

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5833804号
(P5833804)

(45) 発行日 平成27年12月16日(2015.12.16)

(24) 登録日 平成27年11月6日(2015.11.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 409/12
C07D 409/14	(2006.01)	C07D 409/14
C07D 453/02	(2006.01)	C07D 453/02

請求項の数 76 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-505999 (P2008-505999)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月13日 (2006.4.13)
 (65) 公表番号 特表2008-535908 (P2008-535908A)
 (43) 公表日 平成20年9月4日 (2008.9.4)
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2006/003873
 (87) 國際公開番号 WO2007/063418
 (87) 國際公開日 平成19年6月7日 (2007.6.7)
 審査請求日 平成21年4月1日 (2009.4.1)
 (31) 優先権主張番号 60/670,856
 (32) 優先日 平成17年4月13日 (2005.4.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 507341921
 ニューラクソン、インコーポレーテッド
 カナダ国 エル5ケイ 1ビー3 オンタ
 リオ州、ミシサガ、スイート 1001,
 スピーカーマン ドライブ 2395
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫
 (74) 代理人 100169971
 弁理士 菊田 尚子

最終頁に続く

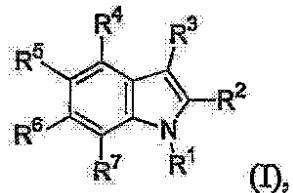
(54) 【発明の名称】 NO_xS阻害活性を有する置換インドール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式を有する化合物

【化 1】

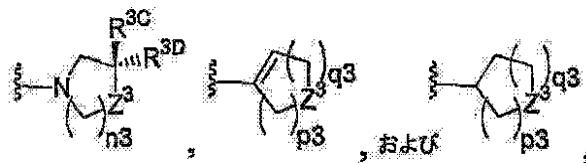


または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R¹は、H、置換されていてもよいC₁~₆アルキル、置換されていてもよいC₁~₄アルカリール、置換されていてもよいC₁~₄アルクヘテロシクリルまたは(CH₂)_{m3}X¹であり、ここで、X¹は以下の群から選択され、

【化2】



[式中、

R^{3C} および R^{3D} のそれぞれは、独立に、H、OH、 CO_2R^{3E} または $NR^{3F}R^{3G}$ であり、ここで、 R^{3E} 、 R^{3F} および R^{3G} のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであるか、 R^{3C} と R^{3D} は、それらが結合している炭素と一緒にになって $C=O$ であり、

Z^3 は $NC(NH)R^{3H}$ であり、ここで、 R^{3H} は、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

$m3$ は0から6の整数であり、

$n3$ は1から4の整数であり、

$p3$ は0から2の整数であり、

$q3$ は0から5の整数である]

R^2 は、H、Hal、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、置換されていてもよい $C_{2\sim 9}$ 架橋ヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ 架橋アルクヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

R^3 は、H、Hal、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、置換されていてもよい $C_{2\sim 9}$ 架橋ヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ 架橋アルクヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

R^4 および R^7 のそれぞれは、独立に、H、F、 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $C_{1\sim 6}$ アルコキシであり、

R^5 は、Hまたは $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ であり、ここで、 $r5$ は0から2の整数であり、 R^{5A} は、置換されていてもよい $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ チオアルコキシであり、

R^6 は、Hまたは $R^{6A}C(NH)NH(CH_2)_{r6}$ であり、ここで、 $r6$ は0から2の整数であり、 R^{6A} は、置換されていてもよい $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ チオアルコキシであり、

ここで、 R^5 および R^6 の一方(しかし両方ではない)はHであり、

ここで、アルカリールは親分子の基にアルキレン基を介して結合したアリール基であり、

アルクヘテロシクリルは親分子の基にアルキレン基を介して結合した複素環基であり、

Halは、臭素、塩素、ヨウ素またはフッ素である]。

【請求項2】

R^{5A} が、チオメトキシ、チオエトキシ、チオ-n-プロピルオキシ、チオ-i-プロピルオキシ、チオ-n-ブチルオキシ、チオ-i-ブチルオキシ、チオ-t-ブチルオキシ、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-オキサゾール、4-オキサゾール、5-オキサゾール、2-チアゾール、4-チアゾール、5-チアゾール、2-イソオキサゾール、3-イソオキサゾール、4-イソオキサゾール、2-イソチアゾール、3-イソチアゾールまたは4-イソチアゾー

10

20

30

40

50

ルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

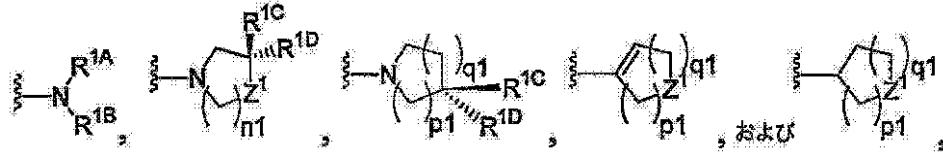
R^{6A} が、チオメトキシ、チオエトキシ、チオ-n-プロピルオキシ、チオ-i-プロピルオキシ、チオ-n-ブチルオキシ、チオ-i-ブチルオキシ、チオ-t-ブチルオキシ、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-オキサゾール、4-オキサゾール、5-オキサゾール、2-チアゾール、4-チアゾール、5-チアゾール、2-イソオキサゾール、3-イソオキサゾール、4-イソオキサゾール、2-イソチアゾール、3-イソチアゾールまたは4-イソチアゾールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 、 R^2 および R^3 の1個または複数がHではない、請求項1に記載の化合物。 10

【請求項5】

R^1 が $(CH_2)_{m1}X^1$ であり、ここで、 X^1 は以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物
【化3】



[式中、

R^{1A} および R^{1B} のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC_{1~6}アルキル、置換されていてもよいC_{3~8}の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC_{6~10}アリール、置換されていてもよいC_{1~4}アルカリール、C_{2~9}ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC_{1~4}アルクヘテロシクリルであり、 20

R^{1C} および R^{1D} のそれぞれは、独立に、H、OH、CO₂R^{1E}またはNR^{1F}R^{1G}であり、ここで、R^{1E}、R^{1F}およびR^{1G}のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC_{1~6}アルキル、置換されていてもよいC_{3~8}の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC_{6~10}アリール、置換されていてもよいC_{1~4}アルカリール、C_{2~9}ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC_{1~4}アルクヘテロシクリルであるか、R^{1C}とR^{1D}は、それらが結合している炭素と一緒にになってC=Oであり、

Z^1 は、NR^{1H}、NC(O)R^{1H}、NC(O)OR^{1H}、NC(O)NHR^{1H}、NC(S)R^{1H}、NC(S)NHR^{1H}、NS(O)₂R^{1H}、O、S、S(O)またはS(O)₂であり、ここで、R^{1H}は、H、置換されていてもよいC_{1~6}アルキル、置換されていてもよいC_{3~8}の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC_{6~10}アリール、置換されていてもよいC_{1~4}アルカリール、C_{2~9}ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC_{1~4}アルクヘテロシクリルであり、 30

m1は2から6の整数であり、

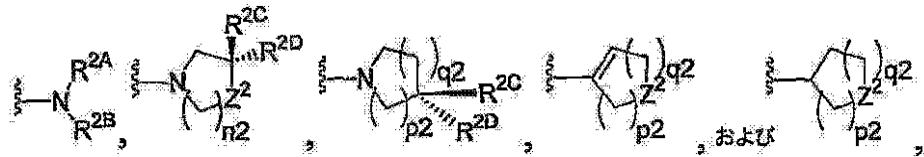
n1は1から4の整数であり、

p1は0から2の整数であり、

q1は0から5の整数である]。

【請求項6】

R^2 が $(CH_2)_{m2}X^2$ であり、ここで、 X^2 は以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物
【化4】 40



[式中、

R^{2A} および R^{2B} のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC_{1~6}アルキル、置換されていてもよいC_{3~8}の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC_{6~10}アリール、置換されていてもよいC_{1~4}アルカリール、C_{2~9}ヘテロシクリル 50

リルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであり、

R^{2C}およびR^{2D}のそれぞれは、独立に、H、OH、CO₂R^{2E}またはNR^{2F}R^{2G}であり、ここで、R^{2E}、R^{2F}およびR^{2G}のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであるか、R^{2C}とR^{2D}は、それらが結合している炭素と一緒にになってC=Oであり、

Z²は、NR^{2H}、NC(O)R^{2H}、NC(O)OR^{2H}、NC(O)NHR^{2H}、NC(S)R^{2H}、NC(S)NHR^{2H}、NS(O)₂R^{2H}、O、S、S(O)またはS(O)₂であり、ここで、R^{2H}は、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであり、

m₂は2から6の整数であり、

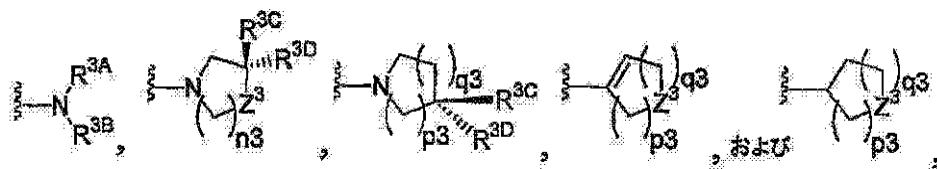
n₂は1から4の整数であり、

p₂は0から2の整数であり、

q₂は0から5の整数である]。

【請求項7】

R³が(CH₂)_{m3}X³であり、ここで、X³は以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物
【化5】



[式中、

R^{3A}およびR^{3B}のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであり、

R^{3C}およびR^{3D}のそれぞれは、独立に、H、OH、CO₂R^{3E}またはNR^{3F}R^{3G}であり、ここで、R^{3E}、R^{3F}およびR^{3G}のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであるか、R^{3C}とR^{3D}は、それらが結合している炭素と一緒にになってC=Oであり、

Z³は、NR^{3H}、NC(O)R^{3H}、NC(O)OR^{3H}、NC(O)NHR^{3H}、NC(S)R^{3H}、NC(S)NHR^{3H}、NS(O)₂R^{3H}、O、S、S(O)またはS(O)₂であり、ここで、R^{3H}は、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであり、

m₃は2から6の整数であり、

n₃は1から4の整数であり、

p₃は0から2の整数であり、

q₃は0から5の整数である]。

【請求項8】

R¹が(CH₂)_{m3}X¹であり、ここで、X¹は以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物

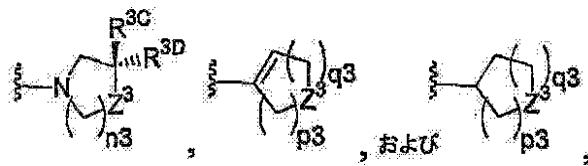
10

20

30

40

【化6】



[式中、

R^{3C} および R^{3D} のそれぞれは、独立に、H、OH、 CO_2R^{3E} または $NR^{3F}R^{3G}$ であり、ここで、 R^{3E} 、 R^{3F} および R^{3G} のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであるか、 R^{3C} と R^{3D} は、それらが結合している炭素と一緒にになって $C=O$ であり、

Z^3 は $NC(NH)R^{3H}$ であり、ここで、 R^{3H} は、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

m3は0から6の整数であり、

n3は1から4の整数であり、

p3は0から2の整数であり、

q3は0から5の整数である]。

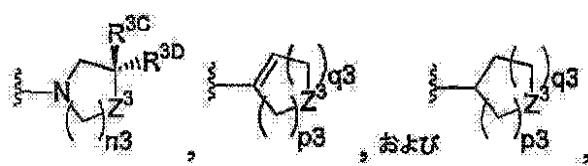
10

20

【請求項9】

 R^2 が $(CH_2)_{m3}X^2$ であり、ここで、 X^2 は以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物

【化7】



[式中、

30

R^{3C} および R^{3D} のそれぞれは、独立に、H、OH、 CO_2R^{3E} または $NR^{3F}R^{3G}$ であり、ここで、 R^{3E} 、 R^{3F} および R^{3G} のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであるか、 R^{3C} と R^{3D} は、それらが結合している炭素と一緒にになって $C=O$ であり、

Z^3 は $NC(NH)R^{3H}$ であり、ここで、 R^{3H} は、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

40

m3は0から6の整数であり、

n3は1から4の整数であり、

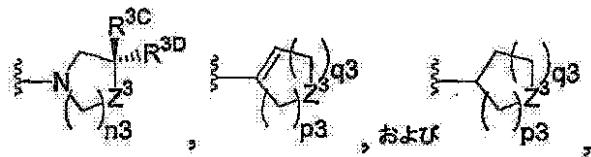
p3は0から2の整数であり、

q3は0から5の整数である]。

【請求項10】

 R^3 が $(CH_2)_{m3}X^3$ であり、ここで、 X^3 は以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物

【化8】



[式中、

R^{3C} および R^{3D} のそれぞれは、独立に、H、OH、 CO_2R^{3E} または $NR^{3F}R^{3G}$ であり、ここで、 R^{3E} 、 R^{3F} および R^{3G} のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであるか、 R^{3C} と R^{3D} は、それらが結合している炭素と一緒にになって $C=O$ であり、

Z^3 は $NC(NH)R^{3H}$ であり、ここで、 R^{3H} は、H、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ の1価の飽和もしくは不飽和の非芳香族環状炭化水素基、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルカリール、 $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリルまたは置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

m3は0から6の整数であり、

n3は1から4の整数であり、

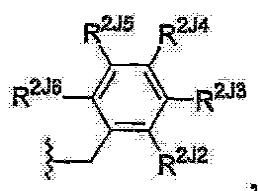
p3は0から2の整数であり、

q3は0から5の整数である]。

【請求項11】

 R^2 が以下のものである、請求項5に記載の化合物

【化9】



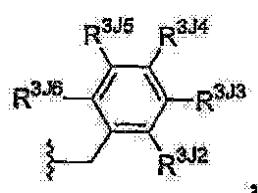
[式中、

R^{2J2} 、 R^{2J3} 、 R^{2J4} 、 R^{2J5} 、および R^{2J6} のそれぞれは、独立に、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、SH、 $C_{1\sim 6}$ チオアルコキシ、Hal、 NO_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $NR^{2Ja}R^{2Jb}$ (R^{2J} ^aおよび R^{2Jb} のそれぞれは、独立に、Hまたは $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、 $C(O)R^{2Jc}$ (R^{2Jc} はHまたは $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、 CO_2R^{2Jd} (R^{2Jd} はHまたは $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、テトラゾリル、 $C(O)NR^{2Je}R^{2Jf}$ (R^{2Je} および R^{2Jf} のそれぞれは、独立に、Hまたは $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、 $OC(O)R^{2Jg}$ (R^{2Jg} は $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、 $NHC(O)R^{2Jh}$ (R^{2Jh} はHまたは $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、 SO_3H 、 $S(O)_2NR^{2Ji}R^{2Jj}$ (R^{2Ji} および R^{2Jj} のそれぞれは、独立に、Hまたは $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、 $S(O)R^{2Jk}$ (R^{2Jk} は $C_{1\sim 6}$ アルキルである)、または $S(O)_2R^{2Jl}$ (R^{2Jl} は $C_{1\sim 6}$ アルキルである)である]。

【請求項12】

 R^3 が以下のものである、請求項5に記載の化合物

【化10】



[式中、

10

20

30

40

50

R^{3J_2} 、 R^{3J_3} 、 R^{3J_4} 、 R^{3J_5} 、および R^{3J_6} のそれぞれは、独立に、H、C_{1～6}アルキル、OH、C_{1～6}アルコキシ、SH、C_{1～6}チオアルコキシ、Hal、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、NR^{3Ja}R^{3Jb}(R^{3J}^aおよびR^{3Jb}のそれぞれは、独立に、HまたはC_{1～6}アルキルである)、C(O)R^{3Jc}(R^{3Jc}はHまたはC_{1～6}アルキルである)、CO₂R^{3Jd}(R^{3Jd}はHまたはC_{1～6}アルキルである)、テトラゾリル、C(O)NR^{3Je}R^{3Jf}(R^{3Je}およびR^{3Jf}のそれぞれは、独立に、HまたはC_{1～6}アルキルである)、OC(O)R^{3Jg}(R^{3Jg}はC_{1～6}アルキルである)、NHC(O)R^{3Jh}(R^{3Jh}はHまたはC_{1～6}アルキルである)、SO₃H、S(O)₂NR^{3Ji}R^{3Jj}(R^{3Ji}およびR^{3Jj}のそれぞれは、独立に、HまたはC_{1～6}アルキルである)、S(O)R^{3Jk}(R^{3Jk}はC_{1～6}アルキルである)、またはS(O)₂R^{3Jl}(R^{3Jl}はC_{1～6}アルキルである)である]。

【請求項13】

10

2-エチル-1-(1H-インドール-5-イル)-イソチオ尿素；
 N-(1H-インドール-5-イル)-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 N-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 N-{1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イル}-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 1-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-2-エチル-イソチオ尿素；
 N-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 N-(1-フェネチル-1H-インドール-6-イル)-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 N-[3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-5-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 N-(1-{2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-1H-インドール-6-イル)-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 (+)-N-{1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イル}-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 (-)-N-{1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イル}-チオフェン-2-カルボキサミジン；
 N-[1-(1-メチル-アゼパン-4-イル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン；および
 N-[1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジンからなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項14】

30

内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)または誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)よりも神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)を選択的に阻害する、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

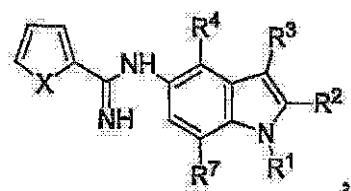
40

eNOSおよびiNOSの両方よりもnNOSを選択的に阻害する、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

次式を有する、請求項1に記載の化合物

【化11】

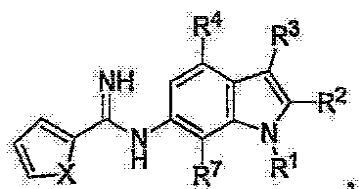


[式中、XはOまたはSである]。

【請求項17】

次式を有する、請求項1に記載の化合物

【化12】

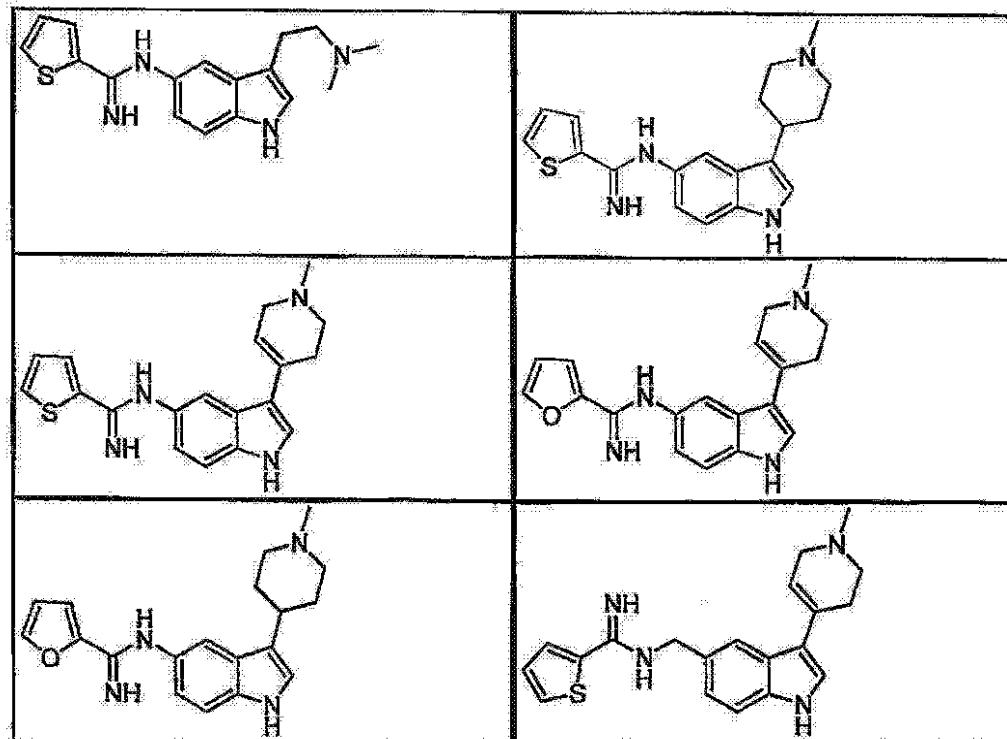


[式中、XはOまたはSである]。

【請求項18】

下記の化合物からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。 10

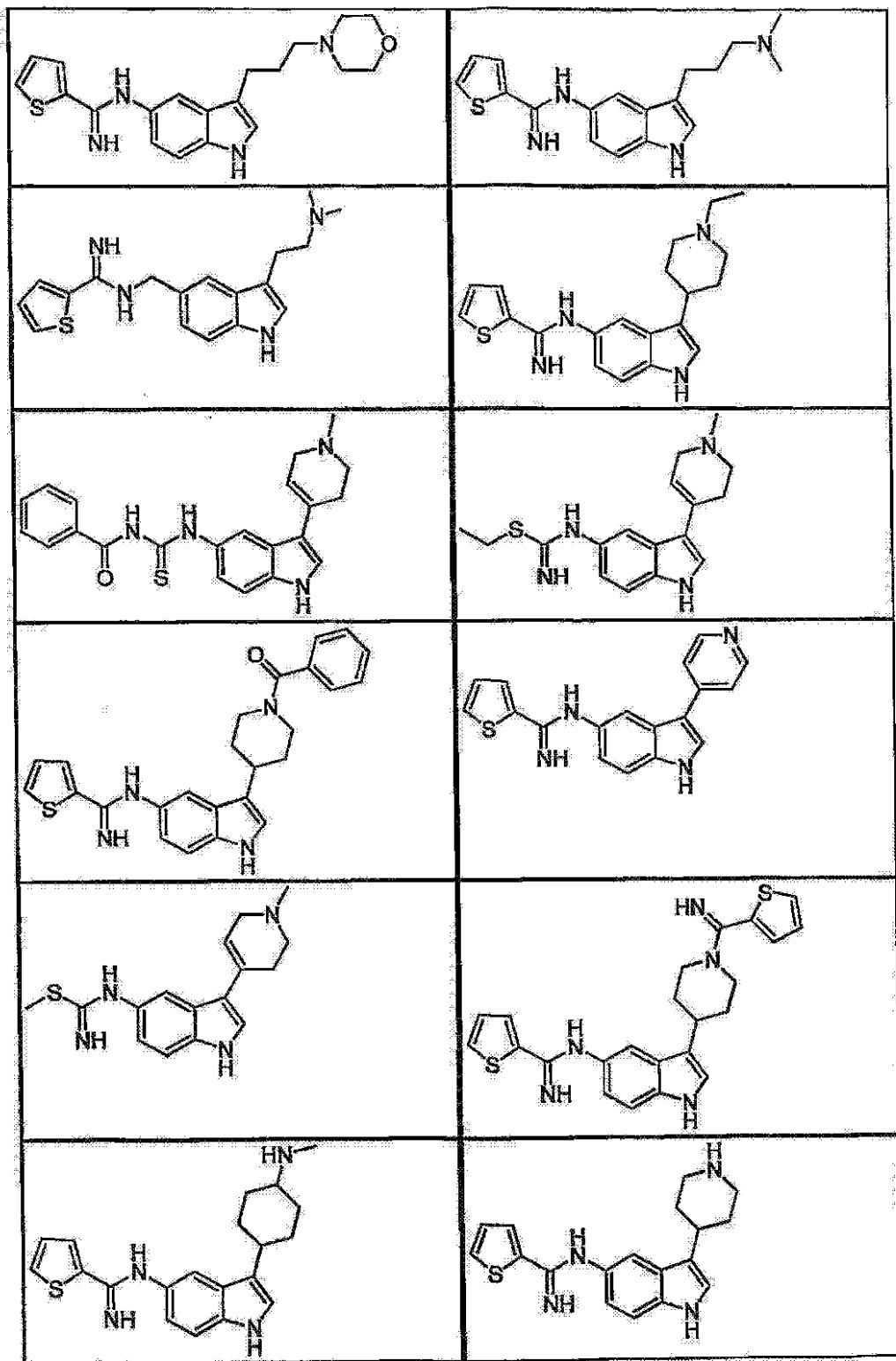
【化13】



10

20

30

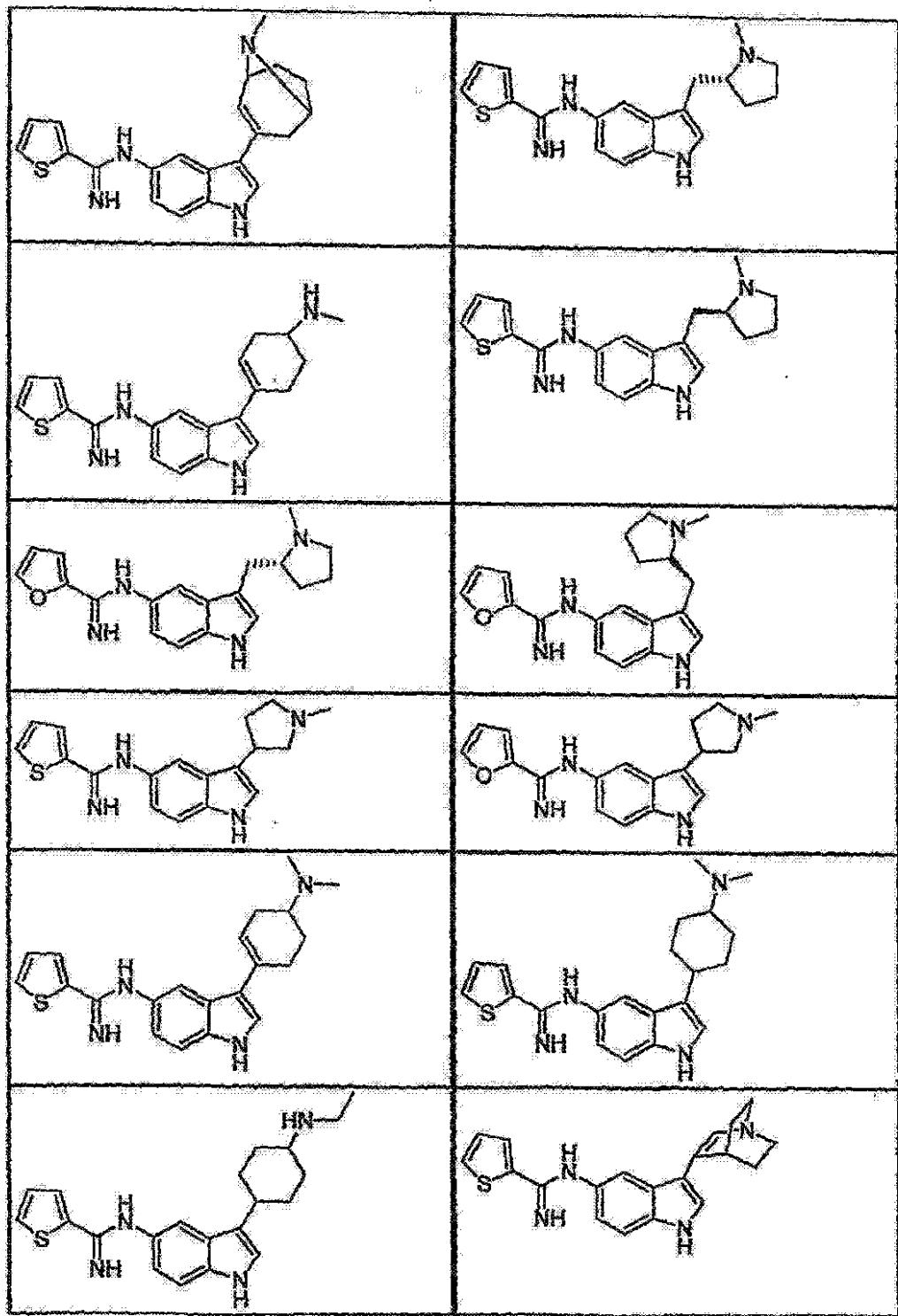


10

20

30

40

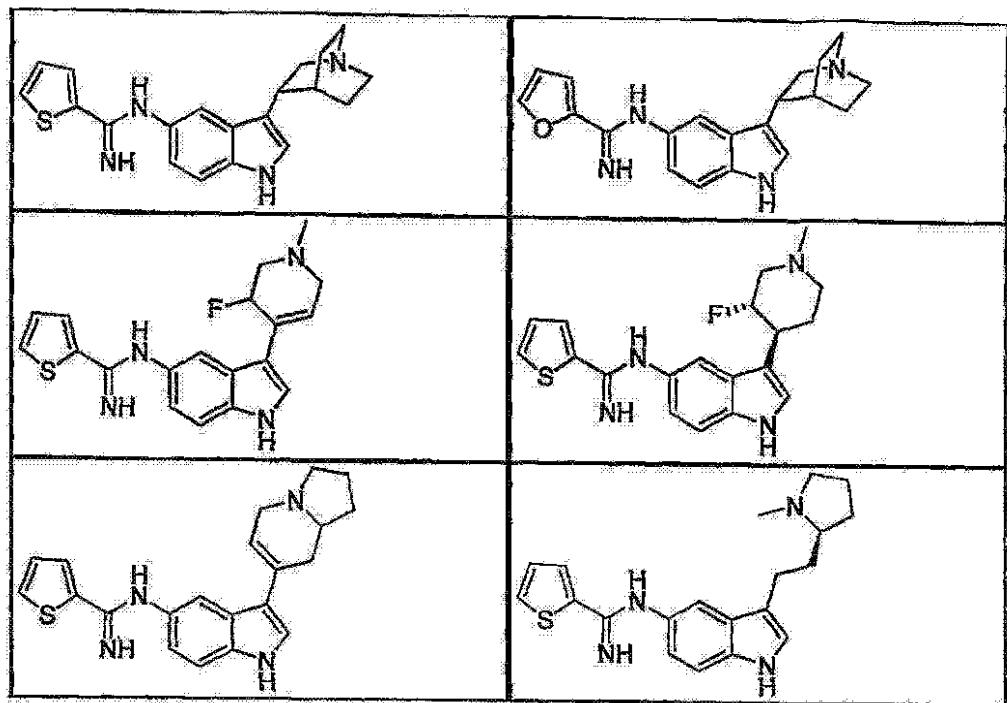


10

20

30

40



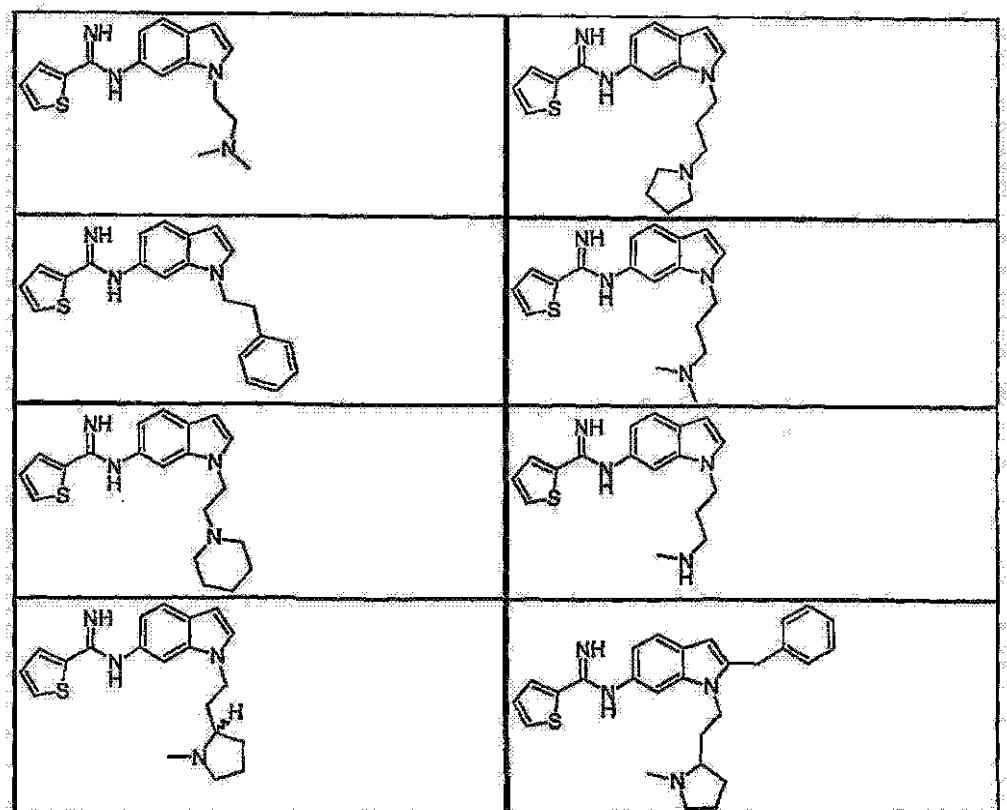
10

【請求項 19】

20

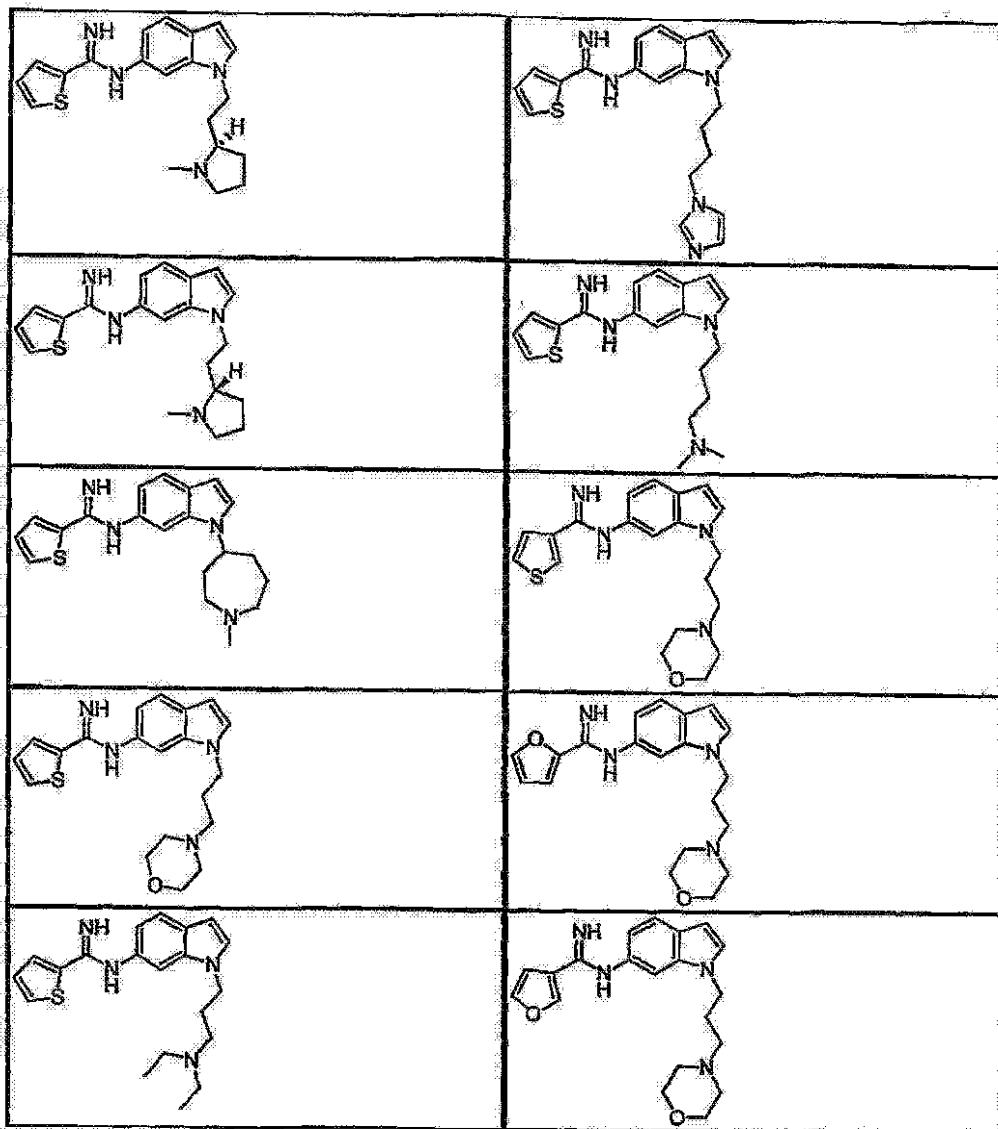
下記の化合物からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化 14】



30

40

**【請求項 20】**

前記請求項のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 21】

一酸化窒素合成酵素(NOS)の作用によって引き起こされた哺乳動物の状態の治療に使用するための請求項20に記載の組成物。

【請求項 22】

前記哺乳動物がヒトである、請求項21に記載の組成物。

【請求項 23】

前記状態が、(前兆を伴うおよび伴わない)片頭痛、慢性緊張型頭痛(CTTH)、異痛を伴う片頭痛、神経障害性疼痛、卒中後の疼痛、慢性頭痛、慢性疼痛、急性脊髄損傷、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、糖尿病性腎症、炎症性疾患、卒中、再灌流傷害、頭部外傷、心原性ショック、CABG関連神経損傷、HCA、AIDS関連認知症、神経毒性、パーキンソン病、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、多発性硬化症、メタンフェタミン誘導神経毒性、薬物中毒、モルヒネもしくはオピオイド誘導耐性、モルヒネもしくはオピオイド依存、モルヒネもしくはオピオイド誘導痛覚過敏、モルヒネもしくはオピオイド誘導離脱症状、エタノール耐性、エタノール依存、エタノール離脱症状、癲癇、不安、鬱病、注意欠陥多動性障害または精神病である、請求項21に記載の組成物。

【請求項 24】

前記状態が、卒中、再灌流傷害、神経変性、頭部外傷、CABG関連神経損傷、(前兆を伴

40

50

うおよび伴わない)片頭痛、異痛を伴う片頭痛、慢性緊張型頭痛、神経障害性疼痛、卒中の疼痛、オピオイド誘導痛覚過敏または慢性疼痛である、請求項21に記載の組成物。

【請求項 25】

前記化合物が3,5-置換インドールであり、前記状態が片頭痛または慢性緊張型頭痛である、請求項21に記載の組成物。

【請求項 26】

オピオイドと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 27】

前記オピオイドが、アルフェンタニル、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロボキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメサドン、メプラジノール、メサドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルホン、ベンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロポキシフェン、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジンまたはトラマドールである、請求項26に記載の組成物。

10

【請求項 28】

抗鬱剤と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 29】

前記抗鬱剤が選択的セロトニン再取込み阻害剤である、請求項28に記載の組成物。

20

【請求項 30】

選択的セロトニン再取込み阻害剤が、シタロプラム、エスキタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンまたはセルトラリンである、請求項29に記載の組成物。

【請求項 31】

前記抗鬱剤がノルエピネフリン再取込み阻害剤である、請求項28に記載の組成物。

【請求項 32】

前記ノルエピネフリン再取込み阻害剤が、アミトリプチリン、デスマチルアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、酸化イミプラミン、トリミプラミン、アジナゾラム、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネプチリン、ブトリプチリン、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン、ノキシブチリン、オビプラモール、ペルラピン、ビゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチンまたはチアネブチリンである、請求項31に記載の組成物。

30

【請求項 33】

前記抗鬱剤が選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤である、請求項28に記載の組成物。

【請求項 34】

前記選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤が、アトモキセチン、ブプロピオン、レボキセチンまたはトモキセチンである、請求項33に記載の組成物。

40

【請求項 35】

前記抗鬱剤が二成分セロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤である、請求項28に記載の組成物。

【請求項 36】

前記二成分セロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤が、デュロキセチン、ミルナシプラン、ミルタザピン、ネファゾドンまたはベンラファキシンである、請求項35に記載の組成物。

【請求項 37】

前記抗鬱剤がモノアミン酸化酵素阻害剤である、請求項28に記載の組成物。

50

【請求項 3 8】

前記モノアミン酸化酵素阻害剤が、アミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC(Draxis)、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミンまたはバノキセリンである、請求項37に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記抗鬱剤が可逆性モノアミン酸化酵素タイプA阻害剤である、請求項28に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記可逆性モノアミン酸化酵素タイプA阻害剤が、バジナブリン、ベフロキサトン、ブロファロミン、シモキサトンまたはクロルギリンである、請求項39に記載の組成物。 10

【請求項 4 1】

前記抗鬱剤が三環系である、請求項28に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記三環系が、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリンまたはトリミプラミンである、請求項41に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記抗鬱剤が、アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリンとクロルジアゼポキシドの組合せ、アチバメゾール、アザミアンセリン、バジナブリン、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン、ビペナモール、ブロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドバ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガピン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサン、インダルピン、インデロキサジン、イプリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェプラミン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシプラン、ミナブリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネプラセタム、ネフォパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チロリベリン、チアネプチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリブリド、ビロキサジン、ビクアリン、ジメリジンまたはゾメタピンである、請求項28に記載の組成物。 20

【請求項 4 4】

抗癲癇剤と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記抗癲癇剤が、カルバマゼピン、フルビルチン、ガバペンチン、ラモトリジン、オキシカルバゼピン、フェニトイイン、レチガビン、トピラメートまたはバルプロエートである、請求項44に記載の組成物。 30

【請求項 4 6】

非ステロイド抗炎症薬(NSAID)と併用投与される、請求項21に記載の組成物。 40

【請求項 4 7】

前記NSAIDが、アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンズアミド、エトフェナメート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナミン酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルミン酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チ 50

アプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノンまたは2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンである、請求項46に記載の組成物。

【請求項48】

抗不整脈剤と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項49】

GABA-Bアンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。 10

【請求項50】

-2-アドレナリン受容体アゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項51】

セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項52】

前記セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストが、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタンまたはゾルミトリプタンである、請求項51に記載の組成物。

【請求項53】

N-メチル-D-アスパルテートアンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。 20

【請求項54】

前記N-メチル-D-アスパルテートアンタゴニストが、アマンタジン、アプチガネル、ベソンプロジェクト、ブジピン、コナントキンG、デルセミン、デキサナビノール、デキストロメトルファン、デキストロプロポキシフェン、フェルバメート、フルオロフェルバメート、ガシクリジン、グリシン、イペノキサゾン、カイトセファリン、ケタミン、ケトベミドン、ラニセミン、リコスチネル、ミダフォテル、メマンチン、D-メサドン、D-モルヒネ、ミルナシプラン、ネラメキサン、オルフェナドリン、レマセミド、スルファゾシン、FPL-12,495(レマセミド代謝産物)、トピラメート、(R)-アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-プロパン酸、1-アミノシクロペンタン-カルボン酸、[5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸、-アミノ-2-(2-ホスホノエチル)-シクロヘキサンプロパン酸、-アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸、(3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸、3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエテニル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸、2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムとの8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン5-オキシド塩、N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン、N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン、6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸、7-クロロチオキヌレン酸、(3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸、(-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン、4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸、(2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[[[フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸、(3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール、2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド、1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン、[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸、(2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチ 50

ル-2,6-メタノ-3-ベンザゾシン-9-オール、2-ヒドロキシ-5-[(ペントフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸、1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール、1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン、2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン、3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン、または3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミドである、請求項53に記載の組成物。

【請求項 5 5】

コレシストキニンBアンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 5 6】

サブスタンスPアンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。 10

【請求項 5 7】

抗炎症性化合物と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記抗炎症性化合物が、アスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、デラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブロキセン、プレドニゾロン、スリングダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナミン酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシリ-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシリオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノンまたは2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロベンテン-1-オンである、請求項57に記載の組成物。 20

【請求項 5 9】

DHP感受性L型カルシウムチャネルアンタゴニスト、コノトキシン感受性N型カルシウムチャネルアンタゴニストまたはP/Q型カルシウムチャネルアンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 0】

アデノシンキナーゼアンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 1】

アデノシン受容体A₁アゴニスト、アデノシン受容体A_{2a}アンタゴニストまたはアデノシン受容体A₃アゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。 30

【請求項 6 2】

アデノシンデアミナーゼ阻害剤と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 3】

アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 4】

バニロイドVR1受容体アゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 5】

カンナビノイドCB1/CB2アゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 6】

AMPA受容体アンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。 40

【請求項 6 7】

カイネート受容体アンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 8】

ナトリウムチャネルプロッカーと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 6 9】

ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 7 0】

K_{ATP}カリウムチャネル、K_{v1.4}カリウムチャネル、Ca²⁺活性化カリウムチャネル、SKカ 50

リウムチャネル、BKカリウムチャネル、IKカリウムチャネルまたはKCNQ2/3カリウムチャネル開口剤と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 7 1】

ムスカリンM3アンタゴニスト、ムスカリンM1アゴニストまたはムスカリンM2/M3部分アゴニスト/アンタゴニストと併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 7 2】

抗酸化剤と併用投与される、請求項21に記載の組成物。

【請求項 7 3】

XがSである、請求項16に記載の化合物。

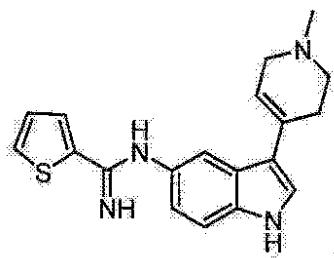
【請求項 7 4】

XがSである、請求項17に記載の化合物。

【請求項 7 5】

次式を有する化合物

【化 1 5】



10

20

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7 6】

R⁵がR^{5A}C(NH)NH(CH₂)₅であり、R⁶、R²およびR¹がHであり、R³が(CH₂)_{m3}X³である、請求項7に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害活性を有する新規な置換インドール化合物、それらを含有する医薬組成物および診断用組成物、特に、卒中、再灌流傷害、神経変性障害、頭部外傷、冠動脈バイパス術(CABG)関連神経損傷、前兆を伴うおよび伴わない片頭痛、異痛を伴う片頭痛、慢性緊張型頭痛(CTTH)、神経障害性疼痛、卒中後の疼痛および慢性疼痛の治療用化合物としてのそれらの医学的使用に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

一酸化窒素(NO)は、神経伝達およびマクロファージ防御機構における、血圧の調整を含む正常なプロセスおよび異常なプロセスの両方に多様な役割を有する(Snyderら、Scientific American、1992年5月:68)。NOは、一酸化窒素合成酵素の3種のアイソフォーム、内皮細胞中に構成型(eNOS)、神経細胞中に構成型(nNOS)、マクロファージ細胞に存在する誘導型(iNOS)によって合成される。これらの酵素は、L-アルギニンの5電子酸化を触媒してNOおよびシトルリンを得るホモ二量体タンパク質である。NOSアイソフォームのそれぞれによって生成されるNOの役割はかなり独特である。個々のNOSアイソフォーム、特にnNOSおよびiNOSの過剰刺激または過剰産生は、敗血症性ショック、関節炎、糖尿病、虚血-再灌流傷害、疼痛および種々の神経変性疾患を含むいくつかの障害において役割を果たし(Kerwinら、J. Med. Chem. 38:4343、1995)、一方、eNOS機能の阻害は、白血球および血小板活性化の強化、高血圧およびアテローム発生の増加などの望ましくない作用につながる(ValanceおよびLeiper、Nature Rev. Drug Disc. 2002、1、939)。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0003】

NOS阻害剤は、多くの障害において治療剤として使用される可能性を有する。しかし、生理学的に重要な一酸化窒素合成酵素の機能の保存は、eNOSよりもnNOSを優先的に阻害するアイソフォーム選択的阻害剤の開発の望ましさを示唆する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

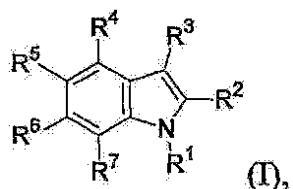
ある5-および6-アミジン置換インドール化合物は、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤であり、nNOSアイソフォームを特に阻害することが分かった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0005】

本発明は、式(1)を有する化合物

【化1】



または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグ

[式中、R¹は、H、置換されていてもよいC_{1～6}アルキル、置換されていてもよいC_{1～4}アルカリールまたは置換されていてもよいC_{1～4}アルクヘテロシクリルであり、R²およびR³のそれぞれは、独立に、H、Hal、置換されていてもよいC_{1～6}アルキル、置換されていてもよいC_{6～10}アリール、置換されていてもよいC_{1～4}アルカリール、置換されていてもよいC_{2～9}架橋ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{1～4}架橋アルクヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{2～9}ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC_{1～4}アルクヘテロシクリルであり、R⁴およびR⁷のそれぞれは、独立に、H、F、C_{1～6}アルキルまたはC_{1～6}アルコキシであり、R⁵は、H、R^{5A}C(NH)NH(CH₂)_{r5}またはR^{5A}NHC(S)NH(CH₂)_{r5}であり、ここで、r5は0から2の整数であり、R^{5A}は、置換されていてもよいC_{1～6}アルキル、置換されていてもよいC_{6～10}アリール、置換されていてもよいC_{1～4}アルカリール、置換されていてもよいC_{2～9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{1～4}アルクヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{1～6}チオアルコキシ、置換されていてもよいC_{1～4}チオアルカリール、置換されていてもよいアリーロイルまたは置換されていてもよいC_{1～4}チオアルクヘテロシクリルであり、R⁶はHまたはR^{6A}C(NH)NH(CH₂)_{r6}またはR^{6A}NHC(S)NH(CH₂)_{r6}であり、ここで、r6は0から2の整数であり、R^{6A}は、置換されていてもよいC_{1～6}アルキル、置換されていてもよいC_{6～10}アリール、置換されていてもよいC_{1～4}アルカリール、置換されていてもよいC_{2～9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{1～4}アルクヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{1～6}チオアルコキシ、置換されていてもよいC_{1～4}チオアルカリール、置換されていてもよいアリーロイルまたは置換されていてもよいC_{1～4}チオアルクヘテロシクリルであり、ここで、R⁵およびR⁶の一方(しかし両方ではない)はHである]を特徴とする。

【0006】

ある実施形態では、R¹は、H、置換されていてもよいC_{1～6}アルキル、置換されていてもよいC_{1～4}アルカリールまたは置換されていてもよいC_{1～4}アルクヘテロシクリルであり、R²およびR³のそれぞれは、独立に、H、Hal、置換されていてもよいC_{1～6}アルキル、置換されていてもよいC_{6～10}アリール、置換されていてもよいC_{1～4}アルカリール、置換されていてもよいC_{2～9}ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC_{1～4}アルクヘテロシクリルであり、R⁴およびR⁷のそれぞれは、独立に、H、F、C_{1～6}アルキルまたはC_{1～6}アルコキシであり、R⁵はHまたはR^{5A}C(NH)NH(CH₂)_{r5}であり、ここで、r5は0から2の整数であり、R^{5A}は、置換されていてもよいC_{1～6}アルキル、置換されていてもよいC_{6～10}アリール、置換されていてもよいC_{1～4}アルカリール、置換されていてもよいC_{2～9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{1～4}アルクヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{1～6}チオアルコキシ

10

20

30

40

50

シ、置換されていてもよいC₁～₄チオアルカリールまたは置換されていてもよいC₁～₄チオアルクヘテロシクリルであり、R⁶はHまたはR^{6A}C(NH)NH(CH₂)_mであり、ここで、mは0から2の整数であり、R^{6A}は、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、置換されていてもよいC₂～₉ヘテロシクリル、置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリル、置換されていてもよいC₁～₆チオアルコキシ、置換されていてもよいC₁～₄チオアルカリールまたは置換されていてもよいC₁～₄チオアルクヘテロシクリルである。

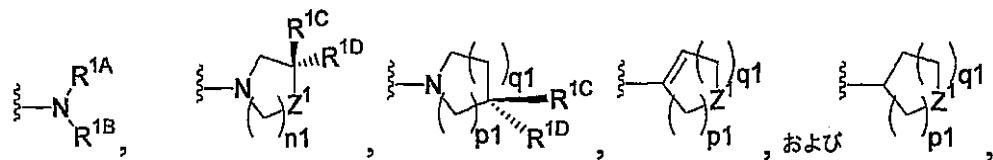
【0007】

R^{5A}またはR^{6A}は、例えば、メチル、フルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、チオメトキシ、チオエトキシ、チオ-n-プロピルオキシ、チオ-i-プロピルオキシ、チオ-n-ブチルオキシ、チオ-i-ブチルオキシ、チオ-t-ブチルオキシ、フェニル、ベンジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-オキサゾール、4-オキサゾール、5-オキサゾール、2-チアゾール、4-チアゾール、5-チアゾール、2-イソオキサゾール、3-イソオキサゾール、4-イソオキサゾール、2-イソチアゾール、3-イソチアゾールおよび4-イソチアゾールである。 10

【0008】

ある実施形態では、R¹、R²およびR³の1個または複数はHではない。例えば、R¹、R²またはR³は(CH₂)_{m1}X¹であり、ここで、X¹は、

【化2】

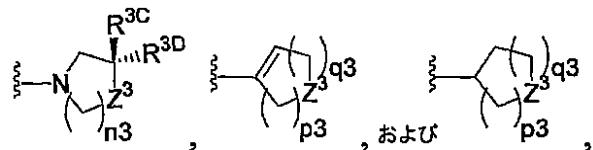


20

[式中、

R^{1A}およびR^{1B}のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであり、R^{1C}およびR^{1D}のそれぞれは、独立に、H、OH、CO₂R^{1E}またはNR^{1F}R^{1G}であり、ここで、R^{1E}、R^{1F}およびR^{1G}のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであるか、R^{1C}とR^{1D}は、それらが結合している炭素と一緒になってC=Oであり、Z¹は、NR^{1H}、NC(O)R^{1H}、NC(O)OR^{1H}、NC(O)NHR^{1H}、NC(S)R^{1H}、NC(S)NHR^{1H}、NS(O)₂R^{1H}、O、S、S(O)またはS(O)₂であり、ここで、R^{1H}は、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであり、m₁は2から6の整数であり、n₁は1から4の整数であり、p₁は0から2の整数であり、q₁は0から5の整数である]からなる群から選択される。別の例では、R¹、R²およびR³は、(CH₂)_mX¹であり、ここで、X¹は、 30

【化3】

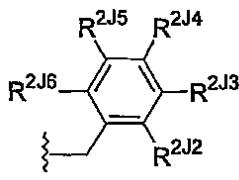


40

[式中、R^{3C}およびR^{3D}のそれぞれは、独立に、H、OH、CO₂R^{3E}またはNR^{3F}R^{3G}であり、ここで、R^{3E}、R^{3F}およびR^{3G}のそれぞれは、独立に、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、 50

置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであるか、R^{3C}とR^{3D}は、それらが結合している炭素と一緒にになってC=Oであり、Z³はNC(NH)R^{3H}であり、ここで、R^{3H}は、H、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₃～₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよいC₁～₄アルカリール、C₂～₉ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいC₁～₄アルクヘテロシクリルであり、m₃は0から6の整数であり、n₃は1から4の整数であり、p₃は0から2の整数であり、q₃は0から5の整数である]からなる群から選択される。R²またはR³は、次式

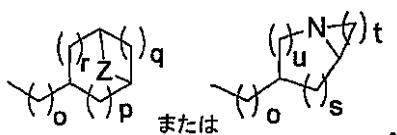
【化4】



10

[式中、R^{2J2}、R^{2J3}、R^{2J4}、R^{2J5}、R^{2J6}およびR^{2J7}のそれぞれは、独立に、C₁～₆アルキル；OH；C₁～₆アルコキシ；SH；C₁～₆チオアルコキシ；ハロ；NO₂；CN；CF₃；OCF₃；NR^{2Ja}R^{2Jb}(R^{2Ja}およびR^{2Jb}のそれぞれは、独立に、HまたはC₁～₆アルキルである)；C(O)R^{2Jc}(R^{2Jc}はHまたはC₁～₆アルキルである)；CO₂R^{2Jd}(R^{2Jd}はHまたはC₁～₆アルキルである)；テトラゾリル；C(O)NR^{2Je}R^{2Jf}(R^{2Je}およびR^{2Jf}のそれぞれは、独立に、HまたはC₁～₆アルキルである)；OC(O)R^{2Jg}(R^{2Jg}はC₁～₆アルキルである)；NHC(O)R^{2Jh}(R^{2Jh}はHまたはC₁～₆アルキルである)；SO₃H；S(O)₂NR^{2Ji}R^{2Jj}(R^{2Ji}およびR^{2Jj}のそれぞれは、独立に、HまたはC₁～₆アルキルである)；S(O)R^{2Jk}(R^{2Jk}はC₁～₆アルキルである)；およびS(O)₂R^{2Jl}(R^{2Jl}はC₁～₆アルキルである)である]を有していてもよい。R¹またはR³は、次式

【化5】



20

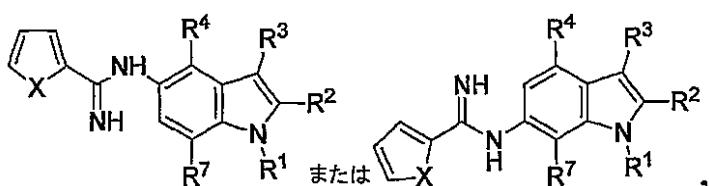
[式中、ZはNR^Xであり、oは0から3の整数であり、pは1から2の整数であり、qは0から2の整数であり、rは0から1の整数であり、sは1から3の整数であり、uは0から1の整数であり、tは5から7の整数であり、ここで、前記R¹またはR³置換基は、0から6個の炭素-炭素二重結合または0もしくは1個の炭素-窒素二重結合を含む]を有していてもよい。

30

【0009】

本発明の化合物は、次式

【化6】



40

[式中、Xは0またはSである]を有していてよい。

【0010】

好ましくは、本発明の化合物は、in vitroアッセイにおいて、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)もしくは誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)またはその両方よりも神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)を選択的に阻害する。好ましくは、試験時の化合物で認められたIC₅₀またはK_i値は、nNOSアッセイにおいてeNOSおよび/またはiNOSアッセイよりも少なくとも2分の1以下である。より好ましくは、IC₅₀またはK_i値は少なくとも5分の1以下である。最も好ましくは、IC₅₀またはK_i値は20分の1またはさらに50分の1である。一実施形態では、IC₅₀またはK_i値は2分の1から50分の1である。

【0011】

50

本発明の別の実施形態では、式Iの化合物(R^5 は $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r_5}$ または $R^{5A}NHC(S)NH(CH_2)_{r_5}$ であり、 R^6 、 R^2 および R^1 はHであり、 R^3 は $(CH_2)_{m_3}X^1$ である)もセロトニン5HT1D/1B受容体に結合する。好ましくは、 IC_{50} または K_i 値は10から0.001マイクロモルの間である。より好ましくは、 IC_{50} または K_i は1マイクロモル未満である。最も好ましくは、 IC_{50} または K_i は0.1未満である。

【0012】

本明細書では具体的で例示的な化合物を記載する。

【0013】

本発明はさらに、本発明の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を特徴とする。

10

【0014】

別の態様では、本発明は、例えばヒトなどの哺乳動物における、一酸化窒素合成酵素(NOS)、特にnNOSの作用によって引き起こされた状態を治療する方法であって、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む方法を特徴とする。予防または治療できる状態の例としては、(前兆を伴うおよび伴わない)片頭痛、慢性緊張型頭痛(CTTH)、異痛を伴う片頭痛、神経障害性疼痛、卒中後の疼痛、慢性頭痛、慢性疼痛、急性脊髄損傷、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、糖尿病性腎症、炎症性疾患、卒中、再灌流傷害、頭部外傷、心原性ショック、CABG関連神経損傷、HCA、AIDS関連認知症、神経毒性、パーキンソン病、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、多発性硬化症、メタンフェタミン誘導神経毒性、薬物中毒、モルヒネ/オピオイド誘導耐性、依存、痛覚過敏または離脱症状、エタノール耐性、依存または離脱症状、癲癇、不安、鬱病、注意欠陥多動性障害および精神病がある。本発明の化合物は、卒中、再灌流傷害、神経変性、頭部外傷、CABG関連神経損傷、(前兆を伴うおよび伴わない)片頭痛、異痛を伴う片頭痛、慢性緊張型頭痛、神経障害性疼痛、卒中後の疼痛、オピオイド誘導痛覚過敏または慢性疼痛の治療に特に有用である。特に、3,5-置換インドール化合物は、前兆を伴うおよび伴わない片頭痛、およびCTTHの治療に有用である。

20

【0015】

上記の状態の1つを予防または治療するために、本発明の化合物を1種または複数のその他の治療剤と併用することもできる。本発明の化合物と併用するのに有用な治療剤のクラスの例および一部の具体例を表1に挙げる。

30

【0016】

本発明の化合物と併用するのに有用なその他の薬剤としては、抗不整脈剤;DHP感受性L型カルシウムチャネルアンタゴニスト;コノトキシン(ジコノタイド)感受性N型カルシウムチャネルアンタゴニスト;P/Q型カルシウムチャネルアンタゴニスト;アデノシンキナーゼアンタゴニスト;アデノシン受容体A1アゴニスト;アデノシン受容体A2aアンタゴニスト;アデノシン受容体A3アゴニスト;アデノシンデアミナーゼ阻害剤;アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤;バニロイドVR1受容体アゴニスト;サブスタンスP/NK1アンタゴニスト;カンナビノイドCB1/CB2アゴニスト;GABA-Bアンタゴニスト;AMPAおよびカイネートアンタゴニスト、代謝型グルタミン酸受容体アンタゴニスト; -2-アドレナリン受容体アゴニスト;ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニスト(nAChRs);コレシストキニンBアンタゴニスト;ナトリウムチャネルプロッカー;KATPカリウムチャネル、Kv1.4カリウムチャネル、Ca2+活性化カリウムチャネル、SKカリウムチャネル、BKカリウムチャネル、IKカリウムチャネルまたはKCNQ2/3カリウムチャネル開口剤(例えばレチガビン);5HT1Aアゴニスト;ムスカリーンM3アンタゴニスト、M1アゴニスト、M2/M3部分アゴニスト/アンタゴニスト;および抗酸化剤がある。

40

【表1】

表1 本発明の化合物と併用するのに有用な治療剤

クラス	例	
オピオイド	アルフェタニル、ブトルファノール、ブプレノルフィン、コディン、デキストロモラミド、デキストロプロポキシフェン、デゾシン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、レボルファノール、レボメサドン、メサドン、メブタジノール、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジンまたはトラマドール	10
抗鬱剤 (選択的セロトニン 再取込み阻害剤)	シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンまたはセルトラリン	
抗鬱剤 (ノルエピネフリン 再取込み阻害剤)	アミトリプチリン、デスマチルアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、酸化イミプラミン、トリミプラミン;アジナゾラム、アミルトリプチリノキシド、アモキサビン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネプチン、ブトリプチリン、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イブリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラビン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチンまたはチアネプチン	20
抗鬱剤 (ノルアドレナリン/ ノルエピネフリン 再取込み阻害剤)	アトモキセチン、ブロピオン、レボキセチンまたはトモキセチン	
抗鬱剤 (二成分セロトニン/ ノルエピネフリン 再取込み阻害剤)	デュロキセチン、ミルナシプラン、ミルタザピン、ネファゾドンまたはベンラファキシン	
抗鬱剤 (モノアミン酸化酵 素阻害剤)	アミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC(Draxis)、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプラミンまたはバノキセリン	30
抗鬱剤 (可逆性モノアミン 酸化酵素タイプA阻 害剤)	バジナブリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトンまたはクロルギリン	
抗鬱剤 (三環系)	アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリンまたはトリミプラミン	
抗鬱剤 (その他)	アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン/クロルジアセボキシドの組合せ、アチバメゾール、アザミアンセリン(アザ mianserin)、バジナブリン、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン(binodaline)、ビペナモール、ブロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドバ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサン、インダルビン、インデロキサジン、イプリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン;ロフェプラミン、	40

クラス	例	
	メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシプラン、ミナプリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネプラセタム、ネフォパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセテン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン(sercloremine)、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チ旦リベリン、チアネブテン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソバム、トロキサトン、トモキセチン、ペラリブリド、ビロキサジン、ビクアリン(vigualine)、ジメリジンまたはゾメタピン(zometapine)	10
抗癲癇剤	カルバマゼピン、フルピルチン、ガバベンチン、ラモトリジン、オキシカルバゼピン、フェニトイン、レチガビン、トピラメートまたはバルプロエート	
非ステロイド抗炎症薬(NSAID)	アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンズアミド、エトフェナメート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナミン酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルミン酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシリ-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシリオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノンまたは2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン)	20
5HT _{1B/1D} アゴニスト	エレトリブタン、フロバトリブタン、ナラトリブタン、リザトリブタン、スマトリブタンまたはゾルミトリブタン	30
抗炎症性化合物	アスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、デラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ブレドニゾロン、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナミン酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシリ-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシリオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノンまたは2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン	
N-メチル-D-アスパルテートアンタゴニスト	アマンタジン;アブチガネル;ベソンプロジル(besonprodil);ブジピン;コナントキン G;デルセミン(delucemine);デキサナビノール;デキストロメトルファン;デキストロプロポキシフェン;フェルバメート;フルオロフェルバメート;ガシクリジン;グリシン;イペノキサゾン;カイトセファリン;ケタミン;ケトベミドン;ラニセミン;リコスチネル;ミダフォテル;メマンチン;D-メサドン;D-モルヒネ;ミルナシプラン;ネラメキサン;オルフェナドリン;レマセミド;スルファゾシン(sulfazocine);FPL-12,495(ラセミド代謝産物);トピラメート;(αR)-α-アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-ブ	40

クラス	例
	ロパン酸;1-アミノシクロヘキサン-カルボン酸;[5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸;α-アミノ-2-(2-ホスホノエチル)-シクロヘキサンプロパン酸;α-アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸;(3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸;3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエテニル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸;2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムとの8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン 5-オキシド塩;N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン;N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン;6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸;7-クロロチオキヌレン酸;(3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸;(-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン;4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸;(2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸;(3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラノ-4,7-ジオール;2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド;1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン;[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸;(2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンザゾシン-9-オール;2-ヒドロキシ-5-[(ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸;1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール;1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン;2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン;3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン;Or 3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミド
	10
	20
	30

【0017】

本発明の化合物のいずれにも不斉中心またはキラル中心が存在しててよい。本発明は、種々の立体異性体およびそれらの混合物を企図している。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を有する市販の出発物質から合成して調製するか、鏡像異性体化合物の混合物を調製し、次いで当業者によく知られた分割して調製することによって調製する。これらの分割方法の例としては、(1)(+/-)と示された鏡像異性体のラセミ混合物をキラル補助剤に結合させ、得られたジアステレオマーを再結晶化またはクロマトグラフィーによって分離して、光学的に純粋な生成物を補助剤から遊離させる、または(2)光学鏡像異性体の混合物をキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離するものがある。本明細書では、鏡像異性体は、キラル炭素原子のまわりの置換基の配置に応じて記号「R」または「S」で示す。別法として、鏡像異性体は、鏡像異性体の溶液が偏光面をそれぞれ時計回りするか反時計回りするかによって(+)または(-)として示す。

【0018】

幾何異性体も本発明の化合物として存在できる。本発明は種々の幾何異性体、および炭素-炭素二重結合のまわりに置換基を配置することによって得られるその混合物を企図し、そのような異性体をZまたはE配置と呼び、ここで、用語「Z」は炭素-炭素二重結合の同じ側の置換基を表し、用語「E」は炭素-炭素二重結合の反対側の置換基を表す。互変異性型が可能な構造では、別段の記載がない限り、一方の互変異性型の記載は両方の記載と同等であることも理解される。例えば、式-C(=NR^Q)NHR^Tおよび-C(NHR^Q)=NR^T(R^TおよびR^Qは異なる)のアミジン構造は同等の互変異性構造であり、一方の記載は他方を本質的に含む

。

【0019】

本発明の化合物の置換基および置換パターンは、化学的に安定で当技術分野において知られた技術ならびに以下の方法によって容易に入手可能な出発物質から容易に合成できる化合物を提供するように当業者が選択できることは理解される。置換基がそれ自体2個以上の基で置換されている場合、これらの複数の基は安定な構造が得られる限り、同じ炭素上または異なる炭素上にあることができる。

【0020】

本発明のその他の特徴および利点は以下の記載および特許請求の範囲から明らかである。

10

【0021】

定義

本明細書で代替可能に使用される用語「アシル」または「アルカノイル」は、本明細書で定義した通りのアルキル基、または本明細書で定義した通りの親分子の基にカルボニル基を介して結合した水素を表し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイルなどで例示される。例示的な非置換アシル基は炭素2から7個を含む。

【0022】

本明細書で使用される用語「 C_{x-y} アルカリール」または「 C_{x-y} アルキレンアリール」は、式-RR'の化学置換基を表し、ここで、Rは炭素xからy個のアルキレン基であり、R'は本明細書の他の箇所で定義した通りのアリール基である。同様に、用語「 C_{x-y} アルクヘテロアリール」「 C_{x-y} アルキレンヘテロアリール」は式-RR''の化学置換基を意味し、ここで、Rは炭素xからy個のアルキレン基であり、R''は本明細書の他の箇所で定義した通りのヘテロアリール基である。接頭辞「アルク」または「アルキレン」が前に付いたその他の基は同様に定義する。例示的な非置換アルカリール基は炭素を7から16個有する。

20

【0023】

用語「アルクシクロアルキル」は、親分子の基にアルキレン基を介して結合したシクロアルキル基を表す。

【0024】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、別段の記載がない限り、1個または複数の炭素-炭素二重結合を有する炭素2から6個の1価の直鎖または分枝鎖基を表し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどで例示される。

30

【0025】

用語「アルクヘテロシクリル」は、親分子の基にアルキレン基を介して結合した複素環基を表す。例示的な非置換アルクヘテロシクリル基は炭素を3から14個有する。

【0026】

用語「アルコキシ」は式-ORの化学置換基を表し、ここで、Rは、別段の記載がない限り、炭素1から6個のアルキル基である。

【0027】

用語「アルコキシアルキル」はアルコキシ基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換アルコキシアルキル基は炭素を2から12個含む。

40

【0028】

本明細書で使用される用語「アルキル」および接頭辞「アルク」は、別段の記載がない限り、炭素1から6個の直鎖および分枝鎖飽和基の両方を含む。アルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなどで例示され、以下の群から独立に選択される1個、2個、3個、または炭素2個以上のアルキル基の場合には4個の置換基で置換されていてよい:(1)炭素原子1から6個のアルコキシ;(2)炭素原子1から6個のアルキルスルフィニル;(3)炭素原子1から6個のアルキルスルホニル;(4)アミノ;(5)アリール;(6)アリールアルコキシ;(7)アリーロイル;(8)アジド;(9)カルボキシアルデヒド;(10)炭素原子3から8個のシクロアルキル;(11)ハロ;(12)

50

)ヘテロシクリル;(13)(複素環)オキシ;(14)(複素環)オイル;(15)ヒドロキシリ; (16)N保護アミノ;(17)ニトロ;(18)オキソ;(19)炭素原子3から8個のスピロアルキル;(20)炭素原子1から6個のチオアルコキシ;(21)チオール;(22)-CO₂R^A、ここで、R^Aは、(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(23)-C(O)NR^BR^C、ここで、R^BおよびR^Cのそれぞれは、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(24)-SO₂R^D、ここで、R^Dは、(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(25)-SO₂NR^ER^F、ここで、R^EおよびR^Fのそれぞれは、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;および(26)-NR^GR^H、ここで、R^GおよびR^Hのそれぞれは、独立に、(a)水素;(b)N保護基;(c)炭素原子1から6個のアルキル;(d)炭素原子2から6個のアルケニル;(e)炭素原子2から6個のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する);(h)炭素原子3から8個のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有し、但し、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している2個の基はない)からなる群から選択される。
10

【0029】

本明細書で使用される用語「アルキレン」は、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から水素原子2個を除去することによって誘導した飽和の2価の炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、イソプロピレンなどで例示される。
20

【0030】

本明細書で使用される用語「アルキルスルフィニル」は、親分子の基に-S(=O)-基を介して結合したアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルフィニル基は炭素1から6個を有する。

【0031】

本明細書で使用される用語「アルキルスルホニル」は、親分子の基に-SO₂-基を介して結合したアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルホニル基は炭素1から6個を有する。

【0032】

本明細書で使用される用語「アルキルスルフィニルアルキル」は、アルキルスルフィニル基で置換された、本明細書で定義した通りのアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルフィニルアルキル基は炭素2から12個を有する。
30

【0033】

本明細書で使用される用語「アルキルスルホニルアルキル」は、アルキルスルホニル基で置換された、本明細書で定義した通りのアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルホニルアルキル基は炭素2から12個を有する。

【0034】

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、炭素-炭素三重結合を有する炭素原子2から6個の1価の直鎖または分枝鎖基を表し、エチニル、1-プロピニルなどで例示される。
40

【0035】

本明細書で使用される用語「アミジン」は-C(=NH)NH₂基を表す。

【0036】

本明細書で使用される用語「アミノ」は-NH₂基を表す。

【0037】

本明細書で使用される用語「アミノアルキル」は、アミノ基で置換された、本明細書で定義した通りのアルキル基を表す。

【0038】

本明細書で使用される用語「アリール」は、芳香環1または2個を有する単環式または二環式炭素環系を表し、フェニル、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒド
50

ロナフチル、フルオレニル、インダニル、インデニルなどで例示され、以下の群から独立に選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で置換されていてもよい:(1)炭素原子1から6個のアルカノイル;(2)炭素原子1から6個のアルキル;(3)炭素原子1から6個のアルコキシ;(4)アルコキシアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(5)炭素原子1から6個のアルキルスルフィニル;(6)アルキルスルフィニルアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(7)炭素原子1から6個のアルキルスルホニル;(8)アルキルスルホニルアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(9)アリール;(10)アミノ;(11)炭素原子1から6個のアミノアルキル;(12)ヘテロアリール;(13)アルカリール、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(14)アリーロイル;(15)アジド;(16)炭素原子1から6個のアジドアルキル;(17)カルボキシアルデヒド;(18)(カルボキシアルデヒド)アルキル、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(19)炭素原子3から8個のシクロアルキル;(20)アルクシクロアルキル、ここで、シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有する;(21)ハロ;(22)炭素原子1から6個のハロアルキル;(23)ヘテロシクリル;(24)(ヘテロシクリル)オキシ;(25)(ヘテロシクリル)オイル;(26)ヒドロキシ;(27)炭素原子1から6個のヒドロキシアルキル;(28)ニトロ;(29)炭素原子1から6個のニトロアルキル;(30)N保護アミノ;(31)N保護アミノアルキル、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(32)オキソ;(33)炭素原子1から6個のチオアルコキシ;(34)チオアルコキシアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(35)-(CH₂)_qCO₂R^A、ここで、qは0から4の整数であり、R^Aは(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(36)-(CH₂)_qCONR^BR^C、ここで、qは0から4の整数であり、R^BおよびR^Cは(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(37)-(CH₂)_qSO₂R^D、ここで、qは0から4の整数であり、R^Dは(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(38)-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F、ここで、qは0から4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれは、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(39)-(CH₂)_qNR^GR^H、ここで、qは0から4の整数であり、R^GおよびR^Hのそれぞれは、独立に、(a)水素;(b)N保護基;(c)炭素原子1から6個のアルキル;(d)炭素原子2から6個のアルケニル;(e)炭素原子2から6個のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する);(h)炭素原子3から8個のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有し、但し、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している2個の基はない)からなる群から選択される;(40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシ。

【0039】

本明細書で使用される用語「アリールアルコキシ」は、親分子の基に酸素原子を介して結合したアルカリール基を表す。例示的な非置換アリールアルコキシ基は炭素7から16個を有する。

【0040】

用語「アリールオキシ」は式-OR'の化学置換基を表し、ここで、別段の記載がない限り、R'は炭素6から18個のアリール基である。

【0041】

本明細書で代替可能に使用される用語「アリーロイル」および「アロイル」は、親分子の基にカルボニル基を介して結合したアリール基を表す。例示的な非置換アリーロイル基は炭素7または11個を有する。

【0042】

用語「アジド」は、N=N=Nとしても表すことができるN₃基を表す。

10

20

30

40

50

【0043】

用語「アジドアルキル」は、親分子の基にアルキル基を介して結合したアジド基を表す。

【0044】

用語「架橋ヘテロシクリル」は、1個もしくは複数の炭素原子および/またはヘテロ原子が単環の2個の非隣接メンバーを架橋している架橋多環構造を有する、本明細書で別に記載した通りの複素環化合物を表す。例示的な架橋ヘテロシクリル基はキヌクリジニル基である。

【0045】

用語「架橋アルクヘテロシクリル」は、親分子の基にアルキレン基を介して結合した、本明細書で別に記載した通りの架橋複素環化合物を表す。

10

【0046】

本明細書で使用される用語「カルボニル」は、C=Oとして表すこともできるC(0)基を表す。

【0047】

用語「カルボキシアルデヒド」はCHO基を表す。

【0048】

用語「カルボキシアルデヒドアルキル」は、親分子の基にアルキレン基を介して結合したカルボキシアルデヒド基を表す。

【0049】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、別段の記載がない限り、炭素3から8個の1価の飽和または不飽和の非芳香族環状炭化水素基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.1.]ヘプチルなどで例示される。本発明のシクロアルキル基は、以下のもので置換されていることができる:(1)炭素原子1から6個のアルカノイル;(2)炭素原子1から6個のアルキル;(3)炭素原子1から6個のアルコキシ;(4)アルコキシアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(5)炭素原子1から6個のアルキルスルフィニル;(6)アルキルスルフィニルアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(7)炭素原子1から6個のアルキルスルホニル;(8)アルキルスルホニルアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(9)アリール;(10)アミノ;(11)炭素原子1から6個のアミノアルキル;(12)ヘテロアリール;(13)アルカリール、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(14)アリーロイル;(15)アジド;(16)炭素原子1から6個のアジドアルキル;(17)カルボキシアルデヒド;(18)(カルボキシアルデヒド)アルキル、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(19)炭素原子3から8個のシクロアルキル;(20)アルクシクロアルキル、ここで、シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有する;(21)ハロ;(22)炭素原子1から6個のハロアルキル;(23)ヘテロシクリル;(24)(ヘテロシクリル)オキシ;(25)(ヘテロシクリル)オイル;(26)ヒドロキシ;(27)炭素原子1から6個のヒドロキシアルキル;(28)ニトロ;(29)炭素原子1から6個のニトロアルキル;(30)N保護アミノ;(31)N保護アミノアルキル、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(32)オキソ;(33)炭素原子1から6個のチオアルコキシ;(34)チオアルコキシアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(35)-(CH₂)_qCO₂R^A、ここで、qは0から4の整数であ

20

り、R^Aは(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(36)-(CH₂)_qCONR^BR^C、ここで、qは0から4の整数であり、R^BおよびR^Cは(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から独立に選択される;(37)-(CH₂)_qSO₂R^D、ここで、qは0から4の整数であり、R^Dは(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(38)-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F、ここで、qは0から4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれは、独立に、(a)水

40

50

素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(39)- $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{H}}$ 、ここで、qは0から4の整数であり、 R^{G} および R^{H} のそれぞれは、独立に、(a)水素;(b)N保護基;(c)炭素原子1から6個のアルキル;(d)炭素原子2から6個のアルケニル;(e)炭素原子2から6個のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(h)炭素原子3から8個のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有し、但し、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している2個の基はない)からなる群から選択される;(40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシ。

【0050】

本明細書で代替可能に使用される用語「シクロアルキルオキシ」または「シクロアルコキシ」は、親分子の基に酸素原子を介して結合した、本明細書で定義した通りのシクロアルキル基を表す。例示的な非置換シクロアルキルオキシ基は炭素3から8個を有する。

【0051】

本明細書で使用される用語、薬剤の「有効量」または「十分量」は、臨床結果などの有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量であり、それ自体、「有効量」はそれが適用される状況に依存する。例えばNOSの阻害剤である薬剤を投与する状況では、薬剤の有効量は、例えば、その薬剤の投与なしで得られた応答と比較してNOS活性の低下を得るのに十分な量である。

【0052】

本明細書で使用される用語「ハライド」または「ハロゲン」または「Hal」または「ハロ」は、臭素、塩素、ヨウ素またはフッ素を表す。

【0053】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、芳香族である、即ち、その単環系または多環系に $4n+2$ の電子を有する、本明細書で定義した通りの複素環のサブセットを表す。

【0054】

本明細書で代替可能に使用される用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、別段の記載がない限り、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する5員、6員または7員環を表す。5員環は0から2個の二重結合を有し、6員および7員環は0から3個の二重結合を有する。用語「複素環」はまた、二環、三環および四環基を含み、ここで、上記の複素環の任意のものは、アリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペニテン環および別の単環式複素環、例えばインドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどからなる群から独立に選択される1個、2個または3個の環に縮合している。複素環には、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソインダゾイル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ウリシル(uricyl)、チアジアゾリル、ピリミジル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどが含まれる。複素環基にはまた、次式の化合物がある

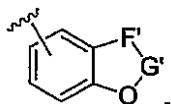
10

20

30

40

【化7】



[式中、F'は、-CH₂-、-CH₂O-および-O-からなる群から選択され、G'は-C(O)-および-(C(R'))(R'')V-からなる群から選択され、ここで、R'およびR''のそれぞれは、独立に、水素または炭素原子1から4個のアルキルから選択され、Vは1から3であり、例えば、1,3-ベンゾジオキソリル、1,4-ベンゾジオキサニルなどが含まれる]。本明細書で挙げた複素環基の任意のものは、以下の群から独立に選択された1個、2個、3個、4個または5個の置換基で置換されていてよい:(1)炭素原子1から6個のアルカノイル;(2)炭素原子1から6個のアルキル;(3)炭素原子1から6個のアルコキシ;(4)アルコキシアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(5)炭素原子1から6個のアルキルスルフィニル;(6)アルキルスルフィニルアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(7)炭素原子1から6個のアルキルスルホニル;(8)アルキルスルホニルアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(9)アリール;(10)アミノ;(11)炭素原子1から6個のアミノアルキル;(12)ヘテロアリール;(13)アルカリール、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(14)アリーロイル;(15)アジド;(16)炭素原子1から6個のアジドアルキル;(17)カルボキシアルデヒド;(18)(カルボキシアルデヒド)アルキル、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(19)炭素原子3から8個のシクロアルキル;(20)アルクシクロアルキル、ここで、シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有する;(21)ハロ;(22)炭素原子1から6個のハロアルキル;(23)ヘテロシクリル;(24)(ヘテロシクリル)オキシ;(25)(ヘテロシクリル)オイル;(26)ヒドロキシ;(27)炭素原子1から6個のヒドロキシアルキル;(28)ニトロ;(29)炭素原子1から6個のニトロアルキル;(30)N保護アミノ;(31)N保護アミノアルキル、ここで、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(32)オキソ;(33)炭素原子1から6個のチオアルコキシ;(34)チオアルコキシアルキル、ここで、アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する;(35)-(CH₂)_qCO₂R^A、ここで、qは0から4の整数であり、R^Aは(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリールからなる群から選択され、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する;(36)-(CH₂)_qCONR^BR^C、ここで、qは0から4の整数であり、R^BおよびR^Cは(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から独立に選択される;(37)-(CH₂)_qSO₂R^D、ここで、qは0から4の整数であり、R^Dは(a)アルキル、(b)アリールおよび(c)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(38)-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F、ここで、qは0から4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれは、独立に、(a)水素、(b)アルキル、(c)アリールおよび(d)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する)からなる群から選択される;(39)-(CH₂)_qNR^GR^H、ここで、qは0から4の整数であり、R^GおよびR^Hのそれぞれは、独立に、(a)水素;(b)N保護基;(c)炭素原子1から6個のアルキル;(d)炭素原子2から6個のアルケニル;(e)炭素原子2から6個のアルキニル;(f)アリール;(g)アルカリール(アルキレン基は炭素原子1から6個を有する);(h)炭素原子3から8個のシクロアルキル;および(i)アルクシクロアルキル(シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有し、但し、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している2個の基はない)からなる群から選択される;(40)チオール;(41)ペルフルオロアルキル;(42)ペルフルオロアルコキシ;(43)アリールオキシ;(44)シクロアルコキシ;(45)シクロアルキルアルコキシ;および(46)アリールアルコキシ。

【0055】

本明細書で代替可能に使用される用語「ヘテロシクリルオキシ」および「(複素環)オキシ」は、親分子の基に酸素原子を介して結合した、本明細書で定義した通りの複素環基を表す。

【0056】

10

20

30

40

50

本明細書で代替可能に使用される用語「ヘテロシリコイル」および「(複素環)オイル」は、親分子の基にカルボニル基を介して結合した、本明細書で定義した通りの複素環基を表す。

【0057】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH基を表す。

【0058】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシアルキル」は、1個から3個のヒドロキシ基で置換された、本明細書で定義した通りのアルキル基を表し、但し、2個以上のヒドロキシ基がアルキル基の単一の炭素原子に結合することはできず、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシプロピルなどで例示される。

10

【0059】

NOS活性などの機能または活性に関連する用語「阻害する」または「抑制する」または「低下させる」は、対象の条件またはパラメータを除いて同じ条件と比較した場合に、あるいは別の条件と比較した場合に機能または活性を低下させることを意味する。

【0060】

本明細書で使用される用語「N保護アミノ」は、それに本明細書で定義した通りのN保護または窒素保護基が結合した、本明細書で定義した通りのアミノ基を指す。

【0061】

本明細書で使用される用語「N保護基」および「窒素保護基」は、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することを意図した基を表す。一般に使用されるN保護基は、Greene、「Protective Groups In Organic Synthesis」、第3版(John Wiley & Sons、New York、1999)に開示されており、これは参照により本明細書に援用する。N保護基としては、アシル、アロイルまたはカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、および不斉修飾剤、例えば保護または無保護D、LまたはD、L-アミノ酸、例えばアラニン、ロイシン、フェニルアラニンなど；スルホニル基、例えばベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど；カルバメート形成基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、-, -ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2,-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど、アリールアルキル基、例えばベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど、およびシリル基、例えばトリメチルシリルなどがある。好ましいN保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

20

【0062】

本明細書で使用される用語「ニトロ」は、-NO₂基を表す。

【0063】

本明細書で使用される用語「オキソ」は、=Oを表す。

【0064】

40

50

本明細書で使用される用語「ペルフルオロアルキル」は、本明細書で定義した通りのアルキル基を表し、ここで、アルキル基に結合した各水素基はフッ化物基で置き換えられている。ペルフルオロアルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどで例示される。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用される用語「ペルフルオロアルコキシ」は、本明細書で定義した通りのアルコキシ基を表し、ここで、アルコキシ基に結合した各水素基はフッ化物基で置き換えられている。

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内でヒトおよび動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしで接触する使用に適し、妥当な利益/リスク比に見合った塩を表す。薬学的に許容される塩は当技術分野でよく知られている。例えば、S.M Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19、1977で薬学的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製中にin situで、または遊離塩基を適切な有機酸と反応させることによって別に調製できる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファレート、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペントンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトネート(heptonate)、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ビバリン酸塩、ブロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などがある。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびにこれらだけに限定するものではないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含む非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンがある。

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、健全な医学的判断の範囲内でヒトおよび動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしで接触する使用に適し、妥当な利益/リスク比に見合い、それらの意図した使用に有効な本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに可能な場合には本発明の化合物の両性イオン形態を表す。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用される用語「Ph」はフェニルを表す。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、例えば血中の加水分解により上式の親化合物にin vivoで迅速に変換される化合物を表す。本発明の化合物のプロドラッグは、慣用のエステルであってよい。プロドラッグとして利用されているいくつかの一般的なエステルは、フェニルエステル、脂肪族($C_8 \sim C_{24}$)エステル、アシルオキシメチルエステル、カルバミン酸エステルおよびアミノ酸エステルである。例えば、OH基を有する本発明の化合物は、そのプロドラッグ形態のこの位置でアシル化されてよい。徹底的な議論は、T. HiguchiおよびV. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、A.C.S. Symposium Seriesの第14巻、Edward B. Roche編、Bioreversible Carriers in Drug Design、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987、およびJudkinsら、Synthetic

10

20

30

40

50

c Communications 26(23):4351-4367、1996で提供されており、このそれぞれは参照により本明細書に援用する。

【 0 0 7 0 】

用語「nNOSを選択的に阻害する」または「選択的nNOS阻害剤」のそれぞれは、例えば、本明細書で記載したアッセイなどのin vitroアッセイによって、eNOSおよび/またはiNOSアイソフォームよりもnNOSアイソフォームをより効果的に阻害する、またはnNOSアイソフォームにより効果的に結合する本発明の化合物などの物質を指す。選択的阻害は、IC₅₀値、K_i値、またはnNOSアッセイでその物質を試験した場合にeNOSおよび/またはiNOSアッセイでその物質を試験した場合よりも低い阻害率値の逆数で表すことができる。好ましくは、IC₅₀またはK_i値は2分の1である。より好ましくは、IC₅₀またはK_i値は5分の1である。最も好ましくは、IC₅₀またはK_i値は10分の1またはさらに50分の1である。10

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用される用語「溶媒和物」は、適切な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれている本発明の化合物を意味する。適切な溶媒は、投与用量で生理学的に許容される。適切な溶媒の例としては、エタノール、水などがある。水が溶媒である場合、その分子は「水和物」と呼ばれる。

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用される用語「スピロアルキル」は、アルキレンジラジカルを表し、その両端は親基の同じ炭素原子に結合してスピロ環基を形成している。20

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される用語「スルホニル」は-S(O)₂-基を表す。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される用語「チオアルクヘテロシクリル」は、ヘテロシクリル基で置換されたチオアルコキシ基を表す。

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用される用語「チオアルコキシ」は、親分子の基に硫黄原子を介して結合したアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルチオ基は炭素1から6個を有する。

【 0 0 7 6 】

用語「チオール」は-SH基を表す。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用され、当技術分野でよく理解されている通り、「治療」は、臨床結果などの有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の結果としては、これらだけに限定するものではないが、検出可能または検出不可能な、1つまたは複数の症状または状態の緩和または改善;疾患、障害または状態の程度の縮小;疾患、障害または状態の安定化した(即ち悪化していない)状態;疾患、障害または状態の拡大の予防;疾患、障害または状態の進行の遅延または減速;疾患、障害または状態の改善または症状緩和;および寛解(部分的または全体的のいずれか)がある。「治療」はまた、治療を受けなかった場合の期待される生存と比較して、生存を引き延ばすことを意味する。疾患、障害または状態の「症状を緩和する」とは、疾患、障害もしくは状態の程度および/もしくは望ましくない臨床的徴候が低減されること、ならびに/または治療の不存在下での程度もしくは経時的变化と比較して、進行の経時的变化が減速するもしくは延ばされることを意味する。この用語は予防的処置も含む。40

【 0 0 7 8 】

本発明は、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害活性を有する置換インドール化合物、それらを含有する医薬組成物および診断用組成物、特に、卒中、再灌流傷害、神経変性障害、頭部外傷、冠動脈バイパス術(CABG)関連神経損傷、片頭痛、異痛を伴う片頭痛、神経障害性疼痛、卒中後の疼痛および慢性疼痛の治療用化合物としてのそれらの医学的使用を特徴とする。

【 0 0 7 9 】

本発明の例示的な3,5-置換インドール化合物を次表に挙げる。

10

20

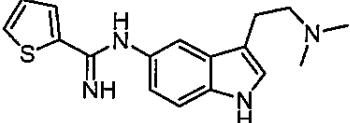
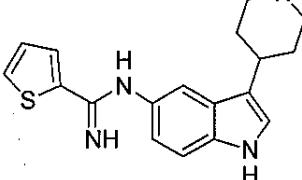
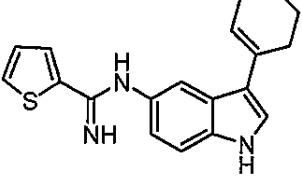
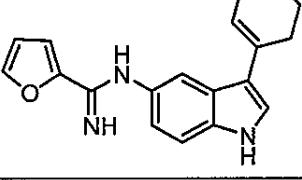
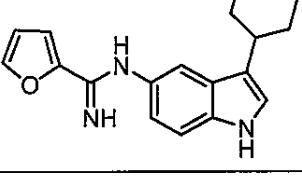
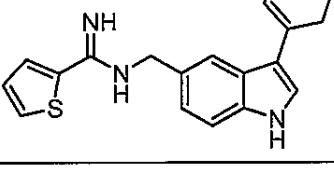
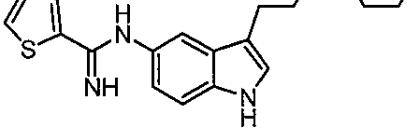
30

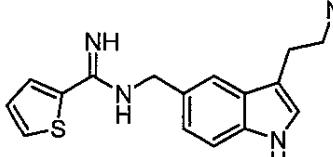
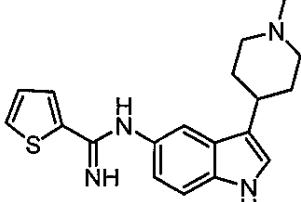
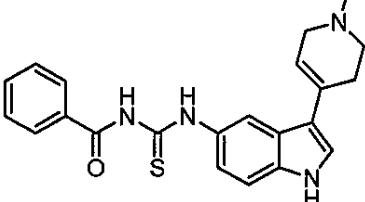
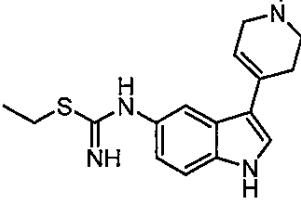
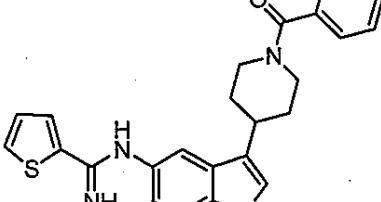
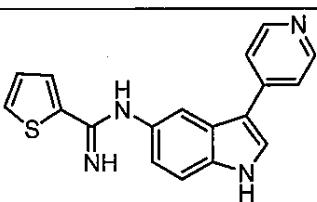
40

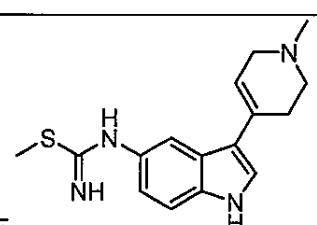
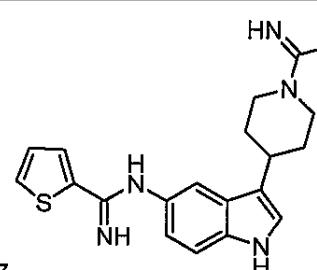
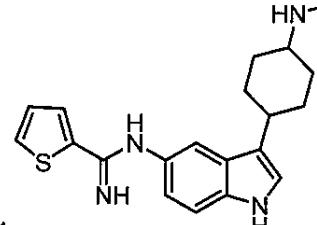
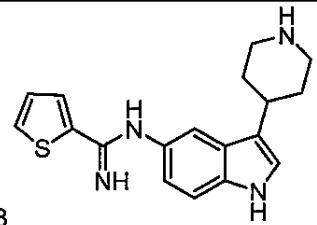
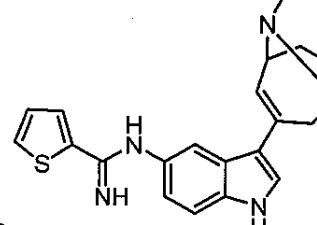
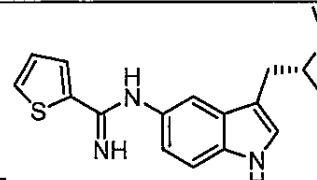
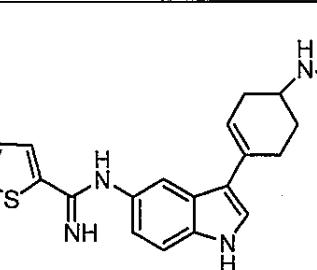
50

【表2】

Table I ヒトNOS阻害および選択された5HT_{1D}(ウシ尾状)および5HT_{1B}(ラット大脳皮質)阻害定数(IC₅₀値はμM濃度である)を有する本発明の化合物。試験した全ての化合物は二塩酸塩または一塩酸塩である。IC₅₀がより低い化合物はNOS酵素または5HT1受容体により強力である。

化合物	nNOS <i>h</i>	eNOS <i>h</i>	iNOS <i>h</i>	e/n	5HT1D	5HT1B
	2.6	26	12	10	0.36	
	1.88	32.6	58	17	0.57	
	0.92	51.1	20	53	0.051	0.16
	1.78	54	58	31	0.050	
	2.24	97.4	55	43	0.28	
	1.19	49.7	85	42	0.22	
	2	31	9.9	9.9		

化合物	nNOSH	eNOSH	iNOSH	e/n	5HT1D	5HT1B
	0.41	15.1	5.6	37	0.87	
	12.8	86.2		7	0.29	
	2.43	57.3		24	0.68	
	14	43		3	0.056	
	4.8	105		22	0.048	
	5.62	50.9		9.06		
	2.20	43.4		19.7		

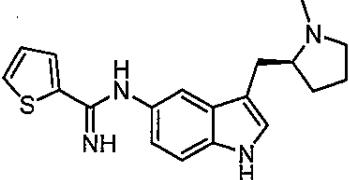
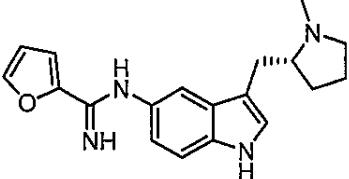
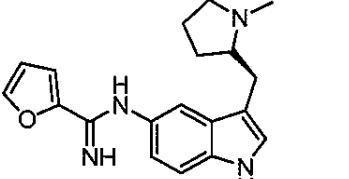
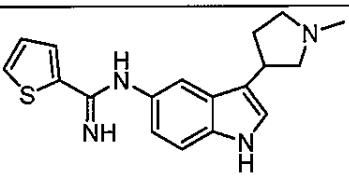
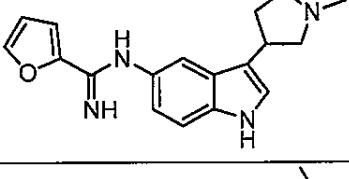
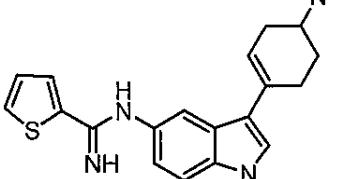
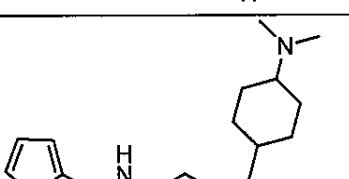
化合物	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
	2.25	36.1		16.0		
	0.717	4.44		6.19		
	0.49	26.9		55		
	9.23	78.1		8.5		
	3.35	67.9		20.3		
	0.84	34.5		41	0.13	0.31
	1.73	32		18.5		

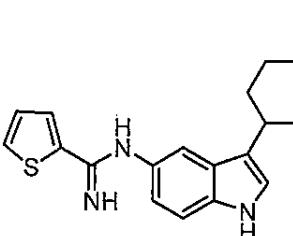
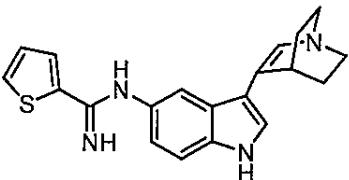
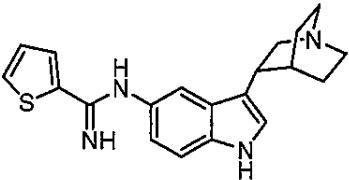
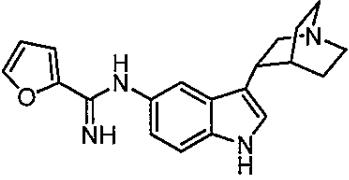
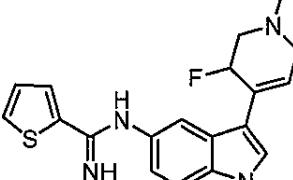
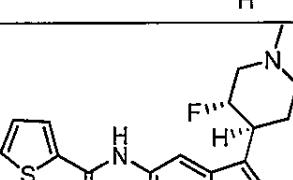
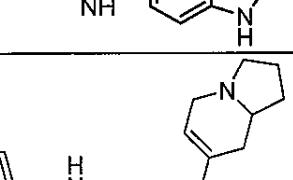
10

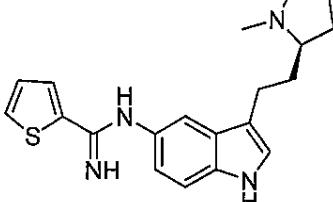
20

30

40

化合物	nNOSH	eNOSH	iNOSH	e/n	5HT1D	5HT1B
100						
	0.82	23		29	1.1	0.29
105	2.08	27.1		13.0		
						
106	2.52	24.9		9.9		
						
107	0.43	39		90	0.35	0.49
						
110	1.24	33.8			0.56	1.1
						
111	3	51.4		17.1		
						
114	3.44	31.8		9.2		
						
116						

化合物	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
 121	0.7	40.8		58.4		
 125	0.97	105		126		
 126	1.04	32.1		30.9		
 127	2.6	66		25.3		
 134	2.78	143		51.4		
 137	4.78	40.1				
 142						

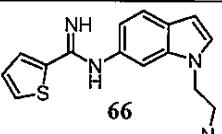
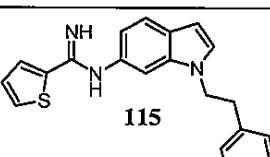
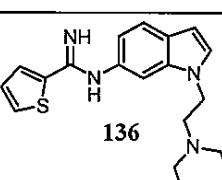
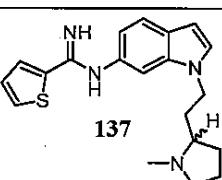
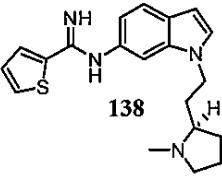
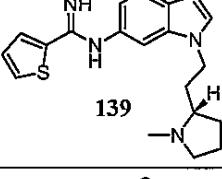
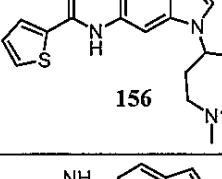
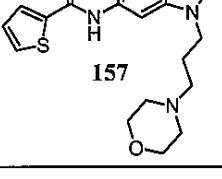
化合物	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
 147						
スマトリプタン	-	-	-	-	0.059	0.11

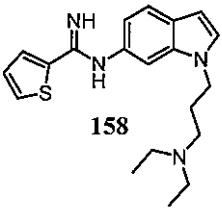
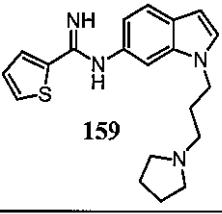
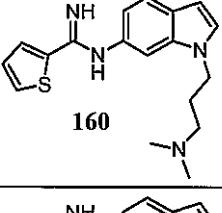
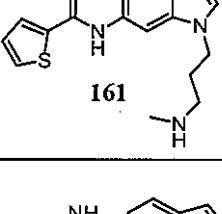
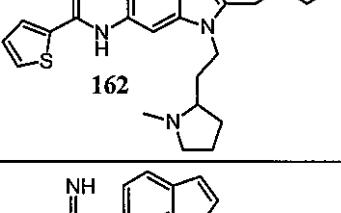
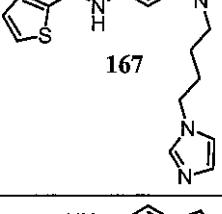
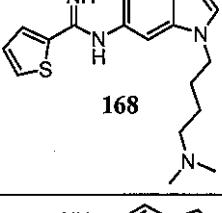
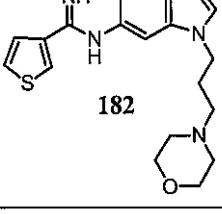
【 0 0 8 0 】

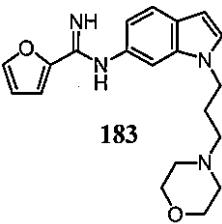
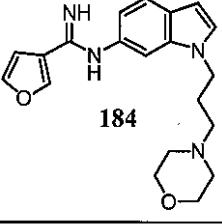
本発明の例示的な1,6-置換インドール化合物を次表に挙げる。

【表3】

Table II ヒトNOS阻害定数および(IC_{50} 値は μM 濃度である)を有する本発明の化合物。試験した全ての化合物は二塩酸塩または一塩酸塩である。 IC_{50} がより低い化合物はNOS酵素により強力である。

化合物	nNOS <i>h</i>	eNOS <i>h</i>	e/n
 66	1.2	15.0	12.5
 115	12	>100	>8.3
 136	0.49	3.8	7.8
 137	0.22	19	86.4
 138	0.32	16	50
 139	0.2	24	120
 156	0.87	37	42.5
 157	0.7	28.3	41.1

化合物	nNOS <i>h</i>	eNOS <i>h</i>	e/n
 158	0.59	10.2	17.2
 159	1.97	11.2	5.7
 160	2.73	5.77	2.11
 161	1.78	9.91	5.57
 162	2.3	33	14.3
 167	1.22	4.56	3.74
 168	0.26	2.53	9.6
 182	1.4	17	12.1

化合物	nNOSh	eNOSh	e/n
 183	2.4	34	14.2
 184	1	19	19

10

【0081】

本発明の化合物の調製方法

本発明の化合物は、当技術分野で確立されたものと類似の方法、例えばスキーム1~12で示した反応順序によって調製できる。

20

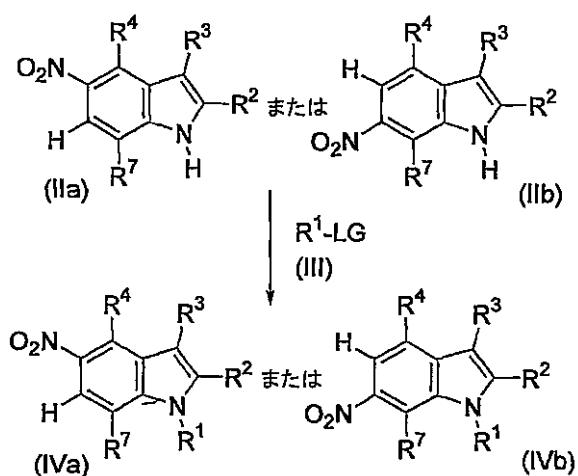
【0082】

式IVaまたはIVbの化合物(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は本明細書の他の箇所で定義した通りである)は、標準のアルキル化条件下で、式IIaまたはIIbの化合物をそれぞれ、式IIIの化合物または適切に保護されたその誘導体(R^1 がHではないことを除いて、 R^1 は上記定義の通りであり、「LG」は、例えばクロロ、ブロモ、ヨードまたはスルホネート(例えば、メシレート、トリシレートまたはトリフレート)などの脱離基である)で処理することによって調製できる。式IIaまたはIIbの化合物を式IIIの化合物でアルキル化する条件には、例えば、溶媒ありまたはなし、場合によっては適切な塩基の存在下で式IIの化合物および式IIIの化合物を加熱することがある(スキーム1参照)。

【化8】

30

スキーム1

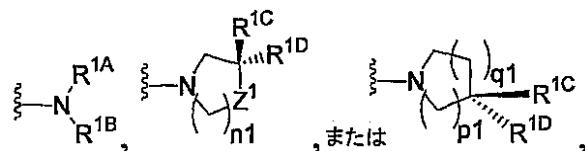


40

【0083】

別法として、式IVaもしくはIVb、または適切に保護されたその誘導体(R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は、式Iの化合物について本明細書で定義した通りであり、 R^1 は $(CH_2)_mX^1$ であり、 X^1 は、

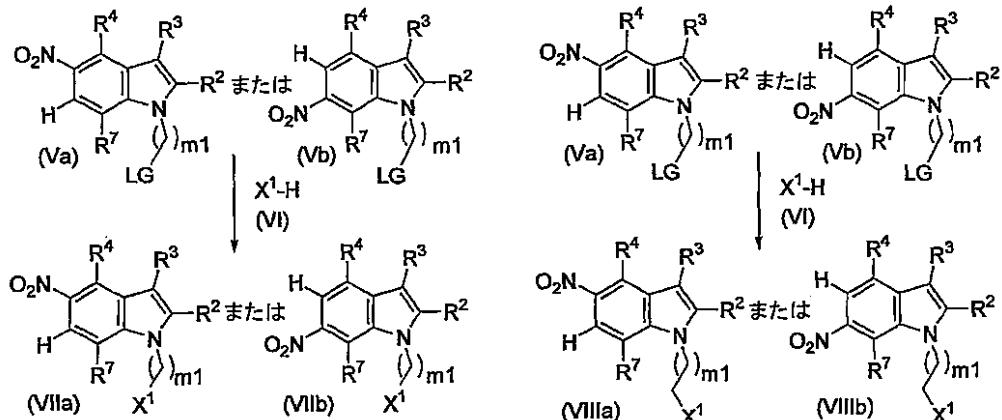
【化9】



(R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 Z^1 、 $n1$ 、 $p1$ および $q1$ は、式Iの化合物について定義した通りである)の製造は、式VaまたはVbの化合物($m1$ は式Iの化合物について定義した通りであり、LGは、例えはクロロ、ブロモ、ヨードまたはスルホネート(例えは、メシレート、トシレートまたはトリフレート)などの適切な脱離基である)を式VIの化合物(X^1 は上記定義の通りである)とスキーム2で示した通りの標準のアルキル化条件下で反応させることを含む。別法として、式VaまたはVbの化合物(LGは、アルデヒド、エステルまたはアシルクロリド基を表す)を式VIの化合物と反応させてもよい。LGがアルデヒド基である場合、 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaCNBH_4 などの適切な還元剤をエタノールなどのアルコール溶媒中で使用する標準の還元アミノ化条件を用いて、それぞれ式VIIIaまたはVIIIbの化合物を製造してよい。還元アミノ化は1回の反応で実施するか、式VaまたはVbの化合物を式VIの化合物と混合することによって得られるイミンをin situで予備形成し、次いで適切な還元剤で逐次還元できる。LGが、塩化アシルまたはエステル基、好ましくは、例えはペンタフルオロフェニルエステルまたはヒドロキシスクシンイミドエステルなどの活性エステルである場合、式VaまたはVbの化合物を式 $X^1\text{-H}$ の化合物または適切に保護されたその誘導体と反応させた後に、得られたアミドを、例えは BH_3 などの適切な還元剤を使用して還元する。式VaまたはVbの化合物は、WO 00/38677で記載された標準方法を使用して調製できる。

【化10】

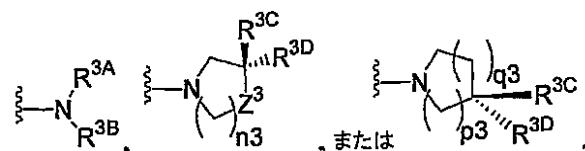
スキーム2



【0084】

式IVaもしくはIVbの化合物または適切に保護されたその誘導体(R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は式Iの化合物について本明細書で定義した通りであり、LGは、例えはクロロ、ブロモ、ヨードまたはスルホネート(例えはメシレート、トシレートまたはトリフレート)などの適切な脱離基であり、 X^3 は

【化11】



(R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 Z^3 、 $n3$ 、 $p3$ および $q3$ は式Iの化合物について定義した通りである)は、スキーム3に従って、例えは、式IXaまたはIXbの化合物を塩化オキサリルで、例えはエーテルなどの適切な溶媒中で処理することによってそれぞれ式XaまたはXbの化合

10

20

30

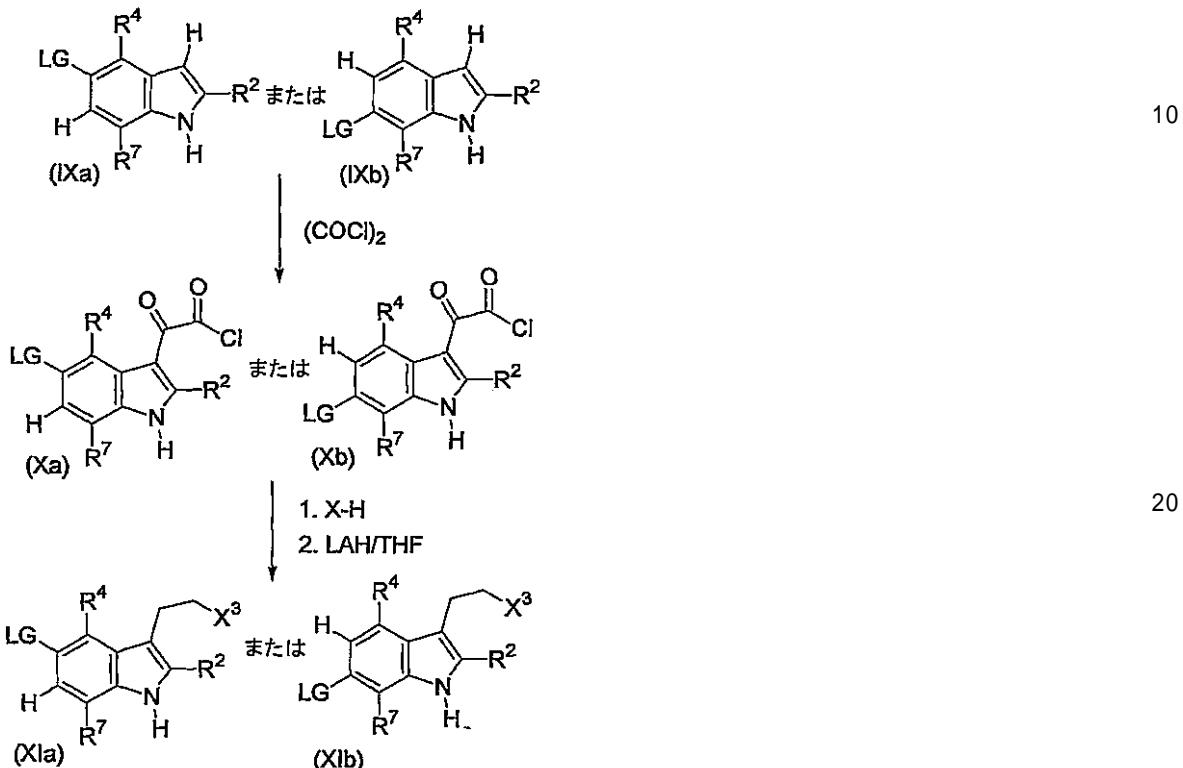
40

50

物を製造することにより調製できる。続いてアミンX³-Hと反応させ、次いで標準の手順(Bairら、J. Med. Chem. 43:4701-4710、2000; SpeeterおよびAnthony、J. Am. Chem. Soc. 76:6208-6210、1954)に従ってLiAlH₄などの還元剤で還元して式XIaまたはXIbの化合物を製造する。

【化12】

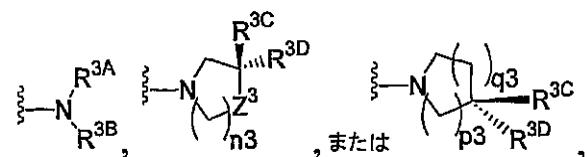
スキーム3



【0085】

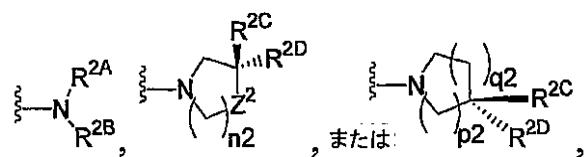
文献(Russellら、J. Med. Chem. 42:4981-5001、1999; Cooperら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11:1233-1236、2001; Sternfeldら、J. Med. Chem. 42:677-690、1999)に記載の標準方法を使用して、式XIVa、XIVb、XVaもしくはXVbの化合物または適切に保護されたその誘導体(R⁴およびR⁷は本明細書の他の箇所で定義した通りであり、X³は

【化13】



(R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、Z³、n3、p3およびq3は、本明細書の他の箇所で定義した通りである)であり、X²は

【化14】



(R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、Z²、n2、p2およびq2は、本明細書の他の箇所で定義した通りである)であり、LGは、例えクロロ、プロモ、ヨードまたはトリフレートなどの適切な脱離基である)を、スキーム4に従って、アミンX³-HまたはX²-Hをそれぞれ式XIaもしくはXIb、またはXIIfaもしくはXIIfbの化合物(Yは、例えクロロ、プロモ、ヨードまたはスルホ

10

20

30

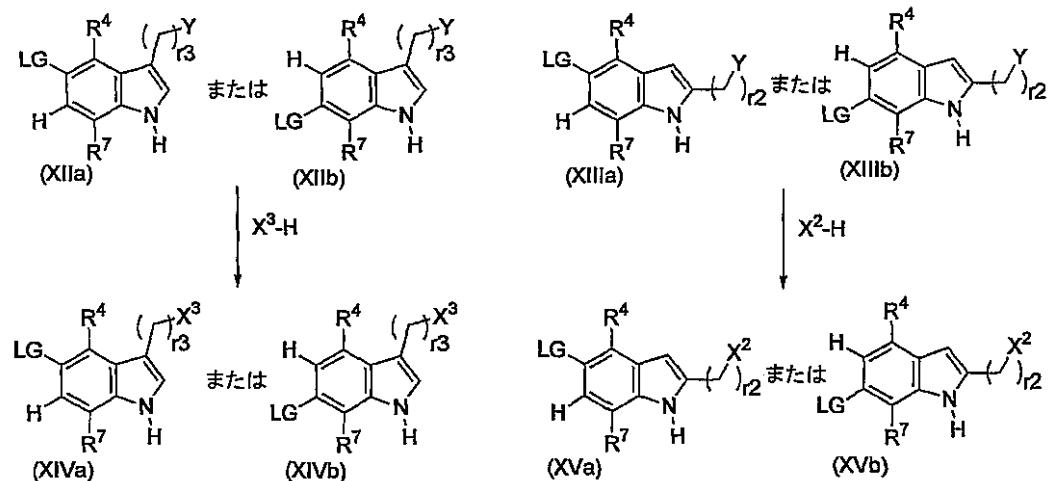
40

50

ネット(例えば、メシレートまたはトシレート)などの適切な脱離基である)で処理することによって調製できる。Y基は適切なアルコール(即ち、Y=OH)から標準の技術を使用して調製できる。

【化15】

スキーム4

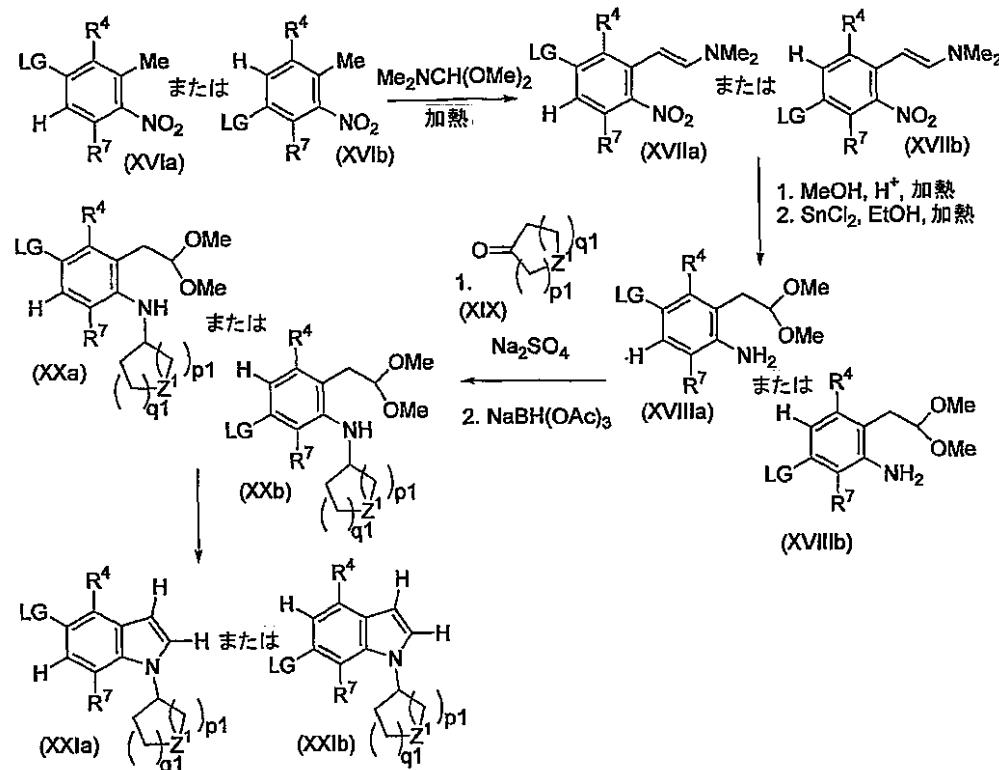


【0086】

式XXIaまたはXXIbの化合物(LG、R⁴、R⁷、Z¹、p1およびq1は、本明細書の他の箇所で定義した通りである)は、スキーム5で示した通りに、以前に記載されたものと類似の手順により調製できる(例えば、Coeら、Tett. Lett. 37(34):6045-6048、1996参照)。

【化16】

スキーム5



【0087】

したがって、式XXIIIaまたはXXIIIbの化合物(LG、R⁴、R⁷、Z³、p3およびq3は、本明細書の他の箇所で定義した通りである)は、式XXIIIaまたはXXIIIbの化合物からスキーム6で示した通りに、以前に記載されたものと類似の手順により調製できる(例えば、Perregaa

10

20

30

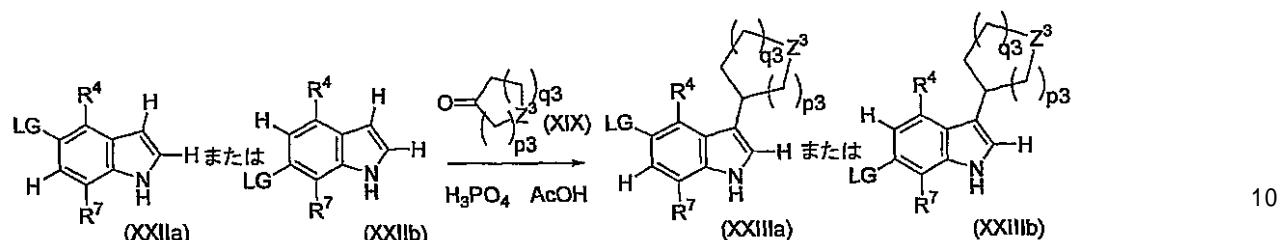
40

50

dら、J. Med. Chem. 35:4813-4822、1992; Rowleyら、J. Med. Chem. 44:1603-1614、2001 参照)。

【化17】

スキーム6

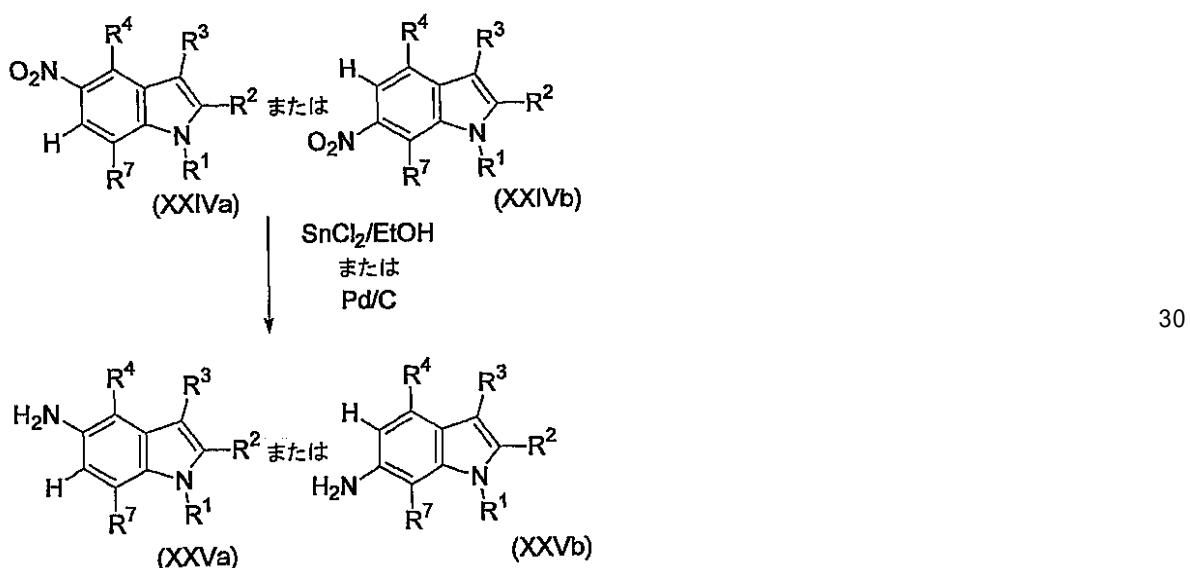


【0088】

式XXVaまたはXXVbの化合物(R¹、R²、R³、R⁴およびR⁷は、式Iで定義した通りである)は、それぞれ式XXIVaもしくはXXIVbの化合物または適切に保護された誘導体のニトロ基をスキーム7で示した標準の条件下で還元することによって調製できる。一例では、標準の還元条件には、例えばエタノールなどの極性溶媒中、還流温度におけるSnCl₂の使用が含まれる。別法として、式XXVaまたはXXVbの化合物は、それぞれ式XXIVaまたはXXIVbの化合物を木炭上パラジウムなどの適切な触媒を使用してエタノールまたは別の溶媒または溶媒の組合せ中で水素化することによって調製できる。

【化18】

スキーム7



【0089】

スキーム8で示した通り、式XXVaまたはXXVbの化合物は、それぞれ式XXVIaまたはXXVIb の複数または単数の化合物(LGは、クロロ、ブロモ、ヨードまたはトリフルオロメチルである)(Wolfeら、J. Org. Chem. 65:1158-1174、2000)をベンゾフェノンイミン、LiN(SiMe₃)₂、Ph₃SiNH₂、NaN(SiMe₃)₂またはリチウムアミドなどの適切なアンモニア等価物の存在下で金属触媒アミノ化(HuangおよびBuchwald、Org. Lett. 3(21):3417-3419、2001)することによっても調製できる。適切な金属触媒の例としては、例えば適切なリガンドに配位されたパラジウム触媒がある。別法として、パラジウム触媒アミノ化の適切な脱離基は、2,6-ルチジンなどの適切な添加剤の存在下で、ノナフレート(Andersonら、J. Org. Chem. 68:9563-9573、2003)、または金属が酢酸銅(II)などの銅塩である場合、ボロン酸(AntillaおよびBuchwald、Org. Lett. 3(13):2077-2079、2001)であることができる。好ましい脱離基は、パラジウム(0)またはパラジウム(II)触媒の存在下のブロモである。適切なパラジウム触媒としては、トリス-ジベンジリデンアセトンジパラジウム(Pd₂dba₃)および酢酸パラジウム

10

20

30

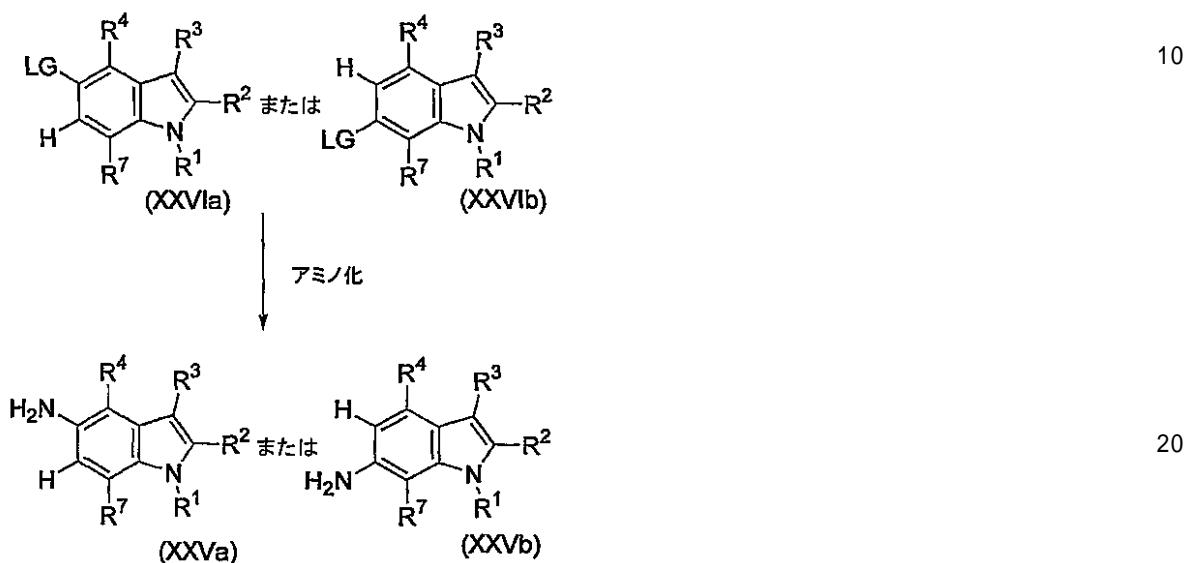
40

50

ジウム($PdOAc_2$)、好ましくは Pd_2dba_3 がある。パラジウムの適切なリガンドは大きく異なっており、例えばXantPhos、BINAP、DPEphos、dppf、dppb、DPPP、(o-ビフェニル)-P(t-Bu)₂、(o-ビフェニル)-P(Cy)₂、P(t-Bu)₃、P(Cy)₃およびその他(HuangおよびBuchwald、Org. Lett. 3(21):3417-3419、2001)がある。好ましくは、リガンドはP(t-Bu)₃である。Pd触媒アミノ化は、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMEなどの適切な溶媒中、室温から還流温度で実施する。

【化19】

スキーム8

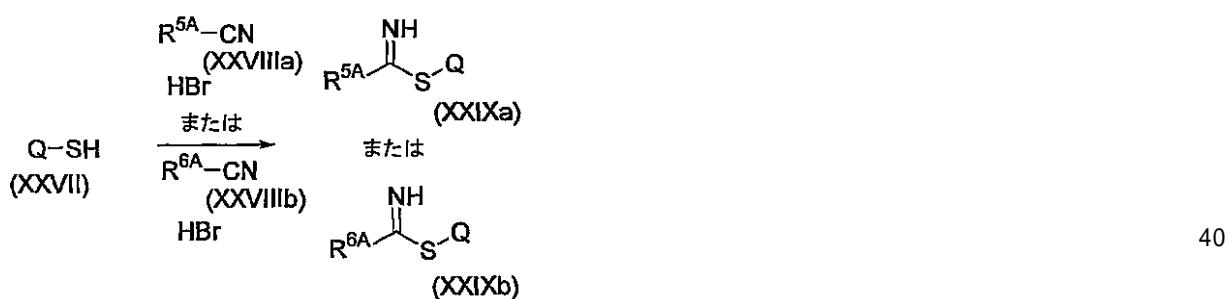


【0090】

式XXIXaまたはXXIXbの化合物(R^{5A} または R^{6A} のそれぞれは、本明細書の他の箇所で定義した通りであり、Qは、アリール基(例えば、フェニル基)、C₁アルカリール基(例えば、ナフチルメチル基)またはアルキル基(例えば、メチル基)である)は、市販されているか、式XXVIIlaまたはXXVIIlbのシアノ化合物を式XXVIIのチオール含有化合物と反応させることによって調製できる。この変換のその他の例は、当技術分野で記載されている(例えば、Baatiら、Synlett 6:927-9、1999; EP 262873 1988、Collinsら、J. Med. Chem. 41:15、1998参照)。

【化20】

スキーム9

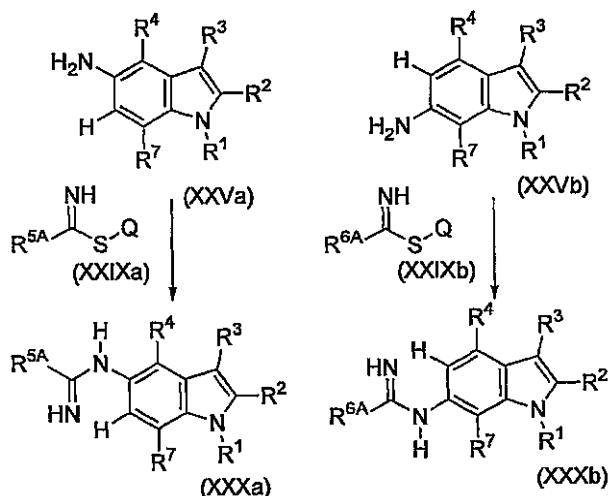


【0091】

スキーム10で示した通り、式XXXaまたはXXXbの化合物(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5A} 、 R^{6A} または R^7 は、本明細書の他の箇所で定義した通りである)は、式XXVaまたはXXVbの化合物を、それぞれ式XXIXaまたはXXIXbの化合物(Qは上記の通り定義される)と反応させることによって調製できる。

【化21】

スキーム10



10

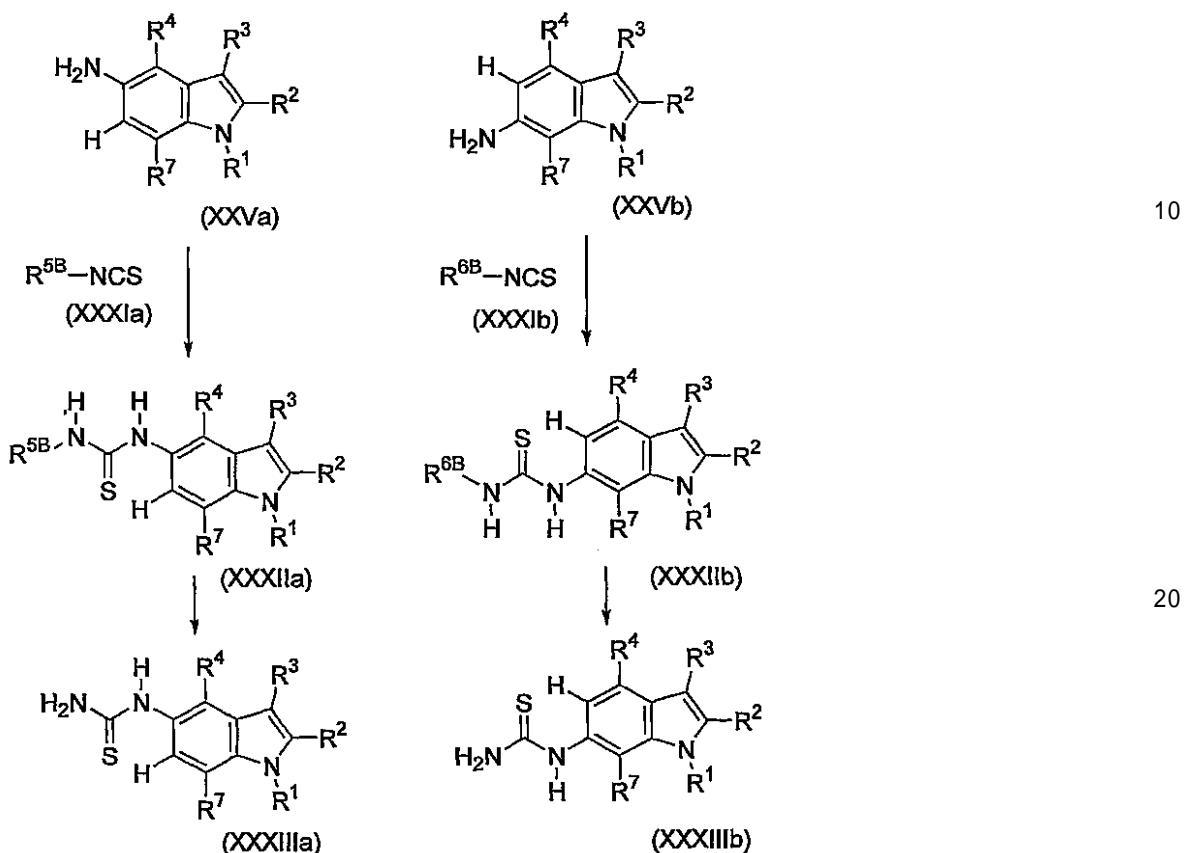
【0092】

スキーム11で示した通り、式XXXIIaまたはXXXIIbの化合物(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 または R^7 は、本明細書の他の箇所で定義した通りである)は、式XXVaまたはXXVbの化合物を、それぞれ式XXXIaまたはXXXIbの化合物(R^{5B} または R^{6B} は、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{6 \sim 10}$ アリール、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルカリール、 $\text{C}_{2 \sim 9}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルクヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6 \sim 10}$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1 \sim 4}$ アルカリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2 \sim 9}$ ヘテロシクリルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1 \sim 4}$ アルクヘテロシクリルである)と反応させることによって調製できる。反応は、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、周囲温度でまたは加熱しながら実施できる。XXXIIaまたはXXXIIbの化合物を調製するために、式XXXIIaまたはXXXIIbの化合物(チオ尿素はカルボニル部分に結合している)を、例えばテトラヒドロフラン中の水酸化ナトリウム水溶液などの標準の条件で加水分解する。

20

【化22】

スキーム11



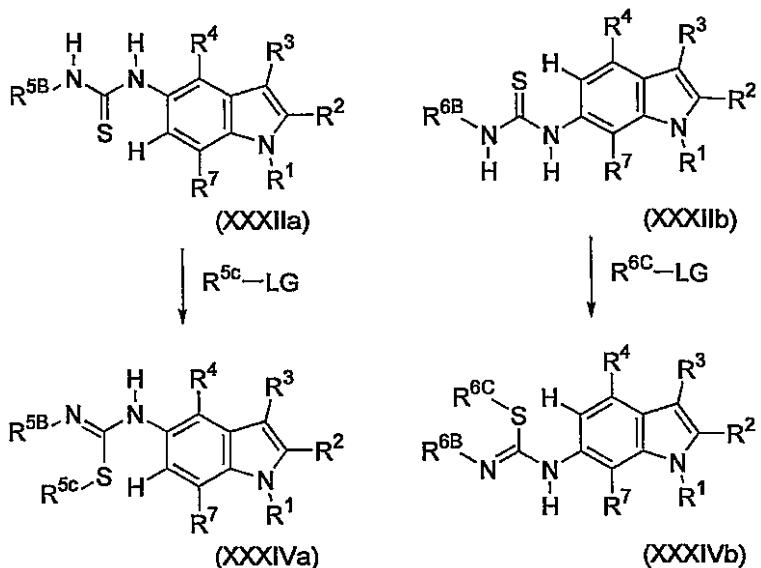
【0093】

スキーム12で示した通り、式XXXIIIaまたはXXXIIIbの化合物は、例えばR^{5C}-LGまたはR^{6C}-LG(R^{5C}またはR^{6C}は、C₁~₆アルキル、C₁~₄アルカリールまたはC₁~₄アルクヘテロシクリルであることができ、LGは、例えばクロロ、ブロモ、ヨードまたはスルホネート(例えば、メシレートまたはトシレート)などの適切な脱離基である)などのアルキル化剤とさらに反応させててもよい。

30

【化23】

スキーム12



【0094】

いくつかの場合には、上記で概説した化学反応は、例えば、置換基に結合した反応基などの反応基による副反応を防ぐために保護基を使用することによって変更しなければならないことがある。これは、「Protective Groups in Organic Chemistry」、McOmie編、Pergamon Press、1973、ならびにGreeneおよびWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、第3版、1999に記載のような慣用の保護基によって実現できる。

【0095】

本発明の化合物および本発明の化合物の調製における中間体は、反応混合物から単離し、抽出、クロマトグラフィー、蒸留および再結晶化を含む慣用の技術を使用して(必要に応じて)精製してよい。

【0096】

所望の化合物の塩の形成は、標準の技術を使用して実現する。例えば、中性の化合物を適切な溶媒中の酸で処理し、形成した塩を濾過、抽出または任意のその他の適切な方法で単離する。

【0097】

本発明の化合物の溶媒和物の形成は、化合物および溶媒和物に応じて異なる。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解させ、冷却するか貧溶媒を加えることによって溶媒和物を単離することによって形成する。溶媒和物は典型的には周囲条件下で乾燥させるか共沸させる。

【0098】

本発明の化合物の光学異性体の調製は、ラセミ化を起こさない反応条件下で適切な光学活性出発物質を反応させることによって実施してよい。別法として、個々の鏡像異性体は、例えば分別晶出またはキラルHPLCなどの標準の技術を使用してラセミ混合物を分離することによって単離してよい。

【0099】

本発明の放射性標識化合物は、当技術分野で知られた標準の方法を使用して調製してよい。例えば、トリチウムガスおよび触媒を使用する適切な前駆体の本発明の化合物への水素化など、標準の技術を使用して、トリチウムを本発明の化合物に取り入れる。別法として、ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中のクロラミンTの存在下の[¹²⁵I]ヨウ化ナトリウムなどの標準のヨウ素化条件を使用して、放射性ヨウ素を含有する本発明の化合物

20

20

30

40

50

を対応するトリアルキルスズ(適切にはトリメチルスズ)誘導体から調製してよい。トリアルキルスズ化合物は、対応する非放射性ハロ、適切にはヨード化合物から、例えばジオキサンなどの不活性溶媒中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下、高温、適切には50～100℃の標準のパラジウム触媒スタニル化条件を使用して調製してよい。

【0100】

医薬使用

本発明は、単独で、または別の治療物質との併用での治療方法における使用を含む式Iの化合物の全ての使用、NOS活性を阻害する組成物でのその使用、診断アッセイでのその使用、および研究ツールとしてのその使用を特徴とする。

10

【0101】

本発明の化合物は有用なNOS阻害活性を有し、したがって、NOS活性の低下によって改善される疾患または状態を治療する、またはそのリスクを低下させるのに有用である。そのような疾患または状態は、一酸化窒素の合成または過剰合成が一因となっているものを含む。

【0102】

したがって、本発明は、本発明の化合物の有効量をそれを必要とする細胞または動物に投与することを含む、NOS活性によって引き起こされた疾患または状態を治療する、またはそのリスクを低下させる方法を特徴とする。そのような疾患または状態には、例えば、前兆を伴うおよび伴わない片頭痛、神経障害性疼痛、慢性緊張型頭痛、慢性疼痛、急性脊髄損傷、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、炎症性疾患、卒中、再灌流傷害、頭部外傷、心原性ショック、CABG関連神経損傷、HCA、AIDS関連認知症、神経毒性、パーキンソン病、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、多発性硬化症、メタンフェタミン誘導神経毒性、薬物中毒、モルヒネ/オピオイド誘導耐性、依存、痛覚過敏 or 離脱症状、エタノール耐性、依存または離脱症状、癲癇、不安、鬱病、注意欠陥多動性障害および精神病がある。特に、本発明の3,5-置換インドールは、前兆を伴うおよび伴わない片頭痛および慢性緊張型頭痛(CTTH)の治療、ならびに片頭痛の予防に特に有用である。

20

【0103】

以下は、NOS阻害とこれらの状態のいくつかとの関連の概要および根拠である。

片頭痛

30

少量のニトログリセリン、NO放出剤が深刻な頭痛を引き起こすというAsciano Sobreroによる1847年の最初の所見は、片頭痛の一酸化窒素仮説(Olesenら、Cephalgia 15:94-100、1995)につながる。片頭痛の治療で臨床的に使用されるスマトリプタンなどのセロトニン作動性5HT_{1D/1B}アゴニストは、片頭痛発作中の、滑沢脳および皺脳における皮質伝播性鬱病、NOの広範囲の放出につながるプロセスを防止することが知られている。実際、スマトリプタンは、ラットにニトログリセリンを注入した後的人工的に強化された皮質NOレベルを改変することが示されている(Readら、Brain Res. 847:1-8、1999; 同書、870(1-2):44-53、2000)。片頭痛のヒト無作為化二重盲検臨床試験では、L-N^G塩酸メチルアルギニン(L-NMMA、NOS阻害剤)の単独i.v.投与後に67%の応答率が認められた。この効果は単純な血管収縮に起因するものではない。なぜなら、中大脳動脈の経頭蓋ドップラーによる決定速度には効果は認められなかったからである(Lassenら、Lancet 349:401-402、1997)。NO捕捉剤ヒドロキシコバラミンを使用する非盲検試験では、片頭痛発作頻度の50%の減少が患者の53%に認められ、片頭痛発作の総継続時間の減少も認められた(van der Kuyら、Cephalgia 22(7):513-519、2002)。

40

【0104】

異痛を伴う片頭痛

臨床試験は、75%もの患者が片頭痛発作中に皮膚異痛(過度の皮膚感度)を発現し、片頭痛中のその発現はトリプタン5HT_{1B/1D}アゴニストの抗片頭痛作用にとって有害であることを示している(Bursteinら、Ann. Neurol. 47:614-624、2000; Bursteinら、Brain 123:1703-1709、2000)。スマトリプタンなどのトリプタンの早期投与は片頭痛疼痛を止めること

50

ができるが、遅延したスマトリプタンの介入は片頭痛疼痛を止めることはできず、または異痛を既に伴った片頭痛患者の過度の皮膚感度を逆転させることはできない(Bursteinら、Ann. Neurol. DOI:10.1002/ana.10785、2003;BursteinおよびJakubowski、Ann. Neurol. 55:27-36、2004)。末梢性感作および中枢性感作の発現は、片頭痛の臨床的発現と相關する。片頭痛患者では、頭痛の開始後5~20分で拍動痛が起き、一方、皮膚異痛は20~120分の間に開始する(Bursteinら、Brain. 123:1703-1709、2000)。ラットでは、髄膜侵害受容器の実験的に引き起こした末梢性感作は、炎症液(I.S.)を硬膜に適用した後5~20分以内に生じ(LevyおよびStrassman、J. Physiol. 538:483-493、2002)、一方、三叉神経血管の神経細胞の中枢性感作は、I.S.投与後20~120分の間に起こる(Bursteinら、J. Neurophysiol. 79:964-982、1998)。中枢性感作の発現に対するスマトリプタンのような抗片頭痛トリプタンの早期または遅延投与の並列効果は、ラットで示されている(BursteinおよびJakubowski、上記参照)。したがって、遅延ではなく早期のスマトリプタンは、中枢三叉神経血管神経細胞に見られるI.S.誘導の自発性興奮の長期的な増大を防ぐ(片頭痛疼痛強度の臨床的相關)。さらに、ラットにおけるスマトリプタンの遅延介入は、眼窩周囲皮膚の力学的刺激に対するI.S.誘導の神経感度を防止せず、または熱に対する閾値を下げなかった(眼窩周囲領域に力学的および熱的異痛を有する患者の臨床的相關)。対照的に、早期のスマトリプタンはI.S.が熱的および力学的過敏の両方を誘導することを防ぐ。中枢性感作の発現後、スマトリプタンの遅延介入は、硬膜の受容野の拡大を逆転し、硬膜の嵌入に対する感度を増大させるが(かがむことによって悪化した拍動痛の臨床的相關)、早期介入はその発現を防止する。

【0105】

スマトリプタン(Kaubeら、Br. J. Pharmacol. 109:788-792、1993)、ゾルミトリプタン(Goadsbyら、Pain 67:355-359、1996)、ナラトリプタン(Goadsbyら、Br. J. Pharmacol. 328:37-40、1997)、リザトリプタン(Cumberbatchら、Eur. J. Pharmacol. 362:43-46、1998)またはL-471-604(Cumberbatchら、Br. J. Pharmacol. 126:1478-1486、1999)などの片頭痛化合物についての以前の研究は、非感作中枢三叉神経血管神経細胞(正常状態下)へのそれらの作用を考察し、したがって片頭痛の病態生理学的状態下でのそれらの作用を反映していない。トリプタンは、早期または遅延のいずれでも片頭痛の拍動痛を止めのに有効だが、スマトリプタンの末梢作用は、三叉神経血管神経細胞の中枢性感作の作用を介した遅延介入後、異痛を伴う片頭痛疼痛を止めることはできない。トリプタンの制約は、片頭痛疼痛の治療の向上は、本発明の化合物など、継続している中枢性感作を早期に抑えることができる薬物を利用することによって得られることを示唆している。

【0106】

ニトログリセリンの全身投与は、ラットの三叉神経尾側核において4時間後にnNOSレベルおよびc-Fos-免疫反応性神経細胞を増大させる(マーカー神経細胞活性化)ことが示されており、これはNOが三叉神経神経細胞の中枢性感作を媒介している可能性を示唆する(Pardutzら、Neuroreport 11(14):3071-3075、2000)。さらに、L-NAMEは、上矢状静脈洞の長時間(2時間)の電気刺激後に三叉神経尾側核におけるFos発現を弱めることができる(Hoskinら、Neurosci. Lett. 266(3):173-6、1999)。急性片頭痛発作を早期に抑えるNOS阻害剤の能力と一緒にになって(Lassenら、Cephalgia 18(1):27-32、1998)、本発明の化合物は、単独で、またはその他の抗侵害受容剤と組み合わせて、異痛を発現した後の患者の片頭痛を早期に抑えるための優れた候補治療剤である。

【0107】

慢性頭痛(CTTH)

NOは、末梢神経系(Aleyら、J. Neurosci. 1:7008-7014、1998)および中枢神経系(MellerおよびGebhart、Pain 52:127-136、1993)における感覺伝達に寄与している。実質的な実験的証拠は、末梢からの長時間の侵害受容入力によって生じた中枢性感作がCNS神経細胞の興奮性を増大させ、NOS活性化およびNO合成の増大によって引き起こされる、またはNOS活性化およびNO合成の増大と関連していることを示す(Bendtsen、Cephalgia 20:486-508、2000;WoolfおよびSalter、Science 288:1765-1769、2000)。NO供与体、ニトログリセリ

ンの実験的注入が患者の頭痛を誘導することが示されている。二重盲検試験では、慢性緊張型頭痛を有し、L-NMMA(NOS阻害剤)を受けている患者は頭痛強度がかなり減少した(AshinaおよびBendtsen、J. Headache Pain 2:21-24、2001;Ashinaら、Lancet 243(9149):287-9、1999)。したがって、本発明のNOS阻害剤は慢性緊張型頭痛の治療に有用であり得る。

【0108】

急性脊髄損傷、慢性または神経障害性疼痛

ヒトでは、NOは皮内注射で疼痛を引き起こし(HolthusenおよびArndt、Neurosci. Lett. 165:71-74、1994)、したがって、疼痛におけるNOの直接関与が示唆される。さらに、NOS阻害剤は正常状態下の侵害受容伝達に殆どまたは全く効力がない(MellerおよびGebhart、Pain 52:127-136、1993)。NOは、末梢、脊髄および脊柱上レベルでの侵害受容情報の伝達および調節に関与している(Duarteら、Eur. J. Pharmacol. 217:225-227、1992;Haleyら、Neuroscience 31:251-258、1992)。CNSの病変または機能障害は、中枢性疼痛として知られる慢性疼痛症状の発現につながることがあり、自発的な疼痛、痛覚過敏、ならびに力学的および冷感異痛を含む(Pagni、Textbook of Pain、Churchill Livingstone、Edinburgh、1989、pp. 634-655;Tasker In:The Management of Pain、264-283頁、J.J. Bonica(編)、LeaおよびFebiger、Philadelphia、PA、1990;Casey、Pain and Central Nervous System Disease:The Central Pain Syndromes、1-11頁、K.L. Casey(編)、Raven Press、New York、1991)。NOS阻害剤7-NIおよびL-NAMEの全身投与(i.p.)は、脊髄損傷を有するラットの慢性異痛様症状を緩和することが示されている(HaoおよびXu、Pain 66:313-319、1996)。7-NIの作用は著しい鎮静作用を伴わず、L-アルギニン(NO前駆体)によって逆転された。熱痛覚過敏の維持は腰部脊髄の一酸化窒素によって媒介されると思われ、L-NAMEのような一酸化窒素合成酵素阻害剤または可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害剤メチレンブルーの鞘内投与によって遮断できる(Neuroscience 50(1):7-10、1992)。したがって、本発明のNOS阻害剤は、慢性または神経障害性疼痛の治療に有用であり得る。

【0109】

糖尿病性神経障害

内因性ポリアミン代謝産物アグマチンは、NOS阻害剤およびN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)チャネルアンタゴニストの両方であるアルギニンの代謝産物である。アグマチンは、神経障害性疼痛の髓神経結紮(SNL)モデル、ならびに糖尿病性神経障害のストレプトゾトシンモデルの両方に有効である(Karadagら、Neurosci. Lett. 339(1):88-90、2003)。したがって、例えば、式Iの化合物などのNOS阻害活性を有する化合物、NOS阻害剤とNMDAアンタゴニストとの組合せは、糖尿病性神経障害およびその他の神経障害性疼痛状態の治療に有用なはずである。

【0110】

炎症性疾患および神経炎症

LPS、よく知られた薬理学的ツールは、静脈内投与した場合、多くの組織において炎症を誘導し、脳の領域全てにおいてNF- κ Bを活性化する。それはまた、線条体に局所的に注射した場合、炎症誘発性遺伝子を活性化する(Sternら、J. Neuroimmunology、109:245-260、2000)。最近、NMDA受容体アンタゴニストMK801および脳選択性nNOS阻害剤7-NIは両方共、脳におけるNF- κ B活性化を減少させ、したがって神経炎症におけるグルタメートおよびNO経路に対して明らかな役割を示すことが示されている(Glezerら、Neuropharmacology 45(8):1120-1129、2003)。したがって、本発明の化合物を単独で、またはNMDAアンタゴニストと組み合わせて投与すると、神経炎症から生じる疾患を治療するのに有効なはずである。

【0111】

卒中および再灌流傷害

脳虚血におけるNOの役割は、虚血過程の進展の段階、およびNOを产生する細胞区画に応じて、保護的または破壊的であり得る(Dalkaraら、Brain Pathology 4:49、1994)。eNOSにより產生されたNOは患部への血流を改善する血管拡張剤として作用することによって有益と思われるが(Huangら、J.Cereb. Blood Flow Metab. 16:981、1996)、nNOSにより產生

されたNOは虚血半影の初期の代謝の悪化の一因となり、より大きな梗塞につながる(Haraら、J. Cereb. Blood Flow Metab. 16:605、1996)。虚血およびその後の再灌流中に生じる代謝異常は、中枢神経系の一部を含むいくつかの細胞型のiNOSを活性化するいくつかのサイトカインの発現および放出につながる。NOはiNOSによって細胞毒性のレベルで産生することがあり、増大レベルのiNOSは半影の進行性の組織損傷の一因となり、より大きな梗塞につながる(Parmentierら、Br. J. Pharmacol. 127:546、1999)。i-NOSの阻害は、ラットの脳虚血損傷を改善することが示されている(Am. J. Physiol. 268:R286、1995)。

【 0 1 1 2 】

広範囲の脳虚血においてNMDAアンタゴニスト(例えばMK-801またはLY293558)をnNOS選択的阻害剤(7-NIまたはARL17477)と併用投与すると、相乗的な神経保護的効果が認められることが示されている(Hicksら、Eur. J. Pharmacol. 381:113-119、1999)。したがって、単独でもしくはNMDAアンタゴニストと組み合わせて投与された本発明の化合物、またはnNOS/NMDAの混合された活性を有する化合物は、卒中およびその他の神経変性障害の状態を治療するのに有効であり得る。10

【 0 1 1 3 】

冠動脈バイパス手術によって生じる合併症

脳損傷および認知機能障害は依然として、冠動脈バイパス手術(CABG)を受けた患者の主要な合併症である(Rochら、N. Eng. J. Med. 335:1857-1864、1996;Shawら、Q. J. Med. 58:59-68、1986)。手術後のこの脳障害は、術前の脳の微小塞栓症による虚血の結果である。NMDAアンタゴニスト、レマセミドのランダム化臨床試験では、患者は障害の減少に加えて、学習能力において全体としてかなりの術後改善を示した(Arrowsmithら、Stroke 29:2 357-2362、1998)。グルタメートの過剰放出およびカルシウム流入によって產生した興奮毒性が関与するとすれば、本発明の化合物またはNMDAアンタゴニストなどの神経保護剤は、単独で、または組み合わせて、CABG後の神経学的転帰を向上させる有益な作用を有し得る。20

【 0 1 1 4 】

AIDS関連認知症

HIV-1感染は認知症を引き起こすことがある。HIV外膜タンパク質gp-120は、低ピコモルレベルで皮質初代培養の神経細胞を死滅させ、外部のグルタメートおよびカルシウムを必要とする(Dawsonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(8):3256-3259、1993)。この毒性は、本発明の化合物を単独で、または例えばNMDAアンタゴニストなどの別の治療剤と組み合わせて投与することにより弱毒化できる。30

【 0 1 1 5 】

本発明の組合せのいずれかに有用なNMDAアンタゴニストの例としては、アプチガネル；ペソンプロジル；ブジピン；コナントキンG；デルセミン；デキサナビノール；フェルバメート；フルオロフェルバメート；ガシクリジン；グリシン；イペノキサゾン；カイトセファリン；ラニセミン；リコスチネル；ミダフォテル；ミルナシプラン；ネラメキサン；オルフェナドリン；レマセミド；トピラメート；(R)-アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-プロパン酸；1-アミノシクロヘキサン-カルボン酸；[5-(アミノメチル)-2-[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸；-アミノ-2-(2-ホスホエチル)-シクロヘキサンプロパン酸；-アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸；(3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸；3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエテニル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸；2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムとの8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン-5-オキシド塩；N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン；N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン；6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸；7-クロロチオキヌレン酸；(3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸；(-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチ

40

50

ル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン;4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸;(2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸;(3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール;2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド;1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン;[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸;(2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンザゾシン-9-オール;2-ヒドロキシ-5-[(ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸;1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール;1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン;2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン;3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン;および3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミドまたは米国特許第6,071,966号;同第6,034,134号;および同第5,061,703号に記載のものがある。

【0116】

心原性ショック

心原性ショック(CS)は、増大レベルのNOおよび炎症性サイトカインと矛盾がない急性心筋梗塞を有する患者の死亡の主要原因である。高レベルのNOおよび過酸化亜硝酸は、心筋の収縮性の直接阻害、心筋におけるミトコンドリア呼吸の抑制、グルコース代謝の変化、カテコールアミン応答の低下、および全身血管拡張の誘導を含む多くの作用を有する(Hochman、Circulation 107:2998、2003)。持続性のショックを有する11人の患者における臨床試験では、NOS阻害剤、L-NMMAの投与によって、尿排出量および血圧および72%の生存率の30日までの増大につながった(Cotterら、Circulation 101:1258-1361、2000)。患者30人のランダム化臨床試験では、L-NAMEが患者の死亡率を67%から27%に減少させたことが報告された(Cotterら、Eur. Heart. J. 24(14):1287-95、2003)。同様に、本発明の化合物を単独で、または別の治療剤と組み合わせて投与することは、心原性ショックの治療に有用であり得る。

【0117】

不安および鬱病

強制水泳試験(FST)のラットとマウスの最近の研究は、NOS阻害剤がマウスにおいて抗鬱作用を有し(HarkinらEur. J. Pharm. 372:207-213、1999)、それらの効果がセロトニン依存性機序によって媒介されている(Harkinら、Neuropharmacology 44(5):616-623、1993)ことを示す。7-NIはラットプラスマイズ試験における抗不安効果を示し(Yildizら、Pharmacology、Biochemistry and Behavior 65:199-202、2000)、一方、選択的nNOS阻害剤TRIMは、明暗区画試験における鬱病および不安のFSTモデルの両方において有効である(Volkeら、Behavioral Brain Research 140(1-2):141-7、2003)。本発明の化合物を罹患した個体に単独で、または例えば抗鬱剤などの治療剤と組み合わせて投与することは、不安または鬱病の治療に有用であり得る。

【0118】

注意欠陥多動性障害

高血圧自然発症(SHR)ラットおよびナポリ低興奮性(NHE)ラットの環境刺激に対する非選択的注意(NSA)を注意欠陥多動性障害(ADHD)の動物モデルとして使用した(Aspideら、Behav. Brain Res. 95(1):23-33、1998)。これらの遺伝子操作された動物は、正常動物で認められるよりも短時間の立ち上がりエピソードの増大を示す。L-NAMEを10mg/kgで単独注射すると、立ち上がり時間が増大した。同様に、より神経選択的な7-NINAを使用することにより、迅速な投与(i.p.)後に立ち上がり時間の増大が認められ、一方、遅い放出の単回放出用量または遅い多数回放出用量(DMSOのs.c.)は反対の作用につながった。したがって、本発明の化合物の投与はADHDの治療に有用であり得る。

10

20

30

40

50

【0119】

精神病

フェンシクリジン(PCP)は、精神病を有する患者に認められるものと矛盾のないヒトおよび哺乳動物における拳動副作用を引き起こす非競合的NMDAチャネル遮断薬である。精神病の2つの動物モデルでは、nNOS選択的阻害剤、AR-R17477は、聴覚応答驚愕のプレパルス抑制におけるPCP誘導の運動量の増加およびPCP誘導の欠損に拮抗した(Johanssonら、Pharmacol. Toxicol. 84(5):226-33、1999)。これらの結果は、精神病におけるnNOSの関与を示唆する。したがって、罹患した個体に対する本発明の化合物の投与は、この疾患もしくは障害または関連の疾患もしくは障害の治療に有用であり得る。

【0120】

10

頭部外傷

頭部外傷を有する患者の神経学的障害の機序は、卒中の機序と近似し、過剰なグルタメート放出による興奮毒性カルシウム流入、ミトコンドリア機能障害および炎症による酸化的ストレスおよびフリーラジカル生成に関連する(Drug & Market Development 9(3):60-63、1998)。7-NIおよび3-プロモ-7-ニトロインダゾールなどの一酸化窒素合成酵素阻害剤で処理した動物は、実験的外傷性脳傷害(TBI)後の神経障害において改善を示した(Mesengeら、J. Neurotrauma 13:209-14、1996)。したがって、罹患した個体に対する本発明の化合物の投与は、頭部外傷損傷の神経学的障害の治療にも有用であり得る。

【0121】

20

低体温心停止

低体温心停止(HCA)は、脳が血流遮断中の損傷に敏感な心臓手術中の虚血性障害から保護するために使用される技術である。種々の神経保護剤がHCA中の補助剤として使用され、HCA中に一酸化窒素の産生を減少させることは神経学的機能の改善につながると予想される。これは、グルタメート興奮毒性がHCA誘導の神経学的損傷で役割を果たしていること(Redmondら、J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107:776-87、1994; Redmondら、Ann. Thorac. Surg. 59:579-84、1995)およびNOがグルタメート興奮毒性を媒介すること(DawsonおよびSnyder、J. Neurosci. 14:5147-59、1994)を示す以前の研究に基づいている。2時間のHCAを18℃で受けた32匹のイヌの試験では、神経細胞のNOS阻害剤は、脳のNO産生を減少させ、神経細胞の壊死を著しく減少させ、対照と比較して優れた神経学的機能につながることが示されている(Tsengら、Ann. Thorac. Surg. 67:65-71、1999)。本発明の化合物の投与は、心臓手術中の虚血性障害から患者を保護することにも有用であり得る。

30

【0122】

神経毒性および神経変性疾患

ミトコンドリア機能障害、グルタメート興奮毒性およびフリーラジカル誘導酸化的損傷は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)およびハンチントン病(HD)を含む多くの神経変性疾患の根本的な発症機序と思われ(Schultzら、Mol. Cell. Biochem. 174(1-2):193-197、1997; Beal、Ann. Neurol. 38:357-366、1995)、NOはこれらの機序の主要な伝達物質である。例えば、Dawsonらは、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88(14):6368-6371、1991において、7-NIおよびL-NAMEのようなNOS阻害剤は、N-メチル-D-アスパルテートおよび関連の興奮性アミノ酸によって誘発された神経毒性を妨げるこことを示した。

40

【0123】

(a)パーキンソン病

研究は、NOが、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)神経毒性、パーキンソン病の一般に使用される動物用モデルで重要な役割を果たすことも示している(Matthewsら、Neurobiology of Disease 4:114-121、1997)。MPTPはMAO-BによってMPP+に変換され、ドーパミントランスポーターによってドーパミン含有神経細胞のミトコンドリアに迅速に取り込まれ、その後のnNOSの活性化は神経細胞死につながる。nNOS遺伝子を欠くが、eNOS遺伝子は欠いていない変異マウスは、線条体へのMPP+注射後、黒質の病変を減少させた。靈長類動物の試験では、7-NIは、MPTPチャレンジ後、非特異的阻害剤、L-NAME

50

(T.S. Smithら、*Neuroreport* 1994、5、2598-2600)のように強い神経防護作用および抗パーキンソン作用を発揮する(Hantrayeら、*Nature Med.* 2:1017-1021、1996)。

【0124】

(b) アルツハイマー病(AD)

ADの病理は、活性化した小膠細胞および星状細胞が浸潤したアミロイド斑に関連している。培養ラット小膠細胞をアミロイドに曝露すると、特にインターフェロンの存在下で一酸化窒素が小膠細胞から顕著に放出される(Goodwinら、*Brain Research* 692(1-2):207-14、1995)。皮質神経細胞培養物では、一酸化窒素合成酵素阻害剤での処理は、ヒトアミロイドによって誘発された毒性に対する神経保護を提供する(Resinkら、*Neurosci. Abstr.* 21:1010、1995)。神経変性障害の興奮毒性のグルタミン酸仮説と矛盾することなく、弱いNMDAアンタゴニスト、アマンタジンは、PD患者の平均余命を増大させる(Uittiら、*Neurology* 46(6):1551-6、1996)。血管性認知症またはアルツハイマー型認知症を有する患者の予備プラセボ対照試験では、NMDAアンタゴニスト、メマンチンは、向上した全般印象評価(Clinical Global Impression of Change)および老人病患者スコアのための行動評価スケール(Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients scores)(WinbladおよびPoritis、*Int. J. Geriatr. Psychiatry* 14:135-46、1999)に関連している。10

【0125】

(c) 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、選択的運動神経細胞死を特徴とする致死的な神経変性疾患である。累積しつつある証拠は、ALSの発症機序は、グルタメートトランスポーターを介したグルタメートの不十分なクリアランスであることを示唆し、Ca²⁺浸透性AMPA受容体の脊髄運動神経細胞における特定の分布は、グルタメート誘導神経毒性の存在を示す。増大したnNOS免疫活性がALS患者の脊髄(Sasakiら、*Acta Neuropathol. (Berl)* 101(4):351-7、2001)およびグリア細胞(Anneserら、*Exp. Neurol.* 171(2):418-21、2001)に見られ、これはNOがALSの発症機序の重要な要因であることを意味している。20

【0126】

(d) ハンチントン病

Httタンパク質の突然変異から生じるハンチントン病(HD)の発症機序は、興奮毒性、酸化的ストレスおよびアポトーシスに関連し、それらの全てにおいて過剰なNOは明らかな役割を有する(Petersonら、*Exp. Neurol.* 157:1-18、1999)。酸化的損傷は、エネルギー代謝異常の主要な結果の1つであり、興奮毒およびミトコンドリア阻害剤の注射後のHDモデルに存在する(A. Petersenら、*Exp. Neurol.* 157:1-18、1999)。このミトコンドリア機能障害は、HDにおける選択的および進行性の神経細胞の欠損と関係がある(Brownら、*Ann. Neurol.* 41:646-653、1997)。NOはミトコンドリア呼吸鎖複合体IVを直接損なうこともある(Calabreseら、*Neurochem. Res.* 25:1215-41、2000)。線条体中型有棘神経細胞は、HDの運動機能障害発生の主要な標的であると思われる。これらの神経細胞のNMDA受容体の過剰リシン酸化および活性化は、運動機能障害の発生おそらく関与している。NMDAアンタゴニスト、アマンタジンが、HDの舞蹈病状ジスキネジアを改善することが臨床的に示されている(VerhagenMetmanら、*Neurology* 59:694-699、2002)。NMDA媒介神経毒性におけるnNOSの役割を考えると、nNOS阻害剤、特にnNOS/NMDAの混合を有するもの、またはnNOSおよびNMDA活性を有する薬物の組合せもHDの作用および/または進行を改善するのに有用であろう。例えば、ラットを7-ニトロインダゾールで前処理すると、マロネットの定位固定注射で誘発された線条体病変、ハンチントン病に似た状態につながる傷害を緩和する(Hobbsら、*Ann. Rev. Pharm. Tox.* 39:191-220、1999)。ヒト変異型httエクソン1、116CAG反復配列を発現するHDのR6/1トランスジェニックマウスマルクモデルでは、11、19および35週齢のマウスは、通常レベルのスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)で脂質過酸化の進行的増大を示し、11週齢は野生型(WT)マウスと同様であり、19週齢は最大レベルで、WTマウスで認められる脂質過酸化を超えて疾患の進行の初期段階に対応し、35週齢ではレベルはWTマウスで認められる脂質過酸化未満である(Perez-Sevrianoら、*Brain Res.* 951:36-42、2002)。SOD活性の増大は神経保護の代償機構に起因し、35週齢の低レベルは機能不全の保護機構に対応304050

する。SODのレベルに付随して、カルシウム依存性NOSのレベルはWTマウスおよびR6/1マウスの両方の11週齢のマウスについて同じであったが、WT対照マウスと比較して19週齢ではかなり増大し、35週齢では低下した。nNOS発現のレベルも19週齢の対照と比較して劇的に増大したが、35週齢では対照と比較してかなり低下した。疾患の進行中、eNOS発現のレベルに有意な差異は認められず、iNOSタンパク質も検出されなかった。さらなる体重減少、肢折りたたみ行動、ならびに水平および垂直運動で測定されるこの疾患の進行性の表現型発現は、NOS活性およびnNOS発現と矛盾しない。最後に、R6/2トランスジェニックHDマウスおよびWTマウスの両方へのL-NAME投与の作用は、10mg/kgの用量で対照と同様の折りたたみ行動の改善したレベルを示し、これは500mg/kgの最大用量で悪化した(Deckelら、Brain Res. 919(1):70-81、2001)。HDマウスの体重増加の改善も10mg/kgの用量で著しかったが、高用量レベルのL-NAMEでは対照と比較して低下した。これらの結果は、適切な用量の、例えば本発明の化合物などのNOS阻害剤の投与はHDの治療に有益であることを示す。

【0127】

(e)多発性硬化症(MS)

MSは、サイトカインおよびその他の炎症伝達物質が関与するCNSの炎症性脱髓疾患である。多くの研究により、NOおよびその反応性誘導体、過酸化亜硝酸がMSの発症機序に影響を与えることが示唆されている(Acarら、J. Neurol. 250(5):588-92、2003;Calabreseら、Neurochem. Res. 28(9):1321-8、2003)。実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、MSのモデルでは、nNOSレベルがEAEラットの脊髄においてわずかに増大し、7-ニトロインダゾールでの治療はEAE麻痺の発症をかなり遅延させることにつながる(Shin、J. Vet. Sci. 2(3):19 5-9、2001)。

【0128】

(f)メタンフェタミン誘導神経毒性

メタンフェタミンは、*in vivo*でドーパミン神経末端を破壊することにより神経毒性である。メタンフェタミン誘導神経毒性は*in vitro*(Shengら、Ann. N.Y. Acad. Sci. 801:1 74-186、1996)において、および*in vivo*動物モデル(Itzhakら、Neuroreport 11(13):2943 -6、2000)においてNOS阻害剤で処理することによって弱毒化できる。同様に、nNOS選択的阻害剤、AR-17477ARはマウスにおいて5mg/kg s.cでマウスの脳の神経フィラメントタンパク質NF68のメタンフェタミンに誘導された減少を防ぐことができ、線条体ドーパミンおよびホモバニリン酸(HVA)の減少を防ぐことができた(Sanchezら、J. Neurochem. 85(2):515 -524、2003)。

【0129】

本発明の化合物を単独で、または例えばNMDAアンタゴニストなどの別の治療剤と組み合わせてのいずれかで投与することは、本明細書で記載した任意の神経変性疾患の保護または治療に有用であり得る。さらに、本発明の化合物は、神経保護を評価するために使用する標準アッセイで試験してもよい(例えば、Am. J. Physiol. 268:R286、1995参照)。

【0130】

薬物依存および薬物中毒(例えば、薬物、アルコールおよびニコチンへの依存)

薬物誘導の報酬および依存のプロセスの重要段階は、中脳辺縁系ドーパミン神経細胞からのドーパミン放出の調節である。コカインの慢性適用は、ドーパミンのシナプスレベルを制御する重要なタンパク質、ドーパミントランスポーター(DAT)の発現を変える。

【0131】

(a)コカイン中毒

研究は、動物が作用薬を静脈内に確実に自己投与し、ドーパミンがその効力に重大であることを示している。最近、NO含有神経細胞が線条体領域および腹側被蓋領域でドーパミンと共に共局在化することが示され、そのNOは作用薬が引き起こしたドーパミン(DA)放出を調節できる。ドーパミンD1受容体アンタゴニストの投与は、NOS活性のマーカーである線条体NADPHジアホラーゼ染色のレベルを低下させ、一方、D2アンタゴニストは反対に作用する。NOSの基質であるL-アルギニンもDA放出の強力なモジュレーターである。また、多数のNO生成剤がDA流出を増大させ、*in vitro*および*in vivo*の両方における再取込みを

10

20

30

40

50

阻害する。L-NAMEは、自己投与量を減少させ、連続的コカイン注射間の反応間隔を増大させることによってコカインの効力をかなり変えることが示されている(PudiakおよびBozarth, Soc. Neurosci. Abs. 22:703, 1996)。これは、NOS阻害がコカイン中毒の治療に有用であり得ることを示している。

【0132】

(b) モルヒネ/オピオイド誘導耐性および離脱症状

成長したおよび未成長の動物のオピオイド依存におけるNMDAおよびNO経路の両方の役割を支持する多くの証拠がある。硫酸モルヒネを注射した成長した齶歯類または新生仔齶歯類は、ナルトレキソンで促進後、離脱症状行動を発現する。ナルトレキソン誘導後の離脱症状は、7-NIまたはL-NAMEなどのNOS阻害剤の投与によって減少させることができる(ZhuおよびBarr, Psychopharmacology 150(3):325-336, 2000)。関連の研究では、よりnNOS選択的阻害剤である7-NIは、選択性の低い化合物より、咀嚼、流涎および生殖器への影響を含むモルヒネ誘導離脱症状を緩和した(Vaupelら, Psychopharmacology (Berl.) 118(4):361-8, 1995)。

【0133】

(c) エタノール耐性および依存

アルコール依存に影響を与える要因のうち、エタノールの作用に対する耐性は重要な構成要素である。というのは、それはアルコール飲料を過度に飲むことを促進するからである(LeおよびKianmaa, Psychopharmacology (Berl.) 94:479-483, 1988)。ラットの研究では、運動失調および低体温に対するエタノール耐性が迅速に発現し、脳エタノール濃度を変えることなく、7-NIのi.c.v.投与によって遮断できる(WazlawikおよびMorato, Brain Res. Bull. 57(2):165-70, 2002)。その他の研究では、L-NAMEによるNOS阻害(Rezvaniら、Pharmacol. Biochem. Behav. 50:265-270, 1995)またはnNOSアンチセンスのi.c.v.注射(Naassilaら、Pharmacol. Biochem. Behav. 67:629-36, 2000)は、これらの動物のエタノール消費を減少させた。

【0134】

本発明の化合物を単独で、または例えばNMDAアンタゴニストなどの別の治療剤と組み合わせてのいずれかで投与することは、薬物依存および薬物中毒の治療に有用であり得る。

【0135】

癲癇

7-NIをカルバマゼピンなどの一定の抗痙攣剤と同時投与すると、回転棒運動を変えない濃度でラットにおける扁桃体キンドリンによる痙攣に対する相乗的な保護作用を示す(Borowiczら、Epilepsia 41(9):112-8, 2000)。したがって、例えば本発明の化合物などのNOS阻害剤の単独、または例えば抗癲癇剤などの別の治療剤と組み合わせることのいずれかは、癲癇または同様の障害の治療に有用であり得る。本発明の組合せで有用な抗癲癇剤の例としては、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、オキシカルバゼピン、フェニトイン、トピラメートおよびバルプロエートがある。

【0136】

糖尿病性腎症

ストレプトゾトシン治療後の糖尿病ラットではNO副産物の尿排泄が増大し、NO合成の増大は糖尿病性糸球体過剰濾過に関連していることが示唆されている。神経型アイソフォームnNOSはヘンレのループおよび腎臓の緻密斑で発現され、7-NIを使用するこのアイソフォームの阻害は腎細動脈圧または腎血流に影響を及ぼすことなく糸球体濾過を減少させる(Sigmonら、Gen. Pharmacol. 34(2):95-100, 2000)。非選択的NOS阻害剤L-NAMEおよびnNOS選択的7-NIの両方は、糖尿病動物の腎の過剰濾過を正常化する(Itoら、J. Lab Clin. Med. 138(3):177-185, 2001)。したがって、本発明の化合物の投与は糖尿病性腎症の治療に有用であり得る。

【0137】

組合せ製剤およびその使用

上記の製剤に加えて、1種または複数の本発明の化合物はその他の治療剤と併用できる

10

20

30

40

50

。例えば、1種または複数の本発明の化合物は別のNOS阻害剤と組み合わせることができる。この目的に有用な例示的な阻害剤としては、これらだけに限定するものではないが、米国特許第6,235,747号；米国特許出願第09/127,158(米国特許出願公開第2001/0007873号)、同第09/325,480号(米国特許第6,235,750号)、同第09/403,177号、同第09/802,086号(米国特許出願公開第2002/0032191号)、同第09/826,132号(米国特許第6,465,491号)、同第09/740,385号(米国特許出願公開第2001/0049379号)、同第09/381,887号(米国特許第6,362,195号)、同第10/476,958号(米国特許出願公開第2004/0242871号)、同第10/483,140号(米国特許出願公開第2004/0176422号)、同第10/484,960号(米国特許第7,119,109号)、同第10/678,369号(米国特許出願公開第2004/0142924号)、同第10/819,853号(米国特許第7,005,450号)、同第10/938,891号(米国特許出願公開第2005/0032847号)；国際公開番号WO 97/36871、WO 98/24766、WO 98/34919、WO 99/10339、WO 99/11620およびWO 99/62883で記載されたものがある。
10

【0138】

別の例では、1種または複数の本発明の化合物は抗不整脈剤と併用できる。例示的な抗不整脈剤としては、これらだけに限定するものではないが、リドカインおよびミキシレチンがある。

【0139】

GABA-Bアゴニスト、 α -2-アドレナリン受容体アゴニスト、コレシストキニンアンタゴニスト、5HT_{1B/1D}アゴニストまたはCGRPアンタゴニストも1種または複数の本発明の化合物と併用できる。 α -2-アドレナリン受容体アゴニストの非限定的な例としては、クロニジン、ロフェキシジンおよびプロパノロールがある。コレシストキニンアンタゴニストの非限定的な例としては、L-365,260;CI-988;LY262691;S0509または米国特許第5,618,811号で記載されたものがある。本発明の化合物と併用し得る5HT_{1B/1D}アゴニストの非限定的な例としては、ジヒドロエゴタミン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタンまたはゾルミトリプタンがある。本発明の化合物と併用し得るCGRPアンタゴニストの非限定的な例としては、国際公開番号WO9709046で記載されたキニーネ類縁体、国際公開番号WO0132648、WO0132649、WO9811128、WO9809630、WO9856779、W00018764で記載された非ペプチドアンタゴニスト、またはSB-(+)-273779もしくはBIBN-4096BSなどのその他のアンタゴニストがある。
20

【0140】

NK₁受容体アンタゴニストとしても知られるサブスタンスPアンタゴニストも、1種または複数の本発明の化合物との併用に有用である。この目的のために有用な例示的な阻害剤としては、これらだけに限定するものではないが、米国特許第3,862,114号、同第3,912,711号、同第4,472,305号、同第4,481,139号、同第4,680,283号、同第4,839,465号、同第5,102,667号、同第5,162,339号、同第5,164,372号、同第5,166,136号、同第5,232,929号、同第5,242,944号、同第5,300,648号、同第5,310,743号、同第5,338,845号、同第5,340,822号、同第5,378,803号、同第5,410,019号、同第5,411,971号、同第5,420,297号、同第5,422,354号、同第5,446,052号、同第5,451,586号、同第5,525,712号、同第5,527,811号、同第5,536,737号、同第5,541,195号、同第5,594,022号、同第5,561,113号、同第5,576,317号、同第5,604,247号、同第5,624,950号および同第5,635,510号；国際公開番号WO 90/05525、WO 91/09844、WO 91/12266、WO 92/06079、WO 92/12151、WO 92/15585、WO 92/20661、WO 92/20676、WO 92/21677、WO 92/22569、WO 93/00330、WO 93/00331、WO 93/01159、WO 93/01160、WO 93/01165、WO 93/01169、WO 93/01170、WO 93/06099、WO 93/10073、WO 93/14084、WO 93/19064、WO 93/21155、WO 94/04496、WO 94/08997、WO 94/29309、WO 95/11895、WO 95/14017、WO 97/19942、WO 97/24356、WO 97/38692、WO 98/02158およびWO 98/07694；欧州特許公開第284942号、同第327009号、同第333174号、同第336230号、同第360390号、同第394989号、同第428434号、同第429366号、同第443132号、同第446706号、同第484719号、同第499313号、同第512901号、同第512902号、同第514273号、同第514275号、同第515240号、同第520555号、同第522808号、同第528495号、同第532456号および同第591040号で開示された化合物がある。
40
50

【0141】

本発明の化合物と併用し得る抗鬱剤の適切なクラスとしては、これらだけに限定するものではないが、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、選択的セロトニン再取込み阻害剤(SSRI)、選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤(NARI)、モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO)、モノアミン酸化酵素(RIMA)の可逆的阻害剤、二成分セロトニン/ノルアドレナリン再取込み阻害剤(SNRI)、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、ノルアドレナリン作動性および特異的セロトニン作動性抗鬱剤(NaSSA)および非定型抗鬱剤がある。

【0142】

ノルエピネフリン再取込み阻害剤の非限定的な例としては、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系、例えば、アジナゾラム、アミネプチソ、アミトリプチリン、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシブチリン、デスマチルアミトリプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドキセピン、ドチエピン、フェモキセチン、フルアシジン、イミプラミン、酸化イミプラミン、イプリンドール、ロフェプラミン、マプロチリン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン、ノルトリプチリン、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチフェン、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチソ、トリミプラミン、トリミプラミンアミルトリプチリノキシドおよびその薬学的に許容される塩がある。10

【0143】

選択的セロトニン再取込み阻害剤の非限定的な例としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリンおよび薬学的に許容されるその塩がある。20

【0144】

選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤の非限定的な例としては、例えば、アトモキセチン、ブプロピオン；レボキセチンおよびトモキセチンがある。

【0145】

選択的モノアミン酸化酵素阻害剤の非限定的な例としては、例えば、イソカルボキサジド、フェネジン、トラニルシプラミンおよびセレギリン、ならびに薬学的に許容されるその塩がある。本発明の組合せで有用なその他のモノアミン酸化酵素阻害剤としては、クロルギリン、シモキサトン、ベフロキサトン、プロファロミン、バジナブリソ、BW-616U(Burroughs Wellcome)、BW-1370U87(Burroughs Wellcome)、CS-722(RS-722)(Sankyo)、E-2011(Eisai)、ハルミン、ハルマリン、モクロベミド、PharmaProjects 3975(Hoechst)、R0 41-1049(Roche)、RS-8359(Sankyo)、T-794(Tanabe Seiyaku)、トロキサトン、K-Y 1349(Kalir and Youdim)、LY-51641(Lilly)、LY-121768(Lilly)、M&B 9303(May & Baker)、MDL 72394(Marion Merrell)、MDL 72392(Marion Merrell)、セルクロレミンおよびMO 1671、ならびに薬学的に許容されるその塩がある。本発明で使用し得るモノアミン酸化酵素の適切な可逆的阻害剤としては、例えば、モクロベミドおよび薬学的に許容されるその塩がある。30

【0146】

二成分セロトニン/ノルエピネフリン再取込み遮断薬の非限定的な例としては、例えば、デュロキセチン、ミルナシプラン、ミルタザピン、ネファゾドンおよびベンラファキシンがある。40

【0147】

本発明の方法で使用し得るその他の抗鬱剤の非限定的な例としては、アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチソ、アミトリプチリン/クロルジアセポキシドの組合せ、アチバメゾール、アザミアンセリン、バジナブリソ、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン、ビペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドバ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサン、インダルピン、インデロキサジン、レボプロチリン、リトキセチン；メジホキサミン、50

メトラリンドール、ミアンセリン、ミナブリン、モンチレリン、ネプラセタム、ネフォパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チロリベリン、チフルカルビン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、ペラリブリド、ビカアリン、ジメリジンおよびゾメタピンおよび薬学的に許容されるその塩、ならびにセントジョンズウォートハーブ(St. John's wort herb)もしくはヒペンクインペルフォラタム(Hypencuin perforatum)またはそれらの抽出物がある。

【0148】

別の例では、オピオイドは1種または複数の本発明の化合物と併用できる。この目的で有用な例示的なオピオイドとしては、これらだけに限定するものではないが、アルフェタニル、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロポキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメサドン、メペリジン、メブタジノール、メサドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルホン、ペタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロポキシフェン、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジンおよびトラマドールがある。

【0149】

さらに別の例では、ステロイド剤または非ステロイド抗炎症薬(NSAID)などの抗炎症性化合物は、1種または複数の本発明の化合物と併用できる。ステロイド剤の非限定的な例としては、ブレドニゾロンおよびコルチゾンがある。NSAIDの非限定的な例としては、アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンズアミド、エトフェナメート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナミン酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルミン酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアブロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノンおよび2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン)がある。本発明の化合物はまた、アセトアミノフェンと併用してよい。

【0150】

任意の上記の組合せは、任意の適切な疾患、障害または状態を治療するために使用できる。本発明の化合物と別の治療剤との組合せの例示的な使用を以下に記載する。

【0151】

慢性的神経障害性疼痛におけるオピオイド-NOS阻害剤の組合せ

神経傷害は、神経障害性疼痛として知られる異常な疼痛状態につながり得る。その臨床症状の一部としては、触覚異痛(通常無害の力学的刺激に対する侵害受容応答)、痛覚過敏(通常痛い刺激に対する増加した疼痛強度)および自発痛がある。ラットにおける髓神経結紮(SNL)は、ヒト患者にみられる臨床症状に類似した自発痛、異痛および痛覚過敏を生じる神経障害性疼痛の動物モデルである(KimおよびChung、Pain 50:355-363、1992; Seltzer、Neurosciences 7:211-219、1995)。

【0152】

神経障害性疼痛はオピオイド治療に対して特に感受性がないことがあり(Benedettiら、Pain 74:205-211、1998)、オピオイド鎮痛剤に対して比較的抵抗性であると依然として考

10

20

30

40

50

えられている(MacFarlaneら、*Pharmacol. Ther.* 75:1-19、1997; Watson、*Clin. J. Pain* 16:S49-S55、2000)。用量を増大させることによってオピオイドの有効性の低下を克服できるが、それは副作用の増大および耐性の増大によって制限される。モルヒネ投与はNOS系を活性化することが知られており、それはこの薬物の鎮痛作用を制限する(Machelskaら、*NeuroReport* 8:2743-2747、1997; Wongら、*Br. J. Anaesth.* 85:587、2000; XiangqiおよびClark、*Mol. Brain. Res.* 95:96~102、2001)。しかし、モルヒネとL-NAMEの併用全身投与は、いずれの薬物も単独では有効でない閾値下用量で力学的および冷感異痛を緩和できることが示されている(Ulugolら、*Neurosci. Res. Com.* 30(3):143-153、2002)。モルヒネ鎮痛に対するL-NAMEの共投与の作用は、L-NAMEがnNOSなしの変異マウスではモルヒネ鎮痛を増強する能力を失うことから、nNOSによって媒介されていると思われる(ClarkおよびXiangqi、*Mol. Brain. Res.* 95:96~102、2001)。増強された鎮痛は、L-NAMEまたは7-NIと、 μ -、 δ -または κ -選択的オピオイドアゴニストとの共投与を使用するティルフリックモデルまたは肢圧(paw pressure)モデルで示されている(Machelskaら、*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282:977-984、1997)。

【0153】

オピオイドは中等度から激しい疼痛の処置に重要な治療であるが、その利用を制限している通常の副作用に加え、オピオイド誘導痛覚過敏の幾分矛盾する出現は、実際に患者を疼痛に対してより感受性にし、患者の疼痛を潜在的に悪化させる(AngstおよびClark、*Anesthesiology*、2006、104(3):570-587; Chuら、*J. Pain* 2006、7(1):43-48)。耐性およびオピオイド誘導痛覚過敏の発現は、脳における増大レベルのNO産生と矛盾がない。オピオイドに対する鎮痛反応の低下は、NO誘導の上方制御された痛覚過敏反応によるものである(HeinzenおよびPollack、*Brain Res.* 2004、1023:175-184)。

【0154】

したがって、nNOS阻害剤とオピオイドとの組合せ(例えば、上記の組合せ)は、神経障害性疼痛におけるオピオイド鎮痛を強化し、オピオイド耐性およびオピオイド誘導痛覚過敏の発現を防ぐ。

【0155】

慢性疼痛、神経障害性疼痛、慢性頭痛または片頭痛のための抗鬱剤-NOS阻害剤の組合せ

多くの抗鬱剤が神経障害性疼痛(McQuayら、*Pain* 68:217-227、1996)および片頭痛(Tomkinsら、*Am. J. Med.* 111:54-63、2001)の治療に使用されており、これはセロトニン作動系またはノルアドレナリン作動系を介して作用する。NOはこれらの系の神経修飾物質として働く(GarthwaiteおよびBoulton、*Annu. Rev. Physiol.* 57:683、1995)。7-NIは、ニコチニ酸アセチルコリン受容体アゴニストDMPPによりNAトランスポーターを介してノルアドレナリン(NA)の放出を強化することが示されている(Kissら、*Neuroscience Lett.* 215:115-118、1996)。パロキセチン、チアネプチジンおよびイミプラミンなどの抗鬱剤の局所投与は海馬のNOレベルを低下させることができ(Wegenerら、*Brain Res.* 959:128-134、2003)。NOは、抗鬱剤が疼痛および鬱病の治療に有効となる機序で重要であり、nNOS阻害剤と抗鬱剤との組合せ、例えば上記の組合せは、よりよい治療をもたらすと思われる。

【0156】

片頭痛におけるセロトニン5HT_{1B/1D/1F}アゴニストまたはCGRPアンタゴニストとNOS阻害剤との組合せ

ニトログリセリン(GTN)、NO供与体の投与は、正常な個体では即座に頭痛を引き起こし、片頭痛患者では4~6時間の潜伏時間をおいて遅延した片頭痛発作につながる(Iversenら、*Pain* 38:17-24、1989)。片頭痛発作を有する患者では、頸動脈のCGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド(Calcitonin Gene Related Peptide))、強力な血管拡張剤のレベルは、片頭痛発作の発症および消失と相關している(Durham、*Curr Opin Investig Drugs* 5(7):731-5、2004)。スマトリプタン、5HT_{1B}、5HT_{1D}および5HT_{1F}受容体に親和性を有する抗片頭痛薬は、GTN誘導の即座の頭痛を低減し、同時に大脳動脈および脳外動脈を収縮させる(IversenおよびOlesen、*Cephalgia* 13(Suppl 13):186、1993)。抗片頭痛薬、リザトリプタンも片頭痛疼痛の低減後、CGRPの血漿レベルを低減する(Stepienら、*Neurol. Neurochir.* 50

Pol. 37(5):1013-23、2003)。したがって、NOおよびCGRPの両方は片頭痛の原因として示唆されている。セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストは、脳皮質切片においてNMDA受容体-誘起NOシグナル伝達を遮断することが示されている(Strosznajderら、Cephalalgia 19(10):859、1999)。これらの結果は、上記の組合せなど、本発明の化合物と選択的または非選択的5HT_{1B/1D/1F}アゴニストまたはCGRPアンタゴニストとの組合せが、片頭痛の治療に有用であろうことを示唆する。

【0157】

医薬組成物

好ましくは、本発明の化合物は、ヒト対象にin vivo投与に適した生物学的に相容性の形態で投与するための医薬組成物に製剤される。したがって、別の態様では、本発明は、適切な希釈剤または担体と混合した本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0158】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態で、塩、溶媒和物の形態で、およびプロドラッグとして使用してよい。全ての形態は本発明の範囲内である。本発明の方法に従って、記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、当業者に理解されるように、選択した投与経路に応じた種々の形態で患者に投与してよい。本発明の化合物は、例えば経口、非経口、口腔内、舌下、経鼻、直腸、パッチ、ポンプまたは経皮投与、および相当に製剤された医薬組成物で投与してよい。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、鞘内、直腸、および局所様式の投与がある。非経口投与は、選択した時間にわたる持続注入であってもよい。

【0159】

本発明の化合物は、例えば不活性希釈剤と共にまたは吸収性食用担体と共に経口投与してよく、またはハードもしくはソフトシェルゼラチンカプセルに封入されてよく、または食事の食物に直接混合されてもよい。経口治療投与では、本発明の化合物は賦形剤と混合されていてよく、摂取可能な錠剤、口腔内錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェーハなどの形態で使用してよい。

【0160】

本発明の化合物は、非経口的にも投与できる。本発明の化合物の溶液は、水中でヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合して調製できる。分散液も、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSOおよびこれらの混合物中アルコールを含むか含まずに、および油中で調製できる。貯蔵および使用の通常の条件下、これらの製剤は微生物の増殖を防ぐ防腐剤を含有してよい。適切な製剤の選択および調製のための慣用の手順および成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences(2003 - 第20版)、および1999年発行のThe United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 24 NF19)に記載されている。

【0161】

注射使用に適切な医薬形態としては、無菌水溶液または分散液、および無菌注射溶液または分散液即時調整用の無菌粉末がある。全ての場合において、形態は無菌でなければならず、注射器で容易に投与できる程度に液体でなければならない。

【0162】

経鼻投与用組成物は、エアゾル、滴剤、ゲルおよび粉末として適宜製剤してよい。エアゾル製剤は一般に、生理学的に許容される水性または非水性溶媒中の活性物質の溶液または微細な懸濁液を含み、通常、噴霧デバイスで使用するためのカートリッジまたはレフィル形態であることができる、密封容器中の単回用量または多回用量の無菌形態である。あるいは、密封容器は、単回用量経鼻吸入器、または使用後に廃棄することを意図した計量バルブを備えたエアゾルディスペンサーなどの単位分配デバイスであってよい。投与形態がエアゾルディスペンサーを含む場合、エアゾルディスペンサーは噴射剤を含有し、それは圧縮空気またはフルオロクロロハイドロカーボンなどの有機噴射剤などの圧縮ガスであることができる。エアゾル投与形態はポンプ噴霧器の形態であることもできる。

【0163】

10

20

30

40

50

口腔内または舌下投与に適した組成物としては、錠剤、ロゼンジおよびパステル剤があり、これらにおいて活性成分は、糖、アラビアゴム、トラガカントまたはゼラチンおよびグリセリンなどの担体と製剤されている。直腸投与用組成物は好都合には、カカオ脂などの慣用の坐剤基剤を含有する坐剤の形態である。

【0164】

本発明の化合物は動物に単独で、または上記のような薬学的に許容される担体と組み合わせて投与してよく、その割合は化合物の溶解性および化学的性質、選択した投与経路、および標準的製薬慣行によって決定される。

【0165】

本発明の化合物および/または本発明の化合物を含む組成物の用量は、化合物の薬力学的性質、投与の様式、受容者の年齢、健康および体重、症状の性質および程度、処置の頻度、存在する場合は併用療法のタイプ、ならびに処置動物における化合物のクリアランス率など、多くの要因に応じて変化し得る。当業者は適切な用量を上記の要因に基づいて決定できる。本発明の化合物は、臨床応答に依存し、要求に応じて調整してよい適切な用量で最初に投与してよい。一般に、満足な結果は、本発明の化合物をヒトに0.05mgから3000mg(固体形態で測定して)の1日量で投与した場合に得ることができる。好ましい用量は、0.05～500mg/kgの間、より好ましくは0.5～50mg/kgの間の範囲である。

10

【0166】

本発明の化合物は、単独で、あるいはNOS活性を有するその他の薬剤と組み合わせて、あるいは卒中、神経障害性もしくは片頭痛疼痛またはNOS阻害が有益なその他の障害を治療、予防および/またはそのリスクを低減するその他のタイプの治療(NOSを阻害してもしくてもよい)と組み合わせて使用できる。併用療法の場合、1種または複数の治療化合物の用量は、単独で投与した場合の標準用量より低減し得る。この場合、組み合わせたときの化合物の用量は治療効果を提供するものでなければならない。

20

【0167】

上記の治療使用に加えて、本発明の化合物は、診断アッセイ、スクリーニングアッセイにおいて、および研究ツールとして使用することもできる。

【0168】

診断アッセイでは、本発明の化合物は、NOS活性を同定または検出するのに有用であり得る。そのような使用では、本化合物は、放射標識し(本明細書の別の箇所で記載した通り)、生物の細胞の集団と接触させてよい。細胞に放射標識が存在することはNOS活性を示す可能性がある。

30

【0169】

スクリーニングアッセイでは、本発明の化合物は、例えば第一世代薬物としてNOSを阻害するその他の化合物を同定するのに使用してよい。研究ツールとしては、本発明の化合物は、酵素アッセイおよびNOS活性の局在化を試験するアッセイで使用してよい。そのような情報は、例えば疾患の状態または進行を診断または監視するのに有用であり得る。そのようなアッセイでは、本発明の化合物は放射標識してもよい。

【実施例】

【0170】

40

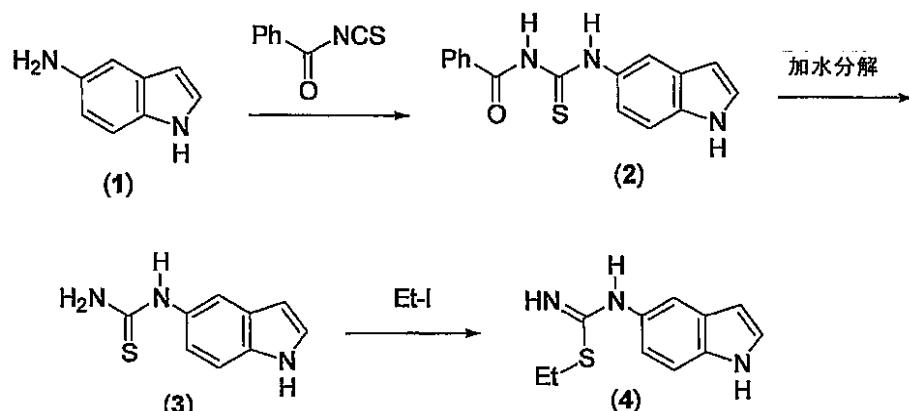
以下の非限定的実施例は本発明を例示するものである。

【0171】

(実施例1)

化合物4の調製

【化24】



【0172】

(a) 化合物2の調製: 1H-インドール-5-イルアミン(化合物1、100mg、0.757mmol)をアルゴンパージした小フラスコ中の無水テトラヒドロフラン(4.5mL)に溶解させた。イソチオシアニン酸ベンゾイル(123mg、0.757mmol)を滴下し、反応を室温でアルゴン下で60時間攪拌した。3-(ジエチレントリアミノ)プロピル官能化シリカゲル(0.5g)を加え、混合物をさらに30分間攪拌し、3:7酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として使用して混合物を濾過した。生成物(化合物2、90mg、収率40.3%)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)による精製で得た; ^1H NMR (CDCl_3) : 6.59 (s, 1H)、7.25~7.26 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.54~7.66 (m, 3H)、7.93 (m, 3H)、8.32 (br s, 1H)、9.15 (s, 1H)、12.50 (s, 1H)。

【0173】

(b) 化合物3の調製: 1-ベンゾイル-3-(1H-インドール-5-イル)-チオ尿素(化合物2、90mg、0.305mmol)をアルゴンパージした小フラスコ中の無水テトラヒドロフラン(5mL)に溶解させた。反応容器に冷却器を付け、60℃に予備加熱した油浴に入れた。2Mの水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)を加え、反応を4時間還流攪拌した。後処理により化合物3(22mg、収率38.0%)が得られた。

【0174】

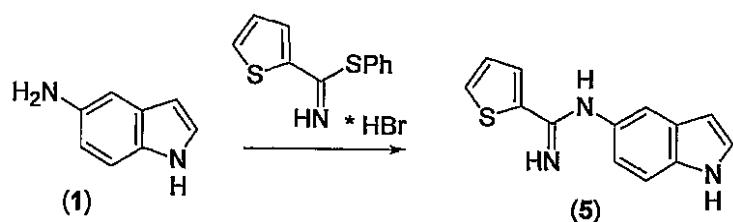
(c) 化合物4の調製: (1H-インドール-5-イル)-チオ尿素(化合物3、22mg、0.116mmol)をDMF(2.5mL)に溶解させた。ヨウ化エチル(18.1mg、0.116mmol)を滴下しながら、溶液をアルゴン下で攪拌した。炭酸カリウム(48.01mg、0.347mmol)を加え、反応を20時間室温で攪拌した。反応を水(5mL)およびジクロロメタン(20mL)で処理し、分液漏斗に移した。有機層を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、濃縮すると、化合物4が得られた。

【0175】

(実施例2)

化合物5の調製

【化25】



【0176】

(a) 化合物5の調製: 1H-インドール-5-イルアミン(化合物1、59mg、0.45mmol)およびチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸フェニルエステル臭化水素酸塩(142.7mg、0.47mmol)を乾燥しアルゴンパージしたフラスコ中の無水エタノール(2.0mL)に溶解させた。反応をアルゴン下、周囲温度で17時間攪拌した。溶液をジエチルエーテル(20mL)で希釈すると、黄褐色の沈殿が形成し、これをを集め、エーテルで洗浄し、吸引乾燥すると、化合物5が黄褐色

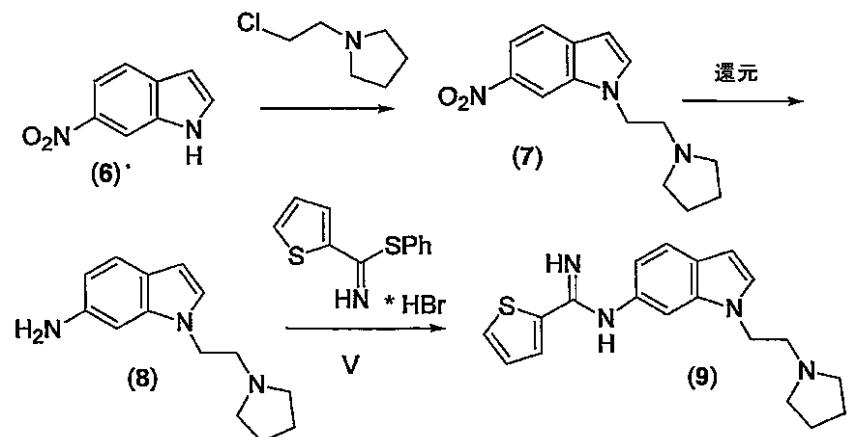
の固体(121.4mg、HBr塩、収率84%)として得られた; ^1H NMR (DMSO-d₆) : 10.9 (s, 1H, NH)、7.74 (d, 1H, J=3.4)、7.63 (d, 1H, J=4.88)、7.35 (d, 1H, J=8.3)、7.29 (s, 1H)、7.12 (t, 1H, J=4.88)、7.03 (s, 1H)、6.69 (d, 1H, J=8.3)、6.35 (br s, 2H)、6.35 (s, 1H)。

【0177】

(実施例3)

化合物9の調製

【化26】



【0178】

(a) 化合物7の調製: 6-ニトロインドール(化合物6、95mg、0.59mmol)および1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩(100mg、0.59mmol)をアルゴンパージしたフラスコ中のDMF(3mL)に溶解させた。反応を50℃に予備加熱した油浴に入れ、アルゴン下、炭酸カリウム(244mg、1.77mmol)の存在下で24時間攪拌した。冷却後、反応容器を氷浴に入れ、反応を氷水(10mL)および酢酸エチルで希釈した。反応を分液漏斗に移し、有機層を集めめた。有機層をブランインで2回洗浄し、合わせた水性洗浄液を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して黄色の油を得た。生成物をメタノール(2mL)に溶解させ、2NのHCl(15mL)で酸性化し、次いで濾過して任意の不溶物質を除去した。反応を蒸発乾固し、残留した油を高真空下に終夜置くと、黄色の固体(化合物7、63mg、収率41.2%)が得られた; ^1H NMR (CDCl_3 ; 遊離塩基) : 8.37 (s, 1H)、8.02 (dd, 1H, J=2.0, 8.5)、7.64 (d, 1H, J=8.5)、7.46 (d, 1H, J=3.2)、6.59 (d, 1H, J=3.2)、4.34 (t, 2H, J=6.9)、2.92 (t, 2H, J=6.9)、2.56 (m, 4H)、1.82 ~ 1.74 (m, 4H); MS (APCI+) 260.0 (M+1)。

【0179】

(b) 化合物8の調製: 6-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール(化合物7、63mg、0.243mmol)を冷却器および磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした小フラスコに入れた。変性無水エタノール(5mL)、次いで塩化スズ(I)水和物(202mg、1.07mmol)を加えた。溶液を油浴中で1時間加熱還流させた。冷却後、混合物を酢酸エチル(10mL)および3Mの水酸化ナトリウム水溶液(5mL)で希釈した。反応を分液漏斗に移し、有機層を3Mの水酸化ナトリウム水溶液でさらに2回洗浄し、次いでブランインで洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して茶色の油を得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)で精製すると、化合物8が茶色の油(51.6mg、収率92.6%)として得られた; ^1H NMR (CDCl_3) : 7.34 (d, 1H, J=8.5)、6.93 (d, 1H, J=3.2)、6.66 (s, 1H)、6.56 (dd, 1H, J=8.5, 2.0)、4.17 (t, 2H, J=7.3)、2.90 (t, 2H, J=7.3)、2.57 (m, 4H)、1.83 ~ 1.76 (m, 4H); MS (ESI+): 230 (M+1)。

【0180】

(c) 化合物9の調製: 1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルアミン(化合物8、51.6mg、0.225mmol)およびチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸フェニルエステル

10

20

30

40

50

臭化水素酸塩(68mg、0.225mmol)をアルゴンパージした小フラスコ中のメタノール(4mL)に溶解させた。反応をアルゴン下で21時間、周囲温度で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)で精製すると、化合物9が茶色の油(86mg、収率>100%、注意:生成物は含水である)として得られた; ¹H NMR (CDCl₃; 200MHz) : 7.57 (d, 1H, J=8.5)、7.43~7.40 (m, 2H)、7.09~7.05 (m, 2H)、6.99 (s, 1H)、6.78 (dd, 1H, J=1.6, 8.1)、6.44 (d, 1H, J=3.2)、4.88 (br s, 2H, NH₂)、4.22 (t, 2H, J=7.7)、2.87 (t, 2H, J=7.7)、2.55 (br s, 4H)、1.78 (m, 4H)。

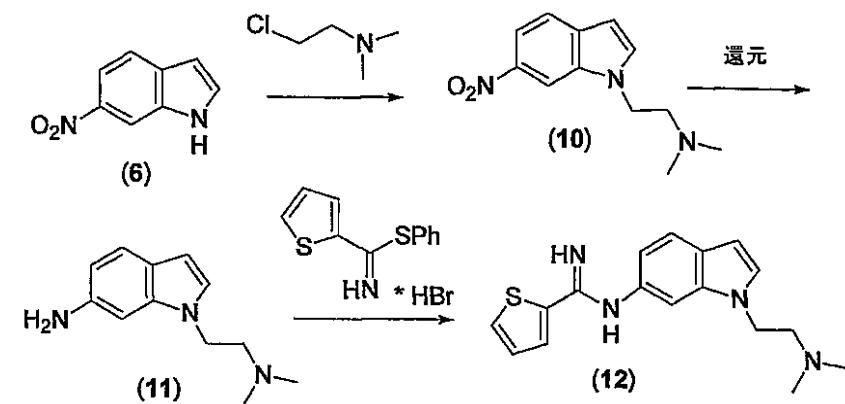
【0181】

(実施例4)

10

化合物12の調製

【化27】



【0182】

(a) 化合物10の調製: 6-ニトロインドール(化合物6、315.3mg、1.94mmol)、炭酸カリウム(804mg、5.82mmol)および塩化2-ジメチルアミノエチル塩酸塩(363mg、2.52mmol)をアルゴンパージしたフラスコ中のDMF(4mL)に溶解させた。反応を50℃に予備加熱した油浴に入れ、アルゴン下で21.5時間攪拌した。混合物をフラスコに移し、塩化2-ジメチルアミノエチル塩酸塩の追加のアリコートを加えた(363mg、2.52mmol)。フラスコを封止し、混合物をさらに24時間加熱した。室温に冷却後、反応を分液漏斗に移し、酢酸エチル(25mL)および氷水(30mL)で希釈した。層を分離し、有機層を氷水(2×20mL)でさらに2回洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して固体を得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1酢酸エチル/ヘキサン、次いでメタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%で出発物質を溶離)で精製すると、化合物10が黄色の油(96.5mg、収率23%)として得られた; ¹H NMR (CDCl₃) : 8.35 (s, 1H)、7.99 (dd, 1H, J=1.6, 8.9)、7.64 (d, 1H, J=8.9)、7.46 (d, 1H, J=2.8)、6.59 (d, 1H, J=2.8); MS (APCI+) 234 (M+1)。

【0183】

(b) 化合物11の調製: ジメチル-[2-(6-ニトロ-インドール-1-イル)-エチル]-アミン(化合物10、74.3mg、0.339mmol)および塩化スズ(II)水和物(267mg、1.41mmol)を冷却器および磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした小フラスコに入れた。変性エタノール(5mL)を加えた。溶液を油浴中で3時間加熱還流させた。混合物を酢酸エチル(20mL)および3Mの水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。反応を分液漏斗に移し、有機層を集めた。有機層を3Mの水酸化ナトリウム水溶液でさらに2回洗浄した(2×20mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、化合物11が黒色の油(33.5mg、収率48.6%)として得られた; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.39 (d, 1H, J=8.5)、6.93 (d, 1H, J=3.2)、6.64 (s, 1H)、6.57 (d, 1H, J=8.5)、6.37 (d, 1H, J=3.2)、4.13 (t, 2H, J=7.3)、2.72 (t, 2H, J=7.3)、2.31 (s, 6H)。

【0184】

(c) 化合物12の調製: 1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イルアミン(化合物11、33mg、0.162mmol)およびチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸フェニルエステル臭化

20

30

40

50

水素酸塩(53mg、0.178mmol)をアルゴンパージした小フラスコ中のメタノールに溶解させた。反応をアルゴン下で27時間、周囲温度で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)で精製すると、茶色の固体が得られ、これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶化すると、化合物12、17.8mg、収率35.2%が得られた; ¹H NMR (DMSO-d6) : 7.74 (d, 1H, J=3.1)、7.60 (d, 1H, J=5.0)、7.45 (d, 1H, J=8)、7.24 (d, 1H, J=2.7)、7.11 (t, 1H, J=3.9)、6.91 (s, 1H)、6.59 (d, 1H, J=8)、6.34 (m, 3H)、4.19 (t, 2H, J=6.7)、2.59 (t, 2H, J=6.7)、2.20 (s, 6H)。

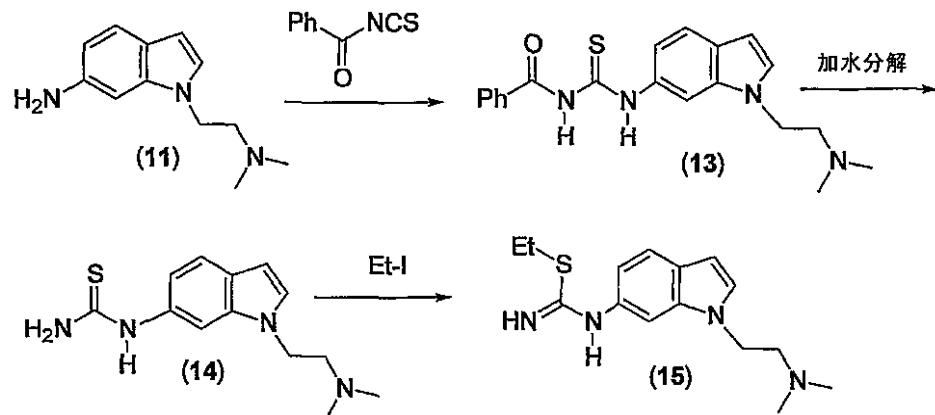
【0185】

(実施例5)

10

化合物15の調製

【化28】



【0186】

(a) 化合物13の調製: 1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イルアミン(化合物11、311.4mg、1.532mmol)をアルゴンパージしたフラスコ中の無水テトラヒドロフラン(5mL)に懸濁させた。イソチオシアニ酸ベンゾイル(0.25mL、1.84mmol)を加えて、アミンを完全に溶解させた。得られた茶色の溶液を室温、アルゴン下で24時間攪拌した。反応を3-(ジエチレントリアミノ)プロピル官能化シリカゲル(482mg)でクエンチし、2時間攪拌し、濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃3.5%/ジクロロメタン95%)で精製すると、化合物13(180.1mg、収率32.1%)が得られた; ¹H NMR (CDCl₃) : 2.31 (s, 6H)、2.70~2.77 (d, 2H)、4.20~4.27 (d, 2H)、6.49~6.50 (s, 1H)、7.19~7.26 (m, 1H)、7.54~7.63 (m, 5H)、7.89~7.93 (m, 2H)、8.14 (s, 1H)。

【0187】

(b) 化合物14の調製: 1-ベンゾイル-3-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-チオ尿素(化合物13、133.6mg、0.365mmol)を無水テトラヒドロフラン(3mL)に溶解させた。2Nの水酸化ナトリウム水溶液(0.37mL)をアルゴンパージしたフラスコに加え、混合物を油浴中で終夜加熱還流させた。冷却後、混合物を蒸留水(20mL)および酢酸エチル(50mL)で希釈し、分液漏斗に移した。水相を除去し、有機相を集めた。水相を酢酸エチルで3回(3×20mL)再抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮すると、化合物14(45.2mg、収率47.2%)が得られた。

【0188】

(c) 化合物15の調製: [1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-チオ尿素(化合物14、45.2mg、0.172mmol)を乾燥DMF(0.5mL)に溶解させ、ヨードエタン(20 μL、0.19mmol)を加えた。プラスチックストッパーを備えたフラスコをパラフィルムで封止し、反応混合物を室温で26時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、沈殿を得た。3Nの水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、次いで混合物を分液漏斗に移した。有機層を集め、水層を酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機画分を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)で精製すると、化合物15(17.8mg、収率35.2%)が得られた; ¹H NMR (DMSO-d6) : 7.74 (d, 1H, J=3.1)、7.60 (d, 1H, J=5.0)、7.45 (d, 1H, J=8)、7.24 (d, 1H, J=2.7)、7.11 (t, 1H, J=3.9)、6.91 (s, 1H)、6.59 (d, 1H, J=8)、6.34 (m, 3H)、4.19 (t, 2H, J=6.7)、2.59 (t, 2H, J=6.7)、2.20 (s, 6H)。

20

30

40

50

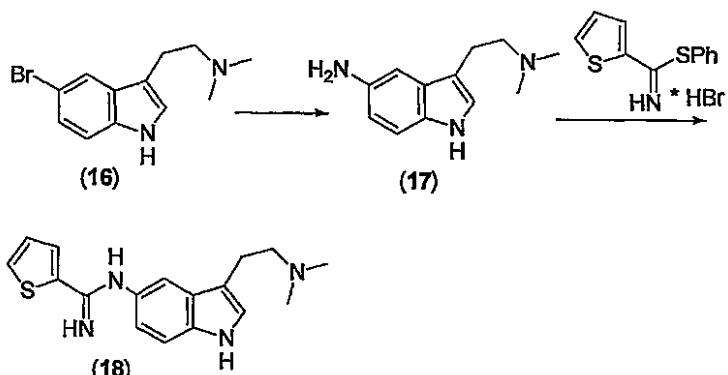
ジクロロメタン95%)で精製した。精製した生成物をメタノール(2mL)に溶解させ、1MのHCl(2mL)を加えた。溶媒を蒸発させると、化合物15が黄色の油(6.1mg、収率10.9%の二塩酸塩)として得られた。

【0189】

(実施例6)

化合物18の調製

【化29】



【0190】

(a) 化合物17の調製:[2-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ジメチルアミン(化合物16、372.4mg、1.394mmol)(Slassiら、米国特許第5,998,438号)を、冷却器および攪拌棒を備え、アルゴンバージし火炎乾燥したフラスコに入れた。無水テトラヒドロフラン(10mL)、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(63.8mg、0.05当量)およびトリプチルホスフィン(0.42mL、0.139mmol)を加えた。混合物を5分間室温で攪拌した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(4.2mL、4.2mmol)を加え、得られた溶液を6時間還流させ、次いで室温でさらに15時間攪拌した。1MのHCl(3mL)を加えて茶色の溶液をクエンチさせた。反応を15分間攪拌し、次いで1MのHCl(3mL)をさらに加えて、確実に酸性の溶液にした。混合物を分液漏斗に移し、蒸留水(20mL)で希釈した。水相を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。3Mの水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加えることによって水相を塩基性にし、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮すると、化合物17が茶色がかかった油(209.6mg、収率74.1%)として得られた;

¹H NMR (CD₃OD) : 2.52~2.55 (s, 6H)、2.86~2.89 (d, 2H)、2.90~2.99 (d, 2H)、6.70~6.72 (d, 1H)、6.97 (s, 1H)、7.02 (s, 1H)、7.16~7.18 (d, 1H); MS: 204.0 (M+1)。

【0191】

(b) 化合物18の調製:3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-5-イルアミン(化合物17、210mg、1.033mmol)およびチオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸フェニルエステル臭化水素酸塩(434mg、1.446mmol)をアルゴンバージした小フラスコ中の試薬等級のエタノール(19mL)に溶解させた。反応をアルゴン下で21時間、周囲温度で攪拌し、氷水浴に入れて冷却させた。激しく攪拌しながらジエチルエーテル(50mL)をゆっくりと加えて、明黄色の沈殿を生成させた。混合物を0℃で1時間、次いで室温において4時間攪拌した。黄色の沈殿を真空濾過で集め、エーテルで洗浄した。試料を終夜110℃で真空乾燥して化合物18を臭化水素酸塩(327.5mg、収率83%)として得た。HCl塩を形成するために、臭化水素酸塩を水(20mL)に溶解させ、分液漏斗に移し、そこで2Nの水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加えて塩基性にした。混合物をジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5~10%/ジクロロメタン90~95%)で精製して、遊離塩基を茶色の油として得た。油をメタノール(5mL)に溶解させ、1MのHCl水溶液(3mL)を加えた。溶媒を除去し、油を高真空下で乾燥すると、化合物18が塩酸塩(87.5mg、収率30.2%)として得られた; ¹H NMR (遊離塩基, CDCl₃) : 2.31 (s, 6H)、2.57~2.65 (t, 2H)、2.85~2.92 (t, 2H)、6.79~6.85 (dd, 1H)、6.94~6.95 (d, 1H)、7.03~7.08 (t, 1H)、7.18 (s,

10

20

30

40

50

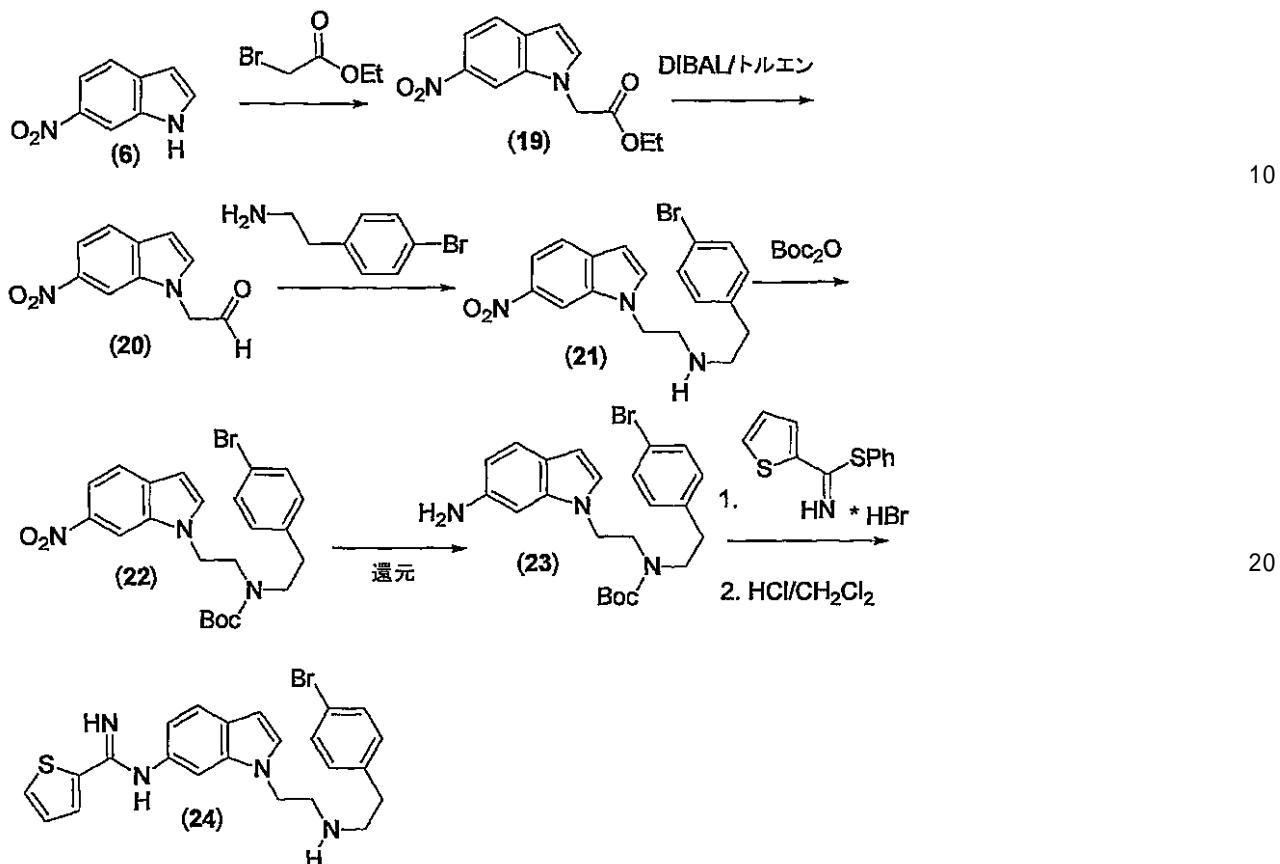
1H)、7.19～7.22 (d, 1H)、7.39～7.41 (t, 2H)、8.61 (s, 1H); MS: 313.0 (M+1)。

【0192】

(実施例7)

化合物24の調製

【化30】



【0193】

(a) 化合物19の調製: 油中の水素化ナトリウム(60重量%、1.088g)を、隔壁および攪拌棒を備えた、乾燥しアルゴンバージしたフラスコに入れた。DMF(Aldrich、乾燥sure-seal(登録商標)、50mL)を氷冷却したフラスコにゆっくりと加えた。溶媒を加えた後、6-ニトロインドール(化合物6、4.01g、24.7mmol)を少しずつ10分間加えた。攪拌をさらに15分間続け、次いでブロモ酢酸エチル(3mL、27.2mmol)をシリンジで加えた。溶液を室温で26時間攪拌し、次いで蒸留水(200mL)でクエンチした。形成した黄色の沈殿を濾集した。沈殿を水(4×100mL)で洗浄し、固体を減圧乾燥すると、化合物19(5.94g、収率97%)が得られた; ¹H NMR (CDCl₃) : 8.25 (d, 1H, J=1.5)、8.05 (dd, 1H, J=1.5, 9)、7.70 (d, 1H, J=9)、7.38 (d, 1H, J=3.3)、6.68 (d, 1H, J=3.3)、4.93 (s, 2H)、4.26 (q, 2H, J=7.2)、1.30 (t, 1H, J=7.2)。

【0194】

(b) 化合物20の調製:(6-ニトロ-インドール-1-イル)-酢酸エチルエステル(化合物19、503mg、2.026mmol)を乾燥トルエン(30mL)に溶解させた。混合物を-78℃にアセトン-乾燥氷浴中、アルゴン下で冷却すると、出発物質が沈殿し始めた。DIBALのトルエン(1.5mL、1.1当量)溶液をフラスコの側面をつたわせてゆっくりと加えると、混合物は均質になった。攪拌を2時間-78℃で続けた。反応をメタノール(1mL)でクエンチし、次いで飽和酒石酸カリウムナトリウム(20mL)を加えた。混合物を分液漏斗に移し、酢酸エチル(20mL)および水(10mL)で希釈した。有機相を酒石酸カリウムナトリウム(20mL)で洗浄し、追加のブライン20mLおよび酢酸エチル20mLを加えてエマルジョンを分解した。層を分離し、有機相をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して黄色の固体を得た。固体をジクロロメタンに溶解させ、シリカゲル(5g)に予備吸収させ、10cm(高さ)×3cm(

直径)の充填カラムを使用し、酢酸エチルおよびヘキサン(30:70 - 2カラム体積、1:1 - 2カラム体積)の溶離液系を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、化合物20(366.5mg、収率88.6%)が得られた; ^1H NMR (CDCl_3) : 5.04 (s, 2H)、6.71 ~ 6.73 (d, 1H)、7.36 ~ 7.37 (d, 1H)、7.68 ~ 7.73 (d, 1H)、8.02 ~ 8.07 (d, 1H)、8.18 (s, 1H)、9.79 (s, 1H); MS (APCI 負モード): 203.2。

【0195】

(c)化合物21の調製:(6-ニトロ-インドール-1-イル)-アセトアルデヒド(化合物20、86.5mg、0.424mmol)をアルゴンパージした小フラスコに入れた。4-ブロモフェニルアミン(127mg、0.636mmol)の乾燥メタノール(3mL)溶液を加えた。溶液を4.5時間攪拌し、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(179mg、0.848mmol)を加えた。溶液を室温でさらに24時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を蒸留水(5mL)および酢酸エチル(15mL)に溶解させ、2相混合物を分液漏斗に移した。水層を酢酸エチル(15mL)で洗浄した。有機層を合わせ、ブライン(5mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。生成物を CH_2Cl_2 に溶解させ、シリカに吸収させ、次いでこれを乾燥し、シリカゲルカラムの頂部に入れた。4:6酢酸エチル/ヘキサン、次いでメタノール中2Mの NH_3 2.5%/ジクロロメタン97.5%のカラムで溶出すると、化合物21が茶色の固体(129.9mg、収率79%)として得られた; ^1H NMR (CDCl_3) : 2.64 ~ 2.71 (t, 2H)、2.75 ~ 2.86 (t, 2H)、3.03 ~ 3.12 (t, 2H)、4.27 ~ 4.33 (t, 2H)、6.57 ~ 6.58 (d, 1H)、6.93 ~ 6.98 (d, 2H)、7.31 ~ 7.39 (t, 3H)、7.64 ~ 7.68 (d, 1H)、8.00 ~ 8.05 (dd, 1H)、8.34 (s, 1H); MS: 388.0、390.0 (M+1)。

【0196】

(d)化合物22の調製:[2-(4-ブロモ-フェニル)-エチル]-[2-(6-ニトロ-インドール-1-イル)-エチル]-アミン(化合物21、53.5mg、0.138mmol)を無水THF(2mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。 Boc_2O (90mg、0.41mmol)のTHF(2mL)溶液、次いで2NのNaOH水溶液(0.41mL)を加えた。溶液を室温で20.5時間攪拌した。混合物を水(20mL)および酢酸エチル(20mL)で希釈し、分液漏斗に移した。水層を酢酸エチル(20mL)で再抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮すると、化合物22が黄色の油(62.9mg、収率99%)として得られた; ^1H NMR (CDCl_3) : 8.28 (br s, 1H)、8.00 (d, 1H, $J=2.0$, 8.9)、7.65 (d, 1H, $J=8.9$)、7.38 ~ 7.25 (m, 3H)、7.0 ~ 6.8 (m, 2H)、6.6 (d, 1H, $J=3.2$)、4.36 ~ 4.24 (m, 2H)、3.44 (m, 2H)、3.20 (m, 1H)、2.91 (m, 1H)、2.68 (m, 1H)、2.47 (m, 1H)、1.40 (s, 4.5H)、1.30 (4.5H) [注意:Boc配座異性体が認められた]。

【0197】

(e)化合物23の調製:[2-(4-ブロモ-フェニル)-エチル]-[2-(6-ニトロ-インドール-1-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物22、58.7mg、0.128mmol)を、冷却器および磁気攪拌棒を備えた、アルゴンパージした小フラスコに入れた。塩化スズ(II)二塩酸塩(143.8mg、0.637mmol)、次いで無水エタノール(10mL)を加えた。溶液を油浴中24時間加熱還流させ、次いで室温に冷却した。反応を酢酸エチル(50mL)で希釈し、分液漏斗に移した。3Nの水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機相を集めた。有機相を追加の3NのNaOH(20mL)で洗浄し、次いでブラインで2回($2 \times 20\text{mL}$)洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮すると、茶色の油が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製すると、化合物23が明黄色の油(28.3mg、収率48%)として得られた; ^1H NMR (CDCl_3) : 7.40 ~ 7.37 (m, 3H)、6.95 ~ 6.7 (m, 3H)、6.6 ~ 6.5 (m, 2H)、6.35 (d, 1H, $J=3.2$)、4.18 ~ 3.95 (m, 2H)、3.61 (br s, 2H)、3.44 ~ 3.32 (m, 2H)、3.13 ~ 3.07 (m, 1H)、2.93 ~ 2.78 (m, 1H)、2.62 (m, 1H)、2.42 (m, 1H)、1.44 (s, 9H)。

【0198】

(f)化合物24の調製:[2-(6-アミノ-インドール-1-イル)-エチル]-[2-(4-ブロモ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物23、24.5mg、0.053mmol)およびチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸フェニルエステル臭化水素酸塩(24mg、0.080mmol)をアルゴンパージした小フラスコ中のエタノール(2mL)に溶解させた。反応をアルゴン下で20時間、室温で攪拌した。追加の試薬(8mg、0.027mmol)を加えて、出発物質の完全な変換を確実にし、攪拌を24時間続けた。溶媒を蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグ

10

20

30

40

50

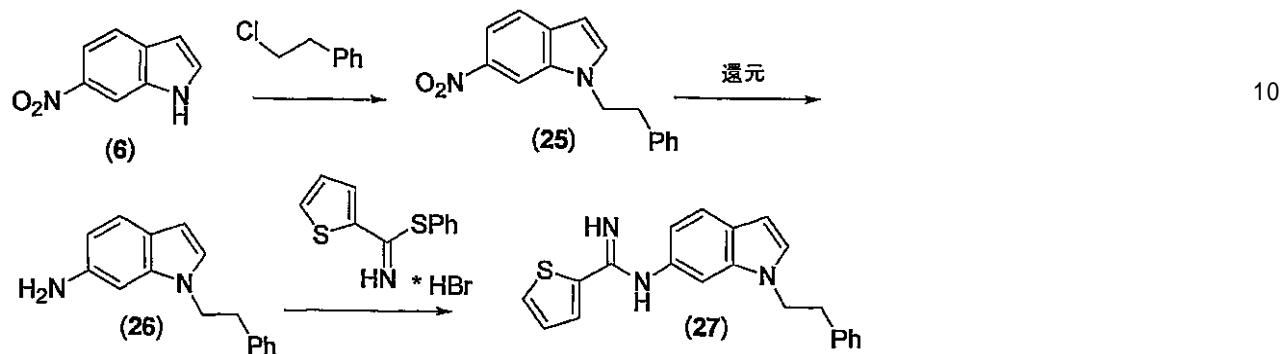
ラフィー(メタノール中2MのNH₃ 2~5%/ジクロロメタン98~95%)で精製した。生成物をCH₂Cl₂(2mL)に溶解させ、エーテル(2mL)中1MのHClを加え、次いで室温において搅拌した。溶媒を蒸発させると、化合物24(5.7mg、収率21.4%)が得られた。

【0199】

(実施例8)

化合物27の調製

【化31】



【0200】

(a) 化合物25の調製: 6-ニトロインドール(250mg、1.54mmol)のDMF(8mL)氷冷溶液に水素化ナトリウム(油中60%の懸濁液; 68mg、1.70mmol)を一度に加えた。得られた暗赤色の溶液をこの温度で30分間搅拌し、次いで(2-クロロ-エチル)-ベンゼン(0.60mL、2.31mmol)を加えた。次いで反応混合物を110℃に5時間加熱した。この時点では、炭酸カリウム(426mg、3.08mmol)、次いで追加の2-クロロエチルベンゼン(0.30mL、2.31mmol)を加え、混合物を110℃で17時間加熱した。次いで混合物を浴から取り出し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮すると、茶色の残渣が得られた。残渣を酢酸エチル/ヘキサン(10%:90%)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理すると、化合物25(310mg、収率76%)が得られた; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.42 (s, 1H)、7.88 (dd, 1H, J=1.5, 8.9)、7.71~7.69 (m, 2H)、7.24~7.16 (m, 5H)、6.61 (d, 1H, J=2.8)、4.60 (t, 2H, J=7.0)、3.10 (t, 2H, J=7.0)。

【0201】

(b) 化合物26の調製: 6-ニトロ-1-フェネチル-1H-インドール(化合物25、235mg、0.88mmol)および塩化スズ(II)二塩酸塩(995mg、4.41mmol)の無水エタノール(10mL)溶液を、冷却器および磁気搅拌棒を備えた、アルゴンパージした小フラスコ中で加熱還流させた。溶液を6時間搅拌し、次いで室温に冷却した。反応を1Nの水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、分液漏斗に移した。酢酸エチル(100mL)を加え、有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1酢酸エチル:ヘキサン)で精製すると、化合物26(180mg、86.6%)が得られた; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.32~7.17 (m, 6H)、6.90 (d, 1H, J=3)、6.63 (s, 1H)、6.42 (dd, 1H, J=1.1, 8.5)、6.14 (d, 1H, J=3)、4.19 (t, 2H, J=7.3)、3.01 (t, 2H, J=7.3); MS (APCI+): 237.0 (M+1)。

【0202】

(c) 化合物27の調製: 1-フェネチル-1H-インドール-6-イルアミン(化合物26、100mg、0.42mmol)とチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸フェニルエステル臭化水素酸塩(254mg、0.85mmol)との混合物を無水エタノール(4mL)に溶解させ、アルゴン下で66時間、室温で搅拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(10mL)および水(20mL)で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮すると、茶色の残渣が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃ 5%/ジクロロメタン95%)で精製した。生成物をメタノール(10mL)に溶解させ、1MのHCl水溶液(2mL)を加え、室温で搅拌した。溶媒を蒸発させると

10

20

30

40

50

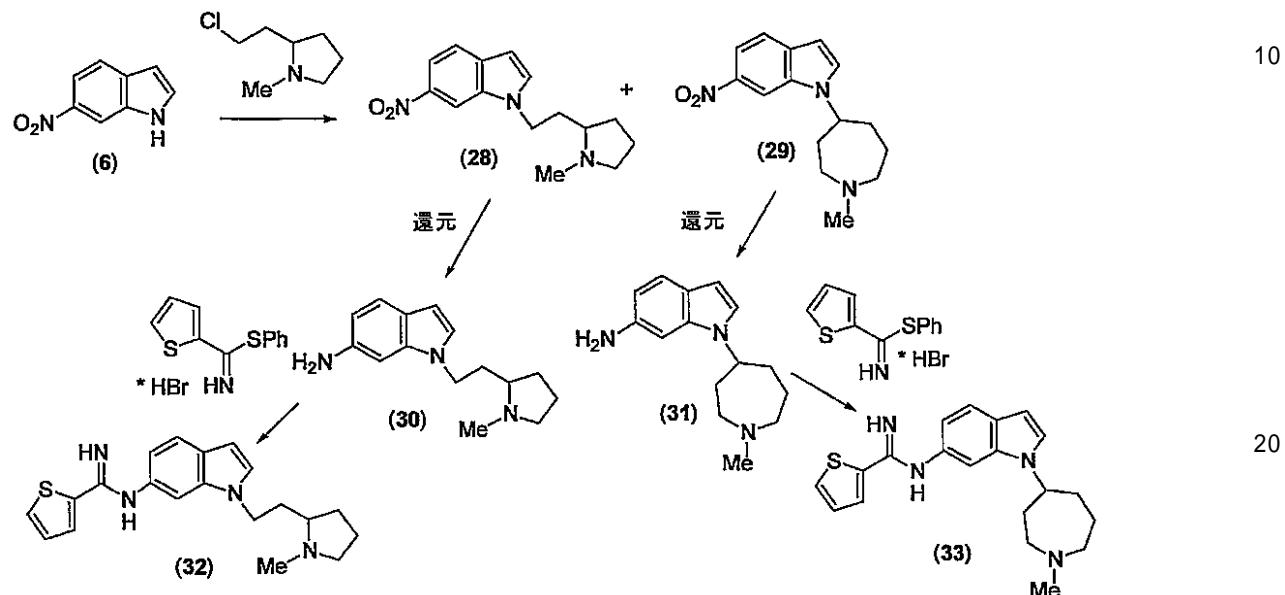
、化合物27が黄色の固体(65mg、収率40.5%)として得られた；¹H NMR (CD₃OD中遊離塩基) : 7.66 (d, 1H, J=3.8)、7.58 (d, 1H, J=4.8)、7.53 (d, 1H, J=8.3)、7.20 ~ 7.13 (m, 4H)、7.08 ~ 7.06 (m, 2H)、6.99 (d, 1H, J=3.0)、6.73 (dd, 1H)、6.36 (d, 1H, 3.0)、4.36 (t, 2H, J=7.0)、3.09 (t, 2H, J=7.0)；MS (APCI+) : 346.4 (M+1)。

【0203】

(実施例9)

化合物32および33の調製

【化32】



【0204】

(a) 化合物28および29の調製: 6-ニトロインドール(1.545g、9.52mmol)、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩(2.28g、12.4mmol)および粉末酸カリウム(2.55g、18.5mmol)をアルゴンバージした二口フラスコに入れた。DMF(20mL、Aldrich sure seal(登録商標))を加え、混合物を65℃に油浴中46時間加熱した。追加量の2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩(0.3当量)を加え、加熱をさらに1時間続けた。溶液を室温に冷却し、水(50mL)および酢酸エチル(50mL)で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(2×50mL)で洗浄し、1MのHCl溶液(20mL、15mL、次いで10mL)で抽出した。酸性画分を合わせ、1NのNaOHで塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。試料を濾過し、濃縮し、得られた黄色の油をシリカ上のクロマトグラフィー(ジクロロメタン中2Mのアンモニア5% / メタノール)で精製して、2種の化合物、化合物28(1.087g、4.16mmol、収率43.7%)；¹H NMR (CDCl₃) : 1.43 ~ 1.67 (m, 1H)、1.71 ~ 1.97 (m, 4H)、2.12 ~ 2.32 (m, 6H)、3.06 ~ 3.10 (m, 1H)、4.24 ~ 4.32 (m, 2H)、6.62 ~ 6.63 (d, 1H)、7.42 ~ 7.43 (d, 1H)、7.66 ~ 7.68 (d, 1H)、8.01 ~ 8.04 (dd, 1H)、8.36 ~ 8.37 (d, 1H)；MS (正モード) : 274.0 (M+1)；および転位生成物(化合物29、茶色の油、255mg)；¹H NMR (CDCl₃) : 8.39 (s, 1H)、8.02 (dd, 1H, J=1.5, 6.6)、7.66 (d, 1H, J=6.6)、7.55 (d, 1H, J=2.3)、6.62 (d, 1H, J=2.3)、4.72 ~ 4.65 (七重線, 1H)、2.83 ~ 2.66 (m, 4H)、2.46 (s, 3H)、2.32 ~ 2.15 (m, 5H)、2.03 ~ 1.95 (m, 1H)、1.90 ~ 1.80 (m, 1H)；MS (正モード) : 274.5 (M+1)を得た。

【0205】

鏡像異性体の分離: ラセミ化合物28(3.76g、13.76mmol)の無水エタノール(60mL)溶液に、ジベンゾイル-L-酒石酸(2.46g、0.5当量)の無水エタノール(60mL)溶液を渦流させながら加えた。得られたわずかに濁った黄色の溶液を24時間1℃に冷却した。黄色の沈殿を真空濾過で集め、冷エタノールおよびエーテルで洗浄し、高真空中で終夜乾燥して、顆粒状の黄色の固体4.1gを得た。濾液を濃縮して残渣を得た。沈殿および濾液残渣の両方を並行して以下の通り遊離塩基に変換した：粗製鏡像異性体を酢酸エチルと水との間に分配し、

飽和炭酸水素ナトリウムでpHを8に調整した。水相を酢酸エチルでさらに2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を高真空中で3時間75℃で乾燥し、次いで終夜室温でさらに乾燥した。鏡像異性体は両方共、茶色の油だった;L-鏡像異性体、化合物28(-)(結晶画分からL-ジベンゾイル酒石酸を使用して2.42g);[(d)₂₀(メタノール)=-12.950];およびD-鏡像異性体、化合物28(+)(濾液残渣、1.229g);[(d)₂₀(メタノール)=+25.416]。

【0206】

L-鏡像異性体の濃縮:濃縮したL-鏡像異性体(化合物28(-)、2.42g、6.88mmol)をエタノール(37mL)に溶解させ、ジベンゾイル-L-酒石酸(1.232g、3.44mmol)のエタノール(37mL)溶液を渦流させながら加えて、わずかに濁ったオレンジ色-黄色の溶液を得た。溶液を室温で1時間、次いで1℃で終夜維持した。固体を濾集し、エタノールで洗浄し、次いでエーテルで洗浄し、固体を高真空中、室温で3時間乾燥して、黄色の固体2.75gを得た、融点99~110℃。固体を熱エタノール(総体積70mL)から再結晶化し、室温に冷却し、次いで1℃に44時間冷却した。固体を濾集し、冷エタノール、次いで冷ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥して、黄色の固体(1.55g、融点99~110℃)を得た。固体を酢酸エチル(100mL)と水(50mL)との間に分配し、飽和重炭酸ナトリウム溶液を使用してpHを8~9に調整した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、茶色の油を得た。油を高真空中、室温で終夜乾燥すると、化合物28(-)鏡像異性体(0.969g)が得られた;[(d)₂₀(メタノール)=-38.64];¹H NMR (CDCl₃) : 1.59~1.47 (m, 1H)、2.00~1.79 (m, 4H)、2.24~2.15 (m, 3H)、2.31 (s, 3H)、3.13~3.08 (m, 1H)、4.35~4.19 (m, 2H)、6.60 (d, 1H, J=3.0)、7.41 (d, 1H, J=3.2)、7.65 (d, 1H, J=8.8)、7.99 (dd, 1H, J=8.93, 1.91)、8.35 (s, 1H)。

【0207】

D-鏡像異性体の濃縮:L-鏡像異性体の濃縮と同様に、D-(+)-ジベンゾイル酒石酸を使用して化合物28(+)を調製して、茶色の油0.898gを得た;[(d)₂₀(メタノール)=+40.52];¹H NMR (CDCl₃) : 8.34 (d, 1H, J=1.5)、8.1 (1H, dd, J=1.8, 8.4)、7.66 (d, 1H, J=8.7)、7.40 (d, 1H, J=3)、6.60 (d, 1H, J=3)、4.37~4.19 (m, 2H)、3.12~3.07 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、2.28~2.15 (m, 3H)、2.02~1.70 (m, 4H)、1.59~1.51 (m, 1H)。

【0208】

(b)化合物30の調製:ラセミ1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-6-ニトロ-1H-インドール(化合物28、727mg、2.66mmol)および塩化スズ(II)二塩酸塩(2.017g、10.67mmol)を、冷却器および磁気攪拌棒を備えた小フラスコに入れた。無水エタノール(10mL)を加え、溶液を油浴中24時間加熱還流させ、次いで室温に冷却した。混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、分液漏斗に移した。3Nの水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を加え、有機画分を集めた。漏斗に存在する沈殿を水層で除去した。有機相を追加の3NのNaOH(20mL)で2回洗浄し、次いでブラインで2回(2×20mL)洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮すると、黒色の油が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%ジクロロメタン95%)で精製するとラセミ化合物30(472.3mg、収率73%)が茶色がかった油として得られた;¹H NMR (CDCl₃) : 1.41~1.59 (m, 1H)、1.71~1.79 (m, 3H)、1.86~1.98 (m, 1H)、2.05~2.16 (m, 3H)、2.29 (s, 3H)、3.03~3.06 (t, 1H)、3.63 (bs, 2H, -NH₂)、4.00~4.08 (m, 2H)、6.35~6.36 (d, 1H)、6.54~6.55 (d, 1H)、6.56~6.57 (d, 1H)、6.90~6.91 (d, 1H)、7.38~7.40 (d, 1H)。

【0209】

化合物30(-)の調製:鏡像異性的に分離した1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-6-ニトロ-1H-インドール(化合物28(-)、969mg、3.545mmol)および磁気攪拌棒を有するアルゴンパージしたフラスコに、無水エタノール(75mL)を加えた。攪拌しながら、炭素上パラジウム(10%、283mg、0.266mmol)を素早く数回で加え、大気を排出し、バルーン/吸引装置システムを使用して水素を入れた。システムを計3回排気して、確実に酸素が残らないようにした。混合物を室温で3時間攪拌した。パージ/充填操作で水素雰囲気をアルゴンに換え、混合物をセライトで濾過し、固体を無水エタノール(25mL)で洗浄した。収集フラ

スコを封止し、アルゴンでバージし、化合物32(-)を合成するために、粗生成物を次の反応で使用した。

【0210】

化合物30(+)の調製: 化合物28(-)からの化合物30(-)の調製と同様に、化合物28(+) (870mg、3.183mmol)を使用して化合物30(+)を調製した。セライトで濾過後、化合物30(+)のエタノール粗製溶液を使用して光学的に純粋な化合物32(+)を調製した。

【0211】

化合物31の調製: 化合物28からの化合物30の調製と同様に、化合物31を化合物29(190mg、0.695mmol)から合成した。セライトで濾過後、化合物31の粗製溶液を化合物33の調製に直接使用した。

【0212】

(c) ラセミ化合物32の調製: 1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イルアミン(化合物30、47.9mg、0.197mmol)を、アルゴンバージした小フラスコ中のエタノール(3mL)に溶解させた。チオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸フェニルエステル臭化水素酸塩(76.9mg、0.256mmol)を加え、溶液を室温で48時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)で精製して、化合物32の遊離塩基を黄色の油(52.5mg、収率75%)として得た。遊離塩基をメタノール(2mL)に溶解させ、1MのHClで処理し、次いで蒸発乾固すると、化合物32のHCl塩が赤みを帯びた(サーモン)色の固体(54.8、収率95.1%)として得られた; ¹H NMR (遊離塩基, CDCl₃) : 1.67 ~ 1.78 (m, 1H)、1.93 ~ 1.98 (m, 2H)、2.04 ~ 2.19 (m, 4H)、2.26 (s, 3H)、3.00 ~ 3.05 (t, 1H)、4.05 ~ 4.12 (m, 2H)、4.86 (s, 2H)、6.43 ~ 6.44 (d, 1H)、6.76 ~ 6.78 (d, 1H)、6.96 (s, 1H)、7.02 ~ 7.03 (d, 1H)、7.05 ~ 7.07 (t, 1H)、7.40 ~ 7.41 (d, 2H)、7.52 ~ 7.57 (d, 1H); MS (正モード): 353.2 (M+1)。

【0213】

化合物32(-)の調製: 無水エタノール(100mL)中の粗製の鏡像異性的に分離した1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イルアミン(化合物30(-)、3.545mmol)を含有するアルゴンバージしたフラスコに磁気攪拌棒を加え、次いでチオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(1.213g、1.2当量)を加えた。室温で24時間攪拌後、追加のチオフェン試薬(0.202g、0.2当量)を加えた。さらに18時間後、反応を濃縮し、残渣を酢酸エチル(100mL)と、水(50mL)と、飽和炭酸水素ナトリウム(50mL)との間に分配した。水層を確認すると、pH8であることが分かった。水層を酢酸エチルでさらに2回抽出し、合わせた有機物を飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで連続的に洗浄し、濾過し、濃縮して、オレンジ色-茶色の油(1.56g)を得た。粗生成物を乾燥カラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)により17 × 100mLのアリコートで精製して、化合物32(-)を黄色の油(0.63g)として得た。生成物を無水ジクロロメタン(10mL)に溶解させ、エーテル(5.36mL、3当量)中の1MのHClをアルゴン下で加えると、HCl塩が形成した; ¹H NMR (遊離塩基, CDCl₃) : 1.50 ~ 1.52 (m, 1H)、1.67 ~ 1.82 (m, 4H)、1.92 ~ 1.95 (m, 1H)、2.07 ~ 2.15 (m, 3H)、2.28 (s, 3H)、3.06 (t, 1H)、4.02 ~ 4.12 (m, 2H)、4.87 (s, 2H)、6.45 ~ 6.46 (d, 1H)、6.78 ~ 6.81 (d, 1H)、6.98 (s, 1H)、7.04 ~ 7.05 (d, 2H)、7.43 ~ 7.45 (d, 2H)、7.57 ~ 7.59 (d, 1H); MS (正モード): 353.5 (M+1)。

【0214】

化合物32(+)の調製: 化合物30(-)からの化合物32(-)の調製と同様に、化合物30(+)を使用して化合物32(+)を黄色の油(0.715g)として調製し、これをエーテル中の過剰の1MのHClで塩酸塩に変換した; ¹H NMR (遊離塩基, CDCl₃) : 1.49 ~ 1.57 (m, 1H)、1.71 ~ 1.82 (m, 4H)、1.89 ~ 1.95 (m, 1H)、2.07 ~ 2.15 (m, 3H)、2.29 (s, 3H)、3.04 ~ 3.06 (t, 1H)、4.07 ~ 4.15 (m, 1H)、4.87 (s, 2H)、6.45 ~ 6.46 (d, 1H)、6.78 ~ 6.81 (d, 1H)、6.98 (s, 1H)、7.04 ~ 7.09 (m, 2H)、7.43 ~ 7.45 (d, 2H)、7.57 ~ 7.59 (d, 1H); MS (正モード): 353.5 (M+1)。

【0215】

10

20

30

40

50

化合物33の調製: 化合物30からの化合物32の調製と同様に、化合物31を使用して化合物33の遊離塩基を淡ピンク色の固体(107mg、0.304mmol)として調製した。粗製の固体(107mg)を無水ジクロロメタン(5mL)に溶解させ、次いでエーテル(3当量、0.91mL)中の1MのHClを加えることによって塩酸塩を調製した。即座に沈殿した淡緑色/ベージュ色の固体を集め、少量のジクロロメタンで洗浄し、高真空下で乾燥すると、塩酸塩が淡茶色の固体(二塩酸塩として92mg)として得られた; ^1H NMR (HCl 塩, DMSO-d₆) : 11.55 (br s, 1H)、11.18 (br s, 1H)、9.74 (br s, 1H)、8.74 (br s, 1H)、8.18 (m, 2H)、7.77 ~ 7.70 (m, 3H)、7.40 (3 line m, 1H)、7.06 (d, 1H, J=7.8Hz)、6.62 (s, 1H)、4.94 ~ 4.77 (m, 1H)、3.48 ~ 3.17 (m, 4H)、2.78 (s, 3H)、2.26 ~ 1.95 (m, 6H); MS (正モード): 353.5。

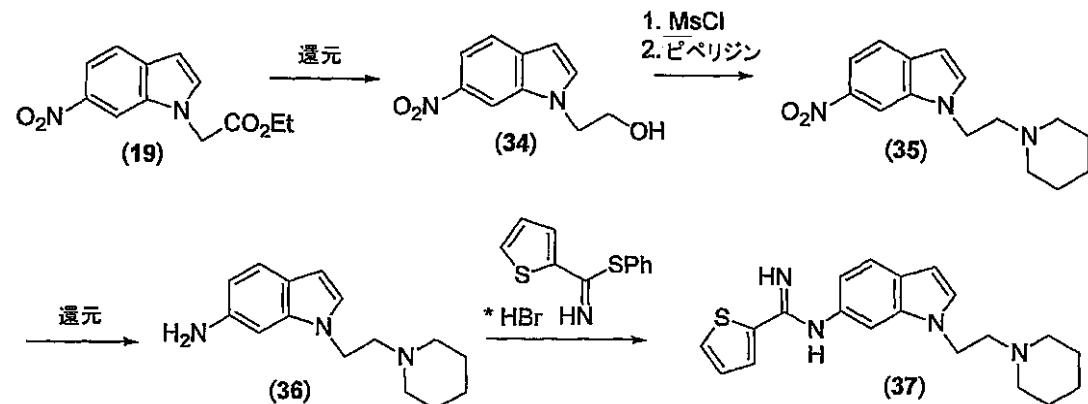
【0216】

10

(実施例10)

化合物37の調製

【化33】



【0217】

(a) 化合物34の調製:(6-ニトロ-インドール-1-イル)-酢酸エチルエステル(化合物19、3.06g、12.3mmol)をTHF(60mL、Aldrich Sure Seal(商標))に溶解させた。溶液を-78℃にアセトン-乾燥氷浴中、アルゴン下で冷却し、DIBALのトルエン(18.9mL、2.3当量)溶液をフラスコの側面をつたわせてゆっくりと加えた。反応を44.5時間、室温で攪拌し、その後、3Nの水酸化ナトリウム(20mL)で茶色の溶液をクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、酢酸エチル(50mL)および水(20mL)で希釈した。層を振とうし、分離し、水相を酢酸エチル(20mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、木炭で処理し、濾過し、濃縮すると、茶色がかかった-黄色の固体(2.10g)が得られた。粗生成物を酢酸エチルに溶解させ、シリカゲルに予備吸収させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3:7酢酸エチルおよびヘキサン)で精製すると、化合物34が黄色の固体(1.18g、収率61%)として得られた。

【0218】

(b) 化合物35の調製:2-(6-ニトロ-インドール-1-イル)-エタノール(化合物34、1.1791g、5.72mmol)をアルゴンバージした小フラスコに入れ、乾燥THF(20mL)に溶解させた。トリエチルアミン(1.6mL、1.5当量)を加え、次いで塩化メタンスルホニル(0.63mL、1.43当量)を加えた。沈殿が即座に形成し始めた。混合物を室温、アルゴン下で48時間攪拌した。反応を濃縮して黄色の固体を得た。DMF(15mL)およびピペリジン(10mL)を加え、溶液を110℃に加熱し、21時間攪拌した。暗黄色の溶液を室温に冷却し、分液漏斗に移し、水(75mL)および酢酸エチル(25mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3×25mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(3×25mL)で洗浄した。次いで、有機相を1Mの塩酸(50mL)で処理して、黄色の沈殿を得た。沈殿を濾去し、濾液を追加の塩酸(25mL)で処理した。振とう後、層を分離し、水相を10%の水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。濁った混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃2.5%ジクロロメタン97.5%)で精製し、次いでエタノールから再結晶化すると、化合物35が黄色の固体(1.0

20

30

40

50

29g、収率66%)として得られた; ^1H NMR (CDCl_3) : 8.37 (s, 1H)、7.98 (dd, 1H, $J=1.67, 8.8$)、7.62 (d, 1H, $J=8.8$)、7.44 (d, 1H, $J=3.3$)、7.25 (s, 1H)、6.56 (d, 1H, $J=3.0$)、4.28 (t, 2H, $J=6.7$)、2.70 (t, 2H, $J=6.7$)、2.43 (t, 4H, $J=4.9$)、1.59 ~ 1.55 (m, 4H)、1.45 ~ 1.40 (m, 2H)。

【0219】

(c) 化合物36の調製: 6-ニトロ-1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール(化合物35、1.029g、3.76mmol)および炭素上10%パラジウム(111mg)をアルゴンパージした大フラスコに入れた。無水エタノール(20mL)を加え、バルーン/吸引装置システムを使用して大気を水素に換えた。混合物を室温で18.5時間攪拌した。溶液を木炭で処理し、セライト(2cmパッド)で濾過し、無水エタノール(30mL)で洗浄した。フラスコを封止し、アルゴンでパージし、粗生成物を次の反応で使用した。
10

【0220】

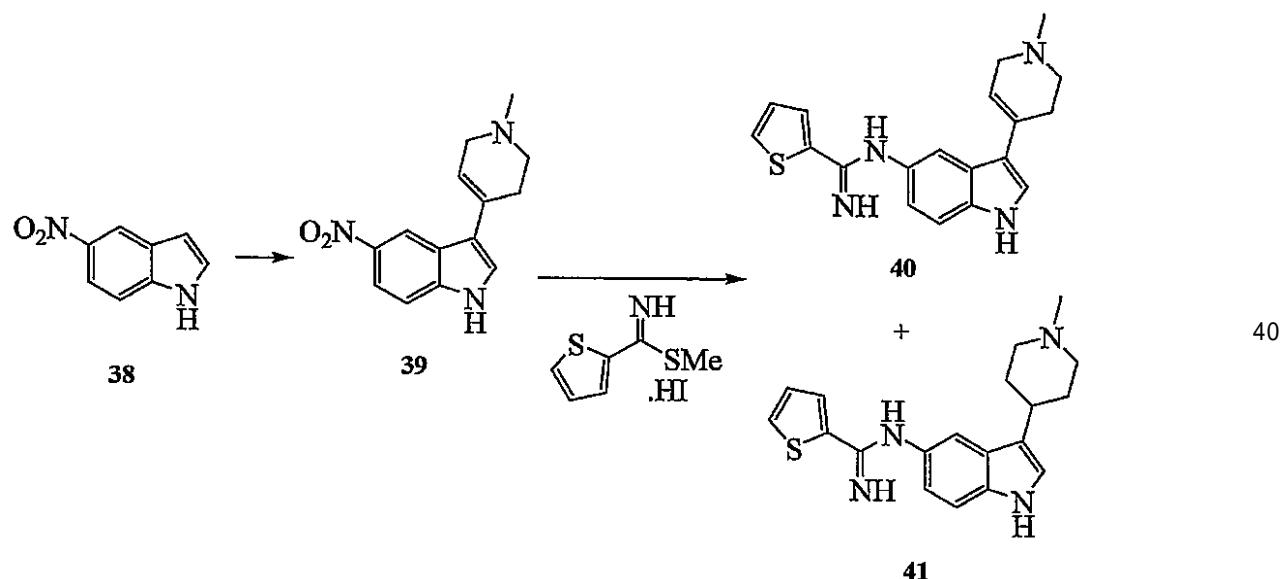
(d) 化合物37の調製: 1-(1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルアミン(化合物36、3.76mmol)の無水エタノール(50mL)粗製溶液に、チオフェン-2-カルボキシミドチオ酸フェニルエステル臭化水素酸塩(1.185g、1.05当量)を加えた。反応をアルゴン下で24時間、周囲温度で攪拌した。チオフェン試薬をさらに0.1当量加え、反応をさらに24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、油を少量のエタノール(<5mL)、次いでジエチルエーテルで希釈して黄色の沈殿を得た。固体を濾過によって単離し、エーテルで洗浄した。沈殿を吸引乾燥し、次いで高真空下でさらに乾燥して、化合物37をHBr塩(収量983.2mg)として得た。固体を水(35mL)に溶解させ、1Nの水酸化ナトリウム(10mL)を加えることによって遊離塩基を得た。生成物を酢酸エチル(2 × 30mL)中に抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮すると、化合物37が明黄色の固体(708mg)として得られた; ^1H NMR (CDCl_3) : 7.57 (d, 1H, $J=8.3$)、7.43 (m, 2H)、7.09 (m, 2H)、6.99 (s, 1H)、6.79 (d, 1H, $J=7.6$)、6.44 (d, 1H, $J=3.0$)、4.87 (br s, 2H)、4.20, (t, 2H, $J=7.5$)、2.71 (t, 2H, $J=7.6$)、2.45 (br s, 4H)、1.62 ~ 1.58 (m, 6H) 1.46 ~ 1.40 (m, 2H)。
20

【0221】

(実施例11)

N-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(42)およびN-(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(43)の調製
30

【化34】



【0222】

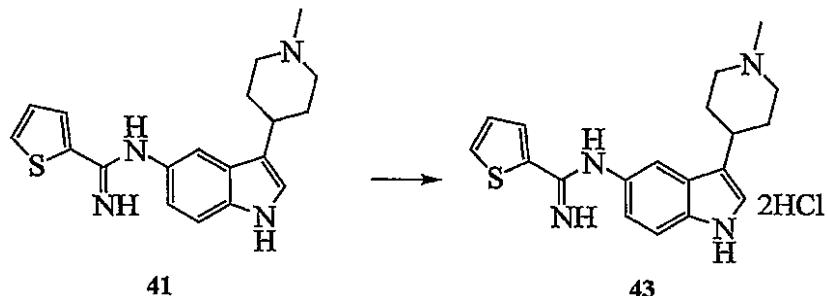
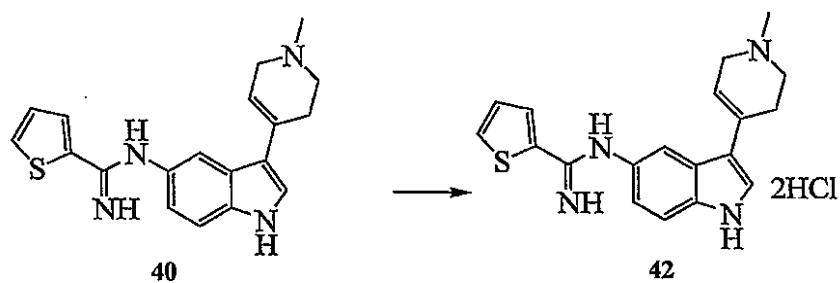
3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(39): 5-ニトロインドール(38)(0.5g、3.083mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をピロリジン(0.77mL、9.250mmol)、N-メチル-4-ピペリドン(0.75mL、6.167mmol)で室温において処理した。
50

得られた溶液を2日間還流させた。反応を室温にし、固体を濾去し、エタノール($2 \times 5\text{mL}$)で洗浄し、乾燥すると、化合物(39)(0.591g、75%)が得られた。固体は215^oで分解; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.29 (s, 3H)、2.50~2.59 (m, 4H)、3.06~3.08 (m, 2H)、6.17 (br s, 1H)、7.55 (d, 1H, J=9.0Hz)、7.66 (s, 1H)、8.01 (dd, 1H, J=2.1, 9.0Hz)、8.68 (d, 1H, J=2.1Hz)、11.86 (brs, 1H)。

【0223】

N-[3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン(40)およびN-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン(41):化合物39(0.4g、1.554mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をラネーニッケル(0.1g)、次いでヒドラジン水和物(0.48mL、15.546mmol)で室温において処理し、得られた溶液を65^oで3時間攪拌した。反応を室温にし、固体をセライト床で濾去し、メタノール:CH₂Cl₂(1:1、 $2 \times 10\text{mL}$)で洗浄した。合わせて有機層を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:9)で精製して、遊離アミン(0.35g、定量的)を得た。アミン(0.18g、0.791mmol)の乾燥エタノール(10mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.45g、1.583mmol)で室温において処理し、混合物を24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(100mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(50mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂($2 \times 30\text{mL}$)で抽出した。合わせてCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95から1:9)で精製すると、化合物40(0.165g、62%)および41(0.02g、8%)が得られた。化合物40:固体、融点203~205^o; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.26 (s, 3H)、2.50~2.56 (m, 4H)、3.00~3.02 (m, 2H)、6.04 (s, 1H)、6.23 (brs, 1H)、6.66 (dd, 1H, J=1.2, 8.8Hz)、7.09 (dd, 1H, J=3.9, 5.1Hz)、7.21 (s, 1H)、7.31 (dd, 2H, J=2.4, 5.4Hz)、7.59 (d, 1H, J=4.2Hz)、7.71 (d, 1H, J=3.6Hz)、10.93 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 337 (M⁺, 100); 化合物41:固体、融点148~150^o; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.62~1.79 (m, 2H)、1.90~1.94 (m, 2H)、2.04~2.12 (m, 2H)、2.23 (s, 3H)、2.63~2.72 (m, 1H)、2.86~2.89 (m, 2H)、6.28 (brs, 1H)、6.63 (dd, 1H, J=1.8, 8.7Hz)、6.98 (s, 1H)、7.02 (d, 1H, J=2.1Hz)、7.09 (dd, 1H, J=3.9, 5.1Hz)、7.27 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.59 (d, 1H, J=5.1Hz)、7.71 (d, 1H, J=3.6Hz)、10.60 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 339 (M⁺, 100)。

【化35】



【0224】

N-[3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン(42)の二塩酸塩:化合物40(0.155g、0.460mmol)のエタノール(50

5mL)溶液をエーテル(1.5mL)中の1NのHClで室温において処理し、1時間攪拌した。生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物42(0.13g、69%)が固体として得られた。融点215～218。

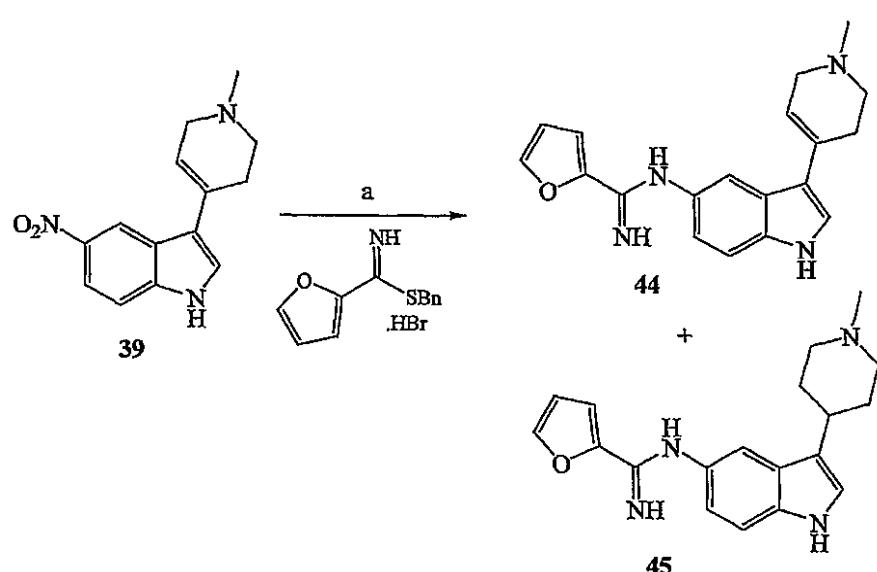
【0225】

N-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン(43)の二塩酸塩:化合物41(0.015g、0.044mmol)のエタノール(3mL)溶液をエーテル(0.13mL)中の1NのHClで室温において処理し、1時間攪拌した。生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物43(0.012g、67%)がフォームとして得られた。

【0226】

(実施例12) 10
N-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(46)およびN-(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(47)

【化36】



【0227】

3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(39):実験の詳細については実施例11を参照されたい。

【0228】

N-[3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-フラン-2-カルボキサミジン(44)およびN-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-フラン-2-カルボキサミジン(45):化合物39(0.4g、1.554mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をラネーニッケル(0.1g)、次いでヒドラジン水和物(0.48mL、15.546mmol)で室温において処理し、得られた溶液を65℃で3時間攪拌した。反応を室温にし、固体をセライト床で濾去し、メタノール:CH₂Cl₂(1:1、2×10mL)で洗浄した。合わせた有機層を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:9)で精製して、遊離アミン(0.35g、定量的)を固体として得た。アミン(0.17g、0.747mmol)の乾燥エタノール(10mL)溶液をフラン-2-カルボイミドチオ酸ベンジル臭化水素酸塩(0.44g、1.495mmol)で室温において処理し、24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(100mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(50mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×30mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95から1:9)で精製すると、化合物44(0.16g、67%)および45(0.02g、8%)が得られた。化合物44:固体、融点161～163；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H)、2.50～2.57 (m, 4H)、3.03～3.05 (m, 2H)、6.04 (s, 1H)、6.63 (s, 1H)、6.73 (d, 1H, J=8.1Hz)、7.15 (s, 1H)、7.31～7.34 (m, 3H)、7.82 (s, 1H)、10.99 (s, 1H)；ESI-MS

10

20

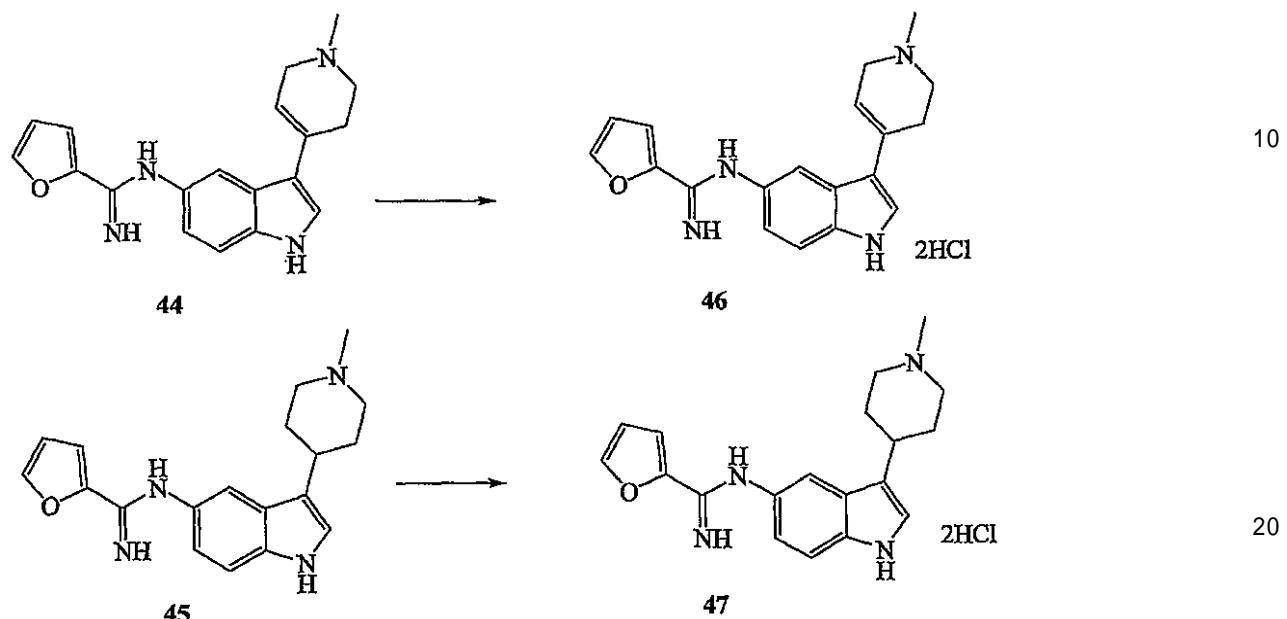
30

40

50

m/z (%): 321 (M^+ , 100)。化合物45:固体、融点85~87 °C; 1H NMR (DMSO-d₆) δ 1.81~1.90 (m, 2H)、1.99~2.03 (m, 2H)、2.40~2.60 (m, 5H)、2.81~2.88 (m, 1H)、3.12~3.15 (m, 2H)、6.81 (s, 1H)、6.93 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.20 (s, 1H)、7.41~7.47 (m, 3H)、7.58 (brs, 1H)、8.09 (s, 1H)、11.01 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 323 (M^+ , 100) °C。

【化37】



【0229】

N-[3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-フラン-2-カルボキサミジン(46)の二塩酸塩:化合物44(0.145g、0.452mmol)のエタノール(5mL)溶液をエーテル(1.35mL)中の1NのHClで室温において処理し、1時間攪拌した。生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物46(0.135g、76%)が固体として得られた。融点212~215 °C。

【0230】

30

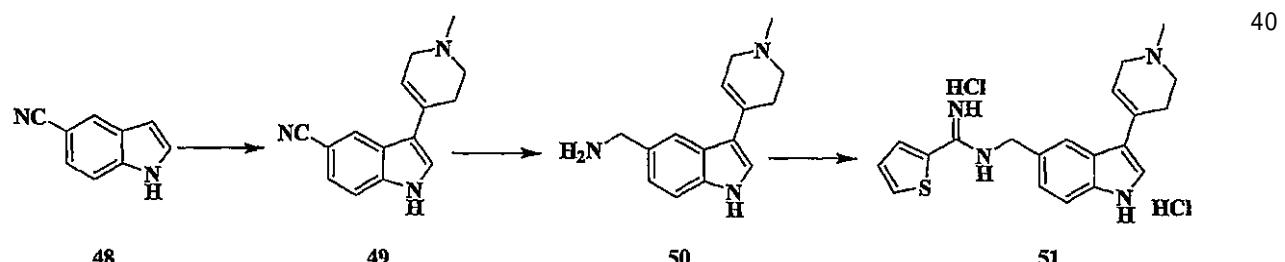
N-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-フラン-2-カルボキサミジン(47)の二塩酸塩:化合物45(0.015g、0.046mmol)のエタノール(2mL)溶液をエーテル(0.14mL)中1NのHClで室温において処理し、1時間攪拌した。生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物47(0.01g、56%)がフォームとして得られた。

【0231】

(実施例13)

N-((3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(51)

【化38】



【0232】

3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(49)

50

無水エタノール(10mL)に溶解させた5-シアノインドール(48)(250mg、1.76mmol)のオレンジ色の溶液を含有する磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした丸底フラスコに1-メチル-4-ピペリドン(0.43mL、3.50mmol)およびピロリジン(0.44mL、5.27mmol)を加えた。反応容器に冷却器を付け、80 に予備加熱した油浴に移した。反応をこの温度で44時間攪拌した。出発物質が残っていなかったので(TLC メタノール中2MのNH₃5%/CH₂Cl₂95%)、反応を室温に冷却し、次いで冷蔵庫でさらに冷却した。沈殿が形成しなかったので、反応を減圧濃縮してオレンジ色の油を得た。油をエタノール(20mL)に再溶解させ、溶媒を減圧除去した。これをもう一度繰り返し、次いで最終的な残渣をエタノールで処理し、冷蔵庫に2時間置いた。形成した沈殿を真空濾過で集め、ヘキサン(淡黄色の固体205mg、化合物49、48.7%)で洗浄した。¹H NMR (DMSO) 11.90 (br s, NH)、8.51 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.77 ~ 7.74 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.68 ~ 7.65 (d, J=8.1Hz, 1H)、6.41 (s, 1H)、3.53 (s, 2H)、3.27 ~ 3.26 (d, J=2.4Hz, 2H)、2.79 ~ 2.77 (d, J=4.5Hz, 2H)、2.72 ~ 2.71 (d, J=1.5Hz, 3H)。

【0233】

(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)メタンアミン(50)

49(105mg、0.442mmol)を含有する冷却器および磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした丸底フラスコに、水素化リチウムアルミニウム(34mg、0.896mmol)、次いで無水THF(5mL)を加えた。少量の気体が生成した。さらなるバブリングが発生しなくなったら、反応を75 に加熱した油浴に移した。反応をこの温度で18時間攪拌した。次いで反応を室温に冷却した。反応を水(0.1mL)、3NのNaOH(0.1mL)および水(0.3mL)で連続的にクエンチし、次いでセライトプラグで濾過した。プラグをTHFで洗浄し、濾液を濃縮すると、黄色の油、化合物50(106mg、99%)が得られた。¹H NMR (DMSO) 10.95 (br s, NH)、7.74 (s, 1H)、7.32 ~ 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H)、7.30 ~ 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.08 ~ 7.05 (d, J=8.1Hz, 1H)、6.14 (s, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.29 (s, 2H)、3.06 ~ 3.05 (d, J=2.7Hz, 2H)、2.57 ~ 2.56 (d, J=4.5Hz, 2H)、2.51 ~ 2.50 (d, J=1.2Hz, 2H)、2.29 (s, 3H)、1.75 (br s, 2NH)。

【0234】

N-((3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(51)

化合物50(58mg、2.55mmol)およびチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(145mg、5.08mmol)の無水エタノール(5mL)溶液を含有する磁気攪拌棒を備えたArパージした20mLの反応バイアルを室温で41時間攪拌した。全ての出発物質が反応したので(メタノール中2MのNH₃20%/CH₂Cl₂80%)、反応を減圧下で濃縮乾固した。残渣を酢酸エチル(10mL)と3NのNaOH(10mL)との間に分配し、次いで分液漏斗に移した。水相を酢酸エチル(2 × 10mL)でさらに2回抽出した。合わせた有機物をブライインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮すると、淡黄色の固体(35mg)が得られた。生成物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃25 ~ 50%/CH₂Cl₂)で精製して、淡黄色の固体(23mg)を得た。生成物をメタノールに溶解させ、エーテル中の1MのHClで処理した。反応を25分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮乾固した。残渣をエタノール(3mL)に溶解させ、エーテル(35mL)で希釈して沈殿を得て、これを濾集した。沈殿をエーテル(2 × 10mL)で洗浄し、高真空下で乾燥した。収量: 淡黄色の固体17mg、化合物51(21%)。¹H NMR (DMSO-d₆ 中遊離塩基) 11.04 (br s, NH)、7.86 (s, 1H)、7.68 ~ 7.67 (d, J=3.9Hz, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.36 ~ 7.35 (d, J=2.7Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.15 ~ 7.14 (d, J=1.2, 1H)、7.13 ~ 7.11 (t, J=4.2, 1H)、6.13 (s, 1H)、4.47 (s, 2H)、3.31 (s, 2H)、3.05 ~ 3.04 (d, J=2.7Hz, 2H)、2.58 ~ 2.56 (d, J=4.5Hz, 2H)、2.29 (s, 3H); ESI-MS m/z (%) : 351 (M+, 100)。

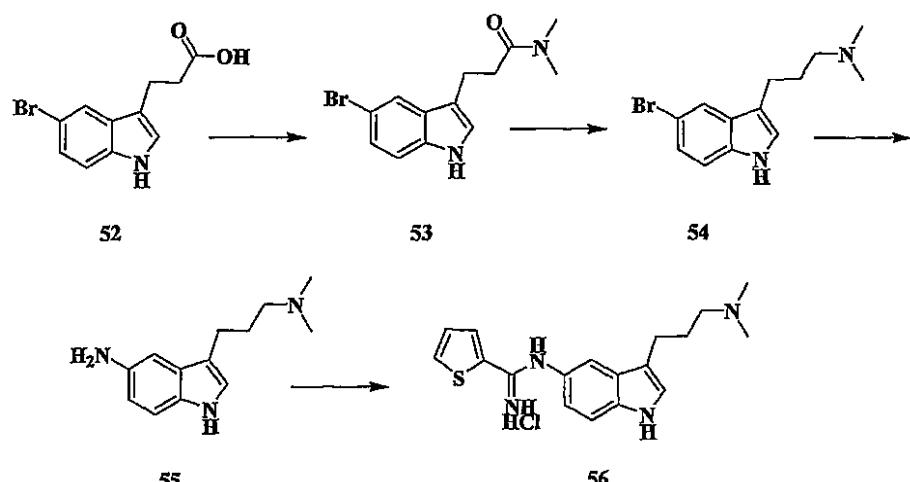
【0235】

(実施例14)

N-(3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイ

ミドアミド(56)

【化39】



【0236】

3-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド(53):

DMF(20mL)中の5-ブロモ-インドール-3-プロピオン酸(52)(3.00g、11.19mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.36g、12.31mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.51g、11.17mmol)およびジメチルアミン塩酸塩(912mg、11.19mmol)の黄色の溶液を含有する磁気攪拌棒を備えた250mLのアルゴンパージした丸底フラスコにトリエチルアミン(4.7mL、25.83mmol)を加えると、沈殿が形成した。反応をTLC(1:1酢酸エチル、ヘキサン)でモニターした。2時間後、アルゴンパージニードルを除去し、追加のジメチルアミン塩酸塩を加えた(0.3当量)。全体で20時間後、TLCは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応を水(40mL)および酢酸エチル(40mL)で希釈した。反応を分液漏斗に移し、生成物を有機層中に抽出した。有機層を水(20mL)で再び抽出してDMFを除去し、2NのNaOH(20mL)およびブライン(15mL)が続いた。黄色の有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮すると、白色-ピンク色の固体が得られた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(9:1酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。収量:1.407g純粋、化合物53、¹H NMR (DMSO) 11.00 (br s, NH)、7.68 ~ 7.67 (d, 1H, J=1.5)、7.31 ~ 7.28 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.72 ~ 7.14 (td, 2H, J=1.8, 8.4Hz)、2.93 ~ 2.81 (m, 8H)、2.64 ~ 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H)。

20

【0237】

3-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン(54):

53(1.283g、4.35mmol)を含有する冷却器および磁気攪拌棒を備え、アルゴンパージした250mLの丸底フラスコに水素化リチウムアルミニウム(412mg、10.86mmol)を加えた。無水テトラヒドロフラン(15mL)を加えると気体が形成した。フラスコを油浴に入れ、65℃に加熱し、16時間アルゴン下で攪拌した。反応を室温に冷却し、水(1.1mL)、3Nの水酸化ナトリウム(1.7mL)および水(3.3mL)で連続的にクエンチした。混合物を濾過して白色の固体を除去し、淡黄色の濾液を濃縮すると、淡黄色の油が得られた。高真空中で乾燥して淡黄色の固体、化合物54を得た。収量:淡黄色の固体1.193g(97.5%)。¹H NMR (DMSO) 7.65 ~ 7.64 (d, 1H, J=1.5)、7.30 ~ 7.27 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.167 (s, 1H)、7.14 ~ 7.09 (q, 1H, J=6.9, 8.4Hz)、2.67 ~ 2.62 (t, J=7.5, 2H)、2.25 ~ 2.20 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.12 (s, 8H)。

30

【0238】

3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-5-アミン(55):

磁気攪拌棒を備え、54(324mg、1.15mmol)を含有するアルゴンパージしたバイアルに、Pd₂(dba)₃(53mg、0.058mmol)およびトリ-t-ブチルホスフィン溶液(0.34mL、10%、0.11mmol)の乾燥THF(8mL)溶液をカニューレで入れた。フラスコは冷却器を備え、リチウムヘキサメチルジシランのTHF(3.45mL、3.45mmol)1M溶液を加えた。反応を金属加熱ブロックに入

40

50

れ、加熱還流させた。反応をこの温度で16時間攪拌した。TLC(メタノール中2Mのアンモニア10%、ジクロロメタン90%)は全ての出発物質が反応したことを示した。反応を室温に冷却し、1Mの塩化水素水溶液(15mL)でクエンチした。酸性の反応物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。水相を3Nの水酸化ナトリウム(8mL)で塩基性化し、酢酸エチル(3×10mL)中に分配した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、木炭で処理した。セライトで濾過し、濃縮し、高真空中でさらに乾燥して、暗黄色の油を得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%、ジクロロメタン95~90%)を使用して精製した。収量:茶色の油162mg、化合物55(65%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.76 (br s, NH)、7.17~7.14 (d, 1H, J=8.4Hz)、6.92~6.90 (dd, 2H, J=2.1, 4.5Hz)、6.67~6.64 (dd, 1H, J=2.1, 8.4Hz)、2.73~2.68 (t, J=7.5, 2H)、2.41~2.36 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.26 (s, 8H)。

【0239】

N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(56):

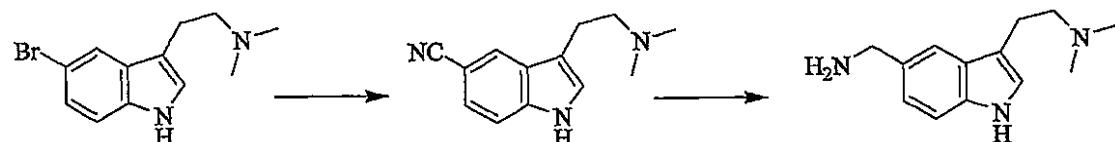
55(340mg、1.56mmol)を含有するアルゴンパージした丸底フラスコにチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(669mg、2.35mmol)を加えた。その2つを無水エタノール(10mL)に懸濁させ、室温で16時間攪拌した。TLC(メタノール中2Mのアンモニア10%、ジクロロメタン90%)は、全てのアミンが反応したことを示した。反応をエーテル(80mL)で希釈し、綿毛状の黄色の沈殿を真空濾過で集めた。沈殿をエーテル(50mL)で洗浄し、それはフリットしたフィルター上で油になった。エタノールを使用して生成物を洗浄し、フィルターを通して丸底フラスコ(50mL)に入れた。フラスコは攪拌棒を備え、DOWEX-66(5.5g)を加えた。反応を2時間攪拌した。反応を濾過し、濾液を濃縮して黄色のフォームを得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%、ジクロロメタン95~90%)で精製して、黄色の油を得た。油をメタノール(5mL)に溶解させ、エーテル(3mL)中の1Mの塩化水素を添加している間に攪拌した。2時間攪拌後、反応をロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた黄色のフォームを高真空中でさらに乾燥した。収量:黄色のフォーム347mg、化合物56、¹H NMR (DMSO) 11.44 (br s, 1H)、11.26 (s, 1H)、10.62 (bs, 1H)、9.66 (bs, 1H)、8.61 (bs, 1H)、8.18~8.17 (d, 2H, J=4.2Hz)、7.65 (s, 1H)、7.54~7.51 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.41~7.36 (q, 2H, J=4.5Hz)、7.13~7.09 (dd, J=1.2, 8.7Hz, 1H)、3.10~3.04 (t, J=7.5, 2H)、2.79~2.74 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.72 (s, 6H)、2.05 (m, 2H)。ESI-MS m/z (%): 327 (M⁺, 100)。

【0240】

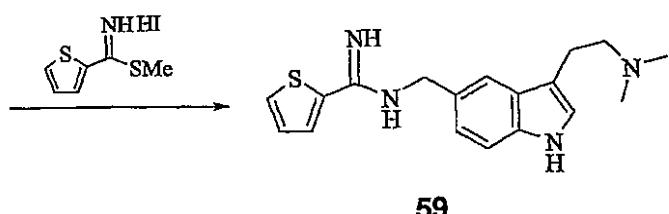
(実施例15)

N-((3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(59)の調製

【化40】



40
59



【0241】

3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(57):

[2-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ジメチルアミン(16)(500.0mg、1.872mmol)(米国特許第5,998,438号)を、攪拌棒を備え、アルゴンバージし、オープン乾燥したフラスコに入れた。シアノ化亜鉛(395.0mg、3.368mmol、1.8当量);亜鉛粉末(14.7mg、0.225mmol、0.12当量)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(42.9mg、0.0468mmol、0.025当量)を連続的に、次いで無水N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)を加えた。トリ-t-ブチルホスフィンのヘキサン(10重量%、189.0mg、280μl、0.05当量)溶液を加え、混合物を15分間室温で攪拌し、次いで油浴中60℃で30分間加熱した。室温に冷却後、混合物を分液漏斗に移し、蒸留水(15mL)で希釈した。水相を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃10%/ジクロロメタン90%)で精製すると、3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(57)が黄色の残渣(150mg、収率37.6%)として得られた。¹H NMR (DMSO) δ: 2.21 (s, 6H)、2.54 (m, 2H)、2.84 (t, 2H)、7.36~7.41 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、8.07 (s, 1H)、11.38 (br s, 1H)。

【0242】

2-(5-(アミノメチル)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン(58):

水素化リチウムアルミニウム(40.0mg、1.055mmol、1.5当量)を、攪拌棒および冷却器を備え、アルゴンバージし、オープン乾燥したフラスコに入れた。無水ジエチルエーテル(5mL)を加え、攪拌を開始した。3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(57)(150.0mg、0.703mmol、1.0当量)を分離乾燥フラスコ中、無水ジエチルエーテル(5mL)と無水テトラヒドロフラン(5mL)との混合物に溶解させ、この溶液を水素化リチウムアルミニウムの溶液に滴下し、得られた混合物を加熱還流させた。30分後、反応を室温に冷却し、蒸留水(50μL)、3Nの水酸化ナトリウム水溶液(75μL)および蒸留水(150μL)で連続的にクエンチした。溶液を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃10~15~20%/ジクロロメタン90~85~80%)で精製すると、2-(5-(アミノメチル)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン(58)が淡黄色の残渣(73mg、収率47.8%)として得られた。¹H NMR (DMSO) δ: 2.21 (s, 6H)、2.53 (m, 2H)、2.78 (t, 2H)、3.79 (s, 2H)、7.02~7.05 (d, 1H)、7.09 (s, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.44 (s, 1H)、10.66 (br s, 1H)。MS: 218 (M+1)、201 (M+1-NH₃)。

【0243】

N-((3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(59):[2-(5-アミノメチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ジメチルアミン(58)(70mg、0.322mmol)およびチオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(160.7mg、0.564mmol、1.75当量)を、アルゴンバージした小フラスコ中の無水エタノール(5mL)に溶解させた。反応をアルゴン下で20時間周囲温度において攪拌し、この時点で溶媒を除去した。粗製の残渣を水(10mL)に溶解させ、分液漏斗に移し、そこで1Nの水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性(pH9~10)にした。混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、蒸留水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の遊離塩基を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃10~25%/ジクロロメタン90~75%)で精製して、遊離塩基を無色/白色の残渣(36mg、収率34.3%)として得た。遊離塩基をメタノール(5mL)に溶解させ、ジエチルエーテル(3当量)中の1MのHClを加えた。溶媒を除去し、油を高真空下で乾燥すると、N-((3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(59)が二塩酸塩として得られた。¹H NMR (遊離塩基, DMSO-d₆) δ: 2.21 (s, 6H)、2.53 (m, 2H)、2.79 (t, 2H)、4.39 (s, 2H)、7.06~7.10 (m, 3H)、7.26 (d, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.52 (m, 1H)、7.60 (d, 1H)、10.65 (br s, 1H)。MS: 327 (M+1)。

【0244】

(実施例16)

10

20

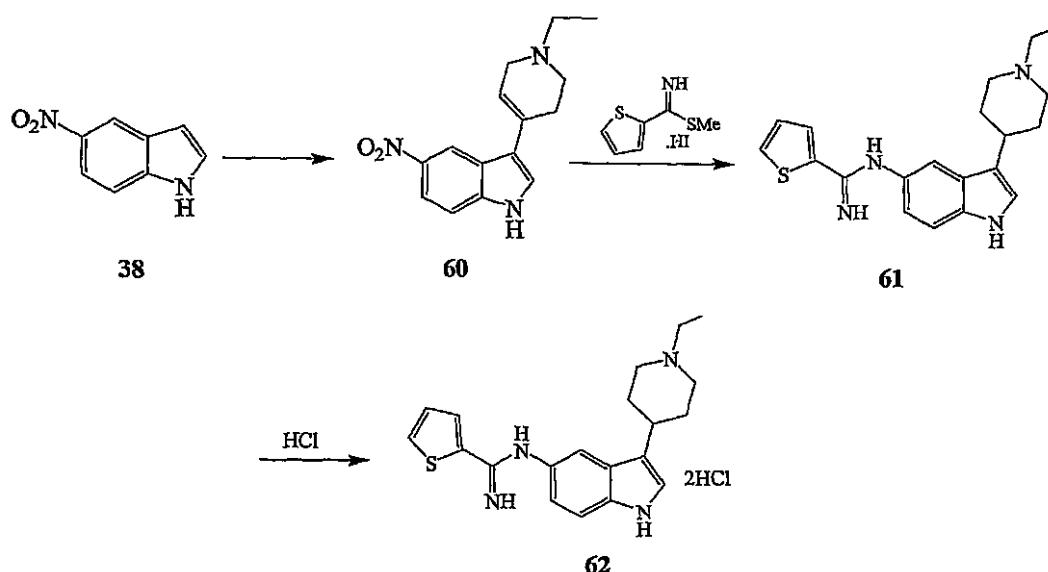
30

40

50

N-(3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(62)

【化41】



10

【0245】

3-(1-エチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(60):

20

5-ニトロインドール(38)(0.5g、3.083mmol)の乾燥エタノール(15mL)溶液をピロリジン(0.65mL、9.250mmol)、N-エチル-4-ピペリドン(0.8mL、6.167mmol)で室温において処理し、得られた溶液を3日間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製し、エーテル(3×10mL)で洗浄すると、化合物60(0.35g、42%)が固体として得られた。融点188~190; ¹H NMR(DMSO-d₆): 1.07(t, 3H, J=7.2Hz)、2.41~2.50(m, 4H)、2.63(t, 2H, J=5.1Hz)、3.10~3.15(m, 2H)、6.18(s, 1H)、7.55(d, 1H, J=9.0Hz)、7.65(s, 1H)、8.01(d, 1H, J=2.1, 9.0Hz)、8.69(d, 1H, J=2.1Hz)、11.86(s, 1H); ESI-MS m/z (%): 272(M⁺, 100)。

【0246】

30

N-(3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(61):

3-(1-エチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(60)(0.1g、0.368mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液を、10%のPd-C(0.02g)で処理し、水素ガスでバージし、4時間水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。セライト床を使用して固体を濾去し、乾燥エタノール(2×5mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をチオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.21g、0.737mmol)で処理し、24時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(100mL)で沈殿させた。固体を濾過し、飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(50mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、N-(3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(61)(0.085g、66%)が固体として得られた。融点150~152; ¹H NMR(DMSO-d₆): 1.01(t, 3H, J=6.9Hz)、1.59~1.75(m, 2H)、1.90~2.05(m, 4H)、2.35(q, 2H)、2.65~2.73(m, 1H)、2.94~2.97(m, 2H)、6.23(brs, 1H)、6.62(dd, 1H, J=1.2, 8.4Hz)、6.97(s, 1H)、7.02(d, 1H, J=2.1Hz)、7.09(t, 1H, J=4.2Hz)、7.26(d, 1H, J=8.4Hz)、7.58(d, 1H, J=5.4Hz)、7.70(d, 1H, J=3.6Hz)、10.59(s, 1H); ESI-MS m/z (%): 353(M⁺, 100)。

【0247】

N-(3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイ

50

ミドアミドの二塩酸塩(62):N-(3-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(61)(0.07g、0.198mmol)のエタノール(2mL)溶液をエーテル(0.59mL、0.595mmol)中の1NのHClで室温において処理した。15分間攪拌後、溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物62(0.067g、80%)が固体として得られた。融点254～256。

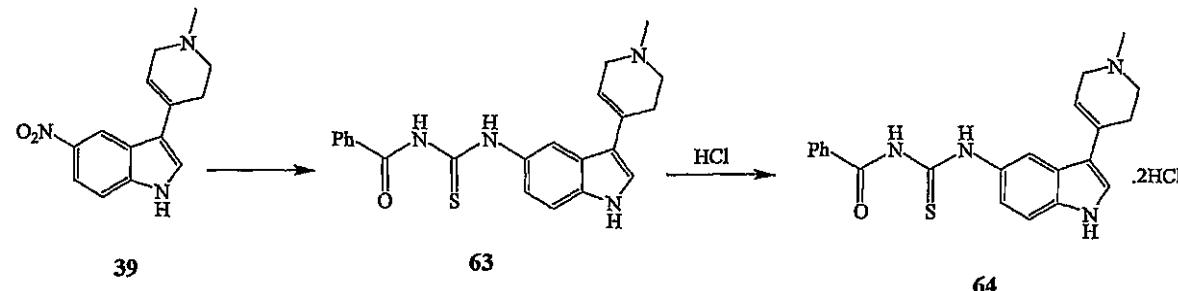
【0248】

(実施例17)

N-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバモチオイル)ベンズアミド(64)

【化42】

10



【0249】

3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(39):実験の詳細は実施例11で論じた。

20

【0250】

N-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバモチオイル)ベンズアミド(63)。化合物3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(39)(1.0g、3.886mmol)の乾燥メタノール(20mL)溶液をラネニッケル(0.3g)、次いでヒドラジン水和物(1.21mL、38.866mmol)で室温において処理し、得られた溶液を65℃で2時間攪拌した。反応を室温にし、混合物をセライト床に通して固体を除去した。セライト床をメタノール(2×10mL)で洗浄した。合わせた有機画分を蒸発させ、粗製の物質をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製して、遊離アミン3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-アミン(0.78g、88%)を固体として得た。アミン(0.78g、3.431mmol)のアセトン(20mL)溶液をベンゾイルイソチオシアネート(0.53mL、3.946mmol)で室温において処理し、得られた混合物を終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物63(1.23g、92%)が固体として得られた。融点182～184℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H)、2.50～2.58 (m, 4H)、3.00～3.10 (m, 2H)、6.09 (s, 1H)、7.26 (d, 1H, J=7.8Hz)、7.40 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.44 (d, 1H, J=2.1Hz)、7.54 (t, 2H, J=7.5Hz)、7.66 (t, 1H, J=7.2Hz)、7.99 (d, 2H, J=7.5Hz)、8.15 (s, 1H)、11.24 (s, 1H)、11.48 (s, 1H)、12.58 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 391 (M⁺, 76)、289 (74)、348 (100)。

30

【0251】

40

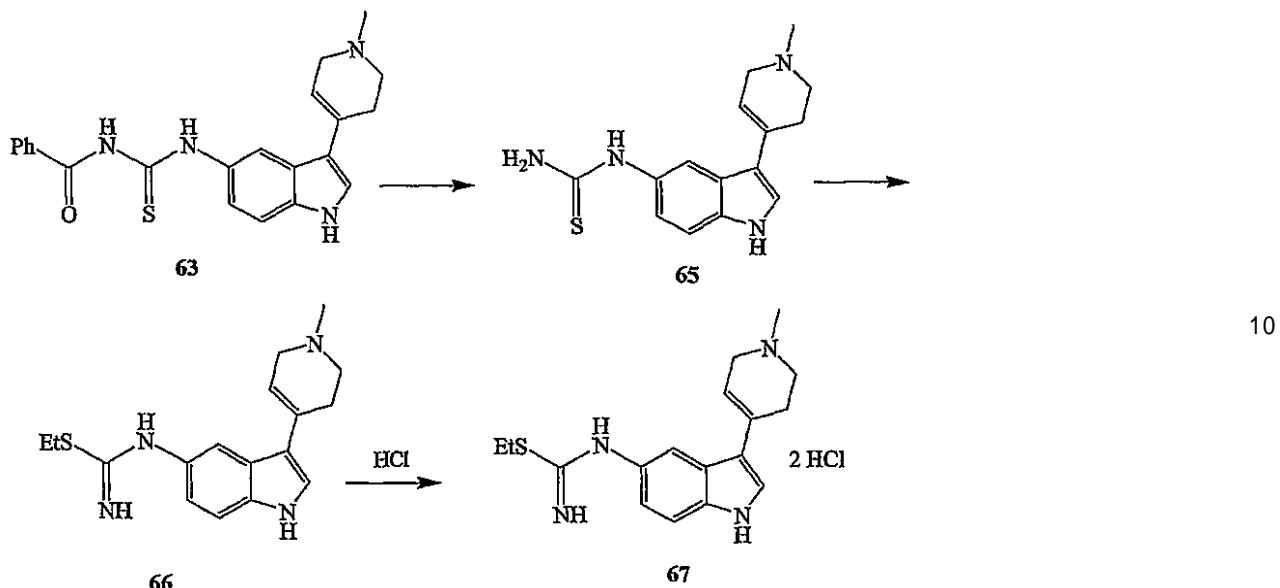
N-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバモチオイル)ベンズアミド塩酸塩(64):化合物63(0.08g、0.204mmol)のメタノール(5mL)溶液をエーテル(0.6mL、0.614mmol)中の1NのHClで室温において処理した。15分間攪拌後、溶媒を真空蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させて、化合物64(0.075g、80%)を固体として得た。融点197～199℃。

【0252】

(実施例18)

エチル3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバムイミドチオエート(67)の調製

【化43】



【0253】

N-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバモチオイル)ベンズアミド(63):合成は実施例17で記載した。

【0254】

1-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオ尿素(65):化合物63(1.12g、2.868mmol)のTHF(20mL)溶液を2NのNaOH(3.1mL、6.309mmol)で室温において処理し、得られた溶液を5時間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物を水(20mL)および酢酸エチル(20mL)で希釈した。沈殿した固体を濾過し、水(10mL)、EtOAc(10mL)およびエーテル(2×10mL)で洗浄し、真空乾燥すると、化合物65(0.65g、79%)が得られた。融点209~211; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H)、2.50~2.56 (m, 4H)、3.00~3.08 (m, 2H)、6.05 (s, 1H)、6.98 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.32~7.40 (m, 3H)、7.67 (s, 1H)、9.51 (s, 1H)、11.15 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 287 (M+, 71)、249 (46)、244 (100)。

【0255】

エチル3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバムイミドチオエート(66):化合物65(0.2g、0.698mmol)のアセトン(10mL)溶液をヨードエタン(0.33mL、4.189mmol)で室温において処理し、得られた溶液を4時間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(20mL)で希釈し、化合物をCH₂Cl₂(3×20mL)中に抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物66(0.055g、25%)が固体として得られた。融点77~79; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20~1.30 (m, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.50~2.57 (m, 4H)、2.90~2.96 (m, 2H)、3.02~3.06 (m, 2H)、5.98~6.04 (m, 2H)、6.60~6.63 (m, 1H)、7.17~7.35 (m, 4H)、10.90 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 315 (M+, 66)、311 (78)、249 (100)。

【0256】

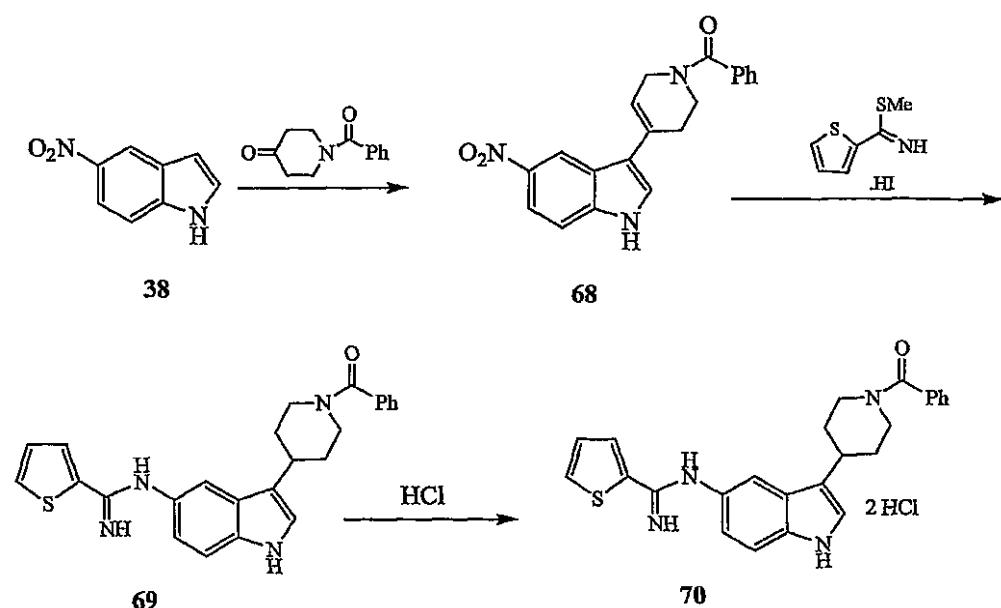
エチル3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバムイミドチオエートの二塩酸塩(67):化合物66(0.05g、0.159mmol)のメタノール(5mL)溶液をエーテル(0.47mL、0.477mmol)中の1NのHClで室温において処理した。15分間攪拌後、溶媒を真空蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物67(0.04g、66%)が固体として得られた。融点190~192。

【0257】

(実施例19)

N-(3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(70)

【化44】



【0258】

(4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン(68):

5-ニトロインドール(38)(0.5g、3.083mmol)の乾燥エタノール(15mL)溶液をピロリジン(0.77mL、9.250mmol)、1-ベンゾイル-4-ピペリドン(1.0g、4.933mmol)で室温において処理し、得られた溶液を3日間還流させた。反応を室温に冷却し、固体を濾去した。生成物を冷エタノール(2×10mL)で洗浄し、真空乾燥すると、化合物68(1.05g、98%)が固体として得られた。融点280～282；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.55～2.61 (m, 2H)、3.54～3.58 (m, 1H)、3.86～3.90 (m, 1H)、4.15～4.34 (m, 2H)、6.14～6.30 (m, 1H)、7.39～7.55 (m, 5H)、7.67 (d, 1H, J=9.6Hz)、7.72 (s, 1H)、8.03 (d, 1H, J=8.1Hz)、8.70～8.78 (m, 1H)、11.94 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：348 (M⁺, 100)、276 (83)、244 (40)。

【0259】

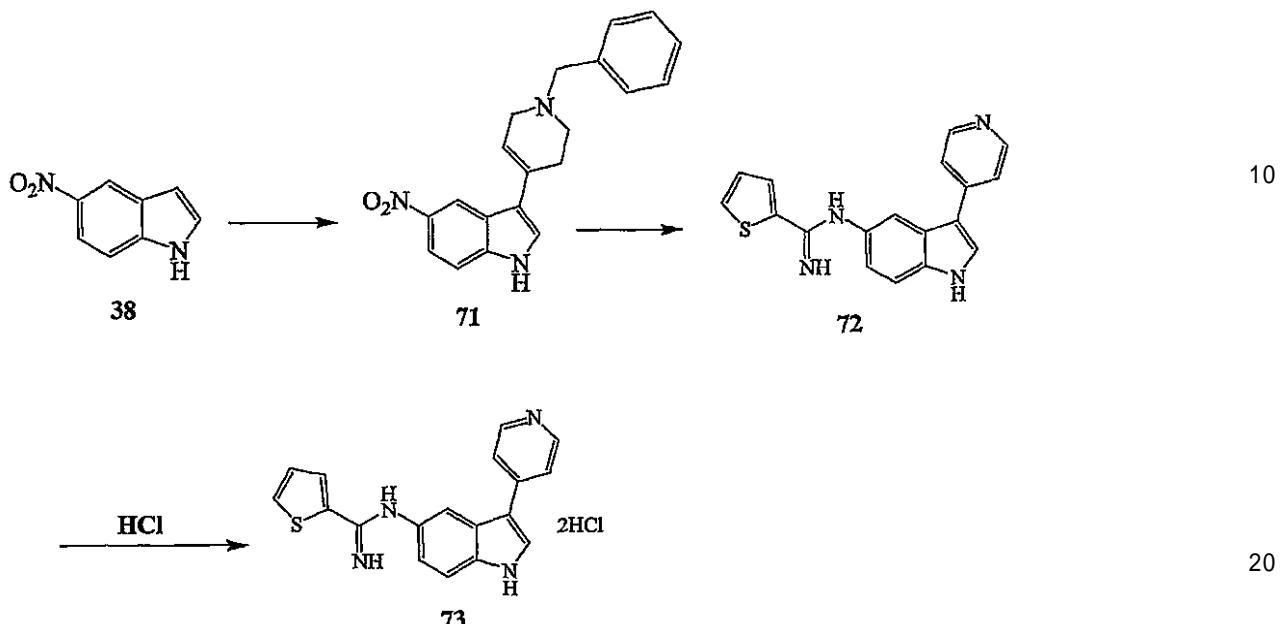
N-(3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドの二塩酸塩(70):化合物1(0.2g、0.575mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をPd-C(0.02g)で処理し、水素ガスでバージし、終夜(14時間)水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、乾燥エタノール(2×5mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.32g、1.157mmol)で処理し、得られた混合物を24時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(50mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(40mL、1:1)の間に分配した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物69(0.07g、28%)が遊離塩基として得られた。固体、融点135～137；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.57～1.65 (m, 2H)、1.89～2.06 (m, 2H)、2.92～3.08 (m, 2H)、3.18～3.25 (m, 1H)、3.64～3.69 (m, 1H)、4.58～4.64 (m, 1H)、6.22 (s, 1H)、6.63 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.01～7.10 (m, 3H)、7.27 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.40～7.45 (m, 6H)、7.58 (d, 1H, J=4.8Hz)、7.70 (d, 1H, J=3.6Hz)、10.65 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：429 (M⁺, 100)、412 (46)。化合物69(0.06g、0.140mmol)のメタノール(3mL)溶液をエーテル(0.42mL、0.420mmol)中の1NのHClで処理し、30分間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物70(0.053g、76%)が固体として得られた。融点180～183

【0260】

(実施例20)

N-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(73)
73)

【化45】



【0261】

3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(71):5-ニトロインドール(38)(1.0g、6.167mmol)の乾燥エタノール(20mL)溶液をピロリジン(1.54mL、18.501mmol)、N-ベンジル-4-ピペリドン(2.2mL、12.3mmol)で室温において処理し、得られた溶液を4日間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物71(0.925g、45%)が固体として得られた。融点168~170; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.51~2.55 (m, 2H)、2.66 (t, 2H, J=5.4Hz)、3.12~3.18 (m, 2H)、3.60 (s, 2H)、6.17 (s, 1H)、7.23~7.38 (m, 5H)、7.55 (d, 1H, J=9.0Hz)、7.65 (s, 1H)、8.01 (dd, 1H, J=2.1, 8.7Hz)、8.68 (d, 1H, J=2.1Hz)、11.87 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 334 (M⁺, 100)。

30

【0262】

N-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミドの二塩酸塩(73):化合物71(0.3g、0.899mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をPd-C(0.03g)、HCO₂NH₄(0.28g、4.499mmol)で室温において処理し、得られた溶液を24時間還流させた。反応を室温にし、セライト床を通して濾過し、メタノール(2×15mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、アミン中間体が得られた。

【0263】

アミンの乾燥エタノール(10mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.51g、1.799mmol)で処理し、得られた混合物を24時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(50mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(40mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物72(0.04g、14%)が固体として得られた。融点112~115; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.39 (brs, 1H)、6.76 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.10 (dd, 1H, J=3.6, 4.9Hz)、7.41~7.44 (m, 2H)、7.61 (d, 1H, J=4.8Hz)、7.68 (d, 2H, J=6.3Hz)、7.74 (d, 1H, J=2.7Hz)、7.96 (d, 1H, J=2.7Hz)、8.49 (d, 2H, J=6.0Hz)、11.53 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 319 (M⁺, 1)

40

50

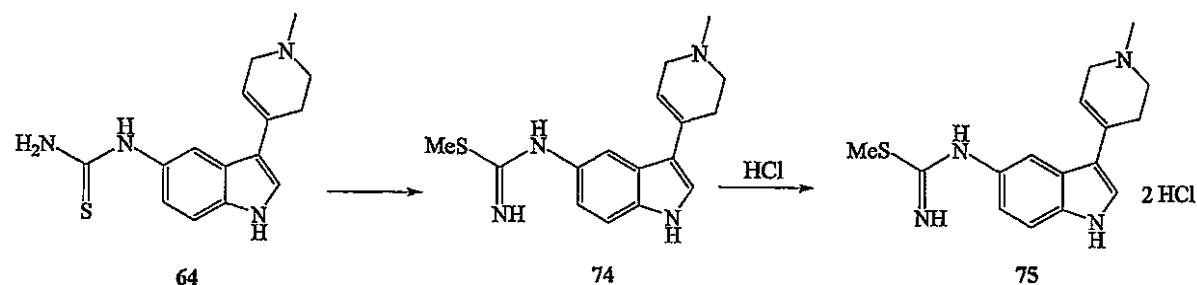
00)。化合物72(0.035g、0.109mmol)の遊離塩基のメタノール(3mL)溶液をエーテル(0.32mL、0.329mmol)中の1NのHClで処理し、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物73(0.031g、72%)が二塩酸塩として得られた。固体、融点183～185。

【0264】

(実施例21)

メチル3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバムイミドチオエート(75)

【化46】



【0265】

1-(3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオ尿素(64):実験の詳細については実施例17を参照されたい。

【0266】

メチル3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバムイミドチオエート(74):化合物64(0.2g、0.698mmol)のアセトン(10mL)溶液をヨードメタン(0.26mL、4.189mmol)で室温において処理し、得られた溶液を終夜(14時間)還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(10mL)で希釈し、化合物をCH₂Cl₂(2×20mL)中に抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物74(0.04g、19%)が固体として得られた。融点260～162；¹H NMR(DMSO-d₆) 2.29(s, 3H)、2.33(s, 3H)、2.50～2.59(m, 4H)、3.06(brs, 2H)、6.01(s, 1H)、6.64(brs, 1H)、7.22～7.30(m, 3H)、10.91(s, 1H)；ESI-MS m/z (%): 301(M⁺, 36)、285(55)、258(66)、242(100)。

【0267】

メチル3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルカルバムイミドチオエートの二塩酸塩(75):化合物74(0.035g、0.116mmol)のメタノール(3mL)溶液をエーテル(0.34mL、0.349mmol)中1NのHClで室温において処理した。15分間攪拌後、溶媒を真空蒸発させ、乾燥すると、化合物75(0.03g、70%)が半固体として得られた。

【0268】

(実施例22)

N-(3-(1-(イミノ(チオフェン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(77)

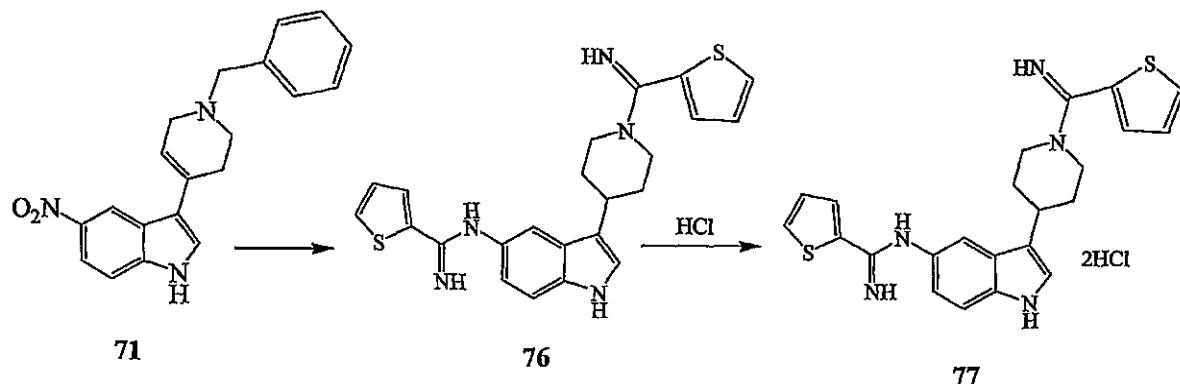
10

20

30

40

【化47】



【0269】

3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(71):実験の詳細については実施例20を参照されたい。

【0270】

N-(3-(1-(イミノ(チオフェン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(76):化合物71(0.17g、0.509mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をPd-C(0.02g)で処理し、水素ガスでバージし、終夜(14時間)水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、乾燥エタノール(2×5mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をチオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.32g、1.019mmol)で処理し、得られた混合物を24時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(50mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液とCH₂Cl₂との混合物(40mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物77(0.06g、27%)が固体として得られた。融点115～117；¹H NMR(DMSO-d₆) 1.66～1.77(m, 2H)、1.99～2.03(m, 2H)、3.04～3.16(m, 3H)、3.97～4.01(m, 2H)、6.23(brs, 1H)、6.64(dd, 1H, J=1.2, 8.4Hz)、7.03(s, 1H)、7.07～7.10(m, 2H)、7.17(t, 1H, J=3.9Hz)、7.28(d, 1H, J=8.4Hz)、7.43(d, 1H, J=3.9Hz)、7.58(d, 1H, J=4.5Hz)、7.71(d, 1H, J=3.6Hz)、7.78(d, 1H, J=4.5Hz)、10.65(s, 1H)；ESI-MS m/z (%): 434(M+, 47)、325(100)、242(34)。

【0271】

N-(3-(1-(イミノ(チオフェン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミドの二塩酸塩(77):化合物76(0.055g、0.115mmol)のメタノール(3mL)溶液をエーテル(0.34mL、0.345mmol)中1NのHClで処理し、30分間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物77(0.051g、80%)が固体として得られた。融点123～125。

【0272】

(実施例23)

N-(3-(4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(84)

10

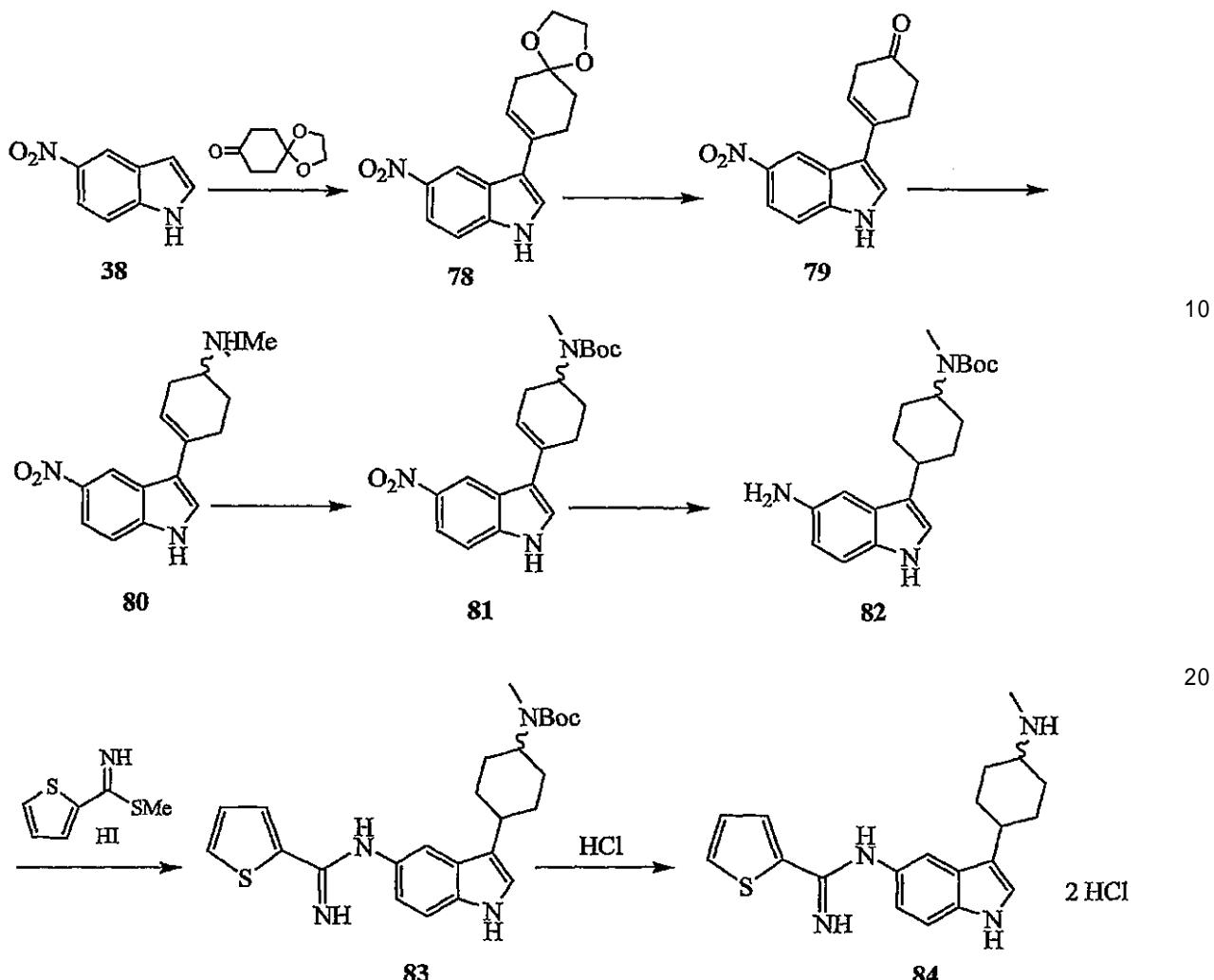
20

30

30

40

【化48】



【0273】

5-ニトロ-3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-エン-8-イル)-1H-インドール(78):5-ニトロインドール(38)(0.2g、1.233mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をKOH(0.56g)で室温において処理した。10分間攪拌後、1,4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール(0.48g、3.083mmol)を加え、得られた溶液を36時間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物を水(25mL)で希釈し、生成物を酢酸エチル(2×25mL)中に抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗製の物質をフラッシュ-カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製すると、化合物78(0.25g、68%)が固体として得られた。融点175~177; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.91 (t, 2H, J=6.6Hz)、2.49 (brs, 2H)、2.49~2.66 (m, 2H)、3.96~4.00 (m, 4H)、6.12 (t, 1H, J=3.9Hz)、7.22 (d, 1H, J=2.4Hz)、7.32 (d, 1H, J=8.7Hz)、8.05 (dd, 1H, J=2.1, 9.0Hz)、8.36 (brs, 1H)、8.78 (d, 1H, J=2.1Hz); ESI-MS m/z (%): 301 (M⁺, 100)。

【0274】

4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エノン(79):化合物78(0.1g、0.332mmol)のアセトン(5mL)溶液を10%のHCl水溶液(5mL)で室温において処理し、6時間攪拌した。アセトンを蒸発させ、NH₄OH溶液(20mL)を使用して粗生成物を塩基性化した。生成物をCH₂Cl₂(2×20mL)中に抽出し、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。CH₂Cl₂層を蒸発させると、化合物79(0.075g、88%)が固体として得られた。融点210~212; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.59 (t, 2H, J=6.9Hz)、2.90 (t, 2H, J=6.6Hz)、3.11~3.12 (m, 2H)、6.24 (t, 1H, J=3.6Hz)、7.57 (d, 1H, J=9.0Hz)、7.76 (d, 1H, J=2.1Hz)、8.03 (dd, 1H, J=2.1, 9.0Hz)、8.71 (d, 1H, J=2.1Hz)、11.95 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 257 (M⁺, 100)。

【0275】

N-メチル-4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エンアミン(80):化合物79(0.07g、0.273mmol)の1,2-ジクロロエタン(3mL)溶液をAcOH(0.015mL、0.273mmol)、メチルアミン塩酸塩(0.018g、0.273mmol)、NaBH(OAc)₃(0.086g、0.409mmol)で室温において処理し、終夜(14時間)攪拌した。反応を2NのNaOH(25mL)で塩基性化し、生成物を酢酸エチル(2×20mL)中に抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:9)で精製すると、化合物80(0.074g、定量的)が固体として得られた。融点208~210℃；¹H NMR(DMSO-d₆) 1.44~1.53(m, 1H)、1.97~2.01(m, 2H)、2.35(s, 3H)、2.40~2.57(m, 3H)、2.60~2.70(m, 1H)、6.13(brs, 1H)、7.54(d, 1H, J=9.0Hz)、7.63(s, 1H)、8.00(d, 1H, J=7.5Hz)、8.67(s, 1H)、11.85(brs, 1H)；ESI-MS m/z (%)：272(M⁺, 100)。

【0276】

tert-ブチルメチル(4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エニル)カルバメート(81):化合物80(0.1g、0.368mmol)の乾燥1,4-ジオキサン(3mL)溶液をEt₃N(0.1mL、0.737mmol)、次いで(Boc)₂O(0.084g、0.387mmol)で室温において処理し、得られた溶液を終夜(16時間)攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン、1:1)で精製すると、化合物81(0.135g、定量的)が固体として得られた。融点224~226℃；¹H NMR(DMSO-d₆) 1.42(s, 9H)、1.81~1.87(m, 2H)、2.29~2.45(m, 2H)、2.60~2.70(m, 2H)、2.74(s, 3H)、4.10~4.16(m, 1H)、6.17(brs, 1H)、7.55(d, 1H, J=9.0Hz)、7.66(s, 1H)、8.01(dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz)、8.68(d, 1H, J=2.1Hz)、11.87(s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：394(M.Na⁺, 100)、316(44)、272(82)。

【0277】

tert-ブチル4-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エニル(メチル)カルバメート(82):化合物81(0.5g、1.364mmol)のメタノール中2MのNH₃(20mL)溶液をPd-C(0.05g)で処理し、水素ガスでフラッシュした。反応を室温で終夜(16時間)水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。セライト床を使用して溶液を濾過し、CH₂Cl₂:メタノール(1:1、3×20mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン、1:1)で精製すると、化合物82(0.46g、定量的)が固体として1:2のジアステレオマー比で得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) 1.38、1.41(2s, 9H)、1.46~1.84(m, 6H)、2.02~2.17(m, 2H)、2.53~2.57(m, 1H)、2.60~2.72(2s, 3H)、3.82~3.85(m, 1H)、4.41(brs, 2H)、6.42~6.50(m, 1H)、6.66~6.68(m, 1H)、6.85~6.87、6.99~7.06(2m, 2H)、10.23、10.28(2s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：366(M.Na⁺, 8)、344(MH⁺, 10)、288(100)。

【0278】

tert-ブチルメチル(4-(5-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カルバメート(83):化合物82(0.44g、1.281mmol)の乾燥エタノール(20mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.73g、2.562mmol)で室温において処理し、24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(100mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(50mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×25mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物83(0.425g、73%)がフォームとして1:2のジアステレオマー比で得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) 1.38~1.56(m, 11H)、1.64~1.82(m, 4H)、2.06~2.18(m, 2H)、2.62~2.70(m, 4H)、3.80~3.90(m, 1H)、6.27(brs, 1H)、6.62~6.66(m, 1H)、6.95~7.11(m, 3H)、7.22~7.29(m, 1H)、7.59(d, 1H, J=5.1Hz)、7.71(d, 1H, J=3.6Hz)、10.59、10.63(2s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：453(MH⁺, 100)。

【0279】

N-(3-(4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキ

10

20

50

30

40

40

50

シイミドアミドの二塩酸塩(84)：化合物83(0.2g、0.441mmol)を1NのHCl溶液で室温において処理し、得られた溶液を2時間還流させた。反応を室温にし、濾過し、水(5mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物84(0.175g、94%)が固体として1:2のジアステレオマー比で得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.52 ~ 1.56 (m, 2H)、1.81 ~ 2.16 (m, 6H)、2.50 (s, 3H)、2.75 ~ 2.80 (m, 1H)、3.00 ~ 3.05 (m, 1H)、7.08 (d, 1H, J=8.1Hz)、7.24 ~ 7.40 (m, 2H)、7.50 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.70 ~ 7.72 (m, 1H)、8.15 ~ 8.19 (m, 2H)、8.58 (brs, 1H)、9.19 (brs, 2H)、9.65 (brs, 1H)、11.21、11.26 (2s, 1H)、11.43 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：353 (遊離塩基のMH⁺, 100) 322 (85)；ESI-HRMS C₂₀H₂₅N₄Sの計算値 (遊離塩基のMH⁺)、計算値：353.1808；実測値：353.1794。

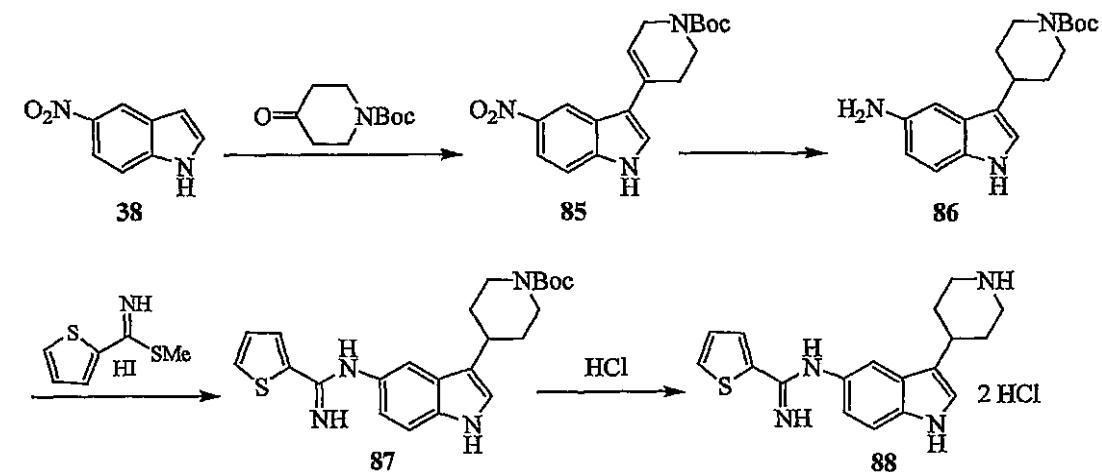
10

【0280】

(実施例24)

N-(3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(88)

【化49】



20

【0281】

tert-ブチル4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(85)：5-ニトロインドール(38)(2.0g、12.334mmol)の乾燥エタノール(20mL)溶液をピロリジン(3.08mL、37.002mmol)、次いでN-Boc-4-ピペリドン(4.91g、24.668mmol)で室温において処理し、得られた溶液を3日間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン、1:3)で精製すると、化合物85(4.2g、定量的)が固体として得られた。融点210 ~ 212；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.36 ~ 1.43 (m, 11H)、3.57 (t, 2H, J=5.7Hz)、4.08 (s, 2H)、6.20 (s, 1H)、7.56 (d, 1H, J=9.0Hz)、7.71 (s, 1H)、8.02 (dd, 1H, J=2.1, 9.0Hz)、8.71 (d, 1H, J=2.1, Hz)、11.93 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：366 (M.Na⁺, 100)、288 (52)。

30

【0282】

tert-ブチル4-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(86)：化合物85(0.5g、1.456mmol)のメタノール中2MのNH₃(15mL)溶液をPd-C(0.05g)で処理し、水素ガスでバージした。反応を水素雰囲気下で終夜攪拌した。溶液をセライト床を通して濾過し、メタノール:CH₂Cl₂(1:1、2 × 20mL)で洗浄した。合わせた有機層を蒸発させると、化合物86(0.46g、定量的)が固体として得られた。融点205 ~ 207；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.41 ~ 1.53 (m, 11H)、1.87 ~ 1.91 (m, 2H)、2.73 ~ 2.85 (m, 3H)、4.03 ~ 4.07 (m, 2H)、4.43 (s, 2H)、6.45 (dd, 1H, J=1.8, 8.4Hz)、6.69 (d, 1H, J=1.5Hz)、6.90 (d, 1H, J=2.4Hz)、7.01 (d, 1H, J=8.4Hz)、10.28 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：338 (M.Na⁺, 23)、316 (MH⁺, 11)、216 (100)。

40

【0283】

tert-ブチル4-(5-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-1H-インドール-3-イル)ピペ

50

リジン-1-カルボキシレート(87)：化合物86(0.45g、1.426mmol)の乾燥エタノール(25mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.81g、2.853mmol)で室温において処理し、得られた溶液を24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(25mL)およびCH₂Cl₂(50mL)で希釈した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2 × 25mL)中に抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、3:97)で精製すると、化合物87(0.6g、定量的)がフォームとして得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.40 ~ 1.56 (m, 1H)、1.90 ~ 1.94 (m, 2H)、2.86 ~ 2.94 (m, 3H)、4.02 ~ 4.06 (m, 2H)、6.26 (s, 1H)、6.64 (dd, 1H, J=1.2, 8.4Hz)、6.99 (s, 1H)、7.05 (d, 1H, J=1.8Hz)、7.09 (dd, 1H, J=3.6, 4.9Hz)、7.27 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.59 (d, 1H, J=5.1Hz)、7.71 (d, 1H, J=3.3Hz)、10.63 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 425 (M⁺, 100)。

[0 2 8 4]

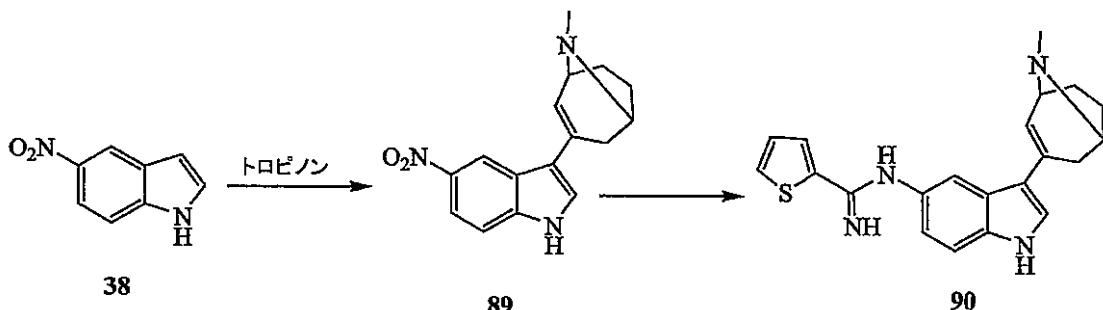
N-(3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミドの二塩酸塩(88):化合物87(0.3g、0.706mmol)の溶液を1NのHCl溶液(20mL)で処理し、2時間還流させた。反応を室温にし、固体を濾去し、水(5mL)で洗浄した。水層を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化すると、化合物88(0.29g、72%)が固体として得られた。230 °Cで分解。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.90 ~ 2.10 (m, 4H)、3.00 ~ 3.13 (m, 3H)、3.31 ~ 3.35 (m, 2H)、7.11 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.28 (d, 1H, J=1.8Hz)、7.39 (t, 1H, J=4.5Hz)、7.53 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.77 (s, 1H)、8.16 ~ 8.20 (m, 2H)、8.58 (s, 1H)、9.18 (brs, 2H)、9.68 (s, 1H)、11.29 (s, 1H)、11.49 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 325 (M⁺, 遊離塩基, 100)、242 (34)、163 (70); HRMS C₁₈H₂₁N₄Sの計算値 (M⁺): 計算値: 325.1494; 実測値: 325.1481。

〔 0 2 8 5 〕

(実施例25)

N-(3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(90)

【化 5 0】



〔 0 2 8 6 〕

3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(89):5-ニトロインドール(38)(0.5g、3.083mmol)の氷酢酸(10mL)溶液をトロピノン(0.85g、6.617mmol)、次いで氷酢酸(5mL)中の2Mの H_3PO_4 で100 °Cにおいて処理し、得られた溶液を同じ温度で24時間攪拌した。反応を室温にし、氷冷10%の NH_4OH 溶液(50mL)に注ぎ、生成物を CH_2Cl_2 (2 × 25mL)中に抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、粗製の物質をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mの $NH_3:CH_2Cl_2$ 、1:9)で精製すると、化合物89(0.27g、31%)が固体として得られた。融点234 ~ 236 °C; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.51 ~ 1.60 (m, 1H)、1.79 ~ 1.86 (m, 1H)、1.95 ~ 2.14 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、2.76 ~ 2.83 (m, 1H)、3.43 (t, 1H, $J=5.4Hz$)、6.31 (d, 1H, $J=5.1Hz$)、7.54 (d, 1H, $J=8.7Hz$)、7.61 (s, 1H)、8.01 (dd, 1H, $J=2.1, 9.0Hz$)、8.68 (d, 1H, $J=2.4Hz$)、11.86 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 284 (MH^+ , 100)。

[0 2 8 7]

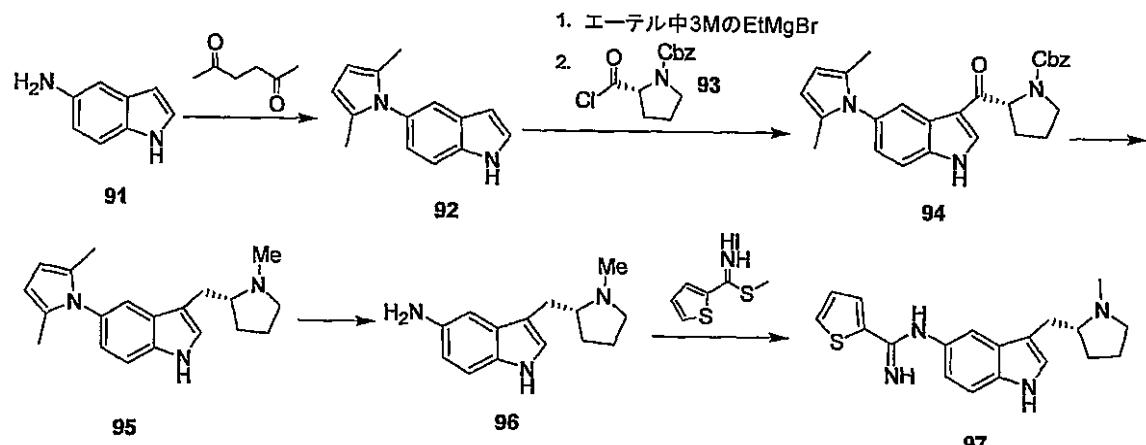
N-(3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(90):化合物89(0.25g、0.882mmol)の乾燥エタノール(10mL)溶液をPd-C(0.025g)で処理し、水素ガスでバージした。反応を水素雰囲気下(バルーン圧)で終夜(14時間)攪拌した。セライト床を使用して固体を濾去し、エタノール(2×5mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.5g、1.764mmol)で室温において処理し、24時間攪拌した。エタノールを蒸発させ、粗製の物質を飽和NaHCO₃溶液(20mL)で塩基性化し、生成物をCH₂C_l₂(2×25mL)中に抽出した。合わせたCH₂C_l₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂S_O₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂C_l₂、1:9)で精製すると、化合物90(0.14g、44%)が固体として得られた。融点93~95°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60~1.65 (m, 1H), 1.84~1.90 (m, 1H), 2.02~2.26 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.83~2.89 (m, 1H), 3.46~3.55 (m, 1H), 6.20 (brs, 2H), 6.67 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.10 (s, 1H), 7.23~7.31 (m, 3H), 7.60~7.72 (m, 2H), 10 0.99 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 363 (MH⁺, 65)、182 (100)、119 (48); ESI-HRMS C₂₁H₂₃N₄Sの計算値 (MH⁺)、計算値: 363.1633; 実測値: 363.1637。

【0288】

(実施例26)

(R)-N-(3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(97):

【化51】



【0289】

5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール(92)(Macorら、J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496):磁気攪拌棒および5-アミノインドール(91)(15.00g、113mmol)の無水トルエン(50mL)溶液を含む250mLのアルゴンバージした丸底フラスコにアセトニルアセトン(25.4mL、216mmol、1.9当量)を加えた。フラスコは、トルエンを充填した10mLの貯留器を有するディーン-スタークトラップを備えていた。フラスコの最上部およびトラップの凝縮アームは箔で覆い、反応容器は温度125°Cに予備加熱した油浴に入れた。暗茶色の溶液をアルゴンの連続流下、この温度で45分間攪拌させ、次いでトラップの溶媒貯留器を排出した。計4時間後、TLC(酢酸エチル5%、ヘキサン95%)は反応が完了したことを示した。終夜、反応を徐々に室温に冷却した。反応をシリカゲルのプラグに注ぎ、溶媒を真空濾過により引き出した。シリカをヘキサン(200mL)で洗浄した。白色沈殿がほぼ即座に濾液中に形成し始めた。シリカを再び、ジエチルエーテル6%、ヘキサン94%の溶液(800mL)で洗浄した。結晶を両方の洗液から集め、濾液を合わせた。プラグをエーテル(150mL)で洗浄し、濾液を洗液と合わせた。合わせた濾液を濃縮して茶色の油を得た。油をBiotage SP-1(ヘキサン中エーテル0~8%)で精製した。TLCは全ての生成物が同一であること(白色の固体)および全ての生成物が合わされていることを示した。(収量:白色の固体17.10g、化合物92(72%)。¹H NMR (CDCl₃): δ: 8.26 (bs, NH)、7.48~7.48 (d, 1H, J=1.2Hz)、7.46~7.43 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.31~7.29 (t, 1H, J=2.7)、7.04~7.00 (dd, 1H, J=2.1, 8.4)、6 40 10 50

.61 (s, 1H)、5.92 (s, 2H)、2.05 (s, 6H)。MS-ESI m/z (%): 211 (M⁺, 100)。

【0290】

(R)-ベンジル2-(5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-3-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(94)(Macorら、J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496):

a) (R)-ベンジル2-(クロロカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(93)の形成

N-(ベンジルオキシカルボニル)-D-プロリン(10.00g, 40.1mmol)を含有するアルゴンパージした丸底フラスコに無水ジクロロメタン(120mL)を加えた。半透明の反応をDMF(0.5mL)で処理した。塩化オキサリル(5.25mL, 60.2mmol)を徐々に加え、泡立たせた。反応を室温でアルゴン下において4時間攪拌した。反応を減圧濃縮し、終夜高真空中で乾燥して油を得た。この物質はそのまま次のステップで使用した。

10

【0291】

b) 磁気攪拌棒を備え、93(16.86g, 80.2mmol)を含有するアルゴンパージした500mLの丸底フラスコに無水ベンゼン(100mL)を加えた。溶液を氷水浴に入れ、10分間攪拌した。ジエチルエーテル(28mL, 84mmol)中の3Nのエチルマグネシウムブロミド溶液を加え、反応を30分間攪拌し、暗黄色の溶液を得た。93のベンゼン(50mL)溶液をゆっくりとカニューレで5分間加えた。反応を氷水浴中で2時間攪拌すると、暗赤色になった。反応を分液漏斗に移し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(50mL)および酢酸エチル(50mL)で処理した。水層は乳白色の半透明になった。追加の重炭酸ナトリウム溶液(30mL)で沈殿は溶解しなかったが、層間の相境界はより明らかになった。水層を取り出し、有機層を黄色の溶液としてデカンテーションにより注いだ。水層を濾過して固体を除去し、得られた無色の溶媒をさらに2回酢酸エチル(2×30mL)で分配した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮して黄色の油を得た。油をエーテル(100mL)で処理した。15分間攪拌後、オフホワイトの固体が形成した。反応を1時間攪拌した。形成した沈殿を真空濾過で集め、高真空中で乾燥した。これを、溶離液としてエーテル、次いで酢酸エチルを使用してシリカゲルのプラグを通して濾過することにより精製した。収量:白色の固体9.5g、化合物94(沈殿から)。1H NMR (CDCl₃) : 9.54, 9.20 (2s, 1H)、8.29~8.28および8.15~8.15 (2d, 1H, J=1.2Hz)、7.81~7.80および7.76~7.75 (2d, 1H, J=2.7Hz)、7.42~7.30 (m, 4H)、7.13~6.93 (m, 3H)、5.90 (bs, 2H)、5.25~4.97 (m, 3H)、3.80~3.58 (m, 2H)、2.41~2.20 (m, 1H)、2.16~1.88 (m, 2H)、2.04~1.99 (d, 8H)、1.64 (m, 1H)。MS-ESI m/z (%) 442 (M⁺, 100)。

20

【0292】

(R)-5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール(95)(Macorら、J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496): 磁気攪拌棒を備え、水素化リチウムアルミニウム(1.93g, 50.9mmol)の無水THF(20mL)溶液を含有するアルゴンパージした丸底フラスコに、94(5.00g, 11.3mmol)の無水THF(30mL)溶液を加えた。フラスコは冷却器を備え、油浴を入れた。反応を75℃に加熱し、アルゴン流で4.5時間還流攪拌した。反応が完了したことをTLC(メタノール中2MのNH₃10%、CH₂Cl₂90%)で判断し、徐々に室温に冷却した。フラスコを氷水浴に入れ、次いで固体硫酸ナトリウム十水和物(20g)を少しづつ加えることにより反応をさらに冷却した。反応を冷水(50mL)、次いで酢酸エチル(50mL)で希釈し、混合物をアルゴン下で17時間攪拌した。反応を分液漏斗に移した。フラスコ中の残留固体を水および酢酸エチルの両方で洗浄し、洗液を漏斗に移した。水層を酢酸エチルでさらに2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、デカンテーション後濃縮することによって黄色の油を得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃10%、CH₂Cl₂90%)で精製すると、所望の生成物ならびに一部の回収された出発物質が得られた。収量:白色の固体1.827g、化合物95(52.5%)。1H NMR (CDCl₃) : 8.26 (bs, 1H)、7.45~7.44 (d, 1H, J=1.5Hz)、7.41~7.38 (d, 1H, 8.7Hz)、7.13~7.12 (d, 1H, J=2.1Hz)、7.02~6.99 (dd, 1H, J=1.8, 8.1Hz)、5.92 (bs, 2H)、3.49 (s, 1H)、3.20~3.12 (m, 2H)、2.68~2.61 (q, 1H, J=9.3, 14.1Hz)、2.52~2.40 (m, 1H)、2.44 (s, 3H)、2.28~2.19 (q, 1H, J=9, 17.1Hz)、2.05 (bs, 6H)、1.89~1.56 (m, 4H)。MS-ESI m/z (%): 308 (M⁺, 100)。

40

50

【0293】

(R)-3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-アミン(96)(Macorら、J. Org. Chem. 1994、59(24)、7496):磁気攪拌棒を備え、無水2-プロパノール(50mL)および水(15mL)中の95(1.80g、5.85mmol)の黄色の溶液を含有するアルゴンバージした丸底フラスコに、固体のヒドロキシルアミン塩酸塩(8.14g、117.1mmol)を一度に加えた。トリエチルアミン(8.15mL、58.5mmol)をシリンドで加え、フラスコに冷却器を付けた。容器を油浴に入れ、加熱還流させた。反応をアルゴン下で5時間還流攪拌した。TLC(メタノール中2MのNH₃10%、CH₂Cl₂90%)は、一部の出発物質がまだ存在していることを示した。反応を室温に冷却し、終夜攪拌した。反応を還流に戻し、さらに2時間攪拌した。反応を室温に冷却し、水酸化ナトリウムのペレット(2.34g、58.5mmol)をゆっくりと加えた。反応を17.5時間激しく攪拌し、オレンジ色の溶液が白色の沈殿を伴う黄色になった。反応をセライトで濾過し、次いでセライトを2-プロパノール(40mL)で洗浄し、濾液を濃縮した。直径約10cm、高さ15cmのシリカゲルプラグを使用するカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃10%、CH₂Cl₂90%)で残渣を精製してオレンジ色の油を得た。この生成物をブライン(5mL)と酢酸エチル(20mL)との間に分配した。デカンテーション前に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮すると、オレンジ色の油、化合物96(815mg、60%)が得られた。

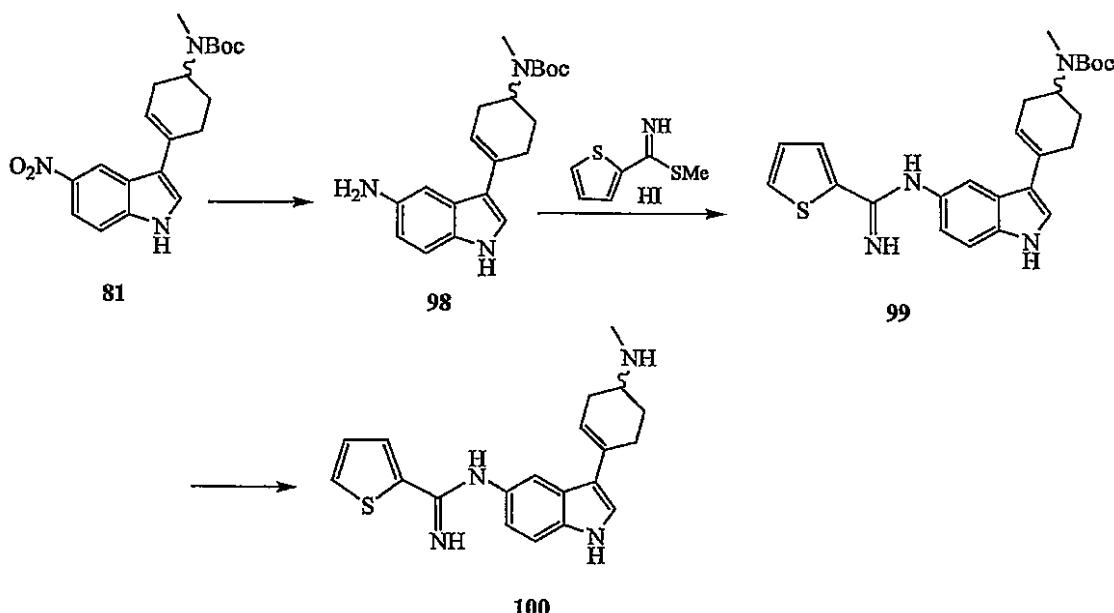
【0294】

(R)-N-(3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(97):アルゴンバージした丸底フラスコに、96(350mg、1.53mmol)およびチオフェン-2-カルボイミドチオ酸メチルヨウ化水素酸塩(870mg、3.05mmol)、次いで無水エタノール(10mL)を入れた。磁気攪拌棒を使用して18時間室温で反応を攪拌した。TLC(メタノール中2Mのアンモニア10%/ジクロロメタン90%)は、全ての出発アミンが反応したことを示した。反応をエーテル(70mL)で処理し、得られた黄色の沈殿を真空濾過で集め、エーテルで洗浄した。1Nの水酸化ナトリウム(10mL)の溶液、次いで酢酸エチル(20mL)を使用して沈殿を洗浄した。この濾液を分液漏斗に移し、攪拌後、水相を除去した。有機物を集め、水相を酢酸エチル(2×10mL)でさらに2回洗浄した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して黄色の油を得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%/ジクロロメタン95~90%)で精製して黄色の油を得た。精製した生成物を無水ジクロロメタン(5mL)に溶解させ、エーテル(5mL)中1Mの塩化水素で処理した。30分間攪拌後、沈殿を真空濾過で集めた。沈殿をエーテルで洗浄し、吸引乾燥し、高真空中でさらに乾燥すると、化合物97(黄色の固体470mg、74.7%)が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.587 (s, 1H)、7.71~7.70 (d, J=3Hz, 1H)、7.59~7.58 (d, J=4.8Hz, 1H)、7.28~7.25 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.11~7.10 (d, J=4.5Hz, 1H)、7.07~7.06 (d, J=1.5Hz, 1H)、6.93 (s, 1H)、6.64~6.62 (d, J=8.1Hz, 1H)、6.21 (bs, 2H)、3.18~3.16 (d, J=5.1Hz, 1H)、3.03~2.94 (m, 2H)、2.44~2.33 (m, 4H)、2.14~2.05 (m, 1H)、1.71~1.30 (m, 4H)。ESI-MS m/z (%): 339 (M+1, 100)。

【0295】

(実施例27)
N-(3-(4-(メチルアミノ)シクロヘキス-1-エニル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(100)

【化52】



【0296】

tert-ブチルメチル(4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エニル)カルバ
メート(81):合成の詳細については実施例23を参照されたい。

20

【0297】

tert-ブチル4-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エニル(メチル)カルバ
メート(98):化合物81(0.5g、1.346mmol)の乾燥メタノール(20mL)溶液をヒドラジン水和物
(0.41mL、13.461mmol)、次いでラネーニッケル(0.1g)で処理し、得られた混合物を30分間
還流させた。反応を室温にし、セライト床で濾過し、CH₂Cl₂:メタノール(1:1、3×20mL)
で洗浄した。合わせた有機層を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAC:
ヘキサン、1:1)で精製すると、化合物98(0.43g、94%)がフォームとして得られた。¹H NMR
(DMSO-d₆) δ: 1.38~1.41 (m, 11H)、1.76~1.86 (m, 2H)、2.14~2.42 (m, 2H)、2.73
(s, 3H)、4.05~4.15 (m, 1H)、4.49 (s, 2H)、6.00 (brs, 1H)、6.48 (dd, 1H, J=1.8,
8.2Hz)、6.99 (d, 1H, J=1.5Hz)、7.05 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.16 (d, 1H, J=2.7Hz)、10
.60 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 364 (M+Na⁺, 7)、342 (MH⁺, 11)、286 (100)。

30

【0298】

tert-ブチルメチル(4-(5-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-1H-インドール-3-イル)
シクロヘキス-3-エニル)カルバメート(99):化合物98(0.415g、1.215mmol)の乾燥エタ
ノール(20mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸
塩(0.693g、2.430mmol)で室温において処理し、得られた溶液を24時間攪拌した。溶媒を
蒸発させ、粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(25mL)およびCH₂Cl₂(50mL)で希釈した。有機層を分
離し、水層をCH₂Cl₂(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、
乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ
ー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物99(0.37g、68%)がフォーム
として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (t, 1H, J=7.2Hz)、1.20~1.26 (m, 1H)、
1.40 (s, 9H)、1.77~1.87 (m, 2H)、2.22~2.40 (m, 2H)、2.72 (s, 3H)、4.06~4.16 (m,
1H)、6.06 (s, 1H)、6.28 (brs, 1H)、6.66 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.10 (t, 1H, J=4.2Hz)
、7.22 (s, 1H)、7.25~7.32 (m, 2H)、7.60 (d, 1H, J=4.8Hz)、7.72 (d, 1H, J=3.3Hz)
、10.94 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 451 (MH⁺, 100)。

40

【0299】

N-(3-(4-(メチルアミノ)シクロヘキス-1-エニル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-
カルボキシミドアミド(100):化合物99(0.35g、0.776mmol)の溶液をCH₂Cl₂(20mL)中の20
%のTFAで0℃において処理し、攪拌を1時間同じ温度で続けた。溶媒を蒸発させ、粗生成物
を10%のNH₃水溶液(15mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(3×20mL)中に抽出した。合わせたCH₂

50

Cl_2 層をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mの $\text{NH}_3:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1:9)で精製すると、化合物100(0.2g、74%)が固体として得られた。融点167~169; ^1H NMR (DMSO-d_6): 1.39~1.47 (m, 2H)、1.88~1.96 (m, 3H)、2.33 (s, 3H)、2.40~2.46 (m, 1H)、2.57~2.61 (m, 1H)、6.01 (s, 1H)、6.19 (brs, 2H)、6.65 (dd, 1H, $J=1.5, 8.2\text{Hz}$)、7.09 (dd, 1H, $J=4.2, 4.9\text{Hz}$)、7.20 (s, 1H)、7.28~7.31 (m, 2H)、7.59 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$)、7.71 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$)、10.87 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 351 (MH^+ , 66)、320 (54)、160 (63)、119 (100); ESI-HRMS $C_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ の計算値 (MH^+)、計算値: 351.1654; 実測値: 351.1637。

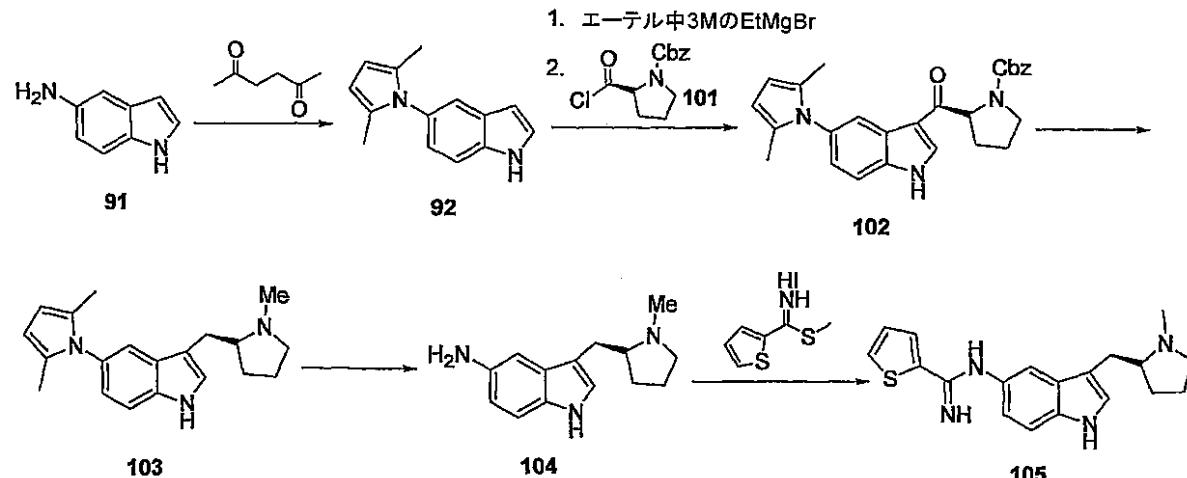
【0300】

(実施例28)

10

(S)-N-(3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミド(105)

【化53】



20

【0301】

a)5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール(92):実験の詳細については実施例26を参照されたい。

【0302】

30

b)(S)-ベンジル2-(5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-3-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(102):(Macorら、J. Org. Chem. 1994、59(24)、7496)。94、実施例26の合成と同様に、化合物102をオフホワイトのフォーム(4.35g、49%)として単離した。 ^1H NMR (CDCl_3): 9.46, 9.12 (2s, 1H)、8.28~8.28および8.16~8.16 (2d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$)、7.86~7.85および7.78~7.77 (2d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$)、7.44~7.34 (m, 4H)、7.14~6.96 (m, 3H)、5.90 (bs, 2H)、5.25~4.97 (m, 3H)、3.80~3.58 (m, 2H)、2.41~2.20 (m, 1H)、2.16~1.88 (m, 2H)、2.04~1.99 (d, 8H)、1.64 (m, 1H)。MS-ESI m/z (%): 442 (M^+ , 100)。

【0303】

(S)-5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール(103):(Macorら、J. Org. Chem. 1994、59(24)、7496)。95、実施例26の合成と同様に、化合物103を白色のフォームとして単離した、1.26グラム(44%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 8.11 (bs, 1H)、7.45~7.44 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$)、7.41~7.38 (d, 1H, 8.7Hz)、7.12~7.11 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$)、7.03~6.99 (dd, 1H, $J=1.8, 8.1\text{Hz}$)、5.92 (bs, 2H)、3.18~3.09 (m, 2H)、2.65~2.57 (q, 1H, $J=9.3, 14.1\text{Hz}$)、2.42 (s, 4H)、2.28~2.19 (q, 1H, $J=9, 17.1\text{Hz}$)、2.05 (s, 6H)、1.89~1.56 (m, 4H)。

40

【0304】

(S)-3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-アミン(104)。96、実施例26の合成と同様に、化合物104を茶色の油として単離した、149mg(86%)。 ^1H NMR (CDCl_3)は以前の文献(Macorら、J. Org. Chem. 1994、59(24)、7496)と一致する。

50

[0 3 0 5]

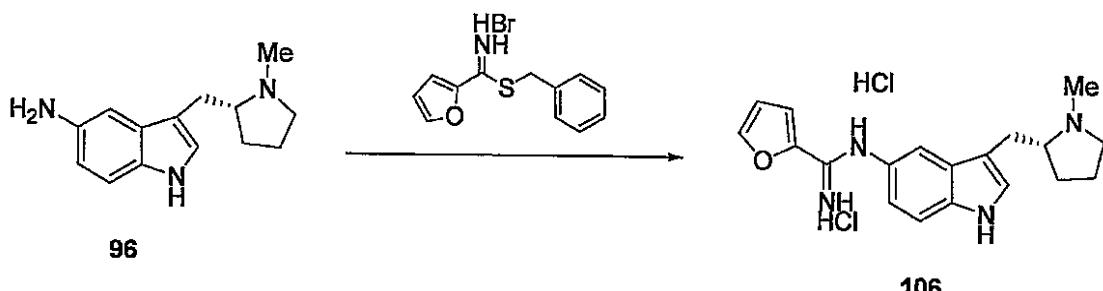
(S)-N-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(105):97、実施例26の合成と同様に、105をエタノール中のチオフェン-2-カルボイミドチオ酸メチルヨウ化水素酸塩で処理すると、精製後、最終生成物がオレンジ色の固体(62mg、77%)として得られた。¹H NMR (HCl 塩) (DMSO-d6) (11.45 (d, J=19.8Hz, 1H)、10.89 (m, 1H)、9.69 (bs, 1H)、8.63 (bs, 1H)、8.19 ~ 8.17 (d, J=4.2Hz, 2H)、7.72 ~ 7.69 (m, 1H)、7.56 ~ 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.48 ~ 7.47 (d, J=1.5Hz, 1H)、7.41 ~ 7.38 (t, J=4.5Hz, 1H)、7.17 ~ 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H)、3.58 (m, 2H)、3.43 ~ 3.37 (m, 1H)、3.17 (s, 1H)、3.11 ~ 2.99 (m, 2H)、2.81 ~ 2.80 (d, J=4.8Hz, 3H)、2.10 ~ 1.70 (m, 5H)、1.28 ~ 1.23 (m, 3H)、0.90 ~ 0.85 (m, 2H)。ESI-MS: MH⁺=339 (100)。

[0 3 0 6]

(実施例29)

(R)-N-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシイミドアミド(106)の調製

【化 5 4】



【 0 3 0 7 】

(R)-3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-アミン)(96):実験の詳細については実施例26を参照されたい。

[0 3 0 8]

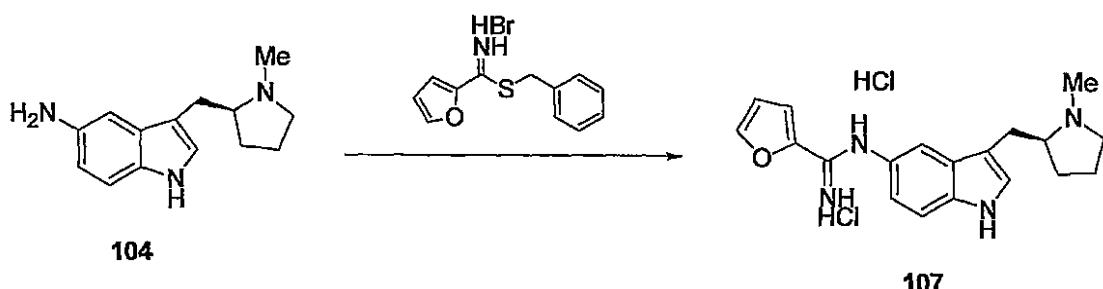
(R)-N-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(106):化合物97、実施例26と同様に、フラン-2-カルボイミドチオ酸ベンジル臭化水素酸塩を使用して標題化合物106を生成した。(茶色の固体、86mg、収率51.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.68 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.31 ~ 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.11 (s, 1H)、7.07 ~ 7.06 (d, J=2.7Hz, 1H)、6.74 ~ 6.71 (d, J=6.9Hz, 1H)、6.65 (s, 1H)、3.18 ~ 3.16 (d, J=4.5Hz, 1H)。

(0 3 0 9)

(寒施例30)

(S)-N-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシイミドアミド 二塩酸塩(107)

【化 5 5】



[0 3 1 0]

(S)-3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-アミン)(104):実験の詳細については実施例28を参照されたい。

【0311】

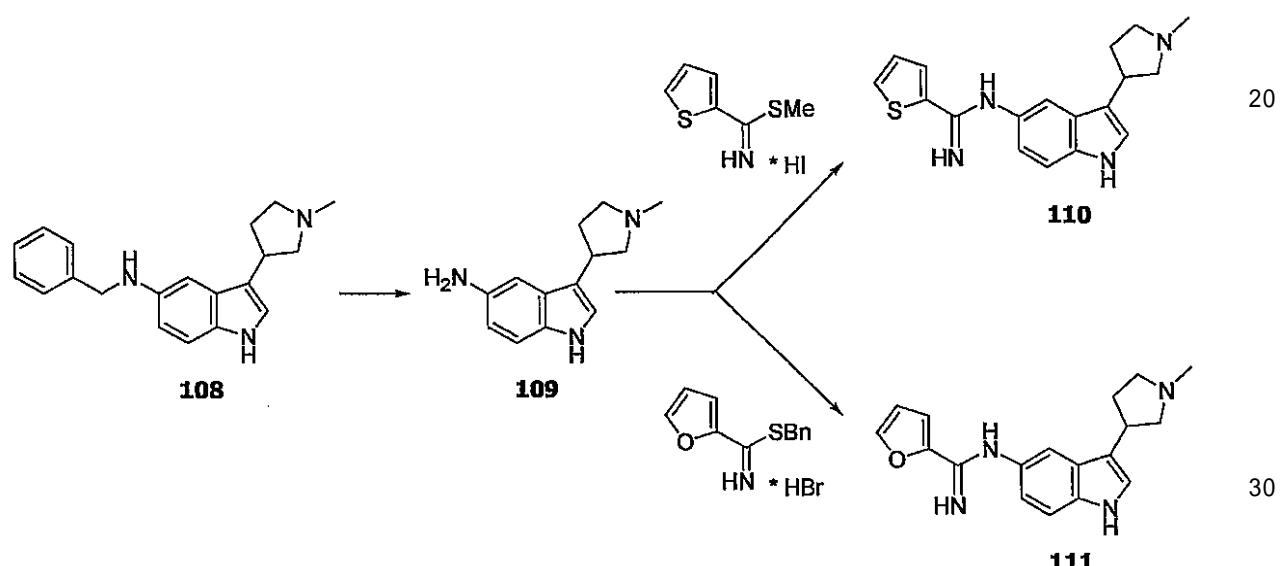
(S)-N-(3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(107):化合物105、実施例28と同様に、フラン-2-カルボイミドチオ酸ベンジル臭化水素酸塩を使用して標題化合物107を淡オレンジ色の固体(63mg、25%)として生成した。^{1H NMR} ($\text{D}_2\text{O}-\text{HCl}$ 塩) ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) : 11.60 (s, 1H)、11.41~11.40 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H)、11.09 (bs, 1H)、9.71 (bs, 1H)、8.66 (bs, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.99~7.97 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.55~7.52 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H)、7.48~7.47 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)、7.13~7.10 (dd, $J=1.8, 9\text{Hz}$, 1H)、6.94~6.92 (dd, $J=1.2, 3.6\text{Hz}$, 1H)、3.74 (m, 3H)、3.61~3.54 (m, 3H)、3.17 (s, 1H)、3.43~3.37 (dd, $J=4.8, 13.8\text{Hz}$, 1H)、3.17 (s, 2H)、3.12~2.98 (m, 2H)、2.80~2.79 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H)、2.10~1.70 (m, 5H)、1.28~1.23 (m, 3H)、0.90~0.85 (m, 2H)。¹⁰

【0312】

(実施例31)

N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(110)およびN-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(111)

【化56】



【0313】

a)N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン(108):Macor、J. Eら、J. Med. Chem.、37、2509-2512、(1994)。

【0314】

(b)N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン(110):N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン108(500mg、1.637mmol)を乾燥アルゴンパージしたフラスコ中の無水エタノール(10mL)に溶解させた。水酸化パラジウム、炭素上20重量%、湿潤(560mg、0.796mmol)を素早く加え、真空ポンプで大気をフラスコから排出し、バルーンからの水素で置き換える。大気をフラスコから排出し、水素でさらに2回置き換え、混合物を水素雰囲気下、室温で攪拌する。48時間後、(メタノール中2Mの NH_3 10%/ジクロロメタン90%)の溶媒系中の薄層クロマトグラフィーは、109、3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミンへの約80~85%の変換を示す。混合物をセライトのパッドを通して濾過して不溶物を除去し、パッドを無水エタノール(10mL)で洗浄し、溶媒を蒸発させ、真空ポンプで化合物を短時間乾燥する。粗製アミンを無水エタノール(20mL)に溶解させ、バッヂを2つに分ける。109のエタノール溶液(10mL)の半分を、磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした小フラスコに入れる。チオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(350mg、1.227mmol)をフラスコに加え、反応をAr下、周囲温度で96時間攪拌し、その時⁴⁰

点で溶媒を蒸発させ、残渣をH₂Oと酢酸エチルとの間に分配し、1Mの水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを9に調整した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を集めた。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%からメタノール中2MのNH₃15%/ジクロロメタン85%)で精製すると、淡黄色の固体110(96mg、収率36.2%)が得られた; ¹H NMR (DMSO-d6) : 10.59 (br s, 1H)、7.71 (d, 1H, J=3.2)、7.59 (d, 1H, J=5.1)、7.27 (d, 1H, J=8.5)、7.14 ~ 7.05 (2 × m, 2H)、7.02 (s, 1H)、6.64 (dd, 1H, J=8.3, 1.5)、6.27 (br s, 2H)、3.56 ~ 3.45 (m, 1H)、2.93 (t, 1H, J=8.4)、2.72 ~ 2.65 (m, 1H)、2.58 ~ 2.50 (m, 2H)、2.31 (s, 3H)、2.28 ~ 2.15 (m, 1H)、1.98 ~ 1.86 (m, 1H); MS (ESI+): 325 (M+1, 100%)。ESI-HRMS C₁₈H₂₁N₄Sの計算値 (MH⁺): 325.1488、実測値: 325.1481。

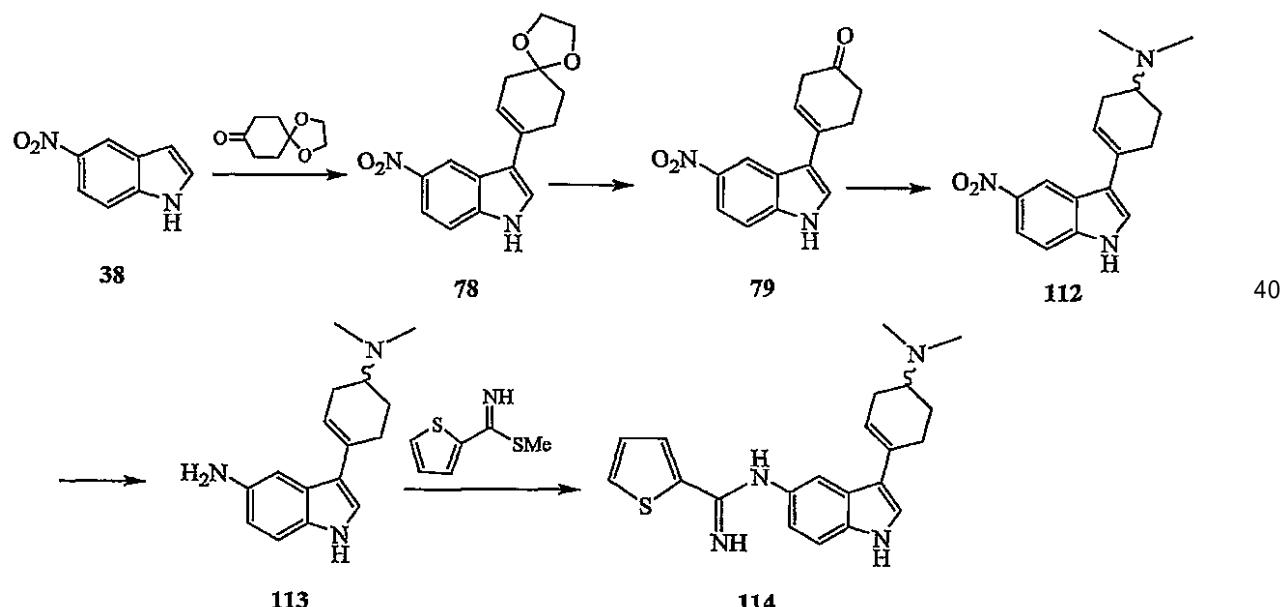
【0315】

c)N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミド(111):109のエタノール溶液(10mL、上記参照)の残りの半分を磁気搅拌棒を備えたアルゴンパージした小フラスコに入れる。フラン-2-カルボイミドチオ酸ベンジル臭化水素酸塩(366mg、1.227mmol)をフラスコに加え、反応をAr下、周囲温度で24時間搅拌し、その時点では溶媒を蒸発させ、残渣をH₂Oと酢酸エチルとの間に分配し、1Mの水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを9に調整した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を集めた。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%からメタノール中2MのNH₃20%/ジクロロメタン80%)で精製すると、淡黄色のフォーム111(170mg、収率67.4%)が得られた; ¹H NMR (DMSO-d6) : 10.61 (br s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.27 (d, 1H, J=8.5)、7.17 ~ 7.04 (2 × m, 3H)、6.68 (d, 1H, J=8.2)、6.62 (s, 1H)、6.40 (br s, 1H)、3.55 ~ 3.44 (m, 1H)、2.94 (t, 1H, J=8.3)、2.74 ~ 2.66 (m, 1H)、2.59 ~ 2.50 (m, 2H)、2.31 (s, 3H)、2.28 ~ 2.16 (m, 1H)、1.97 ~ 1.86 (m, 1H); MS (ESI+): 309 (M+1, 100%)。ESI-HRMS C₁₈H₂₁N₄Oの計算値 (MH⁺): 309.1717、実測値: 309.1709。

【0316】

(実施例32)
N-(3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキス-1-エニル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミド(114):

【化57】



【0317】

5-ニトロ-3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-エン-8-イル)-1H-インドール(78):5-ニト

10

20

30

40

50

ロインドール(38)(3.0g、18.501mmol)の乾燥メタノール(50mL)溶液をKOH(5.6g)で室温において処理した。10分間攪拌後、1,4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール(7.22g、46.253mmol)を加え、得られた溶液を36時間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物を水(50mL)で希釈し、沈殿した固体を濾去し、水(2×10mL)で洗浄した。沈殿を真空乾燥すると、化合物78(4.7g、85%)が固体として得られた。スペクトルデータについては実施例23を参照されたい。

【0318】

4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エノン(79):化合物78(4.7g、15.650mmol)のアセトン(50mL)溶液を10%のHCl水溶液(50mL)で室温において処理し、終夜(14時間)攪拌した。アセトンを蒸発させ、10%のNH₄OH水溶液(100mL)を使用して粗生成物を塩基性化した。沈殿を濾去し、10%のNH₄OH溶液(2×10mL)および水(2×10mL)で洗浄した。生成物を真空乾燥すると、化合物79(4.0g、定量的)が固体として得られた。スペクトルデータについては、実施例23を参照されたい。
10

【0319】

N,N-ジメチル-4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エンアミン(112):化合物79(1.0g、3.902mmol)の乾燥1,2-ジクロロエタン(10mL)溶液をN,N-ジメチルアミン塩酸塩(0.31g、3.902mmol)、AcOH(0.22mL、3.902mmol)、NaBH(OAc)₃(1.24g、5.853mmol)で室温において処理し、得られた混合物を終夜(14時間)攪拌した。反応を1NのNaOH(30mL)で希釈し、生成物を酢酸エチル(2×50mL)中に抽出した。合わせて酢酸エチル層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:9)で精製すると、化合物112(0.73g、66%)が茶色の固体として得られた。融点234～236；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.43～1.57 (m, 1H)、1.98～2.06 (m, 1H)、2.12～2.23 (m, 7H)、2.39～2.62 (m, 4H)、6.15 (t, 1H, J=1.5Hz)、7.54 (d, 1H, J=9.0Hz)、7.62 (s, 1H)、8.00 (dd, 1H, J=2.1, 9.0Hz)、8.67 (d, 1H, J=2.1Hz)、11.82 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：286 (MH⁺, 100)。
20

【0320】

3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキス-1-エニル)-1H-インドール-5-アミン(113):化合物112(0.21g、0.735mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をラネーニッケル(0.05g)、次いでヒドラジン水和物(0.22mL、7.359mmol)で室温において処理した。反応を予備加熱した油浴に入れ、5分間還流させた。反応を室温にし、セライト床を通して濾過し、メタノール(2×10mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:9)で精製すると、化合物113(0.185g、定量的)がフォームとして得られた。融点63～65；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.40～1.52 (m, 1H)、1.97～2.02 (m, 1H)、2.08～2.57 (m, 11H)、4.47 (s, 2H)、5.99 (brs, 1H)、6.47 (dd, 1H, J=1.8, 8.4Hz)、6.99 (d, 1H, J=0.9Hz)、7.04 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.13 (d, 1H, J=2.4Hz)、10.55 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：256 (MH⁺, 100)、211 (41)。
30

【0321】

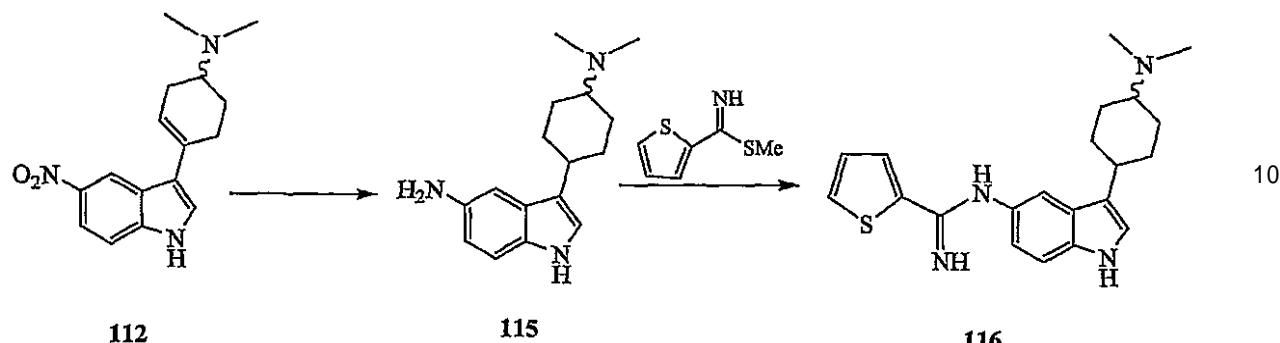
N-(3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキス-1-エニル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(114):化合物113(0.18g、0.704mmol)の乾燥エタノール(10mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.4g、1.409mmol)で室温において処理し、24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(20mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(2×25mL)中に抽出した。合わせてCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:9)で精製すると、化合物114(0.24g、90%)が固体として得られた。融点113～115；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.42～1.53 (m, 1H)、1.97～2.02 (m, 1H)、2.08～2.22 (m, 8H)、2.31～2.60 (m, 3H)、6.03 (s, 1H)、6.21 (brs, 2H)、6.65 (dd, 1H, J=1.2, 8.4Hz)、7.09 (t, 1H, J=4.2Hz)、7.20 (s, 1H)、7.28～7.31 (m, 2H)、7.58 (d, 1H, J=4.5Hz)、7.71 (d, 1H, J=2.7Hz)、10.88 (s, 1H)；ESI-MS m/z (%)：365 (MH⁺, 39)、320 (38)、183 (76)、160 (100)；ESI-HRMS C₂₁H₂₅N₄Sの計算値(MH⁺)、計算値：365.1813；実測値：365.1794。
40
50

【0322】

(実施例33)

N-(3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシリル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(116):

【化58】



【0323】

N,N-ジメチル-4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エンアミン(112):完全な実験の詳細およびスペクトルデータについては、実施例32を参照されたい。

【0324】

N-(3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシリル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミド(116):化合物112(0.43g, 1.506mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液を10%のPd-C(0.04g)で処理し、水素ガスで室温においてバージした。反応を同じ温度、水素雰囲気下(バルーン圧)で終夜(14時間)攪拌した。反応をセライト床を通して濾過し、乾燥エタノール(2×5mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をチオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.85g, 3.013mmol)で室温において処理し、24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製の物質を飽和NaHCO₃溶液(20mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(2×25mL)中に抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂S₀₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂, 1:9)で精製すると、化合物116(0.4g, 72%、2つのステップで)が黄色の固体として得られた。融点104~106; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.39~1.60 (m, 3H), 1.66~1.72 (m, 1H), 1.82~1.94 (m, 3H), 2.05~2.08 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64~2.71 (m, 1H), 2.91~2.96 (m, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.64 (dd, 1H, J=1.5, 8.4Hz), 6.99~7.05 (m, 2H), 7.10 (t, 1H, J=4.2Hz), 7.27 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.60 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.71 (d, 1H, J=3.3Hz), 10.57 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 367 (MH⁺, 31)、322 (18)、184 (100); ESI-HRMS C₂₁H₂₇N₄Sの計算値 (MH⁺)、計算値: 367.1965; 実測値: 367.1950。

20

30

30

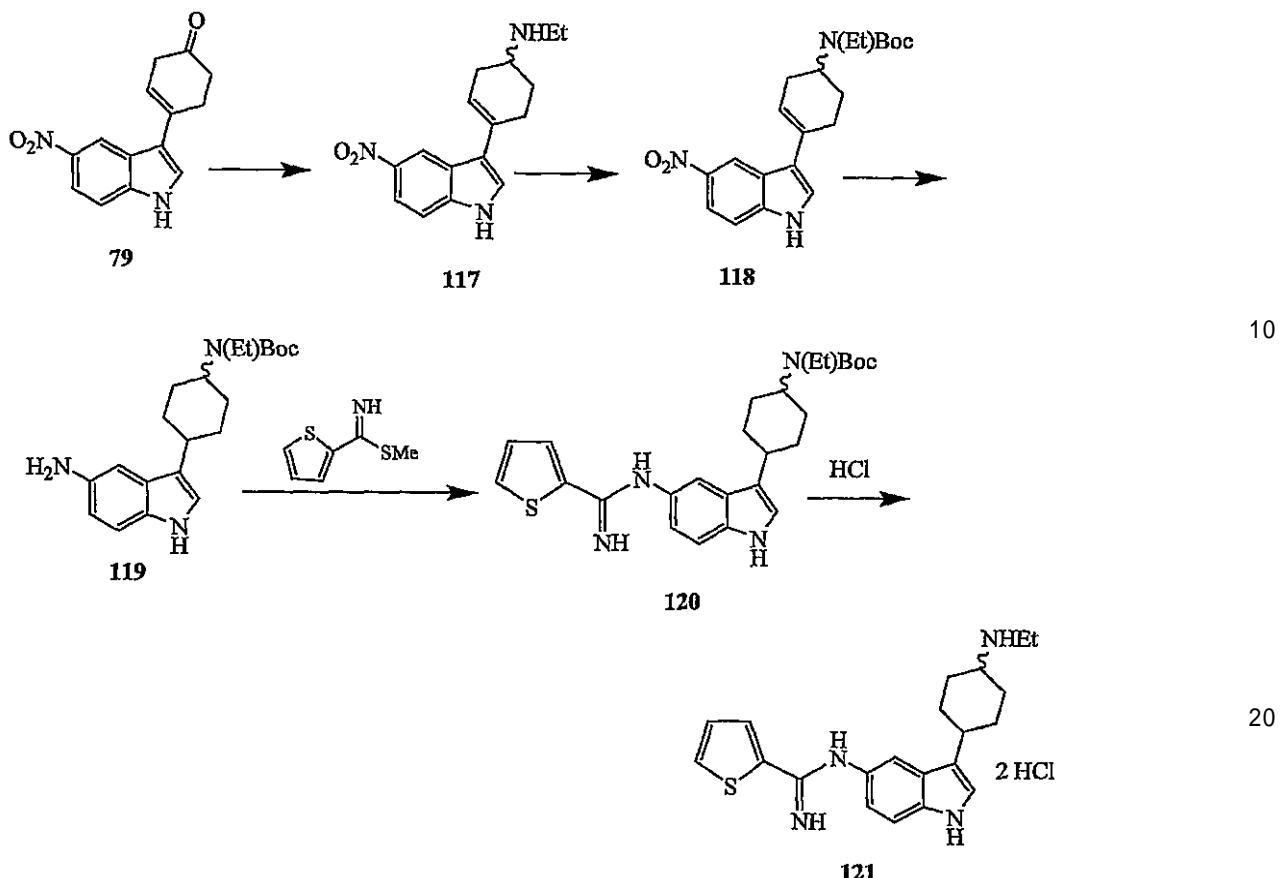
【0325】

(実施例34)

N-(3-(4-(エチルアミノ)シクロヘキシリル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(121)

40

【化59】



【0326】

4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エノン(79):完全な実験の詳細およびスペクトルデータについては、実施例23を参照されたい。

【0327】

N-エチル-4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エンアミン(117):化合物79(1.0g、3.902mmol)の乾燥1,2-ジクロロエタン(10mL)溶液をエチルアミン塩酸塩(0.31g、3.902mmol)、氷酢酸(0.22mL、3.902mmol)およびNaBH(OAc)₃(1.24g、5.853mmol)で室温において処理し、得られた混合物を終夜(14時間)攪拌した。反応を1NのNaOH(30mL)で希釈し、生成物を酢酸エチル(2×50mL)中に抽出した。合わせて酢酸エチル層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:9)で精製すると、化合物117(1.08g、97%)が暗黄色の固体として得られた。融点177~179; ¹H NMR(DMSO-d₆): 1.03(t, 3H, J=6.9Hz)、1.39~1.52(m, 2H)、1.94~2.00(m, 2H)、2.40~2.80(m, 3H)、3.16(s, 2H)、4.07(br s, 1H)、6.13(s, 1H)、7.54(d, 1H, J=9.0Hz)、7.62(s, 1H)、8.00(dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz)、8.67(d, 1H, J=2.4Hz)、11.83(brs, 1H); ESI-MS m/z (%): 286(MH⁺, 100)。

【0328】

tert-ブチルエチル(4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキス-3-エニル)カルバメート(118):化合物117(1.05g、3.679mmol)の乾燥1,4-ジオキサン(20mL)溶液をEt₃N(1.02mL、7.359mmol)、次いで(Boc)₂O(0.84g、3.863mmol)で室温において処理し、得られた溶液を終夜(14時間)攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:1)で精製すると、化合物118(1.1g、78%)が黄色の固体として得られた。融点217~219; ¹H NMR(DMSO-d₆): 1.09(t, 3H, J=6.9Hz)、1.42(s, 9H)、1.83~1.96(m, 2H)、2.27~2.43(m, 2H)、2.56~2.62(m, 2H)、3.14~3.18(m, 2H)、4.05(brs, 1H)、6.16(s, 1H)、7.55(d, 1H, J=9.0Hz)、7.64(s, 1H)、8.01(dd, 1H, J=2.1, 8.7Hz)、8.67(d, 1H, J=2.1Hz)、11.85(s, 1H); ESI-MS m/z (%): 408(M+Na, 95)、386(MH⁺, 9)、330(73)、286(100)。

【0329】

tert-ブチル4-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシリ(エチル)カルバメート(119):化合物118(0.55g、1.427mmol)のメタノール中2MのNH₃(10mL)溶液をPd-C(0.05g)で処理し、水素ガスでフラッシュした。反応を室温で終夜(16時間)水素雰囲気下(バルーン圧)において搅拌した。メタノール洗液(2×10mL)を使用し、セライト床を通して溶液を濾過した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、2.5:97.5)で精製すると、化合物119(0.43g、84%)がジアステレオマー比2:3の固体として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.99, 1.07 (2t, 3H, J=7.2, 6.6Hz)、1.37~1.51 (m, 11H)、1.63~1.78 (m, 4H)、2.01~2.18 (m, 2H)、2.98~3.04 (m, 1H)、3.11~3.17 (m, 2H)、3.68~3.80 (m, 1H)、4.52 (brs, 2H)、6.44~6.47 (m, 1H)、6.66~6.70 (m, 1H)、6.86~6.88, 6.99~7.06 (2m, 2H)、10.23, 10.27 (2s, 1H); ESI-MS m/z (%): 380 (M+Na, 6)、358 (MH⁺, 5)、302 (100)、258 (54); ESI-HRMS C₂₁H₃₂N₃O₂の計算値 (MH⁺)、計算値: 358.2507; 実測値: 358.2489。

【0330】

tert-ブチルエチル(4-(5-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシリ)カルバメート(120):化合物119(0.4g、1.119mmol)の乾燥エタノール(20mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.63g、2.239mmol)で室温において処理し、24時間搅拌した。溶媒を蒸発させ、飽和NaHCO₃溶液(20mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(2×25mL)中に抽出した。CH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗製の物質をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物120(0.4g、60%)がシス-トランスジアステレオマー比2:3の黄色の固体として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.98~1.08 (m, 3H)、1.38~1.56 (m, 11H)、1.68~1.85 (m, 4H)、2.05~2.18 (m, 2H)、3.02~3.17 (m, 3H)、3.70~3.76 (m, 1H)、6.31 (brs, 2H)、6.62~6.67 (m, 1H)、6.96~7.01 (m, 1H)、7.09~7.11 (m, 1H)、7.22~7.30 (m, 2H)、7.60 (d, 1H, J=5.1Hz)、7.70~7.72 (m, 1H)、10.59、10.62 (2s, 1H); ESI-MS m/z (%): 467 (MH⁺, 100)。

【0331】

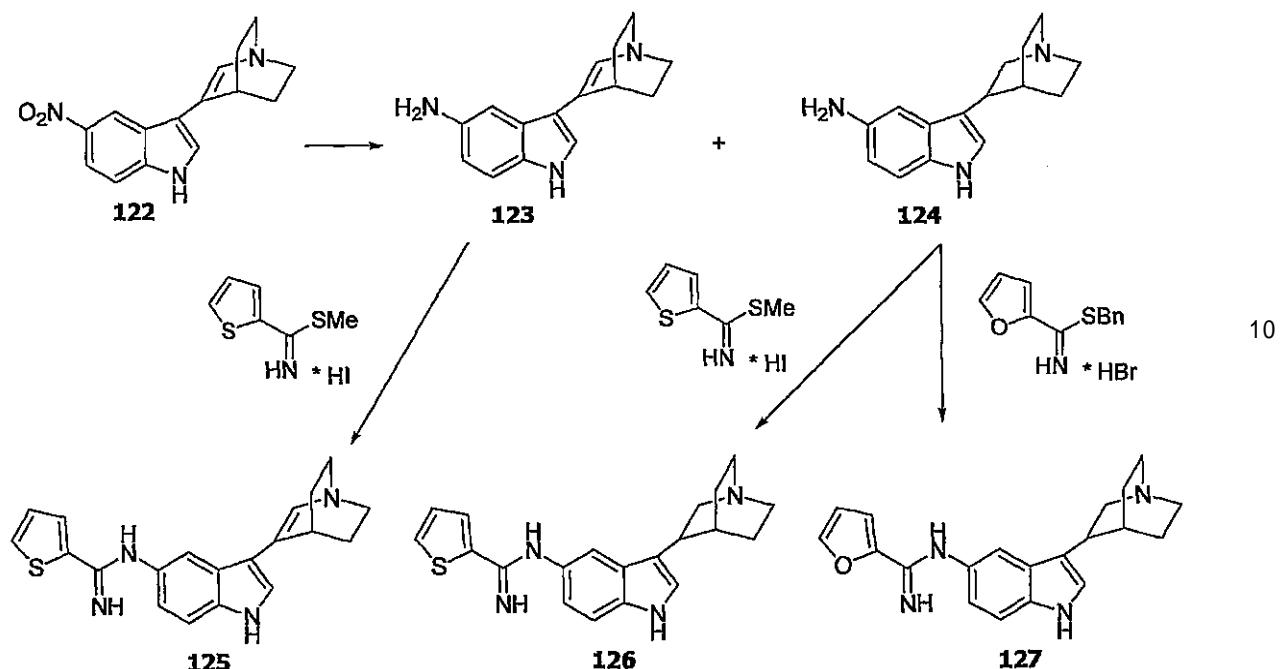
N-(3-(4-(エチルアミノ)シクロヘキシリ)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(121):化合物120(0.26g、0.557mmol)を1NのHCl水溶液で室温において処理し、得られた溶液を2時間還流させた。反応を室温にし、濾過し、水(5mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物121(0.23g、94%)がジアステレオマー比2:3の固体として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.22~1.29 (m, 3H)、1.53~1.62 (m, 2H)、1.80~2.16 (m, 6H)、2.74~3.23 (m, 4H)、7.08 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.24~7.52 (m, 3H)、7.68~7.72 (m, 1H)、8.14~8.18 (m, 2H)、8.59 (s, 1H)、8.97~9.09 (m, 2H)、9.64 (s, 1H)、11.20, 11.27 (2s, 1H)、11.42 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 367 (遊離塩基のMH⁺, 18)、322 (100)、184 (19)、119 (39); ESI-HRMS C₂₁H₂₇N₄Sの計算値 (MH⁺、遊離塩基)、計算値: 367.1959; 実測値: 367.1950。

【0332】

(実施例35)

N-(3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(125)、N-(3-(キヌクリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(126)およびN-(3-(キヌクリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(127):

【化60】



【0333】

20

(a) 3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン 1(122): Schiemannら、米国特許出願US2004/012935A1

(b) N-(3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミド(125)およびN-(3-(キヌクリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(126): 3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン(化合物122、250mg、0.928mmol)を乾燥アルゴンパージしたフラスコ中の無水メタノール(10mL)に溶解させた。パラジウム、活性炭素上

10重量%(49.2mg、0.0463mmol)を素早く加え、大気をフラスコから真空ポンプで排出し、バルーンからの水素で置き換える。大気をフラスコから排出し、水素でさらに2回置き換え、混合物を水素雰囲気下、室温で攪拌する。17時間後、(メタノール中2MのNH₃20% / ジクロロメタン80%)の溶媒系の薄層クロマトグラフィーは出発物質122の完全な消費および2つの新たな生成物、化合物2,3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン(123)と3,3-(キヌクリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン(124)との混合物(TLCで60/40の比)を示す。混合物をセライトのパッドを通して濾過して不溶物を除去し、パッドを無水メタノール(10mL)で洗浄し、2つのアミンの溶液を2つに分ける。123および124のメタノール溶液の半分を磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした小フラスコに入れる。

チオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(172mg、0.603mmol)をフラスコに加え、反応をアルゴン下、周囲温度で24時間攪拌し、その時点で溶媒を蒸発させ、残渣をH₂Oと酢酸エチルとの間に分配し、1Mの水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを9に調整した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を集めた。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層をブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃10% / ジクロロメタン90%からメタノール中2MのNH₃20% / ジクロロメタン80%)で精製すると、2つの生成物が得られた; 淡黄色の固体125(50mg、収率31.0%); ¹H NMR (DMSO) : 11.37 (br s, 1H)、7.75 (d, 1H, J=2.7)、7.72 (d, 1H, J=2.5)、7.65 (d, 1H, J=3.8)、7.40 (d, 1H, J=8.5)、7.19 (m, 1H)、7.15 ~ 7.12 (m, 1H)、6.84 (s, 1H)、6.79 ~ 6.76 (m, 1H)、6.50 (br s, 2H)、2.97 ~ 2.81 (m, 3H)、1.99 ~ 1.86 (m, 2H)、1.73 ~ 1.60 (m, 2H); MS (ESI+): 349 (M+1, 40%)。ESI-HRMS C₂₀H₂₁N₄Sの計算値 (MH⁺): 349.1495、実測値: 349.1481 および淡黄色の固体126(65mg、収率40.1%); ¹H NMR (DMSO) : 10.72 (br s, 1H)、7.71 (d, 1H, J=3.4)、7.59 (d, 1H, J=5.2)、7.30 ~ 7.25 (2 × m, 2H)、7.09 (dd, 1H, J=5.2

30

40

50

, 3.8)、6.92 (s, 1H)、6.65 (dd, 1H, J=8.3, 1.5)、6.20 (br s, 2H)、3.32~3.19 (m, 2H)、3.05~2.99 (m, 2H)、2.95~2.90 (m, 2H)、2.84~2.72 (m, 1H)、1.98~1.79 (2×m, 2H)、1.72~1.57 (m, 2H)、1.37~1.26 (m, 1H); MS (ESI+): 351 (M+1, 10%)、176 (M++ 二重電荷, 100%)。ESI-HRMS C₂₀H₂₃N₄Sの計算値 (MH⁺): 351.1651、実測値: 351.1637。

【0334】

N-(3-(キヌクリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)フラン-2-カルボキシミドアミド(127):

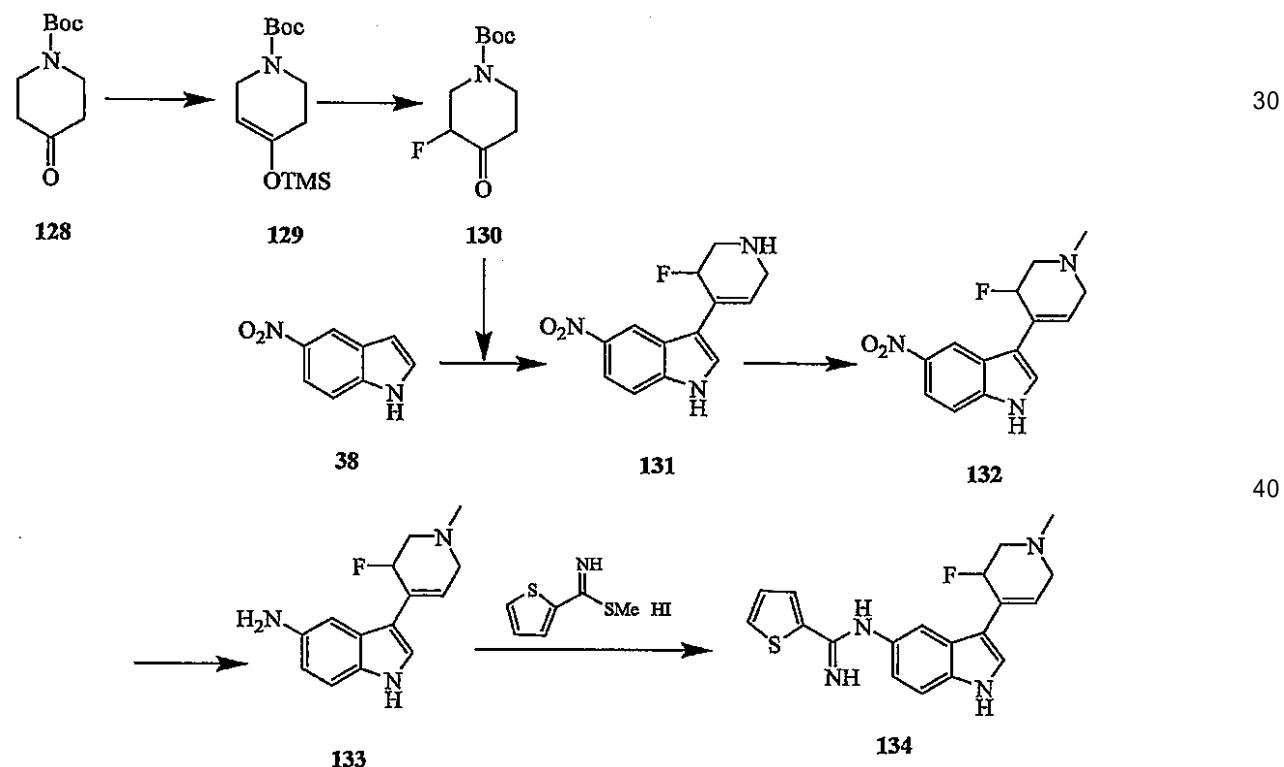
メタノール中の123および124(10mL, 0.465mmol)を含有する溶液(上記参照)を磁気攪拌棒を備えたアルゴンバージした小フラスコに入れる。フラン-2-カルボイミドチオ酸ベンジル臭化水素酸塩(207mg, 0.696mmol)をフラスコに加え、反応をアルゴン下、周囲温度で48時間攪拌し、その時点で溶媒を蒸発させ、残渣をH₂Oと酢酸エチルとの間に分配し、1Mの水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを9に調整した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を集めめた。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層をブライインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃10%/ジクロロメタン90%からメタノール中2MのNH₃30%/ジクロロメタン70%)で2回精製すると、ベージュ色の固体127(51mg、収率32.9%)が得られた; ¹H NMR (DMSO) : 10.76 (br s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.31~7.28 (2×m, 2H)、7.09 (br s, 1H)、6.99 (s, 1H)、6.70 (d, 1H)、6.61 (s, 1H)、3.47~3.27 (m, 2H)、3.09~2.95 (2×m, 4H)、2.85~2.79 (m, 1H)、1.97~1.81 (2×m, 2H)、1.78~1.58 (2×m, 2H)、1.44~1.33 (m, 1H); MS (ESI+): 335 (M+1, 20%)、168 (M++ 二重電荷, 100%)。ESI-HRMS C₂₀H₂₃N₄Oの計算値 (MH⁺): 335.1866、実測値: 335.1882。

【0335】

(実施例36)

N-(3-(3-フルオロ-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(134)

【化61】



【0336】

tert-ブチル4-(トリメチルシリルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(129): 化合物128(6.0g, 30.112mmol)の乾燥DMF(12mL)溶液を塩化トリメチルシリル(4.5

8mL、36.135mmol)、Et₃N(10.07mL、72.271mmol)で室温において処理し(注意:気泡が発生する)、得られた溶液を80℃で16時間攪拌した。反応を室温にし、ヘキサン(100mL)で希釈した。ヘキサン層を冷飽和NaHCO₃溶液(3×20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン、1:9)で精製すると、化合物129(4.53g、55%)が大量の回収された出発物質(2.6g)を含む液体として得られた。¹H NMRは文献(J.Med. Chem. 1999、42、2087-2104)に匹敵する。

【0337】

tert-ブチル3-フルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(130):化合物129(4.5g、16.578mmol)の乾燥アセトニトリル(175mL)溶液をSelectfluor(商標)(6.46g、18.236mmol)で室温において処理し、得られた溶液を75分間、同じ温度で攪拌した。反応を酢酸エチル(500mL)で希釈し、不飽和ブライン(300mL、水:飽和ブライン1:1)、飽和ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル中メタノール5%)で精製すると、化合物130(3.18g、88%)がシロップとして得られた。¹H NMR(CDCl₃) : 1.50 (s, 9H)、2.46~2.64 (m, 2H)、3.20~3.37 (m, 2H)、4.13~4.20 (m, 1H)、4.44~4.48 (m, 1H)、4.72~4.77、4.88~4.93 (2m, 1H)。文献(J.Med. Chem. 1999、42、2087-2104)に匹敵する¹H NMR。

【0338】

3-(3-フルオロ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(131):5-ニトロインドール(38)(1.0g、6.167mmol)の氷酢酸(10mL)溶液を90℃において氷酢酸(5mL)中の化合物130(1.33g、6.167mmol)、氷酢酸(5mL)中の1MのH₃PO₄で処理し、得られた溶液を同じ温度で16時間攪拌した。反応を室温にし、15%の冷アンモニア水溶液(100mL)に注ぎ、生成物を酢酸エチル(2×50mL)中に抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:99から5:95)で精製すると、化合物131(0.75g、47%)が黄色の固体として得られた。融点205~207℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) 2.35 (brs, 1H)、2.86~3.06 (m, 1H)、3.19~3.26 (m, 1H)、3.35~3.58 (m, 2H)、5.28 (d, 1H, J=49.5Hz)、6.53~6.56 (m, 1H)、7.58 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.74 (s, 1H)、8.02 (dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz)、8.68 (d, 1H, J=2.4Hz)、11.94 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 262 (MH⁺, 100)、233 (50)。

【0339】

3-(3-フルオロ-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(132):化合物131(0.2g、0.765mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をホルムアルデヒド(0.07mL、0.918mmol、水中37%)、AcOH(0.1mL、1.913mmol)およびNaBH₃CN(0.057g、0.918mmol)で0℃において処理した。得られた混合物を室温にし、3時間攪拌した。反応を1NのNaOH(25mL)で塩基性にし、生成物を酢酸エチル(2×25mL)中に抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、1:99から1:9)で精製すると、化合物132(0.2g、95%)が黄色の固体として得られた。融点94~96℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) 2.32 (s, 3H)、2.48~2.63 (m, 1H)、2.78~2.87 (m, 1H)、3.03~3.12 (m, 1H)、3.38~3.48 (m, 1H)、5.45 (d, 1H, J=48.9Hz)、6.48~6.50 (m, 1H)、7.58 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.75 (s, 1H)、8.03 (dd, 1H, J=2.1, 9.0Hz)、8.68 (d, 1H, J=2.1Hz)、11.96 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 276 (MH⁺, 100)。

【0340】

3-(3-フルオロ-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-アミン(133):化合物132(0.175g、0.635mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をヒドラジン水和物(0.198mL、6.357mmol)、次いでラネーニッケル(約0.05g)で室温において処理した。反応を予備加熱した油浴に入れ、2分間還流させた。反応を室温にし、セライト床で濾過し、メタノール(3×10mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物133(0.07g、45%)が固体として得られた。融点176~178℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) 2.30 (s, 3H)、2.

10

20

30

40

50

4.0 ~ 2.56 (m, 1H)、2.73 ~ 2.83 (m, 1H)、2.99 ~ 3.08 (m, 1H)、3.30 ~ 3.42 (m, 1H)、4.51 (s, 2H)、5.37 (d, 1H, J=48.9Hz)、6.22 ~ 6.26 (m, 1H)、6.51 (dd, 1H, J=1.8, 8.5Hz)、6.97 (d, 1H, J=1.8Hz)、7.08 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.27 (t, 1H, J=1.8Hz)、10.72 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 246 (MH⁺, 12)、203 (100)。

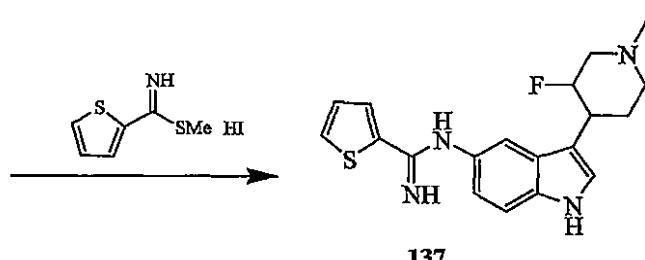
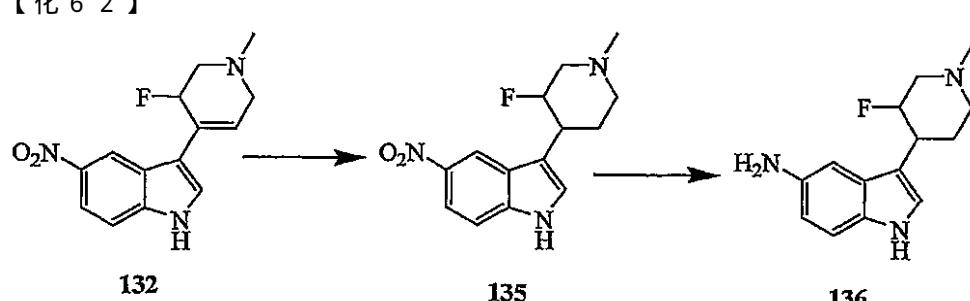
【0341】

N-(3-(3-フルオロ-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(134): 化合物133(0.062g, 0.252mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.144g, 0.505mmol)で室温において処理し、20時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(20mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(2 × 20mL)中に抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、0:100から1:9)で精製すると、化合物134(0.052g, 58%)が固体として得られた。融点127 ~ 129 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.29 (s, 3H)、2.42 ~ 2.57 (m, 1H)、2.72 ~ 2.81 (m, 1H)、3.00 ~ 3.09 (m, 1H)、3.32 ~ 3.42 (m, 1H)、5.41 (d, 1H, J=49.2Hz)、6.30 ~ 6.40 (m, 3H)、6.69 (dd, 1H, J=1.2, 8.4Hz)、7.10 (t, 1H, J=3.9Hz)、7.22 (s, 1H)、7.34 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.42 (s, 1H)、7.60 (d, 1H, J=4.8Hz)、7.73 (d, 1H, J=2.7Hz)、11.05 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 355 (MH⁺, 100)、335 (21)、312 (33); ESI-HRMS C₁₉H₂₀FN₄Sの計算値 (MH⁺)、計算値: 355.1391; 実測値: 355.1387。

【0342】

(実施例37)
N-(3-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(137)

【化62】



【0343】

3-(3-フルオロ-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(132): 完全な実験の詳細については、実施例36を参照されたい。

【0344】

3-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(135): 化合物132(0.22g, 0.799mmol)のTFA(5mL)溶液をトリエチルシラン(0.22mL, 1.438mmol)で室温において処理し、4時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃溶液(50mL)を含有するビーカーに注意深く移し、生成物を酢酸エチル(2 × 20mL)中に抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、2.5:97.5)で精製すると、トランスジアステレオ異性体

10

20

30

40

50

(鏡像異性体の混合物) 化合物135(0.102g、46%)が固体として得られた。融点105~107 ;
 ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.80~1.96 (m, 2H)、2.02~2.15 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)、2.78~2.81 (m, 1H)、2.98~3.09 (m, 1H)、3.16~3.21 (m, 1H)、4.62 (dd, 1H, $J=48.6, 4.8, 9.9, 9.9\text{Hz}$)、7.50~7.54 (m, 2H)、7.98 (dd, 1H, $J=2.1, 9.0\text{Hz}$)、8.54 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$)、11.71 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 278 (M^+ , 100)。

[0 3 4 5]

3-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-アミン(136):化合物136(0.09g、0.324mmol)の乾燥メタノール(3mL)溶液をヒドラジン水和物(0.1mL、3.245mmol)、次いでラネーニッケル(約0.05g)で室温において処理した。反応を予備加熱した油浴に入れ、5分間還流させた。反応を室温にし、セライト床を通して濾過し、メタノール(2×10mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物136(0.08g、定量的)が半固体として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.78~1.86 (m, 2H)、1.95~2.07 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、2.69~2.78 (m, 2H)、3.11~3.17 (m, 1H)、4.41 (s, 2H)、4.68 (dd, 1H, J=4.5, 9.9, 9.9, 48.7Hz)、6.45 (dd, 1H, J=2.1, 8.5Hz)、6.71 (d, 1H, J=1.5Hz)、6.93~7.04 (m, 2H)、10.36 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 248 (MH⁺, 100)。

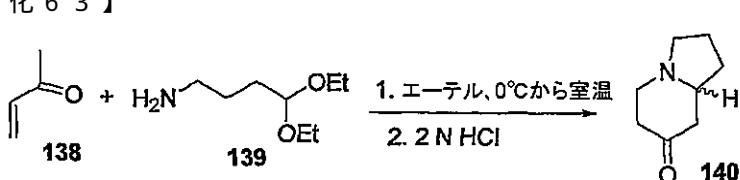
[0 3 4 6]

N-(3-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(137):化合物136(0.07g、0.283mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.16g、0.566mmol)で室温において処理し、終夜(16時間)攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(25mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(2 × 20mL)中に抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物137(0.09g、90%)が固体として得られた。融点115 ~ 117 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.79 ~ 2.09 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.74 ~ 2.90 (m, 2H), 3.13 ~ 3.17 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H, J=4.8, 9.6, 9.6, 48.5Hz), 6.23 (brs, 2H), 6.65 (d, 1H, J=8.1Hz), 6.99 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J=4.2Hz), 7.17 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.59 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.70 (d, 1H, J=3.3Hz), 10.72 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 357 (MH⁺, 100), 179 (52); ESI-MS C₁₉H₂₂FN₄Sの計算値 (MH⁺)、計算値: 357.1547、実測値: 357.1543。

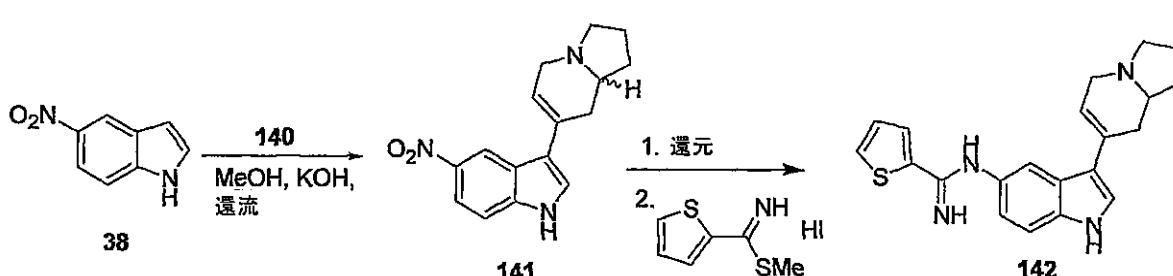
【 0 3 4 7 】

(実施例38)
N-(3-(1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフ

エン-2-力



40



〔 0 3 4 8 〕

50

ヘキサヒドロインドリジン-7(1H)-オノ(140): WO0000487A1、US5,874,427、WO0017198A1に従って調製した。

【0349】

3-(1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)-5-ニトロ-1H-インドール(141):

化合物38(0.4g、2.466mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をKOH(1.12g)で0 において処理し、室温で10分間攪拌した。メタノール(5mL)中の化合物140(0.44g、3.206mmol)を加え、得られた混合物を30時間還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗生成物を水(20mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(2×20mL)中に抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノールから再結晶化させると、化合物V(0.2g、29%)が固体として得られた。融点205~207 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10
1.41~1.52 (m, 1H)、1.70~1.80 (m, 2H)、1.98~2.15 (m, 2H)、2.20~2.40 (m, 2H)、2.61~2.72 (m, 1H)、2.86~2.91 (m, 1H)、3.10~3.15 (m, 1H)、3.66 (dd, 1H, J=4.2, 16.5Hz)、6.20 (s, 1H)、7.55 (d, 1H, J=9.0Hz)、7.67 (s, 1H)、8.01 (dd, 1H, J=1.8, 9.0Hz)、8.69 (d, 1H, J=2.1Hz)、11.87 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %) 284 (M H⁺, 100)。

【0350】

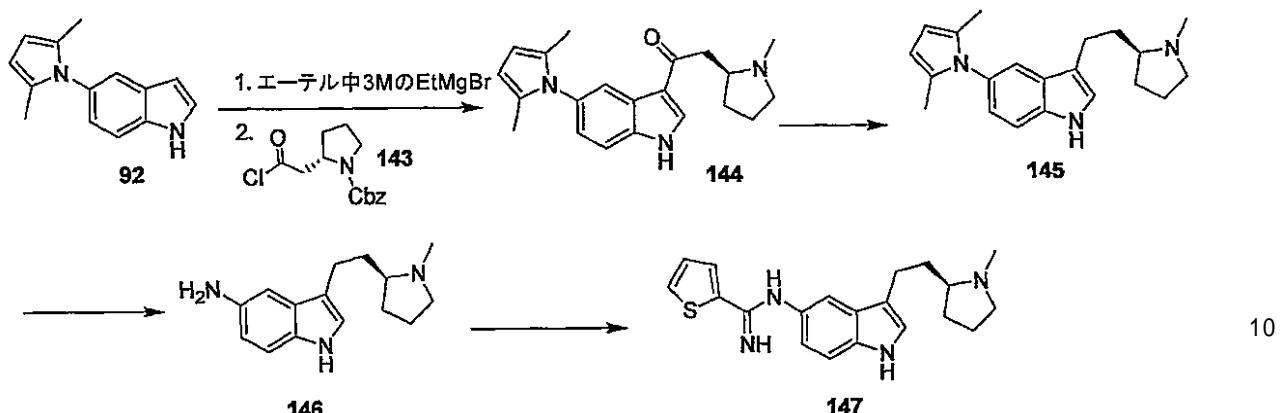
N-(3-(1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(142): 化合物141(0.12g、0.423mmol)の乾燥メタノール(5mL)溶液をラネーニッケル(約0.05g)、ヒドラジン水和物(0.13mL、4.235mmol)で室温において処理した。得られた混合物を2分間、予備加熱した油浴中で還流させた。反応を室温にし、セライト床を通して濾過し、メタノール(2×20mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(MeOH中2MのNH₃:CH₂Cl₂、95:5)で精製すると、3-(1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)-1H-インドール-5-アミン(0.087g、81%)が固体として得られた。融点208~210 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.33~1.48 (m, 1H)、1.67~1.79 (m, 2H)、1.94~2.13 (m, 2H)、2.16~2.26 (m, 2H)、2.58~2.65 (m, 1H)、2.85 (d, 1H, J=15.6Hz)、3.08~3.17 (m, 1H)、3.59 (dd, 1H, J=4.5, 15.7Hz)、4.49 (s, 2H)、6.01 (d, 1H, J=4.5Hz)、6.48 (dd, 1H, J=1.8, 9.1Hz)、7.01 (d, 1H, J=1.5Hz)、7.05 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.17 (d, 1H, J=2.7Hz)、10.60 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %) 254 (MH⁺, 62)、185 (100)。アミン(0.053g、0.209mmol)の乾燥エタノール(3mL)溶液をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.12g、0.418mmol)で室温において処理し、溶液を24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を飽和NaHCO₃溶液(20mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂(2×20mL)中に抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(2MのNH₃ in MeOH:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物142(0.06g、79%)が固体として得られた。融点122~124 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.38~1.46 (m, 1H)、1.70~1.78 (m, 2H)、1.93~2.12 (m, 2H)、2.20~2.28 (m, 2H)、2.62~2.72 (m, 1H)、2.83 (d, 1H, J=15.9Hz)、3.07~3.13 (m, 1H)、3.59 (dd, 1H, J=4.5, 16.0Hz)、6.07 (d, 1H, J=3.9Hz)、6.22 (brs, 2H)、6.66 (d, 1H, J=8.1Hz)、7.09 (dd, 1H, J=3.9, 4.9Hz)、7.22 (s, 1H)、7.30~7.32 (m, 2H)、7.58 (d, 1H, J=4.5Hz)、7.71 (d, 1H, J=2.7Hz)、10.92 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %) 363 (MH⁺, 20)、294 (100)、182 (15); ES 40 I-HRMS C₂₁H₂₃N₄Sの計算値 (MH⁺)、計算値: 363.1655; 実測値: 363.1637。

【0351】

(実施例39)

(R)-N-(3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(147)

【化64】



【0352】

5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール(92)の調製: 実験の詳細については、実施例26を参照されたい。

【0353】

(S)-ベンジル2-(2-クロロ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(143)の調製:
i) (S)-2-(1-(ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)酢酸の形成: 磁気攪拌棒を備えた反応バイアルにオフホワイトの固体としてL-B-ホモプロリン塩酸塩(250mg、1.51mmol)を加えた。容器を隔壁およびキャップで閉じ、氷水浴に入れた。2Nの水酸化ナトリウム溶液(1.45mL)を加えると、塩が溶解して茶色の溶液が得られた。隔壁に2つのシリンドリを通した。1つはクロロギ酸ベンジル(280 μl、1.96mmol)を含有し、第2のものは2Nの水酸化ナトリウム(2.20mmol)1.1mLを有していた。第3の針を加えて圧力を軽減した。別法として、2つの液体を少量、一度に加えて一定のpHを維持しようとした。最後に、試薬を加え、反応を2時間、氷水浴中で攪拌させた。反応を分液漏斗に移し、エーテル(5mL)を加えた。エーテル層を除去し、1MのHCl水溶液を加えて水層をpH3に酸性化した。水層を酢酸エチル(3 × 5mL)で抽出した。合わせた有機物をブライインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、濃縮すると、黄色の油が得られた。収量: 264mg(66%) ¹H NMR (DMSO-d₆) 12 .22 (bs, 1H)、7.35 (m, 5H)、5.07 (s, 2H)、4.05 ~ 4.02 (t, J=7.2Hz, 2H)、3.32 ~ 2.63 (m, 1H)、2.31 ~ 2.28 (m, 1H)、1.99 (s, 2H)、1.90 ~ 1.68 (m, 4H)、1.20 ~ 1.15 (t, J=7.2Hz, 1H)。

【0354】

ii) 磁気攪拌棒を備えた、アルゴンバージした丸底フラスコに(S)-2-(1-(ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)酢酸(235mg、0.893mmol)、次いで無水ジクロロメタン(5mL)を加えた。反応を無水DMF(2滴、約5 μl)で処理した。アルゴンの流れを止め、反応容器にバルーンを付けた。塩化オキサリル(0.12mL、1.38mmol)を2回で加え、泡立たせた。反応を室温で3時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮乾固し、高真空中で終夜乾燥した。

【0355】

(S)-ベンジル2-(2-(5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-3-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(144)の調製: 化合物94の合成と同様に、実施例26、化合物144を黄色の固体(240mg、59%)として単離した。¹H NMR (CDCl₃) : 8.72および8.44 (2s, 1H)、8.26および8.11 (2m, 1H)、7.45 ~ 7.39 (m, 7H)、7.44 ~ 7.34 (m, 4H)、7.11 ~ 7.09 (d, 1H, J=7.8Hz)、5.89 (bs, 2H)、5.19 (s, 2H)、4.36 (m, 1H)、3.49 (s, 1H)、3.50 ~ 3.41 (m, 2H)、2.03 (s, 6H)、2.00 ~ 1.90 (m, 5H)、MS-ESI m/z (%): 456 (M⁺, 100)。

【0356】

(R)-5-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール(145)の調製: 磁気攪拌棒を備え、無水THF(5mL)中の溶液144(210mg、0.461mmol)を含有するアルゴンバージした丸底フラスコに水素化リチウムアルミニウム(79mg、2.08mmol)を加えた。フラスコは冷却器を備え、油浴に入れた。反応を75℃に加熱し、アル

20

12

30

30

40

50

ゴン流で4.5時間還流攪拌した。反応はTLC(MeOH中の2MのNH₃10%、CH₂Cl₂90%)により完了したことが示され、徐々に室温に冷却した。水(0.2mL)、3Nの水酸化ナトリウム(0.3mL)および水(0.6mL)を加えることによって反応をクエンチした。反応をセライトで濾過し、酢酸エチル(10mL)で分配した。水層を酢酸エチル(2×10mL)でさらに2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、デカント後濃縮して茶色の油を得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1酢酸エチル/ヘキサンからMeOH中2MのNH₃5%、CH₂Cl₂95%)で精製すると、黄色の油として所望の生成物、化合物145が得られた。収量:105mg(71%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (bs, 1H)、7.44~7.43 (d, 1H, J=1.5Hz)、7.41~7.38 (d, 1H, 8.7Hz)、7.08 (d, 1H, J=2.1Hz)、7.03~7.00 (dd, 1H, J=1.8, 8.1Hz)、5.91 (bs, 2H)、3.49 (s, 1H)、3.15~3.10 (m, 2H)、2.86~2.65 (m, 3H)、2.34 (s, 4H)、2.03 (bs, 6H)、1.90~1.52 (m, 4H)。MS-ESI (m/z, %) 322 (M⁺, 100) (R)-3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-5-アミン(146)の調製:磁気攪拌棒を備え、無水2-プロパノール(6mL)および水(2mL)中の145(94g、0.292mmol)の黄色の溶液を含有するアルゴンパージした丸底フラスコに固体のヒドロキシルアミン塩酸塩(406mg、5.84mmol)を一度に加えた。トリエチルアミン(407 μl、2.92mmol)をシリンジで加え、フラスコに冷却器を付けた。容器を油浴に入れ、加熱還流させた。反応をアルゴン下で6時間還流攪拌した。TLC(MeOH中2MのNH₃10%、CH₂Cl₂90%)は反応が完了したことを示し、次いで反応を室温に冷却した。水酸化ナトリウムのペレット(120mg、3.0mmol)をゆっくりと加えた。反応を終夜激しく攪拌した。反応をセライトで濾過し、次いで2-プロパノール(40mL)でセライトを洗浄し、濾液をシリカゲルに吸収させた。生成物を直径約15mm、高さ30mmのシリカゲルプラグを使用するカラムクロマトグラフィー(MeOH中2MのNH₃5~10%、CH₂Cl₂90%)で精製してオレンジ色の固体を得た。この生成物をブライン(5mL)と酢酸エチル(10mL)との間に分配した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いでデカントした。濃縮すると、オレンジ色の油、化合物146が得られた。収量:オレンジ色の油48mg(68%)¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H)、7.02~6.99 (d, J=5.4Hz, 1H)、6.90~6.89 (d, J=2.1Hz, 1H)、6.64~6.63 (d, J=1.5Hz, 1H)、6.47~6.43 (dd, J=1.8, 8.7Hz, 1H)、4.42 (bs, 1H)、2.97~2.90 (m, 1H)、2.59 (m, 2H)、2.20 (s, 3H)、2.05~1.97 (m, 4H)、1.69~1.40 (m, 4H)。

【0357】
(R)-N-(3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(147)の調製:

アルゴンパージした丸底フラスコに、146(40mg、0.164mmol)およびチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(94mg、0.329mmol)、次いで無水エタノール(3mL)を入れた。磁気攪拌棒を使用して反応を60時間、室温で攪拌した。TLC(メタノール中2Mのアンモニア10%/ジクロロメタン90%)は全ての出発アミンが反応したことを示した。反応をエーテル(50mL)で処理した。得られた黄色の沈殿を真空濾過で集め、エーテルで洗浄した。メタノールを使用して沈殿をフィルターから洗浄した。残渣を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%/ジクロロメタン95~90%)で精製して黄色の油を得た。精製した生成物を無水メタノール(3mL)に溶解させ、エーテル(5mL)中の1Mの塩化水素で処理した。30分間攪拌後、沈殿を真空濾過で集めた。沈殿をエーテルで洗浄し、次いでフィルターからメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、高真空中で乾燥した。収量:黄色の固体21mg、化合物147(30%)、融点212°。¹H NMR (MeOD-d₃) δ 8.09 (br s, 2H)、7.76 (s, 1H)、7.59 (d, 1H, J=8.7Hz)、7.41 (br s, 1H)、7.35 (s, 1H)、7.19 (d, 1H, J=8.7Hz)、3.67 (br m, 1H)、3.19 (br m, 1H)、3.1~2.8 (br m, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.46 (br m, 2H)、2.2~1.8 (br m, 5H)。MS (TOF+): C₂₀H₂₅N₄Sの厳密な計算値: 353.1794 (MH⁺)、実測値 353.1782。

【0358】

(実施例40)

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン塩酸塩(151)の調製

10

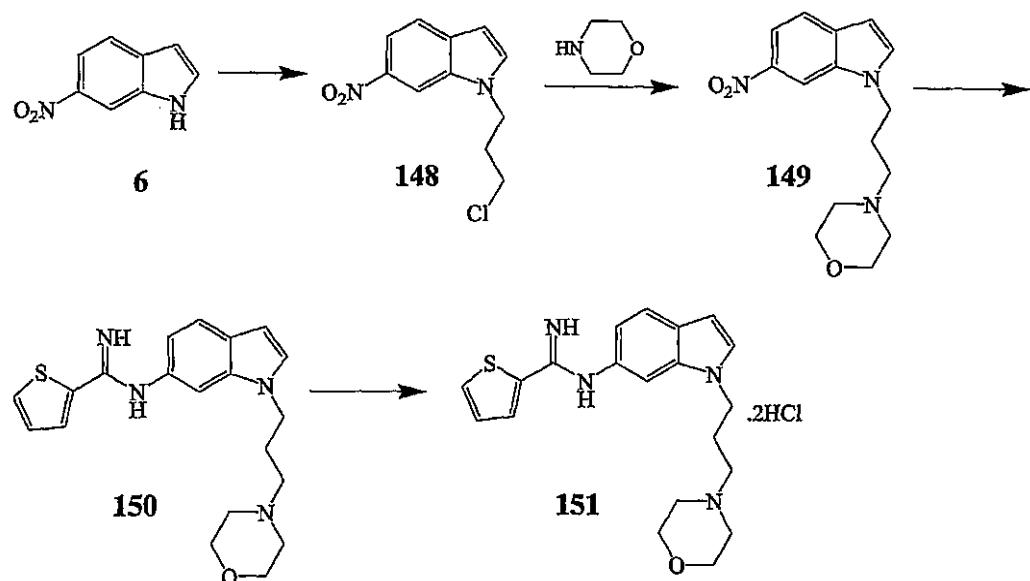
20

30

40

50

【化65】



【0359】

1-(3-クロロプロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(148):水素化ナトリウム(1.96g、49.337mol、鉱油中60%の懸濁液)をDMF(60mL)、次いでDMF(20mL)中の6-ニトロインドール(6)(2.0g、12.334mmol)で5分間0℃において処理した。15分間攪拌後、溶液を1-クロロ-3-ヨードプロパン(3.9mL、37.002mmol)で処理し、反応を室温にし、3時間攪拌した。反応を飽和ブライン(80mL)、水(80mL)でクエンチし、0℃に冷却した。固体を濾去し、水(50~75mL)で洗浄し、乾燥すると、粗生成物が得られた。粗生成物を熱トルエン(10mL)/ヘキサン(5mL)から再結晶化させると、化合物148(2.637g、90%)が固体として得られた。融点85~87℃;
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.28~2.36 (m, 2H)、3.46 (t, 2H, J=5.7Hz)、4.45 (t, 2H, J=6.6Hz)、6.62 (d, 1H, J=2.7Hz)、7.43 (d, 1H, J=3.0Hz)、7.66 (d, 1H, J=8.7Hz)、8.02 (dd, 1H, J=1.8, 7.9Hz)、8.36 (d, 1H, J=0.9Hz)。

【0360】

1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(149):化合物148(2.35g、9.845mmol)の乾燥CH₃CN(40mL)溶液をK₂CO₃(13.6g、98.458mmol)、KI(16.3g、98.458mmol)およびモルホリン(8.58mL、98.458mmol)で室温において処理した。得られた混合物を終夜(15時間)還流させた。反応を室温にし、溶媒を蒸発させた。混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を水(25mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:メタノール中2MのNH₃/CH₂Cl₂、1:1)で精製すると、化合物149(2.85g、定量的)がシロップとして得られた。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.97~2.06 (m, 2H)、2.23 (t, 2H, J=6.3Hz)、2.38 (brs, 4H)、3.75 (t, 4H, J=4.5Hz)、4.33 (t, 2H, J=6.6Hz)、6.59 (d, 1H, J=3.0Hz)、7.39 (d, 1H, J=3.0Hz)、7.64 (d, 1H, J=8.7Hz)、8.00 (dd, 1H, J=1.8, 8.7Hz)、8.42 (brs, 1H)。

【0361】

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジン(150):化合物149(2.0g、6.912mmol)の無水エタノール(20mL)溶液をPd-C(0.25g)で処理し、水素ガスでバージし、終夜(15時間)水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、無水エタノール(2×20mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(3.94g、13.824mmol)で処理し、得られた混合物を終夜(16時間)室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(250mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(100mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×50mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物を力

20

30

40

50

ラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物150(2.348g、92%)がフォームとして得られた。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.83~1.91 (m, 2H)、2.19 (t, 2H, J=6.6Hz)、2.30 (brs, 4H)、3.56 (t, 4H, J=4.8Hz)、4.14 (t, 2H, J=6.6Hz)、6.34~6.35 (m, 3H)、6.58 (dd, 1H, J=1.2, 8.2Hz)、6.95 (brs, 1H)、7.09 (dd, 1H, J=3.9, 5.1Hz)、7.21 (d, 1H, J=3.0Hz)、7.44 (d, 1H, J=8.1Hz)、7.59 (d, 1H, J=3.9Hz)、7.72 (dd, 1H, J=0.9, 3.6Hz)。

【0362】

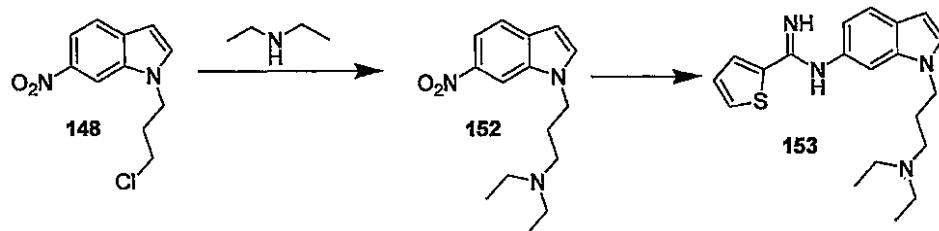
N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-2-カルボキサミジンの塩酸塩(151):化合物150(0.65g、1.763mmol)のメタノール(5mL)溶液をエーテル(5.3mL、5.291mmol)中1NのHClで0 において処理した。反応を室温にし、30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物151(0.66g、85%)が固体として得られた。融点100~105 。ESI-MSm/z(%):369(M⁺、100)。

【0363】

(実施例41)

N-(1-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(153)の調製

【化66】



【0364】

1-(3-クロロプロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(148)の調製:実施例40で記載の手順。(収量:796.6mg、100%を超える)

N,N-ジエチル-3-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-アミン(152)の調製:求核試薬としてジエチルアミンを使用して実施例40で記載の通りに反応を実施した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア2.5~5%、ジクロロメタン97.5~95%)を使用して生成物を精製した。収量:暗黄色の油として145.1mgの化合物152(83.9%)。¹H-NMR (CDCl₃) 8.37 (s, 1H)、8.02~7.99 (dd, J=2.1, 9Hz, 1H)、7.66~7.63 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.43~7.42 (d, J=3Hz, 1H)、6.60~6.58 (d, J=3Hz, 1H)、4.32~4.27 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.57~2.50 (q, J=7.1Hz, 4H)、2.43~2.39 (t, J=6.6Hz, 2H)、2.07~1.98 (五重線, J=6.6Hz, 2H)、1.03~0.99 (t, J=6.9Hz, 6H)。

【0365】

遊離塩基を形成するために使用したアンバーライトイオン交換樹脂の調製:100mLの粗いブフナー漏斗に、水(50mL)に懸濁させたアンバーライト IRA-900イオン交換樹脂(15.25g、約15mmol)を加えた。漏斗を真空下に置き、固体を固めた。固体を水(50mL)で洗浄し、溶媒を真空濾過で除去した。10%の水酸化ナトリウム(12.5g、100mL中)の溶液を調製し、樹脂に25mLずつ加えた。各添加後、真空下に置く前に、樹脂をガラス攪拌棒で30秒間攪拌した。4回の塩基性の洗浄後、pHがpH紙で中性になるまで樹脂を50mLポーションの水で洗浄した(約400mLの水)。樹脂を真空下で2分間乾燥した。変性エタノール(2×50mL)、次いで無水エタノール(3×50mL)を使用して樹脂を攪拌しながら洗浄した。最終生成物を高真空下で15分間乾燥した。収量:黄色のビーズ12.95g。

【0366】

N-(1-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド 塩酸塩(153)の調製:実施例40、化合物150で記載の通りに反応を実施した。沈殿によってHI塩を単離後、塩をエタノールに溶解させた。アンバーライト樹脂(3.00g)を溶液に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応を酢酸エチル(30mL)で希釈し、濾過し

10

20

30

40

50

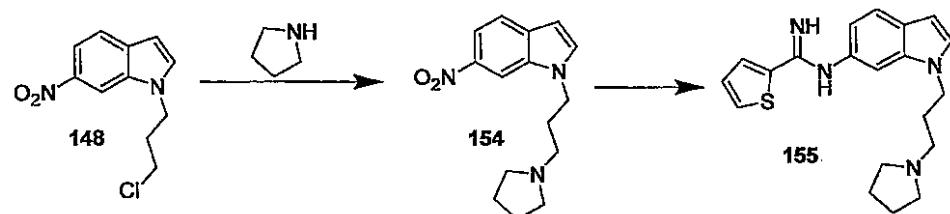
た。濾液を濃縮して黄色の油を得た。物質をシリカゲルに吸収させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5%、ジクロロメタン95%)で精製した。¹H-NMR分析により、得られた黄色の油は所望の生成物、化合物152であることが分かった。油を無水ジクロロメタン(5mL)に溶解させ、アルゴンパージした反応バイアルに移した。溶液をエーテル(3mL)中1Mの塩酸で処理し、塩が即座に油から析出した。反応を10分間攪拌し、濾過した。バイアルおよびフィルターを酢酸エチルで洗浄し、濾液を捨てた。反応バイアルに残った黄色-茶色の油をメタノールに溶解させ、溶液をフィルターを通して注いだ。フィルターをメタノールで洗浄し、全ての有機物を合わせ、濃縮して黄色の油を得た。高真空中でさらに乾燥すると、黄色の油、化合物153が得られた。収量:黄色の油80.1mg。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.74 ~ 7.73 (d, J=3.3Hz, 1H)、7.61 ~ 7.60 (d, J=4.5, 1H)、7.47 ~ 7.44 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.27 (s, NH)、7.22 ~ 7.21 (d, J=3Hz, 1H)、7.11 ~ 7.08 (t, J=4.8Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.60 ~ 6.57 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H)、6.34 ~ 6.33 (d, J=3Hz, 2H)、4.16 ~ 4.12 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.46 (s, 4H)、2.36 ~ 2.31 (t, J=6.6Hz, 2H)、1.93 ~ 1.83 (五重線, J=6.7Hz, 2H)、1.67 (s, 4H) MW 353。

【0367】

(実施例42)

N-(1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(155)の調製

【化67】



【0368】

1-(3-クロロプロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(148)の調製:実施例40で記載の手順。(収量:796.6mg、100%を超える)

1-(3-クロロプロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(154)の調製:求核試薬としてピロリジンを使用して実施例40で記載の通りに反応を実施した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア2.5~5%、ジクロロメタン97.5~95%)を使用して生成物を精製した。収量:暗黄色の油として148.1mgの化合物154(86.3%)。¹H-NMR (CDCl₃) 8.43 (s, 1H)、8.02 ~ 7.98 (dd, J=2.1, 9Hz, 1H)、7.66 ~ 7.63 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.43 ~ 7.42 (d, J=3Hz, 1H)、6.60 ~ 6.59 (d, J=3.3Hz, 1H)、4.36 ~ 4.31 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.49 (bs, 4H)、2.41 ~ 2.37 (t, J=6.6Hz, 2H)、2.10 ~ 2.01 (五重線, J=6.7Hz, 2H)、1.85 ~ 1.81 (m, 4H)N-(1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(155)の調製:実施例40、化合物150で記載の通りに反応を実施した。沈殿によりHI塩を単離後(193.5mg)、塩をエタノールに溶解させた。処理済みのアンバーライト樹脂(3.00g)を溶液に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応を酢酸エチル(30mL)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して黄色の油を得た。物質をシリカゲルに吸収させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%、ジクロロメタン95~90%)で精製した。¹H-NMRにより、得られた黄色の油は所望の生成物、化合物154であることが分かった。油を無水ジクロロメタン(5mL)に溶解させ、アルゴンパージした反応バイアルに移した。溶液をエーテル(3mL)中の1Mの塩酸で処理し、塩が即座に油から析出した。反応を10分間攪拌し、濾過した。バイアルおよびフィルターを酢酸エチルで洗浄し、濾液を捨てた。反応バイアルに残った黄色-茶色の油をメタノールに溶解させ、フィルターを通して溶液を注いだ。フィルターをメタノールで洗浄し、全ての有機物を合わせ、濃縮して黄色の油を得た。高真空中でさらに乾燥すると、黄色の固体、化合物155が得られた。収量:黄色の固体116mg。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.73 ~ 7.72 (d, J=3.6Hz, 1

10

20

30

40

50

H)、7.60~7.59 (d, J=4.5, 1H)、7.46~7.43 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.21~7.20 (d, J=3Hz, 1H)、7.11~7.08 (t, J=4.8Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.60~6.57 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H)、6.34~6.33 (d, J=3Hz, 2H)、4.16~4.12 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.46 (s, 4H)、2.36~2.31 (t, J=6.6Hz, 2H)、1.93~1.83 (五重線, J=6.7Hz, 2H)、1.67 (s, 4H)。MW 353。

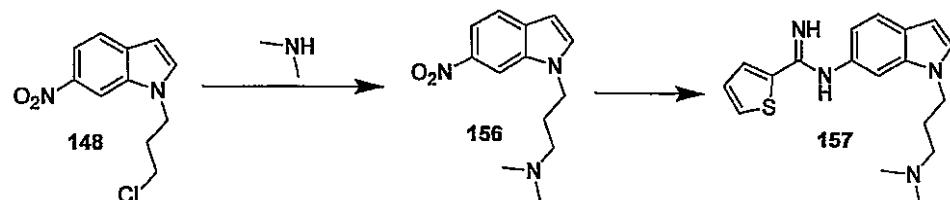
【0369】

(実施例43)

N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド二塩酸塩(157)の調製

【化68】

10



【0370】

1-(3-クロロプロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(148)の調製: 実施例40で記載の手順。(収量: 796.6mg、100%を超える)

N,N-ジメチル-3-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-アミン(156)の調製: 求核試薬としてジメチルアミンを使用して実施例40で記載の通りに反応を実施する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア2.5~5%、ジクロロメタン97.5~95%)を使用して生成物を精製した。収量: 暗黄色の油として121.4mgの化合物156(88.3%)。¹H-NMR (CDCl₃) 8.41~8.40 (d, J=1.8Hz, 1H)、8.02~7.99 (dd, J=2.1, 9Hz, 1H)、7.66~7.63 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.43~7.42 (d, J=3Hz, 1H)、6.60~6.59 (d, J=3.3Hz, 1H)、4.33~4.29 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.23~2.19 (m, 8H)、2.43 (s, 3H)、2.05~1.96 (五重線, J=6.7Hz, 2H)。

20

【0371】

N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド二塩酸塩(157)の調製: 実施例40、化合物150で記載の通りに反応を実施した。

30

沈殿によってHI塩を単離後(186.6mg)、塩をエタノールに溶解させた。処理済みのアンバーライト樹脂(3.00g)を溶液に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応を酢酸エチル(30mL)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して黄色の油を得た。物質をシリカゲルに吸収させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%、ジクロロメタン95~90%)で精製した。実施例40、化合物151で記載の手順を使用して塩酸塩を形成させた。収量: 黄色の-オレンジ色の固体として61.7mgの化合物157。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.74~7.73 (d, J=3.9Hz, 1H)、7.61~7.59 (d, J=4.5Hz, 1H)、7.46~7.43 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.21~7.20 (d, J=3Hz, 1H)、7.11~7.09 (t, J=4.8Hz, 1H)、6.91 (s, 1H)、6.60~6.58 (d, J=8.1Hz, 1H)、6.35~6.34 (d, J=3Hz, 3H)、4.14~4.10 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.19~2.15 (t, J=6.6Hz, 2H)、2.12 (s, 6H)、1.89~1.80 (五重線, J=6.7Hz, 2H)、1.75 (s, 2H)。ESI-MS m/z (%): 327 (M⁺, 100)。

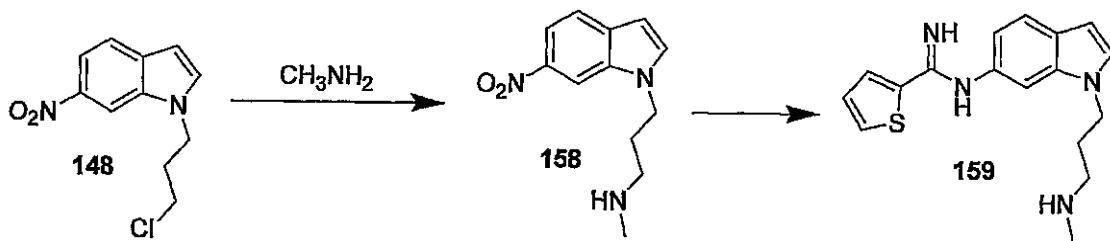
40

【0372】

(実施例44)

N-(1-(3-(メチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド二塩酸塩(159)の調製

【化 6 9】



【 0 3 7 3 】

1-(3-クロロプロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(148)の調製:実施例40で記載の手順。(収量:796.6mg、100%を超える)

N-メチル-3-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-アミン(158)の調製:求核試薬としてメチルアミンを使用して実施例40で記載の通りに反応を実施した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア2.5~5%、ジクロロメタン97.5~95%)を使用して生成物を精製した。収量:暗黄色の油として91.7mgの化合物158(94.1%)。¹H-NMR (CDCl_3) δ 8.40~8.39 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)、8.02~7.99 (dd, $J=2.1, 9\text{Hz}$, 1H)、7.66~7.63 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H)、7.42~7.41 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H)、6.60~6.59 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H)、4.36~4.31 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H)、2.59~2.54 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.07~1.98 (五重線, $J=6.7\text{Hz}$, 2H)

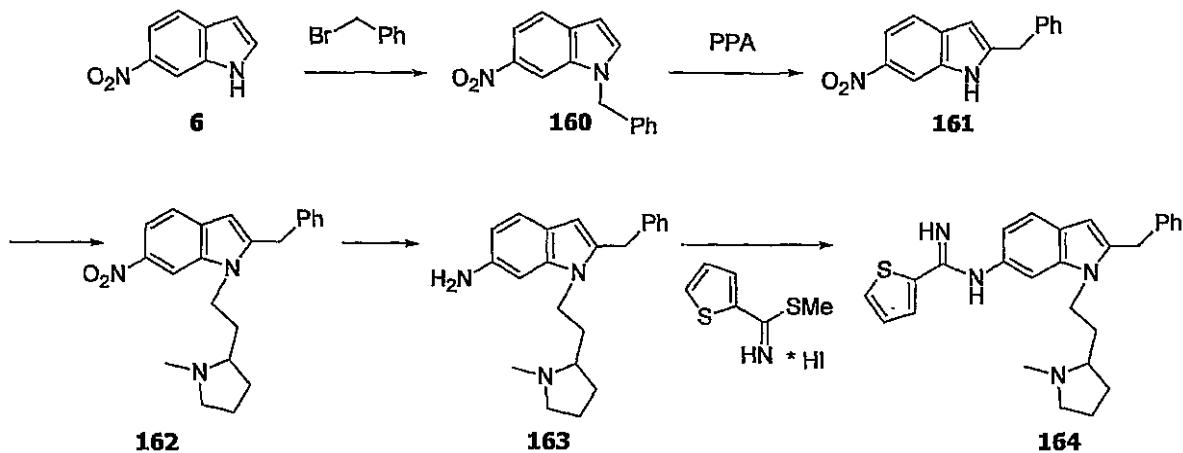
N-(1-(3-(メチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩(159)の調製:実施例40、化合物150で記載の通りに反応を実施した。沈殿によってHI塩を単離後(121.9mg)、塩をエタノールに溶解させた。処理済みのアンバーライト樹脂(3.00g)を溶液に加え、混合物を室温で35分間攪拌した。反応を酢酸エチル(15mL)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して黄色の油を得た。物質をシリカゲルに吸収させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%、ジクロロメタン95~90%)で精製した。化合物151の実施例40で記載の手順を使用して反応物を塩酸塩に変換した。収量:黄色-オレンジ色の固体として87.2mgの化合物159。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.74~7.73 (d, J=3.6Hz, 1H)、7.61~7.59 (d, J=4.5, 1H)、7.46~7.43 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.21~7.20 (d, J=3Hz, 1H)、7.11~7.09 (t, J=4.8Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.60~6.57 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H)、6.34~6.33 (d, J=3Hz, 2H)、4.17~4.12 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.46~2.41 (t, J=6.6Hz, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.87~1.83 (五重線, J=6.7Hz, 2H)。ESI-MS m/z (%): 327 (M⁺, 100)。

【 0 3 7 4 】

(実施例45)

N-(2-ベンジル-1-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(164)の調製

【化 7 0 】



【 0 3 7 5 】

化合物160の調製:6-ニトロインドール(6)(1.0g、6.167mmol)をOrganic Syntheses、Coll. 第6巻、104頁の通りの条件にし、粗生成物を沸騰ヘキサン中でスラリー化し、濾過し、乾燥して、化合物160を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.29 (m, 1H)、8.02 (dd, 1H, J=1.9, 8.8)、7.68 (d, 1H, J=8.5)、7.41 (d, 1H, J=3.1)、7.31 (m, 3H)、7.13, (m, 2H)、6.65 (d, 1H, J=3.0)、5.40 (s, 2H)。MS (ESI+): 253 (M+1, 100%)。

【0376】

化合物161の調製:1-ベンジル-6-ニトロ-1H-インドール(化合物160、0.5g、1.982mmol)の溶液をSynthetic Communications、27(12)、2033-2039(1997)の通りにポリリン酸で処理し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2:8酢酸エチル:ヘキサン)で精製して、化合物161(115mg、23.0%)を得た;¹H-NMR (CDCl₃) 8.25 ~ 8.10 (2 × m, 2H)、7.99 (dd, 1H, J=2.1, 8.9)、7.56 (d, 1H, J=8.7)、7.45 ~ 7.12 (m, 5H)、6.44 (d, 1H, J=1.6)、4.19 (s, 2H)。MS (ESI+): 253 (M+1, 100%)。

【0377】

化合物162の調製:2-ベンジル-6-ニトロ-1H-インドール(化合物161、110mg、0.436mmol)、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン塩酸塩(88.3mg、0.479mmol)および粉末炭酸カリウム(180.8mg、1.308mmol)をアルゴンパージしたフラスコに入れた。DMF(5mL, Aldrich sure seal(登録商標))を加え、混合物を65℃に油浴中で20時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水(10mL)および酢酸エチル(25mL)で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2 × 25mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(2 × 10mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。試料を濾過し、濃縮し、得られた粗生成物を溶媒系(メタノール中2MのNH₃2.5% / ジクロロメタン95%)10 ~ 15mLポーションで溶離する乾燥シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製すると、黄色の残渣162(47mg、収率29.7%)が得られた;¹H-NMR (CDCl₃) 8.25 (s, 1H)、8.00 (dd, 1H, J=1.9, 8.8)、7.55 (d, 1H, J=8.7)、7.37 ~ 7.17 (m, 5H)、6.36 (s, 1H)、4.19 (d, 2H, J=3.4)、4.12 (m, 2H)、3.12 (m, 1H)、2.26 (s, 3H)、2.20 (m, 1H)、2.01 ~ 1.85 (m, 2H)、1.84 ~ 1.66 (m, 2H)、1.63 ~ 1.40 (m, 3H); MS (ESI+): 274.5 (M+1, 100%)。

【0378】

化合物164の調製:2-ベンジル-1-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-6-ニトロ-1H-インドール(化合物162、40mg、0.110mmol)を乾燥アルゴンパージしたフラスコ中の無水エタノール(5mL)に溶解させた。パラジウム、活性炭素上10重量%(11.7mg、0.011mmol)を素早く加え、大気をフラスコから真空ポンプで排出し、バルーンからの水素で置き換える。大気をフラスコから排出し、水素でさらに2回置き換え、混合物を水素雰囲気下、室温で攪拌する。3時間後、(メタノール中2MのNH₃5% / ジクロロメタン95%)の溶媒系の薄層クロマトグラフィーは化合物163、2-ベンジル-1-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-6-アミンへの完全な変換を示し、これは単離することなく用いる。混合物をセライトのパッドを通して濾過して不溶物を除去し、パッドを無水エタノール(5mL)で洗浄し、アミン163のエタノール溶液を磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした小フラスコに入る。チオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(40.8mg、0.143mmol)をフラスコに加え、反応をAr下、周囲温度で48時間攪拌した。追加量のチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.3当量)を加え、攪拌をさらに18時間続ける。さらにチオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(0.3当量)を加え、攪拌をさらに18時間続け、この時点で混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃2.5% / ジクロロメタン97.5%からメタノール中2MのNH₃5% / ジクロロメタン95%)で精製すると、黄色の油、化合物164(38mg、収率78.0%)が得られた;¹H-NMR (CDCl₃) 7.72 (d, 1H, J=3.2)、7.59 (d, 1H, J=4.7)、7.38 (d, 1H, J=8.1)、7.35 ~ 7.20 (m, 5H)、7.09 (m, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.6 (d, 1H, J=7.4)、6.36 (br s, 2H)、6.14 (s, 1H)、4.14 (s, 2H)、3.96 (t, 2H, J=7.9)、2.94 ~ 2.86 (m, 1H)、2.09 (s, 3H)、2.06 ~ 1.94 (m, 2H)、1.89 ~ 1.78 (m, 1H)、1.69 ~ 1.51 (m, 3H)、1.45 ~ 1.35 (m, 2H); MS (ESI+): 443 (M+1, 70%)、219 (100%)。

【0379】

10

20

30

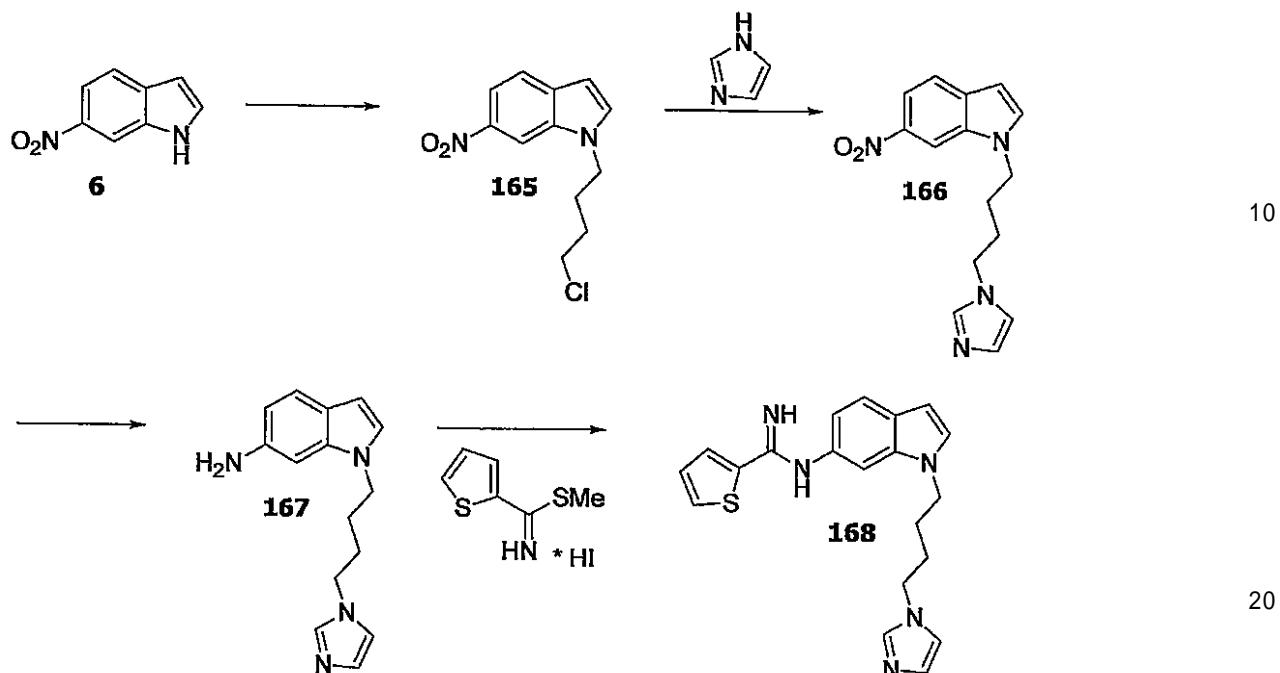
40

50

(実施例46)

N-(1-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシイミド(168)の調製

【化71】



【0380】

化合物165の調製：攪拌棒およびアルゴン霧囲気を備えた100mLのアルゴンパージしたフラスコ中の水素化ナトリウム(0.987g、24.68mmol)に無水DMF(10mL)を加え、混合物を氷浴中で0℃に冷却した。6-ニトロインドール(6)(1.00g、6.17mmol)のDMF(10mL)溶液をNaH混合物にゆっくりと加え、添加完了後、氷浴を除去し、反応を室温で約5分間攪拌した。攪拌棒を備えた、第2のオープン乾燥し、アルゴンパージしたフラスコに1-クロロ-4-ヨード-ブタノン(2.26mL、18.51mmol)およびDMF(10mL)を入れた。インドール溶液をカニューレを介してクロロブタノン溶液に10分間加え、混合物を室温で攪拌した。20分後、反応を氷浴に入れ、ブライン(10mL)でクエンチした。反応を酢酸エチルおよび水で希釈し、分液漏斗に移した。有機層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、茶色の油を得た。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(酢酸エチル20%/ヘキサン80%)で精製すると、化合物165(1.52g、収率97.6%)が得られた；¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.57(d, 1H, J=1.8)、7.93~7.88(m, 1H)、7.84(d, 1H, J=3.0)、7.75~7.72(m, 1H)、6.67(d, 1H, J=3.0)、4.39(t, 2H, J=7.0)、3.66(t, 2H, J=6.6)、1.95~1.82(m, 2H)、1.73~1.64(m, 2H)；MS (ESI+): 253(M+1, 100%)。

【0381】

化合物166の調製：攪拌棒および冷却器を備えた、過乾燥し、アルゴンパージした50mLのフラスコに、1H-イミダゾール(0.673g、9.893mmol)、ヨウ化カリウム(1.642g、9.893mmol)および炭酸カリウム(1.367g、9.893mmol)を固体として加えた。アセトニトリル(5mL)の溶液中の1-(4-クロロブチル)-6-ニトロ-1H-インドール(化合物165、0.250g、0.989mmol)をフラスコに入れ、攪拌を開始した。混合物を50℃で16時間加熱し、次いで4時間加熱還流させた。反応を室温に冷却し、ジクロロメタン(10mL)で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。パッドをジクロロメタンでさらに洗浄し、溶液を濃縮して、粗製の黄色の固体を得た。(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)の溶媒系を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで生成物を精製すると、黄色の残渣、化合物166(182mg、収率4.7%)が得られた；¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.54(d, 1H, J=1.5)、7.94~7.88(m, 1H)、7.81(d, 1H, J=3.0)、7.74~7.72(m, 1H)、7.59(s, 1H)、7.12(s, 1H)、6.86(s, 1H)

30

40

50

、6.66 (d, 1H, J=3.0)、4.35 (t, 2H, J=6.4)、3.97 (t, 2H, J=6.4)、1.76 ~ 1.61 (m, 4H); MS (ESI+): 307 (M + Na, 100%)。

【0382】

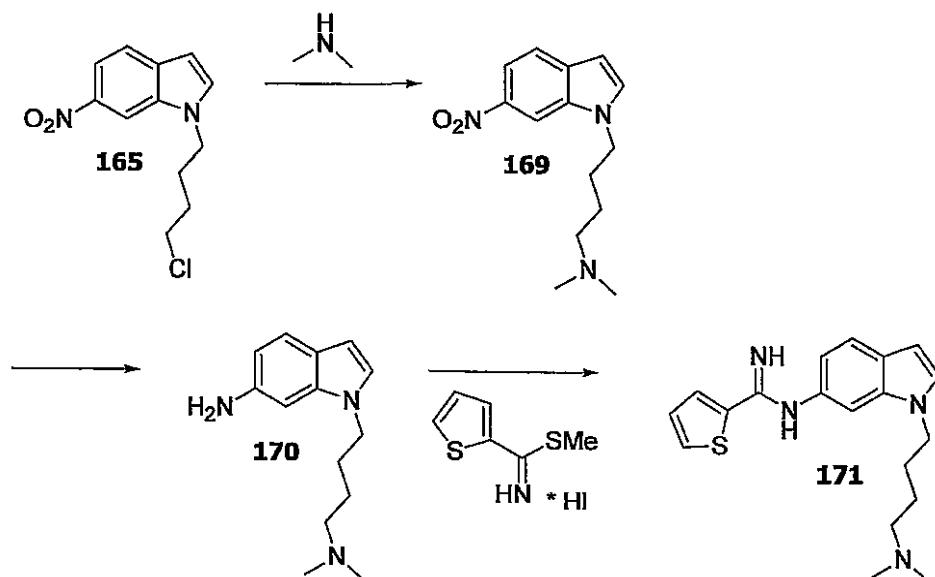
化合物168の調製: 1-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-6-ニトロ-1H-インドール(化合物166、145mg、0.510mmol)を乾燥アルゴンバージしたフラスコ中の無水エタノール(7mL)に溶解させた。パラジウム、活性炭素上10重量%(54.2mg、0.051mmol)を素早く加え、大気をフラスコから真空ポンプで排出し、バルーンからの水素で置き換える。大気をフラスコから排出し、水素でさらに2回置き換える、混合物を水素雰囲気下、室温で攪拌する。3時間後、(メタノール中2MのNH₃10%/ジクロロメタン90%)の溶媒系の薄層クロマトグラフィーは化合物167、1-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-インドール-6-アミンへの完全な変換を示し、これは単離することなく用いる。混合物をセライトのパッドを通して濾過して不溶物を除去し、パッドを無水エタノール(7mL)で洗浄し、アミン167のエタノール溶液を磁気攪拌棒を備えたアルゴンバージした小フラスコに入れる。チオフェン-2-カルボキシイミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(189.1mg、0.663mmol)をフラスコに加え、反応をAr下、周囲温度で20時間攪拌し、この時点で溶液をジエチルエーテル(100mL)で希釈すると、濾過で単離できない粘性の固体が形成した。その結果、生成物をメタノールで漏斗から洗い落とし、濾液と合わせ、溶媒を蒸発させると、粗製の残渣が残った。残渣をH₂Oと酢酸エチルとの間に分配し、3Mの水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを9に調整した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を集めた。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層をブライインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃2.5%/ジクロロメタン97.5%)で精製すると、黄色の固体、化合物168(101mg、収率54.5%)が得られた; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.74 (d, 1H, J=3.0)、7.60 (d, 1H, J=5.2)、7.56 (s, 1H)、7.45 (d, 1H, J=8.3)、7.21 (d, 1H, J=3.0)、7.13 ~ 7.06 (m, 2H)、6.92 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、6.59 (d, 1H, J=8.0)、6.42 ~ 6.30 (br, 2 × m, 3H)、4.17 ~ 4.06 (m, 2H)、3.99 ~ 3.92 (m, 2H)、1.75 ~ 1.58 (m, 4H); MS (ESI+): 364 (M+1, 100%)。

【0383】

(実施例47)

N-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-1H-インドール-6-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(171)の調製

【化72】



【0384】

化合物165の調製: 1-(4-クロロブチル)-6-ニトロ-1H-インドール: 完全な実験の詳細およびスペクトルデータについては、実施例46を参照されたい。

【0385】

化合物169の調製：攪拌棒および冷却器を備えた、オープン乾燥し、アルゴンパージした50mLのフラスコに、ジメチルアミン塩酸塩(0.806g、9.893mmol)、ヨウ化カリウム(1.642g、9.893mmol)および炭酸カリウム(1.367g、9.893mmol)を固体として加えた。アセトニトリル(5mL)の溶液中の1-(4-クロロブチル)-6-ニトロ-1H-インドール(化合物165、0.250g、0.989mmol)をフラスコに入れ、攪拌を開始した。混合物を50℃で16時間加熱した。溶媒がいくらか減少したので反応を無水アセトニトリル3~4mLで希釈し、次いで8時間加熱還流させた。反応を室温に冷却し、室温で週末にかけて攪拌した。合計88時間後、反応をジクロロメタン(10mL)で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。パッドをジクロロメタンでさらに洗浄し、溶液を濃縮して、粗製の黄色の固体を得た。(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%からメタノール中2MのNH₃10%/ジクロロメタン90%)の溶媒系を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで生成物を精製して、2つの生成物を得た。黄色の油としての主要生成物、化合物169(100mg、収率38.8%)；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.54 (d, 1H, J=1.5)、7.93~7.88 (m, 1H)、7.83 (d, 1H, J=3.0)、7.74~7.71 (m, 1H)、6.66 (d, 1H, J=3.0)、4.34 (t, 2H, J=7.1)、2.18 (t, 2H, J=7.0)、2.06 (s, 6H)、1.78 (五重線, 2H, J=7.5)、1.36 (五重線, 2H, J=7.5)；MS (ESI+): 262 (M+1, 100%)。

【0386】

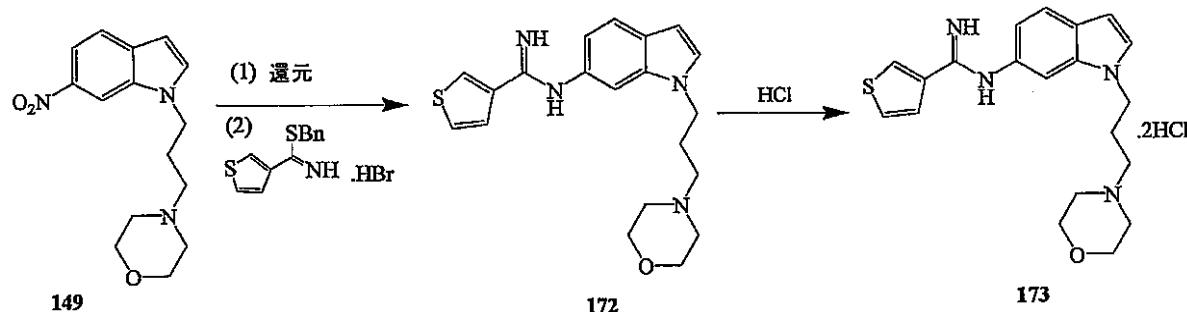
化合物171の調製：N,N-ジメチル-4-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)ブタン-1-アミン(化合物169、88mg、0.337mmol)を乾燥アルゴンパージしたフラスコ中の無水エタノール(5mL)に溶解させた。パラジウム、活性炭素上10重量%(35.8mg、0.033mmol)を素早く加え、大気をフラスコから真空ポンプで排出し、バルーンからの水素で置き換える。大気をフラスコから排出し、水素でさらに2回置き換え、混合物を水素雰囲気下、室温で攪拌する。3時間後、(メタノール中2MのNH₃10%/ジクロロメタン90%)の溶媒系の薄層クロマトグラフィーは化合物170、1-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-1H-インドール-6-アミンへの完全な変換を示し、これは単離することなく用いる。混合物をセライトのパッドを通して濾過して不溶物を除去し、パッドを無水エタノール(5mL)で洗浄し、アミン170のエタノール溶液を磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージした小フラスコに入れる。チオフェン-2-カルボキシミドチオ酸メチルエステルヨウ化水素酸塩(124.9mg、0.438mmol)をフラスコに加え、反応をAr下、周囲温度で20時間攪拌し、この時点で溶液をジエチルエーテル(100mL)で希釈すると、濾過で単離できない粘性の固体が形成した。その結果、生成物をメタノールで漏斗から洗い落とし、濾液と合わせ、溶媒を蒸発させると、粗製の残渣が残った。残渣をH₂Oと酢酸エチルとの間に分配し、3Mの水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを9に調整した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を集めた。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層をブラインド洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃5%/ジクロロメタン95%)で精製すると、黄色の油、化合物171(102mg、収率89.0%)が得られた；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.73 (d, 1H, J=3.4)、7.60 (d, 1H, J=5.1)、7.45 (d, 1H, J=8.2)、7.22 (d, 1H, J=3.0)、7.13~7.06 (m, 1H)、6.91 (s, 1H)、6.58 (d, 1H, J=8.2)、6.39~6.28 (br, 2×m, 3H)、4.10 (t, 2H, J=6.9)、2.16 (t, 2H, J=7.0)、2.05 (s, 6H)、1.73 (五重線, 2H, J=7.5)、1.37 (五重線, 2H, J=7.5)；MS (ESI+): 341 (M+1, 100%)。

【0387】

(実施例48)

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-3-カルボキサミジン二塩酸塩(173)の調製

【化73】



10

【0388】

1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(149): 実験の詳細については、実施例40を参照されたい。

【0389】

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-チオフェン-3-カルボキサミジンの二塩酸塩(173): 化合物149(0.25g、0.864mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をPd-C(0.025g)で処理し、水素ガスでバージし、終夜(15時間)水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、乾燥エタノール(2×20mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をチオフェン-3-カルボキシミドチオ酸ベンジルエステル臭化水素酸塩(0.54g、1.728mmol)で処理し、得られた混合物を終夜(16時間)室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(100mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(50mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×30mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物172が遊離塩基として得られた。フォーム、¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.83~1.92(m, 2H)、2.19(t, 2H, J=6.9Hz)、2.30(brs, 4H)、3.56(t, 4H, J=4.5Hz)、4.13(t, 2H, J=6.9Hz)、6.05(brs, 2H)、6.34(d, 1H, J=3.0Hz)、6.57(d, 1H, J=8.4Hz)、6.93(brs, 1H)、7.20(d, 1H, J=3.3Hz)、7.44(d, 1H, J=8.4Hz)、7.54(dd, 1H, J=2.7, 4.8Hz)、7.63(d, 1H, J=5.4Hz)、8.12(dd, 1H, J=1.2, 3.0Hz); ESI-MS(m/z, %): 369(M⁺, 100)。

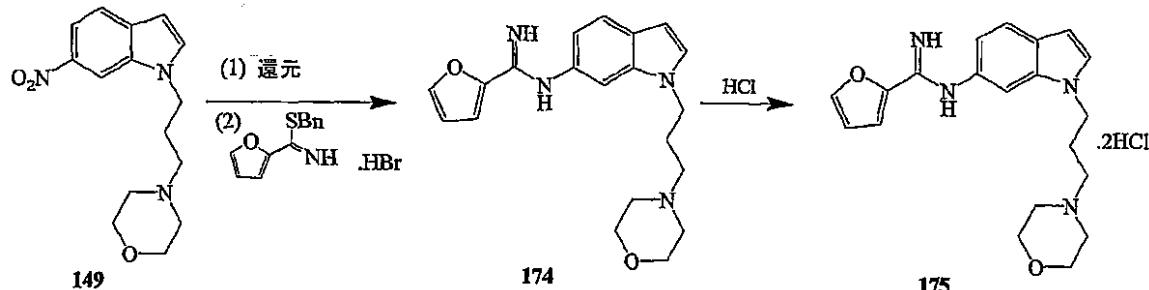
上記遊離塩基のメタノール(5mL)溶液をエーテル(2.6mL、2.592mmol)中の1MのHClで処理し、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物172(0.287g、75%)が固体として得られた。融点105~108。

【0390】

(実施例49)

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-フラン-2-カルボキサミジン二塩酸塩(175)の調製

【化74】



40

【0391】

1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(149): 実験の詳細については、実施例40を参照されたい。

【0392】

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-フラン-2-カルボキサミ

50

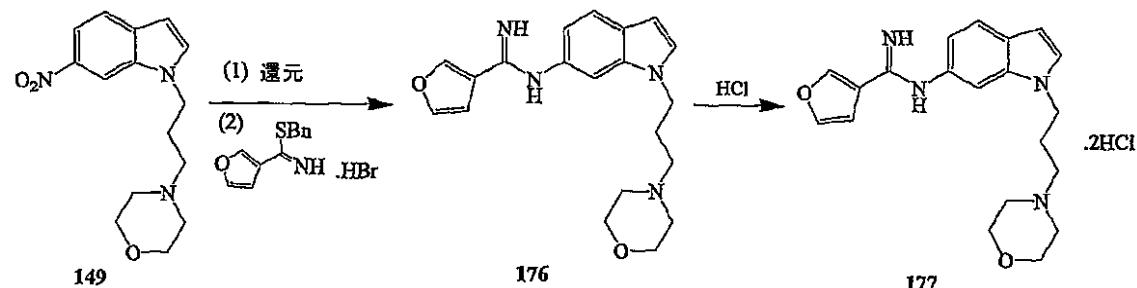
ジンの二塩酸塩(175):化合物149(0.25g、0.864mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をPd-C(0.025g)で処理し、水素ガスでページし、終夜(15時間)水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、乾燥エタノール(2×20mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をフラン-2-カルボイミドチオ酸ベンジル臭化水素酸塩(0.51g、1.728mmol)で処理し、得られた混合物を終夜(16時間)室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(100mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(50mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×30mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物174が遊離塩基として得られた。フォーム; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.83~1.92 (m, 2H)、2.19 (t, 2H, J=6.9Hz)、2.30 (brs, 4H)、3.56 (t, 4H, J=4.2Hz)、4.13 (t, 2H, J=6.9Hz)、6.00~6.20 (m, 2H)、6.33 (d, 1H, J=3.0Hz)、6.55~6.62 (m, 2H)、6.98 (brs, 1H)、7.09 (d, 1H, J=3.3Hz)、7.20 (d, 1H, J=3.0Hz)、7.43 (d, 1H, J=8.1Hz)、7.78 (brs, 1H); ESI-MS (m/z, %): 353 (M⁺, 100)。上記遊離塩基のメタノール(5mL)溶液をエーテル(2.6mL、2.592mmol)中1NのHClで処理し、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/エーテルから再結晶化させると、化合物175(0.262g、71%)が固体として得られた。融点87~90 °C。

(0 3 9 3)

(実施例50)

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-フラン-3-カルボキサミジン二塩酸塩(177)の調製

【化 7 5】



[0 3 9 4]

1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-1H-インドール(149):実験の詳細については、実施例40を参照されたい。

[0 3 9 5]

N-[1-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-フラン-3-カルボキサミジンの二塩酸塩(177)：化合物149(0.25g、0.864mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液をPd-C(0.025g)で処理し、水素ガスでページし、終夜(15時間)水素雰囲気下(バルーン圧)で攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、乾燥エタノール(2×20mL)で洗浄した。合わせたエタノール層をフラン-3-カルボイミドチオ酸ベンジル臭化水素酸塩(0.51g、1.728mmol)で処理し、得られた混合物を終夜(16時間)室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテル(100mL)で沈殿させた。固体を飽和NaHCO₃溶液:CH₂Cl₂(50mL、1:1)に溶解させた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×30mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製すると、化合物176が遊離塩基として得られた。フォーム；¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.85～1.91(m, 2H)、2.19(t, 2H, J=6.6Hz)、2.30(brs, 4H)、3.56(t, 4H, J=4.2Hz)、4.13(t, 2H, J=6.3Hz)、6.00～6.07(m, 2H)、6.34(d, 1H, J=3.0Hz)、6.56(d, 1H, J=7.8Hz)、6.90～6.92(m, 2H)、7.20(d, 1H, J=3.0Hz)、7.43(d, 1H, J=8.4Hz)、7.70(brs, 1H)、8.22(brs, 1H)；ESI-MS(m/z, %)：353(M⁺, 100)。上記遊離塩基のメタノール(5mL)溶液をエーテル(2.6mL、2.592mmol)中1NのHClで処理し、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエタノール/50

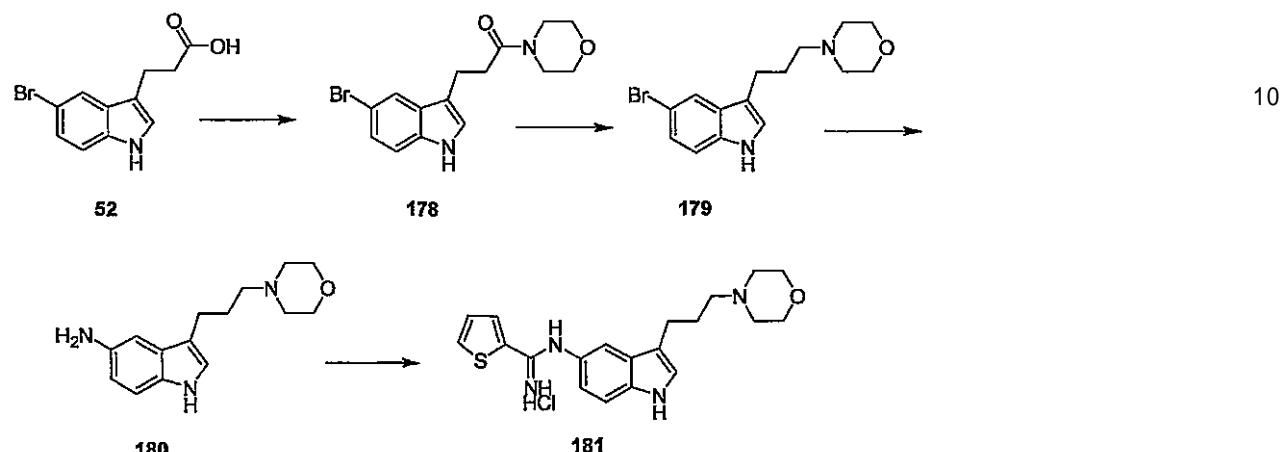
エーテルから再結晶化させると、化合物177(0.286g、78%)が固体として得られた。融点95～98。

【0396】

(実施例51)

N-(3-(3-モルホリノプロピル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩(181)の調製

【化76】



【0397】

3-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-N-モルホリンプロパンアミド(178)の調製：磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージしたバイアルに5-ブロモ-1H-インドール-3-プロピオン酸(52)(542mg、2.02mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(426g、2.22mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(273mg、2.02mmol)を入れた。無水DMF(5mL)、次いでモルホリン(0.18mL、2.06mmol)およびトリエチルアミン(0.65mL、4.66mmol)を加えた。反応を21.5時間室温で攪拌した。反応を氷冷水(10mL)および酢酸エチル(10mL)で希釈した。反応を分液漏斗に移し、生成物を有機層に抽出した。水相を酢酸エチル(2×10mL)でさらに2回抽出した。合わせた有機物をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して茶色の油を得た。高真空中でさらに乾燥すると、淡オレンジ色の固体、化合物178が得られた。収量:541mg、オレンジ色の固体(79.4%) ¹H NMR (DMSO) 11.00 (br s, NH)、7.68～7.67 (d, 1H, J=1.5)、7.31～7.28 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.72～7.14 (td, 2H, J=1.8, 8.4Hz)、2.93～2.81 (m, 8H)、2.64～2.59 (t, J=7.5Hz, 2H)。

【0398】

4-(3-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)プロピル)モルホリン(179)の調製：

磁気攪拌棒を備え、化合物178(518mg、1.54mmol)を含有するアルゴンパージしたバイアルに、水素化リチウムアルミニウム(146mg、3.84mmol)、次いで無水テトラヒドロフラン(15mL)を加えた。バイアルを金属加熱ブロックに入れ、加熱還流させた。21時間還流攪拌後、反応を室温に冷却した。冷却した反応を水(0.15mL)、3Nの水酸化ナトリウム(0.25mL)および水(0.45mL)で連続的にクエンチした。反応をセライトで濾過して、白色の固体を除去し、淡黄色の濾液を濃縮して淡黄色の油を得た。高真空中で乾燥すると、淡黄色の固体、化合物179が得られた。収量:淡黄色の固体407mg(82%) ¹H NMR (CDCl₃) 7.99 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.28～7.20 (m, 1H)、6.99 (s, 1H)、3.76～3.73 (t, J=4.5Hz, 4H)、2.77～2.72 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.46～2.39 (m, 6H)、1.94～1.91 (m, 2H)。

【0399】

3-(3-モルホリノプロピル)-1H-インドール-5-アミン(180)の調製：

磁気攪拌棒を備えたアルゴンパージしたバイアルに化合物179(407mg、1.26mmol)の無水THF(8mL)溶液を入れた。オレンジ色の溶液を固体Pd₂(dba)₃(58mg、0.063mmol)で処理すると、暗赤色の反応混合物になった。トリ-t-ブチルホスフィン溶液(10%、0.37mL、0.13mmol)を加え、反応を室温で5分間攪拌した。リチウムビス(トリメチルシリ)アミドのTHF(3.78mL)

50

L、3.78mmol)1M溶液を加え、黄色-茶色の溶液を金属加熱ブロックに入れ、加熱還流させた。反応をこの温度で16時間攪拌した。TLC(メタノール中2Mのアンモニア10%、ジクロロメタン90%)は、全ての出発物質が反応したことを示した。反応を室温に冷却し、1Mの塩化水素水溶液(15mL)でクエンチした。酸性の反応物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。水相を3Nの水酸化ナトリウム(8mL)で塩基性化し、酢酸エチル(3×10mL)に分配した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、木炭で処理した。セライトを通して濾過し、濃縮し、高真空下でさらに乾燥すると、暗黄色の油が得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア5~10%、ジクロロメタン95~90%)を使用して生成物の精製を実施した。収量:茶色の油102mg、化合物180(31.2%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.72 (br s, NH)、7.17~7.14 (d, 1H, J=8.4Hz)、6.92~6.89 (dd, 2H, J=2.1, 4.5Hz)、6.67~6.64 (dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H)、3.77~3.74 (t, J=4.5Hz, 4H)、2.74~2.69 (t, J=7.5, 2H)、2.49~2.43 (m, 6H)、1.97~1.89 (m, 2H)。

【0400】

N-(3-(3-モルホリノプロピル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩(181)の調製:磁気攪拌棒を備え、アルゴンパージしたバイアルに180(28mg、0.108mmol)の無水エタノール(3mL)溶液を入れた。チオフェン-2-カルボイミドチオ酸メチルヨウ化水素酸塩(62mg、0.217mmol)を黄色の固体として一度に加えた。反応を室温で17時間攪拌した。TLC(メタノール中2Mのアンモニア10%、ジクロロメタン90%)によると反応は完了していた。反応をエーテル(15mL)で希釈し、沈殿した固体を真空濾過で集めた。沈殿をエーテル(10mL)で洗浄した。フィルターをメタノール(10mL)で洗浄することによって生成物を集め、濾液を集めた。濾液を反応バイアルに戻し、DOWEX-66(3g)を加えた。反応を2時間攪拌した。反応を濾過し、濾液を濃縮して茶色の固体を得た。固体をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム(2mL)で分配した。有機相をブラインで処理し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液をエーテル(3mL)中の1Mの塩化水素で処理した。1時間攪拌後、反応をロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた黄色の固体を高真空ラインでさらに乾燥した。収量:黄色の固体45mg、化合物181(96%)。¹H NMR (DMSO) 10.91 (br s, 1H)、7.96 (s, 2H)、7.42~7.39 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.36 (s, 1H)、7.29~7.25 (t, J=4.5Hz, 1H)、7.24 (s, 1H)、6.92~6.89 (d, J=8.7Hz, 1H)、3.58 (s, 4H)、2.72~2.67 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.38 (m, 6H)、1.83~1.78 (m, 2H)。MS (ESI+): 369 (M⁺, 100%)。

【0401】

NOSのin vitro阻害アッセイ

本発明の式Iの化合物は、NOSの神経型アイソフォーム(nNOS)の選択的阻害を示すことが分かった。化合物は、当業者により、例えば本明細書の以下において実施例11aおよび11bで記載した方法を使用して、iNOSおよび/またはeNOSよりもnNOSを優先的に阻害するそれらの有効性について調べることができる。

【0402】

(実施例52a)

nNOS(ラット)、eNOS(ウシ)およびiNOS(ネズミ)酵素アッセイ

この実施例で使用したNOSアイソフォームは大腸菌(*E. coli*)で発現した組換え酵素であった。ラットnNOSは、上記の通りに発現し精製した(Romanら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:8428-8432、1995)。ウシeNOSアイソフォームを報告された通りに単離し(Martasekら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 219:259-365、1996)、ネズミのマクロファージiNO-SをHevelらの手順に従って発現し単離した(J. Biol. Chem. 266:22789-22791、1991)。本発明の化合物によるNOSのIC₅₀値および阻害率(%)を、以前に記載されたヘモグロビン捕捉アッセイの初期速度測定条件下で判定した(HevelおよびMarletta、Methods Enzymol. 133:250-258、1994)。このアッセイでは、一酸化窒素をオキシヘモグロビンと反応させてメテモグロビンを得、これを401nm($\epsilon=19,700\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)においてPerkin-Elmer Lambda 10 UV/vis分光光度計で検出した。このアッセイは種々の試験化合物濃度を使用して実施した。nNOSまたはeNOS用のアッセイ混合物は、100mMのHepes(pH7.5)中に10mMのL-アルギニン、1.6

10

20

30

40

50

mMのCaCl₂、11.6mg/mLのカルモジュリン、100mMのNADPH、6.5mMのBH₄および3mMのオキシヘモグロビンを含有していた。iNOSのアッセイ混合物は、100mMのHepes(pH7.5)中に10mMのL-アルギニン、100mMのNADPH、6.5mMのBH₄および3mMのオキシヘモグロビンを含有していた。全てのアッセイは最終体積600 μLで実施し、酵素で開始した。本発明の例示的な化合物の結果を表2aに示す。これらの結果は本発明の化合物のnNOS阻害に対する選択性を示す。

【表4】

表2a 本発明の化合物によるNOSの選択性阻害

化合物	ラットnNOS (μM)	ネズミiNOS (μM)	ウシeNOS (μM)
4	29.6	46.9	164
5	57.6	-	643
9	9.4		29.2
12	8.8	109	211
15	2.3	56	51.1
18	3.3	43.5	248
24	3.7	213.3	103
27	14.6	159.2	>300
32	4.1	67.2	6.2

【0403】

(実施例52b)

nNOS(ヒト)、eNOS(ヒト)およびiNOS(ヒト)酵素アッセイ

組換えヒト誘導型NOS(iNOS)、ヒト内皮構成型NOS(eNOS)またはヒト神経構成型NOS(nNOS)をバキュロウイルス(Baculovirus)感染Sf9細胞(ALEXIS)で產生させた。放射計による方法で、NO合成酵素活性を[³H]L-アルギニンから[³H]L-シトルリンへの変換を測定することにより判定した。iNOSを測定するために、1mMのCaCl₂、1mMのEDTA、1mMのジチオスレイトール、1 μMのFMN、1 μMのFAD、10 μMのテトラハイドロバイオブテン、120 μMのNADPHおよび100nMのCaMを含有する100 μLの100mMのHEPES(pH=7.4)に酵素10 μLを加えた。eNOSまたはnNOSを測定するために、2.4mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、1mg/mLのBSA、1mMのEDTA、1mMのジチオスレイトール、1 μMのFMN、1 μMのFAD、10 μMのテトラハイドロバイオブテン、1mMのNADPHおよび1.2 μMのCaMを含有する100 μLの40mMのHEPES(pH=7.4)に酵素10 μLを加えた。

【0404】

酵素阻害を測定するために、試験物質の15 μL溶液を酵素アッセイ溶液に加え、15分間室温で予備インキュベーションした。0.25 μCiの[³H]アルギニン/mLおよび24 μMのL-アルギニンを含有する20 μLのL-アルギニンを加えることによって反応を開始させた。反応混合物の総体積は全てのウェルについて150 μLであった。反応は37 °Cで45分間実施した。10 mMのHEPES、3mMのEGTA、3mMのEDTAを含有する氷冷バッファ(pH=5.5)を20 μLを加えることによって反応を停止させた。[³H]L-シトルリンをDOWEX(イオン交換樹脂DOWEX 50 W X 8-400、SIGMA)で分離し、DOWEXは12,000gで10分間、遠心機で回転させて除去した。上清のアリコート70 μLをシンチレーション液100 μLに加え、試料を液体シンチレーションカウンター(1450 Microbeta Jet、Wallac)でカウントした。試験溶液から回収した活性と240mMの阻害剤L-NMMAを含有する対照試料で認められた活性との間の差異として特異的NOS活性が報告された。全てのアッセイは少なくとも2回実施した。標準偏差は10%以下であった。本発明の例示的な化合物の結果を表2bに示す。これらの結果は再度、本発明の化合物のnNOS阻害に対する選択性を示す。

10

20

30

40

【表5】

表2b 本発明の化合物によるヒトNOSの選択的阻害

化合物	ヒトnNOS (μM)	ヒトイNOS (μM)	ヒトeNOS (μM)
12	1.2	60	15
18	2.6	12	26
27	12	320	>100
32(+)	0.32	72.8	16
32(-)	0.2	72.6	24
37	0.49	21	3.8

10

【0405】

神経保護試験

NMDA受容体の活性化およびCa²⁺流入によるグルタメートの神経毒性作用は、いくつかの神経学的疾患における神経細胞の変性の一因である(Choi, J. Neurobiol. 23:1261、1992; Dingledineら、Trends Pharmacol. Sci. 11:334-338、1990; MeldrumおよびGarthwaite、Trends Pharmacol. Sci. 11:379-387、1990)。したがって、NMDA拮抗作用(実施例12～15)を介して直接的に、またはNMDA媒介NO合成を遮断することによって間接的にのいずれかでNMDA受容体の活性化に伴う細胞死を妨げる化合物は、神経変性疾患の治療のための候補の神経保護剤である。

【0406】

20

(実施例53)

NMDAチャレンジに対するラット皮質細胞の神経保護

以前に報告された手順(Tremblayら、J Neurosci. 20(19):7183-92、2000)に従って、試験化合物をラット皮質神経細胞培養物に加えて60分間予備インキュベーションし、次いでこれを30分間バッファ中の25 μMのNMDAに曝露した。24時間後、培養物をヨウ化プロピジウムで処理し、細胞死滅率(%)を判定し、対照細胞と比較した。図1で示した通り、化合物9、12および18は神経細胞をNMDAチャレンジの際の死から保護し、神経保護剤としてのそれらの有効性を示した。

【0407】

30

(実施例54)

酸素-グルコース除去処置(OGD)後のラット海馬切片の神経保護

卒中、虚血および外傷中、脳は酸素および栄養が欠乏していることを考えれば、OGDは皮質培養物に対する、より「生理学的な」傷害であり、したがって神経保護の妥当なモデルである。化合物9、12または18を含むか含まない無グルコースバッファ中、低酸素に90分間神経細胞培養物を曝露した。この化合物で処理したそれらの培養物を化合物12と共に60分間予備インキュベーションした。24時間後、ヨウ化プロピジウムを使用して細胞死滅率を判定した。図2で示した通り、ある濃度の25 μMの化合物12は神経細胞を90分間のOGD傷害から保護し、神経保護剤としてのその有効性を示した。

【0408】

40

(実施例55)

NMDA誘導Ca²⁺流入に対する化合物12の作用

神経細胞培養物中の細胞内[Ca²⁺]_i濃度を測定するために、細胞を蛍光Ca²⁺感受性色素Fluo-4FFで染色した。NMDA(25 μM)の15分間の適用の前後に蛍光をプレートリーダーで読み取った。NMDAは[Ca²⁺]_iの迅速で一時的な上昇を誘発する。図3で示した通り、化合物12はNMDA誘導Ca²⁺流入の用量依存的(10～50 μM)阻害を引き起こし、NMDAアンタゴニストおよび神経保護剤としてのその有効性を示した。

【0409】

50

(実施例56)

ラット皮質神経細胞におけるNMDA誘導全細胞電流に対する化合物12の作用

全細胞ラット皮質神経細胞におけるNMDA誘導電流に対する化合物12の作用を文献の手順

(Mealingら、J Pharmacol Exp Ther. 2001 297(3)、906-14)に従って実施した。図4で示した通り、化合物12はラット全細胞皮質神経細胞のNMDA誘導電流を用量依存的に効果的に遮断し、NMDAアンタゴニストおよび神経保護剤としてのその有効性を示した。

【0410】

(実施例57)

マウスのホルマリン誘導後肢舐めに対するNOS阻害剤の作用

ホルマリン誘導痛覚過敏および炎症：脊髄のレベルでの侵害受容処理の長期の細胞内変化を伴う持続性炎症性侵害受容の実験モデルでは、マウスまたはラットの肢にホルマリンを足底下注射した(Chapmanら、Brain Res. 697:258-261、1995; MellerおよびGebhart、Pain 52:127-136、1993)。自発的な侵害受容挙動の2つの異なる段階が存在する：第1の段階(段階I)は約5分間続き、次いで第2の段階(段階II)が約40分間続き、これは注射した肢を持続的に搔するまたは舐めることを特徴とする(Fuら、Neuroscience 101(4):1127-1135、2000)。ホルマリン注射後時間が経つ程、異痛および痛覚過敏が発現する(1~4週間)。7-NIは血圧を上昇させることなくマウスにおいて抗侵害受容活性を表すことが以前に示されている(Mooreら、Br. J. Pharmacol. 102:198-202、1992)。したがって、n-NOS阻害活性を有する化合物は、炎症に起因する異痛および痛覚過敏の炎症性疼痛および神経障害性疼痛症状の治療に有効なはずである。

【0411】

化合物12および7-NIを含む試験化合物を1%のDMSO/2%のTween 80/0.9%のNaClに溶解させた。体重 $23 \pm 2\text{g}$ の雄性または雌性のICR系マウスをAPEC(登録商標)ケージに収容し、使用前に、制御した温度(22 ~ 24)および湿度(60% ~ 80%)環境中、12時間の明暗サイクルで1週間維持した。標準実験食餌および水道水を自由に摂取させた。ホルマリン(0.02mL、1%)の足底下注射の30分前に、体重 $23 \pm 2\text{g}$ のICR系マウス5匹の6つの群に試験物質を腹腔内投与した。ホルマリン誘導後肢舐め時間の減少をその後の20から30分間記録した(段階II)。図5で示した通り、化合物12および7-NIの両方を投与すると、対象のマウスの肢舐めの頻度が低下し、疼痛の治療としてこの化合物の有効性を示した。

【0412】

(実施例58)

外傷性脳傷害(TBI)のマウスモデルにおける式12の化合物による神経保護作用

外傷性脳傷害試験：体重21から24gの雄性スイスマウス(Iffa Credo、フランス)に実験前、水および食餌を自由に摂取させた。実験に使用した外傷性脳傷害(TBI)モデルはHall(J. Neurosurg. 62:882-887、1985)が記載し、Mesenge(J. Neurotrauma 13:209-214、1996)に従って改変した閉鎖性頭部損傷モデルであった。マウスを頸背部皮膚で支え、顎を装置のベースに固定させて頭部を損傷装置に位置させた。次いで、損傷錐を放し、自由に落下させて頭頂部にある金属の受け器にあてる。50gの錐を24cm落下させると、1200g/cmの衝撃損傷が生じた。損傷は即座に意識喪失を引き起こした。これは、立直り反射の喪失および任意の疼痛反射の喪失によって判断した。意識の喪失は2~5分間続いた。マウスの20~30%は第1の外傷後数秒で死亡した。試験動物が対照動物と同様に水および食餌を摂取している状況で、生存しているマウスに死亡または全身衰弱の遅れはなかった。

【0413】

神経障害評価：TBIの1時間、4時間および24時間後に、化合物12で処理した非傷害マウス、ビヒクリのみで処理した対照マウス、および化合物12で処理した傷害マウスに対して盲検方式で神経学的検査を実施した。Hall(J. Neurosurg. 62:882-887、1985)が記載したグリップ試験およびストリング試験によって、感覚運動の状態を盲検的に評価した。各マウスの尾をつまみ、パッドを入れた台の上40cmの2本の直立した棒の間に渡した長さ60cmの張り詰めた糸の上に置いた。グリップスコアは、マウスが何とかその糸の上にとどめた時間(秒)の長さとして測定し、カットオフは30秒とした。ストリング試験の0(激しく損なわれている)から5(正常)までのスコアは、マウスが糸につかまり、動くことができた状態を以下のスコア基準で評価した：0 - マウスは30秒間の評価の間に落ちる；1 - マウスは30秒間の評価の間、1本の肢のみを使用して糸につかまる；2 - マウスは4本の肢を使用し

10

20

30

40

50

て少なくとも5秒間糸につかまる;3 - マウスは4本の肢および尾を使用して少なくとも5秒間糸につかまる;4 - マウスは4本の肢および尾を使用して少なくとも5秒間糸につかまり、動く;および5 - マウスは30秒間の評価の間に直立した棒の一方に到達する。

【0414】

TBIの1時間後、対照マウスまたは処置マウスにストリングスコア(図6、表3)またはHallスコア(図7、表4)に有意な改善は認められなかった。しかし、TBIの4時間後、3および6mg/kgで処置した群のストリングスコア(図8、表5)、および3mg/kgで処置した群のグリップスコアに有意な改善、6mg/kgの群に改善の傾向が認められた(図9、表6)。Hallスコアの有意な改善は、TBIの4時間後の6mg/kgで処置した群に認められた(図10、表7)。化合物12を単独でs.c.投与した後、24時間後、対照に対する処置群のストリング、グリップおよびHallスコアに改善の有意な傾向は認められなかった。これらの結果は、外傷性脳傷害後における化合物12の神経保護作用を示す。10

【0415】

体温および体重減少:傷害の1、4および24時間後に、非傷害マウス、ならびに傷害して処置したマウスおよび対照マウスの体温および体重減少を記録した。TBIの1時間後、体温の有意な低下が傷害マウスに認められ、処置マウスと対照マウスとの間に差異はなかった(図11、表8)。TBIの4時間後、非処置動物は37.1の有意に上昇した体温を有し、一方、処置マウスの平均体温は非傷害マウスと同様であった(図12、表9)。24時間後において、傷害対照マウスおよび低用量処置マウス(1mg/kg)は、非傷害マウスまたは3もしくは6mg/kgで処置した傷害マウスより体温が低かった。20

【0416】

傷害マウスは、TBIの24時間後、非傷害マウスと比較して有意に体重が減少した(図13、表10)。しかし、3mg/kgで処置した群のマウスには、体重に有意な改善が認められた。体重および成長速度の減少は、損傷を受けた脳組織の異化亢進を一因とする急性脳外傷に伴う特徴的な第2の現象である(J. L. PepeおよびC. A. Barba、J. Head Trauma Rehabil. 14:462-474、1999; Y.P. Tangら、J. Neurotrauma 14:851-862、1997)。したがって、体重減少の低下は、外傷性脳傷害後における化合物12の神経保護作用をさらに示す。1

【0417】

(実施例59)

OGD後のCA1海馬切片の神経保護

脳切片調製物は、神経毒性の基礎をなす機構の研究および新規な神経保護治療剤の保護潜在性を評価する貴重なツールである。例えば、一酸化窒素阻害剤は急性ラット海馬切片において、OGD誘導損傷を軽減し(Izumiら、Neuroscience Letters 210:157-160、1996)、無酸素の条件付けを遮断する(Centenoら、Brain Research 836:62-69、1999)ことが示されている。切片調製物は神経細胞の環境の正確な制御を可能にし、したがってin vivoで不可能なイオン操作および薬理学的操作の両方を可能にする。海馬切片モデルは、虚血誘導神経毒性の研究に特に有用である。なぜなら、そのCA1神経細胞は神経細胞の傷害に最も感受性のものだからである。さらに、海馬切片は、生理学的な神経細胞-グリア細胞相互作用およびシナプス回路を保護し、その機能的生存能力を6時間よりはるかに長く保つ。CA1の神経細胞へのシャッファー側枝の順方向刺激の入力、およびそれに続くCA1神経細胞の錐体細胞体近くの電場電位の測定は、このモデルの生存能力を評価する最適な方法である(図14参照)。40

【0418】

脳傷害は、塩化2,3,5-トリフェニルテトラゾリウム(TTC)中で新鮮な脳の切片をインキュベートすることによって、脳切片で測定できる。無色のTTCは、生体組織においてミトコンドリア型コハク酸脱水素酵素で還元されて、赤色のホルマザン生成物になる。次いで、写真または走査と画像解析との組合せを使用して、各切片面の表面における正常(赤色)および損傷(無色)組織の面積を測定し、損傷の程度を判断する。TTC染色法は、IBSの実験卒中グループ(Experimental Stroke Group at IBS)(研究主催:オタワ大学、カナダ)のメンバーによって溶媒を使用して、着色したホルマザン生成物を組織切片から抽出し、それ50

を分光光度的に測定して、損傷の単純な目的測定値を得るようにさらに改良されている(PrestonおよびWebster、J. Neurosci. Meth. 94(2):187-92、1999)。Watsonら(J. Neurosci. Meth. 53:203-208、1994)は、TTC反応生成物と集合スパイク振幅との間の相関関係を示している。PrestonおよびWebsterの技術の変形を集合スパイク振幅の電場電位の測定値と組み合わせて海馬切片に適用して、例えば化合物12などの本発明の化合物の神経保護作用をスクリーニングする。

【0419】

切片の調製:雄性Wistarラット、180~200g、をハロタンで麻酔し、断頭した。それらの脳を取り出し、断頭から60秒以内に0.5%の人工脳脊髄液(ACSF)に入れた。ACSFの組成(mM)は、O₂95%/CO₂5%(pH7.4)で平衡にした127のNaCl、2のKCl、1.2のKH₂PO₄、26のNaHCO₃、2のMgSO₄、2のCaCl₂、10のグルコースであった。脳を二等分し、海馬を切り出し、McIlwain Tissueチョッパー(Mickle Laboratory Engineering Co.、Gomshall、GB)を使用して厚さ400 μMの切片に切断した。切断は海馬の吻端約1mMで開始し、各海馬から約12個の切片を得た。切片は、各群が海馬の切断領域全てからの切片を有するように、順番に各群に分配した。海馬切片を、インターフェース型インキュベーションチャンバーのナイロンメッシュプラットフォームに(プラットフォーム当たり切片6~8個;チャンバー当たりプラットフォーム1個)90分間35℃で入れた。これらのチャンバー中のACSF、およびその上の大気はO₂95%/CO₂5%で連続的にガス処理した。ある場合には、最初の60分間の安定化期間後、ナイロンメッシュプラットフォーム上の切片を別のチャンバーに移して適切なACSF中で30分間インキュベーションして、切片に傷害前の処置を施した。10分間の酸素-グルコース除去処置(OGD)を施した切片を、無酸素、低グルコース(4mM)ACSFを有するインキュベーションチャンバーのナイロンメッシュプラットフォームに移した。これらのチャンバー中のACSF、およびその上の大気はN₂95%/CO₂5%で連続的にガス処理した。この10分間の傷害後、切片を支持するプラットフォームを元のインキュベーションチャンバーに戻し、4時間維持した。

【0420】

処置群:全ての実験に、生存対照(偽傷害4時間後)、死亡対照(10分間のOGD傷害4時間後)および保護対照(10分間の0.3mMのCa中のOGD傷害、30分間のプレインキュベーション4時間後)の3つの対照群を使用した。生存対照切片が生存しなかった実験では、死亡対照切片は死なず、または保護対照切片は死亡対照群の切片よりも有意に良好ではなく、実験全体が拒絶された。

【0421】

(a)誘起電場電位の保存:これらの切片のシナプス伝達の有効性は、電子生理学的技術を使用して評価した。切片をインターフェース記録チャンバーに移し(Haasら、J. Neurosci. Meth. 1:323-325、1979)、1mL/分の速度、35.0 ± 0.5℃で灌流した。シャッファー側枝を同軸2極タングステン電極で刺激することによって順方向電場電位を誘起した。刺激は、30秒間隔の2分間の定電流パルスであった。誘起電位(EP)は、錐体層からのCA1に、150mMのNaClを満たしたガラスマイクロピペット(2~5メガオーム)を使用して記録した。集合スパイク(PS)振幅は、ピーク下方偏向から2つの陽性ピークの中間点まで測定した。PS振幅は、切片の記録電極を通常約50 μMの深さまで調整することによって最適化した。PSの振幅が3mV未満の切片では、記録電極をCA1内に再配置することによって、より強いIPSを得る第2の、必要な場合、第3の試みがなされた。これらの複数の記録の試みによる最も大きな振幅PSを表にした。

【0422】

対照切片では、PS振幅は50 μMの化合物12の影響を受けなかった(図14;対照は左、化合物12は右)。図15では、トレースは、対照切片(左)、OGDを受けた切片(中央)、および0.3mMのCa²⁺中のOGDを受けた切片から記録したPSを示す。各トレースは、10回連続して記録した電場電位の平均、0.03Hzの刺激である。OGD傷害を受けていない海馬切片(生存対照)は、3.5 ± 0.5mV(n=12)のPS振幅を有していた。10分間のOGDに曝露した切片(死亡対照)は線維齊射を示したが、PSは示さなかった(n=5)。一方、同じ傷害に曝露したが、0.3mMのCa²⁺

10

20

30

40

50

で傷害30分前から傷害中インキュベートした切片(保護対照)は、 $1.4 \pm 0.3\text{mV}$ (n=3)のPS振幅を有していた(図16)。

【0423】

処置群について、0.05%のDMSO単独(7-NIに使用したビヒクルの最大濃度)でインキュベートし、OGDに曝露した切片は、死亡対照群と有意な差異がないPS振幅を有していた。100 μM の7-NIでインキュベートした切片は線維齊射を示したが、PSは示さなかった(n=3)。50 μM の化合物12で処置した切片は $2.1 \pm 1.5\text{mV}$ (n=3)のPS振幅を有していた。これらの結果は全て、化合物12の神経保護作用を示す。

【0424】

(b)TTC染色を使用する化合物12によるミトコンドリア代謝活性の保存:10分間のOGDに曝露した海馬切片(死亡対照)は、傷害を受けなかった切片(生存対照-100%に正規化)の吸光度の $25 \pm 5\%$ (n=切片4~5個の5つの群)を保持したが、0.3mMのカルシウムでOGDの30分前からOGD中予備インキュベートした切片は、それらの吸光度の $107 \pm 27\%$ (n=5)を保持した(保護対照)。化合物処置群について、0.05%のDMSO単独(7-NIに使用したビヒクルの最大濃度)でインキュベートし、OGDに曝露した切片は、死亡対照群と有意な差異がない吸光度を有していた(データ示さず)。100 μM の7-NIで処理した切片は、それらの吸光度の $81 \pm 18\%$ (n=5)を保持し、一方、50 μM の化合物12で処理した切片は、それらの吸光度の $92 \pm 18\%$ (n=8)を保持していた(図17参照)。これらの結果は再び、化合物12の神経保護作用を示す。

10

【0425】

(実施例60)

20

神経障害様疼痛状態を予示するモデルでの有効性

神経障害性疼痛の治療での本発明の化合物の有効性を、それぞれ以下でより詳細に記載する種々の方法で誘導された抗痛覚過敏および抗異痛活性を予示する標準動物モデルを使用して評価した。

【0426】

(a)傷害誘導神経障害様疼痛のChungのモデル:神経障害性疼痛についてのChungの髄神経結紮SNLモデルアッセイのための実験設計を図18に示す。KimおよびChung(KimおよびChung、Pain 50:355-363、1992)で記載の方法に従って神経結紮傷害を行った。この技術は、触覚異痛、熱痛覚過敏および冒された肢の防護を含む神経障害性感覚異常の徴候を引き起こす。ラットはハロタンで麻酔し、L4からS2領域の脊柱を露出させた。L5およびL6脊髄神経を露出させ、注意深く単離し、DRGから遠位で4-0綿糸でしっかりと結紮した。恒常性の安定を確保した後、傷を縫合し、動物を個々のケージに戻した。L5/L6脊髄神経を結紮しなかつた以外は同一に偽手術ラットを調製した。運動欠陥の徴候を示したラットはいずれも安樂死させた。外科的介入後の回復期間後、ラットは痛みを伴う刺激および通常の痛みを伴わない刺激に対して強化された感受性を示す。

30

【0427】

公開された手順に従って1標準用量(10mg/kg)のIP注射をした後、nNOS選択的化合物32(-)、32(+)(図19参照)および12(図21参照)に明らかな抗痛覚過敏作用がある。試験動物に化合物32(-)、32(+)および12を投与しても、触覚過敏の逆転につながった(それぞれ図20および22参照)。化合物32の2種の鏡像異性体間の明らかな差異が神経障害性疼痛のこのモデルで認められた。

40

【0428】

(実施例61)

40

実験片頭痛モデル

動物。雄性Sprague Dawleyラット(275~300g)をHarlan Sprague Dawley(インディアナ州Indianapolis)から購入した。動物には食餌および水を自由に摂取させた。動物は12時間明(午前7時から午後7時)および12時間暗(午後7時から午前7時)サイクルで維持した。全ての手順は、国際疼痛学会の方針および推奨ならびに国立保健研究所のガイドラインおよび実験室動物の使用に従い、ならびにアリゾナ大学の動物ケアおよび使用委員会(the Animal Care and Use Committee of the University of Arizona)で認可された。

50

【0429】

外科的調製

片頭痛カニューレ挿入:ケタミン/キシラジン(80mg/kg、i.p.)を使用して雄性Sprague Dawleyラットを麻酔し、齧歯類クリッパー(Oster Golden A5 w/ サイズ50ブレード)を使用して頭頂部を剃り、剃った領域をベタジンおよび70%のエタノールで清浄にした。動物を定位固定装置(Stoeltingモデル51600)に置き、動物の下に置いた加熱パッドで体内深部温度37^oCを維持した。頭部の剃って清浄にした領域内を#10ブレードを有するメスを使用して2cm切開し、無菌消毒綿を使用して任意の出血を清浄にした。ブレグマの位置および中線の骨縫合を基準として確認し、ハンドドリルを使用して、硬膜を破ることなく、しかし硬膜を露出させるのに十分深く直径1mmの小さな穴を開けた。実験用の片頭痛を引き起こすための炎症液を送達できるようにするカニューレを固定するステンレス鋼スクリュー(Small Parts #A-MPX-080-3F)を取り付けるために、前の位置から4から5mm離れた位置に2個の追加の穴(直径1mm)を開けた。改変した脳室内(ICV)カニューレ(Plastics One #C313G)を硬膜に入ることなく、または硬膜を貫通することなく穴に入れた。Dremelモトツールおよび任意の鋼製のバリを除くためのヤスリを使用して、プラスチック糸の根元から長さ1mmに切断することによってICVカニューレを改変した。改変した片頭痛カニューレを配置したら、カニューレがしっかりと取り付けられたことを確実にするために、歯科用アクリル樹脂を片頭痛カニューレおよびステンレス鋼スクリューの回りに付けた。歯科用アクリル樹脂が乾燥したら(即ち、10~15分後)、カニューレのキャップを先端に固定して汚染物質がカニューレに入るのを防止し、3-0絹糸を使用して皮膚を縫い合わせた。動物に抗生物質注射(アミカシンC、5mg/kg、i.m.)を与え、定位固定フレームからはずし、加熱パッド上で麻酔から回復させた。5日間の回復期間、動物を清潔な離れたラットケージ入れた。

10

20

【0430】

注射。皮下注射:動物を手で支え、使い捨ての1cc注射器に付けた25ゲージの使い捨て針を動物の腹部に、針が動物の筋肉と皮膚の間に確実に留まるように挿入することによって皮下(s.c.)注射を実施した。化合物の注射は5秒間実施し、注射部位の皮膚に膨出が生じたら陽性と認めた。1cc注射器に付けた18ゲージ胃管栄養針を使用して経口送達した。

【0431】

片頭痛カニューレ注射:タイゴン管(Cole-Palmer、95601-14)で25 μ lのHamilton Syringe(1702SN)に連結した注射カニューレ(Plastics One、改変したICVカニューレに適合するよう切削したC313I)を使用して炎症化学伝達物質10 μ lを硬膜に注射した。

30

【0432】

行動試験。片頭痛手術日前の未処置の動物を、ワイヤメッシュ底(1cm²)を有する吊り下げたプレキシグラスチャンバー(30cm L × 15cm W × 20cm H)に入れ、試験チャンバーに30分間順化させた。

【0433】

ラットの非侵害性触覚刺激に対する後肢感覚閾値

触覚刺激に対する肢引っ込み閾値を較正済みのvon Freyフィラメント(Stoelting、5801-1)でのプローブに対する応答で決定した。von Freyフィラメントを、動物がわずかに屈して3から6秒間保持するまで動物の後肢の足底表面に垂直に適用した。陽性の応答は、肢を素早く引っ込めることによって示される。50%の肢引っ込み閾値は、Dixonのノンパラメトリック法(1980)によって決定した。2.00gに相当する初期プローブを加え、応答が陰性の場合は刺激を1増分増大させ、陽性の場合は1増分減少させた。刺激は陽性応答が得られるまで徐々に増大させ、次いで陰性の結果が認められるまで減少させた。この「上下」法は、行動に3回の変化が判定されるまで繰り返した。陽性および陰性応答のパターンを表にまとめた。50%の肢引っ込み閾値を($10^{[X_f + kM]}$)/10,000(Xf=使用した最後のvon Freyフィラメントの値、k=陽性/陰性パターンのDixon値、およびM=刺激間の平均(log)差異)として決定した。ベースラインが11から15gの未処置の動物のみを実験に使用した。最大カットオフとして15gを使用した。片頭痛手術の15日後の動物の肢引っ込み閾値を、上記と同じ慣らしおよびvon Frey法を使用して再試験した。式:活性(%)=100 × (片頭痛後値 - ベース

40

50

ライン値)/(15g - ベースライン値)により、データを「抗異痛」(%)に変換した。触覚過敏において片頭痛手術前の値と比較して差異を示さなかった動物のみを全ての試験で使用した。

【0434】

ベースライン肢引っ込み閾値を確立した後、個々の動物を試験チャンバーから取り出し、片頭痛カニューレのキャップを取り除いた。動物は炎症伝達物質の混合物(1mMのヒスタミン、1mMの5-HT[セロトニン]、1mMのブラジキニン、1mMのPGE₂)またはビヒクルのいずれかの注射を体積10μLで片頭痛カニューレを介して5から10秒間受けた。炎症伝達物質(IM)カクテルは、各実験日に新たに作製した。片頭痛カニューレのキャップを戻し、個々の動物をそれらの対応する試験チャンバーに戻し、肢引っ込み閾値を1時間間隔で6時間にわたって測定した。式:活性(%)=100×(IM後値 - IM前ベースライン値)/(15g - IM前ベースライン値)により「抗異痛」(%)に変換した。10

【0435】

このモデルを使用して得られた本発明の選択された化合物についてのデータを図23に示す。硬膜に炎症液(IS)を適用すると、von Freyフィラメントで刺激したときの後肢引っ込み閾値が減少した。炎症液の添加5分前にコハク酸スマトリプタン(1mg/kg s.c.)を投与すると、IS投与2時間後に測定して後肢異痛の発現の防止になる。同様に、ISの10分前の非選択的NOS阻害剤L-NMMA(10mg/kg i.v.)または42および97(6mg/kg i.v.)は、後肢異痛の発現を防止する。したがって、L-NMMAなどの非選択的NOS阻害剤、またはより選択的なnNOS阻害剤(例えば、化合物97)またはnNOS/5HT1D/1Bの混合化合物(例えば、化合物42)は、片頭痛の治療に有効なはずである。20

【0436】

(実施例62)

セロトニン5HT1D/1B結合アッセイ

5-HT1D結合アッセイ(アゴニスト、放射性リガンド)をウシ尾状膜を使用してHeuringおよびPeroutka(J. Neurosci 1987, 7:894-903)の方法に従って実施した。5-HT1B(ラット大脳皮質)結合アッセイ(アゴニスト放射性リガンド)をHoyerら(Eur. J. Pharmacol. 1995, 118:1-12)の方法に従って実施した。結果解析のために、受容体に結合する特定のリガンドを、過剰な非標識リガンドの存在下で決定した総結合と非特異的結合との間の差異として定義する。試験化合物の存在下で得られた抑制特異的結合の百分率として結果を示す。IC₅₀値(抑制特異的結合の最大半量の阻害を引き起こす濃度)およびHill係数(n_H)はヒルの式の曲線の当てはめを使用する競合曲線の非線形回帰分析によって決定し、阻害定数(K_i)はCheng Prusoff式(K_i=IC₅₀/(1+(L/K_D)))(L=アッセイの放射性リガンドの濃度、およびK_D=受容体の放射性リガンドの親和性)から計算した。30

【0437】

その他の実施形態

好ましい例と現在考えられているものを参照して本発明を記載したが、本発明が開示の例に限定されるものではないことは理解されよう。逆に、本発明は、添付の請求項の精神および範囲内に含まれる様々な変形形態および同等の構成を包含することを意図する。

【0438】

刊行物、特許および特許明細書は全て、各個々の刊行物、特許または特許明細書が参照によりその全体を特にかつ個々に援用されているのと同程度に、本明細書に参照によりその全体を援用する。本明細書の用語が、参照により本明細書に援用された文献と異なって定義されていることが分かった場合、本明細書の定義がその用語の定義となる。40

その他の実施形態は請求項中にある。

【図面の簡単な説明】

【0439】

【図1】ラット皮質細胞のNMDAチャレンジ後の化合物9、12および18の神経保護作用を示す棒グラフである。

【図2】無酸素無糖(OGD)ラット海馬切片のチャレンジ後の化合物9、12および18の神経保50

護作用を示す棒グラフである。

【図3】蛍光Ca²⁺感受性色素Fluo-4FFを使用して測定した、NMDA媒介Ca²⁺流入に対する化合物12の作用を示す棒グラフである。

【図4】ラット皮質神経細胞のNMDA媒介全細胞電流に対する化合物12の作用を示すグラフである。

【図5】(a)ビヒクル、(b)5mg/kgおよび10mg/kgの化合物12による処理、(c)2.5mg/kgおよび5mg/kgの非選択的阻害剤7-ニトロインダゾール(7-NI)による処理後のマウスにおけるホルマリン誘導後肢舐めを示すグラフである。

【図6】マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価したストリングスコアに対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

10

【図7】マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価したHallusコアに対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

【図8】マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したストリングスコアに対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; *P < 0.05; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

【図9】マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したグリップスコアに対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; *P < 0.05; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

20

【図10】マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したHallusコアに対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; *P < 0.05; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

【図11】マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価した体温に対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

30

【図12】マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価した体温に対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; *P < 0.05; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

【図13】マウスの外傷性脳傷害24時間後に評価した体重減少に対する化合物12の用量関連作用を示す棒グラフである。化合物12またはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。非傷害マウスに対して††† P < 0.001; *P < 0.05; ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意。

【図14】海馬細胞における集合スパイク(PS)振幅に対する化合物12(50 μM)の作用を示す。トレースは、50 μMの化合物12で灌流を開始する前(左)、または開始5分後(右)に記録したPSを示す。結果は3つの実験を表す。各トレースは10回連続して記録した電場電位の平均である:0.03Hzの刺激。

40

【図15】海馬細胞における集合スパイク(PS)振幅に対する化合物12(50 μM)の作用を示す;対照切片(左)、OGDを受けた切片(中央);および0.3mMのCa²⁺中のOGDを受けた切片。各トレースは10回連続して記録した電場電位の平均である:0.03Hzの刺激。

【図16】0.3MのCa²⁺およびNOS阻害剤7-NI(100 μM)および化合物12による処置の作用を示す。低Ca²⁺濃度(0.3mM)または化合物12(50 μM)のいずれかによる保護は集合スパイクの保存を示し、一方、7-NI(100 μM)の処置は海馬切片において集合スパイクを保存しなかった。

【図17】OGDの10分後の海馬切片におけるミトコンドリア呼吸の保護に対する0.3MのCa²⁺

50

⁺(PROT)、7-NI(100 μM)または化合物12(50 μM)の作用を示す。

【図18】神経障害性疼痛についてのChungの髄神経結紮(SNL)モデルアッセイ(触覚異痛および熱痛覚過敏)で使用した実験設計のフローチャートを示す。

【図19】L5/L6髄神経結紮(Chungの神経障害性疼痛モデル)後のラットにおける熱痛覚過敏の逆転に対する化合物32(+)および32(-)の30mg/kgのi.p.投与の作用を示す。

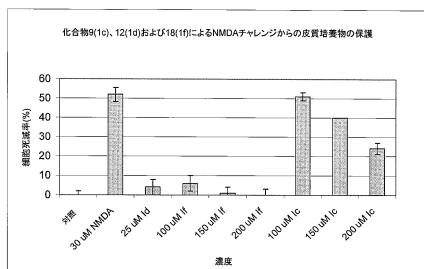
【図20】L5/L6髄神経結紮(Chungの神経障害性疼痛モデル)後のラットにおける触覚異痛の逆転に対する化合物32(+)および32(-)の30mg/kgのi.p.投与の作用を示す。

【図21】L5/L6髄神経結紮(Chungの神経障害性疼痛モデル)後のラットにおける熱痛覚過敏の逆転に対する化合物12の用量応答(3mg/kg ~ 30mg/kg)を示す。

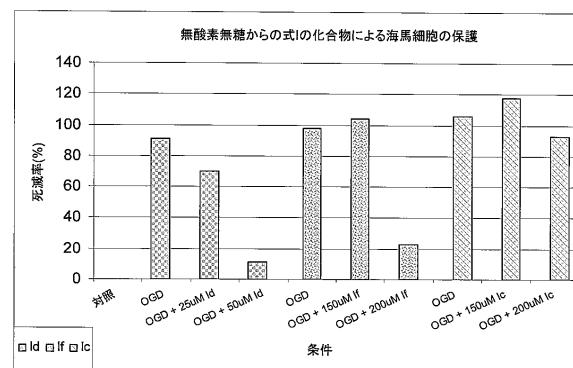
【図22】L5/L6髄神経結紮(Chungの神経障害性疼痛モデル)後のラットにおける触覚異痛の逆転に対する化合物12の用量応答(3mg/kg ~ 30mg/kg)を示す。 10

【図23】硬膜の炎症液への曝露後2時間のラットにおける後肢異痛の逆転に対する種々のNOS阻害剤(i.v.)またはコハク酸スマトリプタン(s.c.)の作用を示す棒グラフである。

【図1】

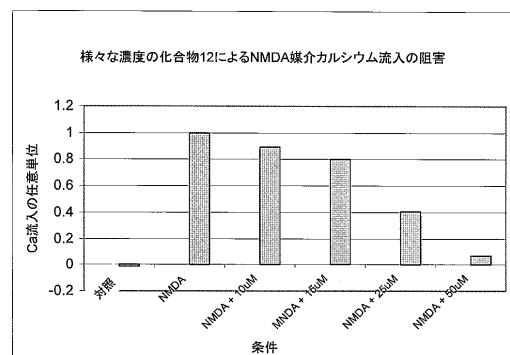


【図2】

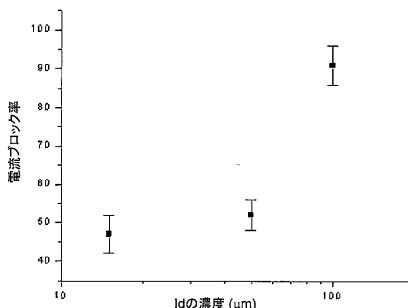


(化合物Icは化合物9であり、化合物Idは化合物12であり、化合物Ifは化合物18である)

【図3】

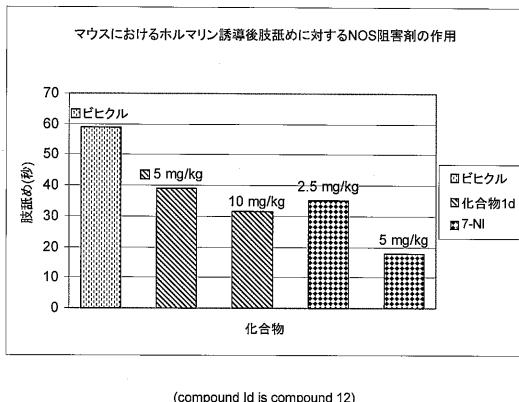


【図4】



(compound Id is compound 12)

【図5】



【図6】

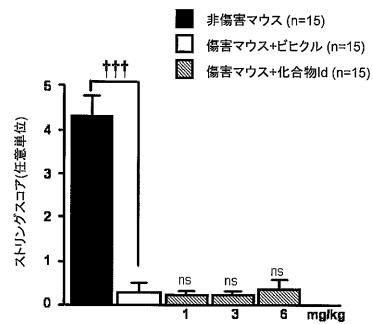


図6:マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価したストリングスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して†† P < 0.001
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

	n	ストリングスコア: 平均±s.e.m.(任意単位)
非傷害マウス	15	4.3±0.4
傷害マウス+ビヒクル	15	0.3±0.2
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	0.2±0.1 ns
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	0.2±0.1 ns
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	0.3±0.3 ns

表III マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価したストリングスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して†† P < 0.001
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

【図7】

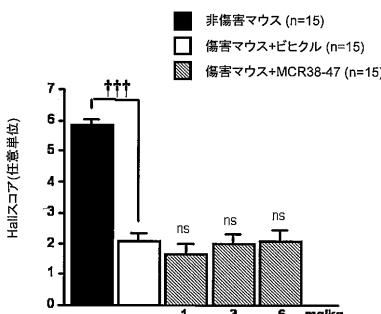
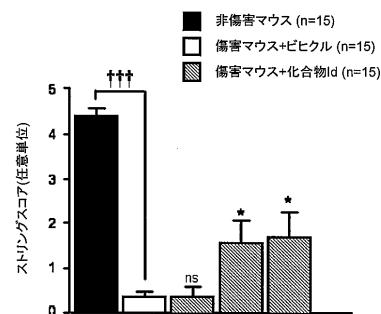


図7:マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価したHallスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して†† P < 0.001
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

【図8】



表IV マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価したHallスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して†† P < 0.001
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

	n	Hallスコア: 平均±s.e.m.(任意単位)
非傷害マウス	15	5.8±0.2
傷害マウス+ビヒクル	15	2.1±3.2
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	1.7±0.4
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	2.0±0.3
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	2.1±0.4

表V マウスの外傷性脳傷害1時間後に評価したストリングスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して†† P < 0.001
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

	n	ストリングスコア: 平均±s.e.m.(任意単位)
非傷害マウス	15	4.5±0.2
傷害マウス+ビヒクル	15	0.3±0.1
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	0.3±0.2
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	1.6±0.5
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	1.7±0.6

表VI マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したストリングスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して†† P < 0.001
ビヒクル処理傷害マウスに対して* P < 0.05
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

【図9】

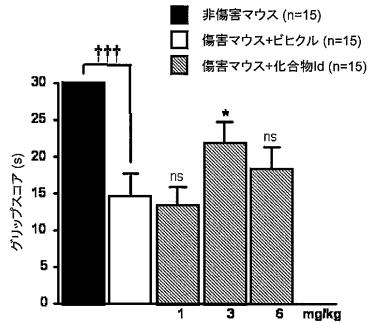


図9:マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したグリップスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ビヒクル処理傷害マウスに対して* P < 0.05
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

	n	グリップスコア:平均±s.e.m.
非傷害マウス	15	30.0 ± 0.0
傷害マウス+ビヒクル	15	14.6 ± 3.2 †††
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	13.4 ± 2.6 ns
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	21.9 ± 2.9 *
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	18.4 ± 3.0 ns

表VI マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したグリップスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ビヒクル処理傷害マウスに対して* P < 0.05
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

【図10】

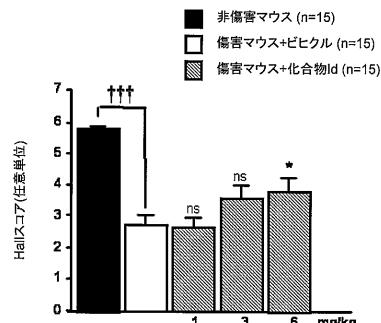


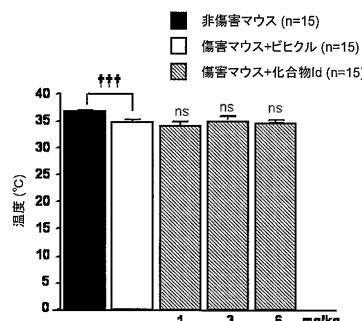
図10:マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したHallスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ビヒクル処理傷害マウスに対して* P < 0.05
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

	n	Hallスコア:平均±s.e.m.(任意単位)
非傷害マウス	15	5.8 ± 0.1
傷害マウス+ビヒクル	15	2.7 ± 0.3 †††
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	2.7 ± 0.4 ns
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	3.6 ± 0.4 ns
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	3.8 ± 0.1 *

表VII マウスの外傷性脳傷害4時間後に評価したHallスコアに対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ビヒクル処理傷害マウスに対して* P < 0.05
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

【図11】



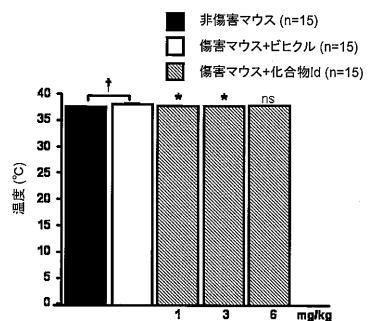
表VIII マウスの外傷性脳傷害1時間後体温に対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

	n	体温:平均±s.e.m.(°C)
非傷害マウス	15	36.9 ± 0.08
傷害マウス+ビヒクル	15	35.0 ± 0.29 †††
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	34.4 ± 0.37 ns
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	35.3 ± 0.42 ns
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	34.8 ± 0.34 ns

表VIII マウスの外傷性脳傷害1時間後体温に対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

【図12】



表IX マウスの外傷性脳傷害4時間後体温に対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して† P < 0.05
ビヒクル処理傷害マウスに対して* P < 0.05
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

	n	体温:平均±s.e.m.(°C)
非傷害マウス	15	36.6 ± 0.11
傷害マウス+ビヒクル	15	37.1 ± 0.14 *
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	36.7 ± 0.14 *
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	36.7 ± 0.17 *
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	36.8 ± 0.12 ns

表X マウスの外傷性脳傷害4時間後体温に対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して† P < 0.05
ビヒクル処理傷害マウスに対して* P < 0.05
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

【図13】

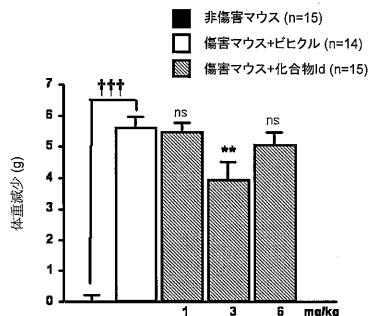


図13:マウスの外傷性脳傷害24時間後に評価した体重減少に対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ビヒクル処理傷害マウスに対して** P < 0.01
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

【図14】

CA1細胞における集合スパイク振幅に対する化合物12の作用

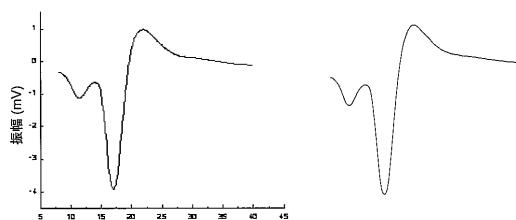


図14:a)左は、シャッファー側枝の2ミリ秒パルスの刺激によって誘起された正常なCA1海馬細胞における集合スパイクを示す。b)化合物12を適用(右)しても、正常なCA1細胞における正常な誘起電場電位は変わらない。

	n	体重減少:平均±s.e.m.(g)
非傷害マウス	15	0.0 ± 0.2
傷害マウス+ビヒクル	14	5.6 ± 0.3 ***
傷害マウス+化合物Id (1 mg/kg)	15	5.5 ± 0.3 ns
傷害マウス+化合物Id (3 mg/kg)	15	3.9 ± 0.6 **
傷害マウス+化合物Id (6 mg/kg)	15	5.0 ± 0.5 ns

表X マウスの外傷性脳傷害24時間後に評価した体重減少に対する化合物Idの用量関連作用。
化合物Idまたはビヒクルは傷害5分後にs.c.投与した。
非傷害マウスに対して††† P < 0.001
ビヒクル処理傷害マウスに対して** P < 0.01
ns:ビヒクル処理傷害マウスに対して非有意

(化合物Idは化合物12である)

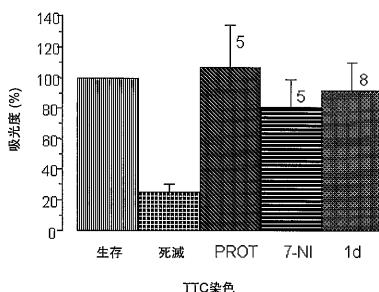
【図15】

OGDチャレンジ後のCA1細胞における集合スパイク振幅に対する化合物12の作用



図15:a)左:対照細胞のPS。b)中央:10分間のOGD後のPS(対照は死滅)。
C)右:0.3mMのCa2+によって保護されたOGD細胞のPS(対照は生存)。

【図17】



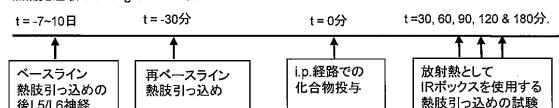
(化合物Idは化合物12である)

【図18】

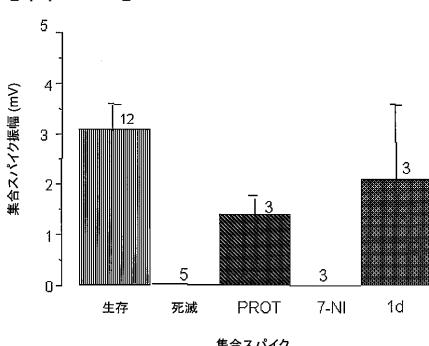
触覚異痛のChungのSNLモデル



熱痛覚過敏のChungのSNLモデル

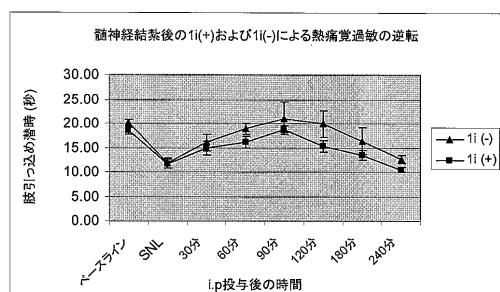


【図16】



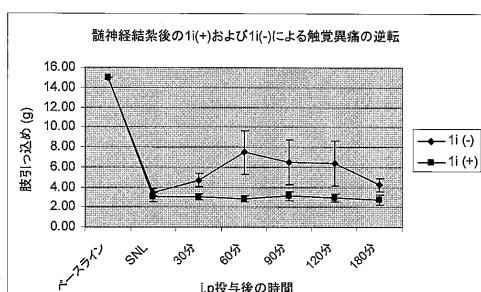
(化合物Idは化合物12である)

【図19】



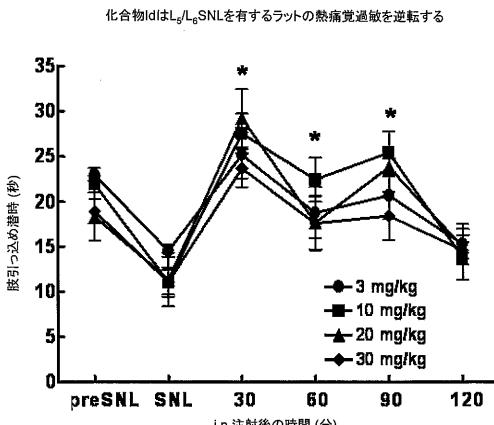
化合物1i(-)は化合物32(-)であり、化合物1i(+)は化合物32(+)である

【図20】



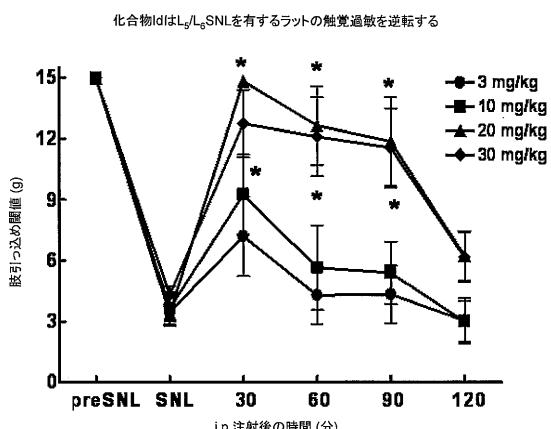
化合物1i(-)は化合物32(-)であり、化合物1i(+)は化合物32(+)である

【図21】



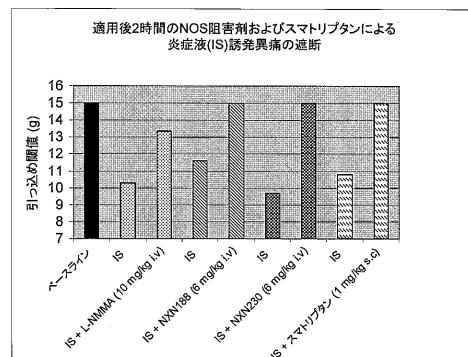
(化合物Idは化合物12である)

【図22】



(化合物Idは化合物12である)

【図23】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 2
A 6 1 K	31/4045 (2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/435 (2006.01)	A 6 1 K	31/435
A 6 1 K	31/439 (2006.01)	A 6 1 K	31/439
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K	31/404
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/4178 (2006.01)	A 6 1 K	31/4178
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02 1 0 1
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12

(74)代理人 100176197

弁理士 平松 千春

(72)発明者 マッダフォード, ショーン

カナダ国 エル5エル 1ワイ3 オンタリオ州, ミシサガ, フォークウェイ ドライブ 317
9

(72)発明者 ラムナス, ジエイロール

カナダ国 エル7エー 3エム3 オンタリオ州, ブラムトン, メンドーサ ドライブ 12

(72)発明者 ラクヒット, スーマン

カナダ国 エル5エイチ 4エル2 オンタリオ州, ミシサガ, ヒドン グローヴ レーン 85
6

(72)発明者 パットマン, ジョアンヌ

カナダ国 エル5ジェイ 2シー7 オンタリオ州, ミシサガ, ボナー ロード 2360, アパートメント 1102

(72)発明者 レントン, ポール

カナダ国 エム6エイチ 2ダブリュ6 オンタリオ州, トロント, ドーヴァーコート ロード
544

(72)発明者 アネディ, サブハッシュ, シー.

カナダ国 エル5エー 3エックス1 オンタリオ州, ミシサガ, カネフ クレセント 3620

, アパートメント 207

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 特表2006-501210(J P , A)
特表平11-502816(J P , A)
特開昭57-059865(J P , A)
特表2003-507327(J P , A)
特表2003-513071(J P , A)
特表2004-506713(J P , A)
国際公開第2003/051275(WO , A 2)
特開2005-200915(J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K 3 1 /
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)