(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2008-523029
(P2008-523029A)
(43)公表日　平成20年7月3日(2008.7.3)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 263/58	(2006.01)	C07D 263/58		4C056
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 413/12	CSP	4C063
A61K 31/423	(2006.01)	A61K 31/423		4C086
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 25/00		
A61P 25/22	(2006.01)	A61P 25/22		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 63 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-544895 (P2007-544895)
(86)(22)出願日　平成17年12月6日 (2005.12.6)
(85)翻訳文提出日　平成19年6月5日 (2007.6.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/056505
(87)国際公開番号　WO2006/061376
(87)国際公開日　平成18年6月15日 (2006.6.15)
(31)優先権主張番号　60/634,074
(32)優先日　平成16年12月8日 (2004.12.8)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　04106394.2
(32)優先日　平成16年12月8日 (2004.12.8)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

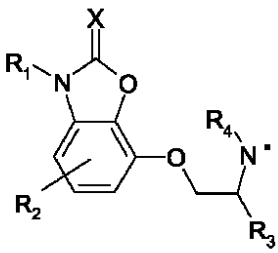
(71)出願人　501439149
ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー　ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(74)代理人　100060782
弁理士　小田島　平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】部分的ドーパミン－Ｄ２受容体作動性とセロトニン再摂取阻害の組み合わせを示すアリールオキシエチルアミン誘導体

(57)【要約】
【化１】

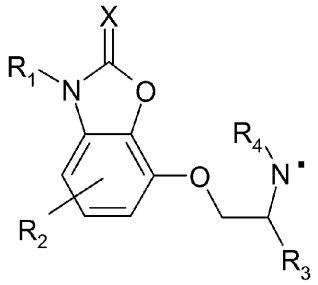
Z-T-Ar　(I)



(II)

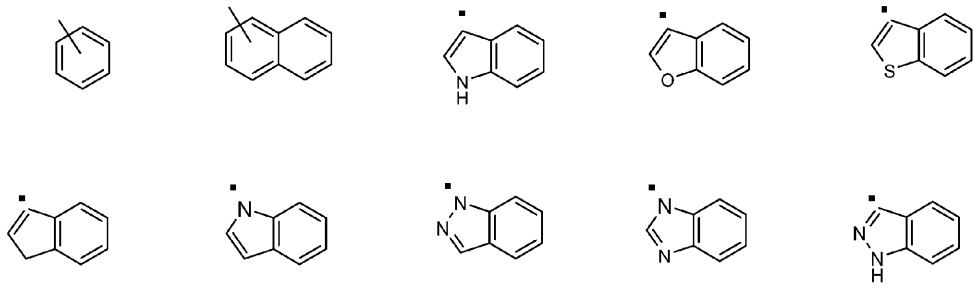
本発明は、下記の二重の作用様式：セロトニン再摂取阻害とドーパミン－Ｄ$_2$受容体に対する部分的作動性を示す新規なアリールオキシエチルアミン誘導体の群に関する。本発明は、また、本明細書に開示する化合物を有益な効果をもたらす薬剤の製造で用いることにも関する。本化合物は一般式（１）：Ｚ－Ｔ－Ａｒ［式中、Ｚは一般式（２）：で表されるフラグメントであり、そして他の記号は本明細書に示す意味を有する］で表される化合物、これらの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイドばかりでなく前記式（１）で表される化合物およびこれの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイド

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（１）：
Z-T-Ar (1)
｛式中、
Zは、一般式(2)
【化１】



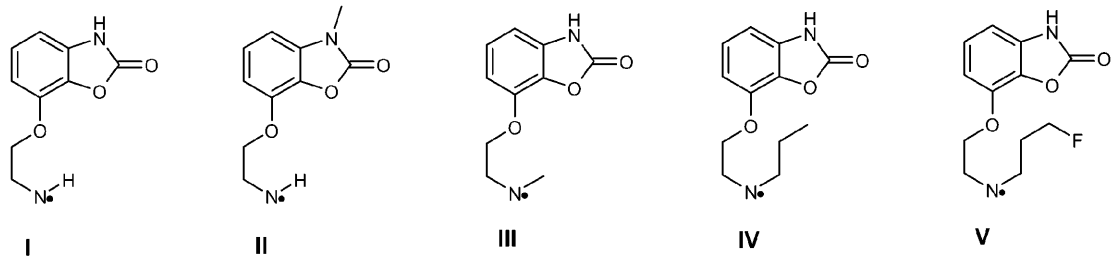
(2)

［文中、
X は S または O であり、
R_1 は、H，$(C_1\text{-}C_6)$アルキル，CF_3，CH_2CF_3，OHまたはO-$(C_1\text{-}C_6)$アルキルであり、
R_2 は、H，$(C_1\text{-}C_6)$アルキル，ハロゲンまたはシアノであり、
R_3 は、Hまたは$(C_1\text{-}C_6)$アルキルであり、
R_4 は、H，任意にハロゲン原子で置換されていてもよい$(C_1\text{-}C_6)$アルキルである］
で表されるフラグメントであり、
T は、原子数が2-7の飽和もしくは不飽和炭素鎖であるが、その中の１個の炭素原子が窒素原子（これは任意に$(C_1\text{-}C_3)$- アルキル，CF_3またはCH_2CF_3 基、または酸素原子または硫黄原子で置換されていてもよい）に置き換わっていてもよく、かつこの鎖は任意に$(C_1\text{-}C_3)$アルキル，$(C_1\text{-}C_3)$アルコキシ，ハロゲン，シアノ，トリフルオロメチル，OCF_3，SCF_3，$OCHF_2$ およびニトロから成る群から選択される１個以上の置換基で置換されていてもよく、
Ar は、基:
【化２】



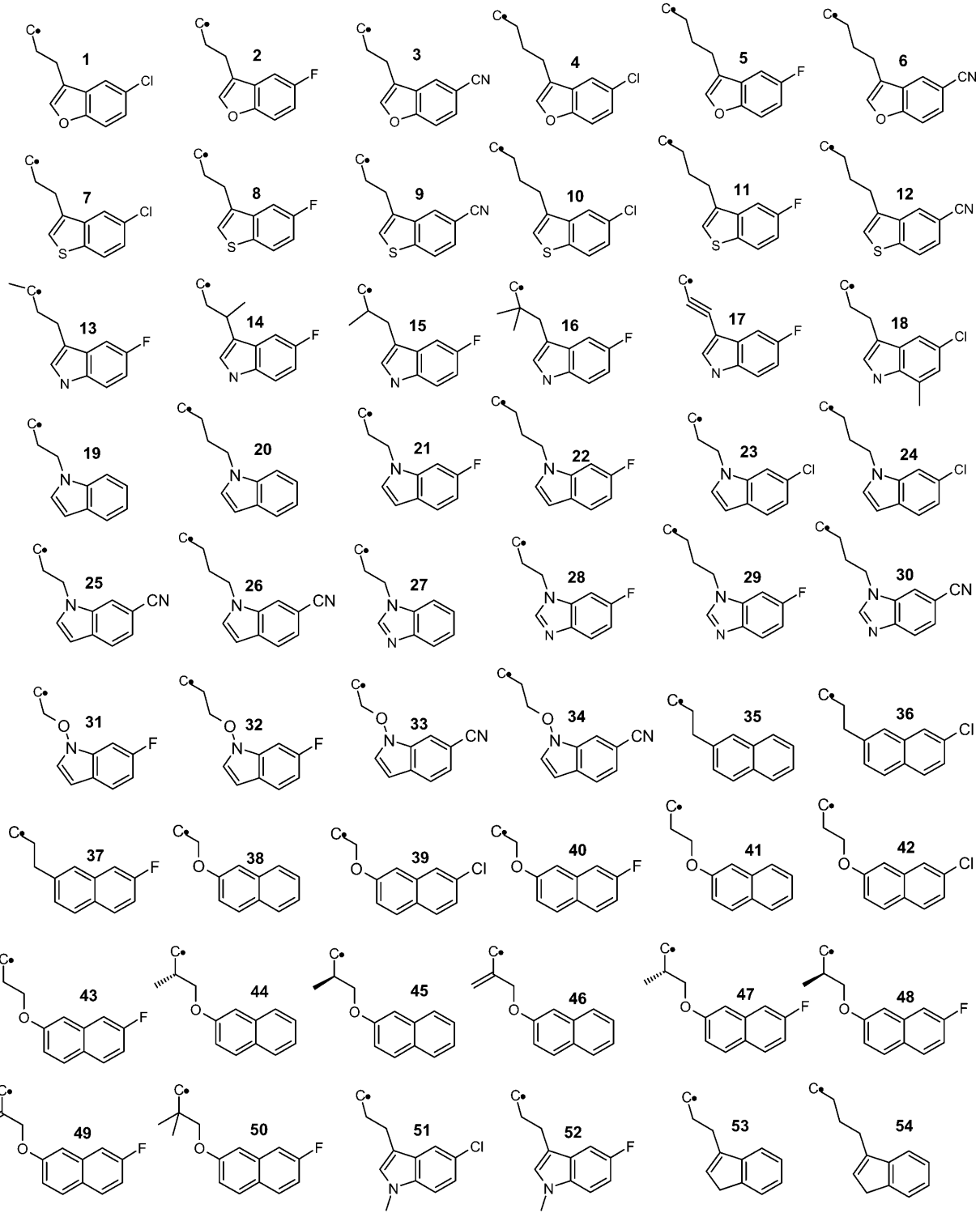
から選択されるが、このAr基は、任意に、$(C_1\text{-}C_3)$アルキル，$(C_1\text{-}C_3)$アルコキシ，ハロゲン，シアノ，トリフルオロメチル，OCF_3，SCF_3 $OCHF_2$ およびニトロから成る群から選択される１個以上の置換基で更に置換されていてもよく、かつ
このAr基が５員環を含有する場合、その５員環の中の二重結合は飽和状態であってもよい
｝
で表される化合物、およびこれらの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイドばかりでなく前記式（１）で表される化合物およびこれの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイドの薬理学的に受け入れられる塩、水和物および溶媒和物。
【請求項２】
Z が下記：

【化３】

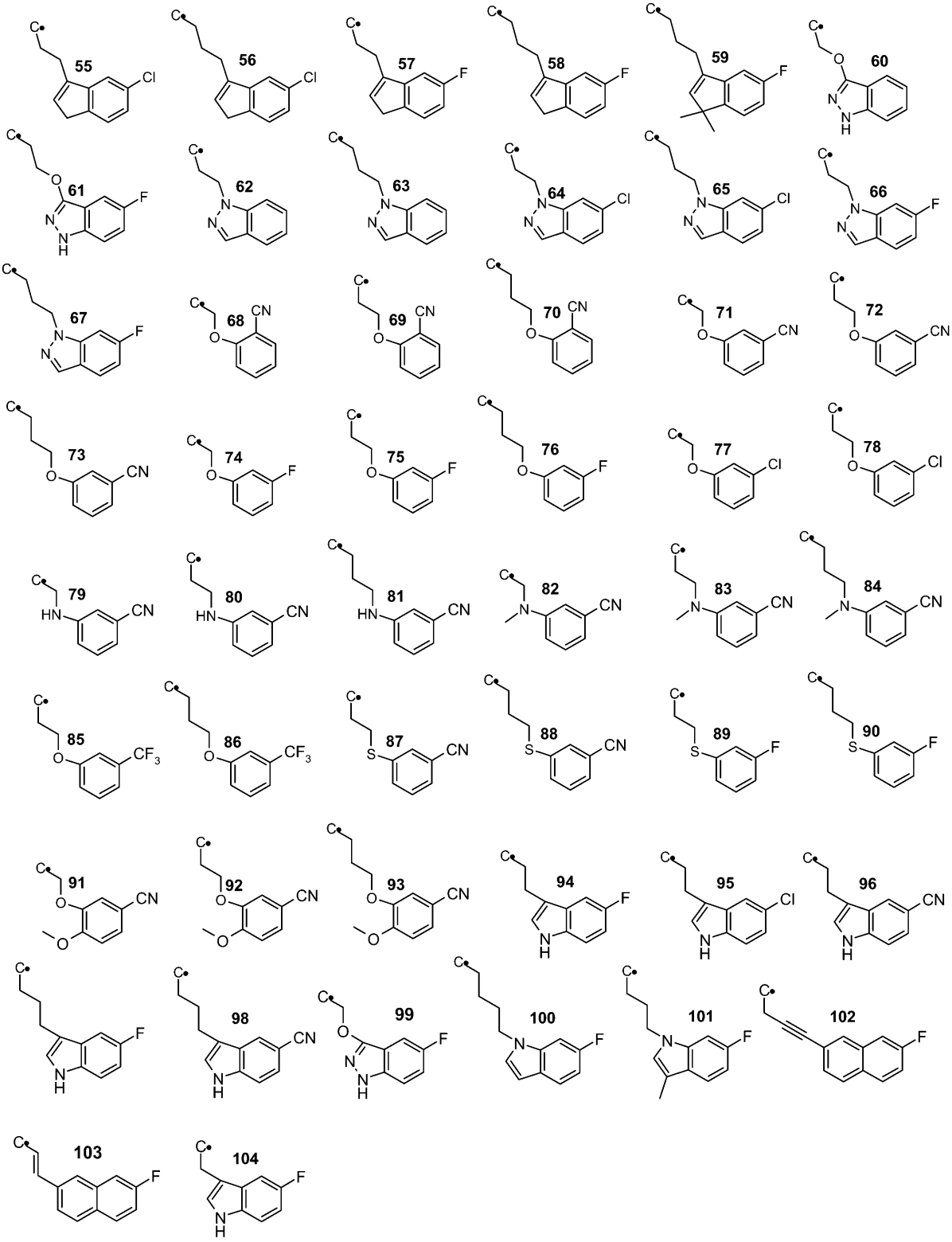


から成る群から選択され、そして分子の２番目の部分［式（１）中の記号-T-Arで表される］が下記：

【化４】



【化５】



から成る群から選択される請求項１記載の式（１）で表される化合物、およびこれらの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイドばかりでなく前記式（１）で表される化合物およびこれの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイドの薬理学的に受け入れられる塩、水和物および溶媒和物。

【請求項３】

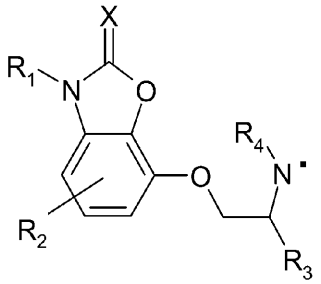
製薬学的に受け入れられる担体および／または少なくとも１種の製薬学的に受け入れられる補助物質に加えて請求項１－２の１項記載の少なくとも１種の化合物またはこれの塩を有効成分として薬理学的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物。

【請求項４】
請求項３記載の組成物を製造する方法であって、請求項１－２の１項記載の少なくとも１種の化合物またはこれの塩を投与に適した形態にすることを特徴とする方法。
【請求項５】
薬剤として用いるための請求項１－２の１項記載の化合物またはこれの塩。
【請求項６】
請求項１－２の１項記載の化合物の使用であって、ＣＮＳ疾患治療用の製薬学的組成物を製造するための使用。
【請求項７】
前記疾患が攻撃性、不安障害、自閉症、めまい、鬱病、認知または記憶の障害、パーキンソン病、統合失調症および他の精神異常であることを特徴とする請求項６記載の使用。
【請求項８】
前記疾患が鬱病であることを特徴とする請求項６記載の使用。
【請求項９】
前記疾患が統合失調症および他の精神異常であることを特徴とする請求項６記載の使用。
【請求項１０】
前記疾患がパーキンソン病であることを特徴とする請求項６記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、下記の二重の作用様式：セロトニン再摂取阻害とドーパミン－D_2受容体に対する部分的作動性を有する新規なアリールオキシエチルアミン誘導体の群に関する。本発明は、また、本明細書に開示する化合物を有益な効果をもたらす薬剤の製造で用いることにも関する。有益な効果を本明細書に開示するか或はそのような有益な効果は本明細書および本技術分野における一般的知識によって本分野の技術者に明らかである。本発明は、また、本発明の化合物をある病気または状態を治療または予防するための薬剤を製造する目的で用いることにも関する。より詳細には、本発明は、本明細書に開示するか或は本明細書および本技術分野における一般的知識によって本分野の技術者に明らかである病気または状態を治療するための新規な使用に関する。本発明の態様では、本明細書に開示する特定の化合物をドーパミン－D_2受容体およびセロトニン再摂取部位が関与するか或はそのような標的を操作することで治療可能な疾患を治療しようとする時に用いるに有用な薬剤を製造する目的で用いる。
【背景技術】
【０００２】
ドーパミン－D_2拮抗薬とセロトニン再摂取阻害薬として二重に作用する化合物は特許文献１、２および３から公知である。そのような活性の組み合わせは統合失調症および他の精神異常の治療で用いるに有用であり、それを用いるとあらゆる病状（例えば陽性症状および陰性症状）のより完全な治療が可能になる。
【特許文献１】WO 00/023441
【特許文献２】WO 00/069424
【特許文献３】WO 01/014330
【発明の開示】
【０００３】
本発明の目的は、部分的ドーパミン－D_2拮抗薬とセロトニン再摂取阻害薬として二重に作用するさらなる化合物を提供することにあった。
【０００４】
本発明は、式（１）：
Z-T-Ar (1)
｛式中、

Z は、一般式(2)

【０００５】

【化１】



(2)

【０００６】

［式中、

X は S または O であり、

R_1 は、H，$(C_1\text{-}C_6)$アルキル，CF_3，CH_2CF_3，OH または O-$(C_1\text{-}C_6)$アルキルであり、

R_2 は、H，$(C_1\text{-}C_6)$アルキル，ハロゲンまたはシアノであり、

R_3 は、H または$(C_1\text{-}C_6)$アルキルであり、

R_4 は、H，任意にハロゲン原子で置換されていてもよい$(C_1\text{-}C_6)$アルキルである］

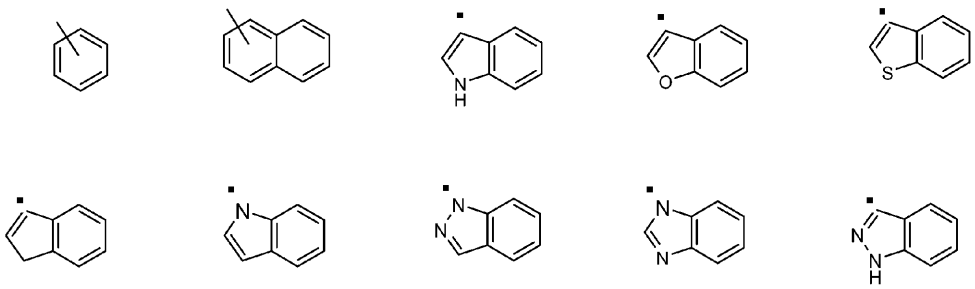
で表されるフラグメントであり、

T は、原子数が2-7の飽和もしくは不飽和炭素鎖であるが、その中の１個の炭素原子が窒素原子（これは任意に$(C_1\text{-}C_3)$- アルキル，CF_3 またはCH_2CF_3 基、または酸素原子または硫黄原子で置換されていてもよい）に置き換わっていてもよく、かつこの鎖は任意に$(C_1\text{-}C_3)$アルキル，$(C_1\text{-}C_3)$アルコキシ，ハロゲン，シアノ，トリフルオロメチル，OCF_3，SCF_3，$OCHF_2$ およびニトロから成る群から選択される１個以上の置換基で置換されていてもよく、

Ar は、基:

【０００７】

【化２】



【０００８】

から選択されるが、このAr基は、任意に、$(C_1\text{-}C_3)$アルキル，$(C_1\text{-}C_3)$アルコキシ，ハロゲン，シアノ，トリフルオロメチル，OCF_3，SCF_3 $OCHF_2$ およびニトロから成る群から選択される１個以上の置換基で更に置換されていてもよく、かつ

このAr基が５員環を含有する場合、その５員環の中の二重結合は飽和状態であってもよい

}

で表される新規な化合物、およびこれらの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイドばかりでなく前記式（１）で表される化合物およびこれの互変異性体、立体異性体およびＮ－オキサイドの薬理学的に受け入れられる塩、水和物および溶媒和物の群に関する。

【０００９】

式（２）中のＮ原子上の点は基‘T-Ar’の結合点である。基‘Ar’中の点は基‘T’の結合点を表す。

【００１０】

置換基の説明において、省略形「アルキル$(C_{1\text{-}3})$」は「メチル，エチル，n-プロピルま

たはイソプロピル」を意味する。

【００１１】

この上に記述した化合物のプロドラッグは本発明の範囲内である。プロドラッグは、本質的に不活性ではあるが１種以上の有効な代謝産物に変化する治療薬である。プロドラッグは、親薬剤分子の有効性にとってある種のバリヤーに打ち勝つ目的で用いる薬剤分子の生物学的に可逆性の誘導体である。そのようなバリヤーには、これらに限定するものでないが、溶解性、透過性、安定性、全身前（presystemic）の代謝および標的限界が含まれる(Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 1994,編者: F. D. King, 215頁; J. Stella, “Prodrugs as therapeutics”, Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004; P. Ettmayer他, “Lessons learned from marketed and investigational Prodrugs”, J.Med.Chem., 47, 2393-2404, 2004)。プロドラッグ、即ちいずれかの公知経路で人に投与された時に代謝を受けて式（１）で表される化合物になる化合物は本発明に属する。特に、本発明は、第一もしくは第二アミノもしくはヒドロキシ基を有する化合物に関する。そのような化合物を有機酸と反応させることで、投与後に容易に除去される追加的基、例えばこれらに限定するものでないが、アミジン,エナミン,マンニッヒ塩基,ヒドロキシル-メチレン誘導体,O-(アシルオキシ-メチレンカルバメート)誘導体, カルバメート, エステル, アミドまたはエナミノンなどが存在する式（１）で表される化合物を生じさせる。

【００１２】

この上に記述した化合物のＮ－オキサイドも本発明の範囲内である。第三アミンによってＮ－オキサイド代謝産物がもたらされるか或はもたらされない可能性がある。Ｎ－オキサイド化が起こる度合は痕跡量からほぼ定量的変換に及んで多様である。Ｎ－オキサイドが示す活性は相当する第三アミンのそれより高いか或は低い可能性がある。Ｎ－オキサイドは化学的手段で容易に還元を受けて相当する第三アミンになるが、これがヒトの体内で起こる度合は多様である。ある種のＮ－オキサイドはほぼ定量的に還元変換を受けて相当する第三アミンになるが、他のケースにおける変換度は単に痕跡程度の反応であるか或は全く反応が起こらないことさえある(M.H. Bickel: “The pharmacology and Biochemistry of N-oxides”, Pharmaco-logical Reviews, 21(4), 325 - 355, 1969).

本発明に従う化合物はドーパミンD_2 受容体とセロトニン再摂取部位の両方に高い親和性を示すことを見いだした。本化合物はドーパミン D_2 受容体の所にいろいろな作動度合で活性を示す。本化合物は全部がセロトニン再摂取阻害薬として活性を示す、と言うのは、それらはマウスに5-HTPで誘発させた挙動を増強するからである (B.L. Jacobs., ‘An animal behaviour model for studying central serotonergic synapses’, Life Sci., 1976, 19(6), 777-785)。

【００１３】

全ドーパミン-D_2 受容体作動薬もしくは拮抗薬の使用とは対照的に、部分的ドーパミン-D_2 受容体作動薬を用いると、患者の内因性状態を瞬時から瞬時を基に自己調節する動的医療がもたらされる。従って、それはドーパミン系の所望の柔軟なモジュレーションをもたらしかついろいろな副作用［全ドーパミン-D_2 受容体作動薬、例えばブロモクリプチンなどを用いた治療で引き起こされる副作用(幻覚, 吐き気, 嘔吐, 運動障害, 起立性低血圧症,ソムノレセンス（somnolescence）)または全ドーパミン-D_2 受容体拮抗薬、例えばハロペリドールなどで引き起こされる副作用(感情の鈍化, 不快, 遅発性ジスキネジー)］をもたらさない。全作動薬および拮抗薬はそのようないろいろな副作用を示すことから、鬱病および不安障害の治療における使用は非常に限られた度合のみであることを確認した。部分的ドーパミン-D_2 受容体作動薬は柔軟なモジュレーションを示しかつ副作用のプロファイルが好ましいばかりでなくまた関連した動物モデルで顕著な抗不安プロファイルも示す(Drugs of the Future 2001, 26(2): 128-132)。

【００１４】

本発明に従う部分的ドーパミン-D_2 受容体作動薬は、濃度反応範囲で試験した時にcAMP細胞が基になった機能的検定（以下に記述する如き）で活性化を達成する化合物である。

部分的ドーパミンD_2 受容体作動薬は、ドーパミンの内因性シナプストーンが低い場合にか或は全ドーパミン-D_2 受容体拮抗薬が存在する時に作動薬として働き、そしてドーパミンの内因性シナプストーンが高い場合にか或は全ドーパミン-D_2 受容体作動薬が存在する時に拮抗薬として働く。部分的ドーパミンD_2 受容体作動薬は、全作動薬と同様に、一般に、感作系の中で活性を示す。それらは、片側性6-ヒドロキシ-ドーパミン(6-OHDA)病変を伴うラットにおいて、黒質緻密部に反対側回転を誘発する。MPTPで処置しておいた普通のマーモセットにおいて、それらは運動症状の効力のある長期の逆転をもたらす (Drugs of the Future 2001, 26(2): 128-132)。しかしながら、部分的ドーパミンD_2 作動薬は、全作動薬とは対照的に、非感作系で示す活性は実質的に低く、それらはラットにレセルピンで誘発させた低移動運動をほとんど逆転させない。

【００１５】

過剰ドーパミン作動系に関係したCNS疾患の治療では、固有の機能的活性が低い部分的ドーパミンD_2 受容体作動活性とセロトニン再摂取阻害活性を組み合わせて有する製薬学的製剤を推奨する。ドーパミン欠乏を伴う疾患の場合には、固有の機能的活性が高い部分的ドーパミンD_2 受容体作動活性とセロトニン再摂取活性を組み合わせて有する本発明に従う製薬学的製剤がかなり有利である。ドーパミン神経伝達が大きく変動することを特徴とする疾患、例えば双極性鬱病および依存症などは、特に、部分的ドーパミンD_2 受容体作動薬を製薬学的製剤にいれてドーパミン系を柔軟に調整することで恩恵を受け得るであろう。そのような“ドーパミン作動性神経伝達の安定化”活性をセロトニン再摂取阻害活性と組み合わせることによって抗鬱および抗不安効力が向上する。本化合物はドーパミン作動およびセロトニン作動系の障害によって引き起こされる中枢神経系の疾患または病気、例えば攻撃性、不安障害、自閉症、めまい、鬱病、認知または記憶の障害、パーキンソン病、特に統合失調症および他の精神異常などの治療で使用可能である。

【００１６】

製薬学的に受け入れられる塩は、本技術分野で良く知られている標準的手順、例えば本発明の化合物と適切な酸、例えば無機酸、例えば塩酸など、または有機酸を混合する手順などを用いて得ることができる。

【００１７】

製薬学的製剤

本発明の化合物を補助物質、例えば液状もしくは固体状担体材料などを用いて通常方法で投与に適した形態にすることができる。本発明の製薬学的組成物は経腸、経口、非経口（筋肉内または静脈内）、直腸または局所（局部）投与可能である。それらは溶液、粉末、錠剤、カプセル（ミクロカプセルを包含）、軟膏（クリームまたはゲル）または座薬の形態で投与である。そのような製剤に適した賦形剤は、製薬学的に通常の液状もしくは固体状充填材および増量剤、溶媒、乳化剤、滑剤、風味剤、着色剤および／または緩衝物質である。挙げることができる頻繁に用いられる補助物質は、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトールおよび他の糖、タルク、乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロースおよびこれの誘導体、動物油および植物油、例えば魚の肝油、ヒマワリ、落花生またはゴマ油など、ポリエチレングリコールおよび溶媒、例えば無菌水および一価もしくは多価アルコール、例えばグリセロールなどである。

【００１８】

本発明の化合物を一般的には製薬学的組成物として投与するが、そのような組成物は、本化合物、より詳細には本明細書に開示する具体的な化合物が存在することから本発明の重要かつ新規な態様である。使用可能な製薬学的組成物の種類には、これらに限定するものでないが、錠剤、チュアブル錠、カプセル、溶液、非経口溶液、座薬、懸濁液、および本明細書に開示するか或は本明細書および本技術分野の一般的知識によって本分野の技術者に明らかな他の種類が含まれる。本発明の態様では、本発明の製薬学的組成物に含める材料の中の１種以上を充填しておいた容器を１個以上含んで成る製薬学的パックまたはキットを提供する。そのような容器１個または２個以上と一緒に、いろいろな資料、例えば使用説明書などまたは薬剤製品の製造、使用または販売を規制する政府機関が規定する形

態の注意書き（この注意書きにはヒトまたは獣医学的投与に関する製造、使用または販売などに関係した機関による認可が示されている）を伴わせてもよい。

【００１９】

薬理学的方法

ドーパミン-D_2 受容体へのインビトロ親和性

本化合物がドーパミン-D_2 受容体に対して示す親和性の測定をI. Creese, R. SchneiderおよびS.H. Snyder: “[^{3}H]-Spiroperidol labels dopamine receptors in rat pituitary and brain”, Eur.J.Pharmacol., 46, 377 - 381, 1977に記述されている受容体結合検定を用いて実施した。

【００２０】

セロトニン再摂取部位へのインビトロ親和性

本化合物がセロトニン再摂取部位に対して示す親和性の測定をE. Habert 他,: “Characterisation of [^{3}H]-paroxetine binding to rat cortical membranes”, Eur.J.Pharmacol., 118, 107-114, 1985に記述されている受容体結合検定を用いて実施した。

【００２１】

ホルスコリン誘発[^{3}H]-cAMP 蓄積の抑制

本発明の化合物がドーパミン-D_2 受容体の所でインビトロ機能的活性［固有活性(ε)を包含］を示すか否かをそれらがホルスコリン誘発[^{3}H]-cAMP蓄積を抑制する能力を有するか否かで測定した。

【００２２】

ヒトドーパミン $D_{2,L}$ 受容体が線維芽細胞系のCHO-K1細胞にクローン化されており、それをDr. Grandy, Vollum Institute（ポートランド,オレゴン州,米国）から入手した。CHO細胞をDulbeccoの修飾イーグル培地(DMEM)である培養培地（熱で不活化したウシ胎仔血清を１０％、グルタミンを２ｍＭ、ピルビン酸塩を１ｍＭ、ペニシリンを５０００単位／ｍｌ、ストレプトマイシンを５０００μｇ／ｍｌおよびＧ－４１８を２００μｇ／ｍｌ補充しておいた）に入れて３７℃で93% 空気/7% CO_2中で増殖させた。試験化合物を用いたインキュベーションでは、２４穴プレートの中で増殖させた密集培養物を用いた。各条件または物質に試験を常規通り四重に受けさせた。細胞を0.5 mlの培地／穴に入れて、それに1 mCiの[^{3}H]-アデニンを充填した。２時間後に培養物をホスホジエスレラーゼ阻害剤であるイソブチルメチルキサンチン(IBMX)が１ｍＭ入っている０．５ｍｌのＰＢＳで洗浄した後、1 mMのIBMXとホルスコリンが入っている0.5 mlのPBSと一緒に試験化合物の有り無しで２０分間インキュベートした。吸引後に５％（重量／体積）のトリクロロ酢酸を１ｍｌ用いて反応を停止させた。細胞抽出液に入っている生じた[^{3}H]-ATPおよび[^{3}H]-cAMPをSolomon Y, Landos C, Rodbell M, 1974, A highly selective adenylyl cyclase assay, Anal Biochem 58:541-548およびWeiss S, Sebben M, Bockaert JJ, 1985, Corticotropin-peptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture, J Neurochem 45:869-874に記述されているようにして検定した。0.8 mlの抽出液をDowex (50WX-4 200-400 メッシュ)および酸化アルミニウムカラムの上に置き、水そして0.1Mのイミダゾール(pH=7.5)で溶離させた。溶離液を7 mlのInsta-gelと混合した後、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能の計数を実施した。 [^{3}H]-ATPから [^{3}H]-cAMPへの変換をcAMPとATPの両方の画分に入っている一緒にした放射能と比較した時のcAMPの画分に入っている放射能の比率（パーセントで表す）として表し、そして自然発生的活性を補正する目的で基本的活性を差し引いた。

【００２３】

試験化合物をこれが100% DMSOに入っている１０ｍＭの原液として得た後、PBS/IBMXで希釈して最終濃度にした。典型的には、化合物を10^{-10}Mから10^{-5}Mの範囲の濃度で用いた。四重のデータのカウント数から平均値を特定の二次メッセンジャー蓄積に対する薬剤で誘発された受容体媒介効果の推定値として取り、それを対照値（ホルスコリン刺激cAMP蓄積から基本的活性を差し引いた値）に対するパーセントとして表した。非線形カーブフィッティングプログラムINPLOTまたはExcel-add-in XL-Fitを用いて、平均値を薬剤濃度（

モル規定で表す）と対比させてプロットし、そしてＳ字形曲線（４パラメーターロジスティック曲線）を構築した。ホルスコリンで誘発させた最大刺激変換率を最高値として採用し、そして最大阻害（通常は10^{-6} Mまたは10^{-5} Mの薬剤濃度の時)を最低値として採用し、そしてこれらの値をフィッティング過程中固定した。このように、当該化合物が得られるホルスコリン誘発cAMP蓄積の最大阻害の５０％を引き起こす時の濃度(EC_{50})の平均（数回行った実験の）を取り、それを平均pEC_{50} ± SEMとして表す。拮抗薬が示す効力を細胞を固定した濃度の作動薬および指定した濃度の拮抗薬と一緒にインキュベートすることで評価する。カーブフィッティング手順はEC_{50} 値の推定で用いたそれと同じである。このように、IC_{50}値、即ち、本化合物が達成し得る最大拮抗作用の５０％を達成し得る濃度。Cheng-Prussoff式を用い、IC_{50} 値を作動薬濃度および同じ実験で得たEC_{50}値に関して補正することで、それの補正を実施する。従って、$K_b = IC_{50}/(1+[作動薬]/EC_{50}$，作動薬)。相当する$pA_2$ 値は-log (K_b)である。濃度反応カーブフィッティングによって、pEC_{50} 値および達成可能な最大効果［固有の活性または効力(ε)］の推定値を得ることができる。全受容体作動薬はε = 1であり、全受容体拮抗薬はε = 0であり、そして部分的受容体作動薬が示す固有活性は中間的である。

【００２４】

用量

本発明の化合物がドーパミン-D_2 受容体およびセロトニン再摂取部位に対して示す親和性をこの上に記述したようにして測定した。式（１）で表される所定化合物に関して測定した結合親和性を基にして理論的に最も低い有効量を推定することができる。当該化合物の濃度が測定K_i-値に等しい濃度から２倍の濃度の時、恐らくは、その化合物は当該受容体の１００％を占めるであろう。化合物の濃度を前記濃度から患者１ｋｇ当たりｍｇに変えると、生物学的利用能が理想的であると仮定して、理論的に最も低い有効量がもたらされる。薬物動態、薬力学および他の考慮によって実際に投与する量をより高い値または低い値に変えることも可能である。好都合に投与する投薬量は患者の体重１ｋｇ当たり0.001 - 1000 mg、好適には0.1-100 mgである。

【００２５】

治療

本明細書で用いる如き用語「治療」は、哺乳動物、好適にはヒトの状態または病気の治療のいずれかを指し、それには、（１）病気にかかり易いがまだ病気であると診断されてはいない被験体が病気または状態にならないようにすること、（２）病気または状態を抑制、即ちそれの発症を阻止すること、（３）病気または状態を軽減、即ち状態の退行を引き起こすこと、または（４）病気によって引き起こされる状態を軽減、即ち病気の症状を阻止することが含まれる。

【００２６】

ここに、式（１）で表される化合物の調製を以下の実施例により詳細に記述する。

【００２７】

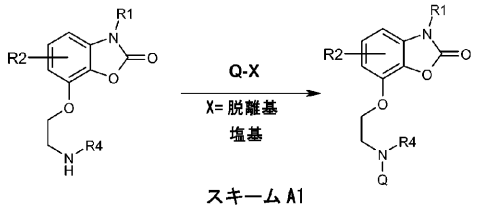
［実施例］

異なる２種類の化学的方法ＡおよびＢを用いてアミンI-HからV-Hが有するN-H部分のＨ原子をＱに置き換えることで、最終的に表１（以下を参照）に挙げる本発明の化合物を生じさせることができる。

方法Ａ：

【００２８】

【化３】



スキーム A1

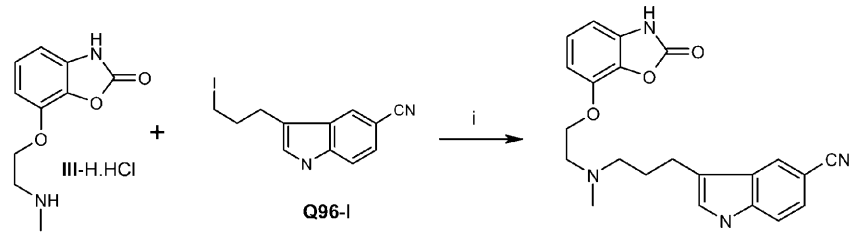
【００２９】

当該化合物の調製をスキーム A1に示す合成で実施した:アミン(I-HからV-Hの５つの中の１つ,構造を以下に示す)とQ-X (X =脱離基、例えばCl, Br, Iなど)を例えばアセトニトリルまたはブチロニトリルなど中で塩基として働く$Et(i\text{-}Pr)_2N$と一緒に反応させたが、ある場合には、KI (またはNaI)を添加した。Et_3Nを$Et(i\text{-}Pr)_2N$の代わりに用いることも可能である。

【実施例１】

【００３０】

【化４】



化合物 071

スキーム A2

【００３１】

スキームA2,段階i:

0.8 g. (3.27 ミリモル)のアミン III-H.HClと1.13 g (3.65 ミリモル)のヨウ化物と2.31 ml (12.7ミリモル)のジイソプロピルエチルアミンを140 mlのブチロニトリルに入れることで生じさせた混合物を還流温度に22時間加熱した。その反応混合物を室温に到達させ、真空下で濃縮した後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2, 溶離剤: 酢酸エチル/メタノール/アンモニア92/7.5/0.5 体積／体積／体積)で精製した。生成物含有画分に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をジイソプロピルエーテルに入れて懸濁させて撹拌した。その結果として生じた固体を濾過で単離した。収量 0.71 g (55 %). 融点 62-5 ℃.

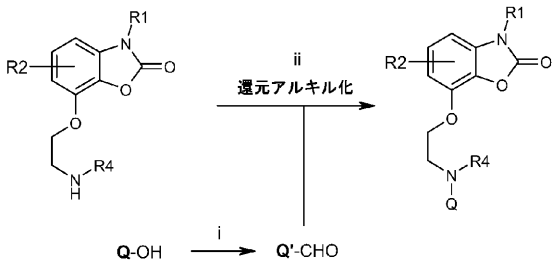
【００３２】

方法 B:

当該化合物の調製をスキーム B1に示す合成で実施した:アミン(I-HからV-Hの５つの中の１つ,構造を以下に示す)に還元アルキル化によるアルキル化を受けさせた。Q-OHに酸化を受けさせることで相当するアルデヒドQ'-CHOを生じさせ後、還元アルキル化を実施した。この種類の反応ではTHFおよびDCEが適切な溶媒である。

【００３３】

【化５】

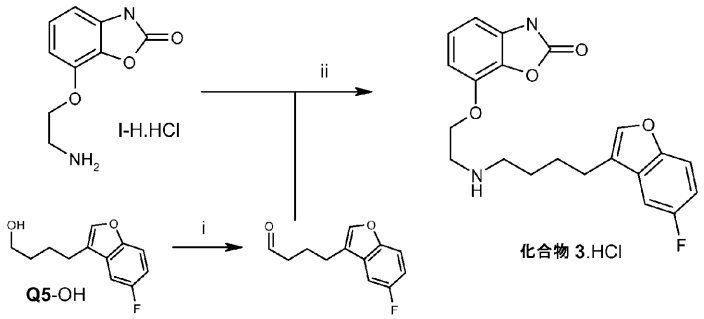


スキーム B1

【実施例２】

【００３４】

【化６】



スキーム B2

【００３５】

スキーム B2, 段階 i:

0.28 ml (3.3 ミリモル)の塩化オクザリルを7.5 mlの塩化メチレンに入れることで生じさせた-70 ℃の溶液に0.47 ml (6.6 ミリモル)のDMSOを滴下した。５分後に0.58 gのアルコールQ5-OHを3 mlの塩化メチレンに入れることで生じさせた溶液を滴下した後、撹拌を更に20分間継続した。その後、2.1 ml (15 ミリモル)のトリエチルアミンを加えた後、温度を室温にした。その反応混合物を1% HCl (水溶液),水,5 % $NaHCO_3$そして飽和 NaClで洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を真空下の濃縮で除去することで、Q5-OHの相当するアルデヒドが入っている黄色油を0.54 g (92 %)単離した。

【００３６】

スキーム B2, 段階 ii:

0.54 g (2.34 ミリモル)の塩酸アミン I.HClを8 mlのMeOHに入れることで生じさせた懸濁液に0.61 ml (3.51 ミリモル)のDIPEA, モレキュラーシーブ(3 A)および0.54 g (2.8 ミリモル)の前記アルデヒド (段階で得た)を4 mlのMeOHに入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物を一晩撹拌した。次に、0.14 gの$NaBH_4$ を加え、撹拌を１時間実施した後、水を用いて反応を消滅させた。酢酸エチルを用いた抽出を実施した後、その有機画分を一緒にして$MgSO_4$で乾燥させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を真空下の濃縮で除去し、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO2, 溶離剤: CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 960/37.5/2.5)にかけることで生成物を得て、それをHCl 塩, 3.HClに変化させた。収量 0.16 g (18%). 融点: 197-200 ℃.

【００３７】

表 1:本発明の化合物の例

アミン(Z)および基‘Q’(=T-Ar)の構造を以下に示す。縦列の‘方法’に一般的方法 (AまたはB)を示し、そして方法 Aの場合には、次の縦列に脱離基を示す。

【００３８】

【表１】

化合物	アミン Z	基 Q	方法	L-基	塩	溶融範囲 °C
1	I	2	A	I	HCl	146-148
2	I	3	A	I	HCl	201-204
3	I	5	B		HCl	197-200
4	I	6	A	I	HCl	213.5-216
5	I	8	A	I	HCl	169-171
6	I	9	A	I	HCl	230-233
7	I	11	A	I	HCl	192-196
8	I	12	A	I	HCl	223-228
9	I	68	A	Br	HCl	194-196
10	I	69	A	Br	HCl	204-206
11	I	70	A	Br	HCl	179-181
12	I	71	A	Br	遊離塩基	153-155
13	I	72	A	Br	遊離塩基	124-125
14	I	73	A	Br	HCl	181-183
15	I	74	A	Br	遊離塩基	Rf 0.36 (E1)*
16	I	75	A	Br	遊離塩基	Rf 0.08 (E1)*
17	I	77	A	Br	HCl	211-215
18	I	78	A	Br	HCl	228-231
19	I	79	A	I	HCl	204-205
20	I	80	A	I	HCl	242-243
21	I	82	A	I	HCl	188-189

【００３９】

【表２】

22	I	83	A	I	HCl	184-186
23	I	85	A	Br	HCl	212-214
24	I	86	A	Br	HCl	174-178
25	I	87	A	I	HCl	177-179
26	I	88	A	I	HCl	185-187
27	I	89	A	I	HCl	221-223
28	I	90	A	I	HCl	204-206
29	I	94	A	I	HCl	180-185
30	I	96	A	I	HCl	234-238
31	I	97	A	I	HCl	175-177
32	II	94	A	I	HCl	194-198
33	III	2	A	I	HCl	136-138
34	III	3	A	I	HCl	259-262
35	III	5	A	I	HCl	167-170
36	III	6	A	I	HCl	207-209.5
37	III	7	A	I	HCl	219-223
38	III	8	A	I	HCl	147-149
39	III	9	A	I	HCl	247-250
40	III	10	A	I	HCl	110-118
41	III	11	A	I	遊離塩基	103-105
42	III	12	A	I	遊離塩基	99-105
43	III	18	A	I	HCl	215-218
44	III	38	A	I	HCl	181-184
45	III	41	A	Br	HCl	167-170
46	III	68	A	Br	HCl	217-219

【００４０】

【表３】

47	III	69	A	Br	HCl	169-171
48	III	70	A	Br	HCl	167-169
49	III	71	A	Br	遊離塩基	Rf 0.21 (EtOAc)
50	III	72	A	Br	遊離塩基	Rf 0.24 (E1)*
51	III	73	A	Br	HCl	163-165
52	III	74	A	Br	遊離塩基	Rf 0.48 (E1)*
53	III	75	A	Br	遊離塩基	82-83
54	III	77	A	Br	HCl	144-146
55	III	78	A	Br	HCl	162-165
56	III	79	A	I	HCl	185-186
57	III	80	A	I	HCl	170-171
58	III	82	A	I	HCl	164-165
59	III	83	A	I	HCl	168-170
60	III	84	A	I	HCl	188-190
61	III	85	A	Br	HCl	115-118
62	III	86	A	Br	HCl	102-108
63	III	87	A	I	HCl	155-157
64	III	88	A	I	HCl	167-169
65	III	89	A	I	HCl	177-179
66	III	90	A	I	HCl	132-134
67	III	91	A	Br	HCl	204-207
68	III	92	A	Br	HCl	169-172
69	III	93	A	Br	HCl	152-156
70	III	94	A	I	HCl	198-202

【００４１】

【表４】

71	III	96	A	I	遊離塩基	162-165
72	III	97	A	I	HCl	172-173
73	III	98	A	I	HCl	239-242
74	IV	1	A	I	HCl	203-207
75	IV	3	A	I	HCl	215-218
76	IV	4	A	I	HCl	173-176.5
77	IV	5	A	I	HCl	184.5-188
78	IV	6	A	I	HCl	188-195
79	IV	7	A	I	HCl	216-219
80	IV	8	A	I	HCl	190-194
81	IV	9	A	I	HCl	229-233
82	IV	11	A	I	HCl	209-213
83	IV	12	A	I	HCl	113-116
84	IV	19	A	I	HCl	182-190
85	IV	20	A	I	HCl	175-177
86	IV	21	A	I	HCl	202-204
87	IV	22	A	I	HCl	186-188
88	IV	23	A	I	HCl	205-207
89	IV	24	A	I	HCl	175-177
90	IV	38	A	I	HCl	149-154
91	IV	41	A	Br	HCl	154-156
92	IV	51	A	I	HCl	199-202
93	IV	72	A	Br	HCl	194-198
94	IV	73	A	Br	HCl	139-143
95	IV	75	A	Br	HCl	161.5-163.5

【００４２】

【表５】

96	IV	76	A	Br	HCl	139.5 -140.5
97	IV	94	A	I	HCl	175-180
98	IV	96	A	I	HCl	179-181
99	IV	97	A	I	HCl	209-212
100	IV	98	A	I	HCl	168-172
101	V	3	A	I	HCl	207-208
102	V	5	A	I	HCl	190-192
103	V	6	A	I	HCl	191-193
104	V	9	A	I	HCl	219-223
105	V	11	A	I	HCl	208-212
106	V	57	A	Br	HCl	170-174
107	V	94	A	I	HCl	161-164
108	V	96	A	I	遊離 塩基	60-75

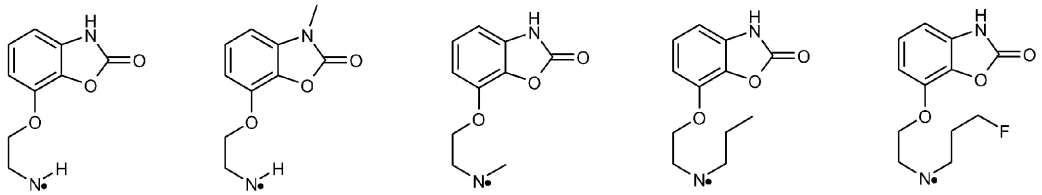
(E1)* = EtOAc/MeOH 9/1

【００４３】

アリールオキシエチルアミン、即ち本方法で用いる式（１）中の‘Ｚ’をI-HからV-Hとして示し、ここで、N-原子上の点は式（１）の ‘T-Ar’の結合点である:

【００４４】

【化７】



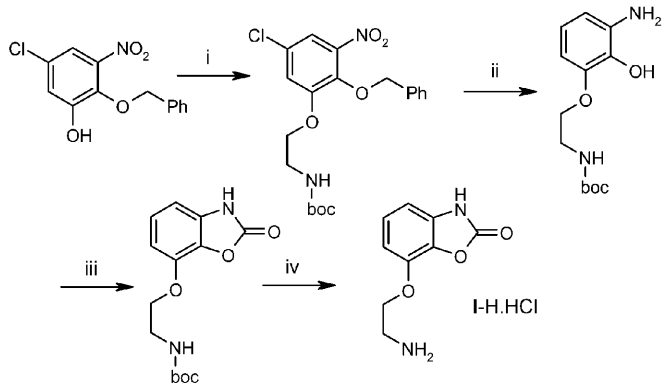
I II III IV V

【００４５】

アミン I-Hの合成:

【００４６】

【化８】



スキーム Ｉ

【００４７】

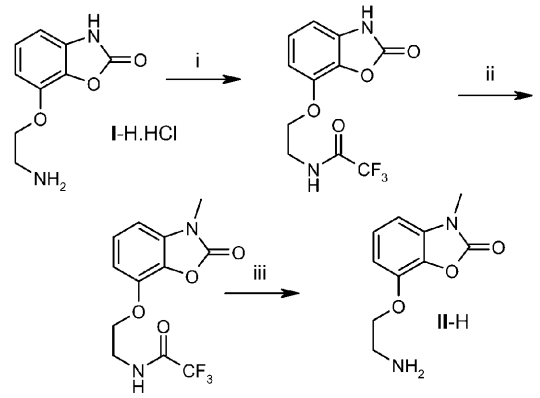
スキーム Ｉ, 段階 i,ii, iiiおよびiv:

段階i, ii, iiiおよびivをそれぞれスキームＩＩＩに示すそれぞれの段階vi, vii, viiiおよびixに類似した様式で実施した。

アミン II-Hの合成:

【００４８】

【化９】



スキーム II

【００４９】

スキーム II, 段階 i:

2.5 g (10.85 ミリモル)を125 mlのDCMに入れて懸濁させ、これに4.15 ml (23.85 ミリモル)のDIPEAを加えて、撹拌を15分間継続した。冷却(氷浴)を行いながら1.7 ml (11.95 ミリモル)の無水トリフルオロ酢酸を10 mlのDCMに入れて滴下した。その氷浴を取り除いた後、撹拌を14時間継続した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤 DCM/MeOH 98/2)にかけることでトリフルオロアセチル化誘導体が入っている固体を2.76 g (88%)得た。

【００５０】

スキーム II, 段階 ii:

2.48 g (8.55 ミリモル)の前記トリフルオアセチル化誘導体 (段階 iで得た)を125 mlのアセトンに溶解させた後、3.9 g (28.2 ミリモル)の炭酸カリウムおよび0.59 ml (9.4 ミリモル)のヨウ化メチルを加えた。14 時間後、その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤 DCM/MeOH 99/1)にかけることで相当するＮ－メチル化化合物が入っている固体を2.76 g (88%)得た。

【００５１】

スキーム II, 段階 iii:

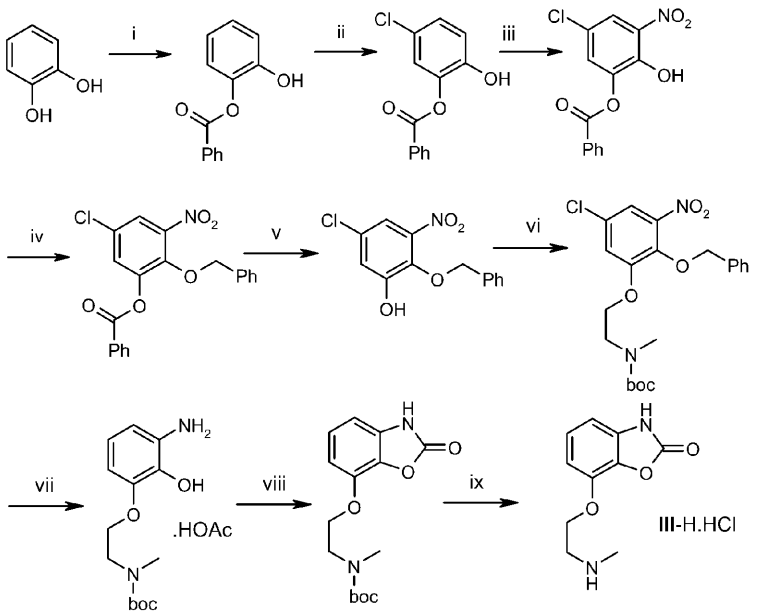
2.25 g (7.4 ミリモル)の前記N-メチル化化合物(段階 iiで得た) と7.4 g (88 ミリモ

ル)の炭酸水素ナトリウムを90 mlの水と35 mlのメタノールの混合物に入れた。窒素雰囲気下で前記反応混合物を撹拌しながら14 時間還流させた。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤 DMA 0.50)にかけることで、アミン II-Hが遊離塩基として入っている固体を1.34 g (87%)得た。

アミン III-Hの合成:

【００５２】

【化１０】



スキーム III

【００５３】

スキーム III, 段階 i:

反応を窒素雰囲気下で機械的撹拌機を用いて実施した。99.2 g (900 ミリモル)のカテコールを450 mlの2M NaOHに溶解させて、これに7.4 g (41 ミリモル)の$Na_2S_2O_5$を加えた。133.3 g (110.1 ml)の塩化ベンゾイルを125 mlのトルエンに入れることで生じさせた溶液を前記カテコール溶液に20分かけて滴下した。2.5 時間後の反応混合物を室温にした後、200 mlの石油エーテルを加えた。撹拌を30分間継続した。沈澱物を濾過し、その残留物を水(2x)で洗浄した後、それを空気で45分間乾燥させた。次に、その残留物をトルエンに溶解させて還流させ(生じた少量の水を除去した)、その結果として生じた溶液を濾過した。その濾液に900 mlの石油エーテルを加えた。48 時間後に沈澱物を濾過で集めることでベンゾイル化カテコールを139 g (72%)得た。

【００５４】

スキーム III, 段階 ii:

139 g (650 ミリモル)の前記ベンゾイル化カテコール (段階 iで得た)を450 mlのDCMに入れた後、1 gの$AlCl_3$および10滴のPh_2Sを加えた。10-15 ℃の前記反応混合物に58 mlのSO_2Cl_2 を120 mlのDCMに入れることで生じさせた溶液を滴下した。その混合物を室温で更に14 時間反応させた。沈澱物をDCMで洗浄(3x)することで高純度の塩素化生成物を130.1 g (81%)得た。

【００５５】

スキーム III, 段階 iii:

130 g (523 ミリモル)の前記塩素化生成物(段階 iiで得た)を1000 mlの酢酸に入れて、温度を15 ℃にした。その後、その反応混合物に34 mlの発煙硝酸を150 mlの酢酸に入れることで生じさせた溶液を滴下した。前記硝酸溶液の約半分を加えると、その反応混合物が

赤色に変わった。撹拌を室温で14 時間継続した。その混合物を3000 mlの氷／水の中に注ぎ込んだ。生じた懸濁液を濾過し、水で３回洗浄した後、その残留物を乾燥させた。クロマトグラフィー(SiO_2, 溶離剤: DCM)で高純度のニトロ化生成物を124 g (81%)得た。

【００５６】

スキーム III, 段階 iv:

124 g (422 ミリモル)の前記ニトロ化生成物(段階 iiiで得た)を900 mlの無水アセトンに入れた。その後、74 mlの臭化ベンジル, 125 gの硫酸マグネシウム水和物および9.25 gのヨウ化ナトリウムを加えた。その混合物を還流温度にした後、60 gの炭酸カリウム粉末を分割して加えた。その混合物が撹拌可能なままであるように、300 mlのアセトンを加えた。還流を14 時間継続した後、その反応混合物を冷却し、そして真空下で濃縮した。その残留物をDCMと水で取り上げ、その全体をハイフロ（ハイフロ）の上に置いて濾過した。層分離を起こさせ、水画分にDCMによる抽出を受けさせ(2x)、その有機画分を一緒にして、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その乾燥剤および溶媒を除去(真空)した後、生じた固体を石油エーテルで洗浄(5x)した。ベンジル化生成物を134 g (83%)単離した。

【００５７】

スキーム III, 段階 v:

窒素雰囲気下で134 g (350 ミリモル)の前記ベンジル化生成物(段階 ivで得た)を1000 mlのエタノールに入れた。撹拌を行いながら、40 gの水酸化カリウムを300 mlのエタノールに入れることで生じさせた溶液を前記反応混合物に滴下した。滴下が終了した時点でその混合物を6 時間還流させた。その反応混合物を冷却して濾過し、その残留物をエタノールで洗浄した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた。その濃縮物を水とジエチルエーテルに入れ、その水層にジエチルエーテルを用いた抽出を再び受けさせた。その有機層を一緒にして食塩水で洗浄した後、真空下で濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO_2, DCM)に２回かけることで、ほとんど高純度の生成物を得た。その後者を石油エーテルに入れた後、高純度のフェノールが入っている固体を単離することができた(76.4g, 78%)。

【００５８】

スキーム III, 段階 vi:

撹拌を行いながら窒素雰囲気下で20 g (71.6 ミリモル)の前記フェノール(段階 vで得た)と24 gのトリフェニルホスフィンと20 gのN-Boc-N-メチルアミノエタノール(Basel他, J. Org. Chem., 65(2000)6368を参照)を500 mlのトルエンに加えた後、その混合物を0℃にした。その後者に28.6 mlのDIADを100 mlのトルエンに入れることで生じさせた溶液を30 分かけて滴下した。１時間後、撹拌を室温で14 時間継続した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をジエチルエーテル/石油エーテルで処理すると、PPh_3Oが沈澱してきた。その沈澱物を濾過し、その残留物をジエチルエーテルで洗浄し、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた。その濃縮物をクロマトグラフィー(SiO_2, 溶離剤: DCM)に２回かけることで$DIADH_2$を除去し、次に (SiO_2, 溶離剤: ジエチルエーテル/石油エーテル 1/2)を用いたクロマトグラフィーにかけた。31 g (100%)の光延生成物を単離した。

【００５９】

スキーム III, 段階 vii:

31 g (71 ミリモル)の前記光延生成物 (段階 viで得た)を210 mlの水と30 mlの酢酸に入れた。0.5 gの$Pd(OH)_2$/Cを加えた後、水添を１気圧下で開始させて14 時間実施した。その後、その反応混合物をハイフロの上に置いて濾過し、その後者をエタノールで徹底的に洗浄した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた。その濃縮物をエタノールに入れた後、濃縮を再び(2x)実施し、３回目にDIPEを用いて実施した。アミノフェノールが入っている23.7 g (98%)の残留物が残存した。

【００６０】

スキーム III, 段階 viii:

23.7 g (69.3 ミリモル)の前記アミノフェノール (段階 viiで得た)と38 g (236 ミリモル)のCDIを800 mlの無水THFに加えた。その後、125 mlのDIPEAを加えた後の混合物を14

時間還流させた。１番目のクロマトグラフィー(SiO_2, 溶離剤: 酢酸エチル)でイミダゾールを除去し、２番目のクロマトグラフィー (SiO2, 溶離剤: 最初にジエチルエーテル/石油エーテル 1/1に続いて2/1、次にジエチルエーテルに続いて酢酸エチル)の後に濃縮を真空下で実施することで18 gの残留物を得た。その後者をDIPEに入れて撹拌した後、濾過することで高純度のベンゾオキサゾロンが入っている残留物を得た(15.8 g (74%))。

【００６１】

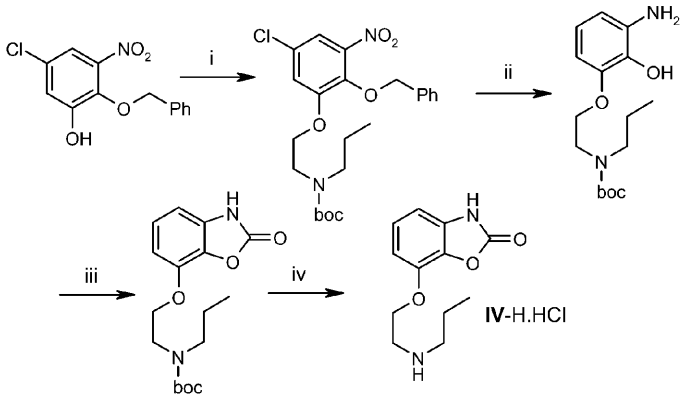
スキーム III, 段階 ix:

段階 viiiで得た14.97 g (48.6 ミリモル)のBoc保護化合物を500 mlの1M HClメタノール溶液に入れて懸濁させた後、その混合物を55 ℃で1時間撹拌した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をジイソプロピルエーテルに入れて懸濁させた。その結果として生じた固体を濾過することで所望生成物であるIII-H.HClを11.71 g (99 %)得た。

アミン IV-Hの合成:

【００６２】

【化１１】



スキーム IV

【００６３】

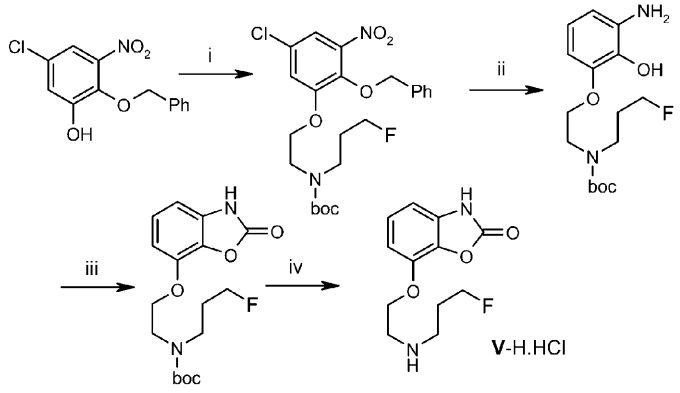
スキーム IV, 段階 i,ii, iiiおよびiv:

段階i, ii, iiiおよびivをそれぞれスキーム IIIに示した段階vi, vii, viiiおよびixと同様に実施した。

アミン V-Hの合成:

【００６４】

【化１２】



スキーム V

【００６５】

スキーム V, 段階 i,ii, iiiおよびiv:

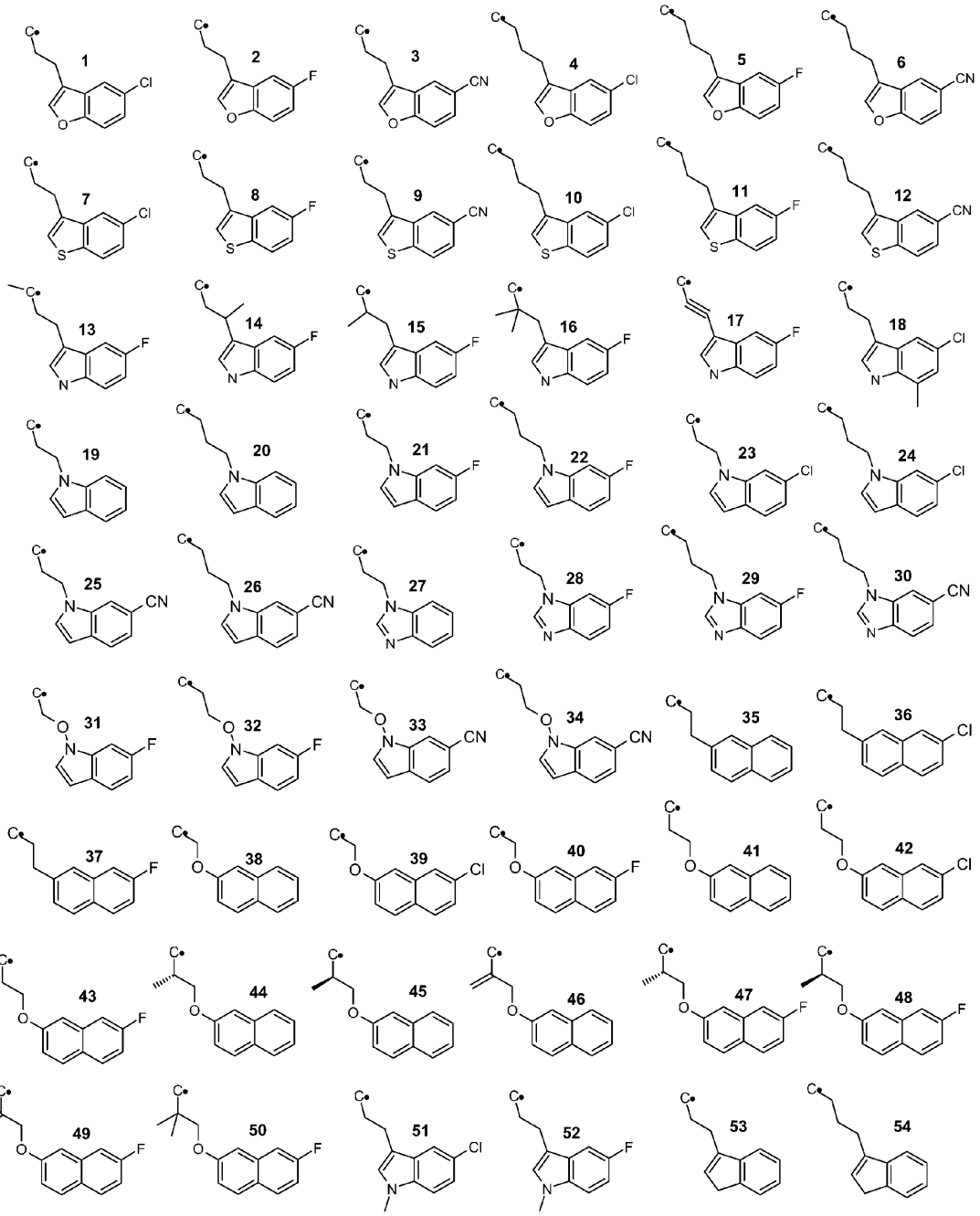
段階i, ii, iiiおよびivをそれぞれスキーム IIIに示した段階 vi, vii, viiiおよびixと同様に実施した。

【００６６】

以下にいろいろな形態Q1からQ104を示す：Ｑ．：

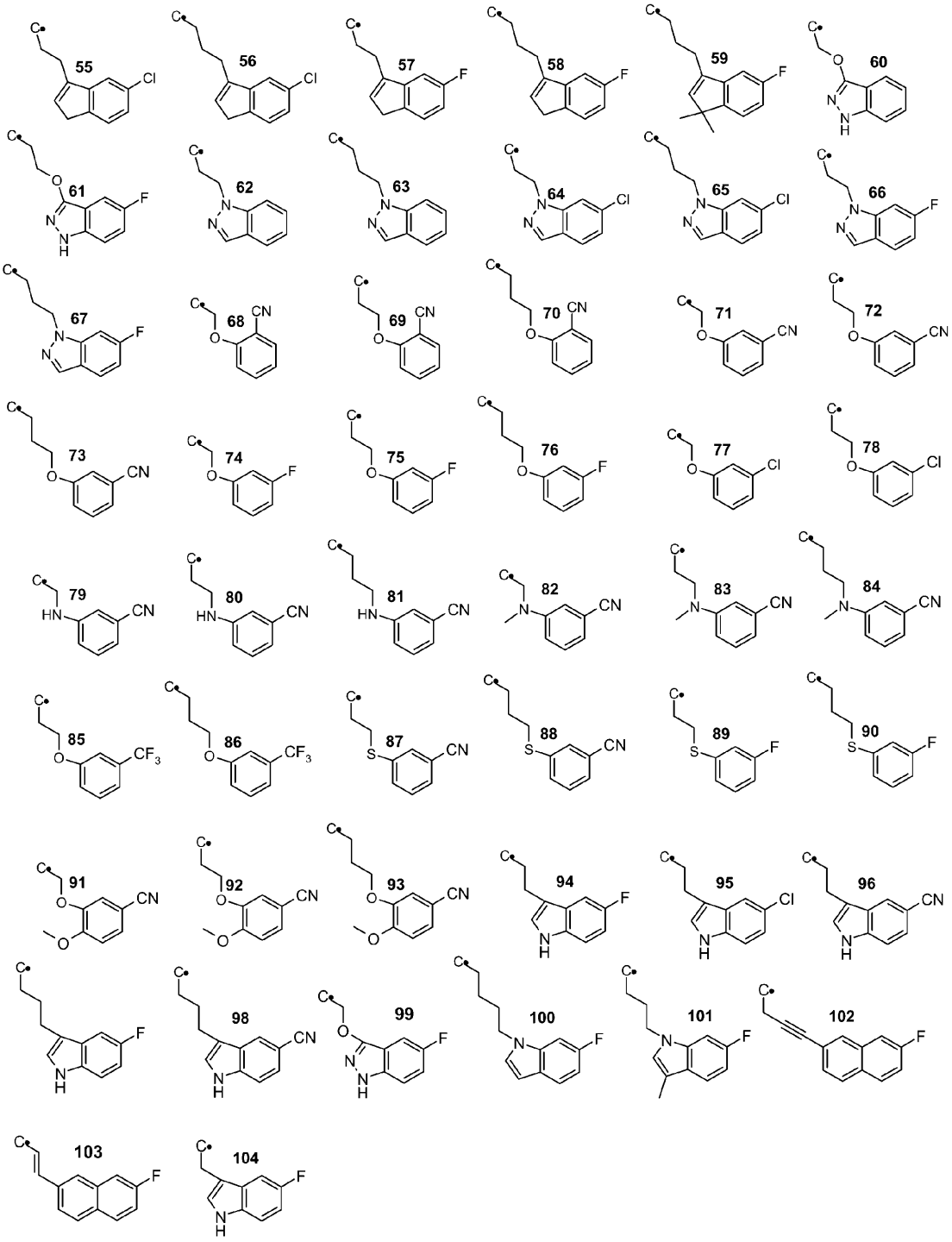
【００６７】

【化１３】



【００６８】

【化１４】



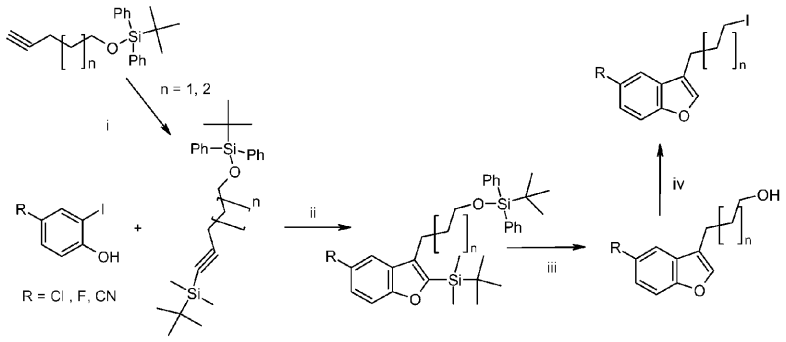
【００６９】

前記式中の‘Ｑ’は式(1)中の‘T-Ar’に相当し、点はフラグメント‘Ｚ’との結合点を表す。

Q1-6の合成:

【００７０】

【化１５】



スキーム 1-6

【００７１】

あらゆる出発材料(フェノールおよびアルキン)の調製を下記の文献に記述されている手順に従って実施した:

Alkynes: Davison, Edwin C.; Fox, Martin E.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 ; 12(2002) 1494-1514. Yu, Ming; Alonso-Alicia, M.; Bioorg. Med. Chem.; 11 (2003)2802-2822.

Phenols: Buchan; McCombie; J. Chem. Soc.; 137 (1931) 144. Finger 他; J. Amer. Chem. Soc.; 81 (1959) 94, 95, 97. Berg; Newbery; J. Chem. Soc.; (1949) 642-645.

【００７２】

スキーム 1-6, 段階 i:

R=CN, n=2

シリル化アルコール (3.35 g, 10 ミリモル)を20 mlの無水THFに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながら-70 ℃に冷却した。2.5Mのn-BuLi (4.8 ml, 12 ミリモル)を温度が-65 ℃未満に維持されるような速度でゆっくり滴下した。その溶液を温めて-20 ℃にし、撹拌を1 時間継続したが、その間に前記溶液の色が明黄色から暗黄色に変わった。その溶液を再び-70 ℃に冷却した後、ｔ－ブチルジメチルシリルクロライド(1.66 g, 11 ミリモル)を15 mlの無水THFに入れることで生じさせた溶液を10 分かけてゆっくり滴下する。その反応混合物を室温に温めた後、撹拌を20時間継続した。その反応混合物に飽和 NH_4Clを添加することで反応を消滅させた後、Et_2Oを用いた抽出を2x受けさせた。そのEt_2O 層を一緒にして5%の$NaHCO_3$ (1x)そしてH_2O (1x)で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。そのEt_2O画分に濃縮を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてDMA/石油エーテル 1/5を溶離剤として用いることでシリル化アルキンを無色の油として3.35 g (75%)得た。

【００７３】

スキーム 1-6, 段階 ii:

4-シアノ-2-ヨードフェノール (1.23 g, 5 ミリモル)とシリル化アルキン(段階 iで得た)(2.18 g, 5 ミリモル)とLiCl (0.21 g, 5 ミリモル)とNa_2CO_3(2.38 g, 22.5 ミリモル)を20 mlのDMFに入れることで生じさせた混合物に窒素を吹き込むことで、その溶液に脱気を2時間受けさせた。$Pd(OAc)_2$ (50 mg, 0.20 ミリモル)を加えた後、その反応混合物を100 ℃で7 時間撹拌した。H_2Oおよびヘキサンを加えた後の混合物をハイフロの上に置いて濾過した。ヘキサン層を分離した後、その水層にヘキサン (1x)を用いた抽出を受けさせた。そのヘキサン層を一緒にしてH_2O (1x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。そのヘキサン画分に部分的蒸発を減圧下で受けさせ、8 gのシリカゲルを加えた後、撹拌を15分間継続した。そのシリカを濾過で除去した後、その濾液に濃縮を減圧下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてEt_2O/石油エーテル 1/9を溶離剤として用いることでベンゾフラン誘導体を明黄色の油として0.93 g (35%)得た。

【００７４】

スキーム 1-6, 段階 iii:

この段階をスキーム 79-84-bに示した段階 ivと同様に実施した。

【００７５】

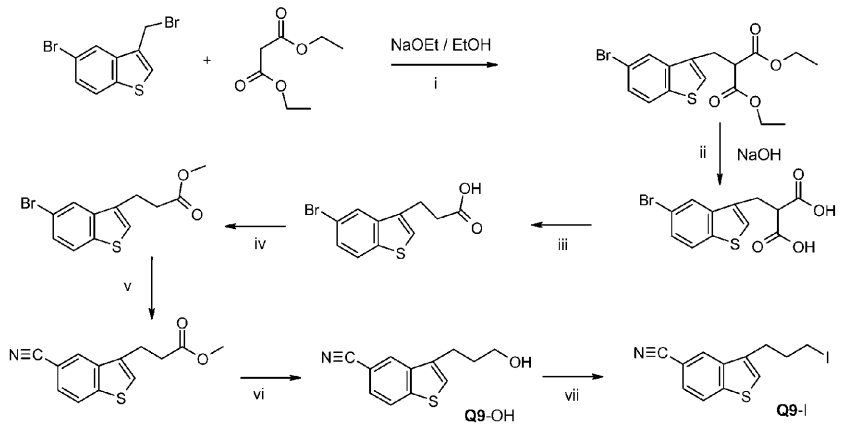
スキーム 1-6, 段階 iv:

この段階をスキーム 79-84に示した段階 iiiと同様に実施した。

Q7-9の合成:

【００７６】

【化１６】



スキーム 7-9

【００７７】

5-ブロモベンゾチオフェンの調製をLeclerc, V.; Beaurain, N.; Pharm. Pharmacol. Commun., 6(2000)61-66に従って実施した。

【００７８】

スキーム 7-9, 段階 i:

ナトリウム金属 (4.5 g, 195.9 ミリモル)を片として260 mlの無水EtOHに加えた。マロン酸エステル (116 ml, 779 ミリモル)を加えた後の反応混合物を窒素雰囲気下で30分間撹拌した。5-ブロモベンゾチオフェン (29.5 g, 97.2 ミリモル)を125 mlの無水EtOHに入れることで生じさせた懸濁液として加えた後、撹拌を還流下で18時間継続した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残留物に250 mlのH_2Oおよび15 gのNH_4Clを加えた。その水層にCH_2Cl_2(2x)を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥 (Water Repelling Filter)させた後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた(油ポンプを用いて、8 ミリバール)。その残留物をクロマトグラフィー(SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 3/2を用いることでジエステルを23.9 g (64%)得た。

【００７９】

スキーム 7-9, 段階 ii:

この段階をスキーム 59の段階 iiと同様に実施した。

【００８０】

スキーム 7-9, 段階 ii:

この段階をスキーム 59の段階 iiiと同様に実施した。

【００８１】

スキーム 7-9, 段階 iv:

この段階をスキーム 10-12の段階 iiiと同様に実施した。

【００８２】

スキーム 7-9, 段階 v

この段階をスキーム 10-12の段階 vと同様に実施した。

スキーム 7-9, 段階 vi:

この段階をスキーム 79-84の段階iiiと同様に実施した。

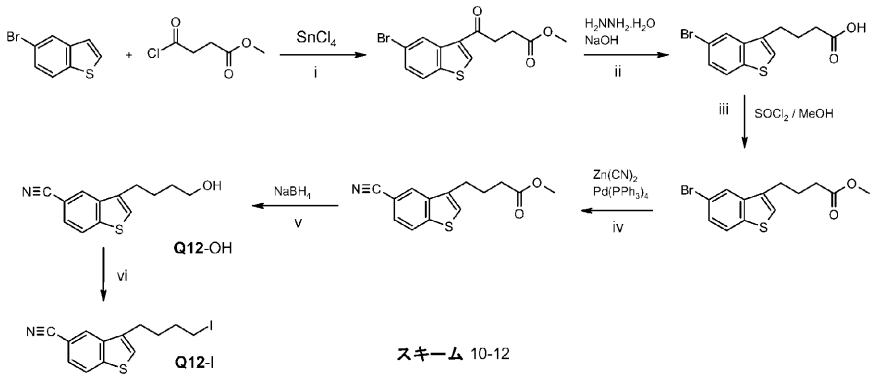
【００８３】

Q7およびQ8の誘導体の調製をこの上に記述した手順と同様にして実施した。

Q10-12の合成:

【００８４】

【化１７】



スキーム 10-12

【００８５】

反応体は全部商業的に入手可能である。5-ブロモベンゾチオフェン の調製をBadger 他., J. Chem. Soc., (1957) 2624, 2628に従って実施した。

【００８６】

スキーム 10-12, 段階 i:

5-ブロモベンゾチオフェン (22.5 g, 105.6 ミリモル)と前記酸クロライド (17.4 ml, 141.3 ミリモル)を135 mlのベンゼンに入れることで生じさせた混合物を0 ℃で撹拌しながらこれに$SnCl_4$ (43.1 ml, 368 ミリモル)を2時間かけて加えた。撹拌を同じ温度で4 時間継続した。その反応混合物を95 mlの濃HCl (36-38%)を氷に入れることで生じさせた混合物の中に注ぎ込んだ。その反応混合物にEtOAcを用いた抽出を受けさせた後、その有機層をH_2O (3x), 1N NaOH (1x), 5% $NaHCO_3$ そしてH_2O (2x)で洗浄した。そのEtOAc 画分を乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下で蒸発させることで除去した。その残留物を950 mlのMeOHから再結晶化させ、クロマトグラフィーにかけてEt_2O/石油エーテル 1/1を溶離剤として用いることでアシル化ベンゾチオフェンを23.3 g (68%)得た。

【００８７】

スキーム 10-12, 段階 ii:

前記アシル化ベンゾチオフェン (23.3 g, 71.3 ミリモル)とNaOH粉末(23 g, 575 ミリモル)を285 mlの ジエチレングリコールに入れることで生じさせた混合物を撹拌しながらこれに水加ヒドラジン (23 ml, 474 ミリモル)を加えた。撹拌を145 ℃で2 時間継続した後、変換を完了させるには追加的撹拌を180 ℃で2 時間実施する必要があった。その反応混合物を氷の上に注いだ後、濃HCl (36-38%)で酸性にした。その水層にEt_2Oを用いた抽出を受けさせ、その有機層をH_2O (3x)そして食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下で蒸発させて除去することで酸を19.7 g (93%)得た。

【００８８】

スキーム 10-12, 段階 iii:

250 mlのMeOH に-5 ℃で29 mlの塩化チオニルを30分かけて滴下した。その混合物を15分間撹拌したが、その間の温度を-10 ℃から-5 ℃の範囲に維持した。前記酸(19.7 g, 65.9 ミリモル)をその冷却した溶液に一度に加えた。その反応混合物を1 時間撹拌した後、室温になるまで温めて更に20時間撹拌した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2を溶離剤として用いることでメチルエステルを20.6 g (100%)得た。

【００８９】

スキーム 10-12, 段階 iv:

前記メチルエステル (20.6 g, 65.8 ミリモル)とシアン化亜鉛(4.64 g, 39.5 ミリモル

)を85 mlの無水DMFに入れることで生じさせた混合物に窒素を吹き込むことで、その溶液に脱気を1時間受けさせた。パラジウムテトラキス，$Pd(PPh_3)_4$,(3.8 g，3.29 ミリモル)を窒素雰囲気下で加えた後、その反応混合物を90 ℃で16 時間撹拌した。その反応混合物を200 mlのトルエンで希釈した後、ハイフロの詰め物に通して濾過した。その有機層を5% $NaHCO_3$ (2x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。その有機層を ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下で蒸発させることで除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 3/2 a CH_2Cl_2 を溶離剤として用いることで5-シアノベンゾチオフェンを15.6 g (92%)得た。

【００９０】

スキーム 10-12，段階 v:

前記5-シアノベンゾチオフェン (15.6 g，60.2 ミリモル)を250 mlの96% EtOHに入れることで生じさせた溶液を15 ℃で撹拌しながらこれにホウ水素化ナトリウム (22.8 g，602 ミリモル)を一度に加えた。その反応混合物を室温で48時間撹拌した。H_2Oを加えた後、その水層にEt_2O (3x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして食塩水 (1x)で洗浄した。そのEt_2O 画分を乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて$Et_2O/CH_2Cl_2$1/9を溶離剤として用いることでアルコール Q12-OHを9.2 g (66%)得た。

【００９１】

スキーム 10-12，段階 vi:

調製をスキーム 79-84の段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

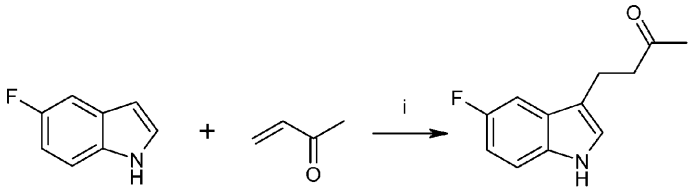
【００９２】

Q10-OHおよびQ11-OHの調製をそれぞれ段階 i，ii，iiiおよびvを用いて同様に実施した。

Q13の合成:

【００９３】

【化１８】



スキーム 13

【００９４】

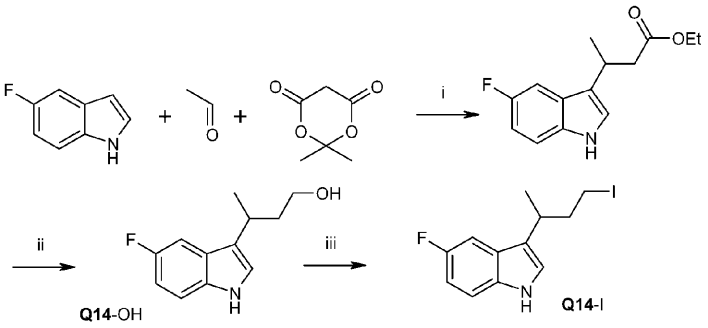
スキーム 13，段階 i:

0.56 g (1.5 ミリモル)の$CeCl_3.7H_2O$と0.22 g (1.5 ミリモル)のヨウ化ナトリウムを2.3 gのシリカ (SiO_2)と一緒に33 mlのアセトニトリルに入れた。その結果として得た混合物を14 時間撹拌した。次に、その混合物に濃縮を真空下で黄色がかった粉末が残存するまで受けさせた。その後、0.68 g (5 ミリモル)の5-フルオロインドールを加えた後、0.35 g (5 ミリモル)のメチルビニルケトンを加え、その固体状混合物が灰色に変わった後、その色が再び黄色に戻った。4 時間後の混合物をフラッシュクロマトグラフィーカラム (SiO_2)の上に置いてDCMで溶離させた。0.80 g (78%)のインドリルケトンを単離することができた。

Q14の合成:

【００９５】

【化１９】



スキーム 14

【００９６】

スキーム 14, 段階 i:

4.51 g (33.4 ミリモル)の5-フルオロインドールと4.81 g (33.4 ミリモル)のMeldrum酸を40 mlのアセトニトリルに入れた。その後、3.75 ml (66.8 ミリモル)のアセトアルデヒドを前記反応混合物に加えた後、撹拌を24 時間継続した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、それを67 mlのピリジンに再溶解させた後、6.7 mlの無水エタノールおよび0.84 gの銅粉を加えた。その混合物を還流にもっていって３時間還流させた。その反応混合物を冷却し、濃縮を真空下で実施した後、その残留物をジエチルエーテルに入れ、その懸濁液を濾過し、その濾液をそれぞれ1MのHCl, 20% NH_4Cl (H_2O)そして水で洗浄した。その有機層を乾燥 ($MgSO_4$)させ、濃縮を真空下で実施した後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM/石油エーテル 4/1)で精製することでインドリルアルキルエステルを6.43 g (77%)得た。

【００９７】

スキーム 14, 段階 ii:

4 g (105.3 ミリモル)の$LiAlH_4$を100 mlのTHFに入れた後、8.1 g (32.5 ミリモル)のインドリルアルキルエステル (段階 iで得た)を50 mlのTHFに溶解させて30分かけて滴下した。その反応混合物を還流にもっていって45分間還流させた。冷却(氷浴)後、4 mlの水を10 mlのTHFに入れることで生じさせた混合物、8 mlの2M NaOHおよび8 mlの水をそれぞれ前記反応混合物に滴下した。その後者の混合物を再び還流にもっていって30分間還流させた。その反応混合物を冷却し、濾過し、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: ジエチルエーテル)で精製することで高純度のインドリルアルキルアルコール Q14-OHを6.73 g (100%)得た。

【００９８】

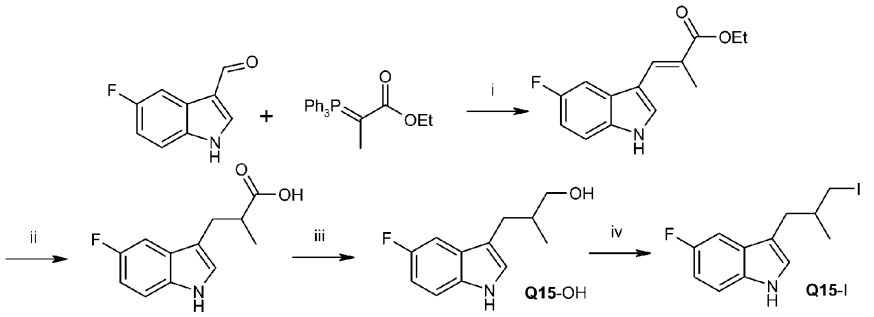
スキーム 14, 段階 iii:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

Q15の合成:

【００９９】

【化２０】



スキーム 15

【０１００】

スキーム 15, 段階 i:

5.5 g (33.7 ミリモル)の5-フルオロ-3-カルボアルデヒドと18.3 g (50.6 ミリモル)の前記トリフェニルホスフィン誘導体を165 mlのジオキサンに入れた後、その混合物を還流にもっていって3 時間還流させた。冷却後の反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM)で精製することで高純度のインドリルアルケニルエステルを8.72 g (100%)得た。

【０１０１】

スキーム 15, 段階 ii:

7.49 g (30.3 ミリモル)の(段階 iで得た)を200 mlの無水エタノールに溶解させ、0.75 gの10% Pd/Cを加えた後、水添を室温および１気圧で開始させた。14 時間後の混合物をハイフロの上に置いて濾過した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせることで相当するインドリルアルキルエステルを7.54 g (100%)得た。

【０１０２】

スキーム 15, 段階 iii:

3.7 g (98.2 ミリモル)の$LiAlH_4$を100 mlの無水THFに入れた後、その反応混合物に7.54 g (30.3 ミリモル)の前記インドリルアルキルエステル (段階 iiiで得た)を50 mlの無水THFに入れることで生じさせた溶液を３０分かけて滴下した。その反応混合物に冷却(氷浴)後、3.7 mlの水を10 mlのTHFに入れることで生じさせた混合物、7.4 mlの2M NaOHおよび7.4 mlの水をそれぞれ滴下した。その後者の混合物を再び還流にもっていって３０分間還流させた。冷却後の反応混合物を濾過し、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: ジエチルエーテル)で精製することで高純度のインドリルアルキルアルコール Q15-OHを6.27 g (100%)得た。

【０１０３】

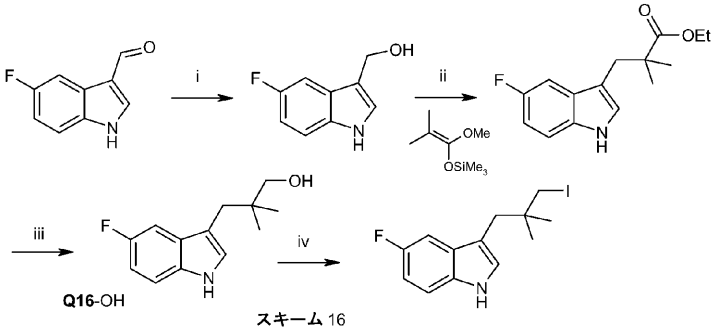
スキーム 15, 段階 iv:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

Q16の合成:

【０１０４】

【化２１】



スキーム 16

【０１０５】

スキーム 16, 段階 i:

4.89 g (30 ミリモル)の5-フルオロ-3-カルボアルデヒドを100 mlのメタノールに溶解させた後、その溶液を氷浴で冷却した。3.42 g (90 ミリモル)の$NaBH_4$を15分かけて分割して加えた。30分後に氷浴を取り外した後、その反応物を更に３０分間撹拌した。400 mlの水を加えた後、DCMを用いた抽出を実施し(4x)、有機画分を集めて撥水フィルター（water repellant filter）の上に置いて濾過し、その無水の濾液に濃縮を真空下で注意深く受けさせ(T< 25 ℃)ることで、最終的に相当するインドリルメチルアルコールを4.95 g (100 %)得て、それを次の段階で直接用いた。

【０１０６】

スキーム 16, 段階 ii:

4.95 g (30 ミリモル)の前記インドリルメチルアルコール (段階 iで得た)を300 mlのDCMに溶解させた後、12.2. ml (60 ミリモル)の1,1-ジメチル2メトキシ-2-トリメチルシリルオキシ-エテンおよび1.76 g (3 ミリモル)の$Mg(NTf_2)_2$水和物を加えた。その混合物を１時間撹拌した。その後、その反応混合物を水で洗浄し、その有機層を撥水フィルターの上に置いて濾過し、その無水の濾液に濃縮を真空下で注意深く受けさせた。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM)で精製することで相当する高純度のインドリルアルキルエステルを6.9 g (92%)得た。

【０１０７】

スキーム 16, 段階 iii:

この段階をスキーム 15の段階 iiiと同様に実施した。

【０１０８】

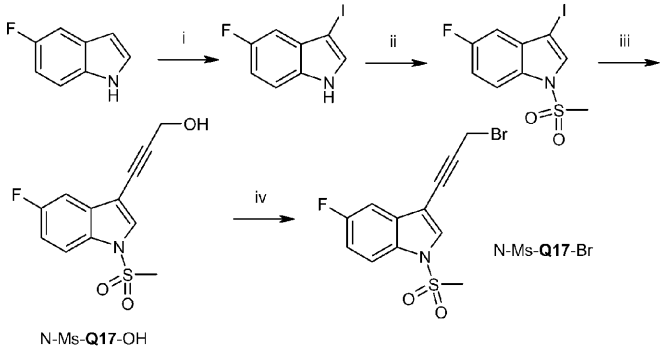
スキーム 16, 段階 iv:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。単離した化合物はヨウ化物ではなかったが、相当するトリフェニルホスホニウムのヨウ化物塩をブチロニトリルに入れて還流させると、その塩が所望のヨウ化物 Q16-Iに変化し得る。処理を実施した後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2, 溶離剤: DCM)で精製した。

Q17の合成:

【０１０９】

【化２２】



スキーム 17

【０１１０】

スキーム 17, 段階 i:

3.0 g (22.2 ミリモル)の5-フルオロインドールを11 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を冷却（水浴）しながらこれに4.73 g (84.4 (ミリモル)のKOHを加えた。5分後、5.63 g (22.2 ミリモル)のヨウ素を11 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を滴下した。滴下が終了した後、撹拌を15分間継続した。その後、その反応混合物を2.22 gの$NaHSO_3$と22 mlの25% NH_4OHと333 mlの水が入っている溶液の中に注ぎ込んだ。結晶化を開始させ、濾過することで5.87 gの不安定な3-インドリル-ヨウ化物を得て、それを段階 iiで直接

用いた。

【０１１１】

スキーム 17, 段階 ii:

前記3-インドリル-ヨウ化物を33 mlのトルエンに溶解させた後、下記の順で下記を加えた: 33 mlの水, 22 mlの50% NaOHおよび0.71 g (2.22 ミリモル)のTBAB。撹拌を激しく行いながら、2.8 g (24.4 ミリモル)の塩化メシルを33 mlのトルエンに入れることで生じさせた溶液を添加した。添加終了後、撹拌を90分間継続した。その反応混合物を水 (2x)で洗浄した後、その有機画分に濃縮を真空下で受けさせることで明褐色の油を6.67 g 得た。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM/石油エーテル 2/3)で精製することで相当する高純度のN-メシル-誘導体（ほとんど白色）を3.92 g得た。

【０１１２】

スキーム 17, 段階 iii:

0.65 g (2 ミリモル)の N-メシル-誘導体 (段階 iiで得た)と0.13 g (2.4 ミリモル)のプロパルギルアルコールと55 mg (0.078 ミリモル)の$(PPh_3)_2PdCl_2$と27 mg (0.141 ミリモル)のCuIを10 mlのトリエチルアミン (脱気を30分間受けさせておいた)に入れた。その混合物を窒素雰囲気下で5 時間撹拌した。その後、水およびジエチルエーテルを加え、その水画分に抽出をジエチルエーテルを用いて受けさせた。 その有機画分を一緒にして食塩水で洗浄し、撥水フィルターの上に置いて濾過し、その無水の濾液に濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM/MeOH 97/3)で精製すること高純度のN-Ms-Q17-OHを0.40 g (76%)得た。

【０１１３】

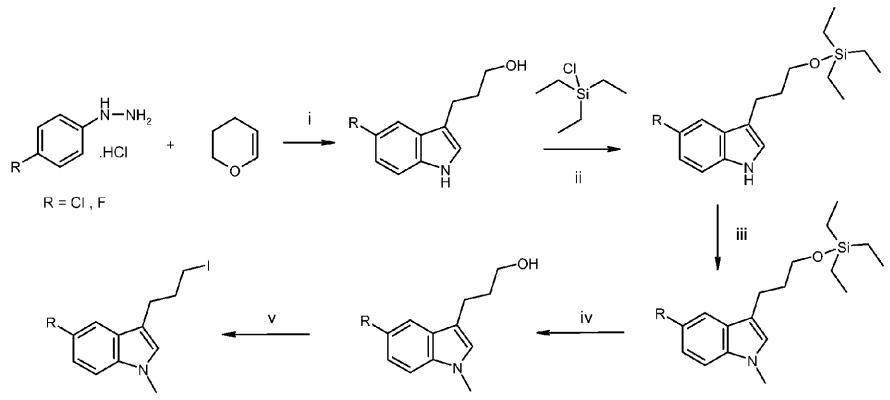
スキーム 17, 段階 iv:

0.40 g (1.52 ミリモル)のQ17-OH (段階 iiiで得た)と480 mg (1.82 ミリモル)のPPh_3と600 mg (1.82 ミリモル)のテトラブロモメタンを10 mlのDCMに入れた。その反応混合物を28 時間撹拌した後、その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: 酢酸エチル/石油エーテル 1/4)で精製することでN-Ms-Q17-Brが入っている明黄色の油（放置すると固化する）を430 mg(86%)得た。

Q18, 51-52, 94-95の合成:

【０１１４】

【化２３】



スキーム 18, 51-52, 94-95

【０１１５】

出発ヒドラジンは全部商業的に入手可能である。

スキーム 18, 51-52, 94-95, 段階 i:

R=Cl

一塩酸4-クロロフェニルヒドラジン (25 g, 139 ミリモル)を260 mlの1,2-プロパンジオールに入れることで生じさせた懸濁液を撹拌しながら110 ℃のオイルバス上で加熱した

。3,4-ジヒドロピラン (12.5 ml, 136 ミリモル)を15分かけて滴下した。その反応混合物を95-100 ℃で4.5 時間撹拌した。室温になるまで冷却した後、150 mlの25% NaOHを加えて、撹拌を10分間継続した。250 mlのMTBEを加え、更に撹拌を10分間実施した後、MTBE-層を分離し、そしてその水層にMTBEを用いた抽出を2x受けさせた。その有機層を一緒にしてそれぞれH_2O、5% $NaHCO_3$ そして食塩水で洗浄した。その有機層を乾燥(Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてEtOAc/石油エーテル 4/1を溶離剤として用いることでQ95-OHを含有するインドールを褐色の油として25.6 g (87%)得た。

【０１１６】

スキーム 18, 51-52, 94-95, 段階 ii:

前記段階 iのインドール Q95-OH(25.9 g, 123 ミリモル)とイミダゾール (8.71 g, 128 ミリモル)を150 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を0 ℃で撹拌しながらこれにトリエチルシリルクロライド (21.5 ml, 128 ミリモル)を加えた。その反応混合物を室温で3時間撹拌した後、H_2O およびEt_2Oを加えた。層分離を起こさせた後、その水層に抽出をEt_2Oを用いて１回受けさせた。そのEt_2O層を一緒にしてそれぞれH_2O (3x)そして食塩水で洗浄した。そのEt_2O画分を乾燥(Na_2SO_4)させた後、それに濃縮を真空下で受けさせることでシリル化アルコールを褐色の油として36.04 g (90%)得た。

【０１１７】

スキーム 18, 51-52, 94-95, 段階 iii:

NaH (60%) (5.12 g, 128 ミリモル)を100 mlの無水DMFに入れることで生じさせた懸濁液を撹拌しながらこれに前記段階 iiで得たシリル化アルコール(36.04 g, 107 ミリモル)を50 mlの無水DMFに入れることで生じさせた溶液を滴下した。撹拌を室温で1時間継続した。その反応混合物を0 ℃に冷却した後、MeI (8.65 ml, 139 ミリモル)を50 mlの無水DMFに入れることで生じさせた溶液をゆっくり滴下した。その滴下が終了した後、その反応混合物を室温で18時間撹拌した。H_2Oを加えた後、その水層にEt_2Oを用いた抽出を3x受けさせた。そのEt_2O 層を一緒にしてそれぞれH_2O (3x)そして食塩水(1x)で洗浄した。そのEt_2O 画分を乾燥 (Na_2SO_4)させた後、それに濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/PA 1/1を溶離剤として用いることでメチル化インドールを粘性のある液体として31.51 g (87%)得た。

【０１１８】

スキーム 18, 51-52, 94-95, 段階 iv:

前記メチル化インドール (31.5 g, 90 ミリモル)と117 mlの1.0 M (THF中) TBAF (117 ミリモル)の混合物を室温で20 時間撹拌した後、H_2OおよびEt_2Oを加えた。そのEt_2O層を分離した後、その水層にEt_2Oを用いた抽出を１回受けさせた。そのEt_2O層を一緒にしてそれぞれH_2O (3x)そして食塩水で洗浄した。そのEt_2O画分を乾燥 (Na_2SO_4)させた後、それに濃縮を真空下で受けさせた。その残留物に200 mlの石油エーテルを加えた後、その結果として生じた懸濁液に吸引濾過を受けさせることでQ51-OHが入っている固体をホフホワイトの固体として17.19 g (85%)得た。

【０１１９】

スキーム 18, 51-52, 94-95, 段階 v:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順と同様に実施した。

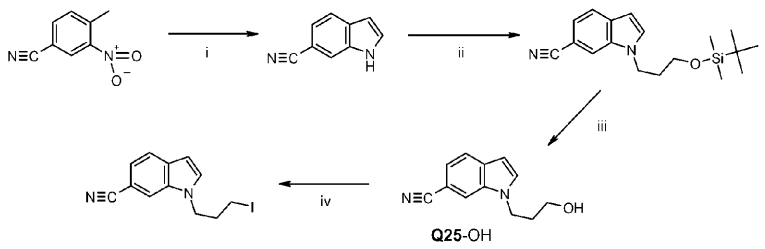
【０１２０】

Q18-OH, Q52-OHおよびQ94-OHの合成もこの上に示した手順と同様に実施することができる。

Q19-26の合成:

【０１２１】

【化２４】



スキーム 19-26

【０１２２】

出発材料は全部商業的に入手可能である。

スキーム 19-26 段階 i:

3-ニトロ-p-トルニトリル(16.58 g, 102.3 ミリモル)を55 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれにDMF-ジメチルアセタール (15.24 g, 128.1 ミリモル)を加えた。その反応混合物の色が暗赤色に変わり、それを110 ℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、300 mlのEtOHと300 mlの酢酸の混合物に入れた。その反応混合物を60 ℃に加熱した後、鉄粉(33 g, 594 ミリモル)を分割して加えた。その反応混合物を2時間還流させた後、ハイフロの詰め物の上に置いて濾過した。その濾液にEt_2Oを加えた後、酸性の層にEt_2O (1x)を用いた抽出を受けさせた。そのEt_2O画分に濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2を溶離剤として用いることで6-シアノ-インドールが入っている固体を7.02 g (48%)得た。

【０１２３】

スキーム 19-26 段階 ii:

NaH (60%) (1.13 g, 25.96 ミリモル)を60 mlのDMFに入れることで生じさせた懸濁液を窒素雰囲気下で撹拌しながらこれに段階 iで得た6-シアノインドール(3.51 g, 24.72 ミリモル)を分割して加えた。撹拌を室温で1 時間実施した後、1-(ジメチルｔ－ブチルシリル)-3-ブロモプロパン(6.30 ml, 27.29 ミリモル)を-5 ℃で滴下した。その反応混合物を室温で20時間撹拌した。400 mlのH_2Oおよび400 mlのEt_2Oを加えた。そのEt_2O層を分離した後、その水層にEt_2Oを用いた抽出を１回受けさせた。そのEt_2O層を一緒にして、それに濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 3/1を溶離剤として用いることで明黄色の油を5.50 g (71%)得た。

【０１２４】

スキーム 19-26 段階 iii:

スキーム 79-84-bに示した段階 ivと同様にして実施することでQ25-OHを得た。

【０１２５】

スキーム 19-26 段階 iv:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順と同様に実施した。

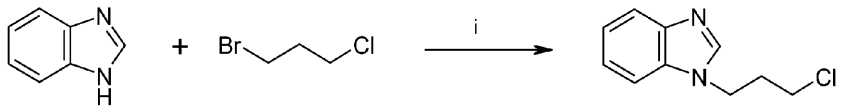
【０１２６】

6-シアノ-インドール誘導体 Q26-OHの調製をこの上に記述した手順に従って実施した。インドールである6-フルオロインドールおよび6-クロロインドールは商業的に入手可能であり、それらを更にこの上に示した手順に従ってインドール誘導体Q19-24-OHに変化させた。

Q27の合成:

【０１２７】

【化２５】



スキーム 27

【０１２８】

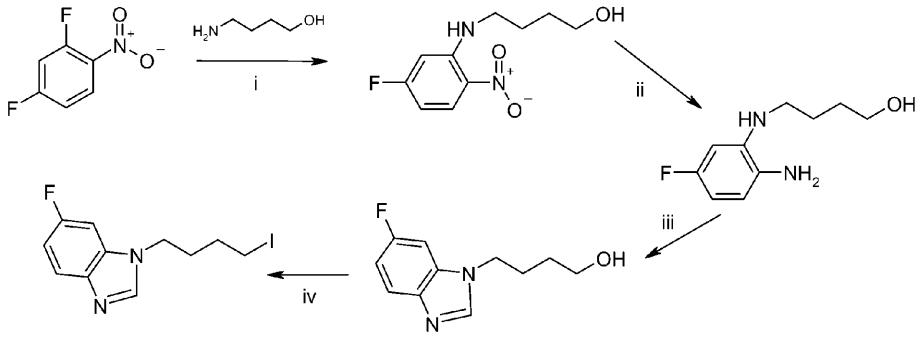
スキーム 27 段階 i:

NaH (55%) (0.48 g, 20 ミリモル)を20 mlのNMPに入れることで生じさせた懸濁液を室温で撹拌しながらこれにベンゾイミダゾール(1.18 g, 10 ミリモル)を20 mlのNMPに入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応混合物の色が明赤色に変わり、かつ水素の発生を観察した。撹拌を室温で30分間実施した後、3-クロロブロモプロパン (1.08 ml, 11 ミリモル)を10 mlのNMPに入れて滴下した。その反応混合物を室温で2 時間撹拌した後、その反応混合物を100 °Cに2時間加熱した。撹拌を室温で更に72時間実施した後、H_2OおよびEtOAcを加えた。層分離を起こさせた後、その水層にEtOAc (2x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去することでQ27-Cl (150%,まだNMPが存在)を油として2.9 g得た。これをアミンとの連成反応で用いた。

Q28-29の合成:

【０１２９】

【化２６】



スキーム 28-29

【０１３０】

反応体は全部商業的に入手可能であった。

スキーム 28-29 段階 i:

2,4-ジフルオロニトロベンゼン (8 g, 50.3 ミリモル)を100 mlのCH_3CNに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれに4-アミノブタノール (5.61 ml, 60.4 ミリモル)およびDIPEA (20.9 ml, 120.7 ミリモル)を加えた。その反応混合物を室温で72時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残留物にCH_2Cl_2 を加えた。そのCH_2Cl_2画分をH_2O (2x)で洗浄し、乾燥(撥水フィルターを用いて)させた後、その濾液に蒸発を減圧下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてEt_2Oを溶離剤として用いることでアミノ-アルキル化生成物を9.68 g (84%)得た。

【０１３１】

スキーム 28-29 段階 ii:

前記アミノ-アルキル化生成物(段階 iで得た) (9.68 g, 42.5 ミリモル)を250 mlのEtOH (96%)に入れることで生じさせた溶液に1 gの10% Pd/Cを加えた後、その混合物に水添を室温 (1気圧)で3時間受けさせた。その反応混合物をハイフロの詰め物に通して濾過した後、その黒色の濾液に濃縮を真空減圧下で受けさせることで相当するアニリンを8.42 g (100%)得た。

【０１３２】

スキーム 28-29 段階 iii:

前記アニリン (段階iiで得た)(8.42 g, 42.5 ミリモル)を25 mlの蟻酸 (96%)に入れることで生じさせた混合物を2.5時間還流させた後、室温になるまで冷却した。H_2Oを加えた後の反応混合物を冷却してこれに50 mlの50% NaOHを加えた。撹拌を2 時間実施した後、その水層にCH_2Cl_2を用いた抽出を受けさせた。そのCH_2Cl_2画分を乾燥 (撥水フィルターで)させた後、それに濃縮を真空減圧下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/MeOH 9:1を溶離剤として用いることでベンゾイミダゾールを8.1 g (92%)得た。

【０１３３】

スキーム 28-29 段階 iv:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。この場合には固体状担体に担持されているトリフェニルホスフィンを用いた。

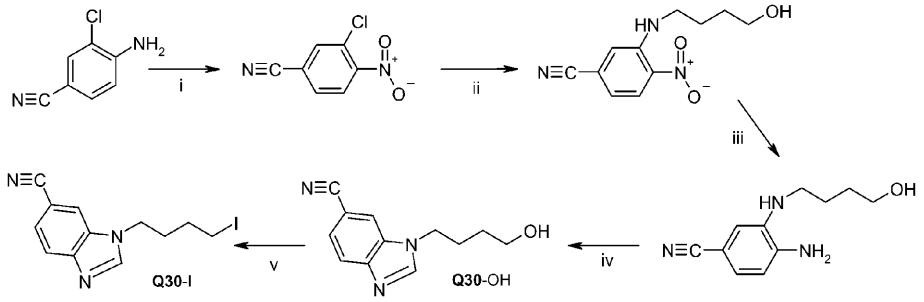
【０１３４】

Q28-OHの調製をこの上に記述した手順と同じ手順を用いて実施した。

Q30の合成:

【０１３５】

【化２７】



スキーム30

【０１３６】

反応体は全部商業的に入手可能であった。

スキーム 30 段階 i:

ホウ化ナトリウム四水和物 (32.5 g, 211.2 ミリモル)を195 mlの酢酸に入れることで生じさせた懸濁液を反応混合物の温度が50 °C以上になるまで加熱した。その反応温度をそのようにして保持しながら2-クロロ-4-シアノアニリン(5.93 g, 38.9 ミリモル)を分割して1時間かけて加えた。撹拌および加熱を62℃ のオイルバス上で2 時間継続した。その反応混合物を室温に冷却した後、1Lの氷水の中に注ぎ込んだ。その水層にEt_2O (3x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH_2O (2x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてEt_2O/石油エーテル 1/3を溶離剤として用いることで酸化生成物を5.27 g (74%)得た。

【０１３７】

スキーム 30 段階 ii:

段階 iで得た2-クロロ-4-シアノニトロベンゼン (2.48 g, 13.6 ミリモル)を12 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながら氷で冷却した。4-アミノブタノール (5.50 ml, 59.3 ミリモル)を加えた後の反応混合物を室温になるまでゆっくり温めた後、撹拌を室温で72時間継続した。H_2Oを加えた後、その水層にCH_2Cl_2(2x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH_2O (3x)で洗浄し、乾燥(撥水フィルターで)させた後、減圧下で蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーにかけてEt_2O/石油エーテル 4:1を溶離剤として用いることでアミノ-アルキル化生成物を2.6 g (49%)得た。

【０１３８】

スキーム 30 段階 iii:

調製をスキーム 28-29に示した段階 iiに従って実施した。

【０１３９】

スキーム 30 段階 iv:

調製をスキーム 28-29に示した段階 iiiに従って実施した。

【０１４０】

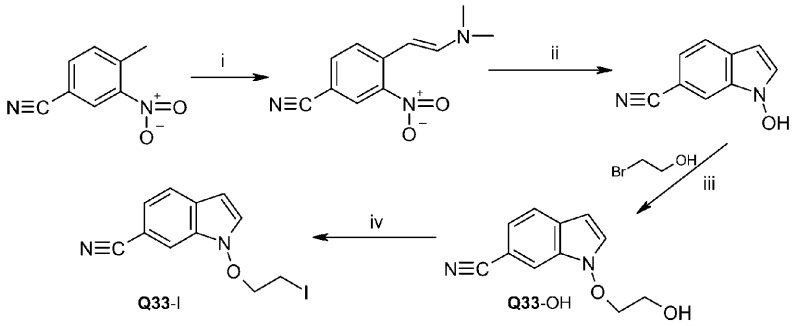
スキーム 30 段階 v:

調製をスキーム 28-29に示した段階 ivに従って実施した。

Q31-34の合成:

【０１４１】

【化２８】



スキーム31-34

【０１４２】

反応体は全部商業的に入手可能である。

スキーム 31-34 段階 i:

3-ニトロ-p-トルニトリル (8.1 g, 50 ミリモル)を30 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれにDMF-ジメチルアセタール (13.3 ml, 100 ミリモル)を加えた後、その反応混合物を120 °Cで3時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残留物をCH_2Cl_2で取り上げた。そのCH_2Cl_2 画分をH_2O (2x)で洗浄した後、乾燥(撥水フィルターで)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去することで付加体を10.6 g (98%)得た。

【０１４３】

スキーム 31-34 段階 ii:

前記付加体(段階 iで得た) (6 g, 27.6 ミリモル)を175 mlのEt_2Oに入れることで生じさせた乳液を撹拌しながらこれに8.1 gのNH_4Clおよび29 gの亜鉛粒子(40メッシュ) を加えた。撹拌を室温で2 時間実施した後、その出発材料を溶解させる目的で100 mlのTHFを加えた。撹拌を更に6 時間実施した後、その反応混合物をハイフロの詰め物の上に置いて濾過した。その結果として得た濾液の半分を次の段階で用いた。

【０１４４】

スキーム 31-34 段階 iii:

前記段階 iiの濾液に2-ブロモエタノール(7.9 ml, 112 ミリモル)、Aliquat (0.6 g, 10 モル%)および90 mlの10% NaOHを加えた。その反応混合物を室温で20時間撹拌した。層分離を起こさせた後、その水層にEt_2O (1x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH_2O (4x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧(オイルポンプによる)下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: CH_2Cl_2a CH_2Cl_2/Et_2O 4:1)にかけることで相当するアルコール Q33-OHを1 g (36%)得た。

【０１４５】

スキーム 31-34 段階 iv:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム

79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

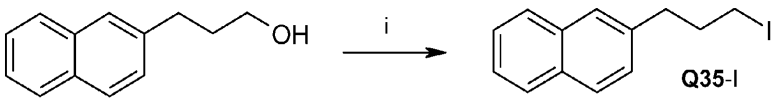
【０１４６】

Q31-OH, Q32-OHおよびQ34-OHの調製をこの上に記述した手順と同様に実施した。

Q35の合成:

【０１４７】

【化２９】



スキーム 35

【０１４８】

ナフチルプロピルアルコールの調製をSearles, J.Amer.Chem.Soc., 73(1951) 124に従って実施した。

【０１４９】

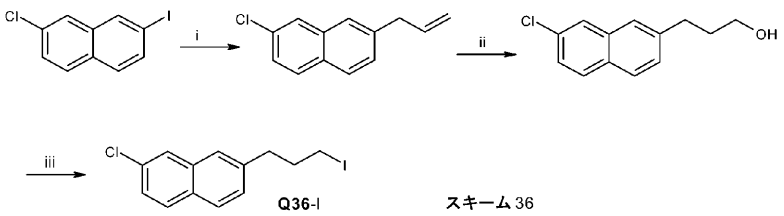
スキーム 35 段階 i:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

Q36の合成:

【０１５０】

【化３０】



スキーム 36

【０１５１】

2-クロロ-7-ヨード-ナフタレンの調製を文献(Beattie; Whitmore; J. Chem. Soc. 1934, 50,51,52)に従って実施した。

【０１５２】

スキーム 36 段階 i:

100 mlの丸底フラスコに窒素雰囲気下で2-クロロ-7-ヨード-ナフタレン(11 ミリモル, 3,60g)、アリル-トリブチル錫(13 ミリモル, 4.30g, 3.96 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.55 ミリモル, 0.635g)および脱気を受けさせておいた10 mlのベンゼンを仕込んだ。その混合物を窒素雰囲気下で還流にまで加熱し、20 時間後に更にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.55 ミリモル, 0.635g)を加えた。その混合物を再び還流に20 時間加熱した後、室温になるまで冷却し、その後、それを70 mlの10% KF-溶液の中に注ぎ込んだ。撹拌を室温で30分間実施した後、その懸濁液をハイフロ Supercel（Ｒ）の上に置いて濾過した。その濾液を水そして食塩水で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。シリカゲル使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤 1/9 トルエン/石油エーテル)でほとんど高純度の2-アリル-7-クロロ-ナフタレン (1.80g, 80%)を得た。

【０１５３】

スキーム 36 段階 ii:

100 mlの３つ口丸底フラスコに窒素雰囲気下で2-アリル-7-クロロ-ナフタレン (1.80g, 8.9 ミリモル)および12 mlの無水THFを仕込んだ。その混合物を氷浴で冷却しながらボラン-THF (3.05 ミリモル,THF 中1.0 Mのボランを3.05 ml)を約20分かけて滴下した。滴下後のの混合物を室温になるまで温めた後、20時間撹拌した。次に、その溶液に3.0 NのNaO

H 溶液 (2.65 ミリモル, 0.89 ml)を加え、その混合物を水浴で冷却しながら30%の過酸化水素(10.62 ミリモル, 1.1 ml) を温度が30 ℃を越えないような速度で滴下した。滴下後の混合物を室温で6 時間撹拌した。水およびジエチルエーテルを加えた後、その有機層を分離した。その水層に再び抽出をエチルエーテルを用いて受けさせ、その有機抽出液を一緒にして水そして食塩水で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を真空下の蒸発で除去した。シリカゲル使用フラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 1/99 メタノール/ジクロロメタン)で3-(7-クロロ-ナフタレン-2-イル)-プロパン-1-オール(0.79 g, 40%) Q36-OHを得た。

【０１５４】

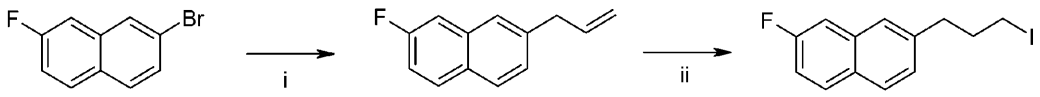
スキーム 36 段階 iii:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施することでQ36-Iを得た。

Q37の合成:

【０１５５】

【化３１】



スキーム 37 Q37-I

【０１５６】

フルオロブロモナフタレンの調製をAdcock,W. 他., Aust.J.Chem., 23(1970)1921-1937に従って実施した。

【０１５７】

スキーム 37 段階 i:

マグネシウム削りかす(0.49 g, 20 ミリモル)と0.1 mlの1,2-ジブロモエタンを20 mlのTHFに入れることで生じさせた懸濁液を撹拌しながらこれにフルオロナフタレン (0.45 g, 2 ミリモル)を一度に加えた。グリニヤール開始後にフルオロナフタレン (4.06 g, 18 ミリモル)を25 mlのTHFに入れることで生じさせた溶液をゆっくり滴下した。この滴下中に温度が40 ℃にまで上昇した。その反応混合物を室温でマグネシウムが全部消失するまで2 時間撹拌した。LiClとCuCNをTHFに入れることで新しく生じさせた溶液を-10 ℃で滴下すると、結果として暗緑色の溶液が生じた。同じ温度で臭化アリル(1.9 ml, 22 ミリモル)を15 mlのTHFに入れることで生じさせた溶液を滴下した。滴下終了後の反応混合物を-10-0 ℃で30分間撹拌した。緑色が消失した後、撹拌を室温で20時間継続した。その反応混合物を200 mlの飽和 NH_4Clの中に注ぎ込んだ後、CH_2Cl_2 (3x)で抽出した。その有機層を一緒にして食塩水で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて石油エーテルを溶離剤として用いることで相当するアリル-フルオロナフタレンを1.65 g (44%)得た。

【０１５８】

スキーム 37 段階 ii:

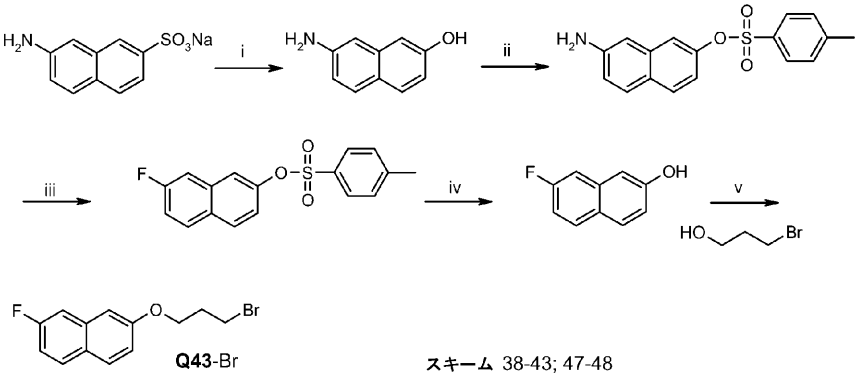
前記アリル-フルオロナフタレン (1.65 g, 8.8 ミリモル)を10 mlのTHFに入れることで生じさせた-5 ℃の冷溶液を撹拌しながらこれに3.05 mlの1.0 M ボラン・THF-錯体をゆっくり滴下した。撹拌を同じ温度で20分間実施しかつ撹拌を更に室温で実施した後、ヨウ素 (2.11 g, 8.6 ミリモル)を一度に加えた。ナトリウム金属をMeOH に入れることで新しく調製した2.7 Mの溶液 (3.1 ml) をゆっくり滴下 (発熱) した後、その反応混合物を室温で20時間撹拌した。75 mlの$NaHSO_3$を加えた後、その水層にCH_2Cl_2 (3x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて石油エーテルを溶離剤として用いることでヨウ化物 Q37-I を白色の固体と

して1.25 g (46%)得た。

Q38-43, Q47-48の合成:

【０１５９】

【化３２】



スキーム 38-43; 47-48

【０１６０】

スキーム 38-43, 47-48 段階 i:

KOH ペレット(140 g, 2.5 モル)と10 mlのH_2Oの混合物をニッケル製るつぼに入れて、ステンレス鋼製撹拌機で撹拌しながら、ブンセンバーナーで250℃ に加熱した。その炎を取り除いた後、その透明な液体に7-アミノ-2-ナフタレンスルホン酸ナトリウム塩(0.245モル, 60.0 g)を３分割して加えた。その透明な液体が濃密な黒色スラリーに変化し、それを再びブンセンバーナーで強力に加熱する。約280℃で気体が発生し、その混合物の温度が急速に310-320℃にまで上昇した。その温度を8分間維持した後、その混合物を冷却して約200 ℃にした。その濃密な黒色ペーストを氷を入れておいた３リットルのビーカーに注意深く移した。

【０１６１】

２つの実験の生成物を一緒にして、氷-塩浴で冷却しながら濃HClで中和した。その懸濁液を濾過し、その黒色の固体を4 500 mlの1.0 N HClで洗浄した後、廃棄した。その得た褐色の透明な濾液を氷-塩浴で冷却しながらこれにKOH-ペレットを明るい懸濁液が得られるまで加えた。飽和 NH_4OAc-溶液を添加すると緑－灰色の固体が完全に沈澱し、それを濾過で集め、空気中で乾燥させることで7-アミノ-ナフタレン-2-オール(27.9 g, 36%)を得た。

【０１６２】

スキーム 38-43, 47-48 段階 ii:

7-アミノ-ナフタレン-2-オール(0.169モル, 27.0 g)を750 mlのDCMに入れて懸濁させた後、TEA (0.169モル, 17.2 g, 23.6 ml)を加えた。その混合物を室温で30分間撹拌した後、それを氷-塩浴で-5℃に冷却した。p-トシルクロライド(0.17モル, 32.4 g)を250 mlのDCMに入れることで生じさせた溶液を-5-0 ℃で2.5 時間かけて加えた。その混合物を-5-0 ℃で10分間撹拌した後、それを室温に温めて18 時間撹拌した。

【０１６３】

その混合物に1LのH_2Oを加え、その結果として生じた懸濁液をハイフロSuper Cel（Ｒ）の上に置いて濾過した後、その濾液を分液漏斗に移した。その有機層に抽出を受けさせた後、その水層にも再びDCM (2x)による抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、それに濃縮を真空下で受けさせることで51.5 gの黒色油を得て、それをシリカゲル使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤 1/1 酢酸エチル/石油エーテル)で精製することでトルエン-4-スルホン酸-7-アミノ-ナフタレン-2-イル-エステル (12.1 g, 23%)を得た。

【０１６４】

スキーム 38-43, 47-48 段階 iii:

PFA製の500 mlの３つ口丸底フラスコに100 g ピリジン/HF 錯体 (30:70 %重量／重量)を仕込んだ後、氷/EtOH浴で-10 ℃に冷却した。トルエン-4-スルホン酸-7-アミノ-ナフタ

レン-2-イル-エステル (38.6 ミリモル, 12.1g)を一度に加えた後の混合物を10分間撹拌することで紫色の透明な溶液を得た。その溶液を冷却用ドライアイス浴で<-30 ℃に冷却した後、亜硝酸ナトリウム(42.5 ミリモル, 2.93 g, 140 ℃に3日間加熱することで乾燥させておいた)を一度に加えた。そのドライアイス浴を通常の氷浴に置き換えて、その混合物を0℃で20分間撹拌した後、それをオイルバスで55-60℃に加熱した (窒素の発生を観察した)。1.5 時間後に窒素の発生が静まり、そしてその混合物を室温に冷却した後、氷を入れておいた大型ビーカーの中に注ぎ込んだ。その混合物を分液漏斗に移した後、DCMで３回抽出した。その有機層を一緒にして食塩水で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。濃縮を真空下で実施することで10.4 gの赤色油を得た後、それをシリカゲル使用フラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤 1/4 酢酸エチル/石油エーテル)で精製することでトルエン-4-スルホン酸-7-フルオロ-ナフタレン-2-イル-エステル (7.1 g, 58%)を得た。

【０１６５】

スキーム 38-43, 47-48 段階 iv:

$CaCl_2$-管で保護しておいた500 mlの丸底フラスコにトルエン-4-スルホン酸-7-フルオロ-ナフタレン-2-イル-エステル (22.4 ミリモル, 7.1 g)および200のMeOHを押し込んだ。その懸濁液を透明な溶液が得られるまで加熱した後、水浴で室温になるまで冷却すると微細な懸濁液が生じた。その混合物にマグネシウム (179 ミリモル, 4.36 g)を加えた後、室温で4 時間撹拌した。その褐色の懸濁液を氷-EtOH浴で冷却し、6NのHClで酸性にした後、それに濃縮を真空下で受けさせた。その混合物を分液漏斗に移した後、エチルエーテルで３回抽出した。その有機抽出液を一緒にして食塩水で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を真空下の蒸発で除去した。シリカゲル使用フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤ジクロロメタン)で低純度の7-フルオロ-ナフタレン-2-オール (4.69 g)をオフホワイトの固体として得た。その固体をDCMに溶解させた後、2NのNaOH-溶液で３回抽出した。その塩基性抽出液を一緒にした後、氷浴で冷却しながら3NのHClで酸性にした。その溶液から白色の結晶が沈澱し、それを濾過で集めた後、空気中で乾燥させることで高純度の7-フルオロ-ナフタレン-2-オール(3.16 g, 87%)を得た。

【０１６６】

スキーム 38-43, 47-48 段階 v:

この光延段階をスキーム XIIIに示した段階 viと同様に実施することでQ43-Brを得た。

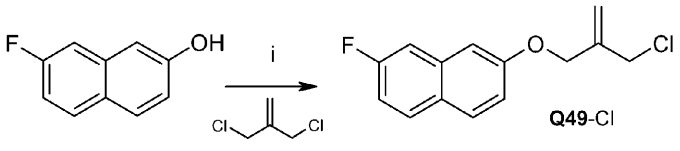
【０１６７】

Q38の合成をQ38-Iと同様に実施し、Q39-42およびQ47-48 誘導体の調製をこの上に記述した手順と同様にして実施した(臭化物として)。

Q46, Q49の合成:

【０１６８】

【化３３】



スキーム 46, 49

【０１６９】

スキーム 46 49 段階 i:

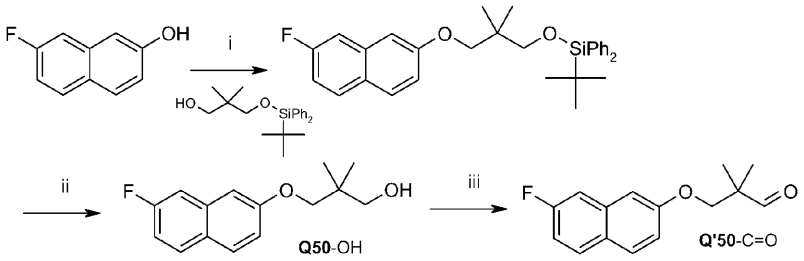
7-フルオロ-2-ナフトール(スキーム 38-43, 47-48 段階 ivを参照)(0.62 g, 3.82 ミリモル)とアルケン (1.11 ml, 9.56 ミリモル) とK_2CO_3 (1.58 g, 11.5 ミリモル)を35 mlのCH_3CNに入れることで生じさせた混合物を3 時間還流させた後、室温に冷却し、そして減圧下で蒸発させた。その残留物をH_2OとEt_2Oで取り上げた後、Et_2O (2x)で抽出した。その有機層を一緒にしてH_2O (1x)そして食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマト

グラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 1/5を溶離剤として用いることでフルオロナフトール誘導体 Q49-Clを無色の油として0.56 g (58%)得た。

Q50の合成:

【０１７０】

【化３４】



スキーム50

【０１７１】

スキーム 50 段階 i:

フルオロナフトールに関してはスキーム 38-43, 47-48 段階 ivを参照。この光延反応をスキーム XIIIに示した段階 viと同様に実施した。

【０１７２】

スキーム 50 段階 ii:

この段階をスキーム 79-84 bに示した段階 ivと同様に実施することでQ50-OHを得ることができる。

【０１７３】

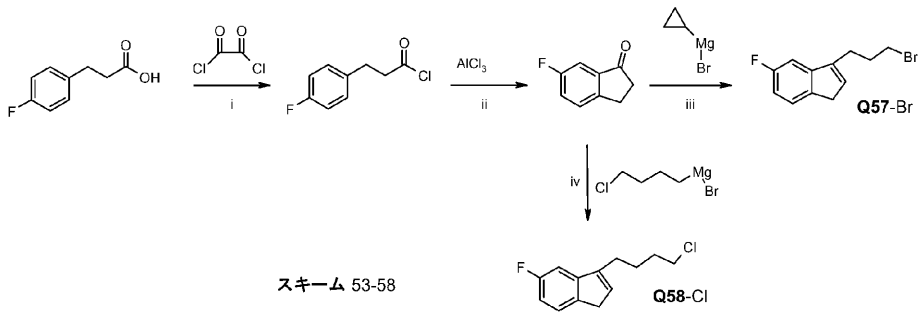
スキーム 50 段階 iii:

Q50-OHに酸化をスキーム B2に示した段階 iに従って受けさせた。生成物であるQ'50-C=Oをアミンの還元アルキル化で用いた。

Q53-58の合成:

【０１７４】

【化３５】



スキーム 53-58

【０１７５】

出発酸および反応体は商業的に入手可能であった。Cl-C4-MgBrの調製をC.R. Hebd, Seances Acad. Ser. C, 268 (1969)1152-1154に従って実施した。

【０１７６】

スキーム 53-58 段階 i:

前記酸(25 g, 148.8 ミリモル)を140 mlのベンゼンに入れることで生じさせた溶液に0.07 mlのDMFを加えた後、塩化オクザリルを一度に加えた。直ちに反応混合物が発泡することを観察した。その反応混合物を室温で18 時間撹拌した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物にアセトニトリルを加えることで共蒸発させ、そして再び減圧下の蒸発で除去することで27.75 g (100%)得た。

【０１７７】

スキーム 53-58 段階 ii:

$AlCl_3$(27.8 g, 208 ミリモル)を200 mlの1,2-ジクロロエタンに入れて懸濁させた。その混合物を窒素雰囲気下で0-5 ℃に冷却した後、前記酸のクロライド (27.75 g, 148.8 ミリモル)を140 mlの1,2-ジクロロエタンに入れることで生じさせた溶液を1時間かけて滴下した。冷却用浴を取り外して30分間撹拌した後、撹拌を70 ℃で2 時間継続した。その反応混合物を室温に冷却した後、氷と330 mlの濃HCl (36-38%)の混合物の中に注ぎ込んだ。その水層にCH_2Cl_2 を用いた抽出を受けさせ、その結果として得た有機層をH_2O (2x), 5 % $NaHCO_3$ そして食塩水で洗浄した。その有機層を乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去することで19.02 g (85%)得た。

【０１７８】

スキーム 53-58 段階 iii:

0.5Mのシクロプロピルマグネシウムブロマイドを THF (100 ml, 50 ミリモル)に入れることで生じさせた15 ℃の冷溶液に前記ケトン (5.3 g, 35.3 ミリモル)を40 mlのTHFに入れることで生じさせた溶液を加えた。その反応混合物を還流下で2 時間撹拌した後、氷浴で冷却した。50 mlの飽和 NH_4Clを滴下した後、その水層にEt_2Oを用いた抽出を受けさせた。そのEt_2Oを食塩水(1x)で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$)させた後、減圧下で蒸発させた。その残留物を85 mlの酢酸に溶解させた後、62 mlの20% HBr 溶液を加えた。その反応混合物を20時間撹拌した。H_2Oを加えた後、その水層にCH_2Cl_2を用いた抽出を受けさせた。その有機層を更にH_2O (1x)そして5% $NaHCO_3$(1x)で洗浄した。その有機層を乾燥(撥水フィルターで)させそして減圧下で蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーにかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 2.5/97.5を溶離剤として用いることでインデン Q57-Brを4.44 g (49%)得た。

【０１７９】

スキーム 53-58 段階 iv:

調製を段階 iiiに記述した手順と同じ手順に従って実施することでQ58-Clを得た。

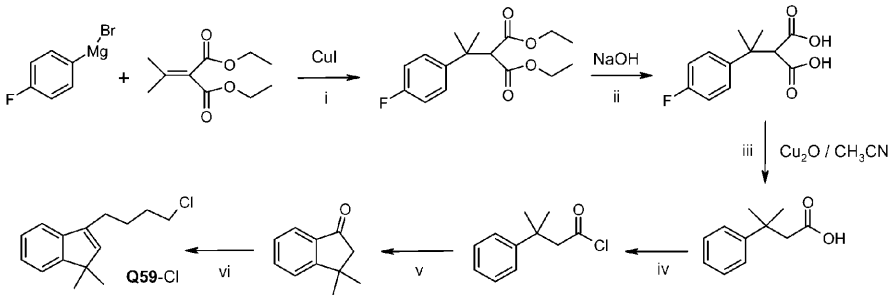
【０１８０】

Q53, Q54, Q55およびQ56 誘導体の製造をこの上に記述した手順と同様に実施した。

Q59の合成:

【０１８１】

【化３６】



スキーム 59

【０１８２】

出発材料は商業的に入手可能であった。

スキーム 59 段階 i:

前記グリニヤール試薬 (90 ml, 90 ミリモル)とCuI (18 mg, 0.02 ミリモル)の混合物を15分間撹拌した後、氷浴で冷却した。前記ジエステル (18.9 ml, 96.7 ミリモル)を25 mlのTHFに入れることで生じさせた溶液を90分かけて加えた後、その反応混合物を0 ℃で2時間撹拌した。100 mlの飽和 NH_4Clを滴下した後、その水層にEt_2Oを用いた抽出を受けさせた。そのEt_2O 画分を食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィーにかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 1/1を溶離剤として用いることで付加体を26.17 g (98%)得た。

【０１８３】

スキーム 59 段階 ii:

前記付加体 (26.17 g, 88.4 ミリモル)を222 mlのEtOHに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれに265 mlの10% NaOHを加えた。その反応混合物を3 時間還流させた後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物を氷に入れて冷却した後、濃HCl (36-38%)で酸性にした。その水層にEtOAcを用いた抽出を受けさせた。そのEtOAc 画分を食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去することで二酸を20.9 g (99%)得た。

【０１８４】

スキーム 59 段階 iii:

前記二酸 (20.9 g, 87.1 ミリモル)とCu_2O (0.62 g, 4.34 ミリモル)を600 mlのCH_3CNに入れることで生じさせた混合物を16時間還流させた。溶媒を減圧下の蒸発で除去した後、その残留物に125 mlの3N HClを加えた。その水層にEtOAcを用いた抽出を受けさせた。そのEtOAc 画分を食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去することで脱カルボキシル生成物を16.9 g (99%)得た。

【０１８５】

スキーム 59 段階 iv:

調製をスキーム 53-58の段階 iに従って実施した。

【０１８６】

スキーム 59 段階 v:

調製をスキーム 53-58の段階 iiに従って実施した。

【０１８７】

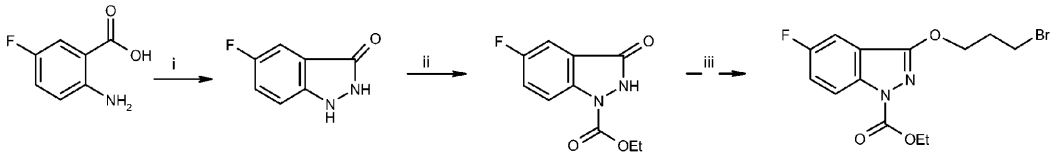
スキーム 59 段階 vi:

調製をスキーム 53-58の段階 iiiに従って実施することでQ59-Clを得た。

Q60-61の合成:

【０１８８】

【化３７】



N-エチルカルバモイル-Q60-Br

スキーム 60-61

【０１８９】

スキーム 60-61 段階 i:

3リットルのビーカーに2-アミノ-5-フルオロ-安息香酸 (64 ミリモル, 10 g)、100 mlのH_2Oおよび110 mlの濃HClを仕込んだ後、その懸濁液を氷/アセトン浴で0℃に冷却した。その混合物の温度を3 ℃未満に維持しながら、それに亜硝酸ナトリウム (64 ミリモル, 4.44 g)を68 mlのH_2Oに入れることで生じさせた溶液を滴下した。滴下終了後、その褐色の溶液を、二酸化硫黄で飽和状態にしておいた760 mlのH_2O溶液を氷浴で0-5℃に冷却しながらこれに二酸化硫黄の流れ下で20分かけて分割して添加した。添加終了後に氷浴を取り外して、その溶液を二酸化硫黄の流れを維持しながら室温になるまで温めた。1 時間後に二酸化硫黄の供給を止めて、その溶液を室温に一晩放置した。その得た暗黄色の溶液に620 mlの濃HClを加え、その混合物を冷却した後、黄色の沈澱物を分離して、冷却しておいたブフナー漏斗で集めた。その固体を2 mlの濃HClと200 mlのH_2Oの溶液に入れて懸濁させた後、その混合物を還流にまで加熱した。ある時間が経過した後に固体が溶解して透明な溶液を得た。還流を1.5 時間実施した後、オレンジ／褐色の固体が結晶化し、その混合物を室温に冷却した後、それに濃縮を真空下で受けさせることで約50 mlにした。その固体を集めて空気中で乾燥させることで5-フルオロ-1,2-ジヒドロ-インダゾール-3-オン(5.05 g

, 52%)を得た。

【０１９０】

スキーム 60-61 段階 ii:

5-フルオロ-1,2-ジヒドロ-インダゾール-3-オン(32 ミリモル 5.05 g)を30 mlのピリジンに入れて懸濁させた後、氷浴で冷却しながら蟻酸クロロエチル(64 ミリモル, 6.94 g, 6.09 ml)を滴下した。その混合物を還流に3 時間加熱した後、室温に冷却しそしてそれに濃縮を真空下で受けさせることで暗赤色の油を得た後、水を添加することで結晶化を起こさせた。その固体を濾過した後、空気中で乾燥させることで相当するウレタン(5.52 g, 77%)を得た。

【０１９１】

スキーム 60-61 段階 iii:

20 mlのトルエンに窒素雰囲気下で前記ウレタン誘導体(段階iiで得た)(0.45 g, 2 ミリモル)、3-ブロモプロパノール(0.18 ml, 2.1 ミリモル)、Bu_3P (0.40 g, 2 ミリモル)およびADDP (0.5 g, 2 ミリモル)を加えた。ADDP添加後に溶液が透明になった。その反応混合物を85 ℃に20 時間加熱した後、室温に冷却した。2N NaOHおよびEtOAcを加えた後、その水層にEtOAc (2x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして2NのNaOH (1x)、H_2O (1x)そして食塩水 (1x)で洗浄した後、EtOAcを乾燥(Na_2SO_4)させ、そしてそれに蒸発を減圧下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィーにかけてCH_2Cl_2/MeOH 99:1を溶離剤として用いることでアルキル化インダゾール-3-オンを0.22 g (32%)得た。その後者の化合物をアミン(スキーム A2, 段階iを参照)と連成させることができる。その連成生成物のウレタン部分をウレタン誘導体１ミリモル当たり3.5当量のK_2CO_3を26 mlのMeOH/DME/H_2O (5/1/1)の混合物に入れて用いることで除去することができる。

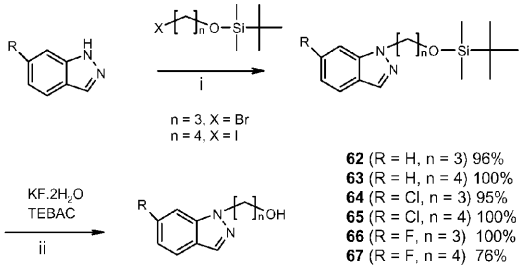
【０１９２】

Q61の類似物の合成もこの上に記述した如く同様に実施可能である。

Q62-67の合成:

【０１９３】

【化３８】



スキーム 62-67

【０１９４】

インダゾールの調製をChristoph Ruchardt, Volkert Hassemann; Liebigs Ann. Chem.; (1980) 908-927に従って実施した。

【０１９５】

スキーム 62-67, 段階 i:

64; R=Cl, n=3:

NaH (55%) (2.14 g, 49.15 ミリモル)を70 mlの無水DMFにN_2雰囲気下で懸濁させた。6-クロロ-インダゾール(7,5 g, 49,15 ミリモル)を室温で添加した。その混合物を1 時間撹拌した後、氷浴で冷却しながら(3-ブロモ-プロポキシ)-ｔ－ブチル-ジメチルシラン(11.4 ml, 49.15 ミリモル)を滴下した。撹拌を更に15分間実施した後、その混合物を室温に到達させて撹拌を更に8 時間継続した。その後、その混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をDCMに溶解させた後、その有機層を水 (3x)で洗浄した。その有機層に濃縮を真空下で受けさせた。その粗生成物をシリカゲル使用カラムクロマトグラフィー(SiO_2, 溶

離剤: 石油エーテル/ジエチルエーテル 5/1 ? 4/1)で精製することでN1置換インダゾールを61%の収率で得た。

【０１９６】

スキーム 62-67, 段階 ii:

KF.2H_2O (4.3 g, 45,24 ミリモル)とベンジルトリエチルアンモニウムクロライド(7.6 g, 33.18 ミリモル)を300 mlのアセトニトリルに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれに前記N1置換インダゾール (段階iで得た) (9.8 g, 30.16 ミリモル)を加えた。その混合物を還流に温めて8時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、その残留物にDCMを加えた。その有機層を水 (3x)で洗浄した。その有機層に濃縮を真空下で受けさせた。その粗生成物をシリカ使用フラッシュクロマトグラフィー(溶離剤: ジエチルエーテル a ジエチルエーテル中1%のMeOH)で精製することで3-(インダゾール-1-イル)-プロパノールを95%の収率で得た。

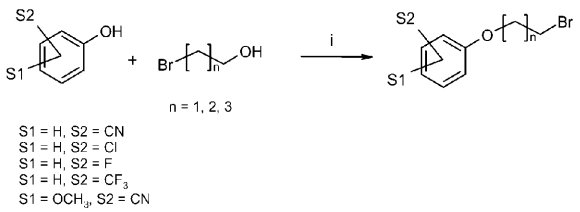
【０１９７】

他のインダゾリルアルコールの調製も同様に実施した。段階iiで、テトラブチルアンモニウムクロライドをTHFに入れてKF.2H_2O/ ベンジルトリエチルアンモニウムクロライドの組み合わせの代わりに用いることができる。

Q68-78, Q85-86, Q91-93の合成:

【０１９８】

【化３９】



スキーム 68-78, 85-86, 91-93

【０１９９】

あらゆる出発フェノール(S1= 2-OCH_3、S2= 5-CNの場合を除く、スキーム 68-78, 85-86, 91-93; b参照)およびアルコールは商業的に入手可能であった。

【０２００】

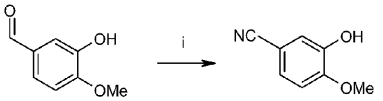
スキーム 68-78, 85-86, 91-93; 段階 i:

3-フルオロフェノール (7 ml, 77.43 ミリモル)とPPh_3(26.4 g, 101 ミリモル)と4-ブロモ-1-ブタノール (13.35 ml, 123.9 ミリモル)を275 mlのトルエンに入れることで生じさせた溶液を窒素雰囲気下0 ℃で撹拌しながらこれにDIAD (30.46 ml, 155 ミリモル)を60 mlのトルエンに入れることで生じさせた溶液を滴下した(この滴下中の温度を0 ℃から5 ℃の範囲に維持した)。その反応混合物を室温で20 時間撹拌した。その溶液に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物に300 mlのEt_2O/石油エーテル 1:1を加えた。撹拌を室温で30分間実施している間に生じた沈澱物を濾過した後、Et_2O/石油エーテル 1:3 (50 ml)で２回洗浄した。その濾液に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィーにかけてDCM/石油エーテル 1:4を溶離剤として用いることでエーテル Q76-Brを無色の油として18.39 g (96%)得た。

S1= 2-OCH_3 およびS2= 5-CNのフェノールの合成:

【０２０１】

【化４０】



スキーム 68-78, 85-86, 91-93; b

【０２０２】

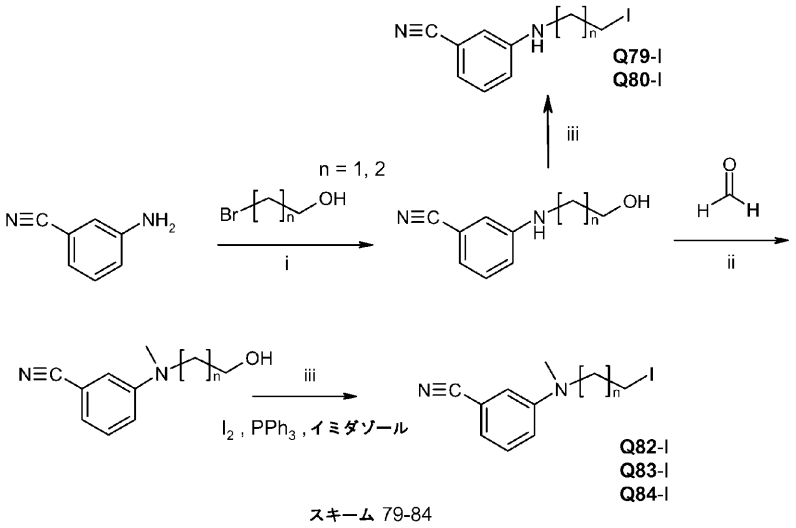
スキーム 68-78, 85-86, 91-93; b, 段階 i:

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (31.4 g, 206.6 ミリモル)と一塩酸ヒドロキシル-アミン(18.7 g, 268.6 ミリモル)を165 mlの蟻酸に入れることで生じさせた混合物を1時間還流させた。その反応混合物を室温に冷却した後、1リットルの氷水を加えた。沈澱物を濾過した後、その残留物を氷水で洗浄した。その固体を更にアセトニトリルを用いた共蒸発で乾燥させることで2-メトキシ-5-シアノ-フェノールが入っている固体を13.84 g (45%)得た。

Q79-84の合成:

【０２０３】

【化４１】



スキーム 79-84

【０２０４】

スキーム 79-84 段階 i:

n =2および3-シアノアニリン:

3-シアノアニリン (2.95 g, 25 ミリモル)とNaI (7.5 g, 50 ミリモル)とDIPEA (4.3 ml, 25 ミリモル)と3-ブロモ-1-プロパノール (2.25 ml, 25 ミリモル)を50 mlのブチロニトリルに入れることで生じさせた混合物を24時間還流させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物にH_2OおよびCH_2Cl_2 を加え、分離を起こさせた後、その有機層を乾燥(Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2) にかけて$CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$92/7.5/0.5を溶離剤として用いることでN-アルキル化生成物 Q80-OHを油として3.45 g (78.4%)得た。

【０２０５】

スキーム 79-84 段階 ii:

段階iで得た前記N-アルキル化生成物(3.3 g, 18.8 ミリモル)と37%のホルムアルデヒド溶液 (14 ml, 188 ミリモル)と$NaCNBH_3$(3.7 g, 56.4 ミリモル)を70 mlのCH_3CNに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれに1.8 mlの氷酢酸を20分かけて滴下した。その反応混合物を室温で2 時間撹拌した。更に1.5 mlの氷酢酸を滴下した後、撹拌を室温で30分間継続した。その反応混合物にEt_2Oを加えた後、そのエーテル画分を1NのNaOHで２回洗浄した。その有機画分を一緒にして乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて$CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$92/7.5/0.5を溶離剤として用いることでN-メチル化アルコール Q83-OHを濃密な油として1.80 g (50.4%)得た。

【０２０６】

スキーム 79-84 段階 iii:

PPh_3(3.1 g, 11.9 ミリモル)とイミダゾール (0.83 g, 11.9 ミリモル)を100 mlのCH_2Cl_2に溶解させた。I_2(3.1 g, 11.9 ミリモル)を加えた後、その結果として得た懸濁液を室

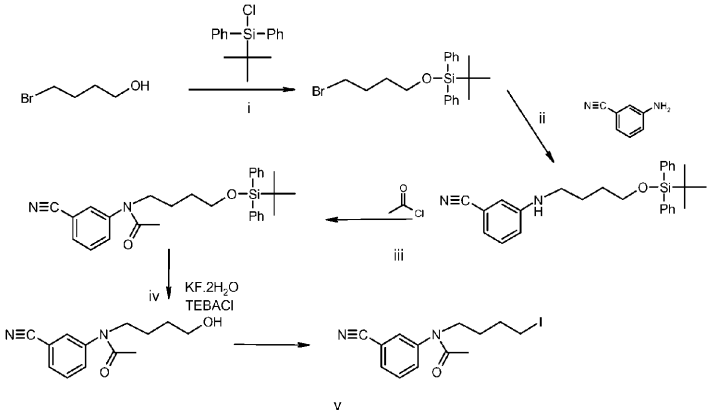
温で20分間撹拌した。アルコール Q83-OH (段階iiで得た)(1.8 g, 9.47 ミリモル)を8 mlのCH_2Cl_2に入れることで生じさせた溶液を滴下した後、その反応混合物を室温で20 時間撹拌した。H_2Oを添加し、分離を起こさせた後、そのCH_2Cl_2画分を乾燥(Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2 を溶離剤として用いることでヨウ化物Q83-I asを濃密な油として2.18 g (76.8%)得た。

【０２０７】

Q81には別の方策も必要であった:

【０２０８】

【化４２】



スキーム 79-84 b

【０２０９】

スキーム 79-84 b 段階 i:

4-ブロモ-1-ブタノール (12 g, 78.4 ミリモル)とイミダゾール (5.86 g, 86.2 ミリモル)を70 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれにｔ－ブチルジフェニルシリルクロライド (20.4 ml, 78.4 ミリモル)を加えた。その反応混合物を室温で72時間撹拌した。DMFを減圧下の蒸発で除去した後、H_2OおよびCH_2Cl_2を加えた。そのCH_2Cl_2画分を乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 1:4を溶離剤として用いることでシリル化アルコールを油として16.6 g (54.2%)得た。

【０２１０】

スキーム 79-84 b 段階 ii:

3-シアノアニリン (4.53 g, 38.36 ミリモル)とシリル化アルコール(段階iで得た)(15 g, 38.36 ミリモル)とDIPEA (6.64 ml, 38.36 ミリモル)とNaI (11.5 g, 76.73 ミリモル)を400 mlのブチロニトリルに入れることで生じさせた混合物を24時間還流させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物にH_2OおよびCH_2Cl_2 を加え、分離を起こさせた後、その有機層を乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2を溶離剤として用いることでアルキル化アニリンを油として7.17 g (43.7%) 得た。

【０２１１】

スキーム 79-84 b 段階 iii:

前記アルキル化アニリン (段階iiで得た)(1 g, 2.34 ミリモル)と塩化アセチル(0.17 ml, 2.34 ミリモル)とDIPEA (0.40 ml, 2.34 ミリモル)を15 mlのCH_2Cl_2に入れることで生じさせた混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/MeOH 98:2を溶離剤として用いることでアシル化アニリンを濃密な油として0.88 g (80%)得た。

【０２１２】

スキーム 79-84 b 段階 iv:

前記アシル化アニリン(段階iiiで得た)(0.88 g, 1.87 ミリモル)と$KF.2H_2O$ (0.26 g, 2

.81 ミリモル)とベンジルトリエチルアンモニウムクロライド (0.37 g, 2.06 ミリモル)を21 mlのCH_3CNに入れることで生じさせた混合物を4時間還流させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物にH_2OおよびCH_2Cl_2 を加え、分離を起こさせた後、その有機層を乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて$CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$92/7.5/0.5 を溶離剤として用いることでアルコールを濃密な油として0.31 g (71.4%)得た。

【０２１３】

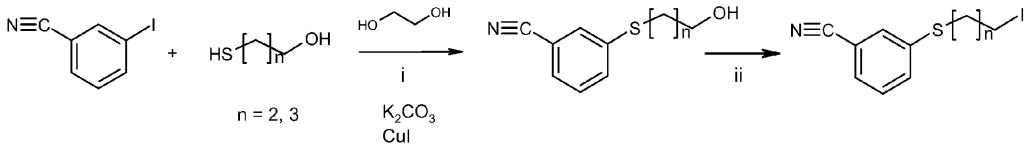
スキーム 79-84 b 段階 v:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。そのヨード誘導体とアミン (スキーム A2, 段階 iを参照)を連成させ、その連成生成物に脱アセチルをTHF中の濃HClを用いて24 時間還流させることで受けさせた。その脱アセチル生成物のアニリン NH部分にメチル化をヨウ化メチルとK_2CO_3をアセトン中で用いることで受けさせた。

Q87-88の合成:

【０２１４】

【化４３】



スキーム 87-88

【０２１５】

スキーム 87-88 段階 i:

出発ヨードベンゼンおよびアルコールは商業的に入手可能であった。

【０２１６】

3-ヨードベンゾニトリル (2.29 g, 10 ミリモル)と4-メルカプト-1-ブタノール (1.03 ml, 10 ミリモル)とエチレングリコール (1.12 ml, 20 ミリモル)とK_2CO_3 (2.78 g, 20 ミリモル)とCuI (95 mg, 0.5 ミリモル)を40 mlの2-プロパノールに入れることで生じさせた混合物を窒素雰囲気下で24時間還流させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物にNH_4OH水溶液およびCH_2Cl_2 を加え、分離を起こさせた後、その有機層を乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて$CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$96:3.75:0.25を溶離剤として用いることでチオアルキル化ベンゼン Q88-OHを油として1.40 g (67.6%)得た。

【０２１７】

スキーム 87-88 段階 ii:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

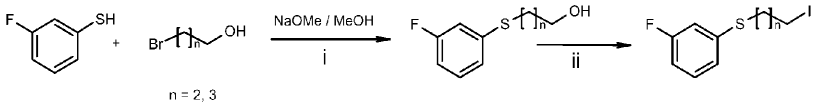
【０２１８】

Q87-OHの調製をQ88-OHと同様に実施した。

Q89-90の合成:

【０２１９】

【化４４】



スキーム 89-90

【０２２０】

出発フェノールおよびアルコールは商業的に入手可能であった。

スキーム 89-90 段階 i:

NaOMe (8.1 g, 150 ミリモル)を100 mlのメタノールに入れることで生じさせた溶液を窒素雰囲気下で撹拌しながらこれに3-フルオロチオフェノール(9.5 ml, 100 ミリモル)を滴下した。その反応混合物を室温で10分間撹拌した。3-ブロモ-1-プロパノール (13.6 ml, 150 ミリモル)を一度に加えた後、その反応混合物を14 時間還流させた。その反応物を冷却し、その混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物にH_2OおよびCH_2Cl_2 を加え、分離を起こさせた後、その有機層を乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/CH_3OH 99/1を溶離剤として用いることでQ89-OHを含有するアルキル化生成物を油として18.5 g (99.5%)得た。

【０２２１】

スキーム 89-90 段階 ii:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

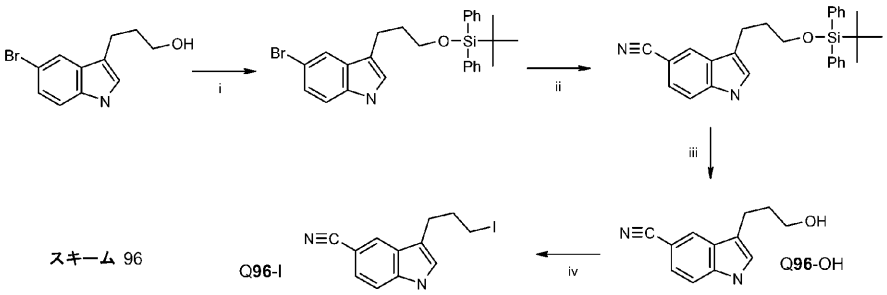
【０２２２】

Q90-OHの調製をQ89-OHと同様に実施した。

Q96の合成:

【０２２３】

【化４５】



スキーム 96

【０２２４】

出発5-ブロモインドールアルコールの調製をCampos, Kevin R.; Woo, Jacqueline C. S.; Lee, Sandra; Tillyer, Richard D., Org.Lett., 6 (2004) 79 - 82に従って実施した。

【０２２５】

スキーム 96 段階 i:

調製をスキーム 79-84 b 段階 iに従って実施した。

【０２２６】

スキーム 96 段階 ii:

前記シリル化アルコール (42.4 g, 86.2 ミリモル)とCuI (1.64 g, 8.6 ミリモル)とパラジウムテトラキス (5 g, 4.31 ミリモル)とシアン化カリウム (11.17 g, 172.4 ミリモル)を110 mlのブチロニトリルに入れることで生じさせた混合物を窒素雰囲気下で6時間還流させた。その反応混合物を室温に冷却した後、ハイフロの詰め物に通して濾過した。そのハイフロの詰め物を750 mlのEtOAcで濯いだ後、その有機層をH_2O (2x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。その有機層に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/石油エーテル 3/1を溶離剤として用いることでシアン化インドールを明黄色の固体として35.6 g (94%)得た。

【０２２７】

スキーム 96 段階 iii:

前記シアン化インドール (35.6 g, 81.1 ミリモル)と105.3 mlの1.0 M TBAF (THF中)の混合物を室温で20時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残留物に750 mlのCH

$_2Cl_2$ を加えた。そのCH_2Cl_2 画分をH_2O (3x)で洗浄した。その有機層から生成物が結晶化し始めた。そのCH_2Cl_2画分を分離した後、氷/EtOH浴の中で30分間撹拌した。その結果として得た懸濁液を吸引濾過することでアルコールをほぼ白色の固体として13.7 g (72%)得た。

【０２２８】

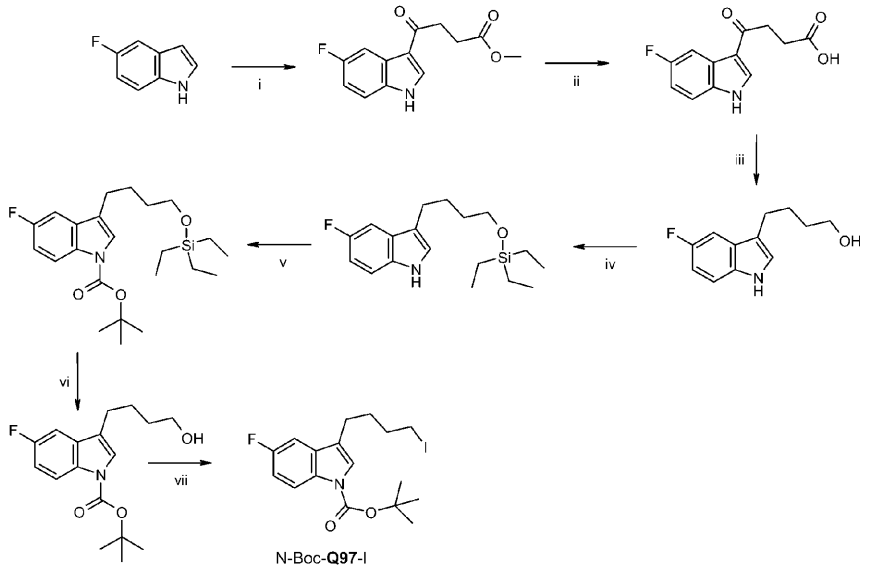
スキーム 96 段階 iv:

調製をスキーム 79-84 段階 iiiに記述した如き手順に従って実施した。.

Q97の合成:

【０２２９】

【化４６】



スキーム 97

【０２３０】

5-フルオロインドールは商業的に入手可能であった。

スキーム 97 段階 i:

5-フルオロインドール (3 g, 22.2 ミリモル)を100 mlのCH_2Cl_2 に入れることで生じさせた溶液を0 ℃に冷却しながらこれにヘキサン中1.0 MのEt_2AlClを33.8 ml加えた。その結果として得た明黄色の溶液を同じ温度で30分間撹拌した後、その0 ℃の溶液に3-カルボメトキシプロピオニルクロライド (4.1 ml, 33.3 ミリモル)を50 mlのCH_2Cl_2に入れて添加した。添加終了後に溶液の色がオレンジ色に変わり、撹拌を同じ温度で更に2.5 時間継続した。その反応混合物を500 mlのHamilton pH 7 緩衝液の中に注ぎ込み(気体発生)、そしてその水層に750 mlの(全体で) CH_2Cl_2 (3x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH_2O (1x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。

【０２３１】

そのCH_2Cl_2 画分を乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてEtOAc/PA 1/1を溶離剤として用いることでアシル化インドールを明るい色の固体として3.82 g (69%)得た。

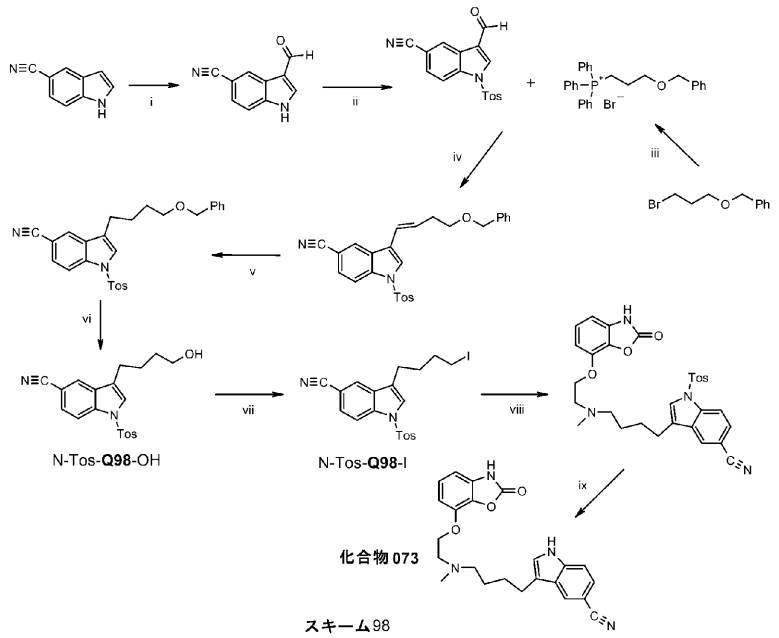
【０２３２】

スキーム 97 段階 ii:

前記アシル化インドール (3.46 g, 13.9 ミリモル)と28 mlの1.0 N NaOHを75 mlのTHF/MeOH 2/1に入れることで生じさせた混合物を室温で2.5時間撹拌した。その混合物を冷却しながら25 mlの1.0 N HClで酸性にした。その結果として得た懸濁液を吸引濾過することで酸をオフホワイトの固体として2.42 g (74%)得た。

【０２３３】
スキーム 97 段階 iii:
調製をスキーム 14 段階 iiに記述した如き手順に従って実施した。
【０２３４】
スキーム 97 段階 iv:
調製をスキーム (18, 51-52, 94-95) 段階 iiに記述した如き手順に従って実施した。加うるに、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2を溶離剤として用いた。
【０２３５】
スキーム 97 段階 v:
前記シリル化アルコール (3.43 g, 10.7 ミリモル)を30 mlのCH_3CN に入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれにBoc_2O (3.50 g, 16 ミリモル)および DMAP (0.13 g, 1.07 ミリモル)を加えた。その黄色の溶液を室温で30分間撹拌した後、イミダゾール (0.98 g, 16 ミリモル)を加えた。撹拌を室温で1.5 時間継続した後、55 mlのCH_2Cl_2 を加えた。そのCH_2Cl_2 画分を0.5%のHCl (3x)で洗浄した後、乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去することでカルバメート化インドールを濃密な黄色液として4.09 g (91%)得た。
【０２３６】
スキーム 97 段階 vi:
前記カルバメート化インドール (4.09 g, 9.7 ミリモル) と1.0 M (THF中)のTBAF (12.6 ml, 12.6 ミリモル)の混合物を室温で4 時間撹拌した。H_2O およびEt_2Oを加えた。そのEt_2O 層を分離した後、その水層にEt_2O (2x)を用いた抽出を受けさせた。そのEt_2O 層を一緒にしてH_2O (2x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。そのEt_2O 画分を乾燥(撥水フィルター)させた後、それに濃縮を減圧下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/MeOH 99:1を溶離剤として用いることで黄色の油を4.04 g (87%)得た。
【０２３７】
スキーム 97 段階 vii:
調製をスキーム 79-84 段階iiiに記述した如き手順に従って実施した。そのヨード誘導体とアミン(スキームA2, 段階 iを参照)を連成させることができる。その連成生成物のBoc保護基を標準的手順、例えば1.0 MのAcCl/MeOHを用いることなどで除去することができる。
【０２３８】
化合物 31.HCl, 72.HClおよび99.HClの製造をこの上に記述した手順と同様にして実施した。
Q98の合成:
【０２３９】

【化４７】



【０２４０】

出発材料は商業的に入手可能であった。

スキーム 98　段階 i:

$POCl_3$を200 mlの無水DMFに15 ℃で滴下した。その結果として得た暗ピンク色溶液を20分間撹拌した後、0-5 ℃に冷却した。この溶液に5-シアノインドール (20 g, 140 ミリモル)を45 mlの無水DMFに入れることで生じさせた溶液を滴下した。撹拌を10分間実施すると非常に濃密な懸濁液が生じた。その反応混合物を室温になるまで温めて4時間撹拌した。次に、その反応混合物を650 mlの飽和Na_2CO_3/氷混合物の中に注ぎ込んだ。その結果として得た懸濁液を30分間撹拌した後、吸引濾過し、乾燥 (オーブンを使用)させることで黄色の固体を29.8 g得た。この固体に80 mlのEtOAcを加えた後、その懸濁液を再び吸引濾過することで ホルミル化インドールを固体として21.79 g (79%)得た。

【０２４１】

スキーム 98　段階 ii:

前記ホルミル化インドール (1.7 g, 10.3 ミリモル)とトシルクロライド (2.99 g, 15.7 ミリモル)とEt_3N (25 ml, 17.99 ミリモル)の混合物を1.5時間還流させた。その結果として得た非常に濃密な懸濁液を室温に冷却した後、35 mlの氷水を加えた。その反応混合物を4 ℃に1 時間放置した後、その懸濁液を吸引濾過した。その固体を更にEtOAcから再結晶化させて精製することでトシル化生成物を1.58 g得た。

【０２４２】

その濾液に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィーにかけてCH_2Cl_2/PA 4:1 a CH_2Cl_2を溶離剤として用いることでトシル化生成物を0.5 g得た。そのサンプルはこの上で単離した固体と同じであり、それを加えることで全体でトシル化生成物を白色固体として2.08 g (64%)得た。

【０２４３】

スキーム 98　段階 iii:

前記臭化物 (40 g, 174 ミリモル)とPPh_3(45.7 g, 174 ミリモル)の混合物を200 mlのトルエンに入れて16時間還流させた。室温になるまで冷却した後、その結果として得たスラリー (濾過不可能であった)を再び還流にまで温め、その混合物を激しく撹拌しながら室温になるまで冷却した。その溶液から非常に堅い白色固体が結晶化してきた。それを粉砕した後、吸引濾過した。その固体をCH_3CN/石油エーテルから再結晶化させることで相当するホスホニウム塩を58.1 g (68%)得た。

【０２４４】

スキーム 98 段階 iv:

前記ホスホニウム塩 (41.77 g, 85 ミリモル)を500 mlの無水THFに入れることで生じさせた懸濁液を-10 ℃で撹拌しながらこれに85 mlの1.0M (THF中)のNaHMDSを45分かけて添加した。添加終了後の反応混合物を同じ温度で1.5 時間撹拌した。その反応混合物を更に-65 ℃にまで冷却した後、トシル化ホルミルインドール (27.5 g, 84.7 ミリモル)を固体添加用漏斗を用いて75 分かけて分割して添加した。添加終了後の反応混合物を室温に温めて22時間撹拌した。その反応混合物に1Lの氷水および500 mlのEt_2Oを加え、分離を起こさせた後、その水層にEt_2O (2x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして500 ml のH_2O (1x)そして400 mlの食塩水 (1x)で洗浄した。そのEt_2O 画分に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2を溶離剤として用いることでアルケンをオフホワイトの固体として16.89 (44%)得た。

【０２４５】

スキーム 98 段階 v:

前記アルケン (11 g, 23 ミリモル)と0.5 gの10% Pd/Cを240 mlのEtOAc/MeOH 1/1に入れることで生じさせた混合物に水添 (1気圧)を室温で4時間受けさせた。その反応混合物をハイフロの詰め物に通して濾過した後、それを200 mlのEtOAc/MeOH 3/1で濯いだ。その濾液に蒸発を減圧下で受けさせることで固体を11.2 g (103%)得た。

【０２４６】

スキーム 98 段階 vi:

前記トシル化インドール (11.2 g, 23 ミリモル)を150 mlのCH_2Cl_2に入れることで生じさせたオレンジ色の透明な溶液を-75 ℃に冷却して、これに100 mlの1.0M BCl_3 (CH_2Cl_2中）を1 時間かけて滴下したが、その滴下中の温度を-60 ℃未満に維持した。撹拌を-75 ℃で2時間継続した。その結果として得たピンク色の懸濁液を室温になるまで温めて20時間撹拌した。その反応混合物を氷浴で冷却しながらこれに550 mlの5% $NaHCO_3$ を注意深く添加したが、その添加中の温度を20 ℃未満に維持し、そしてpHが8にまで上昇した。その水層に300 mlのCH_2Cl_2 (2x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH_2O (1x)そして食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/MeOH 98/2を溶離剤 として用いることで脱ベンジルアルコール を固体として7.39 g (87%)得た。

【０２４７】

スキーム 98 段階 vii:

調製をスキーム 28-29の段階 ivと同様に実施した。

【０２４８】

スキーム 98 段階 viii:

調製をスキームA2の段階 iと同様に実施した。

【０２４９】

スキーム 98 段階 ix:

前記トシル-インドール生成物 (0.94 g, 1.68 ミリモル)と1.0MのTBAF (THF中)の混合物を40 mlのTHFに入れて72時間還流させた。その反応混合物を室温に冷却した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物にEtOAcを加えた後、その有機層をH_2O (2x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。そのEtOAc 画分を乾燥 ($MgSO_4$)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけてCH_2Cl_2/MeOH/$NH_3$96/3.75/0.25 a CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 92/7.5/0.5を溶離剤として用いることで融点が239-242 ℃の脱トシル生成物 73を0.34 g (50%)得た。

【０２５０】

化合物100の製造を同様に実施した。

Q99の合成:

Q99-Brの合成を光延段階iiiでブロモエタノールを用いてスキーム60-61に示した合成と同様に実施した。

【０２５１】

Q100-101の合成:

Q100-IおよびQ101-Iの合成をスキーム 19-26，段階 ii，iiiおよびivに示した合成と同様に実施した。

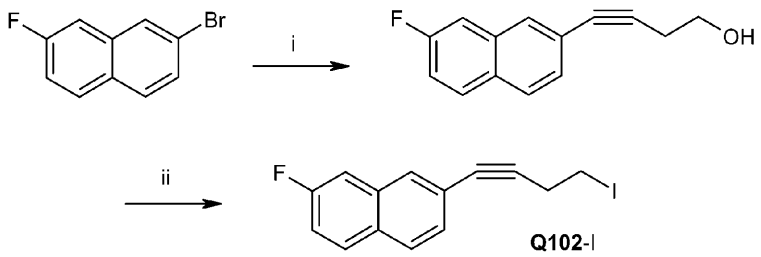
【０２５２】

Q102の合成:

Q102-Iの合成をスキーム 102に示すようにして実施した:

【０２５３】

【化４８】



スキーム 102

【０２５４】

スキーム 102，段階 i:

フルオロブロモナフタレン (0.90 g，4 ミリモル)とトリ-フェニルホスフィン (0.21 g，0.8 ミリモル)とジクロロビス(トリ-フェニルホスフィン)パラジウム (0.28 g，0.4 ミリモル)を15 mlのEt_3Nに入れることで生じさせた懸濁液に窒素を1時間吹き込んだ。3-ブチン-1-オール(0.42 g，0.45 ml，6 ミリモル)を加えた後の混合物をオイルバスで40-50 ℃に加熱した。撹拌をその温度で15分間実施した後、CuI (0.15 g，0.8 ミリモル)を加え、その混合物を70 ℃に加熱して48 時間撹拌した。

【０２５５】

その結果として得た黒色の懸濁液を室温に到達させた後、ジエチルエーテルおよび水を加えた。それらの画分を分離させた後、その水層にジエチルエーテルを用いた抽出を２回受けさせた。その有機抽出液を一緒にして水そして食塩水で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2，溶離剤: DCM)にかけることでQ102-OH，4-(2-フルオロ-ナフタレン-7-イル)-3-ブチン-1-オール(0.30g，1.46 ミリモル)を得た。

【０２５６】

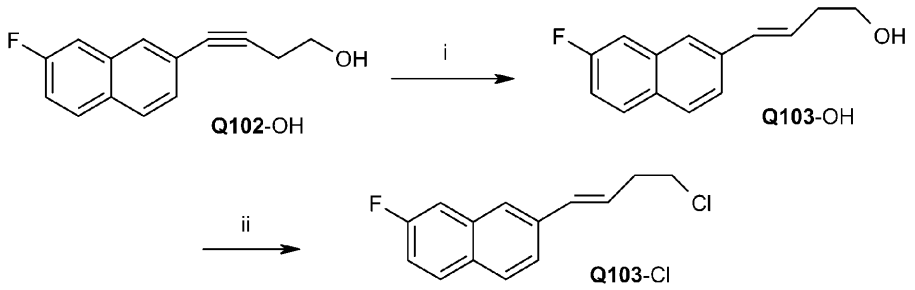
スキーム 102，段階 ii:

段階 iで得たアルコールから相当するヨード-誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに従って実施することでQ102-Iを得た。

Q103の合成:

【０２５７】

【化４９】



スキーム 103

【０２５８】

スキーム 103, 段階 i:

Red-Al (トルエン中3.4 Mの溶液を4.47 ml)を25 mlの無水ジエチルエーテルに入れることで生じさせた溶液を氷浴に入れて窒素下で冷却しながらこれにQ102-OH (1.90 g, 9.5 ミリモル)を40 mlのジエチルエーテル(無水)に入れることで生じさせた溶液を滴下した。滴下終了後、その結果として得た混合物を0 ℃で10分間撹拌した後、室温に到達させて更に2.5時間撹拌した。その反応混合物を再び氷浴で冷却した後、50 mlの3.6 M H_2SO_4を注意深く添加することで反応を消滅させた。その反応混合物にジエチルエーテルを用いた抽出を３回受けさせた。その有機抽出液を一緒にして水そして食塩水で洗浄した後、乾燥（Na_2SO_4）させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM)にかけることでQ103-OH, 4-(2-フルオロ-ナフタレン-7-イル)-3-ブテン-1-オールを1.17 g(5.8 ミリモル)得た。

【０２５９】

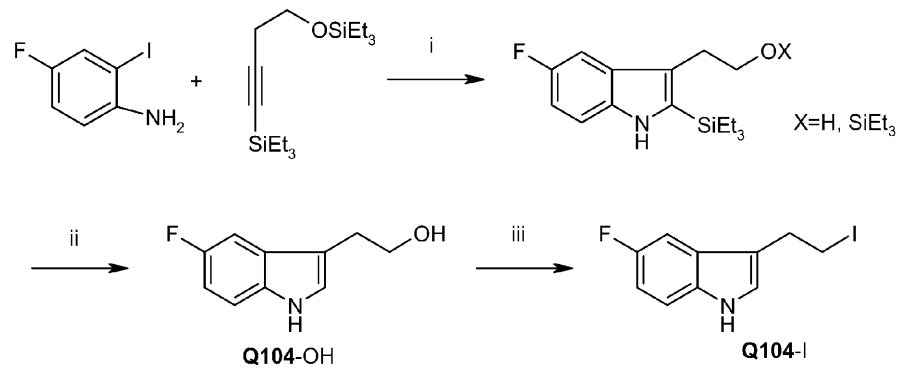
スキーム 103, 段階 ii:

Q103-OH (1.17 g, 5.8 ミリモル)を5 mlのTHFに入れることで生じさせた溶液に5 mlの濃塩酸を加えた。その混合物を室温で4.5 時間撹拌した後、更に2 mlの濃塩酸および2 mlのTHFを加えた。更に30分後にジエチルエーテルおよび水を加えた後、その結果として得た画分を分離させた。その水層にジエチルエーテルを用いた抽出を２回受けさせた。その有機画分を一緒にして水そして食塩水で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させる。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM)にかけることでQ103-Clを1.03 g(4.67 ミリモル)得た。

Q104の合成:

【０２６０】

【化５０】



スキーム 104

【０２６１】

スキーム 104, 段階 i:

2-ヨード-4-フルオロアニリン (2.70 g,11.4 ミリモル)と4-トリエチルシリル-1-(トリ

エチルシリルオキシ)-3-ブチン (3.82 g, 12.5 ミリモル)とLiCl (0.48 g, 11.4 ミリモル)とNa_2CO_3 (2.18 g, 20.5 ミリモル)と$Pd(OAc)_2$ (0.128 g, 0.57 ミリモル)を120 mlのDMFに入れて懸濁させた後、その懸濁液に窒素を45分間吹き込んだ。その混合物をオイルバスで100 ℃に加熱して、撹拌をその温度で16 時間実施した後、室温に到達させ、次に、それに濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をいくらかのジクロロメタンで取り上げた後、セライトの上に置いて濾過した。シリカ使用フラッシュクロマトグラフィー(溶離剤:ジエチルエーテル/石油エーテル 1/3)で未保護およびトリエチルシリルで保護された2-トリエチルシリル-5-フルオロ-トリプトホール（tryptophol）(2.09 g, 6.02 ミリモル)の混合物を得た。

【０２６２】

スキーム 104, 段階 ii:

未保護およびトリエチルシリルで保護された2-トリエチルシリル-5-フルオロ-トリフトール（tryphtol）(2.74 g, 7.83 ミリモル)の混合物とTHF 中1.0 NのTBAF溶液（15.7 ml）を室温で48 時間撹拌した。ジエチルエーテルおよび水を加えた後、それらの画分を分離させた。その水層にジエチルエーテルを用いた抽出を２回受けさせた。その有機抽出液を一緒にして水そして食塩水で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2, 溶離剤: DCM/MeOH 97/3)にかけることでQ104-OH,5-フルオロ-トリプトホール(1.14g, 6.36 ミリモル)を得た。

【０２６３】

スキーム 104, 段階 iii:

アルコールQ104-OHから相当するヨード-誘導体を生じさせる変換をスキーム 79-84 段階 iiiに示した合成に従って実施することでQ104-Iを得た。

【０２６４】

この上に記述した合成で得た特定の化合物は本発明をより詳細に更に例示することを意図したものであり、従って、決して本発明の範囲を限定するものでないと考えている。本明細書および本明細書に開示した発明の実施を考慮することで本発明の他の態様が本分野の技術者に明らかになるであろう。従って、本明細書および実施例は単に例示として見なされるべきであり、本発明の真の範囲および精神を本請求項に示すことを意図する。

省略形

AcCl 塩化アセチル
ADDP 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン
CDI カルボニルジイミダゾール
Dba Huang 他., J. Am.Chem.Soc., 125(2003)6653を参照
DCE ジクロロエタン
DCM ジクロロメタン
DIAD ジイソプロピルジアゾジカルボキシレート
DIPE ジイソプロピルエーテル
DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

	CH_2Cl_2(ml)	MeOH(ml)	NH_4OH(ml)
DMA 0.125	980	18.75	1.25
DMA 0.187	970	28.13	1.87
DMA 0.25	960	37.5	2.5
DMA 0.50	920	75.0	5.0
DMA 0.75	880	112.5	7.5
DMA 1.00	840	150.0	10.0

DMAP 4-ジメチルアミノピリジン
DME ジメトキシエタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド
EtOH エタノール
MeOH メタノール
MTBE メチル(t)-ブチルエーテル
NMP N-メチルピロリドン
PA 石油エーテル
TBAB 臭化テトラブチルアンモニウム
TBAC 塩化テトラブチルアンモニウム
TBAF フッ化テトラブチルアンモニウム
THF テトラヒドロフラン
XPHOS Huang 他., J. Am.Chem.Soc., 125(2003)6653を参照

【０２６５】

［実施例］

:動物試験で用いる化合物16の配合

経口(p.o.)投与:所望量(0.5-5 mg)の固体状化合物16をガラス管に入れて、これにガラスビードを数個加えた後、渦巻き撹拌を２分間実施することで前記固体を粉砕した。水中1%のメチルセルロース溶液を1 mlおよびPoloxamer 188 (Lutrol F68)を2% (体積/体積)添加した後、渦巻き撹拌を10分間実施することで前記化合物を懸濁させた。NaOH 水溶液(0.1N)を数滴用いてpHを7に調整した。その懸濁液の中に残存する粒子を超音波浴で更に懸濁させた。

腹腔内(i.p.) 投与:所望量(0.5-15 mg)の固体状化合物 16をガラス管に入れて、これにガラスビードを数個加えた後、渦巻き撹拌を２分間実施することで前記固体を粉砕した。水にメチルセルロースを１％とマンニトールを５％入れることで生じさせた溶液を1 ml加えた後、渦巻き撹拌を10分間実施することで前記化合物を懸濁させた。最終的にpHを7に調整した。

【０２６６】

［実施例］

:薬理学的試験の結果

表 2. 本発明の化合物が示すインビトロ親和性および機能的活性

この上に示したプロトコルに従って得たドーパミン-D_2 およびセロトニン再摂取受容体親和性データを以下の表に示す。クローン化ヒトドーパミン $D_{2,L}$受容体の所のインビトロ機能的活性を放射能標識付きcAMPの蓄積で測定した(効力: pEC_{50}, 固有活性 ε)

【０２６７】

【表６】

	ドーパミン-D_2	5-HT 再摂取	ドーパミン-D_2
	結合	結合	cAMP 蓄積
番号	pK_i	pK_i	ε （固有活性）
11	7.9	7.4	0.57
13	8.2	8.2	0.81
14	8.7	8.4	0.88
16	8.4	7.4	0.39
33	8.0	8.4	0.20
44	7.8	8.1	0.16
94	7.0	8.4	0.41
106	7.6	＞ 9.0	0.23

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056505

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/423 C07D263/58 C07D413/12 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/14330 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V; VAN HES, ROELOF; VAN DER HEIJDEN, JOHANNES) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application page 4, line 10 - page 5, line 10 pages 13-15 claims 1,7	1-10
Y	WO 2004/052886 A (MERCK PATENT GMBH; HOELZEMANN, GUENTER; CRASSIER, HELENE; BOETTCHER, H) 24 June 2004 (2004-06-24) claims 1,6,8-10,15	1-10
Y	WO 99/51575 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 14 October 1999 (1999-10-14) page 43, lines 1-4; claims 1,23	1-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 April 2006	11/04/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seymour, L

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056505

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/43382 A (H. LUNDBECK A/S; MOLTZEN, EJNER, KNUD; KROG-JENSEN, CHRISTIAN; BJOERNH) 27 July 2000 (2000-07-27) claims 1-3,12,13	1-10
A	US 5 464 834 A (PEGLION ET AL) 7 November 1995 (1995-11-07) claims 1,9,10	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/056505

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0114330 A	01-03-2001	AT 299142 T	15-07-2005
		AU 772189 B2	08-04-2004
		AU 7411800 A	19-03-2001
		BR 0013498 A	14-05-2002
		CA 2379021 A1	01-03-2001
		CN 1390214 A	08-01-2003
		CZ 20020619 A3	14-08-2002
		DE 60021194 D1	11-08-2005
		DE 60021194 T2	22-12-2005
		ES 2244469 T3	16-12-2005
		HK 1051199 A1	10-12-2004
		HU 0203194 A2	28-01-2003
		JP 2003507454 T	25-02-2003
		MX PA02001919 A	21-07-2003
		NO 20020810 A	19-02-2002
		NZ 517900 A	29-08-2003
		PL 364821 A1	13-12-2004
		PT 1212320 T	30-11-2005
		SK 2492002 A3	10-09-2002
		TR 200200460 T2	21-06-2002
WO 2004052886 A	24-06-2004	AU 2003288077 A1	30-06-2004
		BR 0317126 A	25-10-2005
		CA 2509225 A1	24-06-2004
		CN 1723209 A	18-01-2006
WO 9951575 A	14-10-1999	AU 3386199 A	25-10-1999
		CA 2327359 A1	14-10-1999
		CN 1304403 A	18-07-2001
		EP 1070050 A1	24-01-2001
		JP 2002510675 T	09-04-2002
WO 0043382 A	27-07-2000	AT 263763 T	15-04-2004
		AU 767377 B2	06-11-2003
		AU 2278100 A	07-08-2000
		BG 105781 A	31-05-2002
		BR 0009007 A	27-11-2001
		CA 2361059 A1	27-07-2000
		CN 1344265 A	10-04-2002
		CZ 20012657 A3	13-02-2002
		DE 60009663 D1	13-05-2004
		DE 60009663 T2	14-04-2005
		EP 1149087 A1	31-10-2001
		HU 0105065 A2	29-07-2002
		JP 2002535322 T	22-10-2002
		MX PA01007226 A	24-04-2002
		NO 20013538 A	17-09-2001
		NZ 512732 A	31-10-2003
		PL 349909 A1	07-10-2002
		SK 10302001 A3	07-01-2002
		TR 200102089 T2	22-07-2002
		US 2002035113 A1	21-03-2002
		ZA 200105548 A	05-07-2002
US 5464834 A	07-11-1995	AT 185345 T	15-10-1999
		AU 658512 B2	13-04-1995
		AU 4017893 A	16-12-1993
		CA 2098252 A1	13-12-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/056505

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5464834 A		DE 69326637 D1	11-11-1999
		DE 69326637 T2	18-05-2000
		DK 574313 T3	03-04-2000
		EP 0574313 A1	15-12-1993
		ES 2139638 T3	16-02-2000
		FR 2692264 A1	17-12-1993
		GR 3031492 T3	31-01-2000
		JP 2634370 B2	23-07-1997
		JP 6179670 A	28-06-1994
		NZ 247854 A	27-09-1994
		ZA 9304143 A	17-01-1994

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ 25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ 25/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00 １１１	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フエーンストラ，ローロフ・ダブリユー
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 ストイト，アクセル
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 テルプストラ，ヤン－ウイレム
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 プラス－ラベス，マリア・エル
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 マクリーリー，アンドリユー・シー
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 バン・ブリート，ベルナルド・ジエイ
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 ヘセリンク，マイケ・ビー
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 クルゼ，コルネリス・ジー
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内
(72)発明者 バン・シヤレンブルク，グスターフ・ジエイ・エム
オランダ・エヌエル－１３８１シーピー ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６・アイピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー・ブイ内

Ｆターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD02 AE03 CA18 CC02 CD06
4C063 AA01 BB07 CC52 CC76 CC94 DD06 DD22 DD26 DD52 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 GA02 GA04 GA07 GA09 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZC02

【要約の続き】
の薬理学的に受け入れられる塩、水和物および溶媒和物である。