

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3825472号

(P3825472)

(45) 発行日 平成18年9月27日(2006.9.27)

(24) 登録日 平成18年7月7日(2006.7.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/495

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 10 (全 41 頁)

(21) 出願番号 特願平8-527578
 (86) (22) 出願日 平成8年2月6日(1996.2.6)
 (65) 公表番号 特表平11-501917
 (43) 公表日 平成11年2月16日(1999.2.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/001437
 (87) 国際公開番号 W01996/028441
 (87) 国際公開日 平成8年9月19日(1996.9.19)
 審査請求日 平成15年2月5日(2003.2.5)
 (31) 優先権主張番号 08/404,788
 (32) 優先日 平成7年3月15日(1995.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者

アベンティス・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 08
 807-0800. ブリッジウォーター.
 サマセット・コーポレイト・ブルヴァー
 ド300

(74) 代理人

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人

弁理士 佐藤 辰男

(74) 代理人

弁理士 西村 公佑

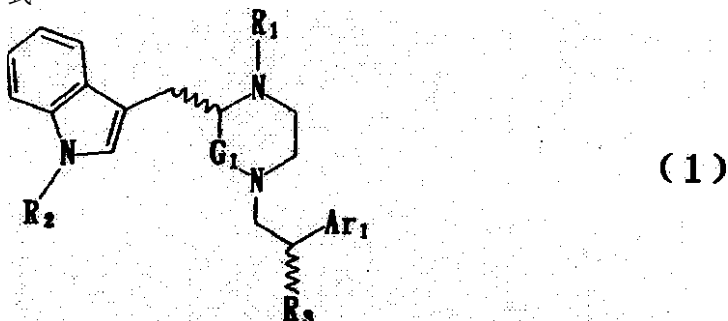
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タキキニン受容体アンタゴニストとしての複素環式の置換されたピペラジノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



の化合物またはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩。

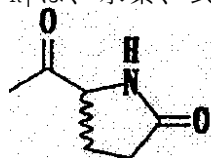
上記式において、

G₁は、-CH₂-または-C(=O)-であり；Ar₁は、群：



(式中、 Z_1 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である)から選択された基であり；

R_1 は、水素、式



の基、

または $-(CH_2)_qAr_2$ 、または $-CH_2C(=O)Ar_2$

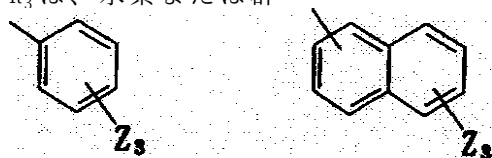
(式中、 q は、1～4の整数でありそして Ar_2 は式



の基でありそして Z_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である)であり；

R_2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-CHO$ であり；

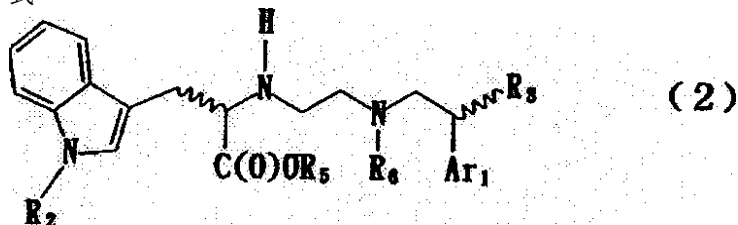
R_3 は、水素または群



(式中、 Z_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である)から選択された基である。

【請求項2】

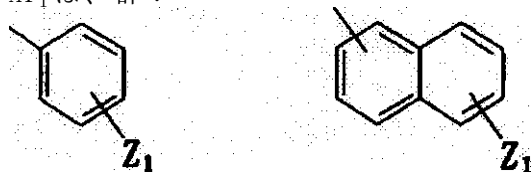
式



の化合物またはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩。

上記式において、

Ar_1 は、群：



(式中、 Z_1 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である)から選択された基であり；

R_2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-CHO$ であり；

R_3 は、水素または群



(式中、 Z_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択された 1 ～ 3 個の置換分である) から選択された基であり；

R_5 は、水素、ベンジルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_6 は、水素または $-C(0)OR_7$ (式中、 R_7 はベンジルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである) である。

【請求項 3】

R_1 が水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

G_1 が $-C(0)-$ である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

化合物が、

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン；

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン；

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル]エチル] - 2-オキソ-ピペラジン；

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル]エチル] - 2-オキソ-ピペラジン；

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2,2-ビス-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン；

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル]エチル] - 2-オキソ-ピペラジン；

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル]エチル] - 2-オキソ-ピペラジン；

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-エチル] - 1 - (2-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン；

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-エチル] - 1 - (2,2-ビス-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン；

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-エチル] - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル]エチル] - 2-オキソ-ピペラジン；または

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [(S)-ピログルタモイル] - 2-オキソ-エチル] - 1 - (2-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R_6 が $-C(0)OR_7$ である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 7】

R_6 が H である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】

R_5 がメチルである請求項 2 記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

化合物が、

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン；

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン；

2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン；

2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン；

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン；

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン；

2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン；

2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン；

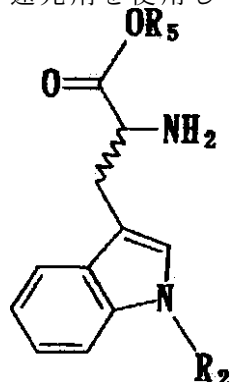
2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(2,2-ビス-フェニル-エチル)]-エチルアミン；または

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(2,2-ビス-フェニル-エチル)]-エチルアミン

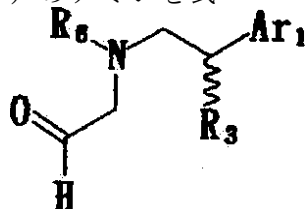
である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 10】

(a) 水素化硼素ナトリウムおよびシアノ硼水素化ナトリウムからなる群から選択された還元剤を使用して、還元的アミノ化において、式

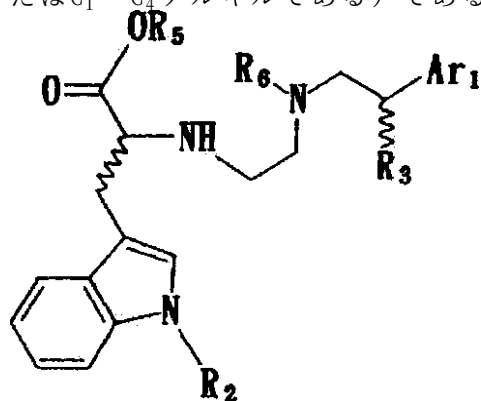


(式中、 R_2 は後述する通りでありそして R_5 は水素、ベンジルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである)のアミンを式



(式中、 R_3 および Ar_1 は後述する通りでありそして R_6 は $-C(O)OR_7$ (式中、 R_7 はベンジルま

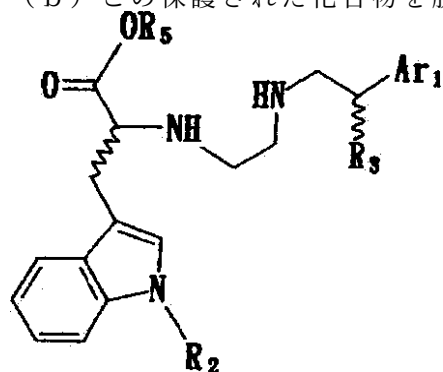
たは $C_1 \sim C_4$ アルキルである)である)のアルデヒドと反応させて式



10

(式中、 R_5 、 R_2 、 R_6 、 R_3 および Ar_1 は上述した通りである)の保護された化合物を得；

(b) この保護された化合物を脱保護して式

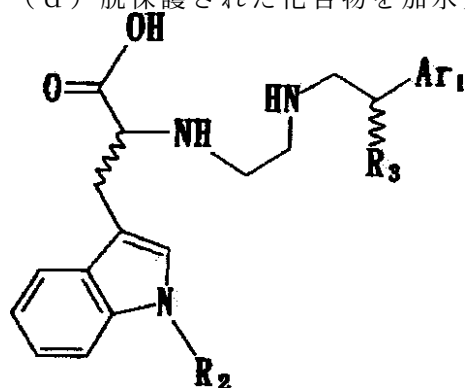


20

(式中、 R_5 、 R_2 、 R_3 および Ar_1 は上述した通りである)の脱保護された化合物を得；そして場合によっては、

(c) この脱保護された化合物を環化して R_1 が水素である式(1)の化合物を得；または

(d) 脱保護された化合物を加水分解して、式



30

(式中、 R_2 、 R_3 および Ar_1 は上述した通りである)のカルボン酸を得；そして

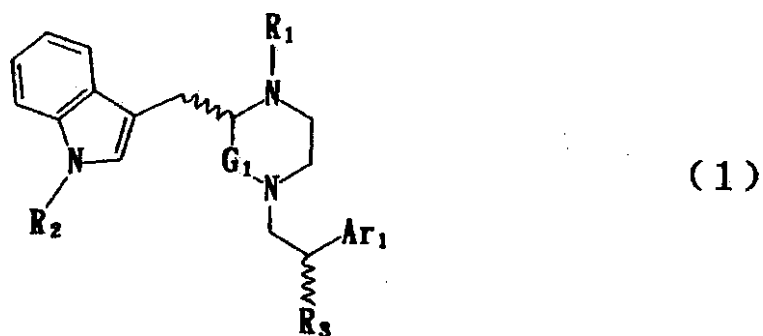
(e) このカルボン酸を環化して R_1 が水素である式(1)の化合物を得；そして場合によ

40

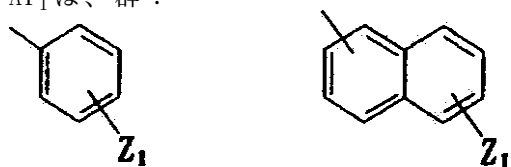
っては、
(f) アミドの形成、アミンのアルキル化、インドール窒素に対する付加反応およびアミ

デートの形成および／または脱保護によって変性し；そして場合によっては
(g) さらに許容し得る酸または許容し得る塩基と反応させることによって医薬的に許容

し得る塩を製造することからなる式

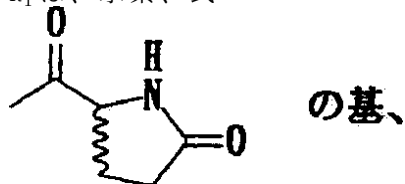


〔式中、
 G_1 は、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ であり；
 Ar_1 は、群：



（式中、 Z_1 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシからなる群から選択された 1 ～ 3 個の置換分である）から選択された基であり；

R_1 は、水素、式



または $-(\text{CH}_2)_q\text{Ar}_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{Ar}_2$
 （式中、 q は 1 ～ 4 の整数であり、 Ar_2 は式



の基でありそして Z_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシからなる群から選択された 1 ～ 3 個の置換分である）の基であり；

R_2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $-\text{CHO}$ であり；

R_3 は、水素または群



（式中、 Z_3 は水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシからなる群から選択された 1 ～ 3 個の置換分である）から選択された基である〕

の化合物またはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩の製法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、置換されたピペラジノン誘導体（本明細書において化合物または式（1）の化合物と称される）またはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩およびタキキニン受容体アンタゴニストとしてのこれらの化合物の使用に関するものである。このようなアン

10

20

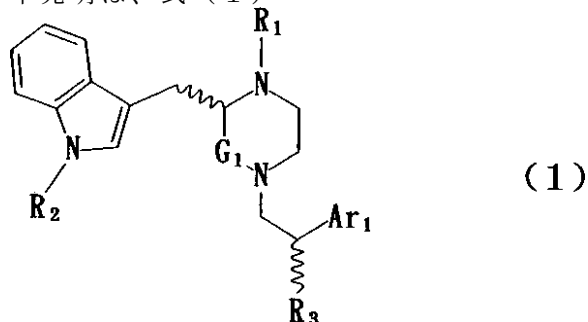
30

40

50

タゴニストは、喘息、咳および気管支炎を包含する本明細書に記載したタキキニンー仲介疾患および状態の治療に有用である。本発明は、また、式(1)の化合物の製造における中間体として有用な式(2)の化合物に関するものである。

本発明は、式(1)



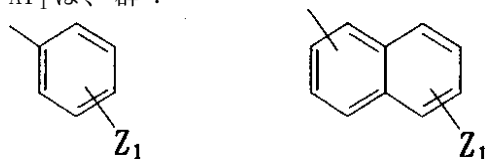
10

の化合物またはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩に関するものである。

上記式において、

G_1 は、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ であり；

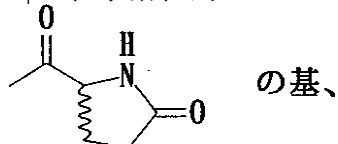
Ar_1 は、群：



20

(式中、 Z_1 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である) から選択された基であり；

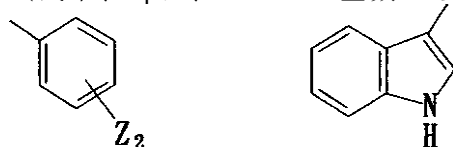
R_1 は、水素、式



または $-(\text{CH}_2)_q\text{Ar}_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{Ar}_2$

30

(式中、 q は、1～4の整数でありそして Ar_2 は式

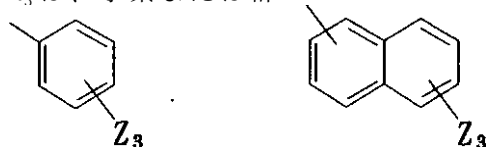


の基でありそして Z_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である) であり；

R_2 は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルまたは $-\text{CHO}$ であり；

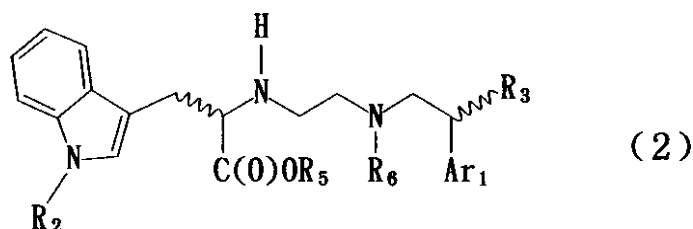
R_3 は、水素または群

40



(式中、 Z_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である) から選択された基である。

他の実施化においては、本発明は、式(1)の化合物の製造において有用な中間体である式(2)



の化合物またはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩に関するものである。

上記式において、

Ar₁は、群：

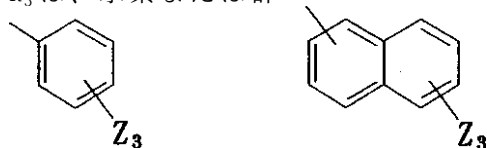


10

(式中、Z₁は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、CF₃、C₁～C₄アルキルおよびC₁～C₄アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である)から選択された基であり；

R₂は、水素、C₁～C₄アルキルまたは-CHOであり；

R₃は、水素または群



20

(式中、Z₃は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、CF₃、C₁～C₄アルキルおよびC₁～C₄アルコキシからなる群から選択された1～3個の置換分である)から選択された基であり；

R₅は、水素、ベンジルまたはC₁～C₄アルキルであり；

R₆は、水素または-C(OR₇) (式中、R₇はベンジルまたはC₁～C₄アルキルである)である。当業者によって理解されるように、式(1)および式(2)の化合物は、立体異性体として存在する。式(1)および式(2)によって示される化合物の立体化学に対する(R)ーおよび(S)ーのカーン-インゴルド-プレログの表示は、存在する置換分の性質に依存する。式(1)および式(2)の化合物の1種の化合物についての本願での記載は特定の立体異性体または立体異性体の混合物を含むことを意味する。特定の立体異性体は、立体特異的合成によって製造することができるか、または当該技術において知られている技術、例えば“Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, Wiley (1981)に記載されているような、キラル静止相上のクロマトグラフィー、キラル酸とのアミド形成次いで得られたジアステレオマーアミドの分離および所望の立体異性体への加水分解、またはこの目的のために使用される試薬により形成された付加塩の分別再結晶化によって分離採取することができる。

30

本明細書において使用される

(a) “ハロゲン”なる用語は、弗素原子、塩素原子、臭素原子または沃素原子を意味する。

40

(b) “C₁～C₄アルキル”なる用語は、1～4個の炭素原子を含有する分枝鎖状または直鎖状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチルなどを意味する。

(c) “C₁～C₄アルコキシ”なる用語は、1～4個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシなどを意味する。

(d) -C(OR₇)-またはC(OR₇)なる表示は、式



のカルボニル基を意味する。

(e) 表示



は、立体化学が表示されていない結合を意味する。

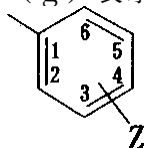
(f) 製造および実施例において使用される “g” はグラムを意味し；“mg” はミリグラムを意味し；“kg” はキログラムを意味し；“mmol” はミリモルを意味し；“ml” はミリリットルを意味し；“°C” は摂氏度を意味し；“R_f” は保持ファクターを意味し；“mp” は融点を意味し；“dec” は分解を意味し；“THF” はテトラヒドロフランを意味し；“DMF” はジメチルホルムアミドを意味し；

10

“[α]_D²⁰”

は 1 デシメーターセルで得られた 20°C におけるナトリウムの D 線の比旋光度を意味し；“C” は g/ml での濃度を意味し；“DMSO” はジメチルスルホキシドを意味し；“M” はモルを意味し；“HPLC” は、高性能液体クロマトグラフィーを意味し；“HRMS” は、高分解質量スペクトルを意味する。

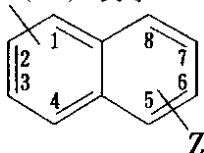
(g) 表示



20

においては、該基が 1 一位において結合しており Z により示される 1 個または複数の置換分が 2、3、4、5 または 6 一位の何れかの位置において結合することができるということを意味する。

(h) 表示



30

においては、該基が 1 一位または 2 一位において結合することができそして該基が 1 一位において結合している場合はさらに Z によって示される 1 個または複数の置換分が 2、3、4、5、6、7 または 8 一位の何れかにおいて結合することができそして該基が 2 一位において結合している場合はさらに Z によって示される 1 個または複数の置換分が 1、3、4、5、6、7 または 8 一位の何れかにおいて結合することができるということを意味する。

(i) “その医薬的に許容し得る塩” なる用語は、酸付加塩または塩基付加塩を意味する。

“医薬的に許容し得る酸付加塩” なる表現は、式 (1) または式 (2) によって示される塩基性化合物のすべての非毒性の有機酸または無機酸の酸付加塩に適用される。適当な塩を形成する無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸および燐酸および酸性金属塩、例えばオルト燐酸モノ水素ナトリウムおよび硫酸水素カリウムを包含する。適当な塩を形成する有機酸の例は、モノー、ジーおよびトリカルボン酸を包含する。このような酸の例は、例えば酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸および 2-ヒドロキシエタンスルホン酸のようなスルホン酸を包含する。このような塩は、水和形態または実質的に無水の形態で存在することができる。一般に、これらの化合物の酸付加塩は、水および種々の親水性有機溶剤に可溶性であり遊離塩基形態に比較して、より高い融点を示す。

40

50

“医薬的に許容し得る塩基付加塩”なる表現は、式（１）または式（２）によって示される化合物のすべての非毒性の有機または無機塩基付加塩に適用される。適当な塩を形成する塩基の例は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムまたは水酸化バリウム；アンモニア、および脂肪族、脂環式または芳香族有機アミン、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミンおよびピコリンを包含する。一塩基性または二塩基性塩を、これらの化合物を使用して形成することができる。

特定の一般的利用性を有する構造的に関連した化合物の群に関して、ある基および配置が、最終的に使用される式（１）および式（２）の化合物に対して好ましい。

式（１）の好ましい実施化は、以下に記載する通りである。

10

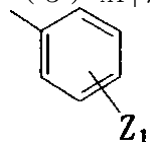
（１） R_1 が水素または $-CH_2C(=O)Ar_2$ である化合物が好ましい；

（２） G_1 が $-C(=O)-$ である化合物が好ましい；

（３） R_2 が水素である化合物が好ましい；

（４） R_3 が水素である化合物が好ましい；

（５） Ar_1 が基



である化合物が好ましい。

20

さらに、式（１）の好ましい実施化は、式（１）の好ましい実施化１～５の１または２以上を要求することによってまたは以下に示す実施例を参照することによって選定することができるということは理解されるべきである。

式（２）の好ましい実施化は、以下に記載する通りである。

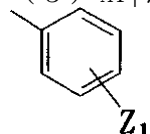
（１） R_5 がメチルである化合物が好ましい；

（２） R_6 が $-C(=O)OR_7$ （式中、 R_7 は t -ブチルである）である化合物が好ましい；

（３） R_2 が水素である化合物が好ましい；

（４） R_3 が水素である化合物が好ましい；

（５） Ar_1 が基



30

である化合物が好ましい。

さらに、式（２）の好ましい実施化は、式（２）の好ましい実施化１～５の１または２以上を要求することによってまたは以下に示す実施例を参照することによって選定することができるということは理解されるべきである。

本発明に包含される化合物は、次の化合物を包含する。このリストは、単に代表的な化合物を意味するものであっていかなる点においても本発明の範囲を限定するものではない。

（Ｒ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－１－（２－フェニル－エチル）－２－オキソ－ピペラジン；

40

（Ｓ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－１－（２－フェニル－エチル）－２－オキソ－ピペラジン；

（Ｒ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－１－〔２－〔４－（ベンジルオキシ）フェニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；

（Ｓ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－１－〔２－〔４－（ベンジルオキシ）フェニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；

（Ｒ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－１－（２,２－ビス－フェニル－エチル）－２－オキソ－ピペラジン；

（Ｓ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－１－（２,２－ビス－フェニル－エ

50

チル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

10

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - (2,2-ビス-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - (2,2-ビス-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - (2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] エチル] - 2 - オキソ - ピペラジン ;

20

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] エチル] - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [(S) - ピログルタモイル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

30

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [(S) - ピログルタモイル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [(R) - ピログルタモイル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [(R) - ピログルタモイル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2-フェニル - 2-オキソ - エチル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2-フェニル - 2-オキソ - エチル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

40

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [(フェニル)メチル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [(フェニル)メチル] - 1 - (2-フェニル - エチル) - 2 - オキソ - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル - エチル) - ピペラジン ;

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル - エチル) - ピペラジン ;

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-ナフト - 2-イル - エ

50

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-ナフト-2-イル-エ
チル) - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-ナフト-1-イル-エ
チル) - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-ナフト-1-イル-エ
チル) - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(クロロ)フェ
ニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(クロロ)フェ
ニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン; 10
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(フルオロ)フ
ェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(フルオロ)フ
ェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(メチル)フェ
ニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(メチル)フェ
ニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(メトキシ)フ
ェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン; 20
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(メトキシ)フ
ェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(トリフルORO
メチル)フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[4-(トリフルORO
メチル)フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(ベンジルOキ
シ)フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(ベンジルOキ
シ)フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン; 30
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(ヒドロキシ)
フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(ヒドロキシ)
フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[3-(ベンジルOキ
シ)フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[3-(ベンジルOキ
シ)フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[3-(ヒドロキシ)
フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン; 40
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[3-(ヒドロキシ)
フェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(クロロ)フェ
ニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(クロロ)フェ
ニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(フルオロ)フ
ェニル]エチル] - 2 - オキソ-ピペラジン;
(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2-[2-(フルオロ)フ

50

- エニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；
 (R)－３－(1H－インドール－３－イルメチル)－１－〔２－〔２－(メチル)フェ
 ニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；
 (S)－３－(1H－インドール－３－イルメチル)－１－〔２－〔２－(メチル)フェ
 ニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；
 (R)－３－(1H－インドール－３－イルメチル)－１－〔２－〔２－(メトキシ)フ
 ェニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；
 (S)－３－(1H－インドール－３－イルメチル)－１－〔２－〔２－(メトキシ)フ
 ェニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；
 (R)－３－(1H－インドール－３－イルメチル)－１－〔２－〔２－(トルフルオロ 10
 メチル)フェニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；
 (S)－３－(1H－インドール－３－イルメチル)－１－〔２－〔２－(トルフルオロ
 メチル)フェニル〕エチル〕－２－オキソ－ピペラジン；
 ２－〔(R)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(２－フェニル－エチル)－エチルアミ
 ン；
 ２－〔(S)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(２－フェニル－エチル)－エチルアミ
 ン；
 ２－〔(R)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア 20
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－〔２－〔(４－ベンジルオキシ)フェニ
 ル－エチル〕〕－エチルアミン；
 ２－〔(S)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－〔２－〔(４－ベンジルオキシ)フェニ
 ル－エチル〕〕－エチルアミン；
 ２－〔(R)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(2,2－ビス－フェニル－エチル)－エ
 チルアミン；
 ２－〔(S)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア 30
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(2,2－ビス－フェニル－エチル)－エ
 チルアミン；
 ２－〔(R)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(２－ナフト－２－イル－エチル)－エ
 チルアミン；
 ２－〔(S)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(２－ナフト－２－イル－エチル)－エ
 チルアミン；
 ２－〔(R)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(２－ナフト－１－イル－エチル)－エ
 チルアミン；
 ２－〔(S)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア 40
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－(２－ナフト－１－イル－エチル)－エ
 チルアミン；
 ２－〔(R)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－〔(２－〔４－(クロロ)フェニル－エ
 チル〕〕－エチルアミン；
 ２－〔(S)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－(t－ブトキシカルボニル)－N－〔(２－〔４－(クロロ)フェニル－エ
 チル〕〕－エチルアミン；
 ２－〔(S)－２－(1H－インドール－３－イル)－１－カルボキシメチル－エチルア 50

2-〔(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ〕-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-〔(2-〔2-(メチル)フェニル-エチル〕)-エチルアミン〕；

40

2 - [(R) - 2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - カルボキシメチル - エチルア

50

ミノ〕－N－〔（２－〔４－（メチルオキシ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；
 ２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル－エチル〕）－エチルアミ
 ン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル－エチル〕）－エチルアミ
 ン；

２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（ベンジルオキシ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（ベンジルオキシ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔３－（ベンジルオキシ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔３－（ベンジルオキシ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（クロロ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（クロロ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（フルオロ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（フルオロ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（メチル）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（メチル）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（メチルオキシ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（メチルオキシ）フェニル－エチル〕）－エチルアミン；

２－〔（S）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（トリフルオロメチル）フェニル－エチル〕）－エチルアミ
 ン；

２－〔（R）－２－（１H－インドール－３－イル）－１－カルボキシメチル－エチルア
 ミノ〕－N－〔（２－〔２－（トリフルオロメチル）フェニル－エチル〕）－エチルアミ
 ン。

式（１）のこれらの化合物を製造するための一般的合成操作は、スキームAに示される通
 りである。試薬および出発物質は、当業者によって容易に入手することができる。スキ
 ムAにおいて、特にことわらない限り、置換分はすべて上述した通りである。

10

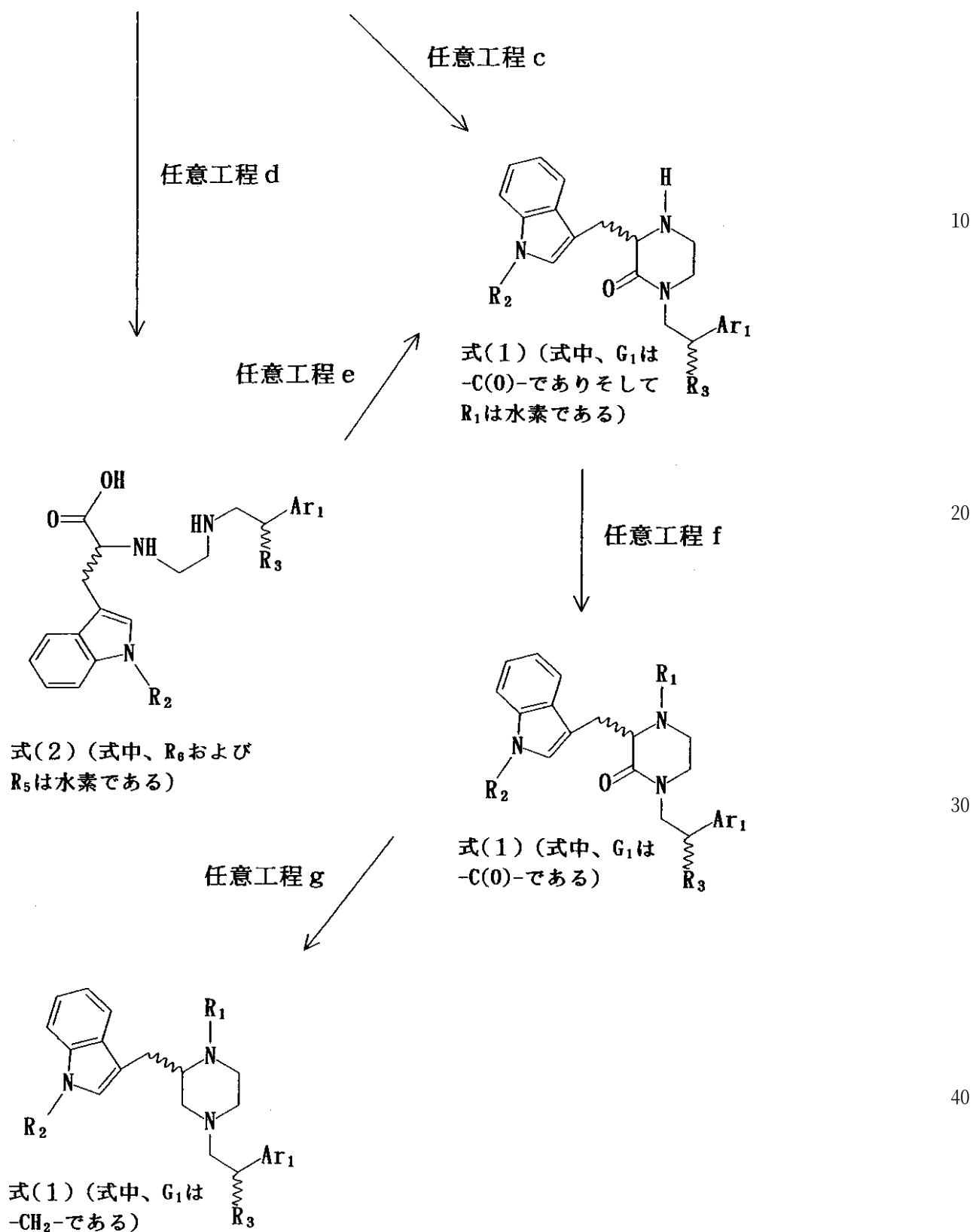
20

30

40

任意工程 c

スキーム A (つづき)



スキーム A の工程 a においては、還元的アミノ化において構造 (3) の適当なアミンまたはその塩および構造 (4) の適当なアルデヒドを接触させて R_6 が -C(O)OR₇ である式 (2) の化合物を得る。

構造 (3) の適当なアミンは、 R_2 および R_5 が式 (2) に定義された通りでありそして立体化学が式 (1) の最終生成物において望まれる通りである化合物である。式 (1) の化合

物の製造において、 R_5 がメチルである構造(3)のアミンが好ましい。構造(4)の適当なアルデヒドは、 Ar_1 および R_3 が式(1)の生成物において望まれる通りであるかまたは脱保護後式(1)の最終生成物において望ましい基を与えるものであり R_6 が式(2)に定義されたような $-C(0)OR_7$ である化合物である。式(1)の化合物の製造において、 R_7 が t -ブチルである構造(4)のアルデヒドが好ましい。

例えば、構造(4)の適当なアルデヒドを、還元的アミノ化において構造(3)の適当なアミンまたはその塩と接触させる。反応は、モル過剰の適当な還元剤例えば水素化硼素ナトリウムまたはシアノ硼水素化ナトリウムを使用して実施される。シアノ硼水素化ナトリウムが好ましい。反応は、適当な溶剤、例えばメタノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール/ジメチルホルムアミド混合物およびメタノール/ジクロロメタン混合物中で実施される。反応は、 $0^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ の温度で実施される。反応は、一般に24~72時間を必要とする。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。

スキームAの工程bにおいては、 R_6 が $-C(0)OR_7$ である式(2)の化合物を、脱保護して R_6 が水素である式(2)の化合物またはその塩を得る。

例えば R_6 が $-C(0)OR_7$ (式中、 R_7 は t -ブチルである)である式(2)の化合物を、プロトン性酸、例えば塩酸またはトリフルオロ酢酸と反応させる。反応は、溶剤、例えば水、酢酸エチル、ジオキサン、メタノールまたはエタノール中で実施される。反応は、一般に1~48時間を必要とし $-20^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ の温度で実施される。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。 $-C(0)OR_7$ (式中、 R_7 は t -ブチルである)以外の保護基の除去は、当該技術において公知であり認識されている。

スキームAの任意工程cにおいては、 R_6 が水素である式(2)の化合物またはその塩を環化反応に受けさせて G_1 が $-C(0)-$ であり R_1 が水素である式(1)の化合物を得る。

例えば、 R_6 が水素である式(2)の化合物またはその塩を環化する。反応は、適当な溶剤、例えばトルエンまたはキシレンの還流温度で実施される。 R_6 が水素である式(2)の化合物の塩を使用する場合は、反応は、ほぼ等モル量の適当な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンの存在下において実施される。反応は、一般に、12~72時間を必要とする。生成物は、当該技術において公知の技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。

このようにする代わりに、この式(1)の化合物は、以下に記載するように、スキームAの任意工程dおよびeによって式(2)の化合物から製造することができる。

スキームAの任意工程dにおいては、 R_5 が $C_1 \sim C_4$ アルキルである式(2)の化合物を加水分解して R_5 が水素である式(2)の化合物を得る。T.GreenneによってProtecting Groups in Organic Synthesisに記載されている加水分解のようなエステル加水分解が当該技術において公知であり認められている。

例えば、 R_5 が $C_1 \sim C_4$ アルキルである式(2)の化合物を、適当な加水分解剤、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムまたは炭酸ナトリウムと反応させる。反応は、適当な溶剤、例えば水または水/メタノール混合物、水/エタノール混合物、水/テトラヒドロフラン混合物中で実施される。反応は、 $0^{\circ}C \sim$ 溶剤の還流温度の温度で実施され一般に30分~48時間を必要とする。生成物は、当該技術において公知の技術、例えば酸性化、抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。

スキームAの任意工程eにおいては、 R_6 および R_5 が水素である式(2)の化合物またはその塩を環化反応に付して G_1 が $-C(0)-$ であり R_1 が水素である式(1)の化合物を得る。この環化反応は、環化前に製造し必ずしも単離することが必要でない(O)-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは混合無水物のような活性化中間体によって進行することができる。

例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドのような適当なカップリング剤の僅かにモル過剰の存在下において、 R_6 および R_5 が水素である式(2)の化合物またはその塩を等モル量の1-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シベンゾトリアゾール水和物と接触させる。反応は、適当な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下において実施される。反応は、適当な溶剤、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、およびジメチルホルムアミド中で -50°C ～溶剤の還流温度で実施される。反応は、一般に、1時間～48時間を必要とする。生成物は、当該技術において公知の技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。

当業者に理解されるように、任意工程 d および工程 b が実施される順序は、使用される式 (2) の化合物および望まれる式 (1) の化合物に依存する。式 (2) の化合物の若干については、工程 b における $-\text{C}(0)\text{OR}_7$ である基 R_6 の除去前に、エステル加水分解の任意工程 d を実施することが有利である。

スキーム A の任意工程 f においては、式 (1) の化合物を脱保護または変性して式 (1) の化合物を得る。

脱保護反応は、エステルの加水分解、ヒドロキシ保護基の除去、インドール保護基の除去またはアミノ保護基の除去を包含する。T. Greene によって Protecting Groups in Organic Synthesis に記載されているような適当な保護基の選定、使用および保護基の除去は、当該技術において公知であり認められている。

変性反応は、アミドの形成、アミンのアルキル化、インドール窒素に対する付加反応およびアミデートの形成を包含する。 R_1 が水素である式 (1) の化合物を、適当なアルキル化剤でアルキル化して R_1 が $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_q\text{Ar}_2$ または $-\text{CH}_2\text{C}(0)\text{Ar}_2$ である式 (1) の化合物を得ることができる。適当なアルキル化剤は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_q\text{Ar}_2$ または $-\text{CH}_2\text{C}(0)\text{Ar}_2$ を移行する化合物、例えばヨードメタン、ブロモメタン、ヨードエタン、ブロモエタン、ブロモプロパン、ブロモブタン、臭化ベンジル、塩化ベンジル、臭化フェネチル、塩化フェネチル、3-クロロ-1-フェニルプロパン、4-クロロ-1-フェニルブタン、 α -クロロアセトフェノン、 α -ブロモアセトフェノン、3-[(クロロ)アセチル]-インドールなどである。

例えば、脱保護は、 Ar_1 がベンジルオキシ置換されたものである式 (1) の化合物を脱保護して Ar_1 がヒドロキシ置換されたものである式 (1) の化合物を得ることからなる。 Ar_1 がベンジルオキシ置換されたものである式 (1) の化合物を、トリフルオロ酢酸と接触させる。反応は、溶剤としてチオアニソールを使用して実施することができる。反応は、 0°C と 60°C との間の温度で実施される。反応は、1～24時間を必要とする。生成物は、当該技術において公知の技術、例えば蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離および精製することができる。

例えば、変性は、 R_1 が水素である式 (1) の化合物を、僅かにモル過剰の適当なアルキル化剤と接触させることからなる。反応は、僅かにモル過剰の適当な塩基、例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンの存在下で実施される。反応は、適当な溶剤、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、エタノール、キシレン、トルエン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン/水混合物またはジメチルスルホキシド中で実施される。反応は、適当な触媒、例えば沃化カリウム、沃化ナトリウム、沃化テトラブチルアンモニウム、沃化トリメチルベンジルアンモニウム、沃化テトラエチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化トリメチルベンジルアンモニウム、臭化テトラエチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、硫酸水素トリメチルベンジルアンモニウム、硫酸水素テトラエチルアンモニウムなどの存在下において実施することができる。反応は、 20°C ～溶剤の還流温度で実施される。反応は、一般に、1～48時間を必要とする。生成物は、当該技術において公知の技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。

スキーム A の任意工程 g においては、 G_1 が $-\text{C}(0)-$ である式 (1) の化合物を還元して G_1 が $-\text{CH}_2-$ である式 (1) の化合物を得る。

例えば、 G_1 が $-\text{C}(0)-$ である式 (1) の化合物を、適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ボラン、ボランジメチルスルフィド複合体または水素化アルミニウム

10

20

30

40

50

リチウムと接触させる。水素化アルミニウムジイソブチルおよびボランジメチルスルフィド複合体が好ましい。反応は、適当な溶剤、例えばテトラヒドロフランまたはトルエン中で実施される。反応は、 -20°C ～溶剤の還流温度で実施される。当該技術において公知のように、適当な処理をした後（使用される処理は生成される生成物および使用される還元剤によって左右される）生成物は、当該技術において公知の技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。

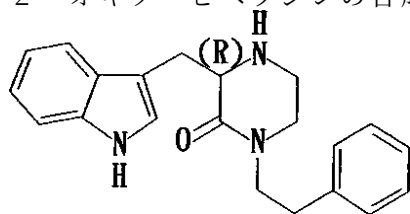
当該技術においてよく知られ認められているように、スキームAの任意の工程fは、式(1)の化合物を製造する必要に応じて、任意の工程c、eの後に実施することができ、そしてさらにスキームAの任意の工程fおよびgは、式(1)の最終生成物に望まれる基の適当な導入を可能にする何れかの順序において実施することができる。

10

以下の実施例および製造は、スキームAに記載された典型的合成を示す。これらの実施例は、単に説明のために示すものでありいかなる点においても本発明の範囲を限定するものでないことは理解されるべきである。

実施例 1

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジンの合成



20

2 - [(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチル-エチルアミノ] - N - (t-ブトキシカルボニル) - N - (2-フェニル-エチル) - エチルアミン

スキームA、工程a：

N-t-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソ-エチル)-2-フェニル-エチルアミン (5.03 g, 19.0ミリモル) および (R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチル-エチルアミン塩酸塩 ((R) - トルブトファンメチルエステル塩酸塩) (4.9 g, 19.42ミリモル) をメタノール (50ml) 中で合しそして30分攪拌する。溶液中のシアノ硼水素化ナトリウム (15.0ml, THF中 1 M, 15.0ミリモル) を加え不活性雰囲気下で16.5時間攪拌する。真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として50%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

30

2 - [(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチル-エチルアミノ] - N - (2-フェニル-エチル) - エチルアミン塩酸塩ジ塩

スキームA、工程b：

2 - [(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチル-エチルアミノ] - N - (t-ブトキシカルボニル) - N - (2-フェニル-エチル) - エチルアミン (1.64 g, 3.53ミリモル) およびジクロロメタン (30ml) を合する。塩化水素ガスを溶液中に20分徐々に通す。1時間攪拌する。ジエチルエーテル (150ml) を加えて固体を形成させる。濾過し真空中で乾燥して標記化合物を得た。

40

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ に対する元素分析値：

計算値：C 58.70 H 6.98 N 9.14

実測値：C 58.71 H 6.98 N 9.14

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン

スキームA、任意工程c：

2 - [(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチル-エチルア

50

ミノ〕-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン塩酸塩ジ塩(3.80 g、8.67ミリモル)をトルエン(40ml)に溶解する。ピリジン(20ml)を加え23時間加熱還流する。周囲温度に冷却する。反応混合物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次50%酢酸エチル/ヘキサンおよび6%メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-(2-フェニル-エチル)-2-オキソ-ピペラジン塩酸塩

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-(2-フェニル-エチル)-2-オキソ-ピペラジン(0.687 g、1.50ミリモル)をジクロロメタン(20ml)に溶解する。0℃に冷却する。塩化水素ガスを溶液に15分通す。真空中で蒸発して残留物を得る。この残留物を熱エタノール(5 ml)に溶解しジエチルエーテルを加える。冷却し、濾過して標記化合物を得た。

10

C₂₁H₂₃N₃O・HClに対する元素分析値：

計算値：C 68.19 H 6.54 N 11.36

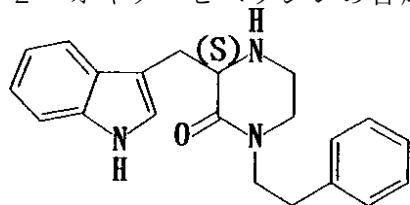
実測値：C 67.79 H 6.73 N 11.20

比旋光度(α)_D²⁰ = +113° (c = 1.00、DMSO)

実施例 2

(S)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-(2-フェニル-エチル)-2-オキソ-ピペラジンの合成

20



2-〔(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ〕-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン

スキームA、工程a：

30

N-t-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソ-エチル)-2-フェニル-エチルアミン(5.10 g、19.16ミリモル)および(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミン塩酸塩((S)-トルプトファンメチルエステル塩酸塩)(4.90 g、19.23ミリモル)をメタノール(50ml)中で合し10分攪拌する。溶液中のシアノ硼水素化ナトリウム(19.0ml、THF中1 M、19.0ミリモル)を加え不活性雰囲気下で18時間攪拌する。真空中で濃縮して残留物を得る。残留物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として50%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

2-〔(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ〕-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン塩酸塩ジ塩

40

スキームA、工程b：

2-〔(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ〕-N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(2-フェニル-エチル)-エチルアミン(4.77 g、10ミリモル)およびジエチルエーテル(50ml)を合する。氷浴中で0℃に冷却する。塩化水素ガスを溶液に30分徐々に通す。0℃で4時間攪拌する。周囲温度に加熱し1時間攪拌する。真空蒸発して残留物を得る。この残留物をメタノールに溶解し残留物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体を形成させる。濾過し真空下で乾燥して標記化合物を得た。

C₂₂H₂₇N₃O₂・0.50H₂Oに対する元素分析値：

50

計算値：C 59.06 H 6.76 N 9.39

実測値：C 58.90 H 7.01 N 9.18

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニルーエチル) - 2-オキソ-ピペラジン

スキームA、任意工程c：

2 - [(S) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチルーエチルアミノ] - N - (2-フェニルーエチル) - エチルアミン塩酸塩ジ塩 (3.12 g、7.13ミリモル) をトルエン (40ml) に溶解する。ピリジン (20ml) を加え15時間加熱還流する。周囲温度に冷却する。反応混合物を、酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次50%酢酸エチル／ヘキサンおよび6%メタノール／ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

10

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニルーエチル) - 2-オキソ-ピペラジン塩酸塩

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニルーエチル) - 2-オキソ-ピペラジン (0.545 g、1.64ミリモル) をジクロロメタン (20ml) に溶解する。0℃に冷却する。塩化水素ガスを溶液に15分通す。真空中で蒸発して残留物を得る。ジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体を得る。濾過し真空中で乾燥して標記化合物を得た。

C₂₁H₂₃N₃O・HCl・0.8H₂Oに対する元素分析値：

20

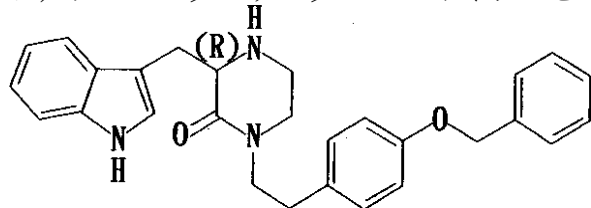
計算値：C 65.74 H 6.70 N 10.95

実測値：C 66.14 H 6.96 N 10.57

比旋光度 [α]_D²⁰ = -104° (c = 1.00, DMSO)

実施例 3

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジンの合成



30

2 - [(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチルーエチルアミノ] - N - (t-ブトキシカルボニル) - N - [2 - [(4-ベンジルオキシ) フェニルーエチル]] - エチルアミン

スキームA、工程a：

N-t-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソ-エチル)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-エチルアミン (8.31 g、22.49ミリモル) および (R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチルーエチルアミン塩酸塩 ((R)-トルブトファン塩酸塩) (5.46 g、21.44ミリモル) を、メタノール (100ml) 中で合し30分攪拌する。溶液中のシアノ硼水素化ナトリウム (19.0ml、THF中1 M、19.0ミリモル) を加え不活性雰囲気下で24時間攪拌する。真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次30%酢酸エチル／ヘキサンおよび50%酢酸エチル／ヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

40

R_f = 0.55 (シリカゲル、70%酢酸エチル／ヘキサン)

HRMS：C₂₈H₂₉N₃O₂に対する計算値：572.3124、実測値：572.3109

2 - [(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチルーエチルアミノ] - N - [2 - [(4-ベンジルオキシ) フェニルーエチル]] - エチルアミン塩酸塩ジ塩

50

スキーム A、工程 b :

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-[2-[(4-(ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン (6.00 g、10.5ミリモル) およびジオキサン中の 4 M 塩酸 (40ml) を合する。1 時間攪拌する。真空中で蒸発して標記化合物を得た。

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-[2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチル]-2-オキソ-ピペラジン

スキーム A、任意工程 c :

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン塩酸塩ジ塩 (5.49 g、10.08ミリモル) を、トルエン (60ml) に溶解する。ピリジン (30ml) を加え 16 時間加熱還流する。周囲温度に冷却する。反応混合物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次 50% 酢酸エチル/ヘキサンおよび 6% メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

TLC R_f = 0.44 (シリカゲル、10% メタノール/ジクロロメタン)

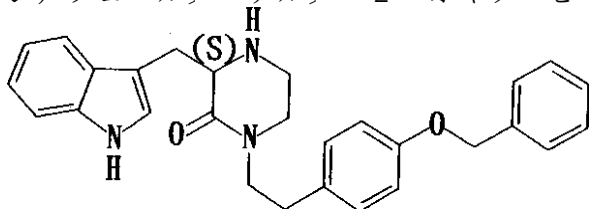
$C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$ に対する元素分析値 :

計算値 : C 75.74 H 6.70 N 9.46

実測値 : C 75.54 H 6.55 N 9.32

実施例 4

(S)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-[2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチル]-2-オキソ-ピペラジンの合成



2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン

スキーム A、工程 a :

N-*t*-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソ-エチル)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-エチルアミン (0.37 g、1.0ミリモル) および (S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミン塩酸塩 ((S)-トルプトファン塩酸塩) (0.25 g、1.0ミリモル) をメタノール (10ml) 中で合し 5 分攪拌する。溶液中のシアノ硼水素化ナトリウム (0.8ml、THF 中 1 M、0.8ミリモル) を加え不活性雰囲気下で 24 時間攪拌する。真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し真空中で蒸発する。溶離剤として 5% メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

TLC R_f = 0.62 (シリカゲル、10% メタノール/ジクロロメタン)

2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン塩酸塩ジ塩

スキーム A、工程 b :

2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-[2-[(4-(ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン (2.1 g、3.67ミリモル) およびジオキサン中の 4 M 塩酸 (20ml) を合する。1 時間攪拌させる。真空中で蒸発して固体として標記化合物を得た

。

TLC R_f = 0.54 (シリカゲル、クロロホルム85%、メタノール10%、酢酸5%)

(S)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-[2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチル]-2-オキソ Piperazine

スキームA、任意工程c:

2-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-[2-[(4-ベンジルオキシ)フェニル-エチル]]-エチルアミン塩酸塩ジ塩(1.94g、3.56ミリモル)を、トルエン(33ml)に溶解する。ピリジン(11ml)を加え16時間加熱還流する。周囲温度に冷却する。反応混合物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次50%酢酸エチル/ヘキサンおよび5%メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して白色の固体として標記化合物を得た。

10

TLC R_f = 0.42 (シリカゲル、10%メタノール/ジクロロメタン)

$C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$ に対する元素分析値:

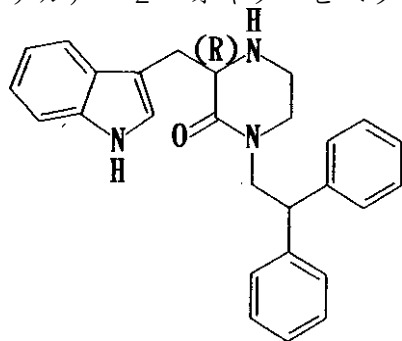
計算値: C 75.74 H 6.70 N 9.46

実測値: C 75.82 H 6.66 N 9.49

実施例 5

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-(2,2-ビス-フェニル-エチル)-2-オキソ Piperazineの合成

20



2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(2,2-ビス-フェニル-エチル)-エチルアミン

30

スキームA、工程a:

N-*t*-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソ-エチル)-2,2-ビス-フェニル]-エチルアミン(0.22g、0.69ミリモル)および(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミン塩酸塩((R)-トルプトファンメチルエステル塩酸塩)(0.20g、0.79ミリモル)をメタノール中で合しそして10分攪拌する。溶液中のシアノ硼素化ナトリウム(0.55ml、THF中1M、0.55ミリモル)を加えそして不活性雰囲気下で24時間攪拌する。真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として50%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

40

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(2,2-ビス-フェニル-エチル)-エチルアミン

スキームA、工程b:

2-[(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-カルボキシメチル-エチルアミノ]-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(2,2-ビス-フェニル-エチル)-エチルアミン(0.22g、0.41ミリモル)およびジクロロメタン(5ml)を合する。塩化水素ガスを、溶液に30分徐々に通す。1時間攪拌する。真空中で蒸発して残留物を得る。この残留物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶし真空中で蒸発して残留物を得る。真空中で乾燥して標記化合物を得た。

50

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2,2-ビス-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン

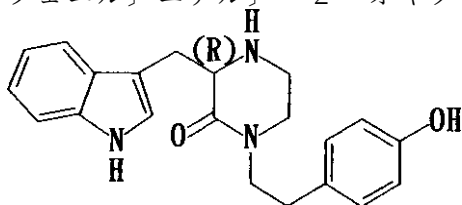
スキームA、任意工程c:

2 - [(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - カルボキシメチル-エチルアミノ] - N - (2,2-ビス-フェニル-エチル) - エチルアミン (0.16 g、0.31ミリモル) およびトルエン (5 ml) に合する。ピリジン (2.5 ml) を加え16時間加熱還流する。周囲温度に冷却する。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルでうすめ水で抽出する。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として6%メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

TLC R_f = 0.37 (シリカゲル、6%メタノール/ジクロロメタン)

実施例 6

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジンの合成



(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジン

スキームA、任意脱保護工程f:

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジン (0.6 g、1.36ミリモル)、チオアニソール (8 ml) およびトリフルオロ酢酸 (27 ml) を合する。周囲温度で1時間攪拌する。真空中で濃縮する。溶離剤として5%メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

TLC R_f = 0.39 (シリカゲル、10%メタノール/ジクロロメタン)

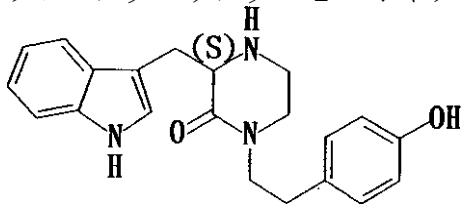
C₂₁H₂₃N₃O₂ · 0.75H₂Oに対する元素分析値:

計算値: C 69.50 H 6.80 N 11.58

実測値: C 69.64 H 6.81 N 11.52

実施例 7

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジンの合成



(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジン

スキームA、任意脱保護工程f:

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジン (0.13 g、0.3ミリモル)、チオアニソール (1.76 ml) およびトリフルオロ酢酸 (6 ml) を合する。周囲温度で1時間攪拌する。真空中で濃縮する。溶離剤として順次3%メタノール/ジクロロメタンおよび5%メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

TLC $R_f = 0.49$ (シリカゲル、10%メタノール/ジクロロメタン)

HRMS: $C_{21}H_{23}N_3O_2$ に対する計算値: 349.1790、実測値: 349.1790

製造 1

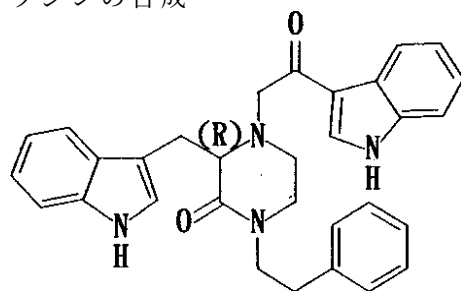
3-[(クロロ)アセチル]-インドールの合成

J. Bergman等, Tet. 29, 971-976 (1973) の方法によって、インドール (11.7 g、100ミリモル)、ピリジン (8.1 ml、100ミリモル) およびトルエン (250 ml) を合する。55°C に加熱する。トルエン (10 ml) 中の塩化クロロアセチル (8 ml、100ミリモル) の溶液を滴加する。2 時間後に、周囲温度に冷却する。反応混合物を、酢酸エチルでうすめ水で抽出する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して残留物を得る。この残留物をエタノールから再結晶して標記化合物を得た。

10

実施例 8

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-エチル]-1-(2-フェニル-エチル)-2-オキソ-ピペラジンの合成



20

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-エチル]-1-(2-フェニル-エチル)-2-オキソ-ピペラジン

スキーム A、任意の変性工程 f:

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-(2-フェニル-エチル)-2-オキソ-ピペラジン (0.50 g、1.50ミリモル) をアセトニトリル (15 ml) に溶解する。3-[(クロロ)アセチル]-インドール (0.33 g、1.70ミリモル)、重炭酸カリウム (0.60 g、6.0ミリモル) および沃化テトラブチルアンモニウム (0.060 g、0.16ミリモル) を加える。2 時間加熱還流する。真空中で蒸発して残留物を得る。残留物を酢酸エチルに溶解し水で抽出する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して残留物を得る。溶離剤として順次50%酢酸エチル/ヘキサンおよび6%メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。クロロホルムから再結晶して固体として標記化合物を得た。

30

TLC $R_f = 0.55$ (シリカゲル、10%メタノール/ジクロロメタン)

$C_{31}H_{30}N_4O_2$ に対する元素分析値:

計算値: C 75.89 H 6.16 N 11.42

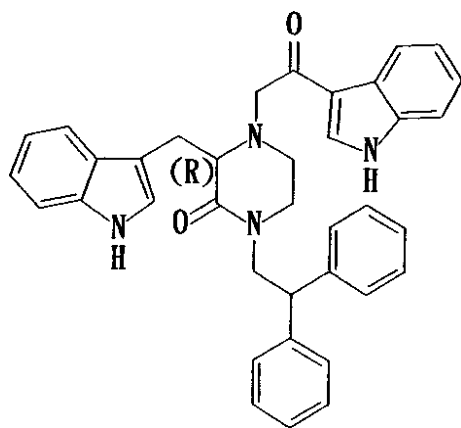
実測値: C 75.37 H 6.27 N 11.12

HRMS: 計算値 (M+H): 491.2447、実測値: 491.2447

40

実施例 9

(R)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-エチル]-1-(2,2-ビス-フェニル-エチル)-2-オキソ-ピペラジンの合成



10

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-エチル] - 1 - (2,2-ビス-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン

スキームA、任意の変性工程 f :

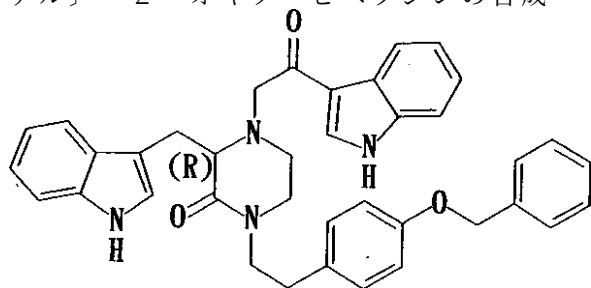
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2,2-ビス-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン (0.50 g、1.22ミリモル) をアセトニトリル (15ml) に溶解する。3 - [(クロロ) アセチル] - インドール (0.26 g、1.34ミリモル)、重炭酸カリウム (0.50 g、5.0ミリモル) および沃化テトラブチルアンモニウム (0.055 g、0.15ミリモル) を加える。2時間加熱還流する。真空中で蒸発して残留物を得る。残留物を酢酸エチルに溶解しそして水で抽出する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して残留物を得る。溶離剤として50%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。クロロホルムから再結晶して固体として標記化合物を得た。

20

HRMS: C₃₆H₃₄N₄O₂ に対する計算値: 567.2760、実測値: 567.2733

実施例 10

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-エチル] - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジンの合成



30

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-エチル] - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジン

40

スキームA、任意の変性工程 f :

(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-エチル] - 1 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル] - 2-オキソ-ピペラジン (0.67 g、1.53ミリモル)、3 - [(クロロ) アセチル] - インドール (0.31 g、1.63ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (0.31ml、1.84ミリモル) を、アセトニトリル (30ml) 中で合する。16時間加熱還流する。真空中で蒸発する。溶離剤として順次に50%酢酸エチル/ヘキサンおよび3%メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。クロロホルムから再結晶して、白色の固体として標記化合物を得た。

TLC R_f = 0.67 (シリカゲル、10%メタノール/ジクロロメタン)

50

融点 175～176℃

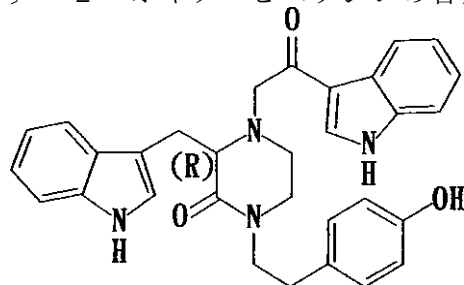
$C_{31}H_{30}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ に対する元素分析値：

計算値：C 75.20 H 6.21 N 11.32

実測値：C 75.20 H 6.16 N 11.33

実施例 11

(R)－3－(1H-インドール-3-イルメチル)－4－〔2－(1H-インドール-3-イル)－2-オキソ-エチル〕－1－〔2－〔4－(ヒドロキシ)フェニル〕エチル〕－2-オキソ-ピペラジンの合成



10

(R)－3－(1H-インドール-3-イルメチル)－4－〔2－(1H-インドール-3-イル)－2-オキソ-エチル〕－1－〔2－〔4－(ヒドロキシ)フェニル〕エチル〕－2-オキソ-ピペラジン

スキーム A、任意の脱保護工程 f：

20

(R)－3,4-ビス－(1H-インドール-3-イルメチル)－4－〔2－(1H-インドール-3-イル)－2-オキソ-エチル〕－1－〔2－〔4－(ベンジルオキシ)フェニル〕エチル〕－2-オキソ-ピペラジン (0.19 g、0.32 ミリモル)、チオアニソール (1.90 ml) およびトリフルオロ酢酸 (6 ml) を合する。周囲温度で 1 時間攪拌する。真空中で濃縮する。溶離剤として 5 % メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

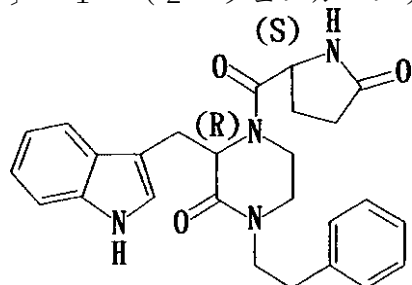
TLC R_f = 0.57 (シリカゲル、10% メタノール/ジクロロメタン)

HRMS： $C_{30}H_{30}N_4O_3$ に対する計算値：507.2396、実測値：507.2392

実施例 12

(R)－3－(1H-インドール-3-イルメチル)－4－〔(S)－ピログルタモイル〕－1－(2-フェニル-エチル)－2-オキソ-ピペラジンの合成

30



(R)－3－(1H-インドール-3-イルメチル)－4－〔(S)－ピログルタモイル〕－2-オキソ-エチル〕－1－(2-フェニル-エチル)－2-オキソ-ピペラジン

40

スキーム A、任意の変性工程 f：

(R)－3－(1H-インドール-3-イルメチル)－1－(2-フェニル-エチル)－2-オキソ-ピペラジン (0.50 g、1.50 ミリモル) を、ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解する。(S)－ピログルタミン酸 (0.22 g、1.67 ミリモル)、1－(3-ジメチルアミノプロピル)－3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.32 g、1.67 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.23 g、1.67 ミリモル) を加える。24 時間後に、反応混合物を、酢酸エチルに注加する。水および飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して残留物を得る。残留物を、溶離剤として 6 % メタノール/ジクロロメタンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー

50

ー処理して残留物を得る。クロマトグラフィーによって得られた残留物をエタノールから再結晶して標記化合物を得た。

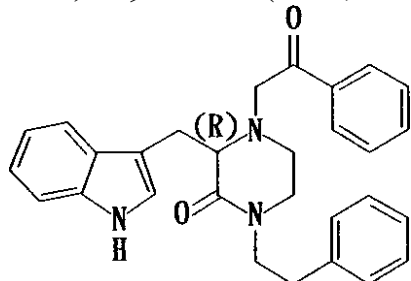
$C_{26}H_{28}N_4O_3 \cdot 0.25H_2O$ に対する元素分析値：

計算値：C 69.55 H 6.40 N 12.48

実測値：C 69.46 H 6.48 N 12.75

実施例 13

(R)－3－(1H－インドール－3－イルメチル)－4－〔2－フェニル－2－オキソ－エチル〕－1－(2－フェニル－エチル)－2－オキソ－ピペラジンの合成



10

(R)－3－(1H－インドール－3－イルメチル)－4－〔2－フェニル－2－オキソ－エチル〕－1－(2－フェニル－エチル)－2－オキソ－ピペラジン

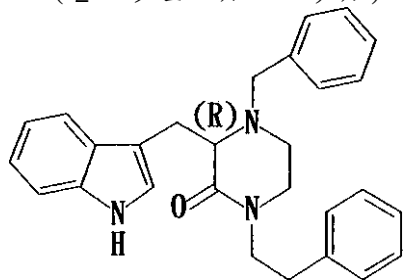
スキーム A、任意の変性工程 f：

実施例 8 と同様な方法によって、(R)－3－(1H－インドール－3－イルメチル)－1－(2－フェニル－エチル)－2－オキソ－ピペラジンおよび α －クロロアセトフェノンを使用して製造し、標記化合物を得た。

20

実施例 14

(R)－3－(1H－インドール－3－イルメチル)－4－〔(フェニル)メチル〕－1－(2－フェニル－エチル)－2－オキソ－ピペラジンの合成



30

(R)－3－(1H－インドール－3－イルメチル)－4－〔(フェニル)メチル〕－1－(2－フェニル－エチル)－2－オキソ－ピペラジン

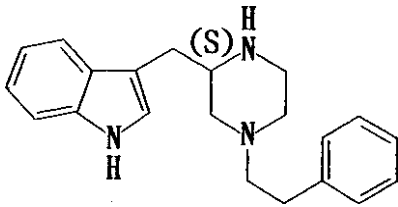
スキーム A、任意の変性工程 f：

(R)－3－(1H－インドール－3－イルメチル)－1－(2－フェニル－エチル)－2－オキソ－ピペラジン (0.50 g、1.50 ミリモル) を、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶解する。臭化ベンジル (1.70 ミリモル) および炭酸カリウム (6.0 ミリモル) を加える。24 時間加熱還流する。真空中で蒸発して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルに溶解し、そして水で抽出する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発して残留物を得る。シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

40

実施例 15

(S)－3－(1H－インドール－3－イルメチル)－1－(2－フェニル－エチル)－ピペラジンの合成



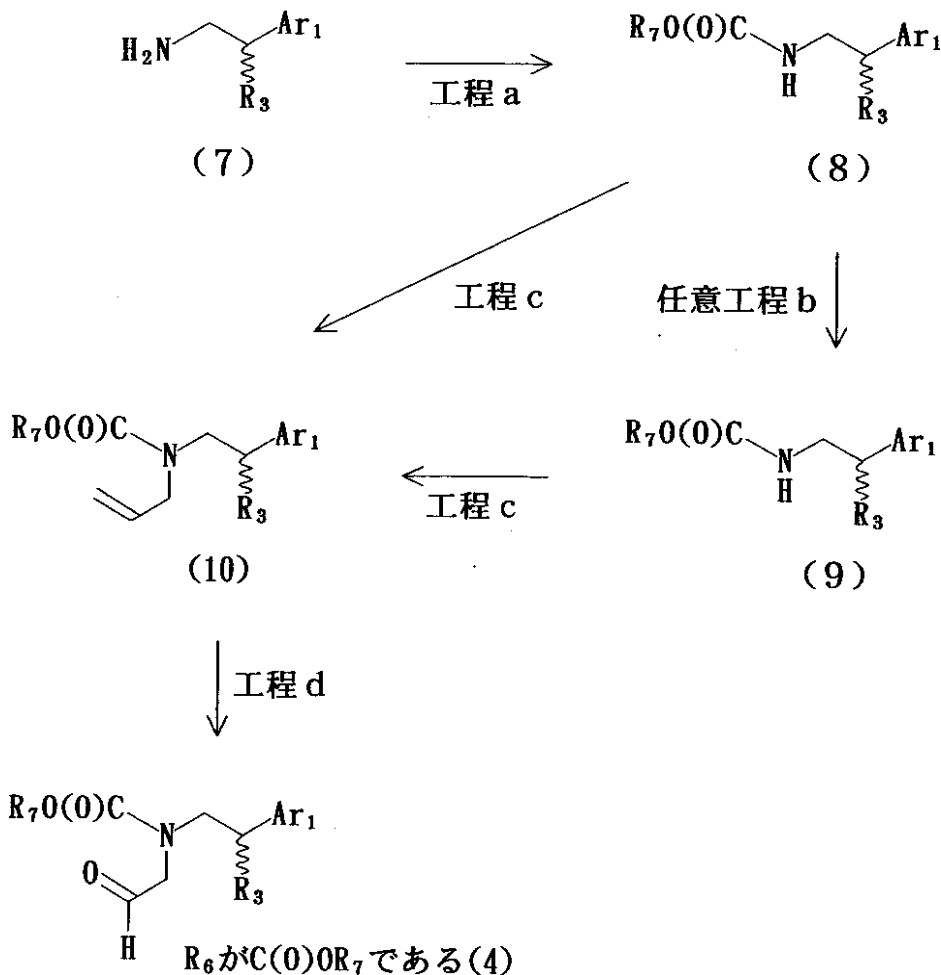
(R) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル-エチル) - ピペラジン

スキーム A、工程 a：

水素化アルミニウムリチウム (100ミリモル) およびテトラヒドロフラン (75ml) を合する。(S) - 3 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 1 - (2-フェニル-エチル) - 2-オキソ-ピペラジン (25ミリモル) を少量ずつ加える。加熱還流する。24時間後に、周囲温度に冷却する。注意深く水 (3.8ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (3.8ml) および水 (10.5ml) を加える。はげしく1時間攪拌する。濾過し、濾過器ケーキをテトラヒドロフランで反復してすすぐ。濾液を真空中で濃縮して残留物を得る。残留物をクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

式 (4) のアルデヒドを製造する一般的合成操作を、スキーム B に示す。試薬および出発物質は、当業者によって容易に入手される。スキーム B において、特にことわらない限り、置換分はすべて上述した通りである。

スキーム B



スキーム B の工程 a においては、構造 (7) の適当なアリールエチルアミンまたはその塩を、適当なカルバメート形成試薬で保護して構造 (8) のカルバメート保護されたアリールエチルアミンを得る。

構造（７）の適当なアリールエチルアミンは、 Ar_1 および R_3 が式（１）の最終化合物において定義された通りであるかまたは脱保護して式（１）の最終化合物に望まれるような Ar_1 および R_3 を与える化合物である。

例えば、構造（７）の適当なアリールエチルアミンまたはその塩を、適当なカルバメート形成試薬、例えばクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジル、ジ炭酸ジ-*t*-ブチルなどと接触させる。構造（７）の塩の適当なアリールエチルアミンを使用する場合は、反応は、等モル量の適当な塩基、例えばトリエチルアミン、*N*-メチルモルホリンまたはジイソプロピルエチルアミンの存在下において実施される。反応は、適当な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルまたはジメチルホルムアミド／酢酸エチル混合物中で実施される。反応は、一般に、周囲温度で実施される。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離、精製することができる。

10

スキーム B の任意工程 b においては、構造（８）のカルバメート保護されたアリールエチルアミンの R_3 または Ar_1 上の置換分を、式（１）の最終生成物において望まれるような基に変換して構造（９）のカルバメートアリールエチルアミンを得る。

例えば、 Ar_1 がヒドロキシ置換されたものである構造（８）のカルバメート保護されたアリールエチルアミンを、適当なアルキル化剤、例えばヨードメタン、ブromoエタン、ブromoプロパン、クロロプロパン、ブromoブタン、クロロブタン、臭化ベンジル、塩化ベンジル、塩化 4-メトキシベンジルなどと接触させる。反応は、適当な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン中で実施される。反応は、適当な塩基、例えばトリエチルアミン、炭酸ナトリウムまたはジイソプロピルエチルアミンの存在下において実施される。反応は、一般に、周囲温度で実施されそして一般に 1~48 時間を必要とする。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離および精製することができる。

20

このようにする代わりに、このような反応は、適当な触媒、例えば臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラエチルアンモニウムまたは硫酸水素テトラブチルアンモニウム、臭化テトラエチルアンモニウム、臭化トリメチルベンジルアンモニウムなどを使用して、相間移動触媒作用下で実施することもできる。反応は、適当な溶剤系、例えばジクロロメタン／水、トルエン／水または酢酸エチル／水中で実施される。2 相反応は、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの存在下において実施される。反応は、周囲温度で実施される。反応は、一般に、1~48 時間を必要とする。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離および精製することができる。

30

スキーム B の工程 c においては、構造（９）のカルバメート保護されたアリールエチルアミンをアリル化して構造（１０）のカルバメート保護されたアリルアミンを得る。

例えば、構造（９）のカルバメート保護されたアリールエチルアミンを、過剰の臭化アリルまたは塩化アリルと接触させる。反応は、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウムまたはリチウムジイソプロピルアミドの存在下において実施される。反応は、適当な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン／ジメチルホルムアミド混合物中で実施される。反応は、0℃~溶剤の還流温度で実施される。反応は、アリル化生成物の収量を増加させるために、1~24 時間後に追加的な臭化アリルまたは塩化アリルを必要とする。反応は、一般に、12~72 時間を必要とする。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えば抽出、蒸発、クロマトグラフィーおよび再結晶によって単離および精製することができる。

40

スキーム B の工程 d においては、構造（１０）のカルバメート保護されたアリルアミンを、構造（４）のアルデヒドに変換する。構造（１０）のカルバメート保護されたアリルアミンは、メタノールの存在下におけるオゾン分解次いで還元的処理、または中間体ジオールの四酸化オスミウム媒介形成次いで四酢酸鉛による酸化的開裂によって、構造（４）のアルデヒドに変換することができる。

例えば、構造（１０）のカルバメート保護されたアリルアミンを、メタノールの存在下にお

50

いてオゾンと接触させる。反応は、適当な溶剤、例えばジクロロメタン中で実施される。反応は、約 -100°C ～約 -60°C の温度で実施される。約 -70°C が好ましい。反応混合物は、適当な還元剤、例えばトリブチルホスフィンまたは硫化ジメチルの添加によって還元的に処理する。生成物は、蒸発によって単離しそしてさらに精製することなしに使用することができる。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えばクロマトグラフィーおよび再結晶によって精製することができる。

このようにする代わりに、例えば構造(10)のカルバメート保護されたアリルアミンを、四酸化オスmiumと接触させて中間体ジオールを得る。反応は、0.01～0.05モル当量の四酸化オスmiumおよび僅かにモル過剰の酸化剤、例えばN-メチルモルホリン-N-オキシドまたはナトリウムメタパーアイオデートを使用して実施される。反応は、溶剤、例えばアセトン／水混合物中で実施される。反応は、周囲温度で実施されそして一般に12～48時間を必要とする。反応混合物を、重亜硫酸ナトリウムまたはチオ硫酸ナトリウムの飽和溶液に加えそして中間体ジオールを、抽出および蒸発によって単離しそしてさらに精製することなしに使用する。この中間体ジオールを、僅かにモル過剰の四酢酸鉛と接触させる。四酢酸鉛反応は、溶剤、例えばクロロホルム中で実施される。反応は、一般に周囲温度で実施されそして一般に、30分～8時間を必要とする。生成物は、抽出および蒸発によって単離しそしてさらに精製することなしに使用することができる。生成物は、当該技術においてよく知られている技術、例えばクロマトグラフィーおよび再結晶によって精製することができる。

10

以下の実施例および製造は、スキームBに記載された典型的な合成を示す。これらの製造は、単に説明のためのものでありそしていかなる点においても本発明の範囲を限定するものでないことは理解されるべきである。

20

製造 2

N- ϵ -ブトキシカルボニル-N-(2-オキソエチル)-2-フェニルエチルアミンの合成

N- ϵ -ブトキシカルボニル-2-フェニルエチルアミン

スキームB、工程a：

フェネチルアミン塩酸塩(15.8g、100ミリモル)およびN-メチルモルホリン(11ml、100ミリモル)を、ジクロロメタン(100ml)中で合する。 0°C に冷却する。ジメチルアミノピリジン(1.0g、8.2ミリモル)およびジ炭酸ジ- ϵ -ブチル(22.0g、100ミリモル)を加え 0°C で1時間攪拌する。周囲温度に加温しそして18時間攪拌する。真空中で蒸発して残留物を得る。残留物を酢酸エチルでうすめそして水で抽出する。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して標記化合物を得た。

30

N- ϵ -ブトキシカルボニル-N-アリル-2-フェニルエチルアミン

スキームB、工程c：

不活性雰囲気下において、N- ϵ -ブトキシカルボニル-2-フェニルエチルアミン(22.1g、100ミリモル)およびTHF(100ml)を合する。氷浴中で 0°C に冷却する。水素化ナトリウム(0.206g、110ミリモル)を少量ずつ加えそして水素発生が止むまで攪拌する。臭化アリル(9.50ml、110ミリモル)を加えそして周囲温度に加温する。再び氷浴中で 0°C に冷却する。水素化ナトリウム(0.92g、40ミリモル)を加えそして水素発生が止むまで攪拌する。臭化アリル(3.0ml、35.0ミリモル)を加えそして18時間加熱還流する。周囲温度に冷却する。塩化アンモニウムの飽和水溶液(200ml)を加えそして酢酸エチルで抽出する。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次にヘキサンおよび10%酢酸エチル／ヘキサンを使用してクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

40

N- ϵ -ブトキシカルボニル-N-(2-オキソエチル)-2-フェニルエチルアミン

スキームB、工程d：

N- ϵ -ブトキシカルボニル-N-アリル-2-フェニルエチルアミン(7.88g、21.44ミリモル)を、ジクロロメタン(200ml)およびメタノール(5ml)に溶解する。 -78°C

50

に冷却する。持続性の明るい青色が得られるまで溶液にオゾン化酸素を通す。青色が消散するまで溶液に窒素を通す。硫化ジメチル (20ml) を加える。反応混合物を周囲温度に加温しそして5時間攪拌する。真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルでうすめそして水で抽出する。層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して標記化合物を得た。

製造 3

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソ-エチル)-2-[(4-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチルアミンの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-2-[(4-ヒドロキシ-フェニル)]-エチルアミン
スキーム B、工程 a:

2-[(4-ヒドロキシ)-フェニル]-エチルアミン塩酸塩 (3.47 g、20.0ミリモル) ジイソプロピルエチルアミン (3.48ml、20.0ミリモル) およびジ炭酸ジ-tert-ブチル (4.36 g、20.0ミリモル) を、1/1のDMF/酢酸エチル (40ml) 中で合する。周囲温度で2時間攪拌する。酢酸エチルでうすめそして水で抽出する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して標記化合物を得た。

TLC R_f = 0.32 (シリカゲル、30%酢酸エチル/ヘキサン)

N-tert-ブトキシカルボニル-2-[(4-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチルアミン

スキーム B、任意工程 b:

N-tert-ブトキシカルボニル-2-[(4-ヒドロキシ)-フェニル]-エチルアミン (2.93 g、12.34ミリモル)、水酸化ナトリウム (0.99 g、24.7ミリモル)、臭化テトラブチルアンモニウム (0.397 g、1.23ミリモル) および臭化ベンジル (1.48 g、12.3ミリモル) を、水 (60ml) およびジクロロメタン (60ml) 中で合する。20時間攪拌する。水酸化ナトリウム (0.99 g、24.7ミリモル)、水 (40ml) および臭化ベンジル (0.71 g、6.2ミリモル) を加えそして5時間攪拌する。臭化ベンジル (0.71 g、6.2ミリモル) を加えそして更に20時間攪拌する。反応混合物を水で抽出する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次ヘキサンおよび10%酢酸エチル/ヘキサンを使用してクロマトグラフィー処理して油として標記化合物を得た。

N-tert-ブトキシカルボニル-N-アリル-2-[(4-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチルアミン

スキーム B、工程 c:

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-エチルアミン (1.27 g、3.90ミリモル) およびDMF (8 ml) およびTHF (70ml) を、不活性雰囲気下で合する。氷浴中で0℃に冷却する。水素化ナトリウム (0.206 g、8.58ミリモル) を加えそして水素発生が止むまで攪拌する。臭化アリル (2.02ml、23.4ミリモル) を加えそして加熱還流する。氷浴中で再び0℃に冷却する。水素化ナトリウム (0.10 g、4.4ミリモル) を加えそして水素発生が止むまで攪拌する。臭化アリル (1.0ml、12.7ミリモル) を加えそして加熱還流する。塩化アンモニウムの飽和水溶液 (200ml) を加えそしてジクロロメタンで抽出する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発する。溶離剤として順次にヘキサンおよび10%酢酸エチル/ヘキサンを使用してクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

R_f = 0.72 (シリカゲル、30%酢酸エチル/ヘキサン)

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソ-エチル)-2-[(4-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチルアミン

スキーム B、工程 d:

N-tert-ブトキシカルボニル-N-アリル-2-[(4-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチルアミン (7.88 g、21.44ミリモル) を、ピリジン (0.08ml) を含有するジクロロメタン (180ml) およびメタノール (20ml) に溶解する。-78℃に冷却する。持続性の明るい青色が得られるまで、溶液にオゾン化酸素を通す。青色が消散するまで、溶液に窒素を通す。硫化ジメチル (34ml) を加える。反応混合物を周囲温度に加温しそして16時間攪拌

10

20

30

40

50

する。真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルで希釈し水で抽出する。層を分離し、有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発させ標記化合物を得る。

TLC $R_f = 0.32$ (シリカゲル、30%酢酸エチル/ヘキサン)

製造 4

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソエチル)-2,2-ビスフェニルエチルアミンの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-2,2-ビスフェニルエチルアミン

スキーム B、工程 a:

2,2-ビスフェニルエチルアミン (20.0 g、100.0ミリモル) およびジクロロメタン (200ml) を合し氷浴中で 0°C に冷却する。ジメチルアミノピリジン (1.0 g、8.2ミリモル) およびジ炭酸ジ-tert-ブチル (22.0 g、100.0ミリモル) を加える。添加完了後に、周囲温度に5時間加温する。真空中で蒸発して残留物を得る。この残留物を酢酸エチルに溶解しそして0.1M塩酸溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機層を分離しそして MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して残留物を得る。この残留物を、溶離剤として10%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し標記化合物を得た。

N-tert-ブトキシカルボニル-N-アリル-2,2-ビスフェニルエチルアミン

スキーム B、工程 c:

N-tert-ブトキシカルボニル-2,2-ビスフェニルエチルアミン (2.0 g、7.73ミリモル) およびテトラヒドロフラン (20ml) を合しそしてドライアイス/アセチン浴中で -78°C に冷却する。徐々に、n-ブチルリチウム (4.4ml、ヘキサン中1.6M、7.04ミリモル) を加えそして30分放置する。温度を -78°C に維持しながら、臭化アリル (0.7ml、8.09ミリモル) を加える。周囲温度に加温しそして1.5時間放置し次に5時間加熱還流する。周囲温度に冷却しそして18時間放置する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で抽出しそして層を分離する。水性層をジエチルエーテルで抽出しそして有機層を合する。合した有機層を水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機層を分離しそして MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して残留物を得る。この残留物を、溶離剤として5%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-オキソエチル)-2,2-ビスフェニルエチルアミン

スキーム B、工程 d:

N-tert-ブトキシカルボニル-N-アリル-2,2-ビスフェニルエチルアミン (0.23 g、0.68ミリモル) およびジクロロメタン (10ml) およびメタノール (0.5ml) と合する。 -78°C に冷却する。持続性の明るい青色が得られるまで、溶液にオゾン化酸素を通す。青色が消散するまで、溶液に窒素を通す。硫化ジメチル (2.0ml) を加える。反応混合物を周囲温度に加温しそして5.5時間攪拌する。真空中で濃縮して残留物を得る。この残留物を、酢酸エチルでうすめそして水で抽出する。層を分離し、有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして真空中で蒸発して標記化合物を得た。

タキキニンは、共通のC-末端配列Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂を共有する神経ペプチドの一つの級である。タキキニンは、末梢および中枢神経系に広く分布しておりそしてこれらは少なくとも3種の受容体型に結合する。NK₁、NK₂およびNK₃受容体は、それぞれサブスタンスP、ニューロキニンA (NKA) およびニューロキニンB (NKB) の選択的結合親和性によって定義される。

タキキニンアンタゴニストは、膀胱炎; 気管支拡張症; 過敏性反応; 疼痛の治療; 末梢ニューロパシー; 疱疹後の神経痛; 有害な免疫学的反応; 呼吸疾患、例えば喘息、気管支炎、咳、鼻炎およびアレルギーなど; 眼疾患、例えば結膜炎および春季結膜炎; 皮膚疾患、例えば接触皮膚炎; アトピー性皮膚炎および蕁麻疹; 炎症性疾患、例えばリウマチ様関節炎および変形性関節症など; 胃腸疾患、例えばクローン病、嘔吐および潰瘍性大腸炎; 血

10

20

30

40

50

管拡張による状態、例えばアンギナおよび偏頭痛；および中枢神経系疾患および状態、例えば不安、うつ病、精神病、精神分裂病、痴呆を包含する種々なタキキニンー仲介疾患および状態の治療剤として使用される。

タキキニンー仲介疾患および状態は、タキキニンが臨床症状発現において全体的にまたは部分的に関与する疾患および状態であることは理解されるべきである。さらに、タキキニン介入は、必ずしも特定のタキキニンー仲介疾患および状態の原因ではない。タキキニンアンタゴニストは、タキキニンー仲介疾患および状態を抑制するのにまたはこれらの疾患および状態の治療的軽減を与えるのに有用である。

本発明は、式（１）の化合物またはその立体異性体またはその医薬的に許容し得る塩の新規且つ有用なタキキニンアンタゴニストを提供する。特に、本発明は、NK₂受容体アンタゴニストである式（１）の化合物を提供する。

10

他の実施化においては、本発明は、式（１）の化合物の治療的に有効な量をそれを必要とする患者に投与することからなる患者のタキキニンー仲介疾患および状態を治療する方法を提供する。本発明において処置されるべく記載された種々な疾患および状態は、当業者によく知られてそして認められている。また、式（１）の化合物の治療的に有効な量で現在このような疾患または状態に悩んでいる患者を治療することによってまたはこのような疾患または状態に悩む患者を予防的に処置することによって関連した疾患および状態に影響を与えることができるということが認められる。

本明細書において使用される“患者”なる用語は、特定のタキキニンー仲介疾患または状態に悩んでいる哺乳動物のような温血動物を意味する。モルモット、犬、猫、ラット、マウス、馬、牛、羊およびヒトが上記用語の意義の範囲に含まれる動物の例であることは理解されるべきである。

20

本明細書において使用される式（１）の化合物の“治療的に有効な量”なる用語は、タキキニンー仲介疾患および状態を抑制するのに有効である量を意味する。“抑制（controlling）”なる用語は、必ずしもすべての疾患および状態の症状をすべて除去することを示すものではなくて、本明細書に記載された疾患および状態の進行を、遅延させ、妨害し、阻止または停止することのできるすべての方法を意味しそしてタキキニンー仲介疾患および状態の予防的処置を包含することを企図する。

治療的に有効な量は、普通の技術を使用することによってそして同様な状況下で得られた結果を観察することによって、当業者である担当診察医には容易に決定することができる。治療的に有効な量すなわち投与量の決定においては、限定するものではないが、哺乳動物の種類；その大きさ、年齢および一般的健康；関係する特定の疾患；疾患の程度；個々の患者の応答；投与される特定の化合物；投与方法；投与される製剤の生物学的利用能の特性；選択された投与レジメン；付随した医薬の使用；他の関連した状況を包含する多数のファクターが担当診察医によって考慮される。

30

式（１）の化合物の治療的に有効な量は、一日につき体重1 kg当たり約0.1ミリグラム（0.1mg/kg/日）～約100mg/kg/日の範囲で変化することが予期される。好ましい投与量は、当業者によって決定される。

上述したタキキニンー仲介疾患および状態に悩む患者の有効な処置において、式（１）の化合物は、経口のおよび非経口投与方法を包含する、化合物を有効な量で生物学的利用を可能にする何れかの形態または方法で投与することができる。例えば、式（１）の化合物は、経口的に、エーロゾルまたは乾燥粉末の吸入によって、皮下的に、筋肉内的に、静脈内的に、経皮的に、鼻的に、直腸的に、局所的に投与することができる。一般に、呼吸疾患および状態、例えば喘息の治療には、経口または吸入投与が好ましい。選択された化合物の特性、治療する疾患または状態、疾患または状態の段階および他の関連した状況によって、適当な投与状態および方法を当業者なら容易に選択することができる。〔Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)〕。

40

本発明の化合物は、単独でまたは医薬的に許容し得る担体または賦形剤と一緒にした医薬組成物の形態で投与することができる。この医薬的に許容し得る担体または賦形剤の割合および性質は、選択された化合物の溶解度および化学的性質、選定された投与方法および

50

標準製薬実施によって決定される。本発明の化合物は、それ自体で有効であるけれども、安定性、結晶化の便利さ、増加された溶解度などの目的のために、医薬的に許容し得る塩、例えば酸付加塩または塩基付加塩の形態において処方しそして投与することができる。他の実施化においては、本発明は、1種または2種以上の医薬的に許容し得る担体または賦形剤と混合されたまたはこれの担体または賦形剤と一緒に式(1)の化合物の治療的に有効な量を含有する医薬組成物を提供する。

医薬組成物は、製薬技術において公知の方法で製造される。担体また賦形剤は、活性成分に対するベヒクルまたは媒質として役立つことのできる固体、半固体または液状の物質であることができる。適当な担体または賦形剤は、当該技術においてよく知られている。医薬組成物は、経口的、吸入的、非経口的または局所的使用に適合させることができそして錠剤、カプセル、エーロゾル、吸入剤、坐剤、溶液、懸濁液の形態で患者に投与することができる。

10

本発明の化合物は、不活性希釈剤または可食担体と一緒に経口的に投与することができる。これらは、ゼラチンカプセルに封入するかまたは錠剤に圧縮することができる。経口的治療投与の目的のために、化合物は、賦形剤と混合しそして錠剤、トローチ、カプセル、エリキサー、懸濁液、シロップ、ウエハース、チューインガムなどの形態で使用するすることができる。これらの製剤は、活性成分である本発明による化合物少なくとも4%を含有しなければならない。この活性成分の量は、特定の形態によって変化することができそして有利には単位の重量の約4~70%の間にある。組成物中に存在する化合物の量は、適当な投与量が得られるような量である。本発明による好ましい組成物および製剤は、当業者によって決定することができる。

20

錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、また、1種または2種以上の次の補助剤を含有することができる：結合剤、例えば微小結晶性セルロース、トラガントゴムまたはゼラチン；賦形剤、例えば澱粉またはラクトース；崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル、とうもろこし澱粉など；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはステロテックス；滑走剤、例えばコロイド二酸化珪素；および甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリン；または風味剤、例えば薄荷、サリチル酸メチルまたはオレンジ風味料。投与単位形態がカプセルである場合は、それは、上記型の物質のほかに、ポリエチレングリコールまたは脂肪油のような液体担体を含有することができる。他の投与単位形態は、投与単位の物理的形態を変性する他の種々な物質、例えばコーティングを含有することができる。すなわち、錠剤またはピルは、糖、シェラックまたは他のエンテリックコーティング剤で被覆することができる。シロップは、本発明の化合物のほかに、甘味剤としてのスクロースおよびある種の防腐剤、染料および着色剤および風味料を含有することができる。これらの種々な組成物の製造に使用される物質は、医薬的に純粋でありそして使用される量において非毒性でなければならない。

30

非経口的治療投与の目的のために、本発明の化合物を、溶液または懸濁液中に混合することができる。これらの製剤は、本発明の化合物少なくとも0.1%を含有しなければならない。これらの含量は、約0.1~50%の間に変化することができる。このような組成物中に存在する式(1)の化合物の量は、適当な投与量が得られるような量である。好ましい組成物および製剤は、当業者によって決定することができる。

40

本発明の化合物は、また、吸入によって、例えばエーロゾルまたは乾燥粉末によって投与することもできる。放出は、液化または圧縮ガスによってまたは本発明の化合物またはその処方を分配する適当なポンプ系によって行われる。式(1)の化合物の吸入により投与する処方は、単一の相、二相系または三相系で放出することができる。種々な系が、式(1)の化合物のエーロゾルによる投与に利用され得る。乾燥粉末処方は、式(1)の化合物を適当な粒子の大きさにペレット化またはミル処理することによってまたはペレット化されたまたはミル処理された式(1)の化合物を適当な担体物質、例えばラクトースなどと混合することによって製造される。吸入による放出は必要な容器、活性剤、バルブ、サブコンテナなどを包含する。吸入による投与のための好ましいエーロゾルおよび乾燥粉末処方、当業者によって決定され得る。

50

本発明の化合物は、また、局所的に投与することができ、そしてその場合には、担体は、好ましくは溶液、軟膏またはゲル基剤からなる。例えば、基剤は、次の物質の1種または2種以上からなる：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、密ろう、鉱油、水およびアルコールのような希釈剤、および乳化剤および安定剤。局所処方は、約0.1~10w/v%（単位容量当たりの重量%）の式（1）またはその医薬的塩の濃度を含有することができる。

溶液または懸濁液は、また、1種または2種以上の次の補助剤を含有することもできる。滅菌した希釈剤、例えば注射用の水、生理食塩溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶剤；抗菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミンテトラ酢酸；緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩または塩化ナトリウムまたはデキストロースのような緊張性調節剤。非経口的製剤は、ガラスまたはプラスチックから製造されたアンプル、使い捨て注射器または多数回投与バイアル中に封入することができる。

当業者は、以下のようにして試験管内においてNK₁受容体およびNK₂受容体親和性を測定することができる。タキキニンアンタゴニストのNK₁受容体親和性は、モルモットの肺（Key stone Biologicals, Cleveland, OH）において評価されそしてNK₂受容体に対する親和性は、HSKR-1細胞（ヒトの空腸NK₂受容体を発現するマウス3T3線維芽細胞である）において評価される。組織または細胞を、50mMのトリス-HCl緩衝液（pH7.4、4℃）15容量中においてポリトロンを使用して均質化しそして遠心分離する。ペレットを、トリス-HCl緩衝液に再懸濁しそして遠心分離し、ペレットを再懸濁により2度洗浄する。最終のペレットを、組織に対しては40mg/mlおよび細胞に対しては20mg/mlの濃度で、インキュベーション緩衝液中に再懸濁しそして使用前少なくとも15分室温で残留させる。受容体結合は、50mMのトリス-HCl（室温でpH7.4）、0.1%の牛血清アルブミン、2mMのMnCl₂、40μg/mlのバシトラシン、4μg/mlのロイペプチンおよびキモスタチン、10μMのチオルファンおよび種々な使用量の推定上のタキキニンアンタゴニストを含有する緩衝液の500μlの最終k容量中の次の放射リガンド：¹²⁵I-ボルトンハンターLys-3標識サブスタンスPおよび¹²⁵ヨードヒスチジル-1-ニューロキニンAの0.1nMに膜プレパレート250μlを二通り添加することによって開始する。インキュベーションは、室温で90分（NK₁受容体検査に対して）また2時間（NK₂受容体検査に対して）遂行し、結合は、50mMトリス-HCl緩衝液（pH7.4、4℃）の添加および0.1%のポリエチレンジアミン（NK₁受容体検査）または0.5%の牛血清アルブミン（NK₂受容体検査）で前もって浸漬したGF/Bフィルターを通した真空下における濾過により終了する。フィルター結合した放射能を、ガンマーカウンターで定量化する。非特異的結合は、1μMのサブスタンスPまたはニューロキニンAの存在下における結合として定義される。特異的結合は、全体の結合から非特異的結合を引くことによって計算する。試験化合物または標準による沃素化SPまたはNKAの競合は、この最高結合の%として表示する。IC₅₀値（受容体結合の50%を阻止するのに必要な濃度）は、反復曲線当て嵌めプログラム（Graph PAD Inplot, San Diego, CA）を使用した非線状回帰によってそれぞれの化合物に対して得る。

当業者は、また、以下のようにして試験管内においてNK₁受容体およびNK₂受容体親和性を測定することができる。タキキニン-仲介ホスファチジルイノシトール（PI、イノシトールリン酸）蓄積を、それぞれNK₁またはNK₂受容体アンタゴニストの存在下および不存在下においてUC11またはSKLKB82#3を細胞において測定する。組織を、O₂ 95%-CO₂ 5%ガス流れを使用してクレブス-ヘンゼライト緩衝液中、37℃でインキュベートする。それから、組織を、myo-[2-³H(N)]イノシトールの100μCiを含有する新鮮な緩衝液を使用して、おだやかなガス流れで37℃で60分インキュベートする。10mMのLiClを含有する5mlの室温の緩衝液中で2回洗浄した後、組織を、15分で緩衝液を交換して室温で30分インキュベートする。緩衝液を除去しそして試験化合物を包含するクレブス-ヘンゼライト緩衝液（40μg/mlのバシトラシン、4μg/mlのロイペプチンおよびキモスタチン、0.1%の牛血清アルブミンおよび10μMのチオルファンおよび10mMのLiClを含有する）を加える。1

10

20

30

40

50

5分後に、SPをUC11細胞に、またはNKAをSKLKB83# 3細胞に種々な濃度で加えて反応を開始する。室温で60分のインキュベーション後に、それぞれの管に930 μ lのクロロホルム：メタノール（容量比1：2）の添加次いで310 μ lのクロロホルムおよび310 μ lの二重に蒸溜した水を添加して反応を終了する。試料を渦流し、遠心分離しそして水性（頂部）相0.9mlを除去しそして二重に蒸溜したH₂O 2mlに加える。混合物を渦流しそして50% Bio-Rad AG 1-X8（ホルメート形態、100～200メッシュ）交換カラム（Bio-Rad Laboratories, Hercules CA）上に負荷する。カラムを、順々に、（1）二重に蒸溜した水10ml、（2）5 mMのジナトリウムテトラボレート／60mMのギ酸ナトリウム5mlおよび（3）1 Mギ酸アンモニウム／0.1Mギ酸5mlで洗浄する。第3の溶離を集めそして1mlを、7mlのシンチレーション液中でカウントする。有機（底部）相の50 μ lのアリコート除去し、シンチレーションバイアル中で乾燥しそして7mlのシンチレーション液中においてカウントする。水性相アリコートにおけるDPM（全イノシトールリン酸）対50 μ lの有機相アリコートにおけるDPM（取込まれた全 [³H] イノシトール）の比を、それぞれの試料に対して計算する。データは、基レベル以上の [³H] イノシトールリン酸のアゴニスト誘発蓄積の%として表示する。試験化合物および／または標準の存在下における比を、比較対照試料（すなわち、刺激アゴニストなし）に対する比と比較する。用量－応答グラフを構成しそしてタキキニン誘発ホスファチジルイソシトールの代謝回転を阻止する試験化合物の能力を、コンピュータープログラムによって測定する。データは、基レベル以上の全イノシトールリン酸蓄積の刺激%として表示しそしてSPにより生じる最高の応答に常態化する。Schild分析を用量－応答曲線を使用して遂行して競合アンタゴニストの強度を示す値を得そしてアゴニストの用量の作用をこのアゴニストの用量において予期される作用の1/2に減少するアンタゴニストのモル濃度の負の対数であるpA₂として表示される。

当業者は、モルモットの気管におけるSP誘発血漿蛋白溢出を阻止する化合物の能力を評価することによって、本発明の化合物が生体内におけるNK₁受容体アンタゴニストであることを測定することができる。モルモットの気管中のエバンスブルー（Evans Blue）染料蓄積を測定することによって、後毛細管の細静脈を経たSP誘発蛋白漏洩を評価する。動物を、ペントバルビタールで麻酔し、それからエバンスブルー染料（20mg/kg、静脈内、0.9%のNaCl溶液中で製造）を注入する。染料投与の1分後に、アンタゴニストを投与（静脈内）し次いでSP（0.3nモル/kg、静脈内）を投与しそして5分後に、過剰の染料を、0.9%NaCl溶液50mlによる経心臓灌流（transcardiac perfusion）によって循環から除去する。気管および気管支を除去し、プロット乾燥しそして計量する。染料定量化は、組織をホルムアミド中で50℃で24時間抽出した後、分光測光的（620nm）に遂行する。値は、バックグラウンド（染料のみ、アンタゴニストなし）から引く。ED₅₀（SP誘発血漿蛋白溢出を50%まで阻止する化合物の用量）を、線状回帰分析から計算する。

当業者は、NKA誘発呼吸作用を阻止する化合物の能力を評価することによって、本発明の化合物が生体内におけるNK₂受容体アンタゴニストであることを測定することができる。さらに、気道知覚神経からSPおよびNKAの両方を放出することが知られているカプサイチンの投与後、NK₁およびNK₂の拮抗作用の両方を評価することができる。意識のあるモルモットにおけるNKAおよびカプサイチン誘発呼吸作用の拮抗作用は、以下の通り実施する。生体内実験は、雄のダンカンハートリー（Duncan Hartley）モルモット（250～350 g）を使用して遂行する。Validyne DP 45-16差圧変換器を経てレファレンスボックスに連結された4個の小さなプレキシガラスのボックスからなる変形全身プレチスモグラフィーを使用して、意識のある呼吸パターンの変化を、4匹の動物において同時的に監視する。4個のボックスは、空気供給ライン（またエーロゾルデリバリーのためにも使用される）および排気空気ラインを具備している。供給および排気ラインは、同じ長さおよび狭さの内腔を有し、共通の室から生じ、共通の排気室に排気する。この系は、供給空気および大気圧における波動が相において残留しそして差圧変換器による正味シグナルから除かれることを確保するために使用する。アナログ圧シグナルを、Data Translation DT2821 A-Dボードを経てデジタル化する。データを、100試料/秒/動物の速度で集める。圧変化のそれぞれのサイクルを、次のパラメーター：最低および最高圧間で測定された上昇および

10

20

30

40

50

下降スロープ、下降スロープに対する上昇スロープの比、および初期の谷部分の圧力およびピークサイクル圧力の間の変化の大きさを使用して分析する。これらの値（および動物観察）を使用して、圧力サイクルを、正常な呼吸、強制呼吸（腹部あえぎによって明らか）、有意な呼吸事象（SREs；普通、ノイズから区別できる短期的な非常に大きな圧力増加によって特徴づけられる咳、より少ないくしゃみやまたはあえぎ）およびPCTA286ランニングSystem V UNIX操作系による運動／ノイズに特徴づける。呼吸困難は、動物における強制呼吸への観察できるシフトに関連しているプレチスモグラフ圧における有意な持続された増加として定義される。

種々な気管支収縮剤に対する気道応答を検査する典型的な実験の過程中、エーロゾルを、DeVilbiss Ultraneb 99超音波噴霧器を使用して19分（0.33ml／分）デリバリーしそして動物をこの間監視する。噴霧化に先立って、静止呼吸の1分を集めて基線圧を確立する。予備的実験において、気管支収縮剤の種々な濃度を評価しそして応答のきびしさを最小にするけれども呼吸困難を示す動物の数を最高にする濃度を選定する。それ故に、ニューロキニンAを、0.05%の最終濃度においてそしてカプサイチンを0.001%の最終濃度でデリバリーする。すべての気管支収縮剤の噴霧化用のベヒクルは、呼吸作用それ自体を誘発しない磷酸緩衝化生理食塩液（pH7.4）である。推定上のタキキニンアンタゴニストは、エーロゾル露出の開始20分前に投与（静脈内）する。

フロントページの続き

- (72)発明者 バークホルダー, テイモシー・ピー
アメリカ合衆国オハイオ州 45014. フェアフィールド. グレゴリアンドライブ320
- (72)発明者 クードラッツ, エリザベス・エム
アメリカ合衆国コネチット州 06340. グロートン. メリデイアンストリート600. イクス
テンシヨン323
- (72)発明者 ル, チエウービン
アメリカ合衆国オハイオ州 45237. シンシナティ. イー ストレイクショードライブ10
. アpartment18

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 特開平07-242641 (JP, A)
英国特許出願公開第2271774 (GB, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D403/06
C07D403/14
A61K 31/195
CA(STN)
REGISTRY(STN)