

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6619756号  
(P6619756)

(45) 発行日 令和1年12月11日(2019.12.11)

(24) 登録日 令和1年11月22日(2019.11.22)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 209/10 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/10 C S P
<b>C O 7 D 209/30 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/30
<b>C O 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04
<b>C O 7 D 209/32 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/32
<b>C O 7 D 209/18 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/18

請求項の数 34 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-574080 (P2016-574080)	(73) 特許権者	515136856
(86) (22) 出願日	平成27年6月19日 (2015. 6. 19)		メリアル インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2017-518352 (P2017-518352A)		アメリカ合衆国 ジョージア州 3009
(43) 公表日	平成29年7月6日 (2017. 7. 6)		6 ダルース サテライトブルーバード
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/036580		3239
(87) 国際公開番号	W02015/196014	(74) 代理人	100094569
(87) 国際公開日	平成27年12月23日 (2015. 12. 23)		弁理士 田中 伸一郎
審査請求日	平成30年5月21日 (2018. 5. 21)	(74) 代理人	100109070
(31) 優先権主張番号	62/014, 245		弁理士 須田 洋之
(32) 優先日	平成26年6月19日 (2014. 6. 19)	(74) 代理人	100119013
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 山崎 一夫
前置審査		(74) 代理人	100123777
			弁理士 市川 さつき
		(74) 代理人	100111796
			弁理士 服部 博信

最終頁に続く

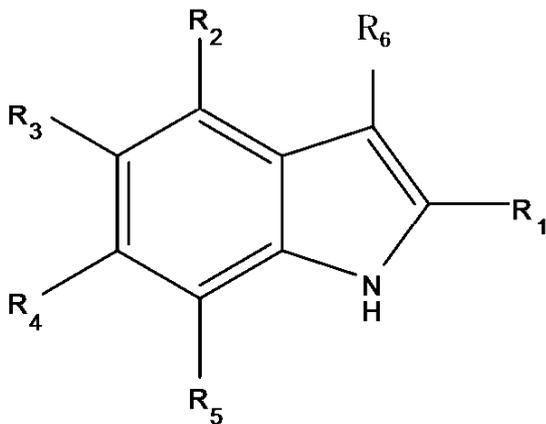
(54) 【発明の名称】 インドール誘導体を含む殺寄生虫性組成物、寄生虫駆除方法及びこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式：

【化1】



(I)

(式中、

R<sub>1</sub>は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(置換されておらず、又は1個以上のハロゲンで置換されている)であり、

R<sub>2</sub>はHであり、

R<sub>3</sub>はフェニル、-O-フェニル、ヘテロアリール、又は-O-ヘテロアリール(前記フェニル、-O-フェニル、ヘテロアリール、又は-O-ヘテロアリールにおけるフェニル環又はヘテロアリールの環が、置換されていなくてもよく、又は、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-ハロアルキル及びシアノの1個以上で置換されていてよい)であり、

R<sub>4</sub>はH又はハロゲンであり、

R<sub>5</sub>はHであり、かつ

R<sub>6</sub>はHである(ただし、R<sub>1</sub>が置換されていないC<sub>1</sub>-アルキルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>3</sub>がヘテロアリールであり、かつR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>がHである場合；及び、R<sub>1</sub>が置換されていないC<sub>1</sub>-アルキルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>3</sub>がC<sub>1</sub>-ハロアルキルで置換された-O-ヘテロアリールであり、かつR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>がHである場合を除く。)。)

の化合物、又は、これらの医薬上許される塩。

【請求項2】

R<sub>1</sub>がフッ素で置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R<sub>3</sub>がハロゲンで一置換又は二置換された-O-フェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R<sub>3</sub>がハロゲンで二置換又は三置換されたフェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R<sub>3</sub>におけるハロゲンが塩素、臭素又はフッ素である、請求項3記載の化合物。

【請求項6】

R<sub>3</sub>におけるハロゲンが塩素、臭素又はフッ素である、請求項4記載の化合物。

【請求項7】

R<sub>4</sub>が塩素である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

駆虫有効量の請求項1記載の化合物を含むことを特徴とするぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項9】

式(1)の化合物が付加的な活性薬剤と組み合わせられる、請求項8記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項10】

活性薬剤がアベルメクチン及びミルベマイシン、並びにこれらの5-オキソ誘導体及び5-オキシム誘導体から選ばれる少なくとも1種の化合物である、請求項9記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項11】

活性薬剤がアバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチン、及び、セラメクチンからなる群から選ばれる、請求項10記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項12】

式(1)の化合物がベラパミルと組み合わせられる、請求項9記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項13】

必要とする非ヒト動物への駆虫有効量の請求項1記載の化合物の投与を含むことを特徴とする、非ヒト動物におけるぜん虫外寄生の治療方法。

【請求項14】

ぜん虫類が吸虫類である、請求項13記載の方法。

【請求項15】

ぜん虫類が肝蛭である、請求項14記載の方法。

【請求項16】

下記の式：

10

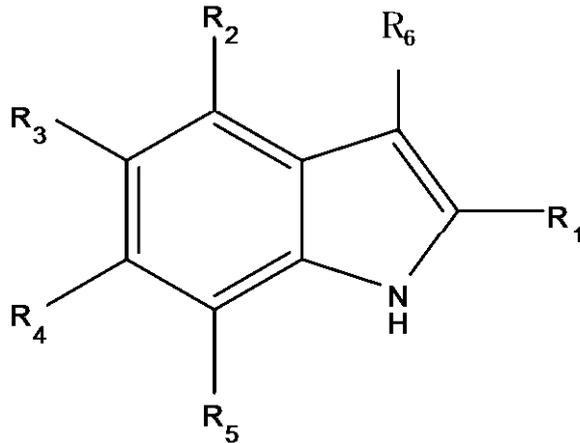
20

30

40

50

## 【化2】



10

(I)

(式中、

R<sub>1</sub>はCF<sub>3</sub>であり、R<sub>2</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はフェニル又はヘテロアリールであり、そのフェニル又はヘテロアリールは置換されておらず、又は1個以上のハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-ハロアルキル又はシアノで置換されており、

20

R<sub>4</sub>はH又はハロゲンであり、R<sub>5</sub>はHであり、かつR<sub>6</sub>はHである。)

の化合物、又は、これらの医薬上許される塩。

## 【請求項17】

ヘテロアリールがピリジンである、請求項16記載の化合物。

## 【請求項18】

駆虫有効量の請求項16記載の化合物を含むことを特徴とするぜん虫外寄生を治療するための組成物。

## 【請求項19】

式(I)の化合物が付加的な活性薬剤と組み合わせられる、請求項18記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

30

## 【請求項20】

活性薬剤がアベルメクチン及びミルベマイシン、並びにこれらの5-オキソ誘導体及び5-オキシム誘導体から選ばれる少なくとも1種の化合物である、請求項19記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

## 【請求項21】

活性薬剤がアバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチン、及び、セラメクチンからなる群から選ばれる、請求項20記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

40

## 【請求項22】

式(I)の化合物がベラパミルと組み合わせられる、請求項19記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

## 【請求項23】

必要とする非ヒト動物への駆虫有効量の請求項16記載の化合物の投与を含むことを特徴とする、非ヒト動物におけるぜん虫外寄生の治療方法。

## 【請求項24】

ぜん虫類が吸虫類である、請求項23記載の方法。

## 【請求項25】

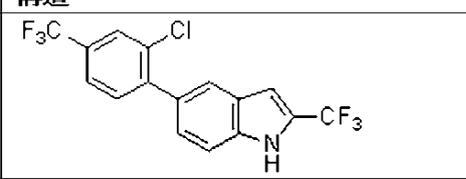
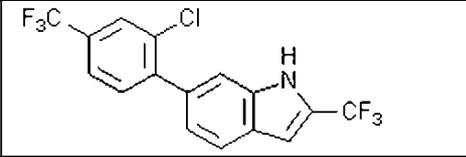
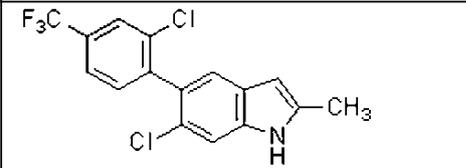
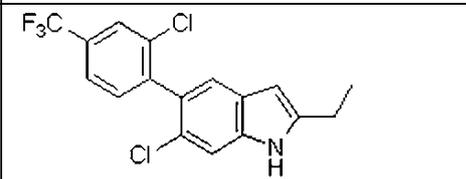
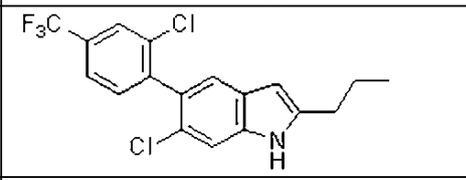
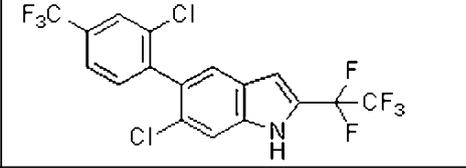
ぜん虫類が肝蛭である、請求項24記載の方法。

50

## 【請求項 2 6】

以下の表から選択される化合物：

表

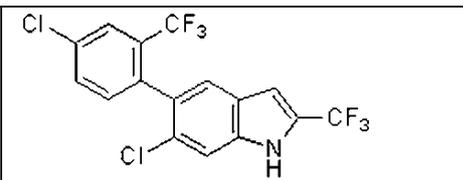
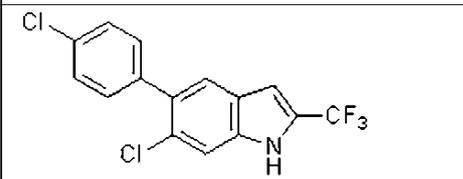
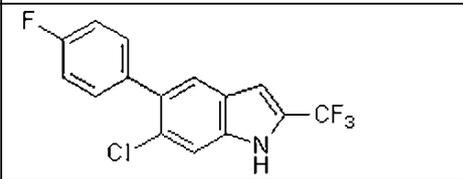
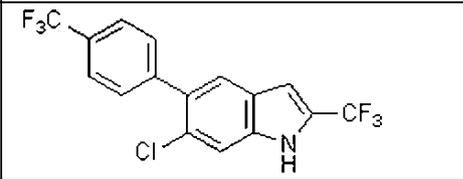
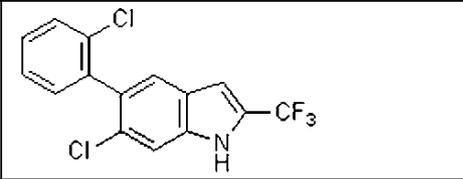
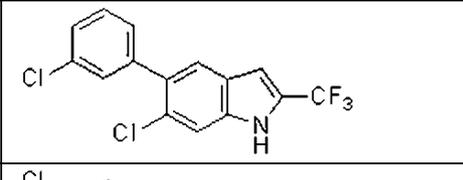
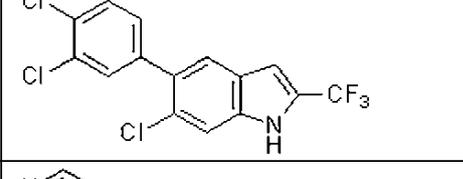
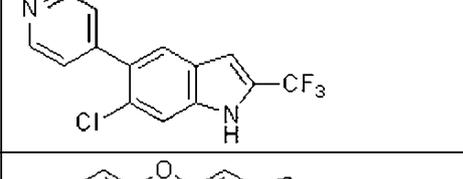
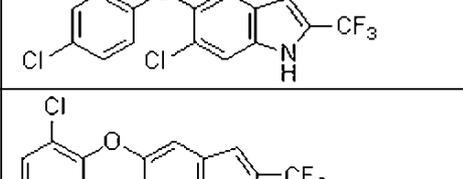
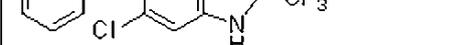
化合物 No.	構造
332	
334	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

10

20

30

40

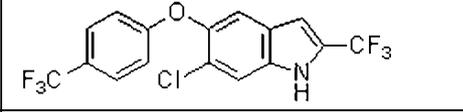
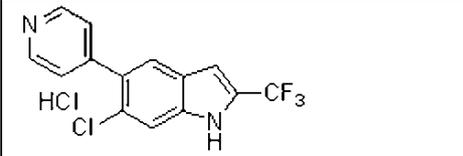
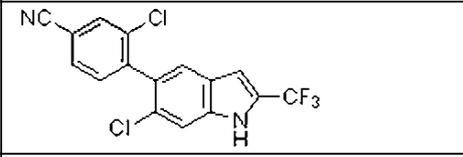
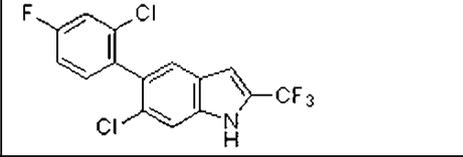
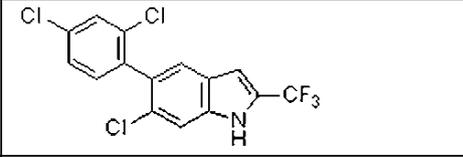
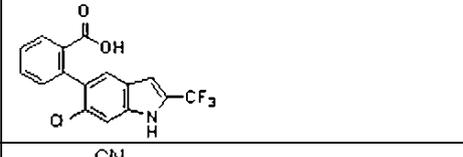
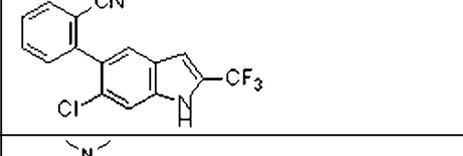
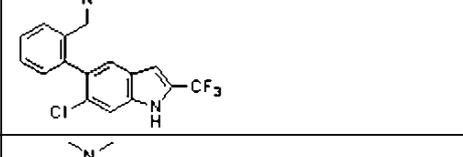
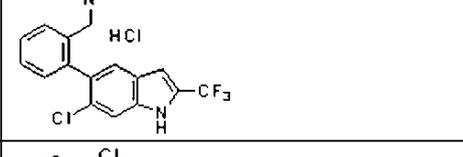
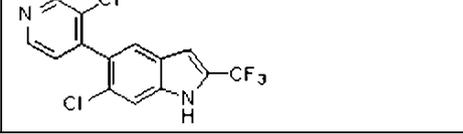
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	

10

20

30

40

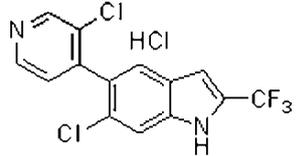
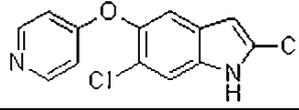
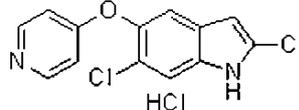
352	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
360-0A	
361	

10

20

30

40

361-0A	
362	
362-0A	

10

又は、これらの医薬上許される塩。

【請求項 27】

駆虫有効量の請求項 26 記載の化合物を含むことを特徴とするぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項 28】

請求項 26 記載の化合物が付加的な活性薬剤と組み合わせられる、請求項 27 記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項 29】

活性薬剤がアベルメクチン及びミルベマイシン、並びにこれらの5-オキソ誘導体及び5-オキシム誘導体から選ばれる少なくとも1種の化合物である、請求項 28 記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

20

【請求項 30】

活性薬剤がアバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチン、及び、セラメクチンからなる群から選ばれる、請求項 29 記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

【請求項 31】

請求項 26 記載の化合物がベラパミルと組み合わせられる、請求項 28 記載のぜん虫外寄生を治療するための組成物。

30

【請求項 32】

必要とする非ヒト動物への駆虫有効量の請求項 26 記載の化合物の投与を含むことを特徴とする、非ヒト動物におけるぜん虫外寄生の治療方法。

【請求項 33】

ぜん虫類が吸虫類である、請求項 32 記載の方法。

【請求項 34】

ぜん虫類が肝蛭である、請求項 33 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

参照による組み入れ

この出願は2014年6月19日に出願され、参照により本明細書にそのまま組み入れられる米国仮特許出願第62/014,245号の優先権を主張する。

本発明は殺寄生虫性インドール誘導体及び哺乳類で肝吸虫類を抑制するためのインドール誘導体活性薬剤を含む経口、局所又は注射可能な獣医薬組成物を提供する。肝吸虫類に対するこれらの化合物及び組成物の使用並びに哺乳類の寄生虫感染症及び外寄生を治療するための方法が本明細書に提供される。

【背景技術】

【0002】

哺乳類（ヒトを含む）の如き動物は寄生虫感染症及び外寄生をしばしば受け易い。これ

50

らの寄生虫は外部寄生虫、例えば、昆虫、並びに内部寄生虫、例えば、フィラリア及びその他の虫であってもよい。生産動物、例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ及びヤギは、一種以上の吸虫類で感染され得る。肝蛭（即ち、肝吸虫又は*F.hepatica*）がここで特に関心事である。

肝吸虫類が特別な問題である。何とならば、それらが動物又はヒトの健康に悪影響し、家畜集団で重大な経済的損失を与え得るからである。肝蛭は世界中で少なくとも2億5000万匹のヒツジ及び3億5000万匹のウシへのリスクを有すると推定される。更に、ヒツジ及びウシ以外の家畜が中間の宿主として利用し得る。肝吸虫類は肝臓不治宣言、二次感染症、低下されたミルク及び肉の生産、流産及び受胎能問題を生じ得る。

肝吸虫類についての幾つかの型の抑制手段が過去1世紀にわたって導入されていた。最初に、ハロゲン化炭化水素（例えば、 $\text{CCl}_4$ ；四塩化炭素）が1920年代に反芻動物について導入された。ハロゲン化炭化水素は限られた成功を有し、主としてそれらの不利な作用及び可変効力のために最早使用されていない。2番目に、ハロゲン化フェノールが1950年代後半に投与され（例えば、ヘキサクロロフェン及びピチオノールスルホキシド）、続いて同様のハロゲン化サリチルアニリド（例えば、オキシクロザニド、プロモキサニド）が投与された。4番目に、ベンゾイミダゾールカルバメート（例えば、アルベンダゾール、ルキサベンダゾール）が吸虫類及び成熟肝蛭に対して広い駆虫性スペクトルを有することがわかった。別のベンゾイミダゾール-塩素化メチルチオベンゾイミダゾール誘導体トリクラベンダゾール-が肝蛭に対して高い成功率を有する。5番目に、1960年代に導入されたビスアニリノ化合物は毒性副作用のために寛容し得なかった。最後に、ベンゼンスルホンアミド（例えば、クロルスロン）が1970年代に研究された。このクラスの広範に変性された例が成熟及び未熟の両方の肝蛭について高い効力を示す。駆虫薬のこれらの六つのクラスのうち、ベンゾイミダゾールクラスがおそらくその高い効力のために最も広く使用されるものである。

#### 【0003】

実際に、トリクラベンダゾールは成熟及び未成熟の肝吸虫類に対する現在の選りすぐりの薬物である。しかしながら、寄生虫耐性の論文が増えていることは驚くことではない。例えば、Mottierらは、耐性肝蛭 (*Sligo*)の集団が変化された内向きフラックス/外向きフラックスメカニズムを使用してアルベンダゾールではなくトリクラベンダゾール及びトリクラベンダゾールスルホキシドの量を選択的に減少し得ることを報告している。Mottierら著, *J.Parasitol.*, 92(6), 2006, 1355-1360頁を参照のこと。McConvilleらは、幼虫のトリクラベンダゾール耐性肝蛭がチューブリン非依存性メカニズムにより化合物アルファ（即ち、5-クロロ-2-メチルチオ-6-(1-ナフチルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール）に若干影響を受け易いことを報告している。McConvilleら著, *Parasitol.Res.*, (2007) 100: 365-377を参照のこと。更に、Keiserらは、高濃度だが、トリクラベンダゾール耐性肝蛭におけるアルテメサー及びOZ78の試験を報告している。トリクラベンダゾール耐性の短い総説につき、Brennanら著, *Experimental and Molecular Pathology*, 82, (2007) 104-109頁を参照のこと。

#### 【0004】

しかしながら、インドールを吸虫類についての治療として開示している文献は殆どない。デルカンテルはスピロインソールとして知られているクラスにあり、ヒツジ吸虫類（例えば、胃腸及び呼吸器の寄生虫）に対する一層大きい効力のために大環状ラクトンと対にされているが、データが吸虫類に対するデルカンテルの有効性について現在入手し得ない。

その他のインドール化合物が肝蛭についての効果を示した。インドールアミン、例えば、セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）はインドール構造をまた有するその他の化合物（例えば、プロモリセルギン酸ジエチルアミド及びヨヒムピン; Mansour, Brit 著. *J.Parmacol.* (1957), 12, 406.)により拮抗される吸虫のリズミカルな活動についての刺激効果を有する。

WO 2007/051619は殺有害生物薬としてのアリアルインドールを開示している。その ' 61

10

20

30

40

50

9 出願はそれが開示するアリアルインドール誘導体が吸虫類、例えば、肝蛭に対して有効であるかと考察しているが、イヌダニ、ネコノミ、及び或る種の胃腸吸虫類のみに対する証拠を提供している。

WO 2012/125662はCCR2（即ち、ケモカイン受容体型2）アンタゴニストとして有益なインドール誘導体を開示している。その‘662出願はその開示の化合物が吸虫類に対して有効であり得ると更に考察しているが、このような証拠を提出していない。

同様に、WO 2012/059232はカルバゾール誘導体及びカルボリン誘導体、並びにこれらの調製及び治療適用を開示している。これらの化合物は報告によれば増殖性疾患及び寄生虫疾患に対して有効である。著者らは開示された幾つかの化合物が増殖性疾患に対する可能な適用のためにチューブリン重合を阻害するという証拠を提示しているが、吸虫類に対する活性についての証拠が提示されていない。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

トリクラベンダゾールへの耐性及び有効な代替物の欠如が低い副作用を示し、かつ食物源として動物を汚染しない代案についての当業界における緊急の要望を生じる。最適の組成物は更に有効であり、活性の迅速な開始を有し、活性の長い期間を有し、かつ動物レシピエント及びそれらのヒトオーナーに安全であるべきである。

参照による組み入れ

上記出願、及び本明細書に引用され、又はそれらの手続追進中に引用された全ての書類（“出願引用書類”）及び出願引用書類中に引用又は参照された全ての書類、並びに本明細書に引用又は参照された全ての書類（“本明細書に引用された書類”）、及び本明細書に引用された書類に引用又は参照された全ての書類は、本明細書又は本明細書に参照により組み入れられたあらゆる書類中に挙げられたあらゆる製品についてのあらゆる製造業者の指示、記載、製品仕様、及び製品シートと一緒に、参照により本明細書に組み入れられ、また本発明の実施に使用されてもよい。

20

この出願におけるあらゆる書類の引用又は同定はこのような書類が本発明の先行技術として利用し得るという許可ではない。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は駆虫有効量の本明細書に記載された式(1)のインドール化合物を含むぜん虫外寄生を治療するための化合物及び組成物並びにヒトを含む哺乳類の寄生虫を抑制するためのそれらの使用に関する。本発明によれば、これらの化合物が予期しない効力及び開始の速度を示すことが発見された。

30

本発明は家畜及び伴侶動物、例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ及びウシを含む、動物（野生又は家畜化）により遭遇される肝吸虫類をこれらの宿主から駆除する目的で、このような動物の寄生吸虫感染症及び外寄生の治療又は予防のための駆虫有効量の式(1)のインドール化合物を含む経口、局所又は注射可能なインドール組成物の使用又は獣医上の使用を含む。組成物はまたヒトに適しているかもしれない。

【0007】

40

本発明はまた必要とする動物への駆虫有効量の式(1)の一種以上の化合物の投与を含むぜん虫外寄生の治療方法を提供する。驚くことに、本明細書に記載された本発明の組成物及び製剤は当業界で知られている組成物と較べて肝蛭に対する優れた効力を示すことがわかった。

本発明はあらゆる既に知られている生成物、生成物の製造方法、又は生成物の使用方法を含むことを意図しようとしておらず、その結果、本件出願人はその権利を保有し、これによってあらゆる既に知られている生成物、その生成物の製造方法又はその生成物の使用方法の放棄を開示する。本発明は本発明の範囲内にUSPTO (35 U.S.C. § 112、第一パラグラフ)又はEPO (EPCの83条)の記述された説明及び実施可能要件を満足しないあらゆる生成物、生成物の製造方法又は生成物の使用方法を含むことを意図しておらず、その結果、

50

本件出願人はその権利を保有し、これによってあらゆる既に記載された生成物、その生成物の製造方法又はその生成物の使用方法の放棄を開示することが更に注目される。本発明及びその実施態様が以下の詳細な説明により開示される。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】Aは、肝蛭運動性に関する種々のトリクラベンダゾール濃度の効果を示す。Bは、肝蛭運動性に関する種々のトリクラベンダゾールスルホキシド濃度の効果を示す。Dは、肝蛭運動性に関する化合物332の種々の濃度の効果を示す。Eは、肝蛭運動性に関する化合物336の種々の濃度の効果を示す。Fは、肝蛭運動性に関する化合物351の種々の濃度の効果を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0009】

この開示及び特許請求の範囲において、“含む (comprises)”、“含むこと”、“含むこと (containing)”及び“有すること”等の如き用語は米国特許法でそれらに帰属される意味を有することができ、“含む (includes)”、“含むこと”等を意味することができ、“実質的に・・からなること”又は“実質的に・・からなる”は同様に米国特許法で帰属される意味を有し、その用語はオープンエンドであり、言及されるものの基本的又は新規な特徴が言及されるものより多くの存在により変化されず、かつ従来技術の実施態様を排除する限り、言及されるものより多くの存在を許す。

この開示並びに特許請求の範囲及び/又はパラグラフにおいて、本発明の化合物は全ての立体異性体及び結晶性形態（これらは水和形態、多形形態及び15質量%までの結晶構造を有する無定形形態を含む）を含むことが意図されていることがまた注目される。

20

[定義]

本明細書に使用される用語は特に明記されない限り当業界におけるそれらの通例の意味を有するであろう。式(1)の変数の定義に挙げられる有機部分は、ハロゲンという用語のように、個々の群の員の個々の列挙についての集約的用語である。接頭辞 $C_n-C_m$ はそれぞれの場合に基中の炭素原子の可能な数を示す。

“動物”という用語は全ての哺乳類を含み、そしてまた全ての脊椎動物を含むために本明細書に使用される。動物として、ネコ、イヌ、ウシ、雌ウシ、シカ、ヤギ、ウマ、ラマ、ブタ、ヒツジ及びヤクが挙げられるが、これらに限定されない。また、それは胚段階及び胎児段階を含む、発育のあらゆる段階の個々の動物を含む。或る実施態様において、動物がヒト動物であってもよい。

30

“アルキル”という用語は1~20個の原子を有するものを含む、飽和直鎖、分枝、環状、一級、二級又は三級炭化水素を表す。或る実施態様において、アルキル基が $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_1-C_{10}$ アルキル基、 $C_1-C_8$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキル基又は $C_1-C_4$ アルキル基を含むであろう。 $C_1-C_{10}$ アルキルの例として、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル及びデシル並びにそれらの異性体が挙げられるが、これらに限定されない。 $C_1-C_4$ -アルキルは、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル又は1,1-ジメチルエチルを意味する。

40

【0010】

環状アルキル基又は“シクロアルキル”（これらはアルキルにより含まれる）は単環又は多縮合環を有する3~10個の炭素原子を含むものを含む。或る実施態様において、シク

50

ロアルキル基として、 $C_4-C_7$  又は  $C_3-C_4$  環状アルキル基が挙げられる。シクロアルキル基の非限定例として、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

本明細書に記載されるアルキル基は置換されていなくてもよく、又はアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ、アミド、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、アジド、チオール、イミノ、スルホン酸、スルフェート、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモイル、エステル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハライド、酸無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホネート、又は当業者  
10  
に知られているような、例えば、Greeneら著“有機合成における保護基” John Wiley and Sons, 第3編、1999(参考として本明細書に含まれる)に教示されているような、本発明の化合物(保護されていなくてもよく、又は必要により保護されていてもよい)の生物学的活性を阻害しないあらゆるその他の可能な官能基からなる群から選ばれた1個以上の部分で置換されていてもよい。

“アルキル”という用語を含む用語、例えば、“アルキルシクロアルキル”、“シクロアルキルアルキル”、“アルキルアミノ”、又は“ジアルキルアミノ”はその他の官能基に結合された先に定義されたアルキル基を含むと理解されるであろう。この場合、その基は当業者により理解されるように、リストされた最後の基により化合物に結合される。

#### 【0011】

“アルケニル”という用語は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する炭素直鎖及び炭素分枝鎖の両方を表す。或る実施態様において、アルケニル基が $C_2-C_{20}$ アルケニル基を含んでもよい。その他の実施態様において、アルケニルが $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$  又は  $C_2-C_4$  アルケニル基を含む。アルケニルの一実施態様において、二重結合の数が1-3であり、アルケニルの別の実施態様において、二重結合の数が1又は2である。炭素-炭素二重結合及び炭素数のその他の範囲がまた分子のアルケニル部分の位置に応じて意図されている。“ $C_2-C_{10}$ -アルケニル”基はその鎖中に1個より多い二重結合を含んでもよい。例として、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-3-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-3-ブテニル、1,3-ジメチル-1-ブテニル、1,3-ジメチル-2-ブテニル、1,3-ジメチル-3-ブテニル、2,2-ジメチル-3-ブテニル、2,3-ジメチル-1-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-3-ブテニル、3,3-ジメチル-1-ブテニル、3,3-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-メチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル及び1-エチル-2-メチル-2-プロペニルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0012】

“アルキニル”は少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する炭素直鎖及び炭素分枝

10

20

30

40

50

鎖の両方を表す。アルキニルの一実施態様において、三重結合の数が1-3 であり、アルキニルの別の実施態様において、三重結合の数が1 又は2 である。或る実施態様において、アルキニル基が $C_2-C_{20}$ アルキニル基を含んでもよい。その他の実施態様において、アルキニルが $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$  又は $C_2-C_4$  アルキニル基を含んでもよい。炭素-炭素三重結合及び炭素数のその他の範囲がまた分子のアルキニル部分の位置に応じて意図されている。例えば、本明細書に使用される " $C_2-C_{10}$ -アルキニル" という用語は2 ~ 10 個の炭素原子を有し、かつ少なくとも一つの三重結合を含む直鎖又は分枝不飽和炭化水素基、例えば、エチニル、プロプ(prop)-1-イン-1-イル、プロプ-2-イン-1-イル、n-ブト(but)-1-イン-1-イル、n-ブト-1-イン-3-イル、n-ブト-1-イン-4-イル、n-ブト-2-イン-1-イル、n-ペント(pent)-1-イン-1-イル、n-ペント-1-イン-3-イル、n-ペント-1-イン-4-イル、n-ペント-1-イン-5-イル、n-ペント-2-イン-1-イル、n-ペント-2-イン-4-イル、n-ペント-2-イン-5-イル、3-メチルブト-1-イン-3-イル、3-メチルブト-1-イン-4-イル、n-ヘキサ(hex)-1-イン-1-イル、n-ヘキサ-1-イン-3-イル、n-ヘキサ-1-イン-4-イル、n-ヘキサ-1-イン-5-イル、n-ヘキサ-1-イン-6-イル、n-ヘキサ-2-イン-1-イル、n-ヘキサ-2-イン-4-イル、n-ヘキサ-2-イン-5-イル、n-ヘキサ-2-イン-6-イル、n-ヘキサ-3-イン-1-イル、n-ヘキサ-3-イン-2-イル、3-メチルペント-1-イン-1-イル、3-メチルペント-1-イン-3-イル、3-メチルペント-1-イン-4-イル、3-メチルペント-1-イン-5-イル、4-メチルペント-1-イン-1-イル、4-メチルペント-2-イン-4-イル又は4-メチルペント-2-イン-5-イル等

10

#### 【 0 0 1 3 】

20

“ハロアルキル” という用語は1 個以上のハロゲン原子により置換されている、本明細書に定義された、アルキル基を表す。例えば、 $C_1-C_4$ -ハロアルキルとして、クロロメチル、プロモメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、1-クロロエチル、1-プロモエチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-2-フルオロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジクロロ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

“ハロアルケニル” という用語は1 個以上のハロゲン原子により置換されている、本明細書に定義された、アルケニル基を表す。

30

“ハロアルキニル” という用語は1 個以上のハロゲン原子により置換されている、本明細書に定義された、アルキニル基を表す。

“アルコキシ” はアルキル-0- を表し、この場合、アルキルは先に定義されたとおりである。同様に、“アルケニルオキシ”、“アルキニルオキシ”、“ハロアルコキシ”、“ハロアルケニルオキシ”、“ハロアルキニルオキシ”、“シクロアルコキシ”、“シクロアルケニルオキシ”、“ハロシクロアルコキシ”及び“ハロシクロアルケニルオキシ” という用語は基アルケニル-0-、アルキニル-0-、ハロアルキル-0-、ハロアルケニル-0-、ハロアルキニル-0-、シクロアルキル-0-、シクロアルケニル-0-、ハロシクロアルキル-0-、及びハロシクロアルケニル-0- をそれぞれ表し、この場合、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロシクロアルキル、及びハロシクロアルケニルは先に定義されたとおりである。 $C_1-C_6$ -アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、 $C_2H_5-CH_2O-$ 、 $(CH_3)_2CHO-$ 、n-ブトキシ、 $C_2H_5-CH(CH_3)O-$ 、 $(CH_3)_2CH-CH_2O-$ 、 $(CH_3)_3CO-$ 、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチル-プロポキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、4-メチルペントキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1,1,2-トリメチルプロポキシ、1,2,2-トリメチルプロポキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、1-エチル-2-メチルプロポキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

## 【 0 0 1 4 】

“アルキルチオ”という用語はアルキル-S-を表し、この場合、アルキルは先に定義されたとおりである。同様に、“ハロアルキルチオ”、“シクロアルキルチオ”等という用語はハロアルキル-S-及びシクロアルキル-S-を表し、この場合、ハロアルキル及びシクロアルキルは先に定義されたとおりである。

“アルキルスルフィニル”という用語はアルキル-S(0)-を表し、この場合、アルキルは先に定義されたとおりである。同様に、“ハロアルキルスルフィニル”はハロアルキル-S(0)-を表し、この場合、ハロアルキルは先に定義されたとおりである。

“アルキルスルホニル”という用語はアルキル-S(0)<sub>2</sub>-を表し、この場合、アルキルは先に定義されたとおりである。同様に、“ハロアルキルスルホニル”という用語はハロアルキル-S(0)<sub>2</sub>-を表し、この場合、ハロアルキルは先に定義されたとおりである。

アルキルアミノ及びジアルキルアミノという用語はアルキル-NH-及び(アルキル)<sub>2</sub>N-を表し、この場合、アルキルは先に定義されたとおりである。同様に、“ハロアルキルアミノ”という用語はハロアルキル-NH-を表し、この場合、ハロアルキルは先に定義されたとおりである。

“アルキルカルボニル”、“アルコキシカルボニル”、“アルキルアミノカルボニル”及び“ジアルキルアミノカルボニル”という用語はアルキル-C(0)-、アルコキシ-C(0)-、アルキルアミノ-C(0)-及びジアルキルアミノ-C(0)-を表し、この場合、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノは先に定義されたとおりである。同様に、“ハロアルキルカルボニル”、“ハロアルコキシカルボニル”、“ハロアルキルアミノカルボニル”及び“ジハロアルキルアミノカルボニル”という用語は基ハロアルキル-C(0)-、ハロアルコキシ-C(0)-、ハロアルキルアミノ-C(0)-及びジハロアルキルアミノ-C(0)-を表し、この場合、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルアミノ及びジハロアルキルアミノは先に定義されたとおりである。

## 【 0 0 1 5 】

“アリール”は単環又は多縮合環を有する6個から14個までの炭素原子の1価の芳香族炭素環基を表す。或る実施態様において、アリール基がC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基を含む。アリール基として、フェニル、ピフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フェニルシクロプロピル及びインダニルが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は置換されていなくてもよく、又はハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルケニルオキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、シクロアルキルチオ、ハロシクロアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルケニルスルフィニル、ハロアルキニルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、ハロアルケニルスルホニル、ハロアルキニルスルホニル、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、ジ(アルケニル)-アミノ、ジ(アルキニル)アミノ、又はトリアルキルシリルから選ばれた1個以上の部分により置換されていてもよい。アリール基はエーテル結合によりその他の部分に結合されてもよい。

## 【 0 0 1 6 】

“アラルキル”という用語はジラジカルアルキレンブリッジ、(-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>により親化合物に結合されているアリール基を表し、この場合、nは1-12であり、また“アリール”は先に定義されたとおりである。

“ヘテロアリール”は環内に1個以上の酸素ヘテロ原子、窒素ヘテロ原子、及び硫黄ヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、又は1~3個のヘテロ原子を有する、1個から15個までの炭素原子、例えば、1個から10個までの炭素原子の1価の芳香族基を表す

10

20

30

40

50

。窒素及び硫黄ヘテロ原子は必要により酸化されていてもよい。このようなヘテロアリアル基は単環（例えば、ピリジル又はフリル）又は多縮合環を有することができ、但し、結合の位置がヘテロアリアル環原子によることを条件とする。ヘテロアリアルとして、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フラニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、及びベンゾチオフェニルが挙げられる。ヘテロアリアル環は置換されていなくてもよく、又は先にアリアル基について記載された1個以上の部分により置換されていてもよい。ヘテロアリアル基はエーテル結合によりその他の部分に結合されてもよい。

10

“複素環”又は“ヘテロシクロ”は完全飽和又は不飽和、環式基、例えば、3～8員単環もしくは4～7員単環；7～11員二環；又は10～15員三環環系を表し、これらは環中に1個以上の酸素ヘテロ原子、硫黄ヘテロ原子又は窒素ヘテロ原子、例えば、1～4個又は1～3個のヘテロ原子を有する。窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子は必要により酸化されていてもよく、また窒素ヘテロ原子は必要により四級化されていてもよい。複素環基は環又は環系のいずれかのヘテロ原子又は炭素原子の位置で結合されてもよく、置換されていなくてもよく、又は先にアリアル基について記載された1個以上の部分により置換されていてもよい。

#### 【0017】

例示の単環式複素環基として、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン及びテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、トリアゾリル、トリアジニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

例示の二環式複素環基として、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シノリニル、キノキサリニル、イミダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル（例えば、フロ [2,3-c]ピリジニル、フロ [3,2-b]ピリジニル又はフロ [2,3-b]ピリジニル）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル）、テトラヒドロキノリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

例示の三環式複素環基として、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

ハロゲン原子は原子フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。“ハロ”の表示（例えば、用語ハロアルキルに示されるような）は単置換からペルハロ置換までの置換の全ての程度（例えば、クロロメチル（ $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ）、ジクロロメチル（ $-\text{CHCl}_2$ ）、トリクロロメチル（ $-\text{CCl}_3$ ）としてメチルで示されるような）を表す。

40

#### 【0018】

[立体異性体及び多形形態]

本発明の組成物内の或る化合物が光学活性形態及びラセミ形態として存在し、単離し得ることは当業者により認められるであろう。硫黄原子を含む、一つ以上のキラル中心を有する化合物は、単一鏡像体もしくはジアステレオマーとして、又は鏡像体及び/又はジアステレオマーの混合物として存在し得る。例えば、スルホキシド化合物は光学活性であることがあり、単一鏡像体又はラセミ混合物として存在し得ることが当業界で公知である。

50

加えて、本発明の組成物内の化合物は一つ以上のキラル中心を含むことがあり、これが理論数の光学活性異性体をもたらす。本発明の組成物内の化合物が“n”個のキラル中心を含む場合、化合物が $2^n$ 個までの光学異性体を含み得る。本発明はそれぞれの化合物の特別な鏡像体又はジアステレオマーだけでなく、本明細書に記載された有益な性質を有する本発明の化合物の異なる鏡像体及び/又はジアステレオマーの混合物を含む。光学活性形態は、例えば、選択的結晶化技術によるラセミ形態からの分割、光学活性前駆体からの合成、キラル合成、キラル静止相を使用するクロマトグラフィー分離又は酵素分割により調製し得る。

本発明の組成物内の化合物はまた異なる固体形態、例えば、異なる結晶性形態又は無定形固体の形態で存在し得る。本発明は本発明の化合物の異なる結晶性形態だけでなく、無定形形態を含む。

10

加えて、本発明の組成物内の化合物は水和物又は溶媒和物として存在することがあり、この場合、或る化学量論量の水又は溶媒が結晶性形態の分子と会合される。本発明の組成物は活性薬剤の水和物及び溶媒和物を含んでもよい。

【0019】

[塩]

本明細書に提供された本発明の化合物の酸塩又は塩基塩（適用可能な場合）がまた本発明の範囲内で意図されている。

“酸”という用語は全ての医薬上許される無機又は有機の酸を意図している。無機酸として、鉱酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、臭化水素酸及び塩酸、硫酸、リン酸及び硝酸が挙げられる。有機酸として、全ての医薬上許される脂肪族、脂環式及び芳香族のカルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸及び脂肪酸が挙げられる。酸の一実施態様において、酸が直鎖又は分枝、飽和又は不飽和 $C_1$ - $C_{20}$ 脂肪族カルボン酸（これらは必要によりハロゲン又はヒドロキシ基により置換されていてもよい）、又は $C_6$ - $C_{12}$ 芳香族カルボン酸である。このような酸の例は炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、吉草酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、例えば、グリコール酸及び乳酸、クロロ酢酸、安息香酸、メタンスルホン酸、及びサリチル酸である。ジカルボン酸の例として、シュウ酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、及びマレイン酸が挙げられる。トリカルボン酸の例はクエン酸である。脂肪酸として、4~24個の炭素原子を有する全ての医薬上許される飽和又は不飽和、脂肪族又は芳香族カルボン酸が挙げられる。例として、酪酸、イソ酪酸、sec-酪酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、及びフェニルステアリン酸が挙げられる。その他の酸として、グルコン酸、グリコヘプトン酸及びラクトビオン酸が挙げられる。

20

30

【0020】

“塩基”という用語はアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩を含む、全ての医薬上許される無機又は有機の塩基を意図している。このような塩基で生成される塩として、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩を含むが、これらに限定されない、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩が挙げられる。有機塩基で生成される塩として、普通の炭化水素アミン塩及び複素環アミン塩が挙げられ、これらとして、例えば、アンモニウム塩( $NH_4^+$ )、アルキルアンモニウム塩及びジアルキルアンモニウム塩、並びに環状アミンの塩、例えば、モルホリン塩及びピペリジン塩が挙げられる。

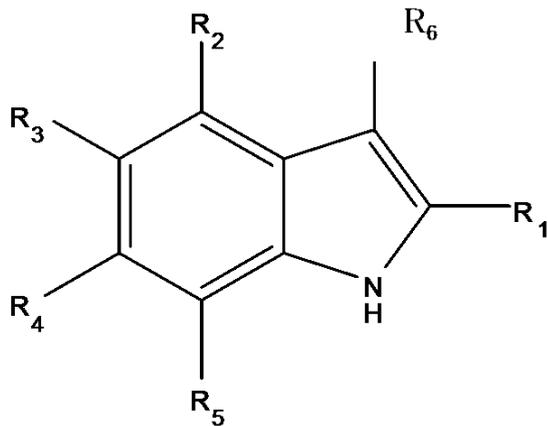
40

“誘導体”という用語は別の物質又は化合物から得られ、又はこれらに密接に関連する化合物を意図している。誘導体は一つ以上の工程で同様の構造の別の化学化合物から生成し得る化学化合物を意図している。

一実施態様において、本発明は下記の式(1)の新規な経口、局所又は注射可能な獣医薬化合物を提供する。

【0021】

## 【化1】



10

(I)

## 【0022】

式中、

$R_1$ は $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_5)$ -アルケニル、 $(C_2-C_5)$ -アルキニル、又は $SF_5$ であり、それぞれ独立に置換されておらず、又は1個以上のハロゲンで置換されており、 $R_2$ はH、ハロゲン、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_1-C_6)$ -ハロアルキル、又は $SF_5$ であり、 $R_3$ はハロゲン、 $SF_5$ 、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_5)$ -アルケニル、もしくは $(C_2-C_5)$ -アルキニル、 $(C_1-C_6)$ -アルコキシ、先に定義されたアリアル、先に定義されたヘテロアリアル、先に定義された複素環、アリアルエーテル、ヘテロアリアルエーテル、アリアルチオエーテル、ヘテロアリアルチオエーテル、スルホニルアリアル、スルホキシアリアル、チオアリアル、又は $(C_3-C_6)$ -シクロアルキルであり、この場合、最後の9つの置換基は置換されていなくてもよく、又は1個以上のハロゲン、 $(C_1-C_3)$ -ハロアルキル、 $(C_1-C_3)$ -ハロアルコキシ、カルボキシル、もしくは $SF_5$ で置換されていてもよく、 $R_4$ はH、ハロゲン、 $SF_5$ 、 $(C_1-C_6)$ -アルキル又は $(C_1-C_6)$ -ハロアルキルであり、 $R_5$ はH、ハロゲン、 $SF_5$ 、 $(C_1-C_6)$ -アルキル又は $(C_1-C_6)$ -ハロアルキルであり、かつ $R_6$ はH、ハロゲン、 $SF_5$ 、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_5)$ -アルケニル、又は $(C_2-C_5)$ -アルキニルであり、この場合、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_5)$ -アルケニル、又は $(C_2-C_5)$ -アルキニルのそれぞれは独立に置換されておらず、又は1個以上のハロゲンで置換されている。

20

30

別の実施態様において、式(1)の化合物が $R_1$ をフッ素で置換された $(C_1-C_4)$ -アルキル又は $SF_5$ と特定する。更に別の実施態様において、式(1)の化合物が $R_2$ を塩素と特定する。

別の実施態様において、式(1)の化合物が $R_3$ をモノハロ又はジハロ置換フェニルエーテルと特定する。別の実施態様において、式(1)の化合物が $R_3$ をジハロ又はトリハロ置換フェニルと特定する。更に別の実施態様において、式(1)の化合物が $R_3$ を塩素、臭素又はフッ素と特定する。

## 【0023】

別の実施態様において、式(1)の化合物が $R_4$ を塩素と特定する。別の実施態様において、式(1)の化合物が $R_5$ を水素と特定する。

40

別の実施態様において、式(1)の化合物が5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドールである。別の実施態様において、式(1)の化合物が6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドールである。別の実施態様において、式(1)の化合物が6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドールである。別の実施態様において、式(1)の化合物が6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドールである。別の実施態様において、式(1)の化合物が6-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドールである。

別の局面において、本発明は駆虫有効量の先に定義された式(1)の化合物及び医薬上許される担体を含むぜん虫外寄生を治療するための組成物である。

50

別の実施態様において、式 (I) を含む組成物が大環状ラクトンと組み合わせられる。一実施態様において、大環状ラクトンがアベルメクチンである。別の実施態様において、大環状ラクトンがイベルメクチンである。

更に別の実施態様において、式 (I) を含む組成物がベラパミルと組み合わせられる。ベラパミル及び大環状ラクトン、例えば、アベルメクチンは式 (I) の化合物と組み合わせて相乗効果を与えてトリクラベンダゾール耐性肝吸虫類を死滅し得る。その相乗効果はベラパミル又はアベルメクチンによるP-糖タンパク質薬物輸送体の阻害のために生じると考えられる。

別の局面において、本発明は必要とする動物への駆虫有効量の先に定義された化合物の投与を含むぜん虫外寄生の治療方法である。ぜん虫は、例えば、吸虫類であり、特別には肝蛭であつてもよい。

10

【0024】

[実験操作及び結果]

式 (I) の代表的な化合物を以下のように肝蛭に対して *in vitro* 試験した。成虫肝蛭を地方の屠殺場 (バーゼル、スイス) から得られた感染されたウシ肝臓から集めた。虫を0.9% (w/v) NaCl で素早く洗浄し、6又は12ウェルプレート (コスター) に入れた。それぞれのウェル中の培地は37 °C の RPMI 1640 (ギブコ) を含み、これに抗生物質 (50 µg/ml のストレプトマイシン及び50 IU/ml のペニシリン; ギブコ) 及び80 µg/ml のヘミン溶液を補充した。ヘミン溶液を以下のように調製した: ヘミン 5mg を NaOH の0.1M の水溶液1 ml に溶解し、PBS (pH = 7.4) 3.95 ml 及び1M HCl 0.05 ml を添加してそのpHを7.1-7.4 に調節した (Keiser and Morson, 2008)。培養物を5% CO<sub>2</sub> の雰囲気中で37 °C に保った。*in vitro* の試験化合物の時間的効果を監視するために、3匹の吸虫を50又は100 µg/ml のそれぞれの試験化合物の存在下で72時間インキュベートした。24時間、48時間、及び72時間後に、切開顕微鏡を使用して虫を調べた。成虫につき、3 (正常な運動) から0 (死亡; 顕微鏡を使用して2分間にわたって観察された運動なし) までの範囲の生存度スケールを使用した。50 µg/ml の濃度で活性を示した試験化合物を更に一層低い濃度 (20 µg/ml、10 µg/ml、5 µg/ml、2.5 µg/ml、1.25 µg/ml 及び0.625 µg/ml) で評価した。

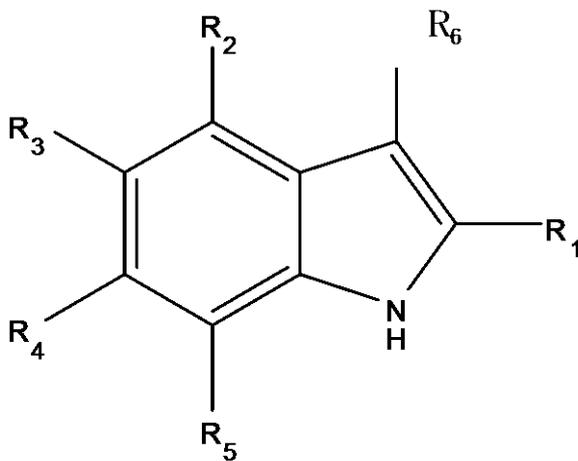
20

表1は本発明の式 (I) の代表的化合物及び肝蛭に対するそれらの *in vitro* 有効濃度をリストする。全ての化合物を上記されたように肝蛭の成虫段階について *in vitro* 試験した。それぞれのデータ点は濃度当たり少なくとも3匹の虫を有する少なくとも2回の独立の実験を表す。

30

【0025】

【化2】

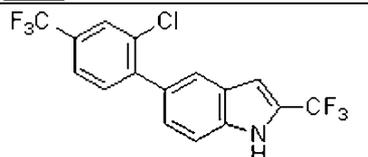
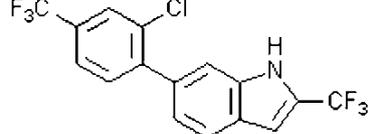
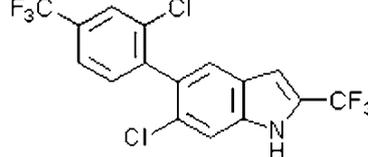
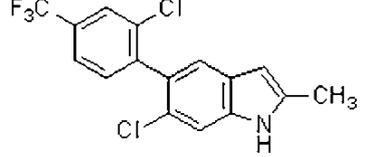
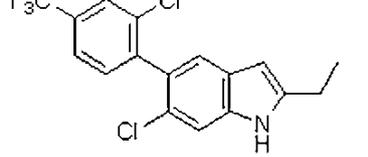
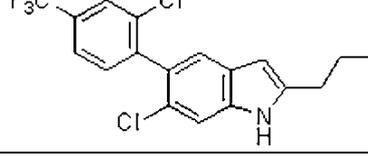


40

【0026】

表1

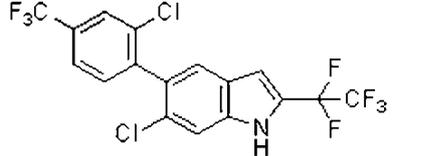
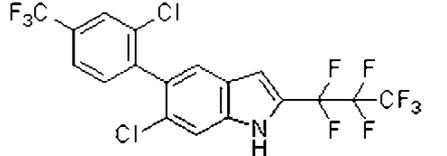
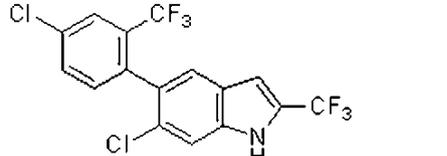
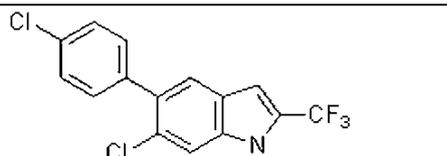
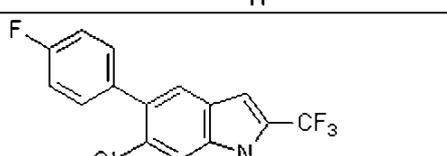
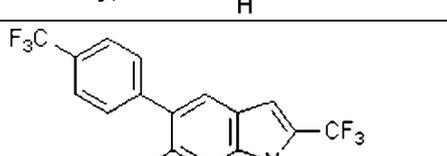
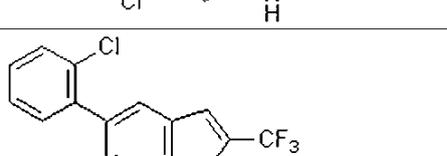
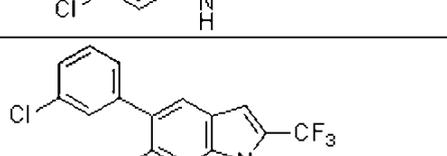
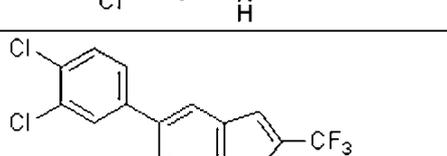
【表 1】

化合物 No.	構造	in vitro有効濃度; $\mu\text{g/mL}$
332		<10
334		<10
336		<10
337		<10
338		<10
339		<10

10

20

30

340		<10
341		>10
342		<10
343		<10
344		<10
345		<10
346		<10
347		≤10
348		<10

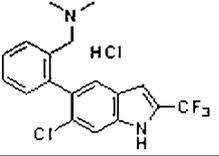
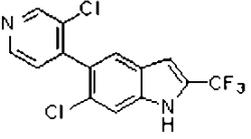
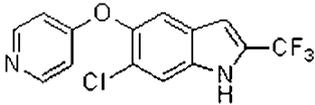
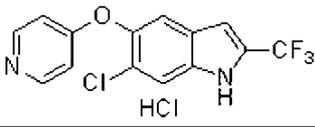
10

20

30

40

349		$\leq 10$	
350		$\leq 10$	
351		$< 10$	10
352		$> 10$	
354		$> 2.5$	
355		$\geq 2.5$	20
356		$< 10$	
357		$< 10$	30
358		$> 2.5$	
359		$> 2.5$	
360		$> 2.5$	40

360-0A		>2.5
361		<10
361-0A		<10
362		>2.5
362-0A		>2.5

10

20

## 【 0 0 2 7 】

更なる試験は吸虫運動性アッセイを使用した。化合物332、336及び351をぜん動運動中の虫の長さの変化の速度 ( $\mu\text{m}/\text{分}$ ) の測定に基づく、デジタル画像をベースとする運動性アッセイで肝蛭の新たに脱のうされた幼虫 (NEJ) に対する活性につきスクリーニングした。新たに切除された虫を、未治療対照及びビヒクル対照、並びに釣り合う濃度のトリクラベンダゾール/トリクロベンダゾールスルホキシド (即ち、TCBZ/TCBZ-SO) と並んで、直ちにRPMI中の薬物の溶液 (最終濃度 $10\mu\text{M}$  -  $1\text{nM}$ ) に18時間の期間にわたって入れた。それぞれの治療グループは15-20匹のNEJからなった。化合物332 (図1D)、336 (図1E) 及び351 (図1F) はTCBZ (図1A) 又はTCBZ-SO (図1B); 両方とも $10\mu\text{M}$ のみで有効) よりも運動性の一層強力な阻害を示した。化合物332及び351は $1\mu\text{M}$ で運動性を完全に無効にし、一方、化合物336は $100\text{nM}$ で運動性に有意に影響した。図1を参照のこと。それぞれのデータ点は5分間の記録期間中の個々の虫における平均長さ変化 ( $\mu\text{m}/\text{分}$ ) を表す。水平線はデータ組平均を表す。\*\*\*\*,  $p < 0.0001$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.05$

30

## 【 0 0 2 8 】

付加的な獣医薬/医薬活性成分が経口、局所又は注射可能な使用のために本発明の組成物とともに使用されてもよい。或る実施態様において、付加的な活性薬剤が殺ダニ剤、駆虫剤、殺寄生虫薬及び殺虫剤を含んでもよいが、これらに限定されない。殺寄生虫剤は殺外部寄生虫剤及び殺内部寄生虫剤の両方を含み得る。

本発明の組成物中に含まれてもよい獣医薬物質は当業界で公知であり (例えば、Plumb ' Veterinary Drug Handbook, 第5編, Donald C. Plumb 編集, Blackwell Publishing, (2005) 又は The Merck Veterinary Manual, 第9編 (2005年1月) を参照のこと)、アカルボース、アセプロマジンマレエート、アセトアミノフェン、アセトアゾラミド、アセトアゾラミドナトリウム、酢酸、アセトヒドロキサム酸、アセチルシステイン、アシトレチン、アサイクロバー、アルベンダゾール、アルブテロールスルフェート、アルフェンタニル、アロプリノール、アルプラゾラム、アルトレノゲスト、アマンタジン、アミカシスルフェート、アミノカプロン酸、アミノペントアミド硫酸水素塩、アミノフィリン/テオフィリン、アミオダロン、アミトリプチリン、アムロジピンベシレート、塩化アンモニウム、モリブデン酸アンモニウム、アモキシシリン、クラブラネートカリウム、アンホテリシンBデスオキシコレート、アンホテリシンB脂質ベース、アンピシリン、アムプロリウム、制酸薬 (経口)、アンチベニン、アポモルヒオン、アプラマイシスルフェート、アス

40

50

コルビン酸、アスパラギナーゼ、アスピリン、アテノロール、アチパメゾール、アトラクリウムベシレート、アトロピンスルフェート、オーノフィン、オーロチオグルコース、アザペロン、アザチオプリン、アジスロマイシン、バクロフェン、バルビツエート、ベナゼプリル、ベタメタゾン、ベタネコールクロリド、ピサコジル、ビスマスサブサリチレート、ブレオマイシンスルフェート、ボルデノンウンデシレネート、臭化物、プロモクリプチンメシレート、プデノシド、プブレノルフィン、プスピロン、プスルファン、ブトルファンールタートレート、カベルゴリン、カルシトニンサーモン、

【 0 0 2 9 】

カルシトロール、カルシウム塩、カプトプリル、カルベニシリンインダニルナトリウム、カルビマゾール、カルボプラチン、カルニチン、カルプロフェン、カルベジロール、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフィキシム、クロルスロン、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタンニナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフタジジム、セフチオフルナトリウム、セフチオフル、セフチアキソンナトリウム、セファレキシン、セファロスポリン、セファピリン、木炭（活性化）、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロルジアゼボキシド、クロルジアボキシド+/-クリジニウムプロミド、クロロチアジド、クロルフェニラミンマレエート、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルテトラサイクリン、柔毛膜性生殖腺刺激ホルモン(HCG)、クロム、シメチジン、シプロフロキサシン、シサプリド、シスプラチン、クエン酸塩、クラリスロマイシン、クレマスチンフマレート、クレンブテロール、クリンダマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クラオナゼパム、クロニジン、クロプロステノールナトリウム、クロラゼベートニカリウム、クロルスロン、クロキサシリン、コデインホスフェート、コルチシン、コルチコトロピン(ACTH)、コシントロピン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シプロヘプタジン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン/アクチノマイシンD、ダルテパリンナトリウム、ダナゾール、ダントロレンナトリウム、ダブソン、デコキネート、デフェロキサミンメシレート、デラコキシブ、デスロレリンアセテート、デスマプレシニアセテート、デスオキシコルチコステロンピバレート、デトミジン、デキサメタゾン、デクスパンテノール、デクスラアゾキサシ、デキストラン、ジアゼパム、ジアゾキシド（経口）、ジクロルフェナミド、ジクロフェナックナトリウム、ジクロキサシリン、ジエチルカルバマジンシトレート、ジエチルスチルベストロール(DES)、ジフロキサシン、ジゴキシン、ジヒドロタチステロール(DHT)、ジルチアゼム、ジメンヒドリネート、ジメルカプロール/BAL、ジメチルスルホキシド、

【 0 0 3 0 】

ジノプロストロメタミン、ジフェニルヒドラミン、ジソピラミドホスフェート、ドブタミン、ドクセート/DSS、ドラセトロンメシレート、ドムペリドン、ドーパミン、ドラメクチン、ドキサプラム、ドキセピン、ドキシソルピシン、ドキシサイクリン、エドト酸カルシウムニナトリウム、カルシウムEDTA、エドロホニウムクロリド、エナラプリル/エナラプリラート、エノキサパリンナトリウム、エンロフロキサシン、エフェドリンスルフェート、エピネフリン、エポエチン/エリスロポイエチン、エプリノメクチン、エプシプランテル、エリスロマイシン、エスモロール、エストラジオールシピオネート、エタクリン酸/エタクリネートナトリウム、エタノール（アルコール）、エチドロネートナトリウム、エトドラック、エトミデート、ユータナシア剤w/ペントバルビタール、ファモチジン、脂肪酸（必須/オメガ）、フェルバメート、フェンタニル、硫酸第一鉄、フィルグラスチム、フィナスチリド、フィプロニル、フロルフェニコール、フルコナゾール、フルシトシン、フルドロコルチゾンアセテート、フルマゼニル、フルメタゾン、フルニキシメグルミン、フルオロウラシル(5-FU)、フルオキシセチン、フルチカゾンプロピオネート、フルボキサミンマレエート、フォメピゾール(4-MP)、フラゾリドン、フロセミド、ガバペンチン、ゲムシタピン、ゲンタマイシンスルフェート、グリメピリド、グリピジド、グルカゴン、グルココルチコイド剤、グルコサミン/コンドロイチンスルフェート、グルタミン、グリブリド、グリセリン（経口）、グリコピロレート、ゴナドレリン、グリセオフルピン、グアイフェネシン、ハロタン、ヘモグロビングルタマー-200(oxyglobin(登録商標))、ヘ

10

20

30

40

50

パリン、ヘタスターチ、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドラザリン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドンピタートレート、ヒドロコルチゾン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシジン、イフォスファミド、イミダクロプリド、イミドカルブジプロピネート、イムペネム - シラスタチンナトリウム、イミプラミン、イナムリノンラクテート、インスリン、インターフェロンアルファ-2a(ヒト組換え体)、ヨウ化物(ナトリウム/カリウム)、イペカク(シロップ)、イボデートナトリウム、鉄デキストラン、イソフルラン、イソプロテレノール、イソトレチノイン、イソクスブリン、イトラコナゾール、

## 【0031】

イベルメクチン、カオリン/ペクチン、ケタミン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラクトロメタミン、ラクツロース、ロイプロリド、レバミソール、レベチラセタム、レボチロキシナトリウム、リドカイン、リンコマイシン、リオチロニンナトリウム、リシノプリル、ロムスチン(CCNU)、ルフェヌロン、リシン、マグネシウム、マンニトール、マルボフロキサシン、メクロレタミン、メクリジン、メクロフェナム酸、メデトミジン、中間鎖トリグリセリド、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロールアセテート、メラルソミン、メラトニン、メロキシカン、メルファラン、メペリジン、メルカプトプリン、メロペネム、メトホルミン、メタドン、メタゾラミド、メテナミンマンデレート/ヒプレート、メチマゾール、メチオニン、メソカルバモール、メソヘキシタールナトリウム、メトトレキセート、メトキシフルラン、メチレンブルー、メチルフェニデート、メチルブレドニソロン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトロニダキソール、メキシレチン、ミボレルロン、ミダゾラムミルマイシンオキシム、鉱油、ミノサイクリン、ミソプロストール、ミトタン、ミトキサントロン、モルヒネスルフェート、モキシデクチン、ナロキソン、マンドロロンデカノエート、ナプロキセン、ナルコチック(オピエート)アゴニスト鎮痛薬、ネオマイシンスルフェート、ネオスチグミン、ニアシナミド、ニタゾキサニド、ニテンピラム、ニトロフラントイン、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム、ニザチジン、ノボピオシンナトリウム、ニスタチン、オクトレオチドアセテート、オルサラジンナトリウム、オメプロゾール、オンダンセトロン、

## 【0032】

オピエート下痢止め薬、オルピフロキサシン、オキサシリンナトリウム、オキサゼパム、オキシブチニククロリド、オキシモルフォン、オキシトレトラサイクリン、オキシトシン、パミドロネート二ナトリウム、パンクレプリパーゼ、パンクロニウムプロミド、パロマイシンスルフェート、パロゼチン、ペンシラミン、一般情報ペニシリン、ペニシリンG、ペニシリンVカリウム、ペントゾシン、ペントバルビタールナトリウム、ペントサンボリスルフェートナトリウム、ペントキシフィリン、ペルゴリドメシレート、フェノバルビタール、フェノキシベンザミン、フェイルブタゾン、フェニレフリン、フェニプロパノールアミン、フェニトインナトリウム、フェロモン類、パレンテラールホスフェート、フィトナジオン/ビタミンK-1、ピモベンダン、ピペラジン、ピルリマイシン、ピロキシカム、多硫酸化グリコサミノグリカン、ポナズリル、塩化カリウム、プラリドキシムクロリド、プラゾシン、ブレドニソロン/ブレドニゾン、プリミドン、プロカインアミド、プロカルバジン、プロクローラジン、プロパンテリンプロミド、プロピオンバクテリウムアクネ注射、プロポフォル、プロブラノロール、プロタミンスルフェート、シュードエフェドリン、ブシリウム親水性ムシロイド、ピリドスチグミンプロミド、ピリラミンマレエート、ピリメタミン、キナクリン、キニジン、ラニチジン、リファムピン、s-アデノシル-メチオニン(SAMe)、生理食塩水/高浸透圧緩和剤、セラメクチン、セレギリン/1-デプレニル、セルトラリン、セベラマー、セボフルラン、シリマリン/ミルクシストル、重炭酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ナトリウムスチボグルコネート、硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ソマトトロピン、ソタロール、スペクチノマイシン、スピロノラクトン、スタノゾロール、ストレプトキナーゼ、ストレプトゾシン、スクシマー、スクシニルコリンクロリド、スクラルフェート、スフェンタニルシトレート、スルファクロールピリダジンナトリウム、スルファジアジン/トリメスロプリム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、スルファジメトキシシン、スルファジメトキシシン/オルメ

10

20

30

40

50

トブリム、スルファサラジン、タウリン、テポキサリン、テルピナフリン、テルブタリン、スルフェート、テストステロン、テトラサイクリン、チアセタルサミドナトリウム、チアミン、チオグアニン、チオペンタールナトリウム、チオテーパ、チロトロピン、チアムリン、チカルシリンニナトリウム、チレタミン/ゾラゼパム、チルモクシン、チオプロニン、トブラマイシンスルフェート、トカイニド、トラゾリン、テルフェナム酸、トピラメート、トラマドール、トリムシノロンアセトニド、トリエンチン、トリロスタン、トリメブラキシントレートw/プレドニソロン、トリペレンアミン、チロシン、ウルドシオール、バルプロ酸、バナジウム、バンコマイシン、バソプレシン、ベクロニウムプロミド、ベラパミル、ピンブラスチンスルフェート、ピンクリスチンスルフェート、ビタミンE/セレン、ワルファリンナトリウム、キシラジン、ヨヒムピン、ザフィルルカスト、ジドブジン (AZT)、酢酸亜鉛/硫酸亜鉛、ゾニサミド及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

10

### 【 0 0 3 3 】

本発明の別の実施態様において、殺ダニ剤、駆虫剤及び/又は殺虫剤として作用する一種以上の大環状ラクトン又はラクタムが、本発明の組成物に添加し得る。

大環状ラクトンとして、アベルメクチン、例えば、アバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エブリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチン、セラメクチン、ML-1,694,554、並びにミルベマイシン類、例えば、ミルベメクチン、ミルベマイシンD、モキシデクチン及びネマデクチンが挙げられるが、これらに限定されない。また、前記アベルメクチン類及びミルベマイシン類の5-オキソ誘導体及び5-オキシム誘導体が含まれる。

20

大環状ラクトン化合物は当業界で知られており、商業上容易に得られ、又は当業界で知られている合成技術により得られる。広く入手し得る技術文献及び商業文献が参考にされる。アベルメクチン類、イベルメクチン及びアバメクチンについて、例えば、研究 “Ivermectin and Abamectin”, 1989, M.H.Fischer 及びH.Mrozik, William C.Campbell 著、Springer Verlag. により発行、又はAlbers-Schonberg ら著 (1981), “Avermectins Structure Determination”, J.Am.Chem.Soc., 103, 4216-4221が参考にされるかもしれない。ドラメクチンについて、“Veterinary Parasitology”, 49巻, 1号, 1993年7月, 5-15が参考になるかもしれない。ミルベマイシン類について、とりわけ、Davies H.G. ら著, 1986, “Avermectins and Milbemycins”, Nat.Prod.Rep., 3, 87-121、Mrozik H.ら著, 1983, Synthesis of Milbemycins from Ivermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336、米国特許第4,134,973号及び欧州特許第0 677 054号が参考になるかもしれない。

30

大環状ラクトンは天然産物であり、又はこれらの半合成誘導体である。アベルメクチン類及びミルベマイシン類の構造は、例えば、複雑な16員大環状ラクトン環を共有することにより密接に関連している。天然産物アベルメクチン類は米国特許第4,310,519号に開示されており、また22,23-ジヒドロアベルメクチン化合物は米国特許第4,199,569号に開示されている。また、とりわけ、米国特許第4,468,390号、同第5,824,653号、欧州特許第0 007 812 A1号、英国特許第1 390 336号明細書、欧州特許第0 002 916号、及びニュージーランド特許第237 086号が挙げられる。天然産ミルベマイシン類が米国特許第3,950,360号だけでなく、“The Merck Index” 第12編, S.Budavari編集, Merck & Co., Inc .Whitehouse Station, New Jersey (1996)に引用されている種々の文献に記載されている。ラチデクチンは “International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, WHO Drug Information, 17巻, 4号, 263- 286頁, (2003)に記載されている。これらのクラスの化合物の半合成誘導体が当業界で公知であり、例えば、米国特許第5,077,308号、同第4,859,657号、同第4,963,582号、同第4,855,317号、同第4,871,719号、同第4,874,749号、同第4,427,663号、同第4,310,519号、同第4,199,569号、同第5,055,596号、同第4,973,711号、同第4,978,677号、同第4,920,148号及び欧州特許第0 667 054号に記載されている。

40

### 【 0 0 3 4 】

別の実施態様において、本発明はベラパミルと組み合わせてインドール化合物を含む組

50

成物を含む。ベラパミルはP-糖タンパク質の阻害薬であると考えられ、それはトリクラベンダゾールをトリクラベンダゾール耐性肝蛭から流出すると示された膜タンパク質である。その流出メカニズムを阻害することはベンゾイミダゾール誘導体が寄生虫中で毒性レベルに蓄積することを可能にし得る。

別の実施態様において、組成物が昆虫成長レギュレーター (IGR) として知られている殺ダニ剤又は殺虫剤のクラスと組み合わせてインドール化合物を含む組成物を含む。このグループに属する化合物は当業者に公知であり、広範囲の異なる化学クラスに相当する。これらの化合物は全て昆虫ペストの発育又は成長を妨げることにより作用する。昆虫成長レギュレーターは、例えば、米国特許第3,748,356号、同第3,818,047号、同第4,225,598号、同第4,798,837号、同第4,751,225号、欧州特許第0 179 022号又は英国特許第2 140 010号だけでなく、米国特許第6,096,329号及び同第6,685,954号(全て、参考として本明細書に含まれる)に記載されている。

#### 【0035】

一実施態様において、IGRは幼若ホルモンを模擬する化合物である。幼若ホルモンミメチックスの例として、アザジラクチン、ジオフェノラン、フェノキシカルブ、ヒドロプレン、キノプレン、メソプレン、ピリプロキシフェン、テトラヒドロアザジラクチン及び4-クロロ-2-(2-クロロ-2-メチル-プロピル)-5-(6-ヨード-3-ピリジリメトキシ)ピリジジン-3(2H)-オンが挙げられる。使用に適したIGRの例として、メソプレン、ピリプロキシフェン、ヒドロプレン、シロマジン、フルアズロン、ルフェヌロン、ノバルロン、ピレスロイド類、1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル尿素、及びノバルロンが挙げられるが、これらに限定されない。

一実施態様において、本発明の組成物はメソプレン及び医薬上許される担体と組み合わせて式(1)のインドール化合物を含む。

別の実施態様において、IGR化合物がキチン合成阻害薬である。キチン合成阻害薬として、クロロフルアズロン、シロマジン、ジフルベンズロン、フルアズロン、フルシクロクソン、フルフェノクソン、ヘキサフルモロン、ルフェヌロン、テプフェノジド、テフルベンズロン、トリフルモロン、1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル尿素、1-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-フェニル尿素及び1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニル尿素が挙げられる。

別の実施態様において、本発明の組成物がアミトラズを含むが、それに限定されないホルムアミジン活性薬剤と組み合わせて式(1)のインドール化合物を含んでもよい。

#### 【0036】

本発明の更に別の実施態様において、成虫駆除の殺虫剤及び殺ダニ剤がまた本発明の組成物に添加し得る。これらとして、ピレスリン類(これらはシネリンI、シネリンII、ジャスモリンI、ジャスモリンII、ピレスリンI、ピレスリンII及びこれらの混合物を含む)及びベルメスリン、デルタメスリン、シフルスリン、フルメスリン、シベルメスリン及びアルファシエルメスリンを含むピレスロイド類、並びにカルバメート類(これらとして、ベノミル、カルバノレート、カルバリル、カルボフラン、メスチオカルブ、メトルカルブ、プロマシル、プロポクスル、アルジカルブ、プトカルボキシム、オキサミル、チオカルボキシム及びチオファノクスが挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられる。

或る実施態様において、本発明の組成物が化合物のベンゾイミダゾール類、イミダゾチアゾール類、テトラヒドロピリミジン類、有機ホスフェート類のクラス中の活性薬剤を含むが、これらに限定されない一種以上の殺線虫剤を含んでもよい。或る実施態様において、チアベンダゾール、カムベンダゾール、パルベンダゾール、オキシベンダゾール、メベンダゾール、フルベンダゾール、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール、アルベンダゾール、シクロベンダゾール、フェバンテル、チオファネート及びそのo,o'-ジメチル類似体を含むが、これらに限定されないベンゾイミダゾール類が組成物中に含まれてもよい。

その他の実施態様において、組成物がテトラミソール、レバミソール及びブタミソール

を含むが、これらに限定されないイミダゾチアゾール化合物を含んでもよい。更にその他の実施態様において、本発明の組成物がピランテル、オキサニテル、及びモランテルを含むが、これらに限定されないテトラヒドロピリミジン活性薬剤を含んでもよい。好適な有機ホスフェート活性薬剤として、クマフォス、トリクロルフォン、ハロキソン、ナフタロフォス及びジクロルボス、ヘプテノフォス、メビンフォス、モノクロトフォス、TEPP、並びにテトラクロルビンフォスが挙げられるが、これらに限定されない。

その他の実施態様において、組成物が中性化合物として、又は種々の塩形態の殺線虫化合物フェノチアジン、ピペラジン、ジエチルカルバマジン、フェノール類、例えば、ジソフェノール、アルセニカル類、例えば、アルセナミド、エタノールアミン類、例えば、ベフェニウム、セニウムクロシレート、及びメチリジン；ピルビニウムクロリド、ピルビニウムパモエート及びジチアザニンヨージドを含むシアニン色素；ピトスカネート、スラミンナトリウム、フタロフィンを含むイソチオシアネート類、並びにヒグロマイシン B、-サントニン及びカイン酸を含むが、これらに限定されない種々の天然産物を含んでもよい。

#### 【 0 0 3 7 】

その他の実施態様において、本発明の組成物がその他の坑吸虫薬を含んでもよい。好適な坑吸虫薬として、ミラシル類、例えば、ミラシル D 及びミラサン；ブラジクアンテル、クロナゼパム及びその3-メチル誘導体、オルチプラズ、ルカンソン、ヒカンソン、オキサムニキン、アモスカネート、ニリダゾール、ニトロキシニル；ヘキサクロロフェン、ピチオノール、ピチオノールスルホキシド及びメニクロホランを含む当業界で知られている種々のビスフェノール化合物；トリブロムサラン、オキシクロザニド、クリオキサニド、ラフォキサニド、プロチアニド、プロモキサニド及びクロサンテルを含む種々のサリチルアニリド化合物；トリクラベンダゾール、ジラムフェネチド、クロルスロン、ヘトリン及びエメチンが挙げられるが、これらに限定されない。

種々の塩形態のアレコリン、ブナミジン、ニクロサミド、ニトロスカネート、パロモマイシン及びパロモマイシン II を含むが、これらに限定されない坑条虫化合物がまた本発明の組成物中に有利に使用されてもよい。

本発明の別の実施態様において、組成物が土壌放線菌サッカロポリスポラ・スピノサにより生成されるスピノシン活性薬剤（例えば、Salgado V.L. 及び Sparks T.C. 著, "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," in Comprehensive Molecular Insect Science, 6巻, 137-173 頁, 2005を参照のこと）又は半合成スピノイド活性薬剤を含んでもよい。スピノシンは典型的には因子又は成分 A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、又は Y と称され、これらの成分のいずれか、又はこれらの組み合わせが、本発明の組成物中に使用されてもよい。スピノシン化合物は12員大環状ラクトン、中性糖（ラムノース）、及びアミノ糖（フォロサミン）に融合された、5,6,5-三環式環系であってもよい。サッカロポリスポラ・パゴナにより生成される21-ブテニルスピノシンを含む、これら及びその他のスピノシン化合物（これらが本発明の組成物中に使用されてもよい）は、当業界で知られている通常の技術による発酵により生成されてもよい。本発明の組成物中に使用されてもよいその他のスピノシン化合物が米国特許第5,496,931号、同第5,670,364号、同第5,591,606号、同第5,571,901号、同第5,202,242号、同第5,767,253号、同第5,840,861号、同第5,670,486号、同第5,631,155号及び同第6,001,981号（全て参考として本明細書にそのまま含まれる）に開示されている。スピノシン化合物はスピノシン A、スピノシン D、スピノサド、スピネトラム、又はこれらの組み合わせを含んでもよいが、これらに限定されない。スピノサドはスピノシン A とスピノシン D の組み合わせであり、またスピネトラムは3'-エトキシ-5,6-ジヒドロスピノシン J と3'-エトキシスピノシン L の組み合わせである。

#### 【 0 0 3 8 】

更にその他の実施態様において、本発明の組成物が節足動物寄生虫に対して有効であるその他の活性薬剤を含んでもよい。好適な活性薬剤として、プロモシクレン、クロルダン

10

20

30

40

50

、DDT、エンドスルファン、リンダン、メトキシクロル、トキサフェン、プロモフォス、プロモフォス-エチル、カルボフェノチオン、クロルフェンピンフォス、クロルピリフォス、クロトキシフォス、シチオエート、ジアジノン、ジクロレンチオン、ジエムソエート、ジオキサチオン、エチオン、ファミフル、フェニトロチオン、フェンチオン、フォスピレート、ヨードフェンフォス、マラチオン、ナレド、フォサロン、ホスメット、フォキシム、プロペタムフォス、ロンネル、スチロフォス、アレスリン、シハロスリン、シベルメスリン、デルタメスリン、フェンバレレート、フルシスリネート、ベルメスリン、フェノスリン、ピレスリン、レスメスリン、ベンジルベンゾエート、二硫化炭素、クロタミトン、ジフルベンズロン、ジフェニルアミン、ジスルフィラム、イソボルニルチオシアネートアセテート、メソプレン、モノスルフィラム、ピレノニルプトキシド、ロテノン、トリフェニルスズアセテート、トリフェニルスズ水酸化物、ディート、ジメチルフタレート、並びに化合物1,5a,6,9,9a,9b-ヘキサヒドロ-4a(4H)-ジベンゾフランカルボキシアルデヒド(MGK-11)、2-(2-エチルヘキシル)-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-4,7-メタノ-1H-イソインドール-1,3(2H)ジオン(MGK-264)、ジプロピル-2,5-ピリジンジカルボキシレート(MGK-326)及び2-(オクチルチオ)エタノール(MGK-874)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

本発明の化合物と組み合わせられて組成物を生成し得る坑寄生虫剤はデブシペプチドを含むが、これらに限定されない生物学的に活性なペプチド又はタンパク質であってもよく、これらは神経筋肉接合部でセクレチン受容体ファミリーに属するプレシナプス受容体を刺激することにより作用して寄生虫の麻痺及び死滅をもたらす。デブシペプチドの一実施態様において、デブシペプチドがエモデブシド(Willson 著, Parasitology, 2003年1月, 126(Pt 1):79-86を参照のこと)である。

20

#### 【0039】

本発明の一実施態様において、アリアルピラゾール化合物、例えば、フェニルピラゾールが本発明の獣医薬組成物中に含まれてもよい。アリアルピラゾールは当業界で知られており、本発明の軟質の咀嚼可能な組成物中でイソオキサゾリン化合物との組み合わせに適している。このようなアリアルピラゾール化合物の例として、米国特許第6,001,384号、同第6,010,710号、同第6,083,519号、同第6,096,329号、同第6,174,540号、同第6,685,954号、同第6,998,131号及び同第7,759,381号(これらの全てが参考として本明細書に含まれる)に記載されたものが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましいアリアルピラゾール活性薬剤はフィプロニルである。

30

本発明の化合物と組み合わせられて組成物を生成し得る殺虫剤は置換ピリジルメチル誘導体化合物、例えば、イミダクロプリドである。このクラスの薬剤が先に、例えば、米国特許第4,742,060号又は欧州特許第0 892 060号に記載されている。どの個々の化合物が本発明の製剤中で使用されて昆虫の特別な感染症を治療し得るかを定めることは当業者の技能レベル内に良くあるであろう。

或る実施態様において、本発明の組成物と組み合わせられ得る殺虫剤はセミカルバゾン、例えば、メタフルミゾンである。

別の実施態様において、本発明の組成物が当業界で知られている一種以上のイソオキサゾリン化合物を有利に含み得る。これらの活性薬剤がWO 2007/079162、WO 2007/075459及びUS 2009/0133319、WO 2007/070606及びUS 2009/0143410、WO 2009/003075、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2005/085216及びUS 2007/0066617並びにWO 2008/122375(これらの全てが参考として本明細書にそのまま含まれる)に記載されている。

40

#### 【0040】

本発明の別の実施態様において、ノデュリスポリン酸及びその誘導体(既知の殺ダニ剤、駆虫剤、坑寄生虫薬及び殺虫剤のクラス)が本発明の組成物に添加されてもよい。これらの化合物はヒト及び動物の感染症を治療又は予防するのに使用され、例えば、米国特許第5,399,582号、同第5,962,499号、同第6,221,894号及び同第6,399,786号(これらの全てが参考として本明細書にそのまま含まれる)に記載されている。組成物が全ての立体異性体を含む、当業界で知られている一種以上の既知のノデュリスポリン酸誘導体、例えば、先に引用された文献に記載されたものを含んでもよい。

50

別の実施態様において、化合物のアミノアセトニトリルクラス (AAD)の駆虫性化合物、例えば、モネパンテル(ZOLVIX)等が、本発明の組成物に添加されてもよい。これらの化合物が、例えば、WO 2004/024704、Sager ら著、*Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminskyら著、*Nature*452 巻、2008年3月13日、176-181 に記載されている。本発明の組成物がまたアリーロアゾール-2-イルシアノエチルアミノ化合物、例えば、Sol1らの米国特許第8,088,801号(これが本明細書にそのまま含まれる)に記載されたもの、及び2009年10月20日に出願された、米国特許出願第12/582,486号(これが参考として本明細書に含まれる)に記載されたような、これらの化合物のチオアミド誘導体を含んでもよい。

#### 【0041】

本発明の組成物がまたデルカンテル (Ostlind ら著、*Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; 及びOstlind ら著、*Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408 を参照のこと)を含む、パラヘルクアミド化合物及びこれらの化合物の誘導体と組み合わせられてもよい。化合物のパラヘルクアミドファミリーは或る種の寄生虫に対して活性を有するスピロジオキセピノインドールコアーを含む既知のクラスの化合物である (Tet.Lett.1981, 22, 135; J.Antibiotics 1990, 43, 1380、及びJ.Antibiotics 1991, 44, 492 を参照のこと)。加えて、化合物の構造上関連するマークフォルチンファミリー、例えば、マークフォルチン A-Cがまた知られており、本発明の製剤と組み合わせられてもよい (J.Chem.Soc. - Chem.Comm.1980, 601及びTet.Lett.1981, 22, 1977を参照のこと)。パラヘルクアミド誘導体についての更なる言及が、例えば、WO 91/09961、WO 92/225 55、WO 97/03988、WO 01/076370、WO 09/004432、米国特許第5,703,078号及び同第5,750,695号(これらの全てが参考として本明細書にそのまま含まれる)に見られる。

剤形は活性薬剤の組み合わせ約0.5 mgから約5gまでを含んでもよい。剤形の一実施態様において、活性薬剤の量が活性薬剤約1 mgから約500 mgまでの量、典型的には約25mg、約50mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約800 mg、又は約1000mgの量で存在する。

#### 【0042】

##### [治療の方法]

別の局面において、本発明は必要とする動物への駆虫有効量の式 (1)の化合物の投与を含むぜん虫外寄生の治療方法である。一実施態様において、ぜん虫が吸虫類である。別の実施態様において、ぜん虫が肝吸虫肝蛭である。

本発明の一実施態様において、家畜の寄生虫外寄生又は感染症の治療又は予防のための方法が提供され、これらの方法が有効量の少なくとも一種のインドール薬剤を含む経口、局所又は注射可能な組成物を動物に投与することを含む。本発明の組成物及び方法は動物及びヒトの内部寄生虫、特に吸虫に対し有効である。

一実施態様において、本発明はこれらの宿主からこのような動物により普通に遭遇される肝吸虫類を駆除する目的で、家畜及び伴侶動物を含む動物(野生又は家畜化)、例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ及びウシの寄生虫感染症及び外寄生の治療及び予防のための方法を提供する。

“治療すること”又は“治療する”又は“治療”は寄生虫の撲滅又は治療を受ける動物に外寄生する寄生虫の数の減少のための寄生虫外寄生を有する動物への本発明の組成物の適用又は投与を意図している。本発明の組成物はこのような寄生虫外寄生を予防するのに使用し得ることが注目される。

#### 【0043】

##### [付加的な活性薬剤]

付加的な獣医薬/医薬活性成分が先に詳述された全ての実施態様及び局面に従って使用し得る。

一般に、付加的な活性薬剤は約0.1 µg ~ 約1000mgの量で組成物中に含まれる。更に典型的には、付加的な活性薬剤が約10 µg ~ 約500 mg、約1 mg ~ 約300 mg、約10mg ~ 約200 mg又は約10mg ~ 約100 mgの量で含まれてもよい。

10

20

30

40

50

本発明のその他の実施態様において、付加的な活性薬剤が動物の体重1kg当り約5 $\mu$ g ~ 約50mgの用量を送出するために組成物に含まれてもよい。その他の実施態様において、付加的な活性薬剤が動物の体重1kg当り約0.01mg ~ 約30mg、約0.1 mg ~ 約20mg、又は約0.1 mg ~ 約10mgの用量を送出するのに十分な量で存在してもよい。その他の実施態様において、付加的な活性薬剤が動物の体重1kg当り約5 $\mu$ g ~ 約200 $\mu$ g 又は約0.1 mg ~ 約1 mgの用量で存在してもよい。本発明の更に別の実施態様において、付加的な活性薬剤が約0.5 mg/kg ~ 約50 mg/kgの用量で含まれる。

#### 【0044】

必要により、芳香剤が本発明の組成物のいずれかに添加されてもよい。本発明に有益である芳香剤として、

(i) カルボン酸エステル、例えば、酢酸オクチル、酢酸イソアミル、酢酸イソプロパノール及び酢酸イソブチル、

(ii) 芳香油、例えば、ラベンダー油が挙げられるが、これらに限定されない。

本発明の組成物は適当な量の活性薬剤、医薬上許される担体又は希釈剤そして必要により結晶化抑制剤、酸化防止剤、防腐剤、フィルム形成剤等を混合して本発明の組成物を生成することによりつくられる。或る実施態様において、組成物が当業者に知られている一般の製剤化書籍、例えば、Remington - The Science and Practice of Pharmacy (第21編) (2005)、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第11編) (2005)及びAnsel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (第8編) (2005)に見られるこれらの形態の製造の記載により上記されたこれらの形態の製造方法に従うことにより得られる。

本発明の製剤はその他の不活性成分、例えば、酸化防止剤、防腐剤、又はpH安定剤を含んでもよい。これらの化合物は製剤化技術で公知である。酸化防止剤、例えば、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、アスクロビルパルミテート、フマル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、n-プロピルガレート、BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)、BHT (ブチル化ヒドロキシトルエン)モノチオグリセロール等が、本製剤に添加されてもよい。酸化防止剤は一般に製剤の合計質量を基準として、約0.01% ~ 約2.0%。例えば、約0.05% ~ 約1.0%の量で製剤に添加される。

防腐剤、例えば、パラベン(メチルパラベン及び/又はプロピルパラベン)は、好適には約0.01%から約2.0%まで、又は約0.05%から約1.0%までの範囲の量で製剤中に使用される。その他の防腐剤として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾエトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、プロノール、ブチルパラベン、セトリミド、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クレゾール、エチルパラベン、イミド尿素、メチルパラベン、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、フェニル酢酸水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロサル等が挙げられる。これらの化合物についての範囲は約0.01%から約5%までを含む。

#### 【0045】

製剤のpHを安定化する化合物がまた意図されている。再度、このような化合物だけでなく、これらの化合物を使用する方法は当業者に公知である。緩衝系として、例えば、酢酸/酢酸塩、リンゴ酸/リンゴ酸塩、クエン酸/クエン酸塩、酒石酸/酒石酸塩、乳酸/乳酸塩、リン酸/リン酸塩、グリシン/グリシン塩、tris、グルタミン酸/グルタミン酸塩又は炭酸ナトリウムからなる群から選ばれた系が挙げられる。

本発明の組成物は以下に記載されるように、当該寄生虫を所望の程度に抑制するのに適している殺寄生虫有効量で投与される。本発明のそれぞれの局面において、本発明の化合物及び組成物は単一有害生物又はその組み合わせに対して適用し得る。

本発明の組成物は寄生虫感染症又は外寄生の治療又は予防のために、連続して投与されてもよい。この様式において、本発明の組成物は有効量の活性化合物を必要とする動物に送出して標的寄生虫を抑制する。“有効量”は動物に外寄生する寄生虫を撲滅し、又はそ

10

20

30

40

50

の量を減少するのに十分な本発明の組成物の量を意図している。

或る実施態様において、有効量の活性薬剤は標的寄生虫に対して少なくとも70%の効力に達する。その他の実施態様において、有効量の活性薬剤が標的有害生物に対して少なくとも80%、又は少なくとも90%の効力に達する。その他の実施態様において、有効量の活性薬剤が標的寄生虫に対して少なくとも95%、少なくとも98%又は100%の効力に達するであろう。

一般に、1日から5日までの期間にわたって単一用量として、又は細分用量で与えられる体重1kg当り約0.001mgから約100mgまでの用量が満足であろうが、それより高いか、又は低い用量範囲が指示される場合があり、このようなことは本発明の範囲内である。特別な宿主及び寄生虫について特別な投薬養生法を決めることは当業者のルーチンの技能内に良くある。

10

#### 【0046】

一層高い量が動物の生体中、又は生体上の非常に延長された放出のために提供されてもよい。別の治療実施態様において、サイズの小さい動物のための活性薬剤の量が約0.01mg/kgより大きく、また小さいサイズの動物の治療のための別の実施態様において、活性薬剤の量が動物の体重1kg当り約0.01mg～約20mgである。

本発明の溶液はそれ自体知られているあらゆる手段を使用して、例えば、アプリケーションガン又は計量フラスコ、ピペット、シリンジ、ロール・オン、ドロップパー、カプセル、ホイールパッケージ、バイアル、ツイストチップ容器並びにその他の単一投薬及び多投薬容器を使用して適用し得る。

20

本発明の別の局面において、動物の寄生虫外寄生の治療又は予防のためのキットが提供され、これは医薬上許される担体及び組成物の局所適用のための分配装置と一緒に少なくとも一種のイソオキサゾリン活性薬剤を含む。分配装置がピペット、シリンジ、ロール・オン、ドロップパー、カプセル、ホイールパッケージ、バイアル、ツイストチップ容器並びにその他の単一投薬及び多投薬容器であってもよく、これは医薬上許される担体又は希釈剤中に有効用量のそれぞれの活性薬剤を含む。

本発明の重要な局面は本発明の局所組成物を含む多用途容器を提供することであり、これから長く持続する局所製剤の正確な単一用量アリコートが投与し得る。製剤は反復暴露でもって外部環境、特に酸素及び水に対して安定で留まる必要がある。この実施態様は頻繁ではなく、例えば、3-6ヶ月毎に1回、又は同様に動物への投与を必要とする本発明の非常に長い持続性の製剤で特に有益であるかもしれない。或る溶媒、例えば、エーテル(DMI(ジメチルイソソルピド)等を含む)が過酸化物を生じ、これらが次いでケトン及びアルデヒド(これは酸に更に分解し得る)を生じる。酸の存在は酸加水分解感受性分子の分解に寄与し得る。こうして、製剤が多くの回数の開閉中に酸素及び水に暴露し得る場合には、製剤安定性が多投薬容器適用に特に重要である。重要なことに、或る種の酸化防止剤、例えば、BHT及びBHAの使用がエーテル溶媒中の活性薬剤の分解を有効に抑制することがわかった。例えば、DMI中の本発明のインドール化合物の12%(w/v)溶液は透明なガラス容器中で50度の11週の促進安定性研究の過程でアッセイの有意な変化を示さなかった。

30

#### 【実施例】

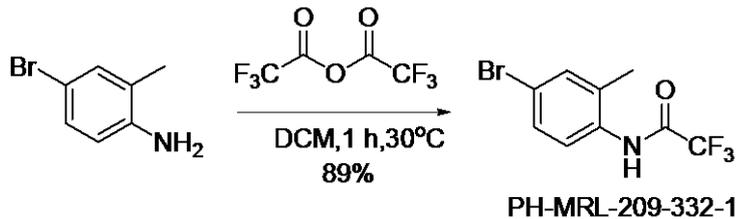
40

#### 【0047】

本発明を下記の非限定実施例により更に記載し、それらは本発明を更に説明するが、本発明の範囲を限定することを意図しないし、又はそれらは本発明の範囲を限定すると解されるべきではない。

化合物番号 332 (即ち、5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のように調製した。

## 【化3】

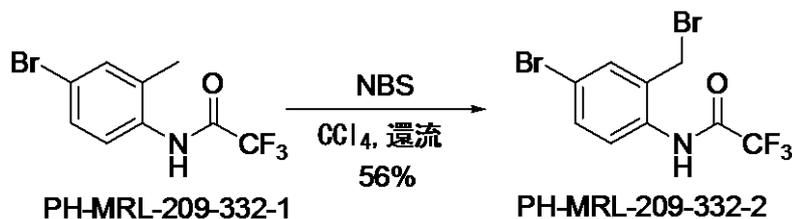


## 【0048】

500-mLの丸底フラスコに、4-ブromo-2-メチルアニリン (10 g, 53.75 ミリモル, 1.00 当量)、ジクロロメタン (150 mL)、トリフルオロアセチル 2,2,2-トリフルオロアセテート (13.6 g, 64.75 ミリモル, 1.20当量) を入れた。得られる溶液を30 で1時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド15 g (89%)を白色の固体としてもたらした。

10

## 【化4】



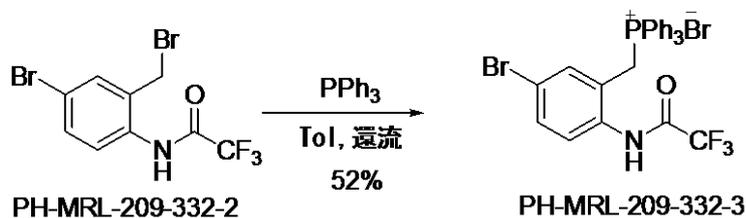
20

## 【0049】

次に、50-mLの丸底フラスコに、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (100 mg, 0.35 ミリモル, 1.00 当量)、 $\text{CCl}_4$  (3 mL)、NBS (63 mg, 0.35 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。得られる溶液を6時間にわたって100ワットの白熱電球及び赤外電球の下で加熱して還流した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣をPE/E A (石油エーテル/酢酸エチル, 8:1)とともシリカゲルカラムに適用した。これがN-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド80 mg (56%)を白色の固体としてもたらした。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 4.44 (s, 3H).

30

## 【化5】

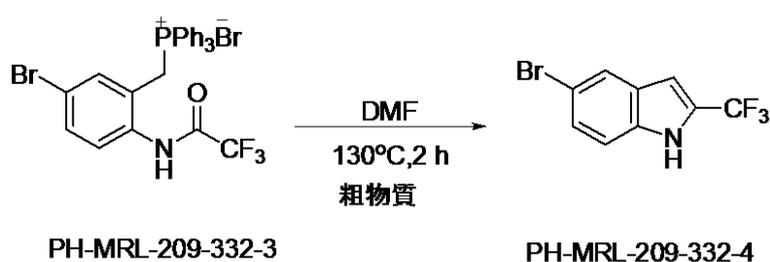


## 【0050】

次に、100-mLの丸底フラスコに、N-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (600 mg, 1.66 ミリモル, 1.00 当量)、tol (10 mL)、 $\text{PPh}_3$  (437 mg, 1.67 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。得られる溶液を70 で3時間攪拌した。固体を濾過により集めた。これが[[5-ブromo-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド600 mg (52%)を白色の固体としてもたらした。

40

## 【化6】

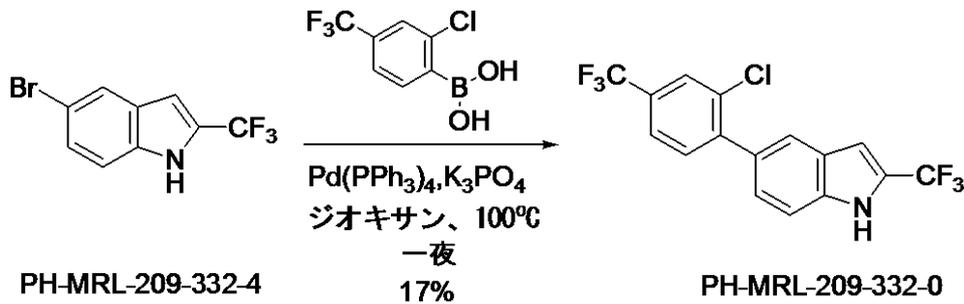


50

## 【 0 0 5 1 】

次に、50-mL の丸底フラスコに、[[5-ブromo-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド (400 mg, 0.64 ミリモル, 1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、TEA (トリエチルアミン, 324 mg, 3.20 ミリモル, 5.00当量) を入れた。得られる溶液を130 で2時間攪拌した。次いでその反応を水10 ml の添加により停止した。得られる溶液を酢酸エチル3x10 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x20 mL で洗浄した。その混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。これが5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール300mg (粗物質) を褐色の油としてもたらした。

## 【化7】



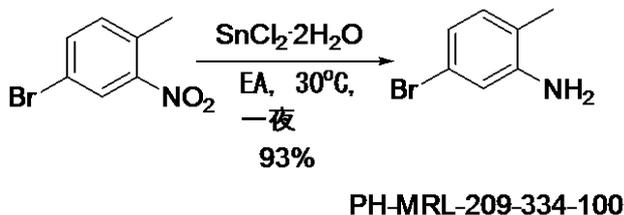
## 【 0 0 5 2 】

最後に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mL の丸底フラスコに、5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.38 ミリモル, 1.00当量)、ジオキサン (5 mL)、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (169 mg, 0.75 ミリモル, 1.99 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (43 mg, 0.04 ミリモル, 0.10 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (240 mg, 1.13 ミリモル, 2.99当量)、水 (0.5 mL) を入れた。得られる溶液を100 で一晩攪拌した。次いでその反応を水10 ml の添加により停止した。得られる溶液を酢酸エチル3x10 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x10 mL で洗浄した。得られる混合物を真空中で濃縮した。残渣をPE/EA (10:1) とともにTLC プレートに適用した。これが5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール26.6 mg (17%) を明黄色の油としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 362; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53-7.68 (m, 3H), 7.47 (d, J = 6.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H).

## 【 0 0 5 3 】

化合物番号 334 (即ち、6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のように調製した。

## 【化8】



## 【 0 0 5 4 】

最初に、250-mL の丸底フラスコに、4-ブromo-1-メチル-2-ニトロベンゼン (5 g, 23.14 ミリモル, 1.00当量)、酢酸エチル (100 mL)、SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (20 g) を入れた。得られる溶液を30 で一晩攪拌した。その溶液のpH値を水酸化ナトリウム (5 モル/L) で10に調節した。得られる溶液を酢酸エチル3x30 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x50 mL で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。これが5-ブromo-2-メチルアニリン4 g (93%) を褐色の油としてもたらした。

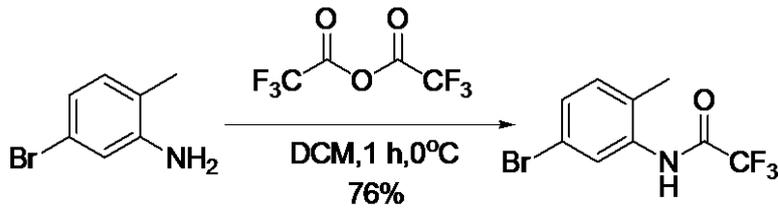
10

20

30

40

## 【化9】



PH-MRL-209-334-100

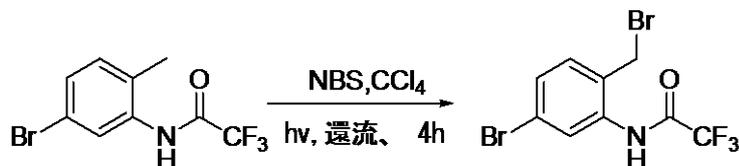
PH-MRL-209-334-101

## 【0055】

10

次に、100-mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-2-メチルアニリン (2 g, 10.75 ミリモル, 1.00当量)、ジクロロメタン (40 mL)、トリフルオロアセチル 2,2,2-トリフルオロアセテート (2.7 g, 12.86 ミリモル, 1.20 当量) を入れた。得られる溶液を 0 で 1 時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これが N-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド 2.3 g (76%) を明褐色の固体としてもたらした。

## 【化10】



20

PH-MRL-209-334-101

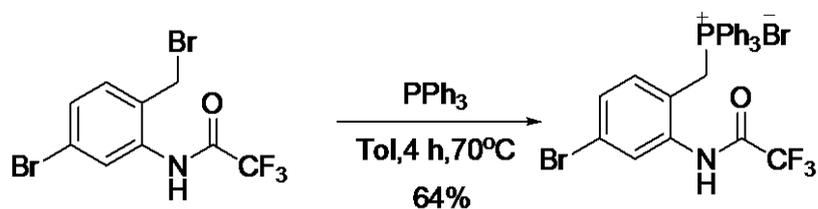
PH-MRL-209-334-102

## 【0056】

次に、100-mLの丸底フラスコに、N-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (500 mg, 1.77 ミリモル, 1.00 当量)、 $\text{CCl}_4$  (10 mL)、NBS (315 mg, 1.77 ミリモル, 1.00当量) を入れた。得られる溶液を 4 時間にわたって 100 ワットの白熱電球の下で加熱して還流した。固体を濾別した。得られる混合物を真空で濃縮した。これが N-[5-ブロモ-2-(ブロモメチル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド 600 mg (粗物質) を明黄色の固体としてもたらした。

30

## 【化11】



PH-MRL-209-334-102

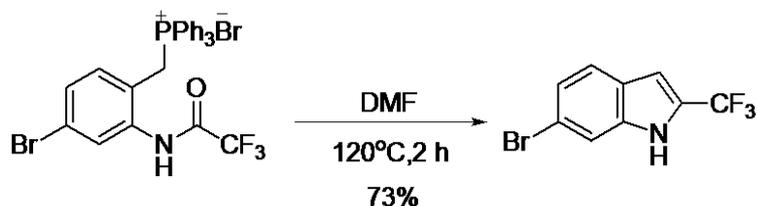
PH-MRL-209-334-103

## 【0057】

40

次に、100-mLの丸底フラスコに、N-[5-ブロモ-2-(ブロモメチル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (600 mg, 1.66 ミリモル, 1.00 当量)、tol (10 mL)、 $\text{PPh}_3$  (435 mg, 1.66 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。得られる溶液を 70 で 4 時間攪拌した。固体を濾過により集め、EA 10ml\*2 で洗浄した。これが [[4-ブロモ-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド 700 mg (64%) を白色の固体としてもたらした。

## 【化12】



PH-MRL-209-334-103

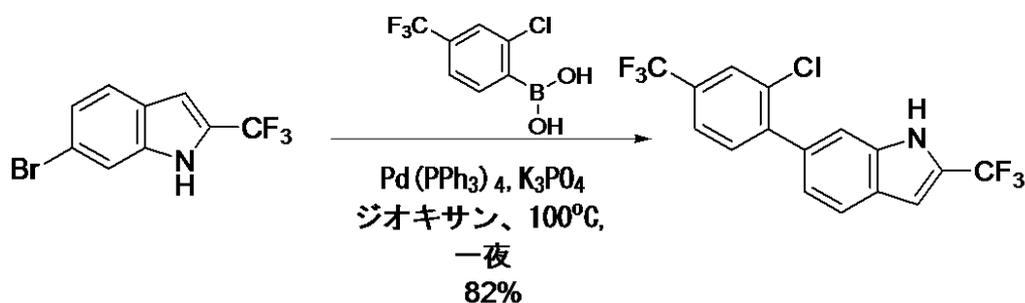
PH-MRL-209-334-104

## 【0058】

10

次に、50-mL の丸底フラスコに、[[4-プロモ-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]-メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド (350 mg, 0.56 ミリモル, 1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、TEA (567 mg, 5.60 ミリモル, 9.98 当量) を入れた。得られる溶液を120 で2時間撹拌した。次いでその反応を水10 ml の添加により停止した。得られる溶液を酢酸エチル3x10 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x20 mL で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。これが6-プロモ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール120 mg (73%) を褐色の油としてもたらした。

## 【化13】



20

PH-MRL-209-334-104

PH-MRL-209-334-0

## 【0059】

30

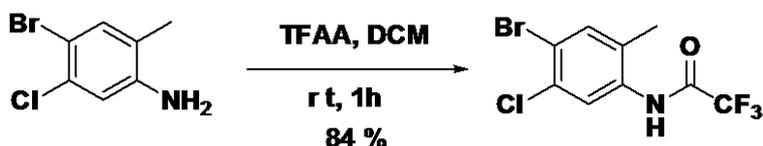
最後に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mL の丸底フラスコに、6-プロモ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (80 mg, 0.30 ミリモル, 1.00 当量)、ジオキサン (5 mL)、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (135 mg, 0.60 ミリモル, 1.99 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34.9 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (192 mg, 0.90 ミリモル, 2.99 当量)、水(0.5 mL)を入れた。得られる溶液を100 で一晩撹拌した。次いでその反応を水10 ml の添加により停止した。得られる溶液を酢酸エチル3x10 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x10 mL で洗浄した。得られる混合物を真空中で濃縮した。残渣をPE/EA (10/1)とともにTLC プレートに適用した。これが6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール113 mg (92%) を黄色の油としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 362; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.84 (s, 1H), 7.63-7.77 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.97(s, 1H).

40

## 【0060】

化合物番号 336 (即ち、6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

【化14】



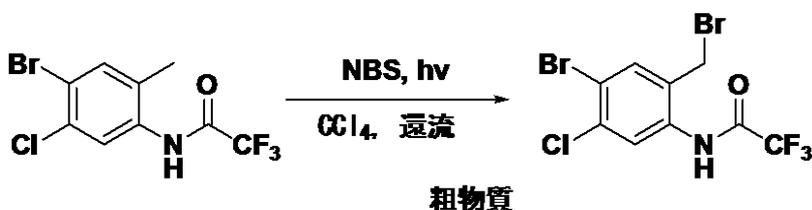
PH-MRL-209-336-1

【0061】

最初に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された500-mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン (400 mL)、4-ブromo-5-クロロ-2-メチルアニリン (25 g, 113.38ミリモル, 1.00 当量) を入れた。これに続いてTFAA (無水トリフルオロ酢酸, 27.4 g, 130.46 ミリモル, 1.15当量) を0 で水/氷浴中で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で攪拌しながら更に1時間反応させた。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-(4-ブromo-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド30 g (84%) を白色の固体としてもたらした。

10

【化15】



20

PH-MRL-209-336-1

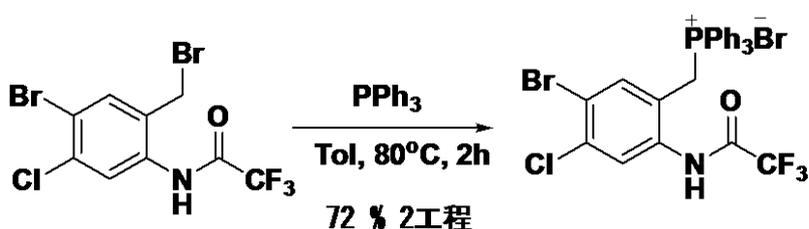
PH-MRL-209-336-2

【0062】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された500-mLの丸底フラスコに、 $\text{CCl}_4$  (300 mL)、N-[4-ブromo-5-クロロ-2-メチルフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (15 g, 47.39 ミリモル, 1.00当量)、NBS (8 g, 44.95 ミリモル, 0.95 当量) を入れた。得られる溶液を赤外光で80 で4時間攪拌し、光により開始した。この反応を1回繰り返した。次いでその反応混合物を冷却した。固体を濾別し、十分な $\text{CCl}_4$ で洗浄した。濾液を真空で濃縮した。これがN-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド40 g (粗物質) を褐色の固体としてもたらした。

30

【化16】



PH-MRL-209-336-2

PH-MRL-209-336-3

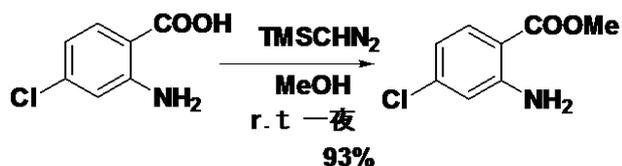
【0063】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された1-Lの丸底フラスコに、トルエン (800 mL)、N-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (40 g, 101.16 ミリモル, 1.00 当量)、 $\text{PPh}_3$  (29.5 g, 112.47 ミリモル, 1.20 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で80 で2時間攪拌した。その反応混合物を冷却した。固体を濾過により集め、十分なEAで洗浄した。次いで固体を赤外光の下で乾燥させた。これが[[5-ブromo-4-クロロ-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフルオロホスファニウムブロミド45 g (68%) を白色の固体としてもたらした。

40



## 【化19】

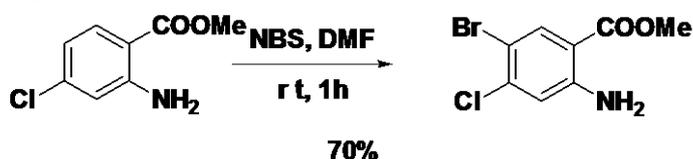
**PH-MRL-209-337-11**

## 【0067】

最初に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された500-mLの3口丸底フラスコに、メタノール/DCM (150/100 mL)、2-アミノ-4-クロロ安息香酸 (10 g, 58.28 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。これに続いてTMSCHN<sub>2</sub> (30.7 mL, 1.05 当量) を0 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で一晩攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。得られる混合物をn-ヘキサン1x20 mL で洗浄した。これがメチル 2-アミノ-4-クロロベンゾエート10.1 g (93%)を黄色の固体としてもたらした。

10

## 【化20】

**PH-MRL-209-337-11****PH-MRL-209-337-2**

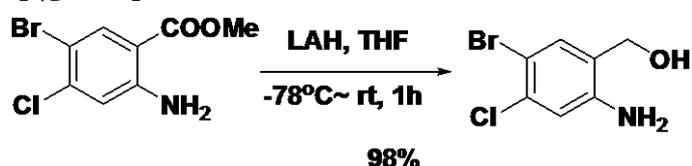
20

## 【0068】

次に、250-mLの3口丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL)、メチル 2-アミノ-4-クロロベンゾエート (8 g, 43.10 ミリモル, 1.00 当量)、NBS (7.7 g, 1.00 当量) を入れた。得られる溶液を室温で1時間攪拌した。得られる溶液を氷/水600 mLで希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x200 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x150 mLで洗浄した。得られる有機相を真空で濃縮した。固体をエーテル/ヘキサン4mL/20mLで洗浄した。固体をオープン中で減圧で乾燥させた。これがメチル 2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロベンゾエート8.0 g (70%)をピンク色の固体としてもたらした。

30

## 【化21】

**PH-MRL-209-337-2****PH-MRL-209-337-3**

## 【0069】

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された250-mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (200 mL) を入れた。これに続いてLiAlH<sub>4</sub> (1.26 g, 37.14 ミリモル, 1.10 当量) を少しずつ添加した。これにメチル 2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロベンゾエート (8 g, 30.25 ミリモル, 1.00 当量) を-78 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で1時間攪拌した。次いでその反応を水200 mLの添加により停止した。得られる溶液を酢酸エチル3x150 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x100 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これが(2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノール7 g (98%)を明黄色の固体としてもたらした。

40

## 【化22】



PH-MRL-209-337-3

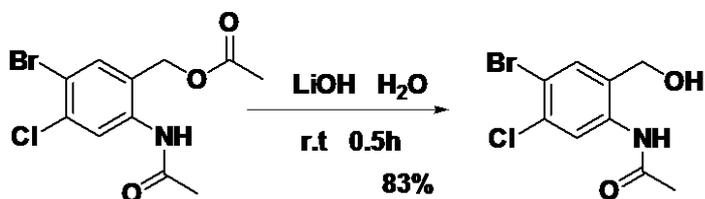
PH-MRL-209-337-4

10

## 【0070】

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mLの三口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (30 mL)、(2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノール (1.27 g, 5.37 ミリモル, 1.00 当量)、TEA (1.35 g, 13.34 ミリモル, 2.50 当量)を入れた。これに続いて塩化アセチル (880 mg, 11.21 ミリモル, 2.10 当量)を0で撹拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で0.5時間撹拌した。次いでその反応混合物を次の工程のために準備した。

## 【化23】



PH-MRL-209-337-4

PH-MRL-209-337-5

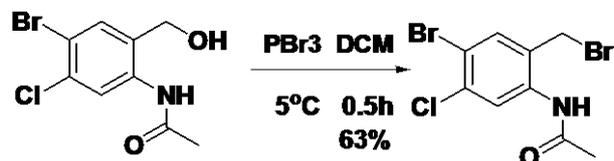
20

## 【0071】

次に、10%LiOH/H<sub>2</sub>O (10 mL)を工程4の反応混合物に添加した。得られる溶液を室温で0.5時間撹拌した。得られる溶液を水30 mLで希釈し、酢酸エチル3x20 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x15 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これがN-[4-ブロモ-5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]アセトアミド1.3 g (83%)を白色の固体としてもたらした。

30

## 【化24】



PH-MRL-209-337-5

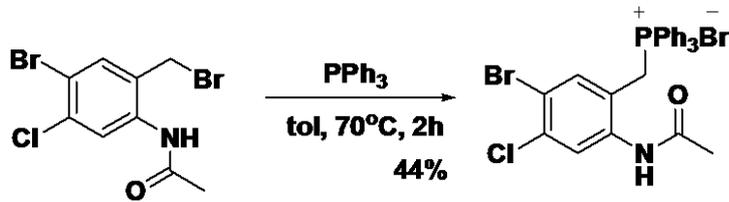
PH-MRL-209-337-6

## 【0072】

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mLの三口丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 g, 353.23 ミリモル, 75.68 当量)、N-[4-ブロモ-5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]アセトアミド (1.3 g, 4.67 ミリモル, 1.00 当量)を入れた。これに続いてトリプロモホスファン (490 mg, 1.81 ミリモル, 0.40 当量)を5で撹拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を5で0.5時間撹拌した。その温度を自然に室温に上昇させた。得られる溶液をDCM 50 mLで希釈した。次いでその反応を水1 mLの添加により停止した。得られる混合物を食塩水3x10 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これがN-[4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-5-クロロフェニル]アセトアミド1.3 g (63%)を白色の固体としてもたらした。

40

## 【化25】



PH-MRL-209-337-6

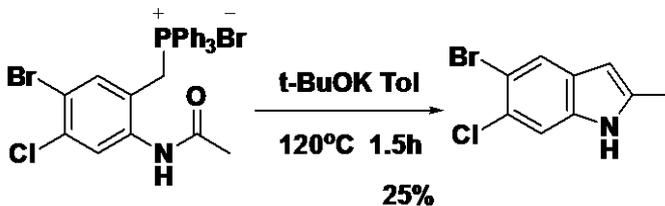
PH-MRL-209-337-7

## 【0073】

次に、窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、トルエン (30 mL)、N-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]アセトアミド (1.3 g, 3.81 ミリモル, 1.00 当量)、トリフェニルホスファン (1.1 g, 4.19 ミリモル, 1.10 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で70 で2時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却した。固体を濾過により集め、充分なEtOAcで洗浄した。固体をオープン中で減圧で乾燥させた。これが[(5-ブromo-4-クロロ-2-アセトアミドフェニル)メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド1.0 g (44%)を白色の固体としてもたらした。

10

## 【化26】



PH-MRL-209-337-7

PH-MRL-209-337-8

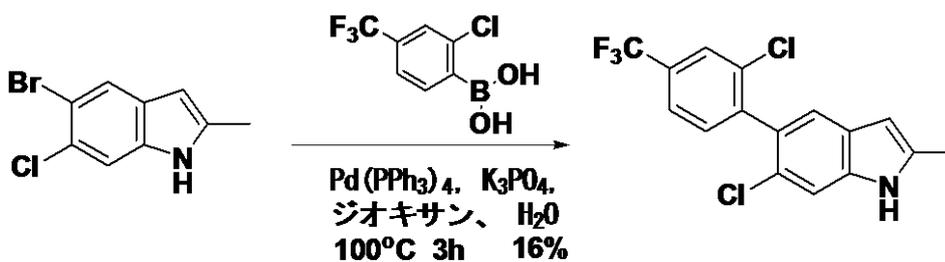
20

## 【0074】

次に、窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、トルエン (30 mL)、[(5-ブromo-4-クロロ-2-アセトアミドフェニル)メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド (1.0 g, 1.66 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。その反応混合物を油浴中で120 で撹拌し、次いで1.5時間にわたって(tert-ブトキシ)カリウム(740 mg, 6.59 ミリモル, 4.00 当量)を2回に分けて添加した。その反応混合物を室温に冷却した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:25-1:10)とともにシリカゲルカラムに適用した。これが5-ブromo-6-クロロ-2-メチル-1H-インドール100 mg (25%)を白色の固体としてもたらした。

30

## 【化27】



PH-MRL-209-337-8

PH-MRL-209-337-0

40

## 【0075】

最後に、窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100-mLの丸底フラスコに、ジオキサソラン (10 mL)、水 (2 mL)、5-ブromo-6-クロロ-2-メチル-1H-インドール (100 mg, 0.41 ミリモル, 1.00 当量)、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (184 mg, 0.82 ミリモル, 2.00 当量)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (260 mg, 1.22 ミリモル, 3.00 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (47 mg, 0.04 ミリモル, 0.10 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で3

50

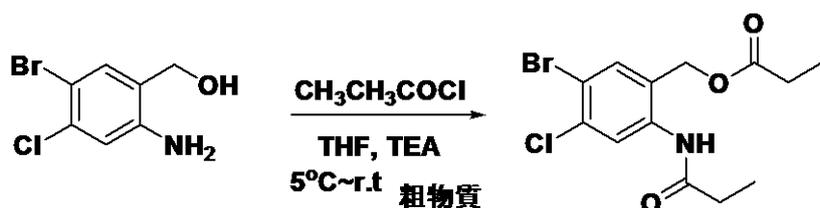
時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した。得られる溶液を酢酸エチル40 mLで希釈した。得られる混合物を食塩水3x10 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/PE (1:5)で展開した。これが6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-1H-インドール22.9 mg (16%)をオフホワイトの固体としてもたらした。(ES, m/z): 342[M-H]<sup>-</sup>

H-NMR-PH-MRL-209-337-0: (300MHz, DMSO, ppm): 11.23(s, 1H), 7.97~8.00(m, 1H), 7.78(dd, J=1.2, 8.1Hz, 1H), 7.59(d, J=7.8Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.35(s, 1H), 6.18~6.19(m, 1H), 2.40(s, 3H).

【0076】

化合物番号 338 (即ち、6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エチル-1H-インドール)を以下のようにつくった。

【化28】



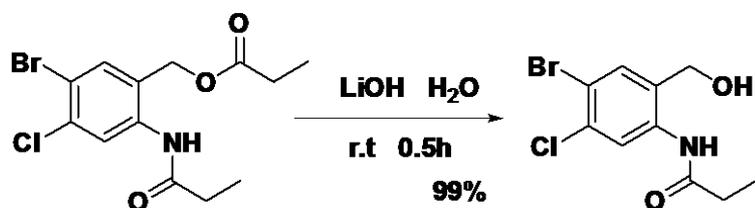
PH-MRL-209-337-3

PH-MRL-209-338-1

【0077】

最初に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100-mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (50 mL)、(2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノール (2 g, 8.46 ミリモル, 1.00 当量)、TEA (1.88 g, 18.58 ミリモル, 2.20 当量)を入れた。これに続いて塩化プロパノイル (1.64 g, 17.73 ミリモル, 2.00 当量)を5 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で0.5 時間攪拌した。次いでその反応混合物を次の工程のために準備した。

【化29】



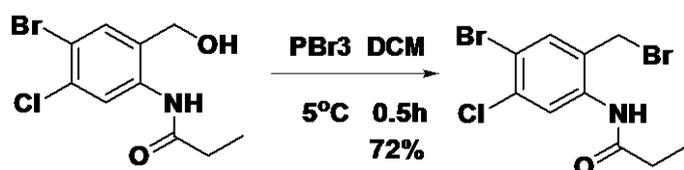
PH-MRL-209-338-1

PH-MRL-209-338-2

【0078】

次に、15%LiOH/H<sub>2</sub>O (40 mL)を工程1の反応混合物に添加した。得られる溶液を室温で0.5 時間攪拌した。得られる溶液を水100 mLで希釈し、酢酸エチル3x100 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x80 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これがN-[4-ブロモ-5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-プロパンアミド2.5 g (99%)を明黄色の固体としてもたらした。

【化30】



PH-MRL-209-338-2

PH-MRL-209-338-3

10

20

30

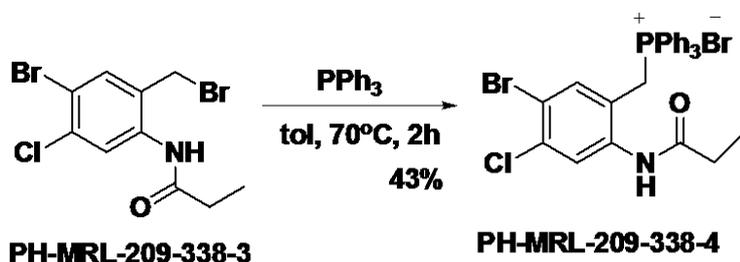
40

50

## 【 0 0 7 9 】

次に、窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100-mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン (40 mL)、N-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパンアミド (1.6 g, 5.47 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。これに続いてPBr<sub>3</sub> (570 mg, 2.11 ミリモル, 0.40 当量) を5 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を5 で0.5 時間攪拌した。得られる溶液をDCM 50 mLで希釈した。次いでその反応を水1 mLの添加により停止した。得られる混合物を食塩水3x20 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これがN-[4-ブromo-2-(プロモメチル)-5-クロロフェニル]プロパンアミド1.4 g (72%)を明黄色の固体としてもたらした。

## 【化31】

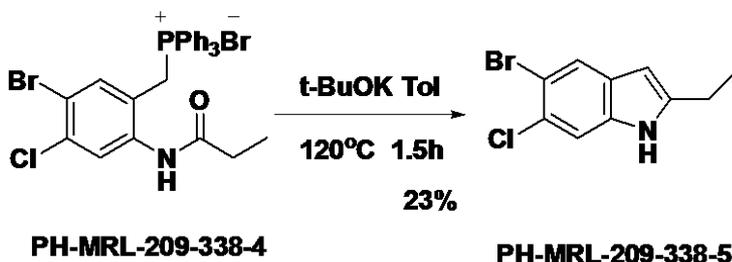


10

## 【 0 0 8 0 】

次に、窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、トルエン (30 mL)、N-[4-ブromo-2-(プロモメチル)-5-クロロフェニル]プロパンアミド (1.4 g, 3.94 ミリモル, 1.00 当量)、トリフェニルホスファン (1.13 g, 4.31 ミリモル, 1.10 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で70 で2 時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した。固体を濾過により集め、固体を充分なEtOAcで洗浄した。固体をオープン中で減圧で乾燥させた。これが[(5-ブromo-4-クロロ-2-プロパンアミドフェニル)メチル]トリフェニル-ホスファニウムブロミド1.05 g (43%)を白色の固体としてもたらした。

## 【化32】



20

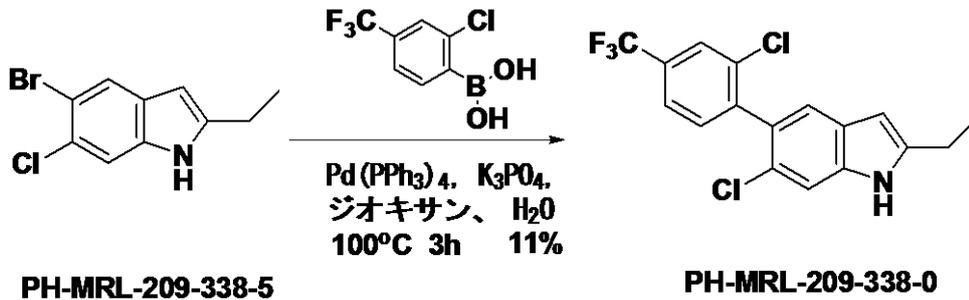
30

## 【 0 0 8 1 】

次に、窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、トルエン (20 mL)、[(5-ブromo-4-クロロ-2-プロパンアミドフェニル)メチル]-トリフェニルホスファニウムブロミド (950 mg, 1.54 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。その反応混合物を120 で攪拌し、次いで1.5 時間にわたって (tert-ブトキシ)カリウム (689 mg, 6.14 ミリモル, 4.00当量) を2回に分けて添加した。その反応混合物を室温に冷却した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:25-1:15)とともにシリカゲルカラムに適用した。これが5-ブromo-6-クロロ-2-エチル-1H-インドール90 mg (23%)を明黄色の固体としてもたらした。

40

## 【化33】



## 【0082】

10

最後に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、ジオキサン (10 mL)、水 (2 mL)、5-ブロモ-6-クロロ-2-エチル-1H-インドール (70 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量)、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (122 mg, 0.54 ミリモル, 2.00 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (172 mg, 0.81 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で3時間攪拌した。その反応混合物を冷却した。得られる溶液を酢酸エチル40 mLで希釈した。得られる混合物を食塩水3x10 mLで洗浄した。その混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をメタノール5 mLに溶解した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エチル-1H-インドール10.8 mg (11%)を明褐色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 356 [M-H]<sup>-</sup>

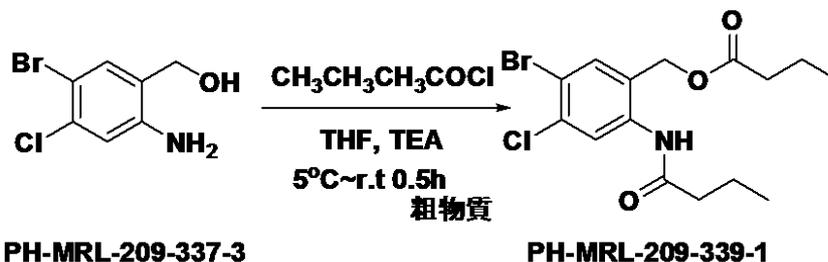
H-NMR-PH-MRL-209-338-0: (300MHz, DMSO, ppm): 11.25(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.79(d, J=8.1Hz, 1H), 7.59(d, J=7.2Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.21(s, 1H), 2.72-2.77(m, 2H), 1.28(t, J=7.5Hz, 3H).

20

## 【0083】

化合物番号 339 (即ち、6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピル-1H-インドール) を以下のようにつくった。

## 【化34】



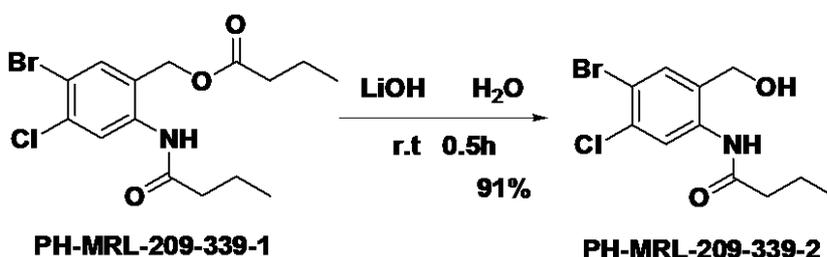
30

## 【0084】

最初に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100-mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (60 mL)、(2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノール (1.84 g, 7.78 ミリモル, 1.00 当量)、TEA (1.74 g, 17.20 ミリモル, 2.20 当量) を入れた。これに続いて塩化ブタノイル (1.73 g, 16.24 ミリモル, 2.10 当量) を5 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で0.5時間攪拌した。次いでその反応混合物を次の工程のために準備した。

40

## 【化35】

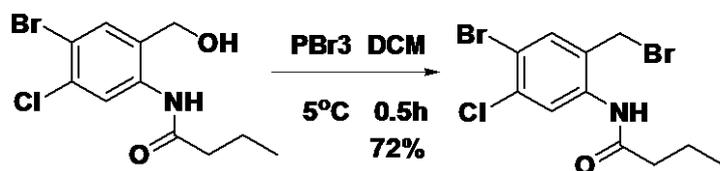


50

## 【 0 0 8 5 】

次に、10%LiOH/H<sub>2</sub>O (40 mL) を工程 1 の反応混合物に添加した。得られる溶液を室温で 0.5 時間撹拌した。得られる溶液を水100 mLで希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x100 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x80 mL で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これがN-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ブタンアミド2.6 g (91%) を明黄色の固体としてもたらした。

【化 3 6】



PH-MRL-209-339-2

PH-MRL-209-339-3

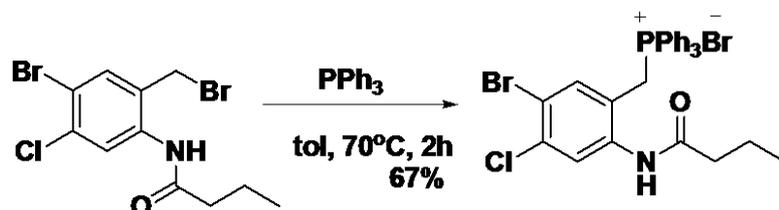
10

## 【 0 0 8 6 】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100-mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン (40 mL)、N-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ブタンアミド (1.5 g, 4.89 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。これに続いてPBr<sub>3</sub> (520 mg, 1.92 ミリモル, 0.40当量) を 5 で撹拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を 5 で 0.5 時間撹拌した。得られる溶液をDCM 50 mL で希釈した。次いでその反応を水1 mLの添加により停止した。得られる混合物を食塩水3x20 mL で洗浄した。その混合物を無水硫酸ナ

20

【化 3 7】



PH-MRL-209-339-3

PH-MRL-209-339-4

30

## 【 0 0 8 7 】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mL の丸底フラスコに、トルエン (30 mL)、N-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]ブタンアミド (1 g, 2.71 ミリモル, 1.00当量)、トリフェニルホスファン (780 mg, 2.97 ミリモル, 1.10 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で70 で 2 時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却した。固体を濾過により集め、固体を充分なEtOAc で洗浄した。これが[(5-ブromo-2-ブタンアミド-4-クロロフェニル)メチル]-トリフェニルホスファニウムブromid1.14 g(67%) を白色の固体としてもたらした。

【化 3 8】



PH-MRL-209-339-4

PH-MRL-209-339-5

40

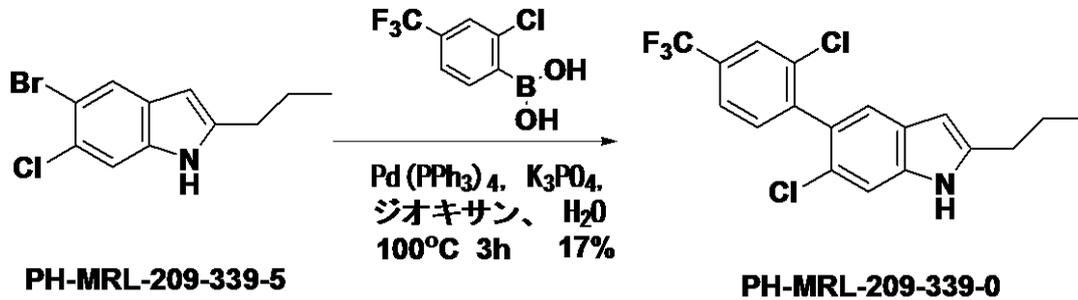
## 【 0 0 8 8 】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mL の丸底フラスコに、トルエ

50

ン (20 mL)、[(5-ブロモ-2-ブタンアミド-4-クロロフェニル)メチル]-トリフェニルホスファニウムブロミド (1.1 g, 1.74 ミリモル, 1.00当量) を入れ、その反応混合物を油浴中で120 で攪拌し、次いで1.5 時間にわたって(tert-ブトキシ)カリウム (780 mg, 6.95 ミリモル, 4.00当量) を2回に分けて添加した。その反応混合物を冷却した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:25-1:20) とともにシリカゲルカラムに適用した。これが5-ブロモ-6-クロロ-2-プロピル-1H-インドール100 mg (21%) を白色の固体としてもたらした。

【化39】



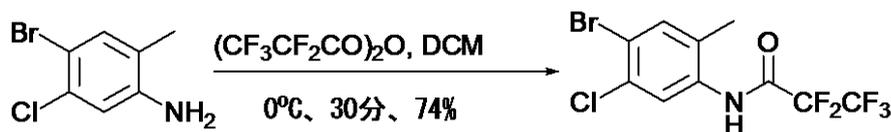
【0089】

最後に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mL の丸底フラスコに、ジオキサン (10 mL)、水 (2 mL)、5-ブロモ-6-クロロ-2-プロピル-1H-インドール (70 mg, 0.26 ミリモル, 1.00 当量)、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-ボロン酸 (115 mg, 0.51 ミリモル, 2.00 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (163 mg, 0.77 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で3時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した。得られる溶液を酢酸エチル40 mL で希釈した。得られる混合物を食塩水3x10 mL で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をメタノール5 mLに溶解した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピル-1H-インドール16 mg (17%) を無色の油としてもたらした。(ES, m/z): 370 [M-H]<sup>-</sup>  
 H-NMR-PH-MRL-209-339-0: (300MHz, DMSO, ppm): 11.23(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.78-7.80(m, 1H), 7.59(d, J=7.5Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.22(s, 1H), 2.70(t, J=7.5Hz, 2H), 1.68-1.75(m, 2H), 0.95(t, J=7.2Hz, 3H).

【0090】

化合物番号 340 (即ち、6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ペンタフルオロエチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

【化40】



【0091】

最初に、100-mLの3口丸底フラスコに、4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルアニリン (600 mg, 2.72 ミリモル, 1.00当量)、ジクロロメタン (18 mL)、ペンタフルオロプロパノイル 2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノエート (846 mg, 2.73 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。得られる溶液を水/氷浴中で0 で30分間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-(4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノアミド740 mg (74%) を明褐色の固体としてもたらした。

10

20

30

40

## 【化41】



## PH-MRL-209-340-1

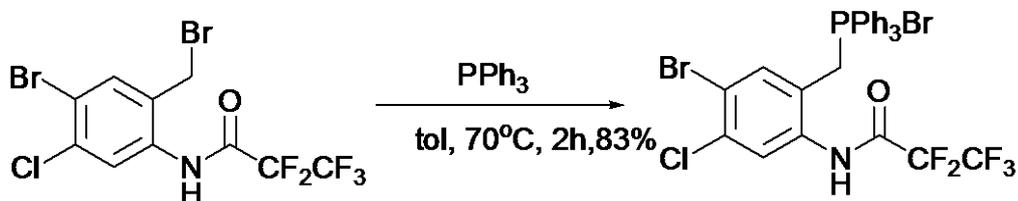
## PH-MRL-209-340-2

## 【0092】

10

次に、100-mLの丸底フラスコに、N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパンアミド (400 mg, 1.09 ミリモル, 1.00 当量)、CCl<sub>4</sub> (10 mL)、NBS (195.1 mg, 1.10 ミリモル, 1.00当量) を入れた。得られる溶液を100wの白熱電球の下で2時間還流した。固体を濾別した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-[4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパンアミド480 mg (99%)を黄色の固体としてもたらした。

## 【化42】



20

## PH-MRL-209-340-2

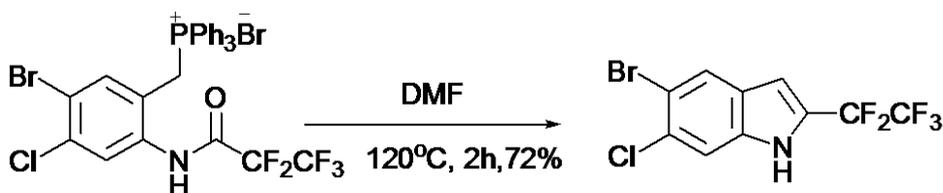
## PH-MRL-209-340-3

## 【0093】

次に、100-mLの丸底フラスコに、N-[4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパンアミド (470 mg, 1.06 ミリモル, 1.00当量)、トルエン (10 mL)、PPh<sub>3</sub> (334.4 mg, 1.27 ミリモル, 1.20 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で70 で2時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これが[[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ペンタフルオロプロパンアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド620 mg (83%)を黄色の固体としてもたらした。

30

## 【化43】



40

## PH-MRL-209-340-3

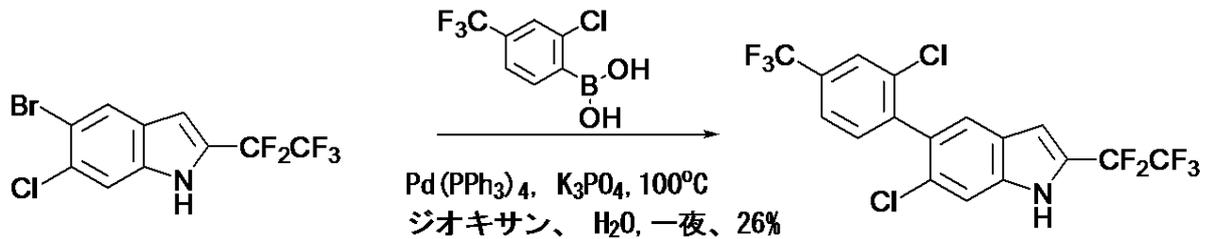
## PH-MRL-209-340-4

## 【0094】

次に、100-mLの丸底フラスコに、[[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ペンタフルオロプロパンアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド (450 mg, 0.64 ミリモル, 1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL)、TEA (321 mg, 3.17 ミリモル, 5.00 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で120 で2時間攪拌した。得られる溶液をH<sub>2</sub>O 20 mL で希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x20 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x20 mL で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これが5-ブロモ-6-クロロ-2-(ペンタフルオロエチル)-1H-インドール160 mg (72%)を褐色の油としてもたらした。

50

## 【化44】



PH-MRL-209-340-4

PH-MRL-209-340-0

10

## 【0095】

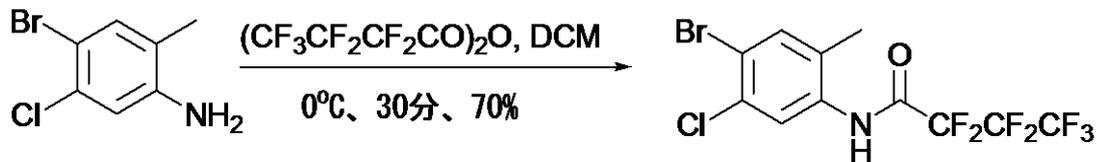
最後に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-6-クロロ-2-(ペンタフルオロエチル)-1H-インドール (100 mg, 0.29 ミリモル, 1.00 当量)、ジオキサン (6 mL)、水 (1 mL)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (183.3 mg, 0.86 ミリモル, 3.00 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (33.3 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (130 mg, 0.58 ミリモル, 2.00 当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で一晩攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:4)とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ペンタフルオロエチル)-1H-インドール33 mg (26%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): $[\text{M-H}]^-$  446;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : 8.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.43 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H).

20

## 【0096】

化合物番号 341 (即ち、6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ヘプタフルオロプロピル)-1H-インドール)を以下のようにつくった。

## 【化45】



30

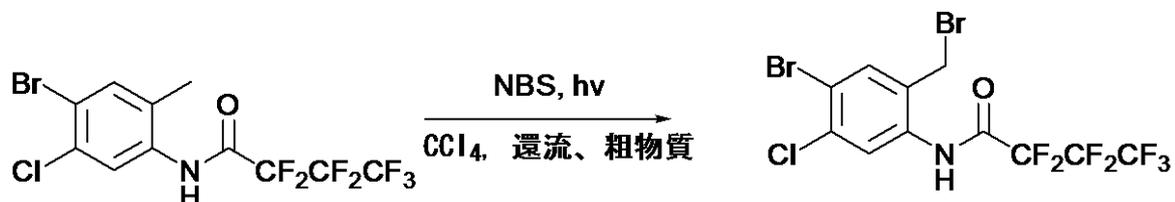
PH-MRL-209-341-1

## 【0097】

最初に、50-mLの3口丸底フラスコに、4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルシクロヘキサン-1-アミン (500 mg, 2.21 ミリモル, 1.00 当量)、ジクロロメタン (10 mL)、ヘプタフルオロブタンイル 2,2,3,3,4,4-ヘプタフルオロブタンオート (931.8 mg, 2.27 ミリモル, 1.00 当量)を入れた。得られる溶液を水/氷浴中で0 で30分間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-(4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド640 mg (70%)を褐色の固体としてもたらした。

40

## 【化46】



PH-MRL-209-341-1

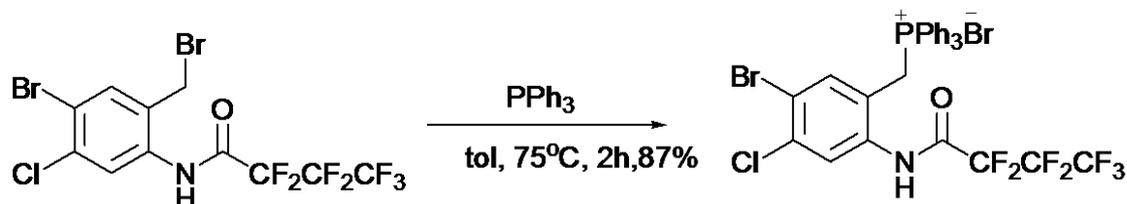
PH-MRL-209-341-2

50

## 【 0 0 9 8 】

次に、50-mL の丸底フラスコに、N-(4-ブromo-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,2,3,3,4,4,4-ヘptaフルオロブタンアミド (400 mg, 0.96 ミリモル, 1.00 当量)、 $\text{CCl}_4$  (10 mL)、NBS (172 mg, 0.97 ミリモル, 1.00当量) を入れた。得られる溶液を100wの白熱電球の下で2時間還流した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,3,3,4,4,4-ヘptaフルオロブタンアミド520 mg (粗物質) を褐色の固体としてもたらした。

## 【化47】



10

## PH-MRL-209-341-2

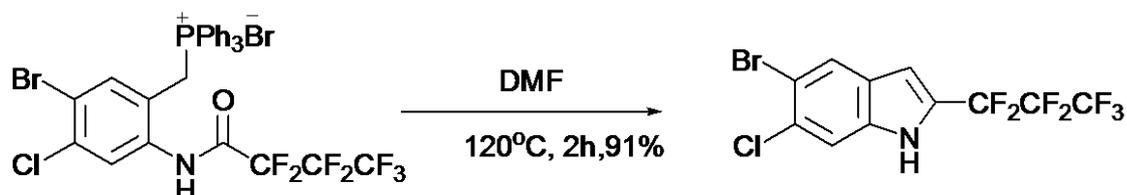
## PH-MRL-209-341-3

## 【 0 0 9 9 】

次に、50-mL の丸底フラスコに、N-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,3,3,4,4,4-ヘptaフルオロブタンアミド (300 mg, 0.61 ミリモル, 1.00当量)、トルエン (6 mL)、 $\text{PPh}_3$  (219.07 mg, 0.84 ミリモル, 1.20当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で75 で2時間攪拌した。固体を濾過により集めた。フィルターケーキをEA 3x5 mL で洗浄した。これが[[5-ブromo-4-クロロ-2-(ヘptaフルオロブタンアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド400 mg (87%)をピンク色の固体としてもたらした。

20

## 【化48】



30

## PH-MRL-209-341-3

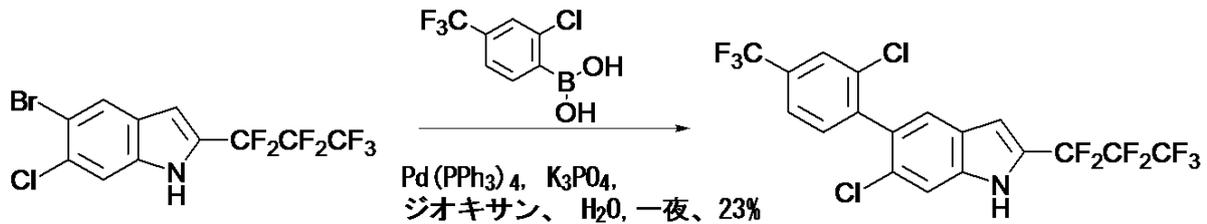
## PH-MRL-209-341-4

## 【 0 1 0 0 】

次に、50-mL の丸底フラスコに、[[5-ブromo-4-クロロ-2-(ヘptaフルオロブタンアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド (250 mg, 0.33 ミリモル, 1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL)、TEA (166.6 mg, 1.65 ミリモル, 5.00 当量) を入れた。得られる溶液を120 で2時間攪拌した。得られる溶液を $\text{H}_2\text{O}$  10 mL で希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x15 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x15 mL で洗浄した。その混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これが5-ブromo-6-クロロ-2-(ヘptaフルオロプロピル)-1H-インドール120 mg (91%)を褐色の油としてもたらした。

40

## 【化49】



PH-MRL-209-341-4

PH-MRL-209-341-0

10

## 【0101】

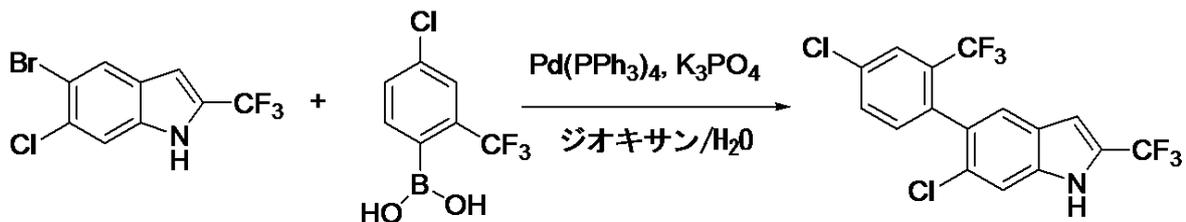
最後に、50-mL の丸底フラスコに、5-ブロモ-6-クロロ-2-(ヘプタフルオロプロピル)-1H-インドール (100 mg, 0.25 ミリモル, 1.00 当量)、ジオキサン (6 mL)、水 (1 mL)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (160.2 mg, 0.75 ミリモル, 3.00 当量)、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (113.4 mg, 0.51 ミリモル, 2.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29.1 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で100 °Cで一晩攪拌した。得られる混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:1) とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ヘプタフルオロプロピル)-1H-インドール 29.1 mg (23%) を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 496; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 1H), 6.99 (s, 1H).

20

## 【0102】

化合物番号 342 (即ち、6-クロロ-5-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

## 【化50】



30

PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-342-0

## 【0103】

50-mL の丸底フラスコに、ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1.8:0.3 mL) 中の5-ブロモ-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (80 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量) の溶液、[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (120 mg, 0.53 ミリモル, 2.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (171 mg, 3.00 当量) を入れた。得られる溶液をN<sub>2</sub>保護のもとに油浴中で100 °Cで一晩攪拌した。得られる混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1:10) とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール 26.2 mg (25%) を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 396.

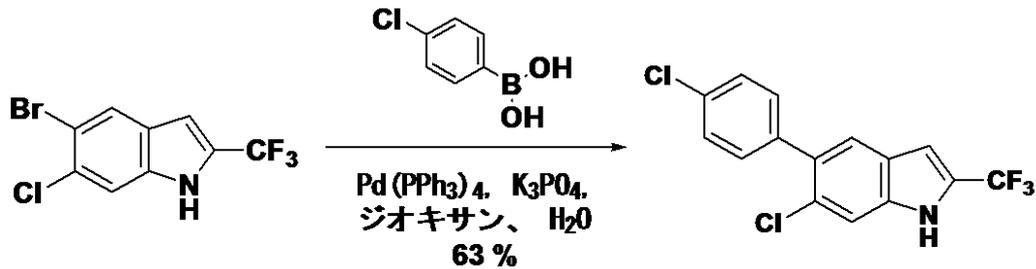
40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8.44 (s, 1H), 7.76-7.77 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H).

## 【0104】

化合物番号 343 (即ち、6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

【化51】



PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-343-0

10

【0105】

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された40-mLの丸底フラスコに、ジオキサン(10 mL)、水(2 mL)、5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール(80 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量)、(4-クロロフェニル)ボロン酸(84 mg, 0.54 ミリモル, 2.00 当量)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (170 mg, 0.80 ミリモル, 3.00 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で一晩撹拌した。その反応混合物を冷却した。得られる溶液を酢酸エチル50 mLで希釈した。得られる混合物を食塩水3x20 mLで洗浄した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を分取TLC(EtOAc:PE = 1:20)により精製した。これが6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール14.1 mg(16%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 328[M-H]<sup>-</sup>

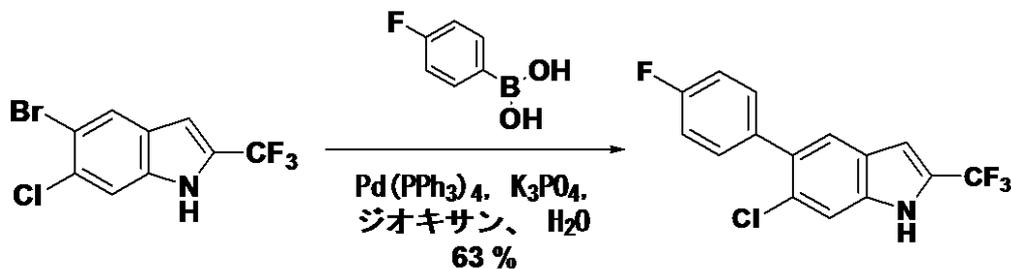
20

H-NMR-PH-MRL-209-343-0: (300MHz, DMSO, ppm): 12.55(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.51~7.54(m, 2H), 7.44~7.47(m, 2H), 7.10(s, 1H).

【0106】

化合物番号 344 (即ち、6-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール)を以下のようにつくった。

【化52】



PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-344-0

30

【0107】

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された40-mLの丸底フラスコに、ジオキサン(10 mL)、水(2 mL)、5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール(80 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(75 mg, 0.54 ミリモル, 2.00 当量)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (170 mg, 0.80 ミリモル, 3.00 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で一晩撹拌した。その反応混合物を冷却した。得られる溶液を酢酸エチル50 mLで希釈した。得られる混合物を食塩水3x20 mLで洗浄した。有機相を真空で濃縮した。残渣を分取TLC(EtOAc:PE = 1:20)により精製した。これが6-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール41.5 mg(49%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 312[M-H]<sup>-</sup>

40

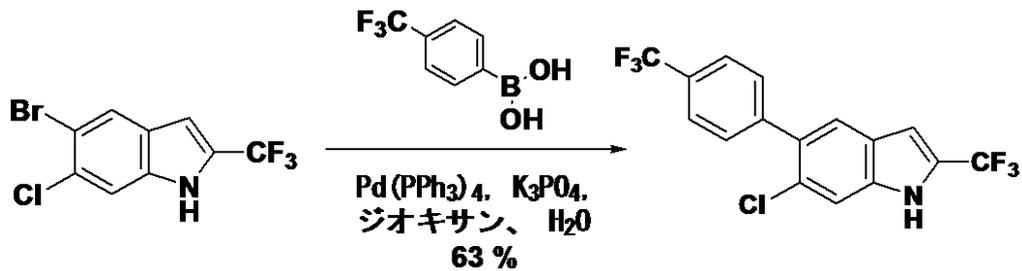
H-NMR-PH-MRL-209-344-0: (300MHz, DMSO, ppm): 12.51(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.45~7.49(m, 2H), 7.29(t, J=9.0Hz, 2H), 7.09(s, 1H).

【0108】

化合物番号 345 (即ち、6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール)を以下のようにつくった。

50

## 【化53】



## PH-MRL-209-336-4

## PH-MRL-209-345-0

10

## 【0109】

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された40-mLの丸底フラスコに、ジオキサン (10 mL)、水(2 mL)、5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (80 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量)、[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (101 mg, 0.53 ミリモル, 2.00 当量)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (170 mg, 0.80 ミリモル, 3.00 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で一晩撹拌した。その反応混合物を冷却した。得られる溶液を酢酸エチル50 mLで希釈した。得られる混合物を食塩水3x20 mLで洗浄した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を分取TLC (EtOAc:PE = 1:20)により精製した。これが6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-インドール67 mg (69%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 362[M-H]<sup>-</sup>

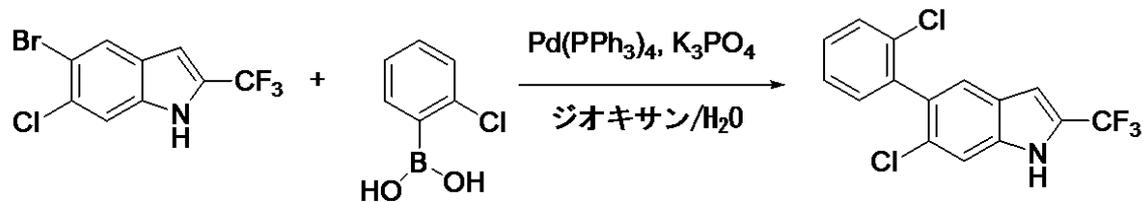
20

H-NMR-PH-MRL-209-345-0: (300MHz, DMSO, ppm): 12.59(s, 1H), 7.81~7.84(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.66~7.69(m, 3H), 7.12(s, 1H).

## 【0110】

化合物番号 346 (即ち、6-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール)を以下のようにつくった。

## 【化54】



30

## PH-MRL-209-336-4

## PH-MRL-209-346-0

## 【0111】

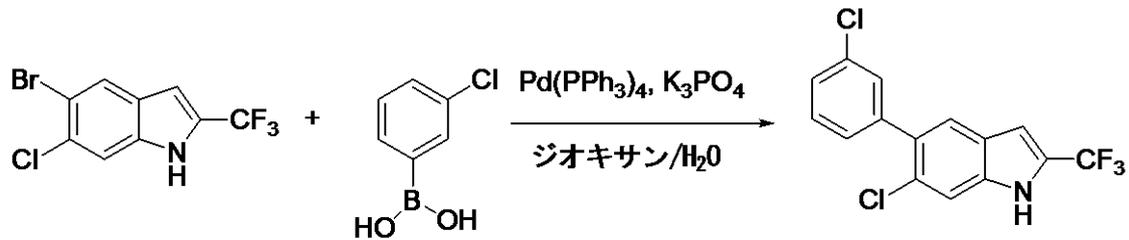
50-mLの丸底フラスコに、ジオキサン/ $\text{H}_2\text{O}$  (1.8:0.3 mL)中の5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドールの溶液、(2-クロロフェニル)ボロン酸 (84 mg, 0.54 ミリモル, 2.00 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (171 mg, 3.00 当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で100で一晩撹拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1:10)とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール20 mg (23%)を無色の油としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 328. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 8.45(s, 1H), 7.59-7.60(m, 2H), 7.53-7.49(s, 1H), 7.30-7.40(m, 3H), 6.96(s, 1H).

40

## 【0112】

化合物番号 347 (即ち、6-クロロ-5-(3-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール)を以下のようにつくった。

## 【化55】



## PH-MRL-209-336-4

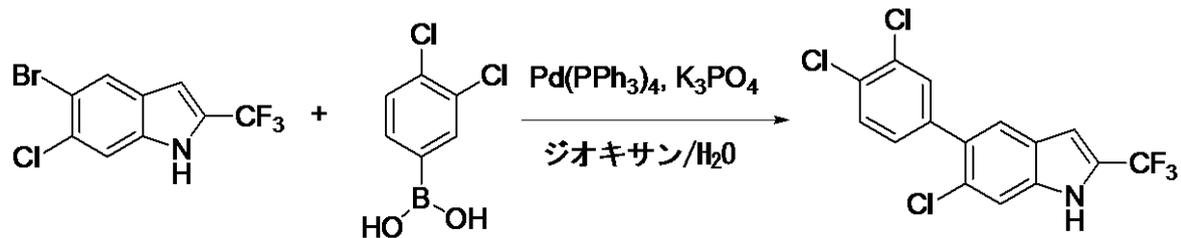
【0113】

50-mL の丸底フラスコに、ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1.8:0.3 mL) 中の5-ブロモ-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (80 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量) の溶液、(3-クロロフェニル)ボロン酸 (84 mg, 0.54 ミリモル, 2.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (171 mg, 3.00 当量) を入れた。得られる溶液をN<sub>2</sub>保護のもとに油浴中で100 で一晩攪拌した。固体をオープン中で減圧で乾燥させた。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1:10) とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-(3-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール12.6 mg (14%) を明褐色の固体としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 328. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8.44(s, 1H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35(s, 3H), 6.92(s, 1H).

【0114】

化合物番号 348 (即ち、6-クロロ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

## 【化56】



## PH-MRL-209-336-4

【0115】

50-mL の丸底フラスコに、ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1.8:0.3 mL) 中の5-ブロモ-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (80 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量) の溶液、(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (102 mg, 0.53 ミリモル, 2.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (171 mg, 3.00当量) を入れた。得られる溶液をN<sub>2</sub>保護のもとに油浴中で100 で一晩攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン(1:10) とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール38.7 mg (40%) を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 362. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8.42(s, 1H), 7.49-7.60(m, 4H), 7.28-7.31(m, 1H), 6.93(s, 1H).

【0116】

化合物番号 349 (即ち、6-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

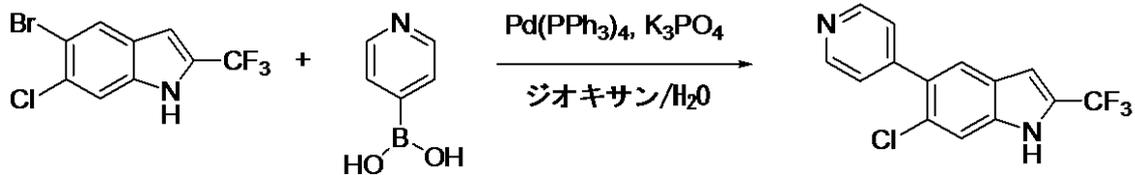
10

20

30

40

## 【化57】



PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-349-0

## 【0117】

50-mL の丸底フラスコに、ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1.8:0.3 mL) 中の5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (80 mg, 0.27 ミリモル, 1.00 当量) の溶液、(ピリジン-4-イル)ボロン酸 (66 mg, 0.54 ミリモル, 2.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (171 mg, 0.81 ミリモル, 3.00 当量) を入れた。得られる溶液をN<sub>2</sub>保護のもとに油浴中で100 で一晩攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン(1:10)とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール24.2 mg (30%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 295. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1 2.62(s, 1H), 8.64-8.66(m, 2H), 7.79(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.48-7.50(m, 2H), 7.12(s, 1H)

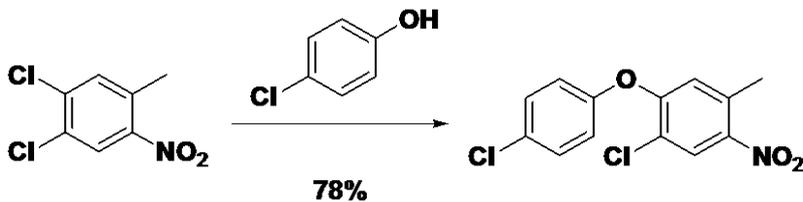
10

## 【0118】

化合物番号 350 (即ち、6-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドールを以下のようにつくった。

20

## 【化58】



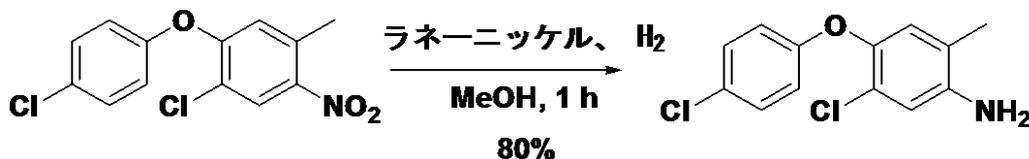
PH-MRL-209-350-1

30

## 【0119】

最初に、80-mL の丸底フラスコに、1,2-ジクロロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (1g, 4.9 ミリモル, 1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、炭酸カリウム (2 g, 14.5 ミリモル, 3.00 当量)、4-クロロフェノール (0.62 g, 4.8 ミリモル, 1.00当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で120 で2時間攪拌した。得られる溶液をH<sub>2</sub>O 20 mL で希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x20 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x20 mL で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これが1-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)-4-メチル-5-ニトロベンゼン1.2 g (78%)を黒色の固体としてもたらした。

## 【化59】



PH-MRL-209-350-1

PH-MRL-209-350-2

40

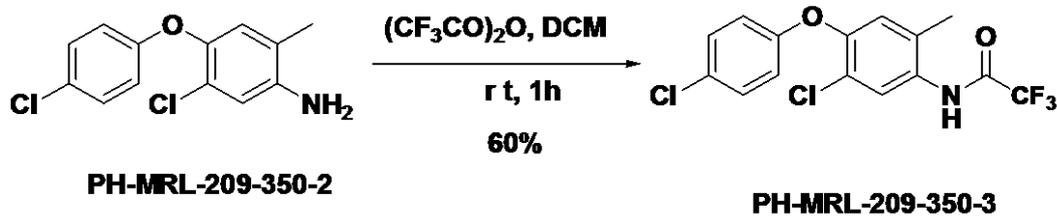
## 【0120】

次に、100-mL の丸底フラスコに、メタノール (40 mL)、ラネーニッケル (200 mg)、1-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)-4-メチル-5-ニトロベンゼン (1.1 g, 3.69 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。フラスコを排気し、水素で3回フラッシュした。その混合物を水素の

50

雰囲気下で室温で1時間攪拌した。固体を濾別した。得られる混合物を真空で濃縮した。これが5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルアニリン800 mg (81%)を黒色の固体としてもたらした。

【化60】

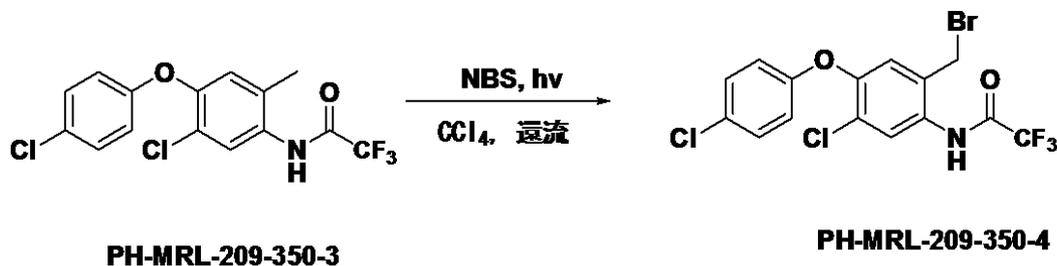


10

【0121】

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100-mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン (40 mL)、5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルアニリン (800 mg, 2.98 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。これに続いてTFAA (752 mg, 3.58 ミリモル, 1.20 当量) を0 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で1時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-[5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド600 mg (55%) を赤色の固体としてもたらした。

【化61】

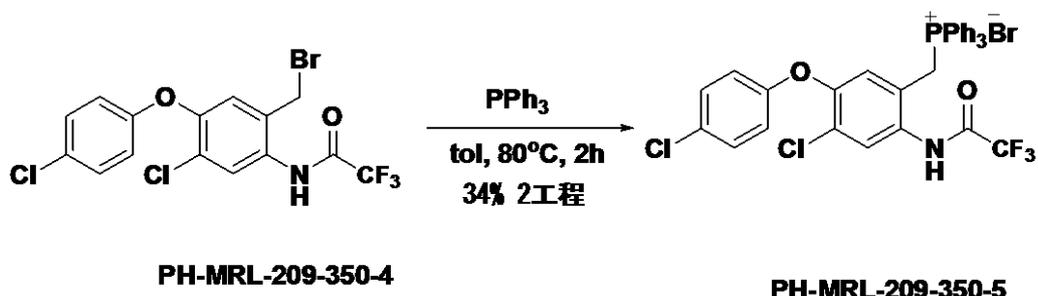


20

【0122】

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、テトラクロロメタン (20 mL)、N-[5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (600 mg, 1.65 ミリモル, 1.00 当量)、ボラニリデン (スルファニル)アミン (288 mg, 4.89 ミリモル, 0.98当量) を入れた。得られる溶液を赤外光により80 で3時間攪拌し、光により開始した。その反応混合物を冷却した。固体を濾別し、充分なCCl<sub>4</sub>により洗浄した。次いで濾液を真空で濃縮した。これがN-[2-(プロモメチル)-5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド500 mg (粗物質) を褐色の固体としてもたらした。

【化62】



40

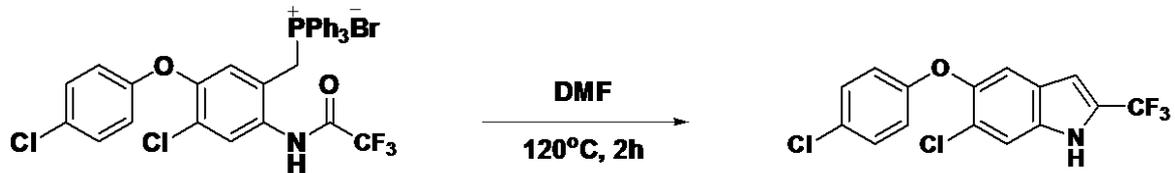
【0123】

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、トルエン (30 mL)、N-[2-(プロモメチル)-5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (500 mg, 1.13 ミリモル, 1.00 当量)、トリフェニルホスファニル (354 mg, 1.35 ミリモル, 1.20 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で80 で2

50

時間攪拌した。その反応混合物を冷却した。固体を濾別し、充分なEtOAcで洗浄した。固体を赤外光のもとで乾燥させた。これがN-[2-[(プロモトリフェニル-<sup>5</sup>)-ホスファニル]メチル]-5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド400 mg (50%) を白色の固体としてもたらした。

【化63】



10

**PH-MRL-209-350-5**

【0124】

最後に、40-mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、[[4-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド (150 mg, 0.21 ミリモル, 1.00 当量)、TEA (107 mg, 1.06 ミリモル, 5.00 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で120 で2時間攪拌した。その反応混合物を冷却した。得られる溶液を水/氷50 mL に注いだ。得られる溶液を酢酸エチル3x30 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x15 mL で洗浄した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を分取TLC (EtOAc:PE = 1:20) により精製した。これが6-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール41 mg (56%) を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 344[M-H]<sup>-</sup>

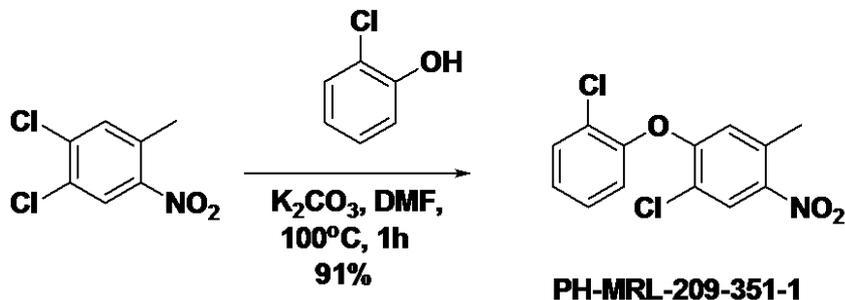
20

H-NMR-PH-MRL-209-350-0: (300MHz, DMSO, ppm): 12.56(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.36~7.41(m, 2H), 7.05(s, 1H), 6.88~6.93(m, 2H).

【0125】

化合物番号 351 (即ち、6-クロロ-5-(2-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

【化64】



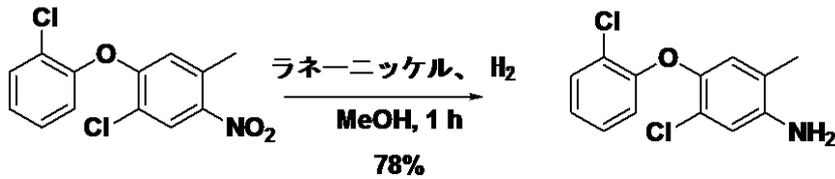
30

【0126】

最初に、100-mLの丸底フラスコに、1,2-ジクロロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (1 g, 4.85 ミリモル, 1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 g, 273.64 ミリモル, 56.38 当量)、炭酸カリウム (2 g, 14.47 ミリモル, 3.00 当量)、2-クロロフェノール (621 mg, 4.83 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で1時間攪拌した。得られる溶液をH<sub>2</sub>O 20 mL で希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x20 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x20 mL で洗浄した。その混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これが1-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5-ニトロベンゼン1.24 g (91%) を褐色の固体としてもたらした。

40

【化65】



PH-MRL-209-351-1

PH-MRL-209-351-2

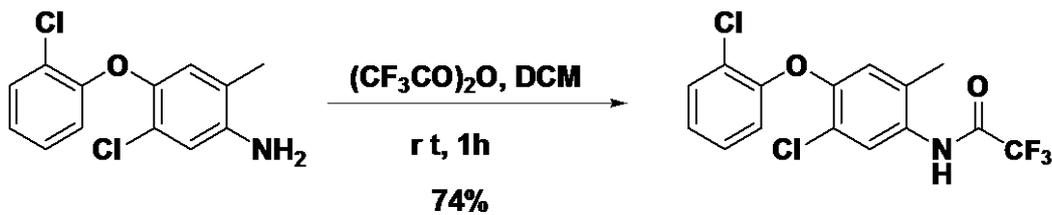
【0127】

次に、100-mLの丸底フラスコに、メタノール (30 mL)、ラネーニッケル (200 mg, 20%W/W 当量)、1-クロロ-2-(2-クロロフェノキシ)-4-メチル-5-ニトロベンゼン (1 g, 3.35 ミリモル, 1.00当量)、水素 (十分なグラム数) を入れた。得られる溶液を室温で1時間

10

攪拌した。固体を濾別した。得られる混合物を真空で濃縮した。これが5-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)-2-メチルアニリン700 mg (78%)を褐色の固体としてもたらした。

【化66】



PH-MRL-209-351-2

PH-MRL-209-351-3

20

【0128】

次に、100-mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL)、5-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)-2-メチルアニリン (700 mg, 2.61 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。これに続いてTFAA (658 mg, 3.13 ミリモル, 1.20 当量) を0 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で1時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-[5-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド700 mg (74%)を褐色の固体としてもたらした。

【化67】



PH-MRL-209-351-3

PH-MRL-209-351-4

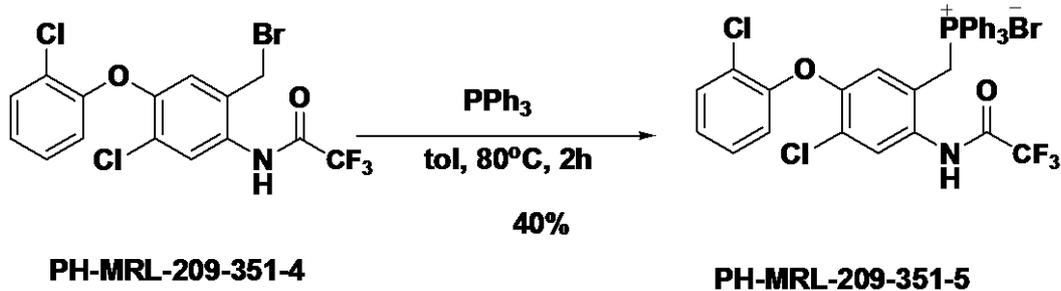
30

【0129】

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、テトラクロロメタン (30 mL)、NBS (335 mg, 1.88 ミリモル, 0.98 当量)、N-[5-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)-2-メチルフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (700 mg, 1.92 ミリモル, 1.00当量) を入れた。得られる溶液を赤外光により80 で4時間攪拌し、光により開始した。その反応混合物を室温に冷却した。固体を濾別し、十分な $CCl_4$ で洗浄した。濾液を真空で濃縮した。これがN-[2-(ブロモメチル)-5-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド500 mg (粗物質) を明褐色の固体としてもたらした。生成物を更に精製しないで次の工程で直接使用した。

40

## 【化68】



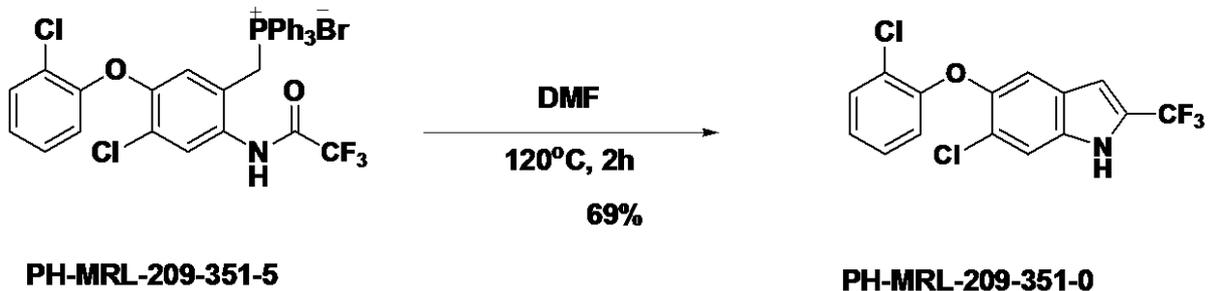
## 【0130】

10

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、トルエン (30 mL)、N-[2-(ブロモメチル)-5-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (500 mg, 1.13 ミリモル, 1.00 当量)、トリフェニルホスファン (603 mg, 2.30 ミリモル, 1.20 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で80 で2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した。固体を濾過により集めた。固体をオープン中で減圧で乾燥させた。これが[[4-クロロ-5-(2-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド320 mg(40%)を白色の固体としてもたらした。

## 【化69】

20



## 【0131】

30

最後に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された40-mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、[[4-クロロ-5-(2-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド (150 mg, 0.21 ミリモル, 1.00当量)、TEA (107 mg, 1.06 ミリモル, 5.00当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で120 で2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した。得られる溶液をH<sub>2</sub>O 1x50 mL で希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x30 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x15 mL で洗浄した。得られる有機相を真空で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製した。これが6-クロロ-5-(2-クロロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール51 mg (69%)を明褐色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 344[M-H]<sup>-</sup>

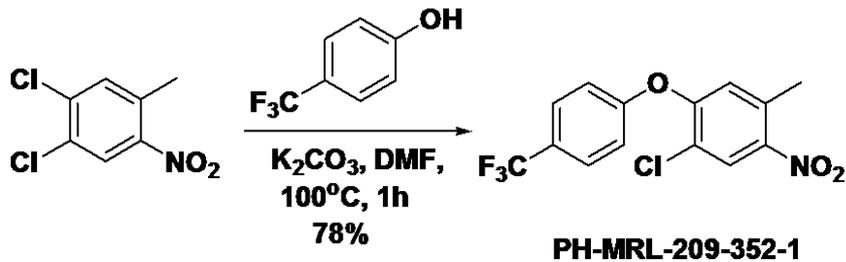
H-NMR-PH-MRL-209-351-0: (300MHz, DMSO, ppm): 12.51(brs, 1H), 7.70(s, 1H), 7.59(dd, J=1.5, 9.0Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.28(dt, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.14(dt, J=1.5, 7.8Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.78(dd, J=1.5, 8.4Hz, 1H).

40

## 【0132】

化合物番号 352 (即ち、6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-インドール) を以下のようにつくった。

## 【化70】



## 【0133】

10

最初に、100-mLの丸底フラスコに、1,2-ジクロロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (1 g, 4.85 ミリモル, 1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、炭酸カリウム (2 g, 14.47 ミリモル, 3.00 当量)、4-(トリフルオロメチル)フェノール (786 mg, 4.85 ミリモル, 1.00当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で100 で2時間攪拌した。得られる溶液をH<sub>2</sub>O 20 mLで希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x20 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水 3x20 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。これが1-クロロ-4-メチル-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゼン1.2 g (78%) を褐色の固体としてもたらした。

## 【化71】



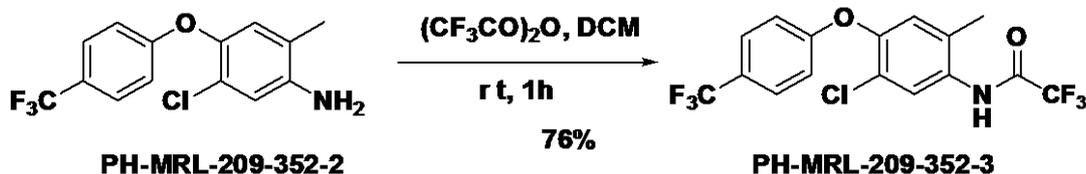
20

## 【0134】

次に、100-mLの丸底フラスコに、メタノール (30 mL)、ラネーニッケル (200 mg)、1-クロロ-4-メチル-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゼン (1.1 g, 3.32 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。フラスコを排気し、水素で3回フラッシュした。その混合物を室温で水素の雰囲気下で1時間攪拌した。固体を濾別した。得られる混合物を真空で濃縮した。これが5-クロロ-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン800 mg (80%) を褐色の固体としてもたらした。

30

## 【化72】

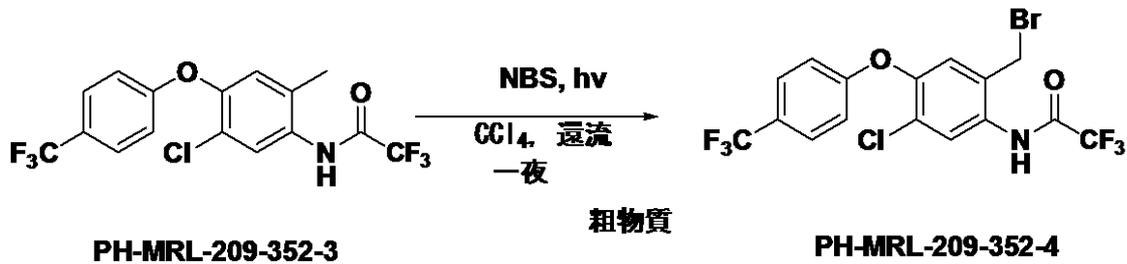


## 【0135】

40

次に、窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100-mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL)、5-クロロ-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン (800 mg, 2.65 ミリモル, 1.00 当量) を入れた。これに続いてTFAA (670 mg, 3.19 ミリモル, 1.20当量) を0 で攪拌しながら滴下して添加した。得られる溶液を室温で1時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-[5-クロロ-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド800 mg (76%) を褐色の固体としてもたらした。

【化73】

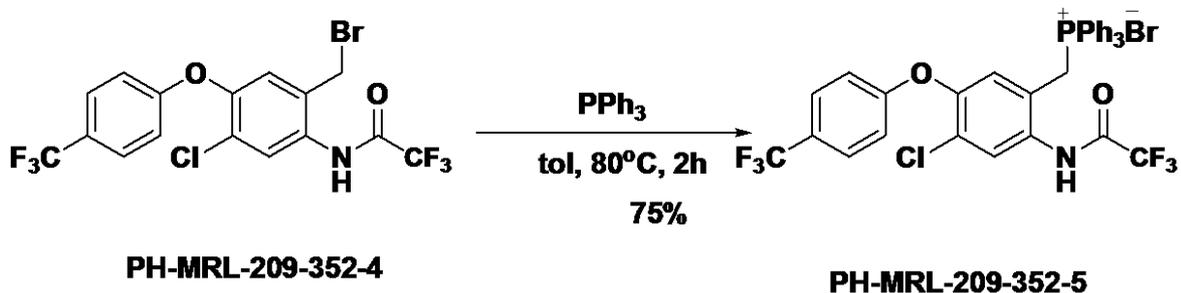


【0136】

10

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、テトラクロロメタン (30 mL)、N-[5-クロロ-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (800 mg, 2.01 ミリモル, 1.00 当量)、NBS (430 mg, 7.30 ミリモル, 0.98当量) を入れた。得られる溶液を赤外光により80 で2日間攪拌し、光により開始した。その反応混合物を冷却した。固体を濾別し、十分なCCl<sub>4</sub>で洗浄した。濾液を真空で濃縮した。これがN-[2-(プロモメチル)-5-クロロ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド600 mg (粗物質) を明褐色の固体としてもたらした。

【化74】



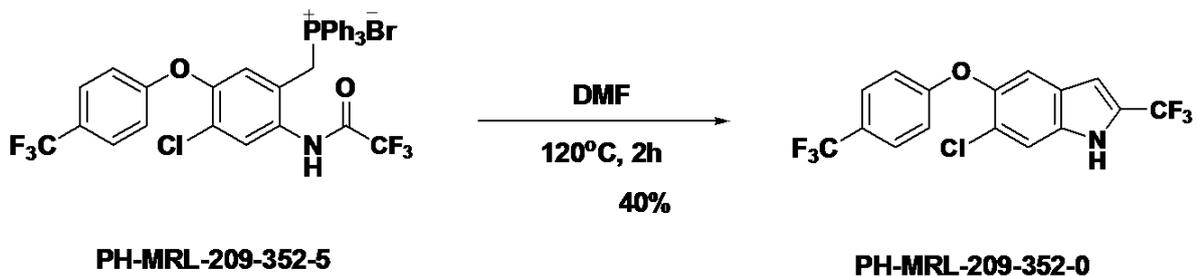
20

【0137】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、トルエン (30 mL)、N-[2-(プロモメチル)-5-クロロ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (600 mg, 1.26 ミリモル, 1.00 当量)、トリフェニルホスファン (628 mg, 2.39 ミリモル, 1.20 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で80 で2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した。固体を濾過により集め、EtOAcで洗浄した。固体を赤外光のもとで乾燥させた。これが[[4-クロロ-2-(トリフルオロアセトアミド)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムブロミド700 mg (75%) を白色の固体としてもたらした。

30

【化75】



40

【0138】

最後に、40-mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、[[4-クロロ-2-(トリフルオロアセトアミド)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]メチル]トリフェニル-ホスファニウムブロミド (150 mg, 0.20 ミリモル, 1.00 当量)、TEA (102 mg, 1.01 ミリモル, 5.00当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で120 で2時間攪

50

拌した。その反応混合物を室温に冷却した。得られる溶液を水/氷50 mL に注いだ。得られる溶液を酢酸エチル3x30 mL で抽出し、有機層を合わせた。溶媒を減圧で除去した。残渣を分取TLC (EtOAc:PE = 20:1) により精製した。これが6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-インドール30.8 mg (40%) を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 378[M-H]<sup>-</sup>

H-NMR-PH-MRL-209-352-0: (300MHz, DMSO, ppm): 12.63(s, 1H), 7.69~7.73(m, 4H), 7.02~7.08(m, 3H).

【0139】

化合物番号 354 (即ち、6-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール塩酸塩) を以下のようにつくった。

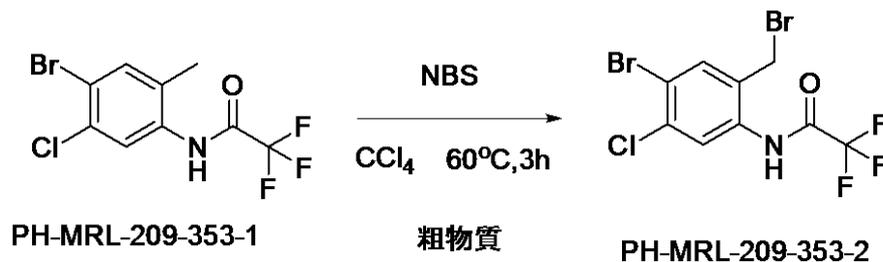
【化76】



【0140】

最初に、ジクロロメタン (50 mL) 中の4-ブromo-5-クロロ-2-メチルアニリン (5 g, 22.68 ミリモル, 1.00 当量)、TFAA (5.5 g, 26.19 ミリモル, 1.50 当量) の溶液を100-mL の丸底フラスコに入れた。得られる溶液を室温で4時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。これがN-(4-ブromo-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド7.9 g (粗物質) を褐色の固体としてもたらした。

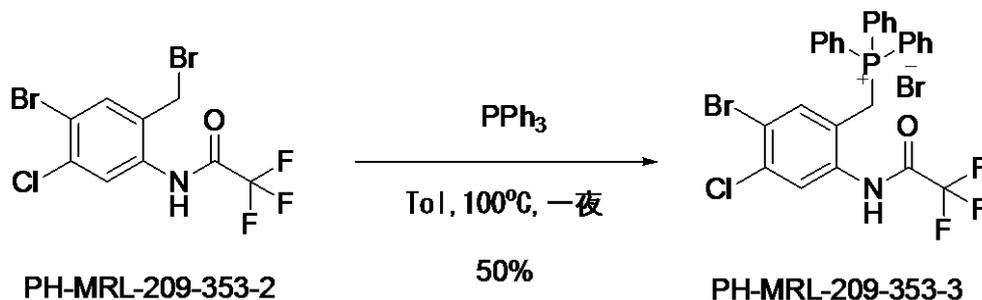
【化77】



【0141】

次に、CCl<sub>4</sub> (100 mL)、NBS (4.38 g, 24.61 ミリモル, 0.98 当量) 中のN-(4-ブromo-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (7.9 g, 24.96 ミリモル, 1.00当量) の溶液を250-mLの丸底フラスコに入れた。得られる溶液を60 で3時間攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:10)とともにシリカゲルカラムに適用した。これがN-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド10 g (粗物質) を褐色の固体としてもたらした。

【化78】



【0142】

次に、Tol (100 mL) 中のN-[4-ブromo-2-(ブromoメチル)-5-クロロフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (11 g, 27.82 ミリモル, 1.00 当量)、PPh<sub>3</sub> (8.1 g, 30.88 ミ

10

20

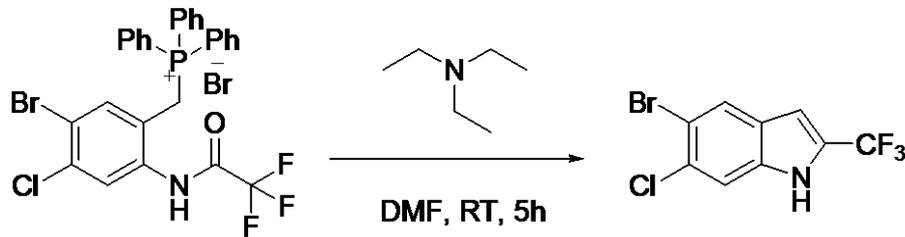
30

40

50

リモル, 1.10当量) の溶液を250-mLの丸底フラスコに入れた。得られる溶液を100 で一晩攪拌した。得られる混合物を真空で濃縮し、MeOHにより洗浄した。これが[[5-プロモ-4-クロロ-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムプロミド9.2 g (50%) を黄色の固体としてもたらした。

【化79】



PH-MRL-209-353-3

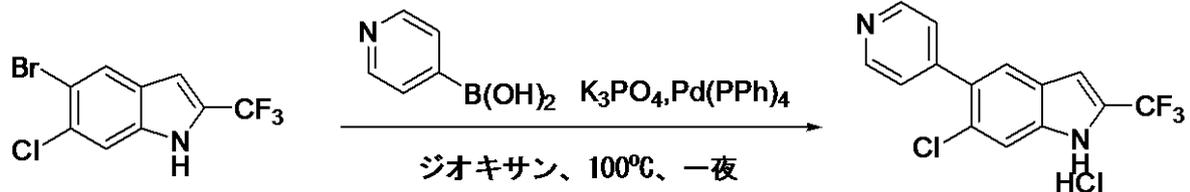
粗物質

PH-MRL-209-353-4

【0143】

次に、N,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 中の[[5-プロモ-4-クロロ-2-(トリフルオロアセトアミド)フェニル]メチル]トリフェニルホスファニウムプロミド (9.2 g, 13.99 ミリモル, 1.00 当量)、トリエチルアミン (7.1 g, 70.17 ミリモル, 5.00当量) の溶液を250-mLの丸底フラスコに入れた。得られる溶液を室温で5時間攪拌した。次いでその反応を水50 mL の添加により停止した。得られる溶液を酢酸エチル3x100 mLで抽出し、有機層を合わせ、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:20)とともにシリカゲルカラムに適用した。これが5-プロモ-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール 4.8 g (粗物質) を黄色の固体としてもたらした。

【化80】



PH-MRL-209-353-4

28%

PH-MRL-209-354-0

【0144】

最後に、ジオキサン/H<sub>2</sub>O (6 mL/1 mL) 中の5-プロモ-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.34 ミリモル, 1.00 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (214.33 mg, 1.01 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39 mg, 0.03 ミリモル, 0.10当量)、(ピリジン-4-イル)ボロン酸 (82.23 mg, 0.67 ミリモル, 2.00当量) の溶液を窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mL の丸底フラスコに入れた。得られる溶液を100 で一晩攪拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが6-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール塩酸塩31 mg (28%)をオフホワイトの固体としてもたらした。(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 333; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): 12.89-12.84 (m, 1H), 8.92 (d, J=6.6Hz, 2H), 8.18-8.04 (m, 2H), 7.96 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.20 (s, 1H).

【0145】

化合物番号 355 (即ち、3-クロロ-4-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]ベンゾニトリル) を以下のようにつくった。

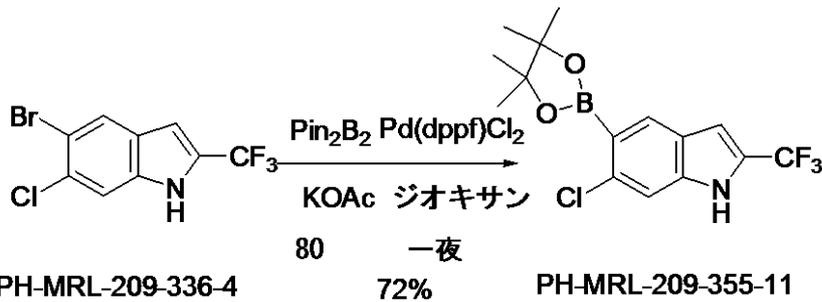
10

20

30

40

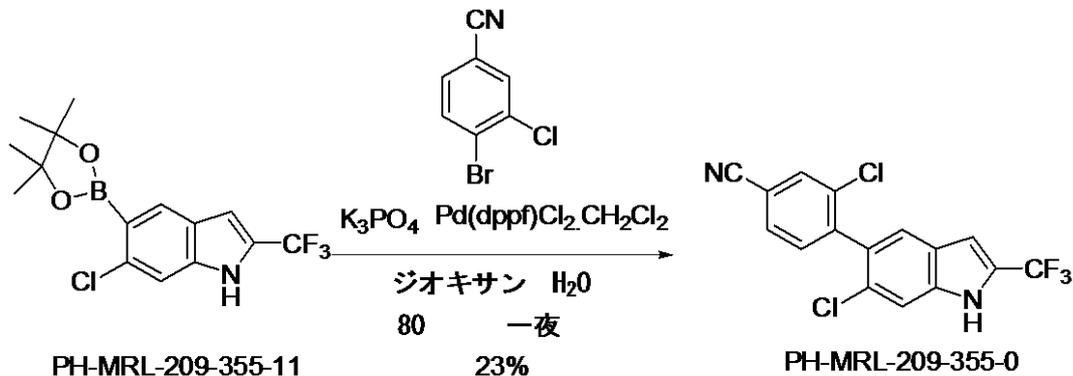
## 【化81】



## 【0146】

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100-mLの丸底フラスコに、ジオキサン (60 mL)、5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (3 g, 10.05 ミリモル, 1.00 当量)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (5.1 g, 2.00当量)、酢酸カリウム (2.95 g, 30.06 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (500 mg, 0.68 ミリモル, 0.07 当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で80 °Cで一晩撹拌した。その反応混合物を冷却した。得られる溶液をH<sub>2</sub>O 50 mLで希釈した。得られる溶液を酢酸エチル3x50 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られる混合物を食塩水3x30 mLで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:30-1:15)とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール2.5 g (72%)を白色の固体としてもたらした。

## 【化82】



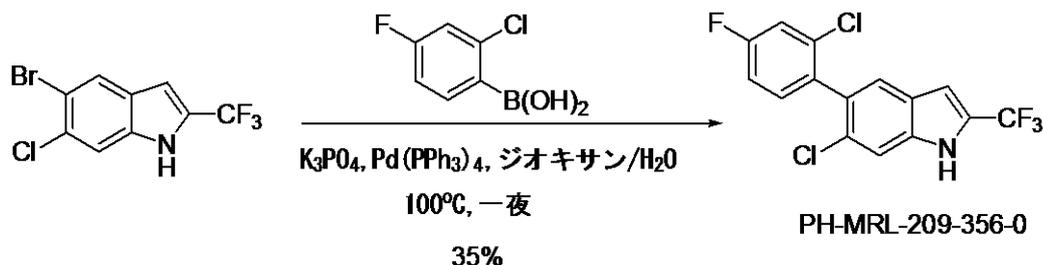
## 【0147】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、ジオキサン (5 mL)、水 (1 mL)、6-クロロ-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.29 ミリモル, 1.00 当量)、4-ブromo-3-クロロベンゾニトリル (62.6 mg, 0.29 ミリモル, 1.00当量)、(ホスホベロキシ)カリウム; ニカリウム (184 mg, 0.866 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0.10 当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で80 °Cで一晩撹拌した。その反応混合物を冷却した。粗生成物を分取HPLCにより精製し、生成物を得た。これが3-クロロ-4-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]ベンゾニトリル23.9 mg (23%)をオフホワイトの固体としてもたらした。(ES, m/z): 353 [M-H]<sup>-</sup>; (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 12.64 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.63-7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (s, 1H).

## 【0148】

化合物番号 356 (即ち、6-クロロ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール)を以下のようにつくった。

## 【化83】



## 【0149】

40-mL の丸底フラスコに、ジオキサソラン/H<sub>2</sub>O (7 mL)中の5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.34 ミリモル, 1.00 当量) の溶液、(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸 (117.3 mg, 0.67 ミリモル, 2.00 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (214 mg, 1.01 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量) を入れた。得られる溶液を100 で一晩攪拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが6-クロロ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール41 mg (35%)を褐色の油としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 346 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DM SO): 12.57 (brs, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.09 (s, 1H).

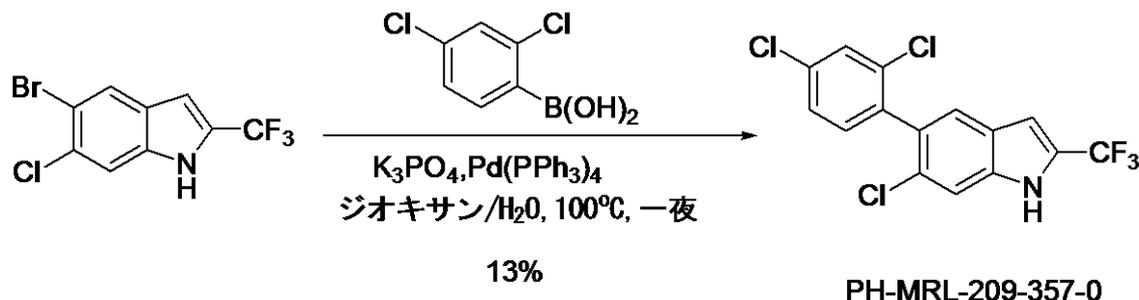
10

## 【0150】

化合物番号 357 (即ち、6-クロロ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール) を以下のようにつくった。

20

## 【化84】



30

## 【0151】

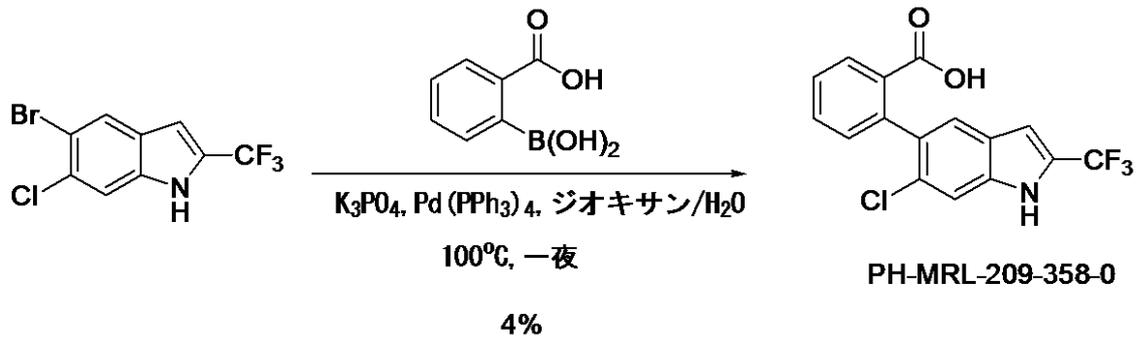
窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mL 丸底フラスコに、ジオキサソラン/H<sub>2</sub>O (6 mL/ 1mL)中の5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.34 ミリモル, 1.00 当量) の溶液、(2,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (128 mg, 0.67 ミリモル, 2.00 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1.00 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39 mg, 0.03 ミリモル, 0.10 当量) を入れた。得られる溶液を100 で一晩攪拌した。得られる混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが6-クロロ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール15.3 mg (13%) を褐色の油としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 362 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): 12.59 (br s, 1H), 7.76 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (s, 1H).

40

## 【0152】

化合物番号 358 (即ち、2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]安息香酸) を以下のようにつくった。

## 【化85】



10

## 【0153】

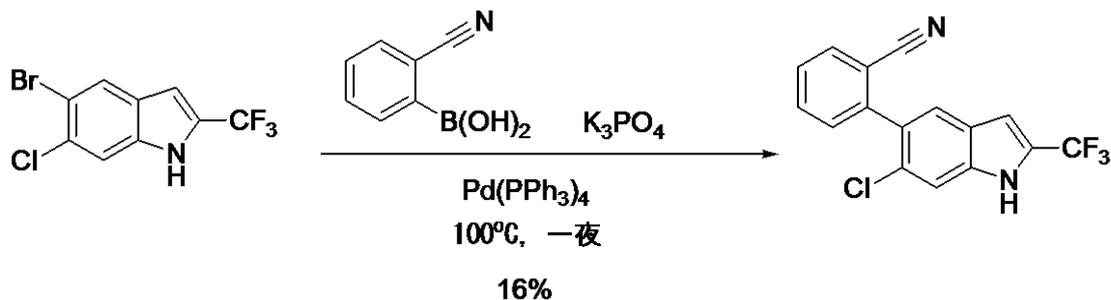
窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、ジオキサソラン, H<sub>2</sub>O (14 mL)中の5-ブロモ-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (200 mg, 0.67 ミリモル, 1.00 当量)の溶液、2-(ジヒドロキシボラニル)安息香酸 (223 mg, 1.34 ミリモル, 2.00 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (427 mg, 2.01 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (78 mg, 0.07 ミリモル, 0.10 当量)を入れた。得られる溶液を100 で一晩撹拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]安息香酸10.2 mg (4%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 338; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): 12.43 (br s, 1H), 7.96-7.91(m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.06 (s, 1H).

20

## 【0154】

化合物番号 359 (即ち、2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]ベンゾニトリル)を以下のようにつくった。

## 【化86】



30

## 【0155】

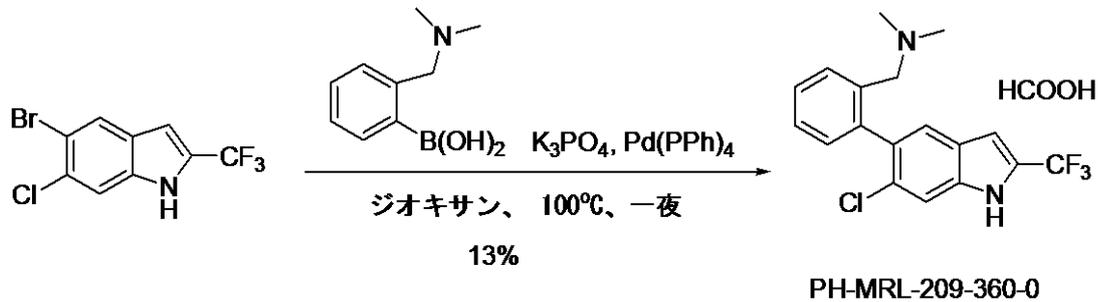
窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、ジオキサソラン, H<sub>2</sub>O (7 mL)中の5-ブロモ-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.34 ミリモル, 1.00 当量)の溶液、(2-シアノフェニル)ボロン酸 (99 mg, 0.67 ミリモル, 2.00 当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (214 mg, 1.01 ミリモル, 3.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39 mg, 0.03 ミリモル, 0.10当量)を入れた。得られる溶液を100 で一晩撹拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]ベンゾニトリル17.4 mg (16%)を明黄色の固体としてもたらした。(ES, m/z): [M-H]<sup>-</sup> 319; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): 12.66 (br s, 1H), 7.96 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J =7.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.14 (s, 1H).

40

## 【0156】

化合物番号 360 (即ち、([2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]フェニル]メチル)ジメチルアミン)を以下のようにつくった。

## 【化87】



## 【0157】

10

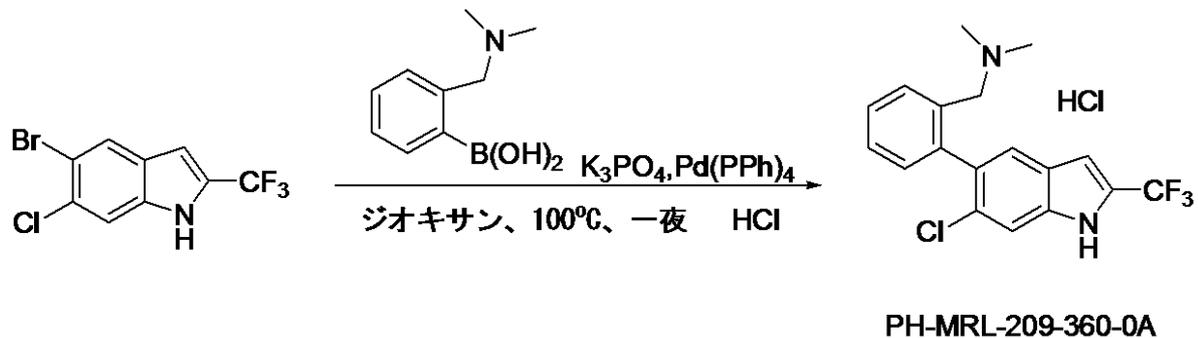
窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、ジオキサン、 $H_2O$  (7 mL)中の5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.34 ミリモル, 1.00 当量)の溶液、2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニルボロン酸 (121 mg, 0.68 ミリモル, 2.00 当量)、 $K_3PO_4$  (214 mg, 1.01 ミリモル, 3.00 当量)、 $Pd(PPh_3)_4$  (39 mg, 0.03 ミリモル, 0.10当量)を入れた。得られる溶液を100 で一晩撹拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが([2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]フェニル]メチル)ジメチルアミン15.4 mg (13%)を白色の固体としてもたらした。(ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  353;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO): 12.63 (s, 1H), 9.66-9.59(m, 1H), 7.80-7.69 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.10(s, 1H), 4.34-4.28(m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 3H), 2.51-2.46 (m, 3H).

20

## 【0158】

化合物番号 360-0A (即ち、([2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]フェニル]メチル)ジメチルアミン塩酸塩)を以下のようにつくった。

## 【化88】



30

## 【0159】

50-mLの丸底フラスコに、ジオキサン、 $H_2O$  (7 mL)中の5-ブromo-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (100 mg, 0.34 ミリモル, 1.00当量)の溶液、2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニルボロン酸 (121 mg, 0.68 ミリモル, 2.00 当量)、 $K_3PO_4$  (214 mg, 1.01 ミリモル, 3.00 当量)、 $Pd(PPh_3)_4$  (39 mg, 0.03 ミリモル, 0.10当量)を入れた。得られる溶液を100 で一晩撹拌した。得られる混合物を真空で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。その後、濃HCl(水溶液, 1mL)を得られる溶液に添加し、その溶液を凍結乾燥した。これが([2-[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-イル]フェニル]メチル)ジメチルアミン塩酸塩15.4 mg (12%)を黄色の固体としてもたらした。(ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  353;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO): 12.77 (br s, 1H), 10.45(br s, 1H), 7.96 (d,  $J=7.5Hz$ , 1H), 7.81-7.70(m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 1H). 7.19-7.10 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 2.62 (d,  $J=4.5Hz$ , 3H), 2.46 (d,  $J=4.5Hz$ , 3H).

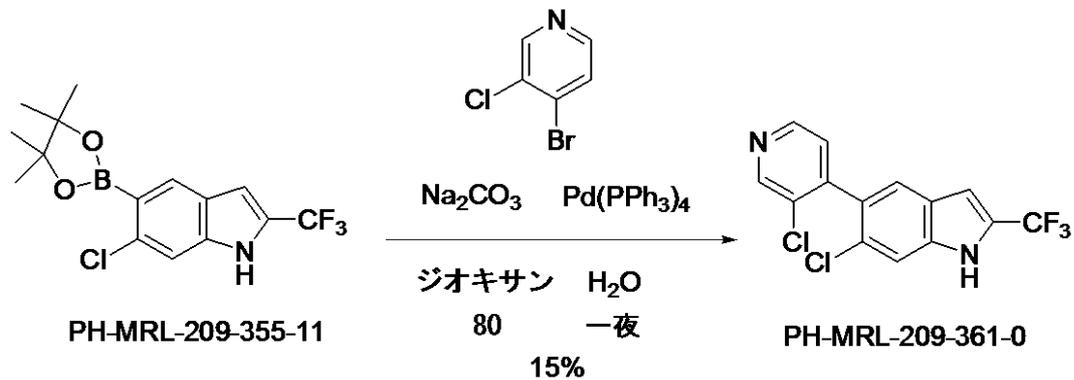
40

## 【0160】

化合物番号 361 (即ち、6-クロロ-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール)を以下のようにつくった。

50

## 【化89】



10

## 【0161】

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、ジオキサン (10 mL)、水 (2 mL)、4-プロモ-3-クロロピリジン (111 mg, 0.58 ミリモル, 1.00 当量)、6-クロロ-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (200 mg, 0.58 ミリモル, 1.00 当量)、炭酸ナトリウム (122 mg, 1.14 ミリモル, 2.00 当量)、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム (66 mg, 0.06 ミリモル, 0.10 当量)を入れた。得られる溶液を油浴中で80 で一晩攪拌した。その反応混合物を冷却した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。これが6-クロロ-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール28.4 mg (15%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 329 [M-H]<sup>-</sup>; (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 12.66 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=6.3Hz, 2H), 7.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.13 (s, 1H).

20

## 【0162】

化合物番号 361-0A (即ち、6-クロロ-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール塩酸塩)を以下のようにつくった。

## 【化90】



30

## 【0163】

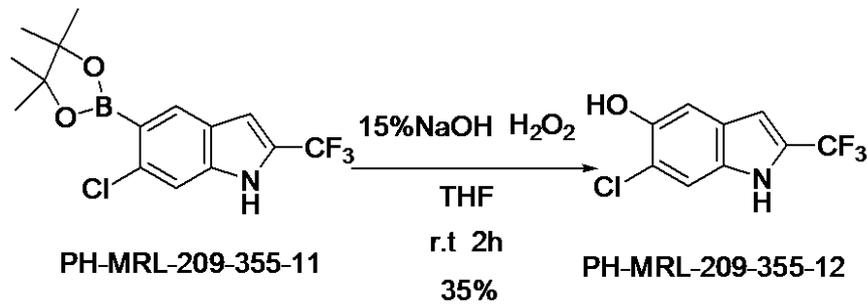
窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、6-クロロ-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (25 mg, 0.08 ミリモル, 1.00 当量) 及び水10ml、HCl 1 mlを入れた。合わせた水層を凍結乾燥により乾燥させた。これが6-クロロ-5-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール塩酸塩25.2 mg (91%)を白色の固体としてもたらした。(ES, m/z): 329 [M-HCl-H]<sup>-</sup>; (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.6Hz, 2H), 7.52 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H).

40

## 【0164】

化合物番号 362 (即ち、6-クロロ-5-(ピリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール; トリフルオロ酢酸)を以下のようにつくった。

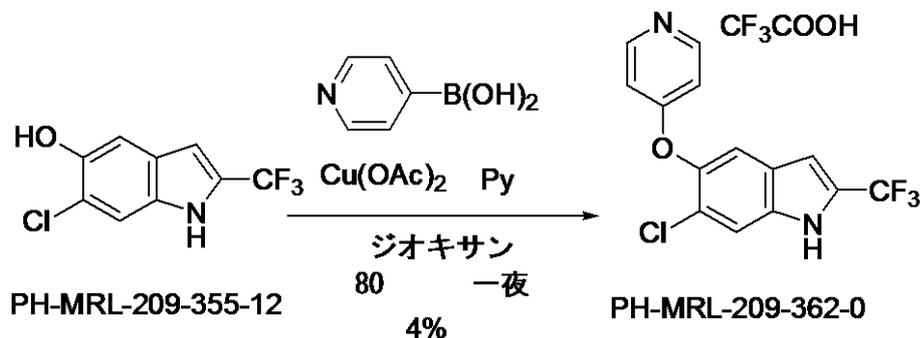
## 【化91】



## 【0165】

最初に、100-mLの3口丸底フラスコにテトラヒドロフラン (50 mL)、6-クロロ-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (2.5 g, 7.23 ミリモル, 1.00 当量) を入れ、次いで15% NaOHを添加してpH = 9 に調節し、その反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで過酸化水素 (8.2 g, 241.07 ミリモル, 10.00 当量) を添加した。得られる溶液を室温で2時間攪拌した。得られる溶液を酢酸エチル100 mLで希釈した。得られる混合物を食塩水3x30 mL で洗浄した。その混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:30-1:20) とともにシリカゲルカラムに適用した。これが6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-オール600 mg (35%) を黄色の固体としてもたらした。

## 【化92】



## 【0166】

次に、窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50-mLの丸底フラスコに、ジオキササン (10 mL)、6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-5-オール (230 mg, 0.98 ミリモル, 1.00 当量)、(ピリジン-4-イル)ボロン酸 (180 mg, 1.46 ミリモル, 1.50 当量)、(アセチルオキシ)カプリオアセテート (53 mg, 0.29 ミリモル, 0.30 当量)、ピリジン (231 mg, 2.92 ミリモル, 3.00 当量) を入れた。得られる溶液を油浴中で80 で一晩攪拌した。その反応混合物を冷却し、固体を濾過した。粗生成物を分取HPLCにより精製し、生成物を得た。これが6-クロロ-5-(ピリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール; トリフルオロ酢酸15.8 mg (4%) を黄色の固体としてもたらした。(E S, m/z): 313 [MS- CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>; (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 12.97 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.31 (d, J=5.4Hz, 2H), 8.87 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.41 (t, J=7.8Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H).

## 【0167】

化合物番号 362-0A (即ち、6-クロロ-5-(ピリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール塩酸塩) を以下のようにつくった。

10

20

30

40



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 209/14	(2006.01)	C 0 7 D 209/14
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 33/10	(2006.01)	A 6 1 P 33/10
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/365	(2006.01)	A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277

(74)代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72)発明者 メング チャールズ

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 0 1 7 グレーソン チャンス レーン 2 2 9 1

(72)発明者 ル ヒール ド ファロワ ロイク

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 3 0 5 アトランタ フェアヘイヴン サークル ノースイ  
ースト 2 2 5 9

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平08-119807(JP,A)

特開2008-037760(JP,A)

特表2013-511475(JP,A)

特表2012-507534(JP,A)

特表2004-505965(JP,A)

特表2014-500332(JP,A)

特表2011-521961(JP,A)

特表2005-518351(JP,A)

国際公開第2012/088431(WO,A1)

国際公開第02/016348(WO,A1)

国際公開第2008/050207(WO,A1)

国際公開第2013/158894(WO,A1)

米国特許出願公開第2010/0033088(US,A1)

独国特許出願公開第19515371(DE,A1)

仏国特許出願公開第01446368(FR,A1)

中国特許出願公開第102153544(CN,A)

JOHN F POLETTO, SYNTHESIS AND ANTIINFLAMMATORY EVALUATION OF CERTAIN 5-ALKOXY-2,7-DIAL  
KYLTRYPTAMINES, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1973年7月, VOL:16, NR:7, PAGE(S):757 - 765, URL, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00265a004>  
CONDE J J, TOWARDS THE SYNTHESIS OF OSTEOCLAST INHIBITOR SB-242784, TETRAHEDRON LET,  
英国, ELSEVIER, 2003年 4月 7日, VOL:44, NR:15, PAGE(S):3081 - 3084, URL, [ht  
tp://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00544-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00544-6)WANG, FLUORINATED N-[2-(HALOALKYL)PHENYL]IMIDOYL CHLORIDE, A KEY INTERMEDIATE FOR THE  
SYNTHESIS 以下備考, JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, NL, ELSEVIER, 2007年10月 1  
日, VOL:128, NR:10, PAGE(S):1143 - 1152, OF 2-FLUOROALKYL SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIV  
ES VIA GRIGNARD CYCLIZATION PROCESS, URL, [ht  
.04.023](http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2007.04.023)

HONG X, PHOTODESULFONYLATION OF INDOLES INITIATED BY ELECTRON TRANSFER FROM TRIETHYLAM

INE, TETRAHEDRON LETTERS, 英国, ELSEVIER, 2006年 4月 3日, VOL:47, NR:14, PAGE(S):2409 - 2412, U R L , <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.01.152>

CAN ZHU, COUPLING AND CYCLIZATION OF O - IODOANILINES AND PROPARGYLIC BROMIDES VIA ALLENES: AN 以下備考, ORGANIC LETTERS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2013年 6月 7日, VOL:15, NR:11, PAGE(S):2782 - 2785, EFFICIENT ENTRY TO INDOMETHACIN, U R L , <http://dx.doi.org/10.1021/ol401115a>

LARISA V POLITANSKAYA, SYNTHESIS OF INDOLES WITH A POLYFLUORINATED BENZENE RING, TETRAHEDRON, 2013年 7月 17日, VOL:69, NR:39, PAGE(S):8477 - 8486, U R L , <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.07.037>

Tetrahedron Lett., 2004年, 45, 1857 - 1859

Electrochimica Acta., 1984年, 29, 1075 - 1082

Heterocycles, 2012年, 86, 979 - 983

Quim. Nova, 2012年, 35, 1157 - 1163

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/10~32

C07D 401/04~12

A61K 31/277~4439

A61K 45/00

A61P 33/10

CAplus/REGISTRY(STN)