

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5283505号
(P5283505)

(45) 発行日 平成25年9月4日 (2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年6月7日 (2013.6.7)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 D 4 1 3 / 1 4	C S P
C 0 7 D 4 1 7 / 1 4	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 D 4 1 7 / 1 4	
C 0 7 D 4 7 1 / 1 0	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 D 4 7 1 / 1 0	1 0 1
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	
A 6 1 K 3 1 / 4 3 3	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 3	

請求項の数 10 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-527455 (P2008-527455)
(86) (22) 出願日	平成18年8月21日 (2006.8.21)
(65) 公表番号	特表2009-506010 (P2009-506010A)
(43) 公表日	平成21年2月12日 (2009.2.12)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/065496
(87) 国際公開番号	W02007/023143
(87) 国際公開日	平成19年3月1日 (2007.3.1)
審査請求日	平成21年8月11日 (2009.8.11)
(31) 優先権主張番号	05107725.3
(32) 優先日	平成17年8月23日 (2005.8.23)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

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

最終頁に続く

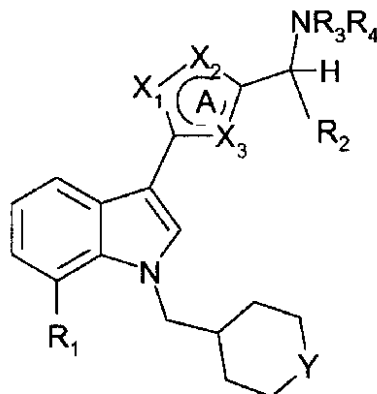
(54) 【発明の名称】 カンナビノイド CB1 受容体のアゴニストとしての (インドール-3-イル) -複素環誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I で表されるインドール誘導体、

【化 1】



式 I

(式中、A は 5 員芳香族系複素環を表し、X₁、X₂ および X₃ は N、O、S および CR から独立して選択され；R は、存在するとき、H、ハロゲンまたは (C₁ - 4) アルキルであり；Y は CH₂、O、S、または SO₂ であり；

- R_1 は (C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルキルオキシ、CN またはハロゲンであり ;
- R_2 は H または (C_{1-4}) アルキルであるか ; もしくは
- R_2 は R_3 と一緒に、これらが結合する炭素原子および窒素原子と 4 から 7 員環を形成し ;
- R_3 は H、(C_{1-6}) アルキル、または (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記アルキル基は場合により OH、(C_{1-4}) アルキルオキシ、(C_{1-4}) アルキルチオ、(C_{1-4}) アルキルスルホニル、 $CO-NR_5R_6$ 、 $CO-OR_7$ 、CN またはハロゲンで置換され ;
- R_4 は $CO-NR_5R_6$ 、 $CO-OR_7$ 、 SO_2-R_8 、 $SO_2-NR_9R_{10}$ または $CO-R_{11}$ であるか ; もしくは
- R_4 は、 $CO-NR_5R_6$ 、 $CO-OR_7$ 、 SO_2-R_{15} 、 $SO_2-NR_9R_{10}$ 、 $NH-CO-R_{11}$ 、 $NH-SO_2-R_{12}$ または 2 個の OH 基で置換され ; ならびに場合によりさらに OH で置換される (C_{1-3}) アルキルであり ; もしくは
- R_4 は R_3 と一緒にこれらが結合する窒素原子と、場合により O、S および SO_2 から選択されるヘテロ原子をさらに含有する 4 から 8 員環を形成し、前記環は CH_2-OH 、 $CO-NR_{13}R_{14}$ 、 $CO-OR_7$ 、 SO_2-R_8 、 $SO_2-NR_9R_{10}$ 、 $NH-CO-R_{11}$ または $NH-SO_2-R_{12}$ で置換されるか ; もしくは前記環は、 $NH-CO-R_{11}$ または $NH-SO_2-R_{12}$ で置換される (C_{1-3}) アルキルで置換され ;
- R_5 は、存在するとき、H または、場合により OH、(C_{1-4}) アルキルオキシまたは $CONR_7R_8$ で置換される (C_{1-4}) アルキルであり ;
- R_6 は、存在するとき、H または (C_{1-4}) アルキルであり ; もしくは
- R_6 は R_5 と一緒にこれらが結合する前記 N 原子と、場合により O、S および SO_2 から選択されるヘテロ原子をさらに含有する 4 から 8 員環を形成し、前記環は場合により OH で置換され ;
- R_7 は、存在するとき、H もしくは (C_{1-4}) アルキルであり ;
- R_8 は、存在するとき、場合により OH または (C_{1-4}) アルキルオキシで置換される (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり ;
- R_9 は、存在するとき、H または、場合により OH または (C_{1-4}) アルキルオキシで置換される (C_{1-4}) アルキルであり ;
- R_{10} は、存在するとき、H または (C_{1-4}) アルキルであり ;
- R_{11} は、存在するとき、H または、場合により OH または (C_{1-4}) アルキルオキシで置換される (C_{1-4}) アルキルであり ;
- R_{12} は、存在するとき、場合により OH または (C_{1-4}) アルキルオキシで置換される (C_{1-4}) アルキルであり ;
- R_{13} は、存在するとき、H または、場合により OH、(C_{1-4}) アルキルオキシまたは $CONR_7R_8$ で置換される (C_{1-4}) アルキルであり ;
- R_{14} は、存在するとき、H または (C_{1-4}) アルキルであり ; もしくは
- R_{14} は、 $CO-NR_{13}R_{14}$ 基が結合する炭素原子と一緒に 5 - または 6 - 員スピロ環を形成し ;
- R_{15} は、存在するとき、場合により OH または (C_{1-4}) アルキルオキシで置換される (C_{3-7}) シクロアルキルであり ;
- ただし、Y が SO_2 である場合、
- R_4 はさらに H、(C_{1-6}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルを表すことができ、前記アルキル基は場合により OH、(C_{1-4}) アルキルオキシ、(C_{1-4}) アルキルチオ、(C_{1-4}) アルキルスルホニル、CN、またはハロゲンで置換され、 ; もしくは R_3 は R_4 と一緒に、これらが結合する N 原子と、場合により O、S および SO_2 から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する 4 から 8 員環を形成し得、前記環は場合により OH で置換される)
- もしくは医薬的に許容されるこれらの塩。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

R が、存在するとき、H であり；
 Y が CH_2 、O または SO_2 であり；
 R_2 が H であり；もしくは
 R_2 が R_3 と一緒に、これらが結合する炭素原子および窒素原子と 5 員環を形成する、請求項 1 のインドール誘導体。

【請求項 3】

X_1 が N または S であり；
 X_2 が S、O、N または CR であり；
 X_3 が N または O である、
 請求項 1 または 2 のインドール誘導体。

10

【請求項 4】

複素環 A が 1, 2, 4 - オキサジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は O であり、 X_3 は N である)、1, 2, 4 - チアジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は S であり、 X_3 は N である)、チアゾール (X_1 は S であり、 X_2 は CR であり、 X_3 は N である) または 1, 3, 4 - オキサジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は N であり、 X_3 は O である) である、請求項 3 のインドール誘導体。

【請求項 5】

複素環 A が 1, 2, 4 - オキサジアゾール (X_1 が N であり、 X_2 が O であり、 X_3 が N である) または 1, 2, 4 - チアジアゾール (X_1 が N であり、 X_2 が S であり、 X_3 が N である) である、請求項 4 のインドール誘導体。

20

【請求項 6】

R_3 が、場合により OH で置換されている (C_{1-6}) アルキルであり；
 R_4 が $\text{SO}_2 - \text{R}_8$ であり；もしくは
 R_4 が、 $\text{CO} - \text{NR}_5\text{R}_6$ で置換されている (C_{1-3}) アルキルであり；または
 R_4 が、 R_3 と一緒にこれらが結合する N 原子と 6 員環を形成し、前記環が $\text{CO} - \text{NR}_1\text{R}_2$ で置換されている、請求項 5 のインドール誘導体。

【請求項 7】

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [4 - (N - メチル) カルボキサミド] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール；
 7 - クロロ - 3 - [(5 - { 4 - [(N - { 2 - ヒドロキシ } エチル) カルボキサミド] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール；
 7 - クロロ - 3 - [(5 - { [N - (カルボキサミド) メチル] - N - メチルアミノ } メチル) - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール；
 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { [N - (カルボキサミド) メチル] カルボキサミド } メチル) - N - メチル - アミノ] メチル } - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール；
 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { [N - (2 - ヒドロキシエチル) カルボキサミド] メチル } - N - メチルアミノ) - メチル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール；
 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { 2 - ヒドロキシ } エチル) - (N - { メチルスルホニル }) アミノ] メチル } - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール；
 7 - エチル - 3 - [(5 - { 4 - [(N - { 2 - ヒドロキシ } エチル) カルボキサミド] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール；
 または医薬的に許容されるこれらの塩から選択される、請求項 1 のインドール誘導体。

30

40

50

【請求項 8】

治療における使用のための、請求項 1 から 7 のいずれか一項のインドール誘導体。

【請求項 9】

請求項 1 から 7 のいずれか一項のインドール誘導体を医薬的に許容される助剤と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 10】

疼痛治療のための薬物の調製における、請求項 1 で定義されるとおりの式 I の（インドール - 3 - イル）複素環誘導体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

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

【背景技術】

【0002】

疼痛治療は、現在使用可能な薬物の副作用により制限されることが多い。重い疼痛を緩和するためにオピオイドが広く使用される。これらの薬剤は安価で有効であるが、重篤で生命を脅かす可能性のある副作用があり、特に顕著な副作用は呼吸障害および筋肉硬直である。さらに、オピオイドの投与可能な用量は、吐き気、嘔吐、便秘、掻痒および尿閉により制限され、その結果、患者はこれらの副作用に苦しむよりは次善の疼痛コントロールを受け入れることを選ぶことが多い。さらに、これらの副作用が、しばしば延長した入院を要する患者をもたらす。オピオイドは依存性が高く、多くの地域で指定薬物である。そのため、等鎮痛用量、現在使用されている製品に比べて副作用プロファイルが改善された新たな鎮痛剤が求められている。

20

【0003】

カンナビノイドアゴニストが鎮痛剤および抗炎症剤となり得る証拠が蓄積されている。2 タイプのカンナビノイド受容体が関係しており、カンナビノイド CB1 受容体は主に中枢神経系に存在するが、抹消ニューロンでも発現し、他の抹消組織にはわずかに存在し、カンナビノイド CB2 受容体は、大部分は免疫細胞に存在する (Howlett, A. C. ら, International Union of Pharmacology. X XVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol. Rev. 54, 161 - 202, 2002)。CB2 受容体が、カンナビノイドの免疫および抗炎症反応を緩和するのに関係する一方で、カンナビノイド受容体アゴニスト、特に CB1 受容体で作用するアゴニストは、疼痛治療に有用であることが示唆されている (Iversen, L. および Chapman, V. Current Opinion in Pharmacology 2, 50 - 55, 2002 およびこの中の参考文献を参照のこと)。

30

【0004】

WIN55, 212 - 2, (R) - (+) - [2, 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - [(モルホリニル)メチル]ピロロ[1, 2, 3 - de] - 1, 4 - ベンゾオキサジニル] - (1 - ナフタレニル)メタノンのメシレート塩は、鎮痛剤として米国特許第 4, 939, 138 (Sterling Drug Inc.) に開示された。該化合物は、アミノアルキルインドールのプロトタイプであり (Eissenstat, M. A. ら, J. Med. Chem. 38, 3094 - 3105, 1995)、急性疼痛、持続性炎症性疼痛および神経因性疼痛の動物モデルにおいて、モルヒネと同等の効力の痛覚抑制を生み出すことができる強力なカンナビノイド CB1 受容体アゴニストである。

40

【0005】

大麻類似の特質を有するアミノアルキルインドールの鍵となる構造特徴 (Adam, J. および Cowley, P. Expert Opin. Ther. Patents, 12, 1475 - 1489, 2002) は、米国特許第 4, 939, 138 (Sterlin

50

g Drug Inc.) およびより最近では WO 0 2 0 6 0 4 4 7 (University of Connecticut) で開示されているアミノアルキルインドールにおけるアロイル基によって、または WO 0 1 5 8 8 6 9 (Bristol - Myers Squibb) で開示されている化合物の置換アミド基によって例示されるように、インドール部分の 1 位におけるアミノアルキル置換基であり、インドール環の 3 位におけるさらなる崇高な置換基である。最近、3 位における置換オキサジアゾール - 5 - イル環を有する 1 - (アミノアルキル) インドール誘導体が、WO 0 2 3 6 5 9 0 (Amrad Operations PTY Ltd.) でカンナビノイド受容体モジュレーターとして開示されており、鎮痛剤として有用である。

WO 0 4 0 0 0 8 3 2 (Akzo Nobel N.V.) において、1 - [(インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン誘導体が、カンナビノイド受容体を緩和する鎮痛剤として開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

治療剤として使用するために、増大した水溶性などの改善特性を備えるカンナビノイドアゴニストが必要とされている。

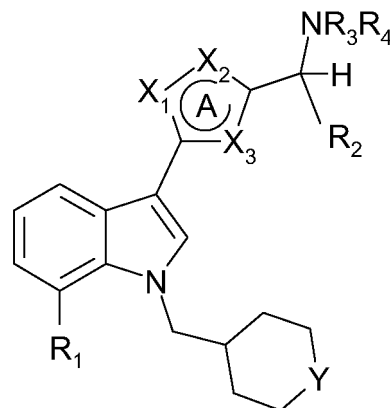
【課題を解決するための手段】

【0007】

この目的のために、本発明は、一般式 I を有するインドール誘導体

【0008】

【化 2】



式 I

(式中、

A は 5 員芳香族複素環を表し、 X_1 、 X_2 、および X_3 は N、O、S および CR から独立して選択され；

R は、存在するとき、H、ハロゲンまたは (C_{1-4}) アルキルであり；

Y は CH_2 、O、S または SO_2 であり；

R_1 は (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルキルオキシ、CN またはハロゲンであり

；
 R_2 は H または (C_{1-4}) アルキルであり；もしくは

R_2 は R_3 と一緒に、これらが結合する炭素および窒素原子と 4 から 7 員環を形成し；

R_3 は H、 (C_{1-6}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり、該アルキル基は場合により OH、 (C_{1-4}) アルキルオキシ、 (C_{1-4}) アルキルチオ、 (C_{1-4}) アルキルスルホニル、 $CO - NR_5R_6$ 、 $CO - OR_7$ 、CN またはハロゲンで置換され；

R_4 は $CO - NR_5R_6$ 、 $CO - OR_7$ 、 $SO_2 - R_8$ 、 $SO_2 - NR_9R_{10}$ または $CO - R_{11}$ であり；もしくは

R_4 は、 $CO - NR_5R_6$ 、 $CO - OR_7$ 、 $SO_2 - R_8$ 、 $SO_2 - NR_9R_{10}$ 、NH

- CO - R₁₁、NH - SO₂ - NR₁₂ または 2 個の OH 基で置換され；ならびに場合によりさらに OH で置換される (C₁₋₃) アルキルであり；もしくは R₄ は、R₃ と一緒にこれらが結合する N 原子と、場合により O、S および SO₂ から選択されるさらなるヘテロ原子を含む 4 から 8 員環を形成し、該環は CH₂ - OH、CO - NR₁₃ R₁₄、CO - OR₇、SO₂ - R₈、SO₂ - NR₉ R₁₀、NH - CO - R₁₁ または NH - SO₂ - R₁₂ で置換され；もしくは該環は、NH - CO - R₁₁ 又は NH - SO₂ - R₁₂ で置換される (C₁₋₃) アルキルで置換され；

R₅ は、存在するとき、H または (C₁₋₄) アルキルであり、場合により OH、(C₁₋₄) アルキルオキシまたは CONR₇ R₈ で置換され；

R₆ は、存在するとき、H または (C₁₋₄) アルキルであり；

R₆ は、R₅ と一緒にこれらが結合している N と、場合により O、S および SO₂ から選択されるさらなるヘテロ原子を含む 4 から 8 員環を形成し、該環は場合により OH で置換され；

R₇ は、存在するとき、H または (C₁₋₄) アルキルであり；

R₈ は、存在するとき、場合により OH または (C₁₋₄) アルキルオキシで置換される (C₁₋₄) アルキルまたは (C₃₋₇) シクロアルキルであり；

R₉ は、存在するとき、H または、場合により OH または (C₁₋₄) アルキルオキシで置換される (C₁₋₄) アルキルであり；

R₁₀ は、存在するとき、H または (C₁₋₄) アルキルであり；

R₁₁ は、存在するとき、H または、場合により OH または (C₁₋₄) アルキルオキシで置換される (C₁₋₄) アルキルであり；

R₁₂ は、存在するとき、場合により OH または (C₁₋₄) アルキルオキシで置換される (C₁₋₄) アルキルであり；

R₁₃ は、存在するとき、H または、場合により OH、(C₁₋₄) アルキルオキシまたは CONR₇ R₈ で置換される (C₁₋₄) アルキルであり；

R₁₄ は、存在するとき、H または (C₁₋₄) アルキルであり；もしくは R₁₄ は CO - NR₁₃ R₁₄ 基が結合する C 原子と一緒に、5 - または 6 - 員スピロ環を形成し；

10

20

ただし、Y が SO₂ である場合、

R₄ はさらに H、(C₁₋₆) アルキル、または (C₃₋₇) シクロアルキルを表すことができ、該アルキル基は場合により OH、(C₁₋₄) アルキルオキシ、(C₁₋₄) アルキルチオ、(C₁₋₄) アルキルスルホニル、CN 又はハロゲンで置換され；もしくは R₃ は、R₄ と一緒にこれらが結合する N と、場合により O、S および SO₂ から選択されるさらなるヘテロ原子を含む 4 から 8 員環を形成し得、該環は場合により OH で置換される)

30

もしくはこれらの医薬的に許容される塩を、たとえば周術期の疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、癌性疼痛ならびに多発性硬化症に伴う痙縮などの疼痛の治療に使用することができるカンナビノイド CB1 受容体アゴニストとして提供する。

【0009】

式 I のインドール誘導体の定義において、Y が SO₂ の意味を有する場合という条件下でより広義に定義される。この条件は、2005 年 2 月 28 日に申請された国際特許出願 EP 05 / 050833 (AKZO NOBEL N.V.) において、Y が CH₂、O 又は S であるインドール誘導体に関連する初期の説明に関する。

40

【0010】

5 - 員芳香族複素環 A は、式 I の定義で用いる場合、N、O 及び S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む 5 - 員芳香族複素環を表す。これは、複素環 A を定義するのに用いられる X₁、X₂、及び X₃ の少なくともひとつが CR とはなり得ないことを意味する。代表的複素環 A は、チオフェン、フラン、チアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール及びイソチアゾール、イソチアジアゾール、イソオキサゾール及びイサキサジアゾールを含むこれらの異性体から誘導されるものである。好ましい複素環 A

50

は 1, 2, 4 - オキサジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は O であり、 X_3 は N である)、
 1, 3, 4 - オキサジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は N であり、 X_3 は O である)、
 1, 2, 4 - チアジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は S であり、 X_3 は N である) 及び
 チアゾール (X_1 は S であり、 X_2 は CR であり、 X_3 は N である) である。

【0011】

式 I の定義で用いられる (C_{1-4}) アルキルという用語は、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル及びメチルなどの 1 から 4 個の炭素原子を有する分枝または非分枝アルキル基を意味する。

【0012】

同様に (C_{1-6}) アルキルという用語は、ヘキシル、ペンチル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル及びメチルなどの 1 から 6 個の炭素原子を有する分枝または非分枝アルキル基を意味する。

10

【0013】

(C_{3-7}) シクロアルキルという用語は、シクロヘブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル及びシクロプロピルなどの 3 から 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0014】

(C_{1-4}) アルキルオキシ、(C_{1-4}) アルキルチオ及び (C_{1-4}) アルキルスルホニル、(C_{1-4}) アルキルという用語は上記定義のような意味を有する。

【0015】

ハロゲンという用語は、F、Cl、Br または I を意味する。

20

【0016】

式 I の定義において、 R_2 は、 R_3 と一緒に、これらが結合する炭素及び窒素原子と 4 から 7 員環を形成し得る。このような飽和環の例は、アゼチジニル - 2 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 2 - イル及びアゼピン - 2 - イルである。

【0017】

式 I の定義において R_4 は、 R_3 と一緒に、これらが結合する N と 4 から 8 員環を形成し得、場合により O、S 及び SO_2 から選択されるさらなるヘテロ原子を有する。このような環の例は、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、アゼピン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル及びチオモルホリン - 4 - イルである。好ましくは、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル及びモルホリン - 4 - イルである。

30

【0018】

式 I の定義において、 R_6 は、 R_5 と一緒に、これらが結合する N と 4 から 8 員環を形成し得、場合により O、S 及び SO_2 から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する。このような環の例は、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、アゼピン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル及びチオモルホリン - 4 - イルである。好ましくは、モルホリン - 4 - イルである。

【0019】

式 I のインドール誘導体の定義において、置換基 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 が複数存在し得る。各々の置換基の意味は、各々の置換基に定義される意味から独立して選択される。

40

【0020】

式 I に従う好ましいインドール誘導体は、式中、R は、存在するとき、H であり；Y は CH_2 、O または SO_2 であり； R_2 は H であり；もしくは R_2 は、 R_3 と一緒にこれらが結合する炭素原子と 5 - 員環を形成する。

【0021】

さらに好ましくは、式 I に従う化合物は、式中、複素環 A が 1, 2, 4 - オキサジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は O であり、 X_3 は N である)、1, 2, 4 - チアジアゾール (X_1 は N であり、 X_2 は S であり、 X_3 は N である)、チアゾール (X_1 は S であり、 X_2 は CR であり、 X_3 は N である) または 1, 3, 4 - オキサジアゾール (X_1 は

50

Nであり、 X_2 はNであり、 X_3 はOである)である。さらにより好ましい該化合物は、複素環Aが1, 2, 4-オキサジアゾール(X_1 はNであり、 X_2 はOであり、 X_3 はNである)または1, 2, 4-チアジアゾール(X_1 はNであり、 X_2 はSであり、 X_3 はNである)を表し、特に好ましくは、 R_3 が場合によりOHで置換された(C_{1-6})アルキルであり、および R_4 がCO-NR₅R₆で置換されたSO₂-R₈又は(C_{1-3})アルキルであり;もしくは R_4 が、 R_3 と一緒に、これらが結合するNと6-員環を形成し、該環がCO-NR₁₃R₁₄で置換される。

【0022】

本発明のインドール誘導体の特に好ましくは、

- 7-クロロ-3-[(5-{ [4-(N-メチル)カルボキサミド]ピペリジン-1-イル}メチル) - ([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)] - 1-(1, 1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イル)メチル-1H-インドール; 10
 - 7-クロロ-3-[(5-{ 4-[(N-(2-ヒドロキシル)エチル)カルボキサミド]ピペリジン-1-イル}メチル) - ([1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)] - 1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール;
 - 7-クロロ-3-[(5-{ [N-(カルボキサミド)メチル]-N-メチルアミノ}メチル) - ([1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)] - 1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール;
 - 7-クロロ-3-({5-[(N-{ [N-(カルボキサミド)メチル]カルボキサミド}メチル) - N-メチルアミノ]メチル} - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) - 1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール; 20
 - 7-クロロ-3-({5-[(N-{ [N-(2-ヒドロキシエチル)カルボキサミド]メチル} - N-メチルアミノ}メチル} - [1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) - 1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール;
 - 7-クロロ-3-({5-[(N-{ 2-ヒドロキシ}エチル) - (N-{メチルスルホニル})アミノ]メチル} - ([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)) - 1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール;
 - 7-エチル-3-[(5-{ 4-[(N-{ 2-ヒドロキシ}エチル)カルボキサミド]ピペリジン-1-イル}メチル) - ([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)] - 1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール; 30
- または医薬的に許容されるこれらの塩である。

【0023】

本発明のインドール誘導体は、一般に有機化学の当分野において公知の方法で調製し得る。

【0024】

式Iの(インドール-3-イル)複素環誘導体は、たとえば、Lが、ハロゲンまたはアルキルスルホネート基のような脱離基である式IIの化合物から、式NHR₃R₄のアミンと該脱離基の求核置換により調製され得る。Lがアルキルスルホネート基である式IIの化合物は、Lがヒドロキシである式IIの化合物から、トリエチルアミンのような塩基の存在下でハロゲン化アルキニルスルホニルとの反応によって調製され得る。 40

【0025】

式Iの(インドール-3-イル)複素環は、式IIIの化合物から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下で、式NHR₃R₄のアミンを用いて還元的アミノ化により調製され得る。

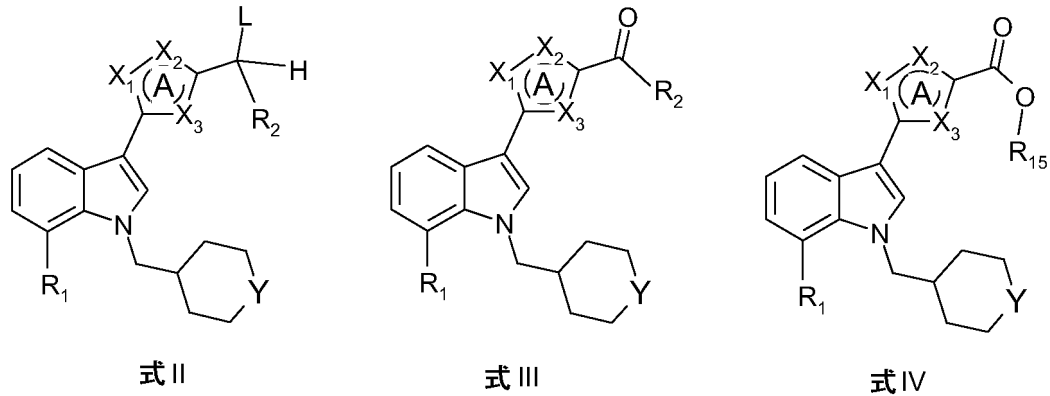
【0026】

Lがヒドロキシである式IIの化合物は、Burke D.S., Danheiser, R.L. Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidising and Reducing agents (Wiley: New York, 1999)で述べられているように、適切な酸化剤および還元剤を用いて酸化還元することにより、式IIIの化合物と相互転換し得ることは、当 50

分野において周知である。同様に、Lがヒドロキシであり、R₂がハロゲンである式I Iの化合物は、R_{1 5}が水素または(C₁₋₄)アルキルである式I Vの化合物から、適切な還元剤を用いて還元することによって調製され得る。

【0027】

【化3】



10

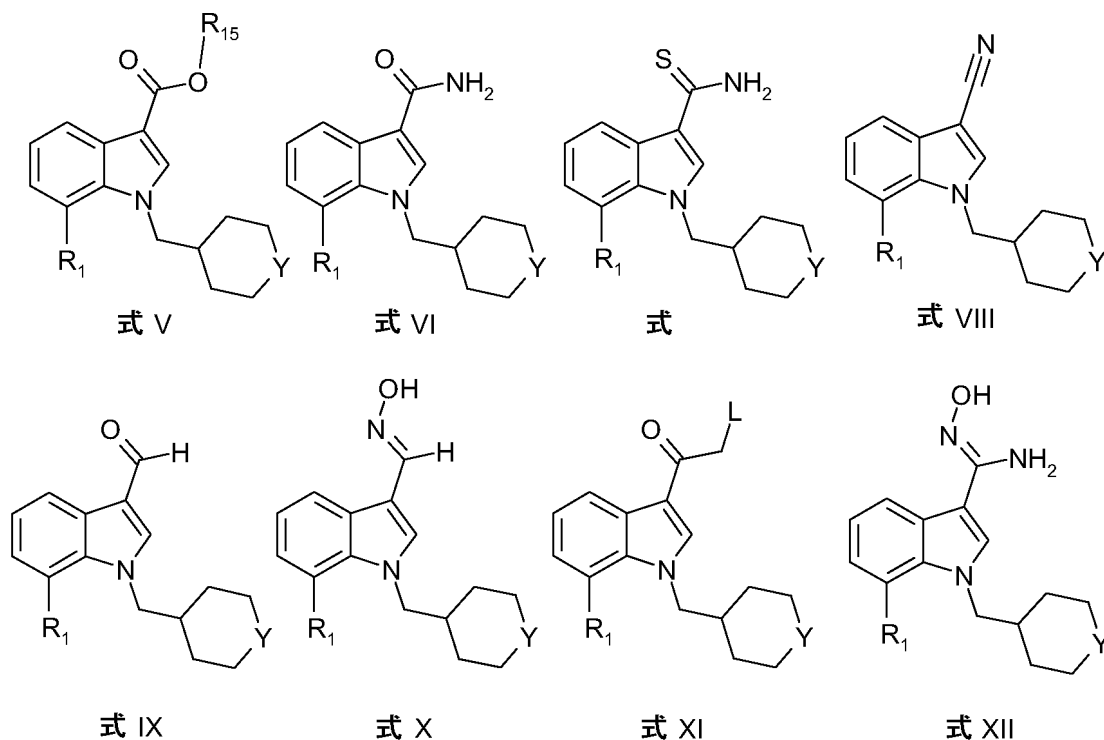
【0028】

式I、式I I、式I I Iまたは式I Vの化合物は、複素環を構築するための当分野において周知の方法を用いて、式Vから式X I Iの化合物から調製され得る。このような方法は、一般的参考文献Katritzky, A. R.: Comprehensive heterocyclic chemistry (初版、Pergamon Press, 1984, 特にVolume 4, Part 3, Five-membered rings with one oxygen, sulfur or nitrogen atomおよびVolume 6, Part 4B, Five-membered rings with two or more oxygen, sulfur or nitrogen atomsを参照のこと)で述べられている。

20

【0029】

【化4】



30

40

50

【0030】

式Vから式X I Iの化合物は、式中 R_1 、 R_2 、L及びYが前に定義したような意味を有し、 R_{15} がHまたは(C_{1-4})アルキルであり、当業者に公知の文献手法または文献を改変した手法により調製され得る。

【0031】

たとえば、式V Iの化合物は、適切な溶媒中でアンモニアとの反応によって式Vの化合物またはこの活性化された誘導体から調製され得る。式V I Iの化合物は、五硫化リンまたはLawesson's試薬のようなチオネーション試薬を用いて、式V Iの化合物から調製され得る。

【0032】

他の手法として、式V I Iの化合物は、ジメチルホルムアミドのような溶媒中でチオアセトアミドとの反応によって式V I I Iの化合物から調製し得る。

【0033】

式V I I Iの化合物は、トリエチルアミンのような塩基の存在下で、たとえば無水トリフルオロ酢酸を用いて脱水によって式V Iの化合物から調製され得る。

【0034】

式Xの化合物は、適切な溶媒中でヒドロキシルアミンとの反応により式I Xの化合物から調製され得る。

【0035】

Lが NH_2 である式X Iの化合物は、式Vの化合物もしくはこの活性化誘導体から、オキソアセトニトリルを形成するためのシアニドアニオンとの反応と、これに続く活性炭担持パラジウムのような触媒の存在下での水素ガスのような還元剤を用いて一級アミンへのニトリルの還元により調製され得る。

【0036】

式X I Iの化合物は、適切な溶媒中でヒドロキシルアミンとの反応によって式V I I Iの化合物から調製され得る。

【0037】

式Vの化合物および式X Iの化合物は、式X I I Iの化合物のアシル化によって調製され得る。たとえば、式中、 R_8 が水素である式Vの化合物は、ジメチルホルムアミドのような溶媒中で無水トリフルオール酢酸を用いて式X I I Iの化合物のアシル化と、これに続く高温での水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解により調製され得る。Lが塩素である式X Iの化合物は、ピリジンのような塩基の存在下で塩化クロロアセチルを用いて式X I I Iの化合物のアシル化により調製され得る。

【0038】

式I Xの化合物は、たとえば、Vilsmeier反応(総説についてJutz, C. Adv. Org. Chem. 9, pt. 1, 225-342, 1976を参照)を用いてホルミル化によって式X I I Iの化合物から調製され得る。

【0039】

別の手法として、式Vの化合物は、Wijngaardenら(J. Med. Chem. 36, 3693-3699, 1993)またはHwuら(J. Org. Chem. 59, 1577-1582, 1994)により述べられている手法もしくはこれらを改変した手法によって調製され得る。

【0040】

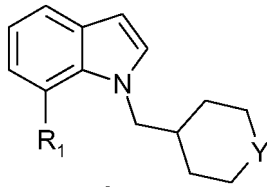
10

20

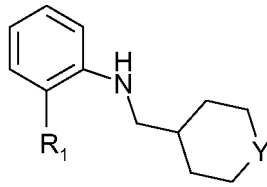
30

40

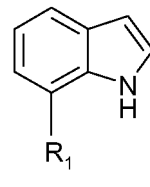
【化5】



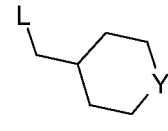
式 XIII



式 XIV



式 XV



式 XVI

【0041】

式XIIIの化合物は、当業者に公知の文献手法または文献を改変した手法によって調製され得る。たとえば、式XIIIの化合物は、式XVの化合物のアルキル化により、水素化ナトリウムのような塩基での処理により、これに続く式XVIのアルキル化試薬との反応により調製され得る。ここでYは前の定義のような意味を有し、Lは、ハロゲンまたはアルキルスルホネート基のような脱離基である。式XVの化合物は、市販品から得ることができ、当業者に周知の文献手法または文献を改変した手法により調製され得る。

10

別の手法として、式XIIIの化合物は、Fischerインドール合成またはこの改変手法を用いて式XIVの化合物から調製され得る(Chem. Rev. 69, 227-250, 1969)。

【0042】

式XIVの化合物は、当業者に公知の文献手法または文献を改変した手法により調製される。

20

【0043】

式I、式II、式IIIまたは式IVの化合物は、別の手法として、一般的な参考文献Hegeudus, L. S. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules (第2版, University Science: Sausalito 1999)に記載されているような遷移金属触媒カップリング反応を用いて調製され得る。

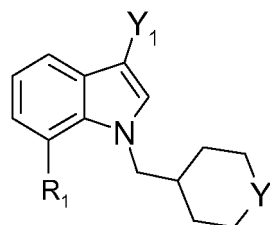
【0044】

たとえば、式IIIの化合物は、Suzuki反応(Chem. Rev. 95, 2457-2483, 1995)またはこの改変した反応を用いて式中Y₁がハロゲンである式XVIIの化合物とY₂がホウ酸またはホウ酸エステルである式XVIIIの化合物との反応により調製され得る。

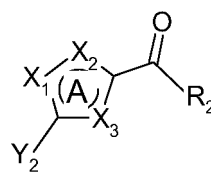
30

【0045】

【化6】



式 XVII



式 XVIII

40

【0046】

式XVIIの化合物及び式XVIIIの化合物は、市販品から得ることができ、当業者に公知の文献手法または文献を改変した手法により調製され得る。たとえば、Y₁が臭素である式XVIIの化合物はジメチルホルムアミドのような溶媒中で臭素を用いて式XIIIの化合物の臭素化により調製され得る。

【0047】

インドールの窒素は、前記の転換の間、アリルスルホニル基のような保護基を用いて一

50

時的に保護され、合成の後の段階で脱保護、アルキル化されることが当業者により認識される。このような保護基は、中間体の安定性および求電子試薬に対するインドール環の反応性を変えるのに使用され得ることがさらに認識される。適切な保護基はKocienski, P. J.: *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart; New York, 1994で記述される。

【0048】

同様に当業者は、式Iの様々な(インドール-3-イル)複素環誘導体が、ある一定の置換基 R_3 から R_4 に対応する官能基の適切な転換反応により得ることができることを認識する。たとえば、式中 R_3 または R_4 がC1からC6の直鎖、分枝または環状アルキル基で、場合によりヒドロキシル、(C_{1-4})アルキルオキシ、(C_{1-4})アルキルチオ、(C_{1-4})アルキルスルホニル、CO-OR₇、CONR₈R₉、ハロゲンまたはシアノで置換されている式Iの化合物は、 R_3 または R_4 が水素である式Iの化合物を炭酸カリウムのような塩基の存在下で、C1からC6ハロゲン化アルキルまたは官能化されたC1からC6ハロゲン化アルキルと反応させることにより調製され得る。

10

【0049】

R_4 がCONR₅R₆またはCOOR₇またはCOR₁₁である式Iの化合物は、トリエチルアミンのような塩基の存在下で、 R_4 が、水素である式Iの化合物をC1からC4塩化アシル、または無水イソシアネートまたは官能化されたC1からC4塩化アシルと反応させて調製され得る。

20

【0050】

R_4 がSO₂R₈である式Iの化合物は、トリエチルアミンのような塩基の存在下で、 R_4 が水素である式Iの化合物をC1からC4またはC3からC7、アルキル、またはシクロアルキル、塩化スルホニル、または官能化されたC1からC4塩化アルキルスルホニルと、反応させて調製され得る。

【0051】

R_4 がSO₂NR₉R₁₀の式Iの化合物は、ピリジンのような塩基の存在下で、 R_4 が水素である式Iの化合物とスルファミドまたは官能化された塩化スルファモイルと、反応させて調製され得る。

【0052】

式Iのインドール誘導体とこれらの塩は、少なくとも一つのキラル中心を含有し得、したがって鏡像異性体およびジアステレオマーを含む立体異性体として存在し得る。本発明は、この範囲内の前記立体異性体および、式Iの化合物ならびこの塩の個々のRおよびS鏡像異性体(実質的には他の鏡像異性体を含まない、すなわち、他の鏡像異性体が5%未満、好ましくは2%未満、特に1%未満である)および、実質的に同等量の2種類の鏡像異性体を含むラセミ混合物を含むあらゆる割合においてこのような鏡像異性体混合物を含む。

30

【0053】

純粋な立体異性体を得る不斉合成またはキラル分離の方法は、たとえばキラル誘導または市販のキラル物質から出発物質にする合成、もしくは、たとえばキラル媒体上のクロマトグラフィーを用いて、またはキラル対イオンを備える結晶化による立体異性体の分離である、当分野において周知である。

40

【0054】

医薬的に許容される塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸及び硫酸のような無機酸、またはたとえばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸およびメタンスルホン酸のような有機酸で、式Iの化合物の遊離塩基を処理することで得られる。

【0055】

本発明の化合物は、水、エタノールなどのような医薬的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在するばかりでなく、非溶媒和形態でも存在し得る。一般的に溶媒和形態は、本発明の目的のための非溶媒和形態と等価であると考えられる。

50

【0056】

本発明は、さらに、医薬的に許容される補助剤および場合により他の治療剤と混合される、一般式Iのインドール誘導体または医薬的に許容されるこれらの塩を含む医薬組成物を提供する。「許容される」という用語は、組成物の他の成分と適合性があり、受容者に有毒ではないことを意味する。

【0057】

組成物は、たとえば、投与のためのあらゆる単位剤形で、経口、舌下、皮下、静脈内、硬膜外、髄空内、筋肉内、経皮、肺、局所または直腸投与などに適切なものを含む。好ましい投与経路は経口経路である。

【0058】

経口投与の場合、活性成分は錠剤、カプセル、粉末、顆粒、溶液、懸濁液などの独立した単位として提供される。

【0059】

非経口投与の場合、本発明の医薬成分は、たとえば、密封容器およびアンプル中の所定量の注射液のような単位用量および複数用量の容器で提供され、ならびに、使用前に、たとえば水のような滅菌液状担体を加えるだけが必要とするフリーズドライ（凍結乾燥した）状態でも保存され得る。

【0060】

たとえば標準的な参考文献 Gennaro, A. R. ら, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第20版, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 特に Part 5: Pharmaceutical Manufacturing) で記述されるような医薬的に許容される補助剤と混合して、活性剤はピル、錠剤のような固体の投与単位に圧縮され得る、もしくはカプセル、坐薬またはパッチに加工され得る。医薬的に許容される液体によって、活性剤は、流体組成物、たとえば、溶液、懸濁液、エマルジョンの形態での注射用製剤、もしくは鼻腔スプレーのようなスプレーとして適用され得る。

【0061】

固体の用量単位を調製する場合、フィラー、着色剤、高分子結合剤などのような従来の添加剤の使用が意図される。一般的に、活性化合物の機能を損なわないあらゆる医薬的に許容された添加剤が使用され得る。固体組成物として投与できる本発明の活性剤に適する担体は、ラクトース、スターチ、セルロースの誘導体など、またはこれらの混合物を含み、適切な量で使用される。非経口投与の場合、懸濁水溶液、等張生理食塩水および無菌注射液が使用され得、プロピレングリコールまたはブチレングリコールなどのような医薬的に許容される分散剤および/もしくは湿潤剤を含有する。

【0062】

本発明は、さらに、前記組成物に適した包装材と組み合わせて、以上に述べたような医薬組成物を含み、前記包装材は以上に述べたような使用のための組成物の使用説明書を含む。

【0063】

本発明のインドール誘導体は、CHO細胞を用いてヒトCB1受容体アッセイを測定すると、CB1受容体のアゴニストであることがわかった。受容体結合ならびにカンナビノイド受容体モジュレーターのインビトロ生物活性を特定するための方法は、当分野において周知である。一般的に、発現される受容体は、試験される化合物に接触し、結合、官能基反応の刺激または阻害が測定される。

【0064】

官能基反応を測定するために、CB1受容体遺伝子、好ましくはヒト受容体をコードする分離DNAは適切な宿主細胞で発現される。このような細胞は、チャイニーズハムスター卵巣細胞であるかもしれないが、他の細胞も適切である。好ましくは、この細胞は哺乳類起源である。

【0065】

10

20

30

40

50

組み換えCB1発現細胞株を構築するための方法は、当分野において周知である(Sambrookら、Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 最新版)。受容体の発現は、所望のタンパク質をコードするDNAの発現により達成される。さらなる配列の連結および適切な発現系の構築の技術は、すべて、すでに当分野において周知である。所望のタンパク質をコードするDNAの一部又は全ては、標準的固相技術を用いて合成的に構築され、好ましくは連結を容易にする制限部位を含むことである。含まれているコード配列の転写および翻訳のために適切なコントロール要素は、DNAコード配列を提供することができる。周知のように、発現系は、広範囲の宿主と適合し現在利用可能であり、宿主は細菌のような原核生物宿主および酵母、植物細胞、昆虫細胞、哺乳類細胞、鳥類細胞などのような真核生物宿主を含む。

10

【0066】

受容体を発現する細胞は、試験化合物と接触し、結合、官能基的反応の刺激または阻害を観察される。

【0067】

または発現CB1(またはCB2)受容体を含む分離細胞膜は、化合物の結合を測定するために使用され得る。

【0068】

化合物の結合を測定するために、放射活性または蛍光性ラベル化合物が使用される。最も広く使用される放射性ラベルカンナビノイドプローブは[³H]CP55940であり、CB1およびCB2結合部位にほぼ同等の親和性を有する。

20

【0069】

機能性CB1アゴニスト活性は、たとえばcAMPまたはMAPキナーゼ経路における受容体が介在することによる変化の測定のような第二メッセンジャー反応を決定することにより測定され得る。したがって、このような方法は、宿主細胞の細胞表面上のCB1受容体の発現および試験化合物に細胞を暴露することを含む。その後、第二メッセンジャー反応が測定される。受容体への結合における試験化合物の効果により、第二メッセンジャーのレベルは増減する。

【0070】

暴露細胞における、たとえばcAMPレベルの直接測定に加え、受容体コードDNAによるトランスフェクションに加えて、この発現が受容体活性と相関するレポーター遺伝子をコードする第二DNAによるトランスフェクションされる細胞も使用できる。一般的に、レポーター遺伝子の発現は、第二メッセンジャーのレベル変化に反応する任意の応答要素によってコントロールされるかもしれない。適切なレポーター遺伝子は、たとえばlacZ、アルカリホスファターゼ、ホタルルシフェラーゼおよび緑色蛍光タンパク質である。このような転写促進アッセイの原理は当分野において周知であり、たとえばStratowa, C., Himmler, A.とCzernilofsky, A.P., Curr. Opin. Biotechnol. 6, 574(1995)に記載されている。CB1受容体における活性アゴニスト化合物を選択するために、EC₅₀値は<10⁻⁵M、好ましくは<10⁻⁷Mでなければならない。

30

【0071】

化合物は、たとえば周術期の疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、癌性疼痛ならびに多発性硬化症に伴う疼痛および痙縮のような疼痛の治療において鎮痛剤として使用され得る。

【0072】

本発明のカンナビノイドアゴニストは、多発性硬化症、痙縮、炎症、緑内障、吐き気、および嘔吐、食欲不振、睡眠障害、呼吸器疾患、アレルギー、てんかん、偏頭痛、心血管疾患、神経変性疾患、不安、外傷性脳損傷および発作を含む他の疾患の治療においても有用な可能性がある。

40

【0073】

50

この化合物はまた、他の薬剤、たとえばオピオイドおよびCOX-2選択的阻害剤を含む非ステロイド抗炎症薬(NSAID)のような鎮痛剤と組み合わせても使用できる。

【0074】

本発明の化合物は、症状を緩和するのに十分な量で、十分な期間にわたりヒトに投与され得る。実施例として、ヒトへの用量レベルは、0.001から50mg/kg体重の範囲、好ましくは0.01から20mg/kg体重の用量であり得る。

【0075】

本発明を以下の実施例で説明する。

【実施例】

【0076】

一般的方法

別途記述がないかぎりマイクロ波反応はEmrys Optimizer (商標) (Personal Chemistry) を用いて実施した。

【0077】

フラッシュカラムクロマトグラフィーをシリカゲル上で実施した。

【0078】

以下に略述する方法を用いて、セミ分取高圧液体クロマトグラフィー(semi-prep. HPLC)を実施した。

【0079】

方法(i): Waters Xterra (RP18, 5 μ m) 30mm \times 100mm; 25分間にわたる10から100%アセトニトリル-水勾配; 25ml/min; 0.1%トリフルオロ酢酸緩衝液; 254nmでUVにより検出。

【0080】

方法(ii): Waters Xterra (RP18, 5 μ m) 30mm \times 100mm; 25分間にわたる10から100%アセトニトリル-水勾配; 25ml/min; 5mM重炭酸アンモニウム緩衝液、アンモニアでpH10に調整; 254nmでUVにより検出。

【0081】

¹H NMRカップリング定数はHzである。

【0082】

中間体の調製

I: トルエン-4-硫酸テトラヒドロピラン-4-イルメチルエステル中間体
p-トルエンスルホニルクロリド(29.8g, 157mmol)を、ジクロロメタン(200ml)中のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メタノール(20.0g, 172mmol)およびピリジン(25.2ml, 313mmol)混合物に少しずつ滴下した。混合物を室温で17時間攪拌した後、塩酸水溶液(2M; 100ml)でクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン(2 \times 100ml)で抽出した。有機層を合わせ、真空濃縮した。ジクロロメタン:n-ヘプタン(5:1)からの再結晶により、トルエン-4-硫酸テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチルエステルを得た。母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いn-ヘプタン中50%ジクロロメタンで溶出してさらに精製し、トルエン-4-硫酸テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチルエステルをさらに得た(総収量41.6g, 154mmol)。

【0083】

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

ステップA: テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボニトリル

ジメトキシエタン(2.5L)中のテトラヒドロ-チオピラン-4-オン(75g, 466mmol)およびトルエンスルホニル-メチルイソシアニド(138.6g, 710mmol)の混合物を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、カリウムtert-ブトキシド(145g, 1.29mol)のtert-ブタノール(1.3L)溶液を滴下した。混合物を室温に戻した

10

20

30

40

50

後、3時間攪拌し、ジエチルエーテル(3 L)で希釈、飽和重炭酸ナトリウム(2 × 1.5 L)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を真空で除去し、薄茶色の油状物質としてテトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリル(88.3 g, 646 mmol)を得た。

【0084】

ステップB: テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボン酸

テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリル(646 mmol)のエタノール溶液(600 ml)を高速で攪拌されている水酸化ナトリウム(258.4 g, 6.46 mol)の水(1.1 L)混合物に一度に添加した。その後混合物を90 °Cで2時間加熱し、0 °Cに冷却し、濃塩酸溶液でpH 2に調節した。真空でエタノールを除去し、懸濁液をジクロロメタン(3 × 1 L)で抽出した。その後、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で蒸発させ、褐色の固体物質としてテトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボン酸(96 g, 646 mmol)を得た。

10

【0085】

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

ボランジメチルスルフィド錯体(73.5 ml, 775 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(1.5 L)に、15分かけてテトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボン酸(646 mmol)の無水テトラヒドロフラン(300 ml)溶液を滴下処理した。次いで、この混合物を70 °Cで2時間加熱し、室温に冷却し、発泡がおさまるまで水を滴下しクエンチした。次いで、さらに水(500 ml)を加え、真空でテトラヒドロフランを除去した。その後残留物を希塩酸溶液で酸性にし、ジクロロメタン(3 × 500 ml)で抽出した。その後、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で溶媒を除去し褐色の油状物質として(テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - メタノール(90.2 g, 646 mmol)を得た。

20

【0086】

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

過ヨウ素酸ナトリウム(304 g, 1.42 mol)水溶液(3 L)を(テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - メタノールのメタノール溶液(1.7 L)で処理し、この混合物を60 °Cで3時間加熱した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(10 g)を加え、さらに加熱を1時間続けた後、揮発成分を全て除去した。次いで、得られた粒状の残留物にジエチルエーテル(2 × 500 ml)、ジクロロメタン(2 × 500 ml)および50% (v/v)ジクロロメタンのメタノール(2 × 500 ml)を連続して添加し振とうした。次いで、残った残留物をジクロロメタンを用いて18時間連続抽出で処理し、最初の溶媒抽出物にこの溶媒を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で溶媒を除去し、オレンジ色の油状物質として(1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イル) - メタノール(106.2 g, 646 mmol)を得た。これは放置すると結晶化した。

30

【0087】

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

(1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イル) - メタノール(105 g, 640 mmol), ピリジン(155 ml, 1.92 mol)および4 - ジメチルアミノピリジン(2.5 g, 20.5 mmol)のクロロホルム溶液(1.5 L)にp - トルエンスルホニルクロリド(244 g, 1.28 mol)を15分かけて滴下処理した。この混合物を72時間攪拌し、水(2 × 1 L)、飽和ナトリウムクロリド溶液(1 L)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を真空で除去し、油状の残留物を60% (v/v) n - ヘプタンのエチルアセテートとともに振とうし、ろ過により褐色の固体を得た。これを最小限のジクロロメタンに溶解し、セライトパッドを通してエチルアセテート(4 L)で溶出した。次いで、溶液の体積が750 mlになるまで真空で溶媒を除去し、n - ヘプタン(1.5 L)を添加した。次いで、得られた懸濁液をろ過し、砂状固体と

40

50

して表題化合物を得た。

【0088】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.80 - 2.00 (3H, m), 2.07 - 2.15 (2H, m), 2.46 (s, 3H), 2.90 - 3.09 (m, 4H), 3.90 (2H, d, J 6.3), 7.36 (2H, d, J 8.1) 及び 7.78 (2H, d, J 8.2)。

【0089】

(実施例1)

7-クロロ-3-(5-[N-(モルホリン-1-イルカルボキサミド)メチル]アミノメチル)-[1,2,4]-チアジアゾール-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、塩酸塩

10

ステップA: 7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸

7-クロロインドール(7.1g, 47.0 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(60ml)を窒素雰囲気下で5℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(7.6ml, 54.0 mmol)を10℃以下の温度に保ちながら10分かけて添加した。この混合物を5から10℃で2時間攪拌した後、水(600ml)に注いだ。得られた懸濁液を15分間攪拌し、沈殿物7-クロロ-3-[トリフルオロメチル]カルボニル]-1H-インドールをろ別し、中性になるまで水で洗浄した。湿り気のある固体を4M水酸化ナトリウム水溶液(500ml)に懸濁させ、攪拌しながら1時間加熱還流した。この混合物を冷却しジエチルエーテル(2×100ml)で洗浄した。その後水層を5M塩酸を用いてpH1に酸性化し、得られた細かい沈殿物をろ別し、中性になるまで水で洗浄し、乾燥してピンク色の固体として7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸(7.5g, 38.0 mmol)を得た。

20

【0090】

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

10℃の7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸(7.5g, 38.0 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(100ml)に、窒素雰囲気下で水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物, 3.1g, 76.0 mmol)を、15℃以下の温度に保ちながら10分かけて滴下した。冷却浴から除去し、懸濁液を90分間攪拌した。トルエン-4-硫酸テトラヒドロピラン-4-イルメチルエステル(14.6g, 53.0 mmol)を添加した。この混合物を6時間攪拌しながら50℃に加熱した。ジメチルホルムアミドを蒸発により除去し、残留物を水(500ml)に溶解した。エマルジョンをジクロロメタン(2×100ml)で洗浄した。水層を5M塩酸を用いてpH1に酸性化し、沈殿物をろ別し、中性になるまで水で洗浄し乾燥して白色固体として1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸(15.0g, 51.0 mmol)を得た。

30

【0091】

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

40

オキサリルクロリド(9.0ml, 102 mmol)を、氷水で冷やした1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸(15.0g, 51.0 mmol)およびジクロロメタン(300ml)の混合物に滴下し、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。ジクロロメタンと過剰のオキサリルクロリドを蒸発により除去し、得られた残留物をジクロロメタン(300ml)と混合した。アンモニア水溶液(200ml)を添加し、次に炭酸カリウム(13.5g, 102 mmol)を添加した。得られた混合物を1時間攪拌した。沈殿物をろ別し、乾燥して白色固体として1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸アミド(8.0g, 27.0 mmol)を得た。残ったる液を水(2×100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し茶色固体として1-(テトラ

50

ヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミド (5 . 0 g , 1 7 . 0 m m o l) を得た。

【 0 0 9 2 】

ステップ D : 7 - クロロ - 3 - ([1 , 3 , 4] - オキソチアゾール - 2 - オン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミド (8 . 0 g , 2 7 . 0 m m o l) のテトラヒドロフラン懸濁液 (1 0 0 m l) にクロロカルボニルスルフェニルクロリド (4 . 7 m l , 5 5 . 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 3 時間加熱還流して冷却させた。沈殿物をろ別し、乾燥して白色固体として 5 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - [1 , 3 , 4] - オキサチアゾール - 2 - オン (5 . 3 g , 1 5 . 0 m m o l) を得た。ろ液を真空濃縮し、得られた固体を 5 % エチルアセテートの n - ヘプタンで洗浄しその後乾燥し、ピンク色固体として 7 - クロロ - 3 - ([1 , 3 , 4] - オキソチアゾール - 2 - オン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (2 . 6 g , 7 . 0 m m o l) を得た。

10

【 0 0 9 3 】

ステップ E : 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - エチルカルボキシレート } - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

7 - クロロ - 3 - ([1 , 3 , 4] - オキソチアゾール - 2 - オン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (0 . 7 9 g , 2 . 0 m m o l) の m - キシレン (1 0 m l) 懸濁液にエチルシアノホルメート (2 . 2 m l , 2 3 m m o l) を添加し、反応物に Emrys Optimizer EXP (商標) を用いて 1 8 0 ° で 1 5 分間マイクロ波を照射した。反応を同じ量で 1 0 回繰り返し、これらを合わせ、真空で溶媒を除去し、白色固体として 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - エチルカルボキシレート } - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (7 . 1 g , 1 7 m m o l) を得た。

20

【 0 0 9 4 】

ステップ F : 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - ヒドロキシメチル } - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - エチルカルボキシレート } - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (7 . 1 g , 1 7 . 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (8 0 m l) およびメタノール (8 0 m l) 冷却溶液 (氷 / メタノール浴) にホウ水素化ナトリウム (1 . 9 g , 5 0 . 0 m m o l) を滴下した。反応物を 1 8 時間攪拌した後、1 M 塩酸 (2 0 m l) でクエンチした。メタノールおよびテトラヒドロフランを真空で除去し、ジクロロメタン (2 0 0 m l) および 2 M 塩酸 (5 0 m l) を添加した。有機層を分離し、食塩水 (5 0 m l) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で溶媒を除去した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて精製 (2 0 % から 5 0 % (v / v) エチルアセテートの n - ヘプタンで溶出) 桃色固体として 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - ヒドロキシメチル } - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (3 . 6 g , 1 0 . 0 m m o l) を得た。

30

40

【 0 0 9 5 】

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

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - ヒドロキシメチル } - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (3 . 6 g , 1 0 . 0 m m o l) のジクロロメタン (1 5 0 m l) 冷却溶液 (氷 / メタノール浴)

50

にメタンスルホニルクロリド (0.97 ml, 12.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.6 ml, 20.0 mmol) を連続して添加した。1時間攪拌しながら反応を続けた後、分液ロートに注いだ。有機層を5%炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100 ml)、食塩水 (1 × 100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で溶媒を除去して、メタンスルホン酸 3 - (1 - {テトラヒドロピラン - 4 - イル}メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (4.6 g, 10.0 mmol) を得た。これは、さらなる精製をせずに使用した。

【0096】

ステップ H : 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [N - (モルフォリン - 1 - イルカルボキサミド) メチル] アミノメチル } - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

10

メタンスルホン酸 3 - (1 - {テトラヒドロピラン - 4 - イル}メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (0.20 g, 0.45 mmol) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン溶液 (4 ml) に 2 - アミノ - (1 - モルホリン - 4 - イル) エタノンヒドロクロリド (0.98 g, 0.54 mmol) および炭酸カリウム (0.90 g, 0.68 mmol) を添加した。反応物を室温で18時間攪拌した。反応物をジクロロメタン (8 ml) で希釈し、5 g Strata (商標) SCX ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄した後、2 M アンモニアのメタノールで溶出した。アンモニアのメタノール溶液を蒸発し、表題化合物 (115 mg, 0.23 mmol) を遊離塩基として得た。遊離塩基 (0.04 g, 0.08 mmol) をジクロロエタンに溶解し、塩化水素 (2 M ジエチルエーテル溶液; 1.0 ml, 2.0 mmol) を添加した。この混合物を真空で濃縮し、30% (v/v) ジクロロメタンのジエチルエーテルで再結晶し、1:1 塩酸塩として表題化合物 (0.02 g, 0.037 mmol) を得た。ESI MS: m/z 490.3 [M+H]⁺。

20

【0097】

(実施例 2)

(+/-) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { 2 - カルボキシピロリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

30

メタンスルホン酸 3 - (1 - {テトラヒドロピラン - 4 - イル}メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (実施例 1; ステップ 1 G; 0.08 g, 0.18 mmol) をアセトニトリル (2 ml) に溶解した。DL - プロリン (0.1 g, 0.9 mmol) を添加し、この混合物に 150 で 20 分間マイクロ波を照射した。混合物をろ過し、semi - prep. HPLC (方法 i) を用いて精製し、1:1 トリフルオロ酢酸塩として表題化合物 (0.005 g, 0.009 mmol) を得た。ESI MS: m/z 461.0 [M+H]⁺。

【0098】

(実施例 3)

7 - クロロ - 3 - [(5 - (4 - スピロ { (2 - ピロリジノン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

40

メタンスルホン酸 3 - (1 - {テトラヒドロピラン - 4 - イル}メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (実施例 1; ステップ 1 G; 0.10 g, 0.23 mmol) を 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1 ml) および 4 - スピロ - [3 - (2 - ピロリジノン)]ピペリジンヒドロクロリド (0.21 g, 1.1 mmol) に溶解し、炭酸カリウム (0.30 g, 2.3 mmol) を加え、この混合物に 100 で 5 分間マイクロ波を照射した。混合物を 5 g Strata (商標) SCX ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄した後、2 M アンモニアメタノールで溶出した。semi - prep HPLC (方法

50

i i) で精製し、遊離塩基として表題化合物 (0.03 g, 0.062 mmol) を得た。E s I M S : m / z 500.0 [M + H]⁺。

【0099】

(実施例3A)

(S) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { [({ N - カルボキシアミド } メチル) - 2 - カルボキサミド] ピロリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル]) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩
7 - クロロ - 3 - [(5 - { [({ N - カルボキシ } メチル) - 2 - カルボキサミド] ピロリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドールを、4 - スピロ - [3 - (2 - ピロリジノン)] ピペリジンヒドロクロリドの代わりに H - P r o - G l y - O H を用いて実施例3の方法に従って調製した。7 - クロロ - 3 - [(5 - { [({ N - カルボキシ } メチル) - 2 - カルボキサミド] ピロリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (35 mg , 0.068 mmol) をジクロロメタンに溶解し、オキサリルクロリド (0.012 ml , 0.14 mmol) を加え、反応物を室温で18時間攪拌した。ジクロロメタンと過剰のオキサリルクロリドを蒸発により除去し、得られた残留物をジクロロメタン (10 ml) と合わせた。アンモニア水溶液を添加し、反応物を1時間攪拌した。混合物を分液ロートに移し、水 (2 × 10 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。セミ分取 H P L C (方法 i i) で精製し、遊離塩基として表題化合物 (0.008 g , 0.015 mmol) を得た。E s I M S : m / z 517.2 [M + H]⁺, []_D²² + 1.7° (メタノール中 c = 0.60 mg / ml)

【0100】

(実施例4)

(R) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { [3 - N - アセチルアミノ] ピロリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩
メタンスルホン酸 3 - (1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル } メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (実施例1 ; ステップ1G ; 100 mg , 0.227 mmol) をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、3 (R) - (+) - アセトアミドピロリジン (0.145 g , 1.14 mmol) を加え、この混合物に100 で3分間マイクロ波を照射した。その後、反応物をジクロロメタンで希釈し、分液ロートに移し、重炭酸ナトリウムで洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。混合物を5 g S t r a t a (商標) S C X ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄した後、2 M アンモニアメタノールで溶出した。溶媒を真空で除去し、表題化合物 (70.1 mg , 0.148 mmol) を得た。E s I M S : m / z : 474.0 [M + H]⁺, []_D²² + 28.8° (メタノール中 c = 2.60 mg / ml)。

【0101】

(実施例4A)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { 2 - (R) - [ヒドロキシメチル] ピロリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩
表題化合物を実施例4の方法に従って調製し、3 - アセタミドピロリジンの代わりに L - (+) - ピロリノールを用いて H P L C (方法 i i) で精製した。E s I M S : m / z : 447.0 [M + H]⁺。

【0102】

(実施例5)

7 - メトキシ - 3 - [(5 - { [(N - カルボキサミド) メチル] メチルアミノ } メチ

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

メタンスルホン酸 3 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 7 - メトキシ - インドール - 3 - イル) - ([1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (106 mg, 0.25 mmol) を 7 - クロロインドールの代わりに 7 - メトキシインドールを用いて実施例 1 の方法に従って調製し、アセトニトリル (2 ml) に溶解し、マイクロ波容器に移した。N - メチルグリシンアミドヒドロクロリド (53 mg, 1.26 mmol) および炭酸カリウム (174 mg, 1.26 mmol) を添加し、Emrys Optimizer EXP (商標) を用いて反応混合物に 150 で 30 分間マイクロ波を照射した。遊離塩基を semi - prep . HPLC (方法 i) で精製し、1 : 1 トリフルオロ酢酸塩 (17.4 mg, 0.03 mmol) として表題化合物を得た。ESI MS : m / z 452.1 [M + Na] ⁺, 429.8 [M + H] ⁺。

【 0103 】

(実施例 6)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - [2 - メチルスルホナミド] エチレンアミノ } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

メタンスルホン酸 3 - [7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (実施例 1 ; ステップ 1 G ; 44 mg, 0.10 mmol) 炭酸カリウム (55 mg, 0.4 mmol) および N - (メタンスルホンアミド)エチレンジアミン塩酸塩 (35 mg, 0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) / アセトニトリル (2 ml) 混合物に 160 で 10 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を 5 g Strata (商標) SCX ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄し、2 M アンモニアをメタノールで溶出した。アンモニアメタノール溶液を真空で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、67 から 100 % (v / v) エチルアセテートの n - ヘプタン、次に 10 % (v / v) エチルアセテートのメタノールで溶出、遊離塩基の表題化合物を得た。遊離塩基のジエチルエーテル溶液 (5 ml) に塩化水素 (1 M ジエチルエーテル溶液 ; 1 ml) を添加して塩酸塩を生成させた。混合物を真空で濃縮、1 : 1 塩酸塩 (10 mg, 0.022 mmol) として表題化合物を得た。ESI MS : m / z 506.0 [M + Na] ⁺, 484.4 [M + H] ⁺

【 0104 】

(実施例 6 A)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [(N - カルボキサミド) メチル] アミノ } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

表題化合物を N - (メタンスルホンアミド)エチレンジアミン塩酸塩の代わりにグリシナミドクロリドを用いて、実施例 6 の方法に従って調製した。ESI MS : m / z 442.1, [M + Na] ⁺, 420.0 [M + H] ⁺。

【 0105 】

(実施例 7)

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { 2 - メトキシ } エチル) - (N - { メチルスルホニル }) アミノ] メチル } - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール

メタンスルホン酸 3 - [7 - クロロ - 1 - { テトラヒドロピラン - 4 - イル } メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - ([1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (実施例 1 ; ステップ 1 G ; 60 mg, 0.14 mmol) および 2 - メトキシエチルアミン (41 mg, 0.54 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液の混合物に 160 で 10 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を 5 g Strata (商標) SCX ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄し、2 M アンモニア

10

20

30

40

50

のメタノールで溶出した。アンモニアメタノール溶液を真空で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、0から10% (v/v) エチルアセテートのメタノールで溶出し、7-クロロ-3-[(5-{[N-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル})-([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(58 mg, 0.14 mmol)を得た。ジクロロメタン(2 ml)中、7-クロロ-3-[(5-{[N-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル})-([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(58 mg, 0.14 mmol)、トリエチルアミン(17 mg, 0.17 mmol)およびメタンスルホニルクロリド(19 mg, 0.17 mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。過剰量のメタンスルホニルクロリドをメタノール(0.5 ml)でクエンチし、混合物をカラムクロマトグラフィーを用いて精製(33から67% (v/v) エチルアセテートのn-ヘプタンで溶出)して表題化合物(37 mg, 0.074 mmol)を得た。ESI MS: m/z 521.0 [M+Na]⁺, 499.1 [M+H]⁺。

【0106】

(実施例7A)

7-クロロ-3-[(5-{[(N-{カルボキサミド}メチル)]-(N-{2-メトキシエチルスルホニル})アミノ}メチル)]-([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

表題化合物をメタンスルホニルクロリドの代わりに7-クロロ-3-[(5-{N-[(カルボキサミド)メチル]アミノ}メチル)]-([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(実施例6A)および2-メトキシエタンスルホニルクロリドを用いて実施例7の方法に従って調製した。ESI MS: m/z 564.0 [M+Na]⁺, 542.0 [M+H]⁺。

【0107】

(実施例8)

7-クロロ-3-[(5-{N-[(2-スルホナミド)-2-メトキシエチル]エチレンアミノ}メチル)]-([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール, 塩酸塩

N-(2-tert-ブトキシカルボニル)-エチレンジアミン(0.63 ml, 4.00 mmol)およびトリエチルアミン(0.67 ml, 4.80 mmol)のジクロロメタン(10 ml)溶液に、0 で2-メトキシエタンスルホニルクロリド(761 mg, 4.80 mmol)を添加し、この混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物はジクロロエタンと水の間に分配した。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮しN-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-メトキシエタンスルホンアミドを得た。N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-メトキシエタンスルホンアミドおよび5 N HCl(8 ml)の混合物のメタノール(8 ml)を室温で2時間攪拌後、50 で1時間攪拌し、真空で濃縮してN-(2-アミノエチル)-2-メトキシエタンスルホンアミド塩酸塩を得た。表題化合物の遊離塩基をメタンスルホン酸3-[7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-イル)]-([1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル)メチルエステルおよびN-(2-アミノエチル)-2-メトキシエタンスルホンアミド塩酸塩を用いて、実施例6の方法に従って調製した。

【0108】

表題化合物の得られた未精製遊離塩基を分取LCMSで精製し、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。ESI MS: m/z 528.0 [M+H]⁺。

【0109】

(実施例9)

7-エチル-3-[(5-{[N-(カルボキサミド)メチル]-N-メチルアミノ}メチル)]-([1, 2, 4]-チアジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラ

10

20

30

40

50

ン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

実施例 1 に従って、7 - クロロインドールの代わりに 7 - エチルインドールを用いて調製されたメタンスルホン酸 3 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 7 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ([1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (30 mg, 0.07 mmol) を、5 ml マイクロ波容器中で、ドライジクロロメタン (1 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (70 mg, 0.51 mmol) を添加し、次に N - メチルグリシンアミドヒドロクロリド (26 mg, 0.21 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波オーブンで 100 で 3 分間加熱した。室温に冷却後、混合物を水とジクロロメタンの間に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で蒸発させた。未精製油状物質を 2 g の SCX カラムおよび 2 g のシリカ分離カラムを用いて、50% から 100% (v/v) エチルアセテートの n - ヘプタンで溶出しながら精製した。遊離塩基をドライジクロロメタン中に溶解し、2 M の HCl エーテル溶液を加えることでこの塩酸塩に転換し、表題化合物 (7.9 mg, 0.017 mmol) を得た。E s I M S : m / z 428.1 [M + H]⁺。

【0110】

(実施例 10)

(+/-) - 7 - エチル - 3 - [(5 - {[3 - メチルスルホニル]ピロリジン - 1 - イル}メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

実施例 1 に従って、7 - クロロインドールの代わりに 7 - エチルインドールを用いて調製されたメタンスルホン酸 3 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 7 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ([1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (60 mg, 0.14 mmol) を、5 ml マイクロ波容器中で、ドライジクロロメタン (1 ml) に溶解し、次に (+/-) - 3 - (メチルスルホニル)ピロリジン (104 mg, 0.7 mmol) に溶解した。この混合物をマイクロ波オーブンで 100 で 3 分間加熱した (固定したホールドタイムのスイッチを入れる)。室温に冷却後、混合物をジクロロメタンで希釈した後、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥するまで蒸発させた後、未精製生成物を 2 g のシリカ分離カラムを用いて、50% から 100% (v/v) エチルアセテートの n - ヘプタンで溶出しながら精製した。生成物を含有するフラクションを合わせ、乾燥するまで蒸発させ、さらに 2 g Strat a (商標) SCX カラムで精製した。遊離塩基をドライジクロロメタン中に溶解し、2 M HCl のエーテル溶液を加えることでこの塩酸塩に転換し、表題化合物 (8.0 mg, 0.015 mmol) を得た。E s I M S : m / z 489.1 [M + H]⁺。

【0111】

(実施例 10A)

7 - エチル - 3 - [(5 - {4 - [(N - {2 - ヒドロキシ}エチル)カルボキサミド]ピペリジン - 1 - イル}メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール,

表題化合物を、3 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ([1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル)の代わりにメタンスルホン酸 3 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 7 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ([1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル、および 2 - アミノ - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノンヒドロクロリドの代わりに 4 - [({2 - ヒドロキシ}エチル) - カルボキサミド]ピペリジンを用いて、実施例 1 に従って調製した。E s I M S : m / z 512.3 [M + H]⁺。

【0112】

(実施例 11)

(+/-) - 7 - エチル - 3 - [(5 - {[2 - ヒドロキシメチル]モルホリン - 4 - イル}メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール,

メタンスルホン酸 3 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 7 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル) (60 mg , 0.14 mmol) を、5 ml マイクロ波容器中でドライアセトニトリル (1.5 ml) に溶解し、次に (+ / -) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩 (207 mg , 0.9 mmol) , 炭酸カリウム (200 mg , 1.47 mmol) およびヨウ化カリウム (150 mg ; 0.9 mmol) を溶解した。混合物を 160 で 5 分間マイクロ波オーブンで加熱した。室温に冷却し、混合物が乾燥するまで蒸発させ、残留物をジクロロメタンと水の間に分配した。水層を分離し、水で再び洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。未精製生成物を 2 g のシリカ分離カラムで 50 % から 100 % (v / v) エチルアセテートの n - ヘプタンで溶出しながら精製した。生成物を含有するフラクションを合わせ、乾燥するまで蒸発させ、さらに 2 g の SCX カラムで精製した。遊離塩基をドライジクロロメタン中に溶解し、2 M HCl のエーテル溶液を加えることでこの塩酸塩に転換し、表題化合物 (44.3 mg , 0.09 mmol) を得た。ESI MS : m / z 457.4 [M + H] ⁺。

【 0 1 1 3 】

実施例 5 の手法を、N - メチルグリシンアミドヒドロクロリドの代わりとなるアミンを用いて、反応時間を 30 分の代わりに 5 分にして、以下の化合物を調製するためにさらに使用し、実施例 10 に従う手法で精製した。

【 0 1 1 4 】

(実施例 1 2)

7 - エチル - 3 - [(5 - { N - [4 - (カルボキサミド) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ,

表題化合物をピペリジン - 4 - N - メチルカルボン酸アミドを用いて調製した。ESI MS : m / z 482.1 [M + H] ⁺。

【 0 1 1 5 】

(実施例 1 2 A)

7 - エチル - 3 - [(5 - { [(S) - (メチルカルボキシレート) メチル] - N - (1 - ヒドロキシメチル) メチルアミノ } - メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ,

表題化合物を (S) - N - メチル - シリンを用いて調製した。ESI MS : m / z 473.0 [M + H] ⁺。

【 0 1 1 6 】

(実施例 1 2 B)

7 - エチル - 3 - [(5 - { [N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)] メチルアミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール ,

表題化合物を N - メチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミンを用いて調製した。ESI MS : m / z 445.4 [M + H] ⁺。

【 0 1 1 7 】

(実施例 1 3)

(S) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { [3 - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルボキサミド] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール , 塩酸塩

ステップ A : 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール

7 - クロロインドール (45 g , 296 mmol) のジメチルホルムアミド (450 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (60 % 鉱油分散 ; 17.8 g , 444 mmol) を滴下して処理した。この混合物を室温で 30 分間攪拌した。その後トルエン - 4 - スルホン酸 1

10

20

30

40

50

, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イルメチルエステル (95 . 45 g , 300 mmol) を 15 分かけて滴下し、混合物を室温で 72 時間攪拌した。反応物を水 (2 L) でクエンチし、沈殿物をろ過し、水 (3 × 300 ml) で洗浄、乾燥して無色固体の表題化合物 (79 g , 266 mmol) を得た。

【 0118 】

ステップ B : 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

1 - [(1 , 1 - ジオキソヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール (79 g , 266 mmol) のジメチルホルムアミド (800 ml) 溶液を、窒素雰囲気下でアセトン / 氷浴中にて冷却し、無水トリフルオロ酢酸 (74 . 3 ml , 532 mmol) を温度を 5 以下に保持しながら滴下した。この混合物を室温まで暖め 2 時間以上攪拌した後、水 (3 L) でクエンチした。得られた 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [(トリフルオロメチル) - カルボニル] - 1 H - インドール沈殿物をろ過し、水 (3 × 700 ml) で洗浄した。湿った固体をエタノール (500 ml) に懸濁させ、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (500 ml) を加え、混合物を 2 時間攪拌しながら加熱還流した。混合物を冷却し、エタノールを真空で除去した。水 (500 ml) および n - ヘプタン (200 ml) を加え、混合物を 5 M 塩酸水溶液で pH 2 に酸性にした。懸濁液をろ過し、水 (3 × 500 ml) で洗浄後、乾燥して淡茶色固体の表題化合物 (70 g , 205 mmol) を得た。

10

20

【 0119 】

ステップ C : 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 イル) メチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (70 g , 205 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (750 ml) を、窒素雰囲気下で 0 に冷却し、オキサリルクロリド (23 ml , 266 mmol) を滴下した。この混合物を室温で 16 時間攪拌し、揮発成分を真空で蒸発させ、残留物をジクロロメタンに懸濁させた。得られた混合物を、冷却した (0) 水酸化アンモニウム (33 % 水溶液 , 750 ml) および炭酸カリウム (56 . 5 g , 410 mmol) の混合物に、ゆっくり (3 分以上かけて) 添加した。得られた 2 層懸濁液を 1 時間攪拌した。次いでジクロロメタンを真空で除去し、pH を塩酸水溶液で 8 から 9 に調整した。その後懸濁液をろ過し、水 (2 × 300 ml) 、 n - ヘプタン (2 × 300 ml) およびジエチルエーテル (2 × 300 ml) で洗浄後、乾燥して砂色固体の表題化合物 (66 . 5 g , 195 mmol) を得た。

30

【 0120 】

ステップ D : 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - ([1 , 3 , 4] - オキサチアゾール - 2 - オン - 5 - イル) - 1 H - インドール

7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (10 . 0 g , 29 . 3 mmol) およびクロロカルボニルスルフェニルクロリド (5 . 05 ml , 60 . 9 mmol) の混合物のテトラヒドロフラン (150 ml) を、窒素雰囲気下で攪拌しながら 3 時間穏やかに還流した。この反応混合物を真空で濃縮後、冷却し固体をろ過した。この固体をアセトン中に取り、混合物は真空で濃縮後、冷却し、得られた淡黄色固体をろ過、乾燥して表題化合物 (8 . 7 g , 21 . 8 mmol) を得た。

40

【 0121 】

ステップ E : 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [(5 - エトキシカルボニル) - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 H - インドール ; 7 - クロロ - 3 - シアノ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドールとの約 1 : 1 混合

50

物

7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - ([1 , 3 , 4] - オキサチアゾール - 2 - オン - 5 - イル) - 1 H - インドール (8 . 3 g , 2 0 . 8 m m o l) およびエチルシアノホルメート (2 0 m l , 2 0 2 m m o l) の混合物の混合キシレン (2 0 0 m l) を 3 時間激しく加熱還流した。得られた溶液を真空で濃縮後、冷却し、更なる沈殿が起きなくなるまで n - ヘプタンで希釈した。得られた固体をろ過し、n - ヘプタンで洗浄後、乾燥して淡黄色固体の表題混合物 (8 . 2 g) を得た。

【 0 1 2 2 】

ステップ F : 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [(5 - ヒドロキシメチル) - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 H - インドール

7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオ - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [(5 - エチルカルボキシル) - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 H - インドールおよび 7 - クロロ - 3 - シアノ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール (8 . 0 g) の前出混合物のジクロロメタン / メタノール (1 : 1 ; 2 4 0 m l) 溶液に、室温でホウ化水素ナトリウム (1 . 3 4 g , 3 5 . 4 m m o l) を 5 分間かけて滴下した。反応物を 1 5 分間攪拌した。その後アセトン (2 0 m l) を加え混合物をさらに 5 分間攪拌した。混合物の体積が少なくなるまで真空で濃縮した後、更なる沈殿が起きなくなるまで水で希釈した。沈殿物をろ過し、水で洗浄後、空気乾燥した。固体をジクロロメタン (2 0 0 m l) に溶解し、水 (1 0 0 m l) 、食塩水 (1 0 0 m l) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過した。溶液は真空で濃縮した。静置すると、わずかな表題化合物が結晶化したのでろ過した (4 . 5 g , 1 0 . 9 m m o l) 。ろ液をさらに濃縮すると、前出ステップで得たニトリルが結晶し、7 - クロロ - 3 - シアノ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール (1 . 7 g) を得た。

【 0 1 2 3 】

ステップ G : 7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - { 5 - [(メタンスルホニルオキシ) メチル] - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル) } - 1 H - インドール

7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - [(5 - ヒドロキシメチル) - ([1 , 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 H - インドール (4 . 5 g , 1 0 . 9 m m o l) のジクロロメタン (2 0 0 m l) 懸濁液に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 7 m l , 2 1 . 4 m m o l) を添加し、次にメタンスルホニルクロリド (1 . 0 1 m l , 1 3 . 1 m m o l) を 2 から 3 分間かけて滴下した。反応物を 1 5 分間攪拌後、氷水でクエンチし、さらに 1 0 分間攪拌した。層を分離し、有機層を水 (1 0 0 m l) , 塩水 (1 0 0 m l) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥しろ過した。真空で溶媒を除去し、残留物をアセトンから再結晶して桃色固体の表題化合物 (4 . 2 g , 8 . 6 m m o l) を得た。

【 0 1 2 4 】

ステップ H : (S) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { [3 - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルボキサミド] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール , 塩酸塩

7 - クロロ - 1 - [(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - { 5 - [(メタンスルホニルオキシ) メチル] - ([1 , 2 , 4] - チアゾジアゾール - 3 - イル) } - 1 H - インドール (2 4 5 m g , 0 . 5 m m o l) 、 (S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ニペコタミド (1 0 3 m g , 0 . 6 m m o l) [市販の (S) - B o c - ニペコチン酸およびエタノールアミンの標準的なアミドカップリングで調製される] および炭酸カリウム (1 0 3 m g , 0 . 7 5 m m o l) の混合物のアセトン (1

10

20

30

40

50

0 ml) を 5 時間加熱還流した。反応は不完全なのでさらに (S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ニペコタミド (40 mg) を加え、2 時間さらに還流を続けた。無機物をろ過し、溶媒を真空で除去し、残留物をジクロロメタンと水の間に分配した。その後未精製生成物を 5 g Strata (商標) SCX ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄した後、2 M アンモニアのメタノールで溶出した。アンモニアのメタノール溶液を真空で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーを用いて 4 から 6 % (v/v) ジクロロメタンのエタノールで溶出して精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基のジクロロメタン溶液 (5 ml) に塩化水素 (1 M ジエチルエーテル溶液) を加え、痕跡量のメタノールを含むジクロロメタンからエーテルで 2 回沈殿させ、非結晶固体の表題化合物 225 mg (0.37 mmol) を得た。ESIMS: m/z 566.5 [M+H]⁺, []^D - 3.37° (メタノール中 c = 1.78 mg/mL)

10

【0125】

(実施例 13A)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [4 - (N - メチル) カルボキサミド] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル) メチル - 1H - インドール, 塩酸塩

表題化合物をステップ H における (S) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ニペコタミドの代わりにピペリジン - 4 - N - メチルカルボン酸アミドを用いて実施例 13 の手法に従い、反応時間 2 時間で調製し、水を加え、次にアセトンから結晶化して精製した。ESIMS: m/z 536.5, 538.5 [M+H]⁺

20

【0126】

(実施例 14)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [4 - ヒドロキシ] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル) メチル - 1H - インドール, 塩酸塩

7 - クロロ - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 イルメチル) - 3 { - [5 - [(メタン - スルホニルオキシ) メチル] - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル) - 1H - インドール (98 mg, 0.2 mmol) を 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0.5 ml)、ジ - イソ - プロピルエチルアミン (69 μl, 0.4 mmol) および 4 - ヒドロキシ - ピペリジン (26 mg, 0.26 mmol) に溶解し添加し、この混合物を 40 ° で 3 時間暖めた。溶液を室温に冷やし水をゆっくり加え、ろ過可能な半固体の生成物を沈殿させた。未精製生成物をシリカクロマトグラフィーを用いてエタノールのジクロロメタン 4 % (v/v) で溶出した。痕跡量のエタノールを含有するジクロロメタンからジエチルエーテルで沈殿させて塩酸塩に転換し、非結晶固体の表題化合物 (55 mg, 0.11 mmol) を得た。ESIMS: m/z 495.4, 497.4 [M+H]⁺

30

【0127】

(実施例 14A)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [N - (2 - メトキシ) エチル] メチルアミノ } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル) メチル - 1H - インドール, 塩酸塩

40

表題化合物を 4 - ヒドロキシ - ピペリジンの代わりに N - 2 - (メトキシエチル) メチルアミンを用いて調製した。ESIMS: m/z 483.3, 485.3 [M+H]⁺

【0128】

(実施例 14B)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [N - (2 - ヒドロキシ) エチル] メチルアミノ } メチル) - ([1, 2, 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル) メチル - 1H - インドール, 塩酸塩

表題化合物を 4 - ヒドロキシ - ピペリジンの代わりに 2 - メチルアミノ - エタノールを用いて調製した。ESIMS: m/z 469.5, 471.5 [M+H]⁺

50

【 0 1 2 9 】

(実施例 1 4 C)

7 - エチル - 3 - [(5 - { [4 - (メチルスルホンアミド) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール , 塩酸塩

表題化合物を、実施例 1 に従ってメタンスルホン酸 3 - (1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 7 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 5 - イルメチルエステルを用いて、7 - クロロインドールの代わりに7 - エチルインドールを用いて、および実施例 1 4 に従って4 - ヒドロキシ - ピペリジンの代わりにN - (2 - tert - ブトキシカルボニル) - 4 - アミノメチル - ピペリジンを用いて調製した。N - (2 - tert - ブトキシカルボニル) 基を、室温でトリフルオロ酢酸 (2 m l) のジクロロメタン (1 0 m l) を用いて除去させた。次にトリフルオロ酢酸塩をメタンスルホン酸クロリド (1 3 . 8 μ l , 0 . 1 8 m m o l) のジクロロメタン、およびD I P E A (5 6 μ l , 0 . 3 m m o l) で、室温で処理し、シリカクロマトグラフィーにより表題化合物を得た。E s I M S : m / z 5 3 2 . 0 [M + H] ⁺

10

【 0 1 3 0 】

(実施例 1 5)

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { 2 - ヒドロキシ } エチル) - (N - { メチルスルホニル }) アミノ] メチル } - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

20

メタンスルホン酸 3 - [7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - [1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 5 - イルメチルエステル (実施例 1 ; ステップ 1 G ; 3 0 0 m g , 0 . 6 8 m m o l) , グリシンエチルエステル塩酸塩 (1 1 4 m g , 0 . 8 2 m m o l) およびトリエチルアミン (2 0 6 m g , 2 . 0 4 m m o l) のテトラヒドロフラン (4 m l) の混合物に、1 6 0 で1 0 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を5 g S t r a t a (商標) S C X ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄後、2 M アンモニアのメタノールで溶出した。アンモニアのメタノール溶液を真空で濃縮し、7 - クロロ - 3 - [(5 - { [(エチルカルボキシレート) メチル] アミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (1 4 4 m g , 0 . 3 2 m m o l) を得た。ジクロロメタン (2 m l) 中、7 - クロロ - 3 - [(5 - { [(エチルカルボキシレート) メチル] アミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (6 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、 トリエチルアミン (1 9 m g , 0 . 1 9 m m o l) およびメタンスルホン酸クロリド (1 8 m g , 0 . 1 6 m m o l) の混合物を室温で2 時間攪拌した。過剰量のメタンスルホン酸クロリドをエタノール (0 . 5 m l) で急却し、混合物をカラムクロマトグラフィーを用いて3 3 から6 0 % (v / v) エチルアセテートのn - ヘプタンで溶出して精製し、7 - クロロ - 3 - [(5 - [({ エチルカルボキシレート } メチル) - (N - { メチルスルホニル }) アミノ] メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (4 6 m g , 0 . 8 7 m m o l) を得た。7 - クロロ - 3 - [(5 - [({ エチルカルボキシレート } メチル) - (N - { メチルスルホニル }) アミノ] メチル) - ([1 , 2 , 4] - チアジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (3 5 m g , 0 . 0 6 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 m l) およびメタノール (1 m l) 混合溶液にホウ化水素ナトリウム (1 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) を加え、この混合物を室温で1 8 時間攪拌した。反応混合物を5 N H C l (0 . 1 m l) でクエンチ後、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーを用いて3 3 から1 0 0 % (v / v) エチルアセテートのn - ヘプタンで溶出し、次に1 0 % (v / v) エチルアセテートのメタノールで溶出して精製し、表題化合物 (1 9 m g , 0 . 0 3 9 m m o l) を得た。E s I M S : m / z 5 0 7 . 0 [M + N a] ⁺ , 4 8

30

40

50

5.1 [M + H]⁺。

【0131】

(実施例16)

7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-3-({4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル}-[1,3]-チアゾール-2-イル)-1H-インドール, 塩酸塩

ステップA: 7-クロロ-1-シクロヘキシルメチルインドール

7-クロロインドール(4.91g, 32.4mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)溶液に0、窒素雰囲気下で、水素化ナトリウム(60%鉱油分散, 1.43g, 35.6mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。臭化シクロヘキシルメチル(5.0ml, 35.6mmol)を0で加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物に水素化ナトリウム(60%鉱油分散, 358mg, 8.94mmol)を添加した。15分攪拌後、臭化シクロヘキシルメチル(1.25ml, 8.96mmol)を添加した。混合物を70で1.5時間攪拌しながら加熱した。室温まで冷却後、混合物をジクロロメタンと水の間に分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーを用いて0から5%(v/v)エチルアセテートのn-ヘプタンで溶出して精製し、7-クロロ-1-シクロヘキシルメチルインドール(8.1g, 32.0mmol)を得た。

【0132】

ステップB: 7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-3-[(トリフルオロメチル)カルボニル]-1H-インドール

7-クロロ-1-シクロヘキシルメチルインドール(8.1g, 32.0mmol)のジメチルホルムアミド(40ml)溶液を、窒素雰囲気下で0に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(4.1ml, 36.0mmol)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物をエチルアセレートと水の間に分配した。水層をエチルアセレートで抽出し、有機層を合わせ、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。得られた結晶をn-ヘプタンで洗浄し、7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-3-[(トリフルオロメチル)カルボニル]-1H-インドール(8.6g, 25.0mmol)を得た。

【0133】

ステップC: 7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-3-[(トリフルオロメチル)カリボニル]-1H-インドール(8.6g, 25.0mmol)および4N NaOH(60ml)のエタノール(40ml)混合物を85で18時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、残留物を5N HClで酸性にし、ジクロロメタンと水の間に分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、真空で濃縮した。得られた結晶をn-ヘプタンで洗浄し7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(6.4g, 21.9mmol)を得た。

【0134】

ステップD: 7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸アミド

オキサリルクロリド(4.95g, 39.0mmol)を7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(6.4g, 21.9mmol)およびジクロロメタン(150ml)の混合物に、氷水で冷却しながら滴下し、得られた混合物を室温で20時間攪拌する。ジクロロメタンと過剰のオキサリルクロリドを蒸発除去し、得られた残留物をジクロロメタン(100ml)と混合した。アンモニア水溶液(33%, 50ml)および炭酸カリウム(6.05g, 43.8mmol)を氷水浴で冷却しながら混合物に添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を真空で濃縮し、その後

10

20

30

40

50

得られた固体を水、次に *n*-ヘプタンで洗浄し、減圧乾燥し、7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1*H*-インドール-3-カルボン酸アミド(6.4 g, 22.0 mmol)を得た。

【0135】

ステップE: 7-クロロ-3-[4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]-1-(シクロヘキシル)メチル-1*H*-インドール

7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1*H*-インドール-3-カルボン酸アミド(1.74 g, 6.0 mmol)、Lawesson試薬(4.85 g, 12.0 mmol)、トルエン(150 ml)およびテトラヒドロフラン(50 ml)の混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーを用いて20から50%(v/v)エチルアセテートの*n*-ヘプタンで溶出して精製し、7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1*H*-インドール-3-カルボン酸アミド(1.38 g, 4.50 mmol)を得た。7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-1*H*-インドール-3-カルボン酸アミド(921 mg, 3.00 mmol)、1,3-ジクロロアセトン(571 mg, 4.50 mmol)の混合物のトルエン(30 ml)を40℃で18時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた結晶を10%ジクロロメタン(v/v)の*n*-ヘプタンで洗浄し、7-クロロ-3-[4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]-1-(シクロヘキシル)メチル-1*H*-インドール(587 mg, 1.55 mmol)を得た。

10

【0136】

ステップF: 7-クロロ-1-(シクロヘキシル)メチル-3-(4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル)-[1,3]-チアゾール-2-イル)-1*H*-インドール

7-クロロ-3-[4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]-1-(シクロヘキシル)メチル-1*H*-インドール(140 mg, 0.37 mmol)、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(85 mg, 0.74 mmol)、炭酸カリウム(56 mg, 0.41 mmol)、ヨウ化ナトリウム(55 mg, 0.37 mmol)およびアセトニトリル(3 ml)の混合物に160℃で5分間マイクロ波を照射した。反応混合物を5 g Strata(商標)SCXギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄した後、2 Mアンモニアのメタノールで溶出した。アンモニアメタノール溶液を真空で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーを用いて0から25%のメタノールエチルアセテートで溶出して精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基のジエチルエーテル溶液(10 ml)に塩化水素(1 Mジメチルエーテル溶液; 2 ml)を加えることで、ヒドロクロリド塩を形成した。混合物を真空で濃縮し、1:1塩酸塩として表題化合物(167 mg, 0.36 mmol)を得た。ESI-MS: m/z 458.4 [M+H]⁺。

20

30

【0137】

(実施例16A)

7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-3-(4-{[N-(カルボキサミド)メチル-N-メチルアミノ]メチル}-[1,3]-チアゾール-2-イル)-1*H*-インドール

混合物のジメチルホルムアミド(2 ml)中、7-クロロ-3-[4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1*H*-インドール(実施例16で述べたように、臭化シクロヘキシルメチルの代わりにトルエン-4-硫酸テトラヒドロピラン-4-イルメチルエステルを用いて調整)(40 mg, 0.10 mmol)、N-メチルグリシンアミドヒドロクロリド(18.4 mg, 0.15 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(35 μl, 0.21 mmol)およびヨウ化ナトリウム(16 mg, 0.10 mmol)に160℃で5分間マイクロ波を照射した。反応混合物を5 g Strata(商標)SCXギガチューブを通してろ過した。チューブをジクロロメタンで洗浄し、ジクロロメタン中10%(2 Mアンモニアのメタノール)で溶

40

50

出した。生成物をカラムクロマトグラフィーを用いて、3 : 97 (v/v) (2 M アンモニアのメタノール) : ジクロロメタンで溶出し、表題化合物 (39 mg, 0.09 mmol) を得た。ESI-MS: m/z 433.5, 435.4 [M+H]⁺。

【0138】

(実施例17)

7-クロロ-3-[(5-{4-[ヒドロキシメチル]ピペリジン-1-イル}メチル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(クロロヘキシル)メチル-1H-インドール、塩酸塩

1-クロロヘキシルメチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸(実施例16で調製したように; (2.0 g, 6.8 mmol) のジクロロエタン(60 ml) の懸濁液にオキサリルクロリド(1.2 ml, 14 mmol) を加え、2時間攪拌して反応させ、一晩静置した。溶媒と過剰の試薬を真空で除去した。得られた残留物をジクロロメタン(10 ml) に溶解し、水素化ヒドラジン(1.7 ml, 34 mmol) のジエチルエーテル(60 ml) 冷溶液(氷/メタノール浴) を5分以上滴下した。その後反応混合物をさらに40分間攪拌し、この体積を真空中で半分に減少させ、ろ過した。ろ液をさらに濃縮し、得られた沈殿物をろ過下した。沈殿物を合わせ、真空で乾燥して1-シクロヘキシルメチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸ヒドラジン(2.3 g, 7 mmol) を得た。

10

【0139】

1-シクロヘキシルメチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸ヒドラジン(0.71 g, 2.3 mmol) のジクロロメタン(20 ml) の懸濁液に炭酸カリウム(1.6 g, 11 mmol) を加え、1時間攪拌して反応させた。反応混合物を氷/エタノール浴で冷却し、クロロアセチルクロリド(0.2 ml, 3.0 mmol) を添加し、1時間攪拌して反応させた。飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 ml) を添加し、室温まで暖めて反応させた。反応混合物を9 : 1 (v/v) ジクロロメタン : メタノール(3 × 20 ml) で抽出し、有機層を合わせ、食塩水(1 × 30 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で溶媒を除去して1-シクロヘキシルメチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸 N'-(2-クロロアセチル)ヒドラジン(0.6 g, 2.0 mmol) を得た。

20

【0140】

1-シクロヘキシルメチル-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸 N'-(2-クロロアセチル)ヒドラジン(0.6 g, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン(5 ml) 溶液に(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキサイド、内塩(0.78 g, 3.0 mmol) を添加し、得られた反応混合物に150 W で15分間マイクロ波を照射した。反応混合物をメタノールでクエンチし、溶媒を蒸発させた。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーで33から50% (v/v) エチルアセテートのn-ヘプタンを用いて精製して黄色固体の7-クロロ-3-[(5-クロロメチル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(クロロヘキシル)メチル-1H-インドール(0.48 g, 1.0 mmol) を得た。

30

【0141】

7-クロロ-3-[(5-クロロメチル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(シクロヘキシル)メチル-1H-インドール(0.08 g, 0.2 mmol) のジクロロメタン(2 ml) 溶液に4-ピペリジンメタノール(0.13 g, 1.0 mmol) を添加し、反応混合物に100 W で20分間マイクロ波を照射した。得られた混合物をセミ分取HPLC(方法ii)で精製し遊離塩基として表題化合物(10 mg, 0.02 mmol) を得た。遊離塩基をジクロロメタンに溶解後、塩化水素(2 M ジエチルエーテル溶液; 1.0 ml, 2.0 mmol) を添加した。過剰の試薬と溶媒を蒸発により除去し、白色固体の表題化合物(1 : 1ヒドロクロリド塩)を残した。ESI-MS: m/z 433.3 [M+H]⁺

40

【0142】

50

(実施例18)

(S)-7-クロロ-3-[(5-{N-メチルスルホニル}ピロリジン-2-イル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

ステップA: (S)-7-クロロ-3-[(5-{N-tert-ブトキシカルボニル}ピロリジン-2-イル)-([1,2]-ジヒドラジド)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

ジクロロメタン(35ml)中、1-(テトラヒドロピラン)メチル-7-クロロ-3-(カルボン酸ヒドラジド)-1H-インドール(臭化シクロヘキシルメチルの代わりにトルエン-4-スルホン酸テトラヒドロピラン-4-イリメチルエステルを用いて、実施例17に従って調製した)(1.0g, 3.2mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート(1.8g, 4.7mmol)、ジ-イソ-プロピルエチルアミン(1.6ml, 9.1mmol)およびN-Boc-[L]-プロリン(756mg, 3.52mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。その後反応混合物をHCl水溶液で洗浄し、飽和重炭酸溶液で洗浄し、ジクロロメタンを真空で濃縮した。褐色ガム状物質として(S)-7-クロロ-3-[(5-{N-tert-ブトキシカルボニル}ピロリジン-2-イル)-([1,2]-ジヒドラジド)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(2.5g, 50.0mmol)を得た。

【0143】

ステップB: (S)-7-クロロ-3-[(5-{N-tert-ブトキシカルボニル}ピロリジン-2-イル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

テトラヒドロフラン(15ml)中、(S)-7-クロロ-3-[(5-{N-tert-ブトキシカルボニル}ピロリジン-2-イル)-([1,2]-ジヒドラジド)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(2.5g, 5mmol)およびBurgess試薬(1.43g, 10mmol)の混合物に、5バッチのEmrys Optimizer EXP(商標)を用いて200で5分間マイクロ波を照射した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いてn-ヘプタン、ジエチルエーテル、最後にジクロロメタンで溶出して直接精製し、(S)-7-クロロ-3-[(5-{N-tert-ブトキシカルボニル}ピロリジン-2-イル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(1.0g, 2.0mmol)を得た。

【0144】

ステップC: (S)-7-クロロ-3-[(5-{N-メチルスルホニル}ピロリジン-2-イル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

ジクロロメタン(10ml)中、(S)-7-クロロ-3-[(5-{N-tert-ブトキシカルボニル}ピロリジン-2-イル)-([1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール(210mg, 0.43mmol)およびテトラフルオロ酢酸(1ml, 13.0mmol)の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた残留物にジクロロメタン(10ml)中、トリエチルアミン(93μl, 0.66mmol)、メタンスルホニルクロリド(21μl, 0.3mmol)およびジメチルアミノピリジン(2mg, 0.018mmol)の混合物を添加し、室温で16時間攪拌しながら放置した。有機物を2MHCl水溶液(20ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過して真空で溶媒を除去した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンで溶出し、直接精製して、最後にエタノールおよび水で再結晶して、固体の表題化合物(25mg, 0.048mmol)を得た。ESI-MS: 465.0m/z [M+

10

20

30

40

50

H] +

【 0 1 4 5 】

(実施例 1 8 A)

(S) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - (カルボキサミド) エチル } ピロリジン - 2 - イル) - ([1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

表題化合物をエチルイソシアネートを用いて調製した。E s I M S : 4 8 0 . 0 m / z [M + N a] + , [] D ^{2 2} - 4 0 . 0 ° (メタノール中 c = 2 . 5 5 m g / m l)

【 0 1 4 6 】

(実施例 1 8 B)

(S) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - シクロプロパンスルホニル } ピロリジン - 2 - イル) - ([1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

表題化合物をシクロプロパンスルホニルクロリドを用いて調製した。E s I M S : 5 1 3 . 0 m / z [M + N a] + , [] D ^{2 2} - 5 6 . 0 ° (メタノール中 c = 1 . 0 m g / m l)

【 0 1 4 7 】

以下の化合物は、N - B o c - [L] - プロリンの代わりに N - B o c - [D] - プロリンを用いて、実施例 1 8 の以下の方法で調製した。

【 0 1 4 8 】

(実施例 1 8 C)

(R) - 7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - (N ' , N ' - ジメチルスルホンアミド) } ピロリジン - 2 - イル) - ([1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

表題化合物をジメチルスルファモイルクロリドを用いて調製した。E s I M S : 5 1 6 . 0 m / z [M + N a] + , [] D ^{2 2} + 5 8 . 5 ° (メタノール中 c = 1 . 4 0 m g / m l)

【 0 1 4 9 】

(実施例 1 9)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { 4 - [(N - { 2 - ヒドロキシ } エチル) カルボキサミド] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - ([1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

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

ホスホラスオキシクロリド (9 . 6 m l , 1 0 3 m m o l) を、7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸アミド (2 0 . 0 g , 6 8 . 3 m m o l) のジメチルホルムアミド (2 0 0 m l) 冷却溶液 (5 から 1 0) に圧力平衡分液ポートで滴下した。ホスホラスオキシクロリドを完全に添加し、1 0 分間攪拌して反応させ、室温まで暖めた後さらに 3 0 分間攪拌した。その後反応混合物を注意深く氷水 (2 0 0 0 m l) に注ぎ、得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄した。その後ろ過ケーキをジクロロメタンに溶解し、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空で溶媒を除去した。得られた固体をジエチルエーテルから結晶化して、白色固体の 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル (1 2 . 9 g , 4 6 . 9 m m o l) を得た。

【 0 1 5 0 】

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

エタノール (2 8 0 m l) 中の 7 - クロロ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル (1 2 . 9 g , 4 6 . 9 m m o l) とジ - イソ - プロピルエチルアミン (1 6 . 7 m l , 9 6 . 0 m m o l) の懸濁液にヒドロキシ

10

20

30

40

50

ルアミンヒドロクロリド (6.8 g, 121.4 mmol) を添加した。反応混合物を加熱還流し、6時間攪拌後、室温まで冷却して溶媒を真空で除去した。固体をジクロロメタンに溶解し、水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空で除去した。得られた固体をジエチルエーテルから結晶化し、灰色がかった白色固体の7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボキサミジン (13.1 g, 42.5 mmol) を得た。

【0151】

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

10

7-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール-3-カルボキサミジン (5.3 g, 17.2 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 攪拌溶液にモレキュラーシーブ (5.3 g) を加えて、反応混合物を60分間攪拌した。水素化ナトリウム (2.8 g, 116.6 mmol) を滴下し、反応混合物をさらに60分間攪拌した後、30分間40℃で加温した。その後反応物を-70℃ (ドライアイス/アセトン浴) に冷却し、クロロアセチルクロリド (2.8 ml, 35.2 mmol) を圧力平衡分液ロートで滴下した。その後反応物を室温に暖め、4時間さらに攪拌し、水 (5 ml) を添加しクエンチしてろ過し、真空で溶媒を除去した。固体をジクロロメタンに溶解し、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で溶媒を除去した。得られた残留物を1% (v/v) エタノールのジクロロメタンおよび3% (v/v) エタノールのジクロロメタンで溶出し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。フラクションを含有した生成物を合わせ、真空で溶媒を除去し、得られた固体をジエチルエーテルから再結晶して白色固体の7-クロロ-3-[(5-クロロメチル)-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール (4.1 g, 11.2 mmol) を得た。

20

【0152】

ステップD: 7-クロロ-3-[(5-{4-[(N-{2-ヒドロキシ}エチル)カルボキサミド]ピペリジン-1-イル}メチル)-([1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール

7-クロロ-3-[(5-クロロメチル)-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール (0.25 g, 0.68 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液にピペリジン-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル) アミノ (0.24 g, 1.36 mmol) および炭酸カリウム (0.15 g, 1.05 mmol) を加えた。反応物を室温で72時間攪拌後、ジクロロメタン (8 ml) で希釈し、20 g Strata (商標) SCX ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄し、2 M アンモニアのメタノールで溶出する。アンモニアのメタノール溶液を蒸発乾燥した。これをジクロロメタンに再溶解し、炭酸ナトリウム溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空で除去した。固体をジクロロメタンに溶解し、塩化水素 (2 M ジエチルエーテル溶液) を添加した。得られた塩酸塩をエタノールおよびジエチルエーテルの混合液で沈殿させ、1:1 塩酸塩 (190 mg, 0.38 mmol) として表題化合物を得た。ESI MS: m/z 502.3 [M+H]⁺。

30

40

【0153】

(実施例20)

7-クロロ-3-[(5-{[N-(カルボキサミド)メチル]-N-メチルアミノ}メチル)-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール, 塩酸塩

7-クロロ-3-[(5-クロロメチル)-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール (実施例19; ステップC; 1.5 g, 4.09 mmol) の1-メチル-2-ピロリジノン (5

50

m l) 溶液に、N - メチルグリシンアミドヒドロクロリド (1 . 0 g , 8 . 1 9 m m o l) およびカルボン酸カリウム (3 . 4 g , 2 4 . 6 m m o l) を添加した。反応物を室温で18時間攪拌し、ジクロロメタン (1 0 m l) で希釈し、2 0 g S t r a t a (商標) S C X ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄した後2 M アンモニアのメタノールで溶出した。アンモニアのメタノール溶液を蒸発乾燥した。これをジクロロメタンに再溶解し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空で除去した。得られた残留物を2 % (v / v) エタノールのジクロロメタンで溶出し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。固体をジクロロメタンに溶解し、塩化水素 (2 M ジエチルエーテル溶液) を添加した。得られた塩酸塩をアセトンから結晶化し、1 : 1 塩酸塩 (1 . 2 4 g , 2 . 7 3 m m o l) として表題化合物を得た。E s I M S : m / z 4 1 8 . 3 [M + H] ⁺。

10

【 0 1 5 4 】

(実施例 2 0 A)

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { [N - (カルボキシアミド) メチル] カルボキシアミド } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [N - (カルボキシアミド) メチル] - N - メチルアミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール、塩酸塩 (1 . 1 9 g , 2 . 6 m m o l) のジメチルホルムアミド (1 5 m l) 溶液を窒素雰囲気下で0 に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中60%分散 ; 4 2 0 m g , 1 0 . 5 m m o l) を添加した。混合物を室温まで暖め、室温で1時間攪拌した。その後2 - クロロアセトアミド (2 5 7 m g , 2 . 7 m m o l) を添加し、この混合物を4日間攪拌した。反応混合物を2 0 g S t r a t a (商標) S C X ギガチューブを通してろ過した。チューブを1 0 % メタノールのジクロロメタンで洗浄し、1 0 % (2 M アンモニアのメタノール) のジクロロメタンで溶出した。生成物をカラムクロマトグラフィーを用いて5 : 9 5 (v / v) (2 M アンモニアのメタノール) : ジクロロメタンで溶出し、表題化合物 (3 2 m g , 0 . 0 7 m m o l) を得た。E s I M S : m / z 4 7 5 . 3 , [M + H] ⁺

20

【 0 1 5 5 】

(実施例 2 0 B)

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { [N - (2 - ヒドロキシエチル)] カルボキシアミド } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

ステップA : 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { メトキシカルボニル } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

7 - クロロ - 3 - [(5 - クロロメチル) - ([1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (実施例 1 9 ; ステップC ; 1 . 0 g , 2 . 7 m m o l) のアセトニトリル (5 0 m l) 溶液にサルコシンメチルエステルヒドロクロリド (7 5 4 m g , 5 . 4 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 9 4 m l , 5 . 4 m m o l) を添加した。混合物を60 に加熱しながら18時間攪拌した。その後混合物を真空で濃縮し、残留物をジクロロメタンに取り、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で溶媒を除去して茶色油状物質の7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { メトキシカルボニル } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (1 . 2 g , 2 . 7 m m o l) を得た。

30

40

【 0 1 5 6 】

ステップB : 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { カルボキシル } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

50

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { メトキシカルボニル } メチル) - N - メチルアミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (1 . 2 g , 2 . 7 m m o l) のメタノール (2 0 m l) 溶液および水 (2 m l) に水素化ナトリウム (1 4 6 m g , 3 . 6 m m o l) を添加した。混合物を攪拌しながら 6 0 ° で 2 時間加熱した。混合物を真空で濃縮し、2 0 g S t r a t a (商標) S C X ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄後、2 M アンモニアのメタノールで溶出し、淡黄色粉末の 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { カルボキシル } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (7 5 0 m g , 1 . 8 m m o l) を得た。

10

【 0 1 5 7 】

ステップ C : 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { [N - (2 - ヒドロキシエチル)] カルボキサミド } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [(N - { カルボキシ } メチル) - N - メチルアミノ] メチル } - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (5 0 0 m g , 1 . 2 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m l) 懸濁液にジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 5 m l , 4 . 8 m m o l) およびエタノールアミン (0 . 2 9 m l , 4 . 8 m m o l) を添加した。混合物を 0 ° に冷却し、環無水 1 - プロピルリン酸 (5 0 % 酢酸エチル溶液 ; 1 . 4 2 m l , 2 . 4 m m o l) を滴下した。混合物を室温に暖め、1 時間攪拌した。その後混合物をジクロロメタン (3 0 m l) で希釈し、炭酸ナトリウム溶液 (5 % w / v の水 ; 5 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残留物を 2 : 9 8 (v / v) メタノール : ジクロロメタンで溶出してフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物質を得た。ジエチルエーテルにより白色固体の表題化合物 (2 6 9 m g , 0 . 6 m m o l) を得た。E s I M S : m / z 4 6 2 . 1 , [M + H] ⁺

20

【 0 1 5 8 】

(実施例 2 1)

(S) - 7 - クロロ - 3 - ({ 5 - [N - (1 - カルボキシアミド - 2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ] メチル } - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール, 塩酸塩

30

アセトニトリル (2 m l) 中、7 - クロロ - 3 - [(5 - クロロメチル) - ([1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (実施例 1 9 ; ステップ C ; 2 9 m g , 0 . 0 8 m m o l)、炭酸ナトリウム (9 m g , 0 . 0 9 m m o l)、ヨウ化ナトリウム (1 2 m g , 0 . 0 8 m m o l) および N - メチル - L - セリナミド (1 4 m g , 0 . 1 2 m m o l) の混合物に 1 6 0 ° で 5 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を 5 g S t r a t a (商標) S C X ギガチューブを通してろ過した。チューブをメタノールで洗浄し、2 M アンモニアのメタノールで溶出した。アンモニアメタノール溶液を真空で濃縮し、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィーを用いて 5 0 から 1 0 0 % (v / v) エチルアセテート n - ヘプタン、次に 1 0 % (v / v) メタノールエチルアセテートで溶出して精製し、遊離塩基として表題化合物を得た。遊離塩基のジエチルエーテル (5 m l) 溶液に、塩化水素 (1 M ジエチルエーテル溶液 ; 1 m l) を添加し塩酸塩を形成させた。混合物を真空で濃縮し、1 : 1 塩酸塩 (2 4 m g) として表題化合物を得た。E s I M S : m / z 4 7 0 . 5 [M + N a] ⁺, 4 4 8 . 3 , [M + H] ⁺, [] _D^{2 2} + 3 . 1 ° (メタノール中 c = 2 . 7 5 m g / m l)

40

【 0 1 5 9 】

(実施例 2 2)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [N - シクロプロピルスルホニル] - N - メチルアミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピ

50

ラン - 4 - イル)メチル - 1 H - インドール

ステップ A : 7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - メチルアミノ } メチル) - (1 , 2 , 4) オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

ジクロロメタン (5 0 m l) 中、7 - クロロ - 3 - [(5 - クロロメチル) - ([1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (実施例 1 9 ; ステップ C ; 7 0 0 m g , 1 . 9 m m o l) および 8 M メチルアミンのエタノール (5 . 0 m l , 4 0 m m o l) の混合物を 4 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた残留物を 5 g S t r a t a (商標) S C X カラムを通してメタノールおよびアンモニア溶液で溶出し精製した。真空で混合物を濃縮して、褐色油状物質の 7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - メチルアミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (6 6 0 m g , 1 . 8 m m o l) を得た。E s I M S : 3 6 1 . 1 m / z [M + H] ⁺

【 0 1 6 0 】

ステップ B : 実施例 1 8 の方法に従って、シクロプロパンスルホニルクロリドとの反応により表題化合物を得た。E s I M S : 4 6 5 . 0 m / z [M + H] ⁺

【 0 1 6 1 】

(実施例 2 2 A)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - (N ' , N ' - ジメチルスルホンアミド) } - N - メチルアミノ) メチル] - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

実施例 2 2 の方法に従って、ジメチルスルファモイルクロリドを用いて表題化合物を得た。E s I M S : 4 8 9 . 9 m / z [M + N a] ⁺

【 0 1 6 2 】

(実施例 2 3)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [N - (ホルムアミド) エチル] アミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

ステップ A : 7 - クロロ - 3 - [(5 - アミノメチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

7 - クロロ - 3 - [(5 - クロロメチル) - ([1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (実施例 1 9 ; ステップ C ; 5 0 0 m g , 1 . 4 m m o l) およびメタノール中 2 M アンモニア (3 . 0 m l , 6 . 0 m m o l) の混合物に Emrys Optimizer EXP (商標) を用いて 1 2 0 で 2 0 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた残留物を 5 g S t r a t a (商標) S C X カラムを通してメタノールおよびアンモニア溶液を溶出し、精製した。反応混合物を真空で濃縮し、ジクロロエタン (1 m l) に溶解し、2 M H C l のジエチルエーテルを添加して、塩酸塩として 7 - クロロ - 3 - [(5 - アミノメチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (5 0 0 m g , 1 . 8 m m o l) を得た。E s I M S : 3 4 7 m / z [M + H] ⁺

【 0 1 6 3 】

ステップ B : 実施例 1 8 の方法に従って、エチルイソシアネートとの反応により表題化合物を得た。E s I M S : 4 1 8 . 1 m / z [M + H] ⁺

【 0 1 6 4 】

(実施例 2 4)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { [N - メトキシメチルホルミル] アミノ } メチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル

10

20

30

40

50

)メチル - 1 H - インドール

ジクロロメタン (1 0 m l) 中、7 - クロロ - 3 - [(5 - アミノメチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール塩酸塩 (実施例 2 3 のように調製) (5 0 m g , 0 . 1 4 m m o l)、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスフェート (5 3 m g , 2 . 1 m m o l)、ジ - イソ - プロピルエチルアミン (5 1 μ l , 9 . 1 m m o l) およびメトキシ酢酸 (1 5 μ l , 0 . 1 5 m m o l) の混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。有機を 2 M H C l 水溶液 (2 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で溶媒を除去した。セミ分取 H P L C (方法 i) で精製し、固体として表題化合物 (1 0 m g , 0 . 0 2 4 m m o l) を得た。E s I M S : 4 1 9 . 1 m / z [M + H] ⁺

10

【 0 1 6 5 】

(実施例 2 5)

7 - クロロ - 3 - [(5 - { N - (N ' , N ' - ジメチルスルホンアミド) } - (N - { 2 - ヒドロキシ } エチルアミノ) メチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール

ジクロロメタン (3 m l) 中、7 - クロロ - 3 - [(5 - クロロメチル) - ([1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール (実施例 1 9 ; ステップ C ; 5 0 0 m g , 1 . 4 m m o l) および 2 - エタノールアミン (0 . 5 m l , 8 . 0 m m o l) 混合物に 1 0 0 $^{\circ}$ で 6 0 分間 E m r y s O p t i m i z e r E X P (商標) を用いてマイクロ波を照射した。反応混合物を真空で濃縮し、5 g S t r a t a (商標) S C X カラムを通してメタノールおよびアンモニア溶液で溶出し、精製して 1 8 0 m g の黄色液体を得た。残留物を、トリメチルシリルクロリド (6 3 μ l , 0 . 5 1 m m o l)、イミダゾール (3 5 m g , 0 . 5 1 m m o l) およびジメチルアミノピリジン (2 m g , 0 . 0 1 8 m m o l) と室温で 3 0 分間混合した。水 (5 m l) を加え、反応物を真空で濃縮した。残留物およびジ - イソ - プロピルエチルアミン (6 3 μ l , 0 . 4 8 m m o l)、ジメチルスルファモイルクロリドクロリド (2 0 μ l , 0 . 2 7 m m o l) およびジメチルアミノピリジン (2 m g , 0 . 0 1 8 m m o l) の混合物のジクロロメタン (1 0 m l) を室温で 1 6 時間放置して攪拌した。有機を 2 M H C l 水溶液 (2 0 m l) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過し、真空で溶媒を除去した。semi - prep . H P L C (方法 i) で精製し、固体の表題化合物 (1 0 m g , 0 . 0 2 1 m m o l) を得た。E s I M S : 4 9 8 . 1 m / z [M + H] ⁺

20

30

【 0 1 6 6 】

(実施例 2 6)

C H O 細胞内において発現されるヒト C B 1 受容体の有効性および効力のインビトロ測定

ヒト C B 1 受容体およびルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現するチャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞を、ペニシリン / ストレプトマイシン (5 0 U / 5 0 μ g / m l) およびファンギゾン (1 μ g / m l) を含有するフェノールレッド / 無血清 D M E M / F - 1 2 n u t M i x に懸濁させ、1 ウェルあたり $3 \times 1 0^4$ 個の細胞密度で 9 6 ウェルプレートに接種した (最終体積 1 0 0 μ l)。細胞を一晩 (約 1 8 時間、3 7 $^{\circ}$ 、5 % C O 2 / 9 5 % 大気) 培養し、アッセイを行った。試験化合物 (1 0 m M ジメチルスルホキシド溶液) を F 1 2 N u t M i x で希釈し、0 . 1 1 m M から 0 . 1 1 n M の範囲の保存溶液を得た。保存溶液 (1 0 μ l) をウェルに直接添加した。プレートを 3 7 $^{\circ}$ で 5 時間培養して、ルシフェラーゼ酵素のアゴニスト誘発性発現を行った。抑えた照明の下で、L u c L i t e 基質 (P a c k a r d ; 製造元の説明書に従って再構成した ; 1 0 0 μ l) をそれぞれのウェルに添加した。プレートを T o p S e a l で覆い、室温で 5 分間培養した後、P a c k a r d T o p C o u n t (単一光子計数、計数時間 0 . 0 1 分、計数遅延 5 分) で計数した。

40

50

【0167】

EC₅₀ 値を得るために、化合物濃度 (M) に対する 1 秒あたりの計数 (CPS) のプロットに「最良適合」曲線を最小二乗和法によりフィットさせた。表 1 に、本発明のいくつかの代表的な化合物について得られた pEC₅₀ 値を示す。

【0168】

【表 1】

表 1

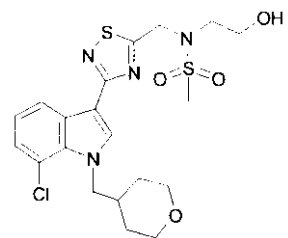
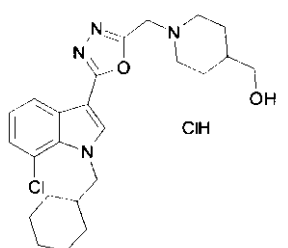
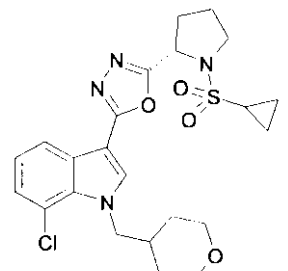
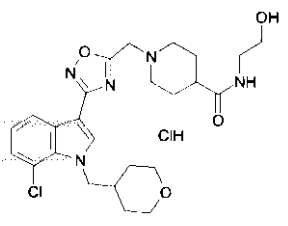
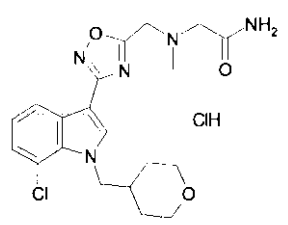
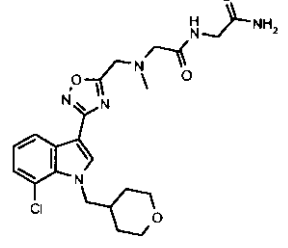
実施例	化学名	化学構造	pEC ₅₀
<u>7</u>	7-クロロ-3-[(5-[(N-(2-メトキシ)エチル)-(N-(メチルスルホニル)アミノ)メチル)-(1,2,4)-チアジアゾール-3-イル])-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.1
<u>9</u>	7-エチル-3-[(5-[(N-(カルボキサミド)メチル)-N-メチルアミノ]メチル)-(1,2,4)-チアジアゾール-3-イル])-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、塩酸塩		6.9
<u>10A</u>	7-エチル-3-[(5-[(4-[(N-(2-ヒドロキシ)エチル)-カルボキサミド]ピペリジン-1-イル)メチル)-(1,2,4)-チアジアゾール-3-イル])-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.9
<u>12</u>	7-エチル-3-[(5-[(N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)メチルアミノ]メチル)-(1,2,4)-チアジアゾール-3-イル])-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		6.9
<u>13</u>	7-クロロ-3-[(5-[(4-(N-メチル)カルボキサミド]ピペリジン-1-イル)メチル)-(1,2,4)-チアジアゾール-3-イル])-1-(1,1-ジオキソヘキサヒドロチオピラン-4-イル)メチル-1H-インドール、塩酸塩		6.9

10

20

30

40

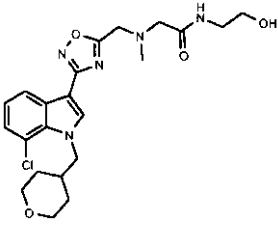
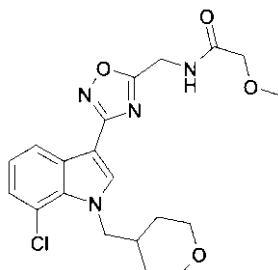
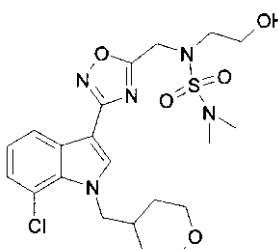
15	7-クロロ-3-({5-[(N-(2-ヒト ^o ロキシ)エチル)-(N-(メチルスルホニル)アミノ)メチル]-([1, 2, 4]-チアジ ^o アゾール-3-イル)-1-(テトラヒト ^o ロピ ^o ラン-4-イル)メチル-1H-イント ^o ール		7.7
17	7-クロロ-3-[(5-{4-[ヒト ^o ロキシメチル]ピ ^o ペ ^o リジ ^o ン-1-イル)メチル]-([1, 3, 4]-オキサジ ^o アゾール-2-イル)]-1-(クロロヘキシル)メチル-1H-イント ^o ール, 塩酸塩		6.9
18	(S)-7-クロロ-3-[(5-{N-シクロ ^o プロ ^o パ ^o ンスルホニル}ピ ^o ロリジ ^o ン-3-イル)-([1, 3, 4]-オキサジ ^o アゾール-2-イル)]-1-(テトラヒト ^o ロピ ^o ラン-4-イル)メチル-1H-イント ^o ール		7.2
19	7-クロロ-3-[(5-{4-[(N-(2-ヒト ^o ロキシ)エチル)カルボ ^o キシアミト ^o]ピ ^o ペ ^o リジ ^o ン-1-イル)メチル]-([1, 2, 4]-オキサジ ^o アゾール-3-イル)-1-(テトラヒト ^o ロピ ^o ラン-4-イル)メチル-1H-イント ^o ール, 塩酸塩		7.1
20	7-クロロ-3-[(5-{[N-(カルボ ^o キシアミト ^o)メチル]-N-メチルアミノ}メチル)-([1, 2, 4]-オキサジ ^o アゾール-3-イル)-1-(テトラヒト ^o ロピ ^o ラン-4-イル)メチル-1H-イント ^o ール, 塩酸塩		7.4
20A	7-クロロ-3-({5-[(N-{[N-(カルボ ^o キシアミト ^o)メチル]カルボ ^o キシアミト ^o }メチル)-N-メチルアミノ]メチル)-([1, 2, 4]-オキサジ ^o アゾール-3-イル)-1-(テトラヒト ^o ロピ ^o ラン-4-イル)メチル-1H-イント ^o ール		7.5

10

20

30

40

20B	7-クロロ-3-({5-[N-([N-(2-ヒドロキシエチル)]カルボキシアミド)メチル]-N-メチルアミノ)メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.3
24	7-クロロ-3-([5-{[N-メチルホルミル]アミノ}メチル)-([1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		6.7
25	7-クロロ-3-([5-{N-(N',N'-ジメチルホルホンアミド)}]-N-{2-ヒドロキシエチルアミノ}メチル)-([1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)]-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-1H-インドール		7.0

10

20

【0169】

(実施例27)

マウスにおけるホルマリンテスト

マウス6匹ずつの4から6グループに、賦形剤および試験化合物の4から5種類の用量(通常、0.03, 0.1, 3および10 μmol/kgの間)のうちひとつを尾に静脈内投与した(賦形剤:生理食塩水中10% Tween-80;注射量10 ml/kg)。5分後、左後肢足背の皮下に、5%ホルマリンの20 μlを注射した。ホルマリン投与後すぐに、マウスを試験チャンパーに入れ、検出器(Automated Nociception Analyser (ANA); Department of Anesthesiology, University of California, San Diego)を用いて、それぞれのチャンパー個別にデータ採取を始めた。2つの侵害相(Yaksh et al, 2001)で検出される計数(足をなめる、足を持ち上げる、足を噛む、足を振り回す動作)として、侵害行動を測定した。ホルマリン注入後0から5分の間(第1相)およびホルマリン注入後20から30分の間(第2相)の侵害行動をそれぞれのマウスについて記録し計数し、賦形剤を投与したマウスの計数の平均値と比較し、計算した。それぞれのマウスについて値を取得した時点で、それぞれの投与グループの平均値およびs.e.mを計算した。その後パーセント抑制データを用いて第1相および第2相のED₅₀を計算した。

30

40

【0170】

実施例10A、15、19および20の化合物は、ED₅₀ < 5 μmol/kgにおいて第2相の侵害行動を抑制した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/438 (2006.01)		A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/427 (2006.01)		A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)		A 6 1 K 31/4245
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ラトクリフ, ポール・デイビッド

イギリス国、ラナークシャー/スコットランド、エム・エル・１・５・エス・エイチ・ニューハウス、ニュー・エディンバラ・ロード、オルガノン・ラボラトリーズ・リミテッド気付

(72)発明者 アダム・ウオラル, ジュリア

イギリス国、エム・エル・１・５・エス・エイチ・ニューハウス、スコットランド、ラナークシャー、ニュー・エディンバラ・ロード、オルガノン・ラボラトリーズ・リミテッド気付

(72)発明者 モリソン, アンガス・ジヨン

イギリス国、ラナークシャー、エム・エル・１・５・エス・エイチ・ニューハウス、ニュー・エディンバラ・ロード、オルガノン・ラボラトリーズ・リミテッド気付

(72)発明者 フランシス, スチュアート・ジヨン

イギリス国、ラナークシャー/スコットランド、エム・エル・１・５・エス・エイチ・ニューハウス、ニュー・エディンバラ・ロード、オルガノン・ラボラトリーズ・リミテッド気付

(72)発明者 清位 孝夫

イギリス国、ラナークシャー、エム・エル・１・５・エス・エイチ・ニューハウス、ニュー・エディンバラ・ロード、オルガノン・ラボラトリーズ・リミテッド気付

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第04/000832(WO, A1)

国際公開第04/035566(WO, A1)

特表2004-517822(JP, A)

国際公開第04/052864(WO, A1)

特表2007-526281(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D401/00 - 421/14

C07D471/00 - 471/22

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)