>'がCH<sub>2</sub>OHで

10

20

30

40

50

ある式 I の化合物は、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>4'</sub>、R<sub>5</sub> もしくは R<sub>5'</sub> が CO - OR<sub>8</sub> である式 I の化合物から、適切な還元剤を用いる還元によって調製することができる。

#### 【0047】

式 I のインドール誘導体およびこれらの塩は少なくとも一つの鏡像異性の中心を含有することができ、従って、鏡像異性体およびジアステレオマーを含む、立体異性体として存在することができる。本発明は、前述の立体異性体並びに、実質的に遊離の、即ち、他の鏡像異性体 5 %未満、好ましくは 2 %未満、特に 1 %未満を伴う、式 I の化合物の個々の R および S 鏡像異性体並びにこれらの塩並びに、これら二つの鏡像異性体の実質的に等量を含有するラセミ混合物を含む、あらゆる割合でのこのような鏡像異性体の混合物をこの範囲内に含む。純粹な立体異性体が得られる不斉合成もしくはキラル分離のための方法は当分野において周知であり、例えばキラル誘導での合成もしくは入手可能なキラル基質から出発する合成または、例えばキラル媒体でのクロマトグラフィーを用いる、もしくはキラル対イオンとの結晶化による、立体異性体の分離がある。

#### 【0048】

式 I の化合物の遊離塩基を無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸および硫酸もしくは有機酸、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸およびメタンスルホン酸で処理することにより、医薬的に許容される塩を得ることができる。

#### 【0049】

本発明の化合物は、非溶媒和形態に加えて、医薬的に許容される溶媒、例えば水、エタノール等との溶媒和形態で存在することができる。一般には、溶媒和形態は、本発明の目的上、非溶媒和形態と等価であると考えられる。

#### 【0050】

本発明は、一般式 I によるインドール誘導体もしくはこれらの医薬的に許容される塩を医薬的に許容される補助剤および、場合により、他の治療薬と混合された状態で含む医薬組成物をさらに提供する。「許容される」という用語は、この組成物の他の成分と適合し、これらのレシピエントに対して有害ではないことを意味する。組成物には、例えばすべて投与用の単位投薬形態にある、経口、舌下、皮下、静脈内、硬膜外、くも膜下腔内、筋肉内、経皮、肺、局所もしくは直腸投与等に適するものが含まれる。好ましい投与経路は経口経路である。

#### 【0051】

経口投与には、活性成分を個別の単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、顆粒、溶液、懸濁液等として提供することができる。

#### 【0052】

非経口投与には、本発明の医薬組成物を単位用量もしくは複数用量容器、例えば密封バイアルおよびアンプル内の、所定量の注射液で提供することができ、並びに、使用前に無菌液体坦体、例えば水の添加のみを必要とする、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管することもできる。例えば標準参考文献、Gennaro, A. R. ら, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000、特に、Part 5: Pharmaceutical Manufacturing を参照) に記載されるような医薬的に許容される補助剤と混合することで、活性剤を固体投薬単位、例えばピル、錠剤に圧縮することができ、またはカプセル、座剤もしくはパッチに加工することができる。医薬的に許容される液体により、活性剤を液体組成物として、例えば注射用調製品、溶液、懸濁液、エマルジョンの形態、もしくはスプレー、例えば鼻スプレーとして適用することができる。

#### 【0053】

固体投薬単位の製造には、従来の添加物、例えば充填剤、着色料、ポリマー性結合剤等の使用が考慮される。一般には、活性化合物の機能を妨害することのないあらゆる医薬的

10

20

30

40

50

に許容される添加物を用いることができる。これと共に本発明の活性剤を固体組成物として投与することができる適切な坦体には、適切な量で用いられる、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体等もしくはこれらの混合物が含まれる。非経口投与には、医薬的に許容される分散剤および／もしくは湿潤剤、例えばプロピレングリコールもしくはブチレングリコールを含有する、水性懸濁液、等張生理食塩水および無菌注射用溶液を用いることができる。本発明は、前述の医薬組成物が前記組成物に適する包装材料との組み合わせにあるものをさらに含み、前記包装材料には組成物を前述の用途に用いるための指示が含まれる。

#### 【0054】

本発明のインドール誘導体は、CHO細胞を用いるヒトCB1受容体アッセイにおける決定で、CB1受容体のアゴニストであることが見出された。カンナビノイド受容体調節因子の受容体結合に加えてインビトロ生物学的活性を決定する方法は当分野において周知である。一般には、発現した受容体を試験しようとする化合物と接触させ、結合または機能的応答の刺激もしくは阻害を測定する。

10

#### 【0055】

機能的応答を測定するには、CB1受容体遺伝子、好ましくはヒト受容体をコードする単離DNAを適切な宿主細胞内で発現させる。このような細胞はチャイニーズハムスター卵巣細胞であり得るが、他の細胞も適する。好ましくは細胞は哺乳動物起源のものである。

#### 【0056】

20

組換えCB1発現細胞株を構築する方法は当分野において周知である(Sambrookら, Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition)。受容体の発現は所望のタンパク質をコードするDNAの発現によって達成される。追加配列のライゲーションおよび適切な発現系の構築のための技術は、現在では、すべて当分野において周知である。所望のタンパク質をコードするDNAの一部もしくはすべてを、好ましくはライゲーションを容易にするために制限部位を含めて、標準固相技術を用いて合成的に構築することができる。含められたコーディング配列の転写および翻訳に適する制御要素をこのDNAコーディング配列に付与することができる。周知のように、原核生物宿主、例えば細菌および真核生物宿主、例えば酵母、植物細胞、昆虫細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞等を含む様々な宿主に適合する発現系が現在利用可能である。

30

#### 【0057】

次に、受容体を発現する細胞を試験化合物と接触させ、結合または機能的応答の刺激もしくは阻害を観察する。

#### 【0058】

その代わりに、発現したCB1(もしくはCB2)受容体を含有する単離細胞膜を化合物の結合の測定に用いることもできる。

#### 【0059】

40

結合の測定には、放射性もしくは蛍光性標識化合物を用いることができる。最も広範に用いられる放射標識カンナビノイドプローブは[<sup>3</sup>H]CP55940であり、これはCB1およびCB2結合部位に対してほぼ等しい親和性を有する。

#### 【0060】

機能的CB1受容体アゴニスト活性は、第2メッセンジャー応答を決定することにより、例えばcAMPもしくはMAPキナーゼ経路における受容体介在変化の測定により測定することができる。従って、このような方法は、宿主細胞の細胞表面上でのCB1受容体の発現およびこの細胞の試験化合物への露出を伴う。その後、第2メッセンジャー応答を測定する。第2メッセンジャーのレベルは受容体への結合に対する試験化合物の効果に依存して減少もしくは増加する。

#### 【0061】

50

例えば露出された細胞におけるcAMPレベルの、直接測定に加えて、受容体コード化DNAでの形質移入に加えて受容体遺伝子をコードする第2DNAでも形質移入され、この発現が受容体活性に相關する細胞を用いることができる。一般には、受容体遺伝子発現は、第2メッセンジャーのレベルを変化させるように反応するあらゆる応答要素によって制御することができる。適切な受容体遺伝子は、例えばLacZ、アルカリホスファターゼ、ホタルルシフェラーゼおよび緑色蛍光タンパク質である。このようなトランス活性化アッセイの原理は当分野で周知のように、例えばStratowa, C. A. ら, Current Opinion Biotechnol. 6, 574 (1995)に記載される。CB1受容体に対して活性のアゴニスト化合物を選択するには、EC<sub>50</sub>値が<10<sup>-5</sup>M、好ましくは<10<sup>-7</sup>Mでなければならない。

#### 【0062】

これらの化合物は、疼痛、例えば術中疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、癌性疼痛並びに多発性硬化症に関連する疼痛および痙攣の治療において鎮痛剤として用いることができる。

#### 【0063】

本発明のカンナビノイドアゴニストは、多発性硬化症、痙攣、炎症、縦内障、恶心および嘔吐、食欲の喪失、睡眠障害、呼吸器障害、アレルギー、てんかん、偏頭痛、心血管障害、神経変性性障害、不安、外傷性脳傷害および脳卒中を含む、他の障害の治療においても潜在的に有用である。

#### 【0064】

これらの化合物は他の薬物、例えばオピオイドおよび、COX-2選択的阻害剤を含む、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)と共に用いることもできる。

#### 【0065】

本発明の化合物は、症状を緩和するのに十分な量で、および十分な時間、ヒトに投与することができる。実例として、ヒトに対する投薬レベルは、体重kgあたり0.001から50mgの範囲、好ましくは体重kgあたり0.01から20mgの投薬量であり得る。

#### 【0066】

本発明を以下の実施例によって例証する。

#### 【0067】

##### 一般的な方法

マイクロ波反応は、他に述べられない限り、Emrys Optimizer(商標)(Personal Chemistry)を用いて行った。

#### 【0068】

フラッシュカラムクロマトグラフィーはシリカゲルで行った。

#### 【0069】

半調製用高圧液体クロマトグラフィー(semi-prep. HPLC)は以下に概述される方法を用いて行った。

#### 【0070】

方法(i): Waters Xterra(RP18、5μm) 30mm×100mm ; 25分にわたる10から100%アセトニトリル-水勾配；25ml/分；0.1%トリフルオロ酢酸バッファ；UVによる254nmでの検出。

#### 【0071】

方法(ii): Waters Xterra(RP18、5μm) 30mm×100mm ; 25分にわたる10から100%アセトニトリル-水勾配；25ml/分；アンモニアでpH1.0に調整された、5mM重炭酸アンモニウムバッファ；UVによる254nmでの検出。

#### 【0072】

<sup>1</sup>H NMR結合定数はHzで示す。

#### 【0073】

10

20

30

40

50

### 中間体の調製

I : トルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロピラン - 4 - イルメチルエステル中間体  
 塩化 p - トルエンスルホニル (29.8 g、157 mmol) を、ジクロロメタン (200 ml) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - メタノール (20.0 g、172 mmol) およびピリジン (25.2 ml、313 mmol) の混合物に少しづつ添加した。この混合物を室温で17時間攪拌した後、塩酸水溶液 (2M; 100 ml) で反応を停止させた。層が分離し、水層をジクロロメタン (2 × 100 ml) で2回抽出した。有機層を合わせて真空中で濃縮した。ジクロロメタン : n - ヘプタン (5 : 1) からの再結晶でトルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチルエステルを得た。  
 n - ヘプタン中の50%ジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって母液をさらに精製し、トルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロピラン - 4 - イルメチルエステルのさらなる量を得た (合計収量 41.6 g、154 mmol)。  
 10

#### 【0074】

II : トルエン - 4 - スルホン酸 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イルメチルエステル中間体

#### 【0075】

工程 A : テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリル

ジメトキシエタン (2.5 L) 中のテトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン (75 g、646 mmol) およびトルエンスルホニルメチルイソシアニド (138.6 g、710 mmol) の混合物を 0 に冷却し、tert - ブタノール (1.3 L) 中のカリウム tert - ブトキシド (145 g、1.29 mol) の溶液を滴下により添加した。次に、この混合物を室温に暖めて3時間攪拌した後、ジエチルエーテル (3 L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (2 × 1.5 L) で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた。真空中での溶媒の除去で、テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリルを淡褐色油として得た (88.3 g、646 mmol)。  
 20

#### 【0076】

工程 B : テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボン酸

エタノール (600 ml) 中のテトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリル (646 mmol) の溶液を、水 (1.1 L) 中の水酸化ナトリウム (258.4 g、6.46 mol) の急速攪拌混合液に一度に添加した。次に、この混合物を 90 に 2 時間加熱して 0 に冷却し、濃塩酸溶液で pH を 2 に調整した。その後、エタノールを真空中で除去し、この懸濁液をジクロロメタン (3 × 1 L) で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で蒸発させて、テトラヒドロ - チオ - ピラン - 4 - カルボン酸を褐色固体として得た (96 g、646 mmol)。  
 30

#### 【0077】

工程 C : (テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - メタノール

無水テトラヒドロフラン (1.5 L) 中のボランジメチルスルフィド錯体 (73.5 ml、775 mmol) の溶液を無水テトラヒドロフラン (300 ml) 中のテトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボン酸 (646 mmol) の溶液で滴下により 15 分にわたって処理した。次に、この混合物を 70 に 2 時間加熱して室温に冷却し、泡立ちが収まるまで水を滴下により添加することによって反応を停止させた。その後、さらなる水 (500 ml) を添加し、テトラヒドロフランを真空中で除去した。次に、残滓を希塩酸溶液で酸性化し、ジクロロメタン (3 × 500 ml) で抽出した。その後、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、(テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - メタノールを褐色油として得た (90.2 g、646 mmol)。  
 40

#### 【0078】

工程 D : (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イル) - メタノール

水 (3 L) 中の過ヨウ化ナトリウム (304 g、1.42 mol) の溶液をメタノール (1.7 L) 中の (テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - メタノールの溶液で処理し  
 50

、この混合物を 60℃ に 3 時間加熱した。その後、過ヨウ化ナトリウム (10 g) を添加し、加熱をさらに 1 時間継続した後、真空中ですべての揮発性物質を除去した。次に、生じる粒状残滓を連続的にジエチルエーテル (2 × 500 ml)、ジクロロメタン (2 × 500 ml) およびメタノール中の 50% (v/v) ジクロロメタン (2 × 500 ml) と共に振盪した。その後、残留する残滓をジクロロメタンを用いる連続抽出で 18 時間処理し、溶媒を以前の溶媒抽出と合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させて (1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-メタノールをオレンジ色の油として得 (106.2 g, 646 mmol)、この油は静置することで結晶化した。

## 【0079】

10

工程 E : トルエン - 4 - スルホン酸 1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルメチルエステル

クロロホルム (1.5 L) 中の (1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-メタノール (105 g, 640 mmol)、ピリジン (155 ml, 1.92 mol) および 4-ジメチルアミノピリジン (2.5 g, 20.5 mmol) の溶液を 15 分にわたって塩化 p-トルエンスルホニル (244 g, 1.28 mol) で少しづつ処理した。この混合物を 72 時間攪拌して水 (2 × 1 L)、飽和塩化ナトリウム溶液 (1 L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を真空中で除去し、油性残滓を酢酸エチル中の 60% (v/v) n-ヘプタンと共に振盪して、濾過することで褐色固体を得た。これを最少量のジクロロメタンに溶解し、酢酸エチル (4 L) で溶出してセライトパッドを通過させた。次に、溶液体積が 750 ml になるまで溶媒を真空中で除去し、n-ヘプタン (1.5 L) を添加した。その後、生じる懸濁液を濾過し、標題の化合物を砂状固体として得た (130 g, 408 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.80 - 2.00 (3H, m)、2.07 - 2.15 (2H, m)、2.46 (3H, s)、2.90 - 3.09 (4H, m)、3.90 (2H, d, J 6.3)、7.36 (2H, d, J 8.1) および 7.78 (2H, d, J 8.2)。

20

## 【実施例 1】

## 【0080】

30

3-(5-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル)-[1,2,4]-チアジアゾル-3-イル)-7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、ビス-塩酸塩

## 【0081】

工程 A : 7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸

ジメチルホルムアミド (60 ml) 中の 7-クロロインドール (7.1 g, 47.0 mmol) の溶液を窒素化で 5℃ に冷却し、温度を 10℃ 未満に維持しながら、無水トリフルオロ酢酸 (7.6 ml, 54.0 mmol) を 10 分にわたって添加した。この混合物を 5 から 10℃ で 2 時間攪拌した後、水 (600 ml) に注ぎ入れた。生じる懸濁液を 15 分攪拌し、7-クロロ-3-[(トリフルオロメチル)カルボニル]-1H-インドール沈殿を濾別して中性になるまで水で洗浄した。この湿潤固体を 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (500 ml) に懸濁させ、攪拌しながら 1 時間、還流温度まで加熱した。この混合物を冷却し、ジエチルエーテル (2 × 100 ml) で洗浄した。その後、5 M 塩酸を用いて水相を pH 1 まで酸性化し、生じる微細沈殿を濾別し、中性まで水で洗浄し、乾燥させて 7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸をピンクの固体として得た (7.5 g, 38.0 mmol)。

40

## 【0082】

工程 B : 7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

ジメチル-ホルムアミド (100 ml) 中の 7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸 (7.5 g, 38.0 mmol) の 10 ml の溶液に、窒素の下で、水素化ナトリウム (鉱物油中の 60% 分散液、3.1 g, 76.0 mmol) を 10 分にわたって温度を

50

15 未満に維持しながら少しづつ添加した。冷却浴を取り外し、この懸濁液を90分間攪拌した。トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロピラン-4-イルメチルエステル(14.6g、53.0mmol)を添加した。この混合物を、攪拌しながら6時間、50度加熱した。ジメチルホルムアミドを蒸発によって除去し、残滓を水(500ml)に溶解した。このエマルジョンをジクロロメタン(2×100ml)で洗浄した。5M塩酸を用いて水相をpH1に酸性化し、沈殿を濾別して中性になるまで水で洗浄し、乾燥させて7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(15.0g、51.0mmol)を白色固体として得た。

## 【0083】

工程C：7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸アミド 10

塩化オキサリル(9.0ml、102mmol)を7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(15.0g、51.0mmol)およびジクロロメタン(300ml)の混合物に氷-水冷却の下で滴下により添加し、生じる混合物を室温で18時間攪拌した。ジクロロメタンおよび過剰の塩化オキサリルを蒸発によって除去し、得られた残滓をジクロロメタン(300ml)と混合した。アンモニア水溶液(200ml)、次いで炭酸カリウム(13.5g、102mmol)を添加した。生じる混合物を1時間攪拌した。沈殿を濾別して乾燥させ、7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸アミド(8.0g、27.0mmol)を白色固体として得た。残留する濾液を水(2×100ml)で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸アミド(5.0g、17.0mmol)を褐色固体として得た。 20

## 【0084】

工程D：7-クロロ-3-(1,3,4)-オキサチアゾル-2-オン-5-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

テトラヒドロフラン(100ml)中の7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸アミド(8.0g、27.0mmol)の懸濁液に塩化クロロカルボニルスルフェニル(4.7ml、55.0mmol)を添加し、この反応混合物を還流温度で3時間加熱して冷却した。 30

## 【0085】

沈殿を濾別して乾燥させ、7-クロロ-3-(1,3,4)-オキサチアゾル-2-オン-5-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(5.3g、15.0mmol)を白色固体として得た。濾液を真空中で濃縮し、生じる固体をn-ヘプタン中の5%酢酸エチルで洗浄した後、乾燥させて7-クロロ-3-(1,3,4)-オキサチアゾル-2-オン-5-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(2.6g、7.0mmol)のさらなるバッチをピンクの固体として得た。

## 【0086】

工程E：7-クロロ-3-(5-エトキシカルボニル)-([1,2,4]チアジアゾル-3-イル))-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-  
m-キシレン(10ml)中の7-クロロ-3-(1,3,4)-オキサチアゾル-2-オン-5-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(0.79g、2.0mmol)の懸濁液にエチルシアノホルムエート(2.2ml、2.3mmol)を添加し、この反応物に、180で15分間、Emrys Optimizer EXP(商標)を用いてマイクロ波照射を施した。この反応を同じスケールで10回反復して合わせ、溶媒を真空中で除去して7-クロロ-3-(5-エトキシカルボニル)-([1,2,4]チアジアゾル-3-イル))-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(7.1g、17mmol)を白色固体として得た。 40

## 【0087】

工程 F : 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - ヒドロキシメチル } - ( [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 3 - イル ) ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドールテトラヒドロフラン ( 80 m l ) およびメタノール ( 80 m l ) 中の 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - エトキシカルボニル } - ( [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 3 - イル ) ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ( 7 . 1 g, 17 . 0 mmol ) の冷却溶液 ( 氷 / メタノール浴 ) に水素化ホウ素ナトリウム ( 1 . 9 g, 50 . 0 mmol ) を少しづつ添加した。この反応物を 18 時間攪拌した後、 1 M 塩酸 ( 20 m l ) で反応を停止させた。メタノールおよびテトラヒドロフランを真空中で除去し、ジクロロメタン ( 200 m l ) および 2 M 塩酸 ( 50 m l ) を添加した。有機物質を分離して食塩水 ( 50 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で溶媒を除去した。生じる残滓を、 n - ヘプタン中の 20 % から 50 % ( v / v ) 酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - ヒドロキシメチル } - ( [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 3 - イル ) ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ( 3 . 6 g, 10 . 0 mmol ) を明るいピンクの固体として得た。  
10

## 【 0088 】

工程 G : メタンスルホン酸 3 - ( 1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル } メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル

ジクロロメタン ( 150 m l ) 中の 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - ヒドロキシメチル } - ( [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 3 - イル ) ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ( 3 . 6 g, 10 . 0 mmol ) の冷却溶液 ( 氷 / メタノール浴 ) に塩化メタンスルホニル ( 0 . 97 m l, 12 . 0 mmol ) およびトリエチルアミン ( 2 . 6 m l, 20 . 0 mmol ) を連続的に添加した。この反応物を 1 時間攪拌した後、分離漏斗に注ぎ入れた。有機物質を 5 % 炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 × 100 m l ) 、食塩水 ( 1 × 100 m l ) で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去してメタンスルホン酸 3 - ( 1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル } メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル ( 4 . 6 g, 10 . 0 mmol ) を得、これをさらに精製することなしに用いた。  
20

## 【 0089 】

工程 H : 3 - [ { 5 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ] - 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール、ビス - 塩酸塩

1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 5 m l ) 中のメタンスルホン酸 3 - ( 1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル } メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル ( 388 mg, 0 . 88 mmol ) の溶液に 2 - ピペラジン - 1 - イルアセトアミド ( 152 mg, 1 . 06 mmol ) および炭酸カリウム ( 174 mg, 1 . 26 mmol ) を添加した。この反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応物をジクロロメタン ( 8 m l ) で希釈し、 10 g S trata ( 商標 ) S C X ギガチューブを通して濾過した。このチューブをメタノールで洗浄した後、メタノール中の 2 M アンモニアで溶出した。このメタノール性アンモニア溶液を蒸発させ、残滓を HPLC によって精製した [ 方法 ( i ) ] 。この生成物をメタノールに溶解し、 5 g S trata ( 商標 ) S C X ギガチューブを通して、メタノール中の 2 M アンモニアで溶出して濾過し、標題の化合物を遊離塩基として得た。この遊離塩基をジクロロメタンに溶解し、塩化水素 ( ジエチルエーテル中の 2 M 溶液 ; 1 . 0 m l, 2 . 0 mmol ) を添加した。この混合物を真空中で濃縮し、標題の化合物 ( 118 mg, 0 . 21 mmol ) をビス - 塩酸塩として得た。 E s | M S : m / z 491 . 1, 489 . 5 [ M + H ] + 。  
40

## 【 実施例 2 】

## 【 0090 】

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) メチルピペラジン - 1 - イル }

50

] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

1 - メチル - 2 - ピロリジノン (10 m l) 中のメタンスルホン酸 3 - (1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル} メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル (1.5 g, 3.4 mmol) の溶液に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1.5 m l, 8.5 mmol) および 1 - (エトキシカルボニルメチル) - ピペラジン (879 mg, 5.1 mmol) を添加した。この反応物を室温で 18 時間攪拌した。次に、この混合物を水およびジエチルエーテルに分配した。有機層を分離して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させて 7 - クロロ - 3 - [ { 5 - [ 4 - (エトキシカルボニル) - メチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドールを遊離塩基として得た (1.28 g, 2.5 mmol)。アリコートを HPLC によって精製し [方法 (i)]、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。  
E s | M S : m / z 518.5 [M + H]<sup>+</sup>。

### 【実施例 3】

#### 【0091】

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (エチルカルバモイル) メチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

7 - クロロ - 3 - [ { 5 - [ 4 - (エトキシカルボニル) メチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (1.26 g, 2.4 mmol; 実施例 2 の方法によって調製された遊離塩基) を 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (80 m l) に懸濁させ、1 時間還流した。この反応混合物をジエチルエーテル (80 m l) で洗浄した後、酸性化した。生じる沈殿を濾別して乾燥させた後、メタノールと共に摩碎して濾別し、3 - [ { 5 - [ 4 - カルボキシメチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル] - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドールを白色固体として得た (1.20 g, 2.4 mmol)。ジクロロメタン (10 m l) 中の 3 - [ { 5 - [ 4 - カルボキシメチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル] - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (97 mg, 0.20 mmol) の攪拌溶液に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (240 μl, 1.39 mmol)、エチルアミン (THF 中の 2 M 溶液; 50 μl, 1.0 mmol) および 1 - プロピルホスホン酸環状無水物 (酢酸エチル中の 50% 溶液; 630 μl, 1.0 mmol) を添加した。この反応物を 30 分間攪拌した後、酢酸エチル (30 m l) で希釈し、5% 炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 20 m l)、水 (2 × 20 m l) および食塩水 (2 × 20 m l) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過して濃縮した。この生成物を HPLC によって精製し [方法 (ii)]、標題の化合物を遊離塩基として得た (16 mg, 0.03 mmol)。E s | M S : m / z 517.0 [M + H]<sup>+</sup>。

### 【実施例 4】

#### 【0092】

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - スルファモイルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

1 - メチル - 2 - ピロリジノン (10 m l) 中のピペラジン (7.8 g, 90.7 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1.2 m l, 6.81 mmol) の溶液にメタンスルホン酸 3 - (1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル} メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル (2 g, 4.54 mmol) を徐々に添加した。この混合物を室温で 18 時間攪拌した後、水およびジエチルエーテルに分配した。有機層を分離して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、

溶媒を蒸発させて粗製 7 - クロロ - 3 - [ { 5 - [ ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ] - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ( 2 . 3 6 g ) を得た。

#### 【 0 0 9 3 】

この生成物の一部 ( 1 0 0 m g ) をピリジン ( 2 m l ) およびスルファミド ( 8 9 m g 、 0 . 9 3 m m o l ) と混合し、この混合物にマイクロ波照射を 1 8 0 ° で 1 0 分間施した。ピリジンを減圧下で留去し、残滓をジクロロメタンおよび 2 M 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。水層をジクロロメタンでさらに 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物を H P L C によって精製し [ 方法 ( i ) ] 、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た ( 4 7 m g 、 0 . 0 8 m m o l ) 。 E s | M S : m / z 5 1 1 . 0 [ M + H ] + 10

#### 【 実施例 5 】

#### 【 0 0 9 4 】

3 - ( { 5 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 7 - エチル - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール、ビス - 塩酸塩

実施例 1 の方法に従い、工程 A において 7 - クロロインドールの代わりに 7 - エチルインドールを用いて、標題の化合物を調製した。 E s | M S : m / z 4 8 3 . 5 [ M + H ] + 。

#### 【 実施例 6 】

#### 【 0 0 9 5 】

メタンスルホン酸 3 - ( 1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル } メチル - 7 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル ( 実施例 1 、工程 G の方法に従い、工程 A において 7 - クロロインドールの代わりに 7 - エチルインドールを用いて調製 ; 5 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 1 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) 、適切なアミン ( 0 . 1 7 m m o l ) およびアセトニトリル ( 1 m l ) の混合物にマイクロ波照射を 1 5 0 ° で 5 分間施した。生じる混合物をメタノールで希釈して濾過し、 H P L C によって精製 [ 方法 ( I I ) ] して以下の化合物を得た。

#### 【 0 0 9 6 】

6 a : 7 - エチル - 3 - ( { 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール 30

1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジンをアミンとして用いた。収量 = 3 3 . 9 m g ( 0 . 0 7 m m o l ) 。 E s | M S : m / z 4 7 0 . 3 [ M + H ] + 。

#### 【 0 0 9 7 】

6 b : 7 - エチル - 3 - ( { 5 - [ 4 - ( N - イソプロピルカルバモイル ) メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール

N - イソプロピル - 1 - ピペラジンアセトアミドをアミンとして用いた。収量 = 3 1 . 1 m g ( 0 . 0 6 m m o l ) 。 E s | M S : m / z 5 2 5 . 3 [ M + H ] + 40

#### 【 0 0 9 8 】

6 c : 7 - エチル - 3 - ( { 5 - [ 3 - ケトイペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール

ピペラジン - 2 - オンをアミンとして用いた。収量 = 3 5 . 9 m g ( 0 . 0 8 m m o l ) 。 E s | M S : m / z 4 4 0 . 0 [ M + H ] + 。

#### 【 0 0 9 9 】

6 d : 7 - エチル - 3 - ( { 5 - [ 4 - ( メトキシカルボニルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール 50

1 - (メトキシカルボニルメチル)ピペラジンをアミンとして用いた。収量 = 7 . 7 m g (0 . 0 2 mmol)。E s | M S : m / z 4 9 8 . 4 [M + H] <sup>+</sup>。

#### 【実施例 7】

##### 【0100】

メタンスルホン酸 3 - (1 - {テトラヒドロピラン - 4 - イル}メチル - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル (実施例 1、工程 G の方法に従い、工程 A において 7 - クロロインドールの代わりに 7 - メトキシンドールを用いて調製)、炭酸カリウム (1 . 5 当量)、適切なアミン (1 . 2 当量) および 1 - メチル - 2 - ピロリジノンの混合物にマイクロ波照射を 100 で 5 分間施した。反応物を以下に記述されるように後処理した。

10

##### 【0101】

7 a : 3 - ( {5 - [4 - (カルバモイルメチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - [1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール、ビス - 塩酸塩

2 - ピペラジン - 1 - イルアセトアミドをアミンとして用いた。マイクロ波照射の後、混合物を、ジクロロメタン中の 0 % から 2 % メタノールで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。この生成物をメタノール中に取り、塩化水素 (過剰; デイチルエーテル中の 2 M 溶液) を添加した。この混合物を真空中で濃縮し、標題の化合物を得た。E s | M S : m / z 4 8 5 . 4 [M + H] <sup>+</sup>。

##### 【0102】

20

7 b : 3 - ( {5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - [1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジンをアミンとして用いた。マイクロ波照射の後、混合物をジクロロメタンで希釈して濾過し、調製用 L C M S によって精製して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。E s | M S : m / z 4 7 2 . 1 [M + H] <sup>+</sup>。

#### 【実施例 8】

##### 【0103】

1 - シクロヘキシリルメチル - 7 - メトキシ - 3 - ( {5 - [4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - [1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル) - 1 H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

30

メタンスルホン酸 3 - (1 - シクロヘキシリルメチル - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル (実施例 1、工程 G の方法に従い、工程 A において 7 - クロロインドールの代わりに 7 - メトキシンドールを用い、および工程 B においてトルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロピラン - 4 - イルメチルエステルの代わりに臭化シクロヘキシリルメチルを用いて調製; 1 0 0 m g、0 . 2 3 m m o l )、1 - (2 - メトキシエチル) - ピペラジン (1 7 4 μ l、1 . 1 5 m m o l ) および テトラヒドロフラン (1 m l) の混合物にマイクロ波照射を 150 で 15 分間施した。生じる混合物をテトラヒドロフラン (3 m l) で希釈した。ポリマー支持イソシアネート (A r g o n a u t t e c h n o l o g i e s、1 . 2 5 m m o l / g ; 1 . 3 g ) を添加し、この混合物を 2 時間振盪した後、濾過してジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した後、H P L C によって精製 [方法 (i)] して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (5 0 m g、0 . 0 7 m m o l )。E s | M S : m / z 4 8 4 . 4 [M + H] <sup>+</sup>。

40

#### 【実施例 9】

##### 【0104】

3 - ( {5 - [4 - (カルバモイルメチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - [1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール、ビス - 塩酸塩

50

実施例 1 の方法に従い、工程 B においてトルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロピラン - 4 - イルメチルエステルの代わりにトルエン - 4 - スルホン酸 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イルメチルエステルを用いて、標題の化合物を調製した。E s | M S : m / z 537.3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【実施例 10】

【0105】

3 - ( { 5 - [ 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - チアジアゾル - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

メタンスルホン酸 3 - ( 1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル } メチル - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾル - 5 - イルメチルエステル ( 実施例 1 、工程 G の方法に従い、工程 A において 7 - クロロインドールの代わりに 6 - フルオロインドールを用いて調製 ; 100 mg 、 0.24 mmol ) 、炭酸カリウム ( 66 mg 、 0.48 mmol ) 、 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 32 mg 、 0.28 mmol ) およびアセトニトリル ( 3 ml ) の混合物にマイクロ波照射を 150 °で 5 分間施した。生じる混合物をメタノールで希釈して濾過し、HPLC によって精製 [ 方法 ( i ) ] して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た ( 31 mg 、 0.06 mmol ) 。E s | M S : m / z 444.5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【実施例 11】

【0106】

3 - ( { 5 - [ 4 - ( カルバモイルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) - 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩

【0107】

工程 A : 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル

オキシ塩化リン ( 9.6 ml 、 103 mmol ) を、圧力均等化漏斗 ( p r e s s u r e e q u a l i s i n g f u n n e l ) により、ジメチルホルムアミド ( 200 ml ) 中の 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミド ( 20.0 g 、 68.3 mmol ) の冷却 ( 5 から 10 °) 溶液に滴下により添加した。オキシ塩化リンの完全な添加に続き、反応物を 10 分間攪拌したままにした後、室温に暖めてさらに 30 分間攪拌した。次に、この反応混合物を氷冷水 ( 2000 ml ) に慎重に注ぎ入れ、生じる沈殿を濾別して水で洗浄した。その後、濾紙ケークをジクロロメタンに溶解して水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。生じる固体をジエチルエーテルから結晶化し、7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル ( 12.9 g 、 46.9 mmol ) を白色固体として得た。

【0108】

工程 B : 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミジン

エタノール ( 280 ml ) および N , N - デイソプロピルエチルアミン ( 16.7 ml 、 96.0 mmol ) 中の 7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル ( 12.9 g 、 46.9 mmol ) の懸濁液に塩酸ヒドロキシリルアミン ( 6.8 g 、 121.4 mmol ) を添加した。この反応混合物を暖めて還流させ、6 時間攪拌した後、室温に冷却して溶媒を真空中で除去した。この固体をジクロロメタンに溶解し、水および食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。生じる固体をジエチルエーテルから結晶化し、7 - クロロ - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミジン ( 13.1 g 、 42.5 mmol ) をオフホワイトの固体として得た。

【0109】

10

20

30

40

50

工程C：7 - クロロ - 3 - [ (5 - クロロメチル) - ( [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル) ] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

モレキュラーシープ(5.3 g)を、テトラヒドロフラン(150 ml)中の7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミジン(5.3 g, 17.2 mmol)の攪拌溶液に添加し、この反応混合物を60分間攪拌した。水素化ナトリウム(2.8 g, 116.6 mmol)を少しづつ添加し、この反応混合物をさらに60分間攪拌した後、40℃に30分間暖めた。次に、この反応物を -70℃(ドライアイス / アセトン浴)に冷却した後、圧力均等化漏斗により、塩化クロロアセチル(2.8 ml, 35.2 mmol)を滴下により添加した。次いで、この反応物を室温に暖めてさらに4時間攪拌した後、水(5 ml)を添加することによって反応を停止させ濾別し、溶媒を真空中で除去した。この固体をジクロロメタンに溶解し、水および食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。生じる残滓を、ジクロロメタン中の1%(v/v)エタノールからジクロロメタン中の3%(v/v)エタノールで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有画分を合わせて溶媒を真空中で除去し、得られた固体をジエチルエーテルから再結晶化して、7 - クロロ - 3 - [ (5 - クロロメチル) - ( [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル) ] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール(4.1 g, 11.2 mmol)を白色固体として得た。  
10

#### 【0110】

工程D：3 - ( {5 - [4 - (カルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩

1 - メチル - 2 - ピロリジノン(1 ml)中の7 - クロロ - 3 - [ (5 - クロロメチル) - ( [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル) ] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール(50 mg, 0.14 mmol)の溶液に2 - ピペラジン - 1 - イルアセトアミド(40 mg, 0.28 mmol)および炭酸カリウム(28 mg, 0.20 mmol)を添加した。この反応物を室温で18時間攪拌した。反応物をジクロロメタン(1 ml)で希釈し、2 g Strata (商標) SCX ギガチューブを通して濾過した。チューブをメタノールで洗浄した後、メタノール中の2 M アンモニアで溶出した。このメタノール性アンモニア溶液を蒸発させ、残滓を、ジクロロメタン中の0%から8%(v/v)エタノールで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。精製された生成物をジクロロメタンに溶解し、塩化水素(ジエチルエーテル中の2 M 溶液; 0.2 ml, 0.4 mmol)を添加した。この塩酸塩をエタノールおよびジエチルエーテルを添加することによって沈殿させて濾別し、標題の化合物を得た(10 mg, 0.02 mmol)。E s | M S : m / z 475.1, 473.1 [M + H]<sup>+</sup>。  
20

#### 【実施例12】

#### 【0111】

6 - プロモ - 3 - ( {5 - [4 - (カルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩

実施例1の方法に従い、工程Aにおいて7 - クロロインドールの代わりに6 - プロモインドールを用いて、6 - プロモ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドを調製した。実施例11の方法に従い、工程Aにおいて7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドの代わりに6 - プロモ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドを用いて、標題の化合物を調製した。E s | M S : m / z 519.3 [M + H]<sup>+</sup>。  
40

#### 【実施例13】

#### 【0112】

3 - ( { 5 - [ 4 - (カルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) - 7 - エチル - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

実施例 1 の方法に従い、工程 A において 7 - クロロインドールの代わりに 7 - エチルインドールを用いて 7 - エチル - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドを調製した。実施例 1 1 の方法に従い、工程 A において 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドの代わりに 7 - エチル - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドを用い、フラッシュクロマトグラフィーの後に遊離塩基として単離して、標題の化合物を調製した。E s | M S : m / z 467.3 [M + H]<sup>+</sup>。  
10

#### 【実施例 1 4】

##### 【0113】

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール

実施例 1 の方法に従い、工程 B においてトルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチルエステルの代わりにトルエン - 4 - スルホン酸 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イルメチルエステルを用いて、7 - クロロ - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドを調製した。実施例 1 1 の方法に従い、工程 A において 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドの代わりに 7 - クロロ - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミドを用いて、7 - クロロ - 3 - [ ( 5 - クロロメチル ) - ( [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) ] - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドールを調製した。  
20

##### 【0114】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 10 ml ) 中の 7 - クロロ - 3 - [ ( 5 - クロロメチル ) - ( [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) ] - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール ( 500 mg, 1 . 2 mmol ) の溶液に N , N - デイソプロピルエチルアミン ( 638 μl, 3 . 6 mmol ) および 1 - (エトキシカルボニル - メチル) ピペラジン ( 417 mg, 2 . 4 mmol ) を添加した。この反応物を 50 度で 18 時間攪拌した。次に、この混合物を水 ( 100 ml ) およびジエチルエーテル ( 100 ml ) に分配した。層を分離し、水層をジエチルエーテル ( 2 × 100 ml ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 100 ml ) 、食塩水 ( 100 ml ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、溶媒を減圧下で蒸発した。この残滓をジクロロメタン / メタノール / ジエチルエーテル混合液と共に摩碎し、標題の化合物を白色固体として得た ( 540 mg, 1 . 0 mmol ) 。E s | M S : m / z 550.8 [M + H]<sup>+</sup>。  
30

#### 【実施例 1 5】

##### 【0115】

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (メチルカルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩

実施例 1 4 の方法に従い、7 - クロロ - 3 - [ ( 5 - クロロメチル ) - ( [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ) ] - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドールの代わりに 7 - クロロ - 3 - [ ( 5 - クロロメチル ) - ( [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ) ] - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) メチル - 1 H - インドールを用いて、7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (エトキシカルボニル) メチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル  
40

40

50

- 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドールを調製した。

**【0116】**

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (エトキシカルボニル) メチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (660 mg、1.3 mmol) を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) に懸濁させ、この混合物を還流温度に 1 時間加熱した。この反応混合物をジエチルエーテル (30 ml) で洗浄した後、酸性化した。生じる沈殿を濾別して乾燥した後、ジクロロメタン、メタノールおよびジエチルエーテルの混合液と共に摩碎して、3 - ( { 5 - [ 4 - カルボキシメチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドールをオフホワイトの固体として得た (537 mg、1.1 mmol)。ジクロロメタン (1 ml) 中の 3 - ( { 5 - [ 4 - カルボキシメチルピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (50 mg、0.11 mmol) の攪拌溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (130 μl、0.74 mmol)、メチルアミン (THF 中の 2 M 溶液；550 μl、1.1 mmol) および 1 - プロピルホスホン酸環状無水物 (酢酸エチル中の 50% 溶液；705 μl、1.1 mmol) を添加した。この反応物を 4 時間攪拌した後、酢酸エチル (10 ml) で希釈し、5% 炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 15 ml)、水 (3 × 15 ml) および食塩水 (2 × 15 ml) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過して濃縮した。生じるゴムをジクロロメタンおよびメタノールに溶解し、塩化水素 (ジエチルエーテル中の 2 M 溶液；0.2 ml、0.4 mmol) を添加した。この塩酸塩をジエチルエーテルの添加によって沈殿させて濾別し、標題の化合物を得た (13.6 mg、0.03 mmol)。E<sub>s</sub> | MS : m/z 487.5 [M + H]<sup>+</sup>。

**【実施例 16】**

**【0117】**

実施例 15 の方法に従い、メチルアミンの代わりに代替アミンを用いて、以下の化合物を調製した。

**【0118】**

16a : 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (メトキシエチルカルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩

2 - メトキシエチルアミンをアミンとして用いた。E<sub>s</sub> | MS : m/z 531.2 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0119】**

16b : 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (ヒドロキシエチルカルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩

2 - ヒドロキシエチルアミンをアミンとして用いた。E<sub>s</sub> | MS : m/z 517.2 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0120】**

16c : 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - (シクロプロピルメチルカルバモイルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩

シクロプロピルメチルアミンをアミンとして用いた。E<sub>s</sub> | MS : m/z 527.3 [M + H]<sup>+</sup>。

**【実施例 17】**

**【0121】**

7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イルメチル) 10

]

20

30

40

50

ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 15 m l ) 中の 7 - クロロ - 3 - [ ( 5 - クロロメチル) - ( [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル) ] - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ( 500 mg, 1 . 2 mmol ) の溶液に N , N - デイソプロピルエチルアミン ( 480 μl, 2 . 7 mmol ) およびピペラジン ( 470 mg, 5 . 4 mmol ) を添加した。この反応物を室温で 18 時間攪拌した。次に、この混合物を水 ( 100 m l ) およびジエチルエーテル ( 100 m l ) に分配した。層を分離し、水層をジエチルエーテル ( 2 × 100 m l ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 100 m l ) 、食塩水 ( 100 m l ) で洗浄して乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、溶媒を減圧下で蒸発して 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ( 400 mg, 0 . 96 mmol ) を得た。<sup>10</sup> デクロロメタン ( 2 m l ) および N , N - デイソプロピルエチルアミン ( 38 μl, 0 . 22 mmol ) 中の 7 - クロロ - 3 - ( { 5 - [ ピペラジン - 1 - イル] メチル} - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) - 1 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ( 50 mg, 0 . 11 mmol ) の溶液に 3 - ( クロロメチル) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール ( 19 mg, 0 . 16 mmol ) を添加した。この反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応物を 2 g Stratata ( 商標 ) S C X ギガチューブを通して濾過し、ジクロロメタン、メタノールで洗浄した後、メタノール中の 2 M アンモニアで溶出した。このメタノール性アンモニア溶液を減圧下で蒸発し、残滓を、ジクロロメタン中の 0 % から 8 % エタノールで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題の化合物 ( 49 mg, 0 . 09 mmol ) を得た。 E s | M S : m / z 546 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。<sup>20</sup>

#### 【実施例 18】

##### 【0122】

3 - [ 5 - [ 4 - ( tert - プトキシカルボニル) - シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル] - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 7 - クロロ - 1 - [ ( テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール - ジメチルホルムアミド ( 2 . 0 m l ) 中の 7 - クロロ - 3 - [ ( 5 - クロロメチル) - ( [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル) ] - 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ( 73 mg, 0 . 20 mmol ) 、 4 - Boc - シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 64 mg, 0 . 30 mmol ) 、 N , N - デイソプロピルエチルアミン ( 78 mg, 0 . 60 mmol ) およびヨウ化ナトリウム ( 30 mg, 0 . 20 mmol ) の混合物にマイクロ波照射を 160 ° で 5 分間施した後、 5 g Stratata ( 商標 ) S C X ギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の 2 M アンモニアで溶出して濾過した。この生成物を、ヘプタン中の 50 % ( v / v ) 酢酸エチル、次いで酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物 ( 40 . 2 mg, 0 . 074 mmol ) を得た。 E s | M S : m / z 566 . 5, 544 . 7 [ M + H ] <sup>+</sup> , 488 . 3, 444 . 5 。<sup>30</sup><sup>40</sup>

#### 【実施例 19】

##### 【0123】

7 - クロロ - 3 - [ 5 - ( シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [ ( テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール、トリフルオロ酢酸塩 - 1 , 4 - ジオキサン ( 2 . 0 m l ) 中の 3 - [ 5 - [ 4 - ( tert - プトキシカルボニル) - シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル] - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 7 - クロロ - 1 - [ ( テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール ( 38 mg, 0 . 070 mmol ) および 5 N 塩酸 ( 0 . 2 m l ) の混合物を室温で 1 時間、次いで 90 ° で 0 . 5 時間攪拌した。この混合物を、 5 g Stratata ( 商標 ) S C X ギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の 2 M アンモニアで溶出して濾過した。この生成物を、ヘプタン中の 50 % ( v / v ) 酢酸エチル、次いで酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物 ( 40 . 2 mg, 0 . 074 mmol ) を得た。 E s | M S : m / z 566 . 5, 544 . 7 [ M + H ] <sup>+</sup> , 488 . 3, 444 . 5 。<sup>50</sup>

trata(商標)SCXギガチューブを通し、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過し、HPLCによって精製[方法(i)]して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た(14.4mg、0.026mmol)。Es|MS:m/z 444.6 [M+H]<sup>+</sup>、418.8、386.9。

## 【実施例20】

## 【0124】

3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-シス-2,6-ジメチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩

アセトニトリル(2.0ml)中の7-クロロ-3-[5-(シス-2,6-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール(10mg、0.023mmol)、2-ブロモアセトアミド(4.7mg、0.034mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.4mg、0.034mmol)およびヨウ化ナトリウム(1.0mg、0.007mmol)の混合物にマイクロ波照射を100で5分間施した。この混合物を、5g Strata(商標)SCXギガチューブを通し、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過し、HPLCによって精製[方法(i)]して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た(12.2mg、0.020mmol)。Es|MS:m/z 501.4 [M+H]<sup>+</sup>、432.8、387.1。

## 【実施例21】

## 【0125】

以下の化合物を調製するのに実施例18から20の方法をさらに用いた。

## 【0126】

21a:(R)-3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩

4-BoC-シス-2,6-ジメチルピペラジンの代わりに(R)-4-BoC-2-メチルピペラジンを用いた。Es|MS:m/z 509.3、487.5 [M+H]<sup>+</sup>、473.5。

## 【0127】

21b:(S)-3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-2-メチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩

4-BoC-シス-2,6-ジメチルピペラジンの代わりに(S)-4-BoC-2-メチルピペラジンを用いた。Es|MS:m/z 509.3、487.5 [M+H]<sup>+</sup>、170.1。

## 【0128】

21c:3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-2-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩

4-BoC-シス-2,6-ジメチルピペラジンの代わりに4-BoC-2-ヒドロキシメチルピペラジンを用いた。Es|MS:m/z 525.5、503.0 [M+H]<sup>+</sup>、485.9。

## 【0129】

21d:3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-ホモピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩

4-BoC-シス-2,6-ジメチルピペラジンの代わりに1-BoC-ホモピペラジンを用いた。Es|MS:m/z 509.3、487.5 [M+H]<sup>+</sup>、387.4、

10

20

30

40

50

170.1。

**【0130】**

21e : (1S, 4S) - 3 - [5 - [5 - (カルバモイルメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イルメチル] - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 7 - クロロ - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

4 - Bo c - シス - 2, 6 - ジメチルピペラジンの代わりに (1S, 4S) - 2 - Bo c - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを用いた。Es | MS : m/z 507.3, 485.8 [M+H]<sup>+</sup>, 168.6。

**【実施例22】**

10

**【0131】**

(R) - 7 - クロロ - 3 - [5 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

アセトニトリル (1.0ml) およびジメチルホルムアミド (1.0ml) 中の 7 - クロロ - 3 - [(5 - クロロメチル) - ([1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1H - インドール (73mg, 0.20mmol)、(R) - 2 - メチルピペラジン (30mg, 0.30mmol)、N, N - デイソプロピルエチルアミン (78mg, 0.60mmol) およびヨウ化ナトリウム (30mg, 0.20mmol) の混合物にマイクロ波照射を 160 で 5 分間施した。この混合物を、5g Stratata (商標) SCX ギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の 2M アンモニアで溶出して濾過し、HPLC によって精製 [方法(i)] して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (73mg, 0.13mmol)。Es | MS : m/z 430.1 [M+H]<sup>+</sup>, 113.2。

20

**【実施例23】**

**【0132】**

(S) - 7 - クロロ - 3 - [5 - (3 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

実施例22の方法に従い、(R) - 2 - メチルピペラジンの代わりに (S) - 2 - ヒドロキシメチルピペラジンを用いて、標題の化合物を合成した。Es | MS : m/z 446.3 [M+H]<sup>+</sup>, 428.6。

30

**【実施例24】**

**【0133】**

(S) - 7 - クロロ - 3 - [5 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (メチルカルバモイルメチル)ピペラジン - 1 - イルメチル] - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール

ジメチルホルムアミド (2.0ml) 中の (S) - 7 - クロロ - 3 - [5 - (3 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール (22mg, 0.049mmol)、N, N - メチル - 2 - クロロアセトアミド (11mg, 0.098mmol)、N, N - デイソプロピルエチルアミン (19mg, 0.15mmol) およびヨウ化ナトリウム (7mg, 0.049mmol) の混合物にマイクロ波照射を 160 で 5 分間施した。この混合物を、5g Stratata (商標) SCX ギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の 2M アンモニアで溶出して濾過し、酢酸エチルから酢酸エチル中の 33% (v/v) メタノールで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題の化合物 (23.9mg, 0.046mmol) を得た。

40

Es | MS : m/z 539.8, 517.5 [M+H]<sup>+</sup>, 503.1, 200.6。

**【実施例25】**

50

## 【0134】

以下の化合物を調製するのに実施例22から24の方法をさらに用いた。

## 【0135】

25a : (R) - 7 - クロロ - 3 - [5 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (メチルカルバモイルメチル)ピペラジン - 1 - イルメチル] - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール  
E s | M S : m / z 539.7, 517.7 [M + H]<sup>+</sup>, 503.4, 200.1。

## 【0136】

25b : (S) - 7 - クロロ - 3 - [5 - [4 - (ジメチルカルバモイルメチル) - 3 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イルメチル] - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール  
E s | M S : m / z 553.7, 531.2 [M + H]<sup>+</sup>, 214.3。

## 【0137】

25c : (R) - 7 - クロロ - 3 - [5 - [4 - (ジメチルカルバモイルメチル) - 3 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イルメチル] - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール  
E s | M S : m / z 553.3, 531.2 [M + H]<sup>+</sup>, 214.4。

## 【0138】

25d : 3 - [5 - [4 - (カルバモイルメチル) - 3 - メトキシカルボニルピペラジン - 1 - イルメチル] - {1, 2, 4} - オキサジアゾル - 3 - イル] - 7 - クロロ - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール  
E s | M S : m / z 555.5, 531.2 [M + H]<sup>+</sup>, 488.5, 214.4。

## 【実施例26】

## 【0139】

7 - クロロ - 3 - [5 - (トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

ジメチルホルムアミド(2.0m1)中の7 - クロロ - 3 - [(5 - クロロメチル) - ([1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1H - インドール(73mg, 0.20mmol)、トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン(69mg, 0.60mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(78mg, 0.60mmol)およびヨウ化ナトリウム(30mg, 0.20mmol)の混合物にマイクロ波照射を160で5分間施した。この混合物を、5g S tr a t a (商標) S C X ギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過し、HPLCによって精製[方法(i)]して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た(6.7mg, 0.012mmol)。E s | M S : m / z 444.5 [M + H]<sup>+</sup>, 126.4。

## 【実施例27】

## 【0140】

3 - [5 - [4 - (カルバモイルメチル) - トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル] - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 7 - クロロ - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール、トリフルオロ酢酸塩

ジメチルホルムアミド(2.0m1)中の7 - クロロ - 3 - [5 - (トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾル - 3 - イル] - 1 - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル] - 1H - インドール(10mg, 0.023mmol)、2 - プロモアセトアミド(4.7mg, 0.034mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(4.4mg, 0.034mmol)およびヨウ化ナトリウム(1.0mg, 0.007mmol)の混合物にマイクロ波照射を160で

5分間施した。この混合物を、5g Strata(商標) SCXギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過した後、HPLCによって精製[方法(i)]して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た(11.3mg、0.018mmol)。ESI MS: m/z 523.5, 501.4 [M+H]<sup>+</sup>、184.3。

#### 【実施例28】

##### 【0141】

3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩  
ジメチルホルムアミド(2.0ml)中の7-クロロ-3-[5-クロロメチル]-([1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-1-[テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(73mg、0.20mmol)、シス-2,6-ジメチルピペラジン(69mg、0.60mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(78mg、0.60mmol)およびヨウ化ナトリウム(30mg、0.20mmol)の混合物にマイクロ波照射を160で5分間施した。この混合物を、5g Strata(商標) SCXギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過して粗製7-クロロ-3-[5-[シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-1-[テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドールを得、この10mg(0.023mmol)をアセトニトリル(2.0ml)中の2-ブロモアセトアミド(4.7mg、0.034mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.4mg、0.034mmol)およびヨウ化ナトリウム(1.0mg、0.007mmol)と混合した。この混合物にマイクロ波照射を160で5分間施した。混合物を、5g Strata(商標) SCXギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過し、HPLCによって精製[方法(i)]して、3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドールトリフルオロ酢酸塩および出発物質(7-クロロ-3-[5-[シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-1-[テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール)のトリフルオロ酢酸塩の混合物を得た。出発物質を対応するアセトアミド誘導体として除去するため、この混合物(5.5mg)を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.5mg、0.05mmol)の存在下、ジクロロメタン(1.0ml)中、室温で0.5時間、塩化アセチル(4.0mg、0.05mmol)と反応させ、反応混合物をメタノール(0.2ml)で失活させた後、5g Strata(商標) SCXギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過し、HPLCによって精製[方法(i)]して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た(5.1mg、0.008mmol)。ESI MS: m/z 523.8, 501.5 [M+H]<sup>+</sup>、184.1。  
10  
20  
30  
40

#### 【実施例29】

##### 【0142】

(R)-3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドールトリフルオロ酢酸塩  
アセトニトリル(2.0ml)中の(R)-1-Boc-3-メチルピペラジン(100mg、0.50mmol)、2-ブロモアセトアミド(103mg、0.75mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(129mg、1.00mmol)およびヨウ化ナトリウム(7.5mg、0.050mmol)の混合物にマイクロ波照射を100で5分間施した。この混合物を、5g Strata(商標) SCXギガチューブを通して、  
50

、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過し、酢酸エチルから酢酸エチル中17%( $v/v$ )メタノールで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(R)-2-(4-Boc-2-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド(114mg、0.44mmol)を得た。

## 【0143】

1,4-ジオキサン(2.0ml)中の(R)-2-(4-Boc-2-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド(114mg、0.44mmol)および5N塩酸(0.2ml)の混合物を90°で20分間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、(R)-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド塩酸塩を定量的に得た。

## 【0144】

ジメチルホルムアミド(2.0ml)中の7-クロロ-3-[ (5-クロロメチル)-([1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-メチル-1H-インドール(73mg、0.20mmol)、(R)-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド塩酸塩(101mg、0.44mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(129mg、1.00mmol)およびヨウ化ナトリウム(30mg、0.20mmol)の混合物にマイクロ波照射を160°で5分間施した後、5g Strat a(商標)SCXギガチューブを通して、ジクロロメタン、メタノール、次いでメタノール中の2Mアンモニアで溶出して濾過し、HPLCによって精製[方法(i)]して、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩(89.1mg、0.148mmol)として得た。ESI MS: m/z 509.5, 487.5 [M+H]<sup>+</sup>、170.4。

## 【実施例30】

## 【0145】

(S)-3-[5-[4-(カルバモイルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-[1,2,4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[ (テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドールトリフルオロ酢酸塩

実施例29の方法に従い、(R)-1-Boc-3-メチルピペラジンの代わりに(S)-1-Boc-3-メチルピペラジンを用いて、標題の化合物を調製した。ESI MS: m/z 509.6, 487.5 [M+H]<sup>+</sup>、170.3。

## 【実施例31】

## 【0146】

3-[{4-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1,3]-チアゾル-2-イル]-7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸アミド(1.8g、6.0mmol)、Lawesson試薬(4.85g、12.0mmol)、トルエン(150ml)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を室温で3日間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残滓を、n-ヘプタン中の20から50%( $v/v$ )酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボチオ酸アミド(1.4g、4.5mmol)を得た。

## 【0147】

トルエン(30ml)中の7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボチオ酸アミド(920mg、3.0mmol)、1,3-ジクロロアセトン(571mg、4.50mmol)の混合物を40°で18時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、得られた結晶をn-ヘプタン中の10%ジクロロメタン( $v/v$ )で洗浄して7-クロロ-3-[4-(クロロメチル)-[1,3]-チアゾル-2-イル]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(590mg、1.5mmol)を得た。7-クロロ-3-[4-(クロロメチル)-[1,3]-チアゾル-2-イル]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1

H-インドール(40mg、0.11mmol)、2-ピペラジン-1-イルアセトアミド(32mg、0.15mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(27mg、0.21mmol)、ヨウ化ナトリウム(16mg、0.11mmol)およびジメチルホルムアミド(2ml)の混合物にマイクロ波照射を160で5分間施した。この反応混合物を、5g Strat a(商標)SCXギガチューブを通して濾過した。このチューブをメタノールで洗浄した後、メタノール中の2Mアンモニアで溶出した。このメタノール性アンモニア溶液を真空中で濃縮し、得られた残滓を、ジクロロメタン中の0から3%(v/v)(メタノール中の2Mアンモニア)で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して標題の化合物を得た(30.6mg、0.06mmol)。E<sub>s</sub> | M<sub>S</sub>: m/z 490.4、488.5 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【実施例32】

## 【0148】

CHO細胞において発現するヒトCB1受容体での効力および作用強度のインピトロ決定

ヒトCB1受容体およびルシフェラーゼ受容体遺伝子を発現するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を、ペニシリン/ストレプトマイシン(50U/50μg/ml)およびファンギゾン(fungizone)(1μg/ml)を含有する、フェノールレッド/血清非含有DMEM/F-12 nut mixに懸濁させ、96ウェルプレート内に、ウェルあたり $3 \times 10^4$ 細胞の密度で播種した(最終体積100μl)。アッセイに先立ち、細胞を一晩温置した(37、5%CO<sub>2</sub>/95%空気で約18時間)。

20

## 【0149】

試験化合物(ジメチルスルホキシド中の10mM溶液)をF12 Nut Mixで希釈し、0.11mMから0.11nMの一連の素材溶液を得た。これらの素材溶液(10μl)を関係するウェルに直接添加した。プレートを37で5時間温置し、ルシフェラーゼ酵素のアゴニスト誘導発現を可能にした。抑制された光の下で、LucLite基質(Packard; 製造者の指示通りに戻す; 100μl)を各ウェルに添加した。プレートをTop Sealで覆い、次いで室温で5分間温置した後、Packard Top Countでカウントした(単一光子カウンティング、カウント時間0.01分、カウント遅延5分)。

## 【0150】

30

「ベスト・フィット」曲線を、最小平方和法(minimum sum of squares method)により、カウント毎秒(CPS)の化合物濃度(M)に対するプロットにフィットさせ、EC<sub>50</sub>値を得た。表1は、本発明の幾つかの代表的な化合物について得られたpEC<sub>50</sub>値を示す。

## 【0151】

【表1】

表1

実施例	化学名	化学構造	pEC <sub>50</sub>
1	3-({5-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-チアジアゾル-3-イル)-7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、ビス-塩酸塩		7.8
3	7-クロロ-3-({5-[4-(エチルカルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-チアジアゾル-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.4
4	7-クロロ-3-({5-[4-スルファモイルピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-チアジアゾル-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩		6.7
6b	7-エチル-3-({5-[4-(N-イソプロピルカルバモイル)メチルピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-チアジアゾル-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.3
6d	7-エチル-3-({5-[4-(メキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-チアジアゾル-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.2
7a	3-({5-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-チアジアゾル-3-イル)-7-メキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、ビス-塩酸塩		7.0
9	3-({5-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-チアジアゾル-3-イル)-7-クロロ-1-(1,1-ジオキソヘキサヒドロチオピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、ビス-塩酸塩		6.7

10

20

30

40

<u>11</u>	3-{5-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-オキサジアゾル-3-イル)-7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、塩酸塩		7.1
<u>17</u>	7-クロロ-3-{5-[4-([1, 2, 4]-オキサジアゾル-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-[1, 2, 4]-オキサジアゾル-3-イル)-1-(1, 1-ジオキソヘキサヒドロチオピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		6.8
<u>18</u>	3-[5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-シス-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イルメチル]-[1, 2, 4]-オキサジアゾル-3-イル]-7-クロロ-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール		6.7
<u>21d</u>	3-{5-[4-(カルバモイルメチル)-ホモピペラジン-1-イルメチル]-[1, 2, 4]-オキサジアゾル-3-イル}-7-クロロ-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール、トリフルオロ酢酸塩		7.2
<u>24</u>	(S)-7-クロロ-3-[5-[3-ヒドロキシメチル-4-(メチルカルバモイルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-[1, 2, 4]-オキサジアゾル-3-イル]-1-[(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-1H-インドール		7.9
<u>31</u>	3-{(4-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル)-[1, 3]-チアゾル-2-イル}-7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.2

## 【実施例 3 3】

## 【0152】

神経障害性疼痛のラット (Chung) モデル

このモデルにおいては、左 L5 脊髄神経をしっかりと結紮することにより、機械的異痛症を誘導する。このアッセイは、神経障害性疼痛の治療において臨床的に用いられる抗痉挛剤（ギャバペンチン）、抗うつ剤（デュロキセチン）およびオピオイド鎮痛剤（モルヒネ）の抗異痛症効果を示すのに上手く用いられている。

## 【0153】

オス Wistar ラット（手術時の体重 150 から 175 g）をこの研究において用了した。ラットをパースペクスボックス内の高設（40 cm 以内）メッシュフロアに配置し、アップ・アンド・ダウン法を用いて前足の足底表面に印加される増加する力（2.6 から 167 mN）の von Frey フィラメントを用いて、機械的刺激に対するラットの逃避閾値を測定した (Chaplan SR ら, J Neurosci Methods 53: 55-63, 1994; Dixon J Ann. Rev. Pharmacol.

10

20

30

40

50

1 . T o x i c o l . 2 0 : 4 4 1 - 4 6 2 , 1 9 8 0 ) 。基線測定に続いて、各々の動物に麻酔をかけ、L 5 脊髄神経をしっかりと結紮した。これらの動物を、少なくとも 7 日の期間、手術から回復させた。薬物投与の当日、前足退避閾値を再測定した(0分)。この読み取りの直後、ラットにビヒクルもしくは試験化合物を経口投薬した。次に、化合物投与の 60 、 120 、 180 および 240 分後に読み取りを行った。

#### 【 0 1 5 4 】

データは平均  $\pm$  s . e . m . で表した。最高用量群の各動物に対する最大効果の時間を決定し、これらの値を平均して最大効果の平均時間を算出した。分析の目的上、最大効果の時間、 $t_{max}$  は、この平均値に最も近い時点と定義した。Kruskall-Wallis 10 is 一元配置分散分析、ノンパラメトリック統計的検定を用いて、 $t_{max}$  でのデータを群の間で比較した。次に、ノンパラメトリック Dunn 検定を用いて、処置群の各々をビヒクル群に対して比較した。底部および頂部に対して、それぞれ、0 および 15 g の定数(カットオフ)を備える非直線回帰(S字型用量応答；可変勾配)を用いて、ED<sub>50</sub>(異痛症が約 50 % で逆転する用量)値も  $t_{max}$  で算出した(XLFit ソフトウェア)。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/551	(2006.01) A 6 1 K 31/551
A 6 1 K	31/4995	(2006.01) A 6 1 K 31/4995
A 6 1 P	1/08	(2006.01) A 6 1 P 1/08
A 6 1 P	1/14	(2006.01) A 6 1 P 1/14
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01) A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/08	(2006.01) A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/20	(2006.01) A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	27/06	(2006.01) A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01) A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 アダム, ジュリア

イギリス国、ラナークシャー・エム・エル・1・5・エス・エイチ、ニューハウス、ニュー・エジンバラ・ロード

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2005/089754 (WO, A1)

国際公開第2007/006732 (WO, A1)

特表2004-531526 (JP, A)

特表2003-511416 (JP, A)

国際公開第2002/036590 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 413/00 - 413/14

C 07 D 417/00 - 417/14

C 07 D 487/08

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )