

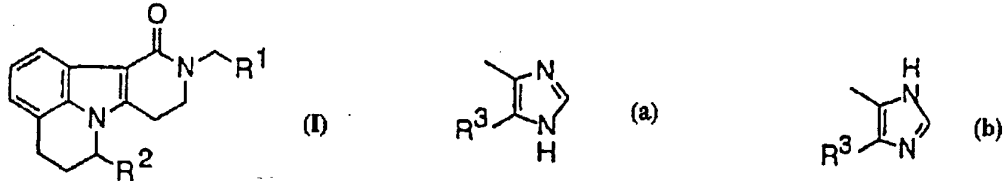


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 6 C07D 471/06, A61K 31/475</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 95/11245</p> <p>(43) 国際公開日 1995年4月27日 (27.04.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01769 (22) 国際出願日 1994年10月20日 (20. 10. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/261997 1993年10月20日 (20. 10. 93) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東京田辺製薬株式会社 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 土屋真治 (TSUCHIYA, Shinji) [JP/JP] 安田信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP] 福崎 厚 (FUKUZAKI, Atsushi) [JP/JP] 〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 松山直行, 外 (MATSUYAMA, Naoyuki et al.) 〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>		<p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p>

(54) Title : INDOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 インドール誘導体

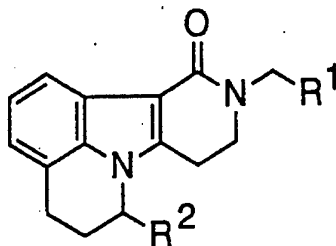


(57) Abstract

An indole derivative represented by general formula (I), each isomer thereof or a mixture of the isomers, a physiologically acceptable salt thereof, and a solvate thereof, wherein R<sup>1</sup> represents (a) or (b); R<sup>2</sup> represents optionally substituted phenyl; and R<sup>3</sup> represents hydrogen, methyl or ethyl. This derivative has a potent and selective antagonism against intestinal 5-HT<sub>3</sub> receptors when compared with known 5-HT<sub>3</sub> antagonists and can well retain the effect for long, so that it is particularly useful for preventing or treating digestive tract disorders such as irritable bowel syndrome and diarrhea.

(57) 要約

一般式



(式中、R<sup>1</sup> は、



を表し、R<sup>2</sup> は置換基を有していても良いフェニル基を表し、R<sup>3</sup> は水素原子、メチル基又はエチル基を表す。) で示されるインドール誘導体、又は個々の異性体もしくは異性体混合物、及びその生理学的に許容される塩並びにそれらの溶媒和物である。本発明のインドール誘導体は、既知の5-HT<sub>3</sub>拮抗剤に比べ腸管の5-HT<sub>3</sub>受容体に対し極めて強力かつ選択的な拮抗作用を示し、しかも作用持続性に優れるので、過敏性腸症候群、下痢など消化管の機能異常の予防又は治療に用いた場合特に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

## 明 細 書

## インドール誘導体

## 5 技術分野

本発明は、医薬として、殊に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤として有用なインドール誘導体に関する。

## 背景技術

- 10 5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT、一般名 セロトニン)受容体の一種である5-HT<sub>3</sub>受容体は知覚神経系、自律神経系及び中枢神経系に広く分布し、これらに5-HTが作用すると胃腸管運動の異常、悪心、嘔吐、発痛、除脈を引起し、感情、食欲、記憶等の精神活動にも作用するといわれる。このため、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する薬
- 15 剤は、癌化学治療等に伴う悪心嘔吐、片頭痛及び不整脈等並びに分裂病、躁病等の精神障害の治療や予防の他、下痢、過敏性腸症候群、頻尿、排尿異常にも有効であるといわれている。

- この5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する薬剤として4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-メトキシベンズ
- 20 アミド(一般「メトクロプラミド」、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4H-カルバゾール-4-オン-塩酸塩二水和物(GR38032F、一般名「オンダンセトロン塩酸塩」)、インドール-3-イルカルボン酸 エンド-8-メチル-8-アザビシクロ[3,
- 25 2, 1]オクタ-3-イル エステル(ICS 205-930、一般名「トロピセトロン」、N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ

[3, 3, 1] ノナ-3-イル) - 1-メチル-インダゾール-3-カルボキサミド塩酸塩 (一般名「グラニセトロン」) 等がシスプラチン等の制癌剤により誘発される嘔吐に対して使用されているほか、(R) - (-) - 5 - [ (1-メチルインドール-3-イル) カルボニル] - 4、  
5 5、6、7-テトラヒドロベンズイミダゾール塩酸塩 (YM-060) 及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ5-メチル-2 - [ (5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル] - 1H-ピリド [4, 3-b] インドール-1-オン塩酸塩 (GR-68755C、一般名「アロセトロン塩酸塩」) 等が現在有力視されている。

10 ところで、この5-HT<sub>3</sub> 受容体には、いくつかのサブタイプが在るといわれている。特に腸管の5-HT<sub>3</sub> 受容体に関する研究の結果、ある種の下痢、例えばストレスにより誘発される下痢、コレラ菌等の細菌により生じる分泌性の下痢は、腸管の5-HT<sub>3</sub> 受容体が関与していると考えられており、腸管での5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗活性が強力な化合物  
15 には止瀉剤としての作用が期待される。実際に、モデル動物において、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤である上記のオンダンセトロン、グラニセトロン、YM-060等がストレスにより誘発される下痢を抑制すると報告されており、中でもYM-060の作用が強力である (The Journal of pharmacology and Experimental  
20 Therapeutics Vol. 261, No1, 297 (1992))。しかし、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤の鎮吐剤としての研究は非常に多いものの、止瀉剤としての研究は少なく、結腸の5-HT<sub>3</sub> 受容体の性質については、未だ十分な検討がなされていない。前述のように、5-HT<sub>3</sub> 受容体は全身に分布し多くの作用を仲介しているため、  
25 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤を止瀉剤として用いた場合、結腸以外の部位での5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用が強ければそこでの正常な機能を阻害する

ことになり、精神活動、心機能、胃腸管を含む内蔵機能、痛覚等に異常が生じる恐れがある。

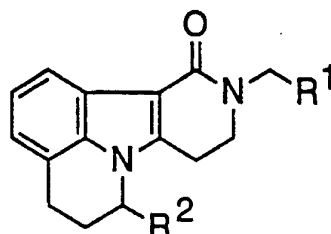
一方、本出願の化合物と構造的に類似している化合物としては、特開平2-180885号公報及び特開平2-258785号公報に記載の化合物が挙げられ、特に特開平2-258785号公報に開示されたインドロ(3, 2-C)ラクタム化合物には、本願化合物も包含される。しかし、上記公報中には本願化合物の具体的な構造、名称、物理データ及び作用の記載がなく、しかも後述するようにこれらはいずれも結腸での5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗活性は低い。

10 本発明者らは、以上の観点から、止瀉作用が強く、副作用が少なく安全で、医薬として使いやすい5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の開発を目指し、特に結腸の5-HT<sub>3</sub>受容体において高い拮抗作用を示す化合物について鋭意研究した結果、既知の類似構造を持つ化合物および他の代表的な5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤と比較して結腸の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用が  
15 強力であつ結腸選択性が高く、止瀉作用も強力なインドール誘導体を見出し、本発明を完成させた。

#### 発明の開示

本発明は、下記一般式

20



25

(式中、R<sup>1</sup> は、



5

を表し、 $R^2$  は置換基を有していても良いフェニル基を表し、 $R^3$  は水素原子、メチル基又はエチル基を表す。) で示されるインドール誘導体、又は個々の異性体もしくは異性体混合物 (以下「化合物 a」という。) 及びその生理学的に許容される塩並びにそれらの溶媒和物に関する。

10 化合物 a において、 $R^1$  で表される 5-( $R^3$ )-1H-イミダゾール-4-イル基と、4-( $R^3$ )-1H-イミダゾール-5-イル基は互いにトートマーであり、実質上同義である。本明細書においては、特にこれらを区別するものではない。すなわち、便宜上基名「5-( $R^3$ )-1H-イミダゾール-4-イル基」のみを用いる場合があるが、この  
15 場合も「4-( $R^3$ )-1H-イミダゾール-5-イル基」を包含するものとする。

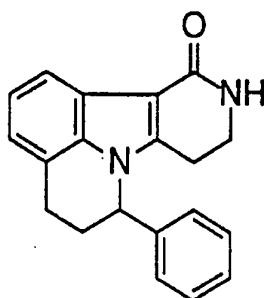
化合物 a の生理学的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸若しくは硝酸等の無機酸との塩、又は、酢酸、炭酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、  
20 安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、若しくはベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

$R^2$  が置換基を有するフェニル基である場合、フェニル基の置換基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の低級アルキル基、ヒドロキシ基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の低級アルコキシ基、弗素、塩素、臭素等のハロゲン原子、アミノ  
25 基、低級アルキルアミノ基、アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、

スルファモイル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のアシルアミノ基等が挙げられる。

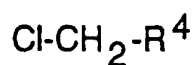
$R^2$  がフェニル基である化合物 a は、下記化合物（以下「化合物 b」という。）

5



10

と、下記一般式の化合物（以下「化合物 c」という。）



15

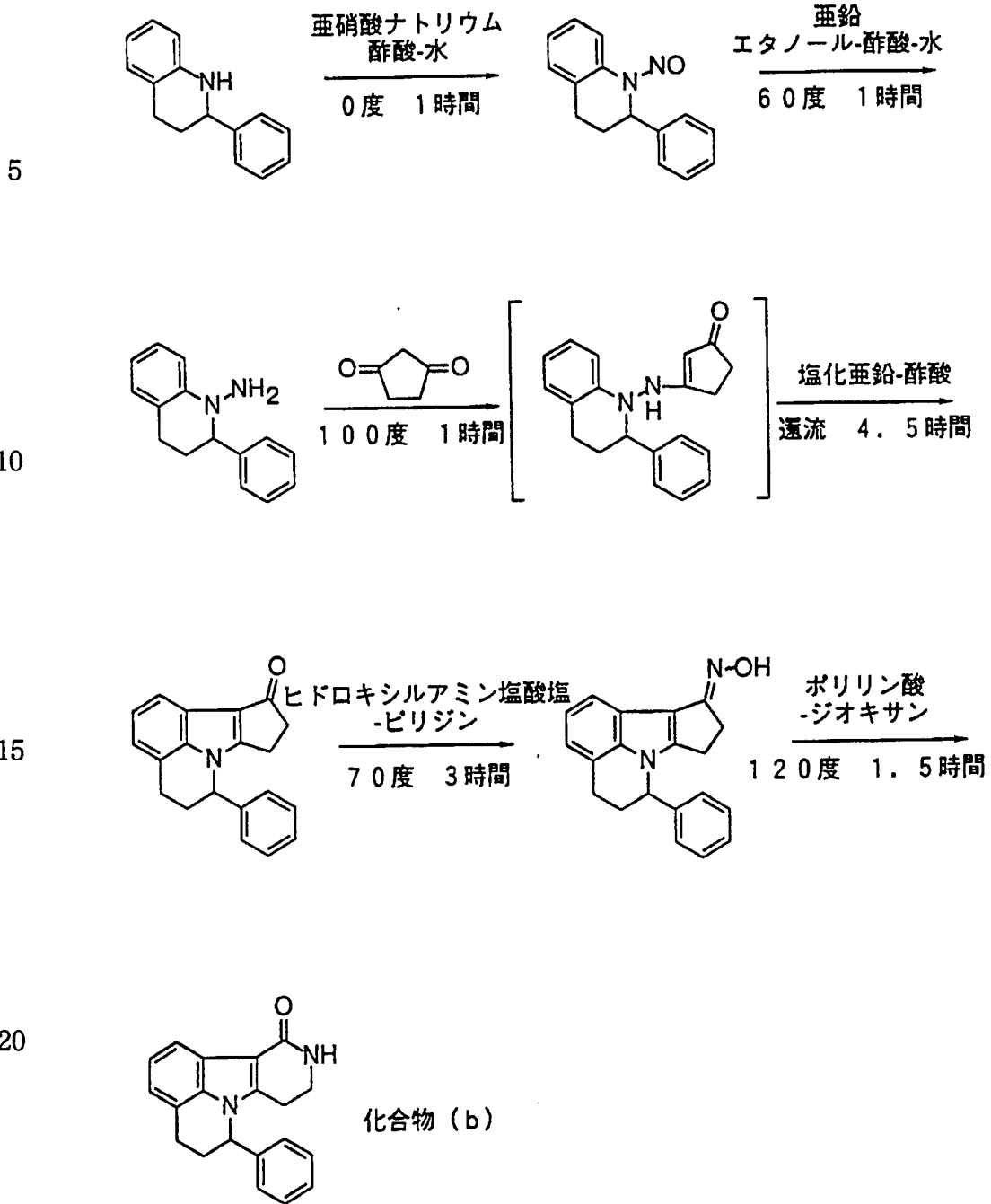
( $R^4$  は、保護基を有していてもよい 5-( $R^3$ )-1H-イミダゾール-4-イル基、又は、4-( $R^3$ )-1H-イミダゾール-5-イル基を表し、 $R^3$  は前記と同義である。) を、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の存在下反応させ製造するか、さらに必要に応じて任意の置換基を脱保護することにより製造することができる。

20

$R^4$  の好ましい保護基としては、トリチル基、ベンジル基等のアリールメチル基、カルボベンジルオキシ基、エトキシカルボニル基等のアシル基またはトルエンスルホニル基、p-メトキシトルエンスルホニル基等のスルホニル基等が挙げられる。

25

化合物 b は、下記反応工程式 A に示される方法により製造することができる。



反応工程式 (A)

なお、化合物 c は公知化合物であり、例えば、特開昭 63-211279 号公報に記載の方法により製造することができる。

R<sup>2</sup> が置換基を有するフェニル基である化合物 a は、置換基を有する原料を用い、必要に応じ通常の有機反応で置換基を変換し、また保護、  
5 脱保護し R<sup>2</sup> がフェニル基の場合に準じて製造する。

#### 図面の簡単な説明

第 1 図は、試験 4 における本発明化合物と比較化合物の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用（BJ 反射抑制作用）の持続性の測定結果を示した図である。  
10

#### 発明を実施するための最良の形態

##### [参考例 1]

5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピロロ[3', 4':4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン:  
15

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 16.7 g (79.9 mmol) を酢酸 150 ml に溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム 6.08 g (88 mmol) を含有する水溶液 40 ml を滴下した。滴下終了後、  
20 室温で 1 時間攪拌した。水を加えエーテルで抽出した。このエーテル抽出溶液を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して 1-ニトロソ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 17.9 g (75.2 mmol) を褐色油状物質として得た (収率 94%)。

25 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) :  
2.1~2.3 (2H, m), 2.6~2.8 (2H, m), 6.04

(1 H, t), 7.0~7.1 (2 H, m), 7.2~7.4 (6 H, m), 8.25 (1 H, d)

粉末亜鉛50gをエタノール75ml、水5.0ml、酢酸2.5mlに懸濁し、60度に加熱し、そこへ、上記1-ニトロソ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン6.30g (26.4mmol)をエタノール25ml、水2.5ml、酢酸20mlに溶解したものを滴下した。この混合溶液を60度にて30分間加熱した後、室温まで冷却し、不溶物をろ別した。ろ液を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後エーテルで抽出した。この抽出溶液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=5：1の混合溶媒にて溶出し、濃縮して1-アミノ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン4.10g (18.3mmol)を黄色油状物として得た(収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 270MHz) :  
2.0~2.3 (2 H, m), 2.6~2.9 (2 H, m), 3.44 (2 H, br s), 4.34 (1 H, dd), 6.71 (1 H, t), 6.98 (1 H, d), 7.16 (1 H, t), 7.2~7.4 (6 H, m)

上記1-アミノ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン6.08g (27.1mmol)と1, 3-シクロペンタンジオン3.20g (33.0mmol)を混合し、100度で1時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：エタノール=50：1の混合溶媒にて溶出した。この溶出液を減圧濃縮し、褐色のガラス状物質9.20gを得た。このガラス状物質を酢酸250mlに溶解し、塩化亜鉛100gを加え、4.5時間加熱還流した。この反応溶液を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取

し水洗した。得られた結晶をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムにて溶出し、溶媒を濃縮して、5, 6, 9, 10-テトラヒドロ-6-フェニル-10-オキソ-4H, 8H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン3.09g (10.8mmol) を無色結晶として得た (収率40%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 270MHz) :

2.3~2.6 (3H, m), 2.7~3.0 (5H, m), 5.41 (1H, t), 7.0~7.1 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.3~7.4 (3H, m), 7.79 (1H, d)

10 上記5, 6, 9, 10-テトラヒドロ-6-フェニル-10-オキソ-4H, 8H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン4.00g (13.9mmol) とヒドロキシルアミン塩酸塩3.90g (55.6mmol) をピリジン80mlに懸濁し、70度に加熱し3時間攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却後ピリジンを減圧留去した。この残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200mlを加え、  
15 クロロホルムにて抽出した。この抽出溶液を減圧濃縮して得た残渣にエタノールを加え、析出した結晶をろ取した。エタノールで洗浄後、乾燥して5, 6, 9, 10-テトラヒドロ-6-フェニル-10-ヒドロキシミノ-4H, 8H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [3, 2, 1-  
20 ij] キノリン3.60g (11.9mmol) を無色結晶として得た (収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 270MHz) :

2.1~2.3 (1H, m), 2.3~2.4 (2H, m), 2.6~2.8 (2H, m), 2.8~3.1 (3H, m), 5.57 (0.5H, t), 5.61 (0.5H, t), 6.9~7.1 (4H, m), 7.3~7.4 (3H, m), 7.74 (1H, d), 9.94 (0.5H,

s), 9.99 (0.5H, s)

ポリリン酸120gと1,4-ジオキサン60mlを120度に加熱した中に、上記5,6,9,10-テトラヒドロ-6-フェニル-10-ヒドロキシイミノ-4H,8H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン3.60g(11.9mmol)を結晶のまま加え、そのまま1時間15分間加熱した。室温まで冷却後、氷水を加え析出した結晶をろ取した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=50：1の混合溶媒にて溶出し濃縮後、エーテルにより結晶化して表題の5,6,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン2.55g(8.40mmol)を無色結晶として得た(収率71%)。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) :  
 2.4~3.0 (6H, m), 3.4~3.7 (2H, m), 5.27 (1H, brs), 5.52 (1H, t), 6.8~6.9 (2H, m), 7.00 (1H, t), 7.2~7.4 (3H, m), 7.21 (1H, t), 8.00 (1H, d)

[実施例1]

5,6,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン:

参考例1で製造した5,6,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン650mg(2.15mmol)と4

5  
10  
15  
20  
25

— (クロロメチル) — 5 — メチル — 1 — (トリフェニルメチル) — 1 H — イミダゾール 960 mg (2.58 mmol) を N, N — ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、この溶液に室温で 55% 水素化ナトリウム 120 mg (2.75 mmol) を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌した後、氷水に注ぎ析出した沈殿をろ取した。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム : エタノール = 400 : 3 の混合溶媒にて溶出後、溶出液を濃縮し、5, 6, 8, 9, 10, 11 — ヘキサヒドロ — 10 — [(5 — メチル — 1 — (トリフェニルメチル) — 1 H — イミダゾール — 4 — イル) メチル] — 6 — フェニル — 11 — オキソ — 4 H — ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [3, 2, 1 — i j] キノリン 424 mg (0.66 mmol) を淡黄色ガラス状物質として得た (収率 31%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz) :

1. 47 (3H, s), 2. 3~2. 6 (3H, m), 2. 6~2. 9 (3H, m), 3. 65 (2H, t), 4. 57 (1H, d), 4. 77 (1H, d), 5. 48 (1H, t), 6. 8~6. 9 (2H, m), 6. 97 (1H, d), 7. 1~7. 4 (20H, m), 8. 01 (1H, d)

20  
25

上記 5, 6, 8, 9, 10, 11 — ヘキサヒドロ — 10 — [(5 — メチル — 1 — (トリフェニルメチル) — 1 H — イミダゾール — 4 — イル) メチル] — 6 — フェニル — 11 — オキソ — 4 H — ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [3, 2, 1 — i j] キノリン 424 mg (0.66 mmol) を、酢酸 4 ml、テトラヒドロフラン 4 ml、水 4 ml の混合溶媒に溶解し 1 時間 30 分加熱還流した。反応液を氷冷後、1 規定塩酸を加えエーテルにて洗浄した。この水層を水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後クロロホルムにて抽出した。乾燥濃縮後残渣をシリカゲルクロマト

グラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝50：1の混合溶媒にて溶出した。溶出液を濃縮して下式の表題化合物5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3', 4' : 4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリンを無色の粉末として137mg(0.34mmol)得た(収率52%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 270MHz) :  
2.26 (3H, s), 2.3~3.0 (6H, m), 3.57 (2H, m), 4.55 (1H, d), 4.56 (1H, d), 5.46 (1H, t), 6.7~6.8 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.2~7.3 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.99 (1H, d)

[実施例2]

5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3', 4' : 4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン塩酸塩(化合物1) :

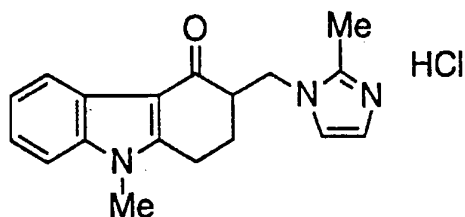
5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3', 4' : 4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン137mgをエタノールに溶解し、氷冷下塩化水素ガスを吹き込み、ついで減圧で濃縮乾固し、表題化合物5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3', 4' : 4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン塩酸塩120mgを粉末状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  p p m,  $\text{DMSO-d}_6$ , 270 MHz) :  
 2.33 (3H, s), 2.3~3.7 (8H, m), 4.54 (1H, d), 4.69 (1H, d), 5.79 (1H, t), 6.7~6.9 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.2~7.4 (3H, m), 7.75 (1H, d), 8.90 (1H, s), 14.2 (2H, b r s)

本発明の化合物（化合物-1）の薬理作用を以下に例示する。なお、比較のため、同様の方法で試験した下記化合物の結果を併せて示す。

(1) オンダンセトロン塩酸塩

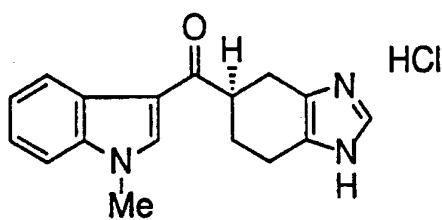
10



15

(2) YM-060

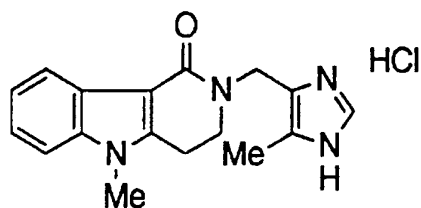
20



(3) アロセトロン塩酸塩

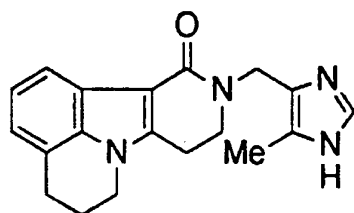
25

5



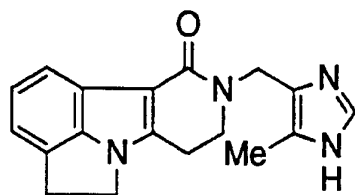
- (4) 5, 6, 9, 10-テトラヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4H-ピリド[3', 4': 4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-11(8H)-オン (特開平2-180885号公報記載の化合物、以下「化合物A」という)

15



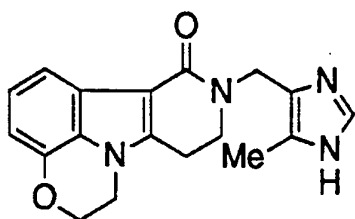
- (5) 4, 5, 7, 8-テトラヒドロ-9-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピリド[4, 3-b]ピロロ[3, 2, 1-hi]インドール-10(9H)-オン (特開平2-180885号公報記載の化合物、以下「化合物B」という)

25



5

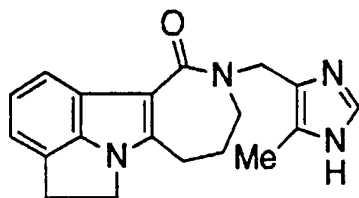
(6) 1, 2, 9, 10-テトラヒドロ-8-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピロロ[3', 4': 4, 5]ピロロ[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン-7(8H)-オン  
 10 (特開平2-180885号公報記載の化合物、以下「化合物C」という)



15

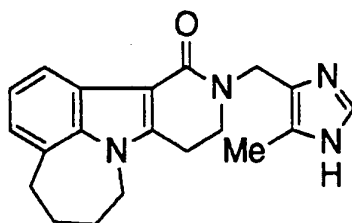
(7) 4, 5, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-11H-アゼピノ[4, 3-b]ピロロ[3, 2, 1-hi]インドール-11-オン (特開平  
 20 2-180885号公報記載の化合物、以下「化合物D」という)

25



5

(8) 11 - [(5-メチル-1-H-イミダゾール-4-イル)メチル]  
 -4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-ピリド [3',  
 10 4' : 4, 5] ピロロ [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピン (特  
 開平2-258785号公報記載の化合物、以下「化合物E」という)

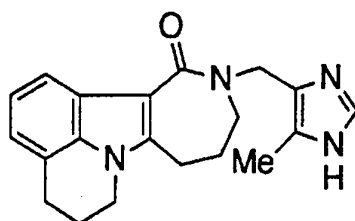


15

(9) 11 - [(5-メチル-1-H-イミダゾール-4-イル)メチル]  
 -5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-4H, 8H-アゼピ  
 20 ノ [3', 4' : 4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン-12  
 -オン (特開平2-258785号公報記載の化合物、以下「化合物F」  
 という)

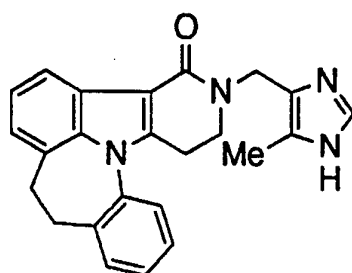
25

5



- (10) 3 - [ ( 4 - メチル - 1 - H - イミダゾール - 5 - イル ) メチル ]  
 - 1, 2, 3, 4, 8, 9 - ヘキサヒドロ - ピリド [ 4' , 3' : 2 ,  
 3 ] インドロ [ 1, 7 a, 7 - a b ] [ 1 ] ベンズアゼピン - 4 - オン  
 10 ( 特開平 2 - 2 5 8 7 8 5 号公報記載の化合物、以下「化合物 G」とい  
 う )

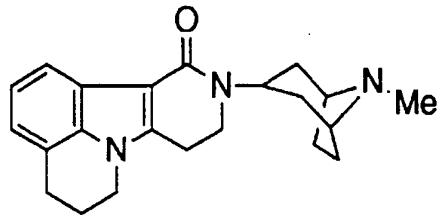
15



- (11) 10 - ( エンド - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ - [ 3, 2, 1 ]  
 20 オクト - 3 - イル ) - 5, 6, 8, 9, 10, 11 - - ヘキサヒドロ -  
 4 H - ピリド [ 3' , 4' : 4, 5 ] ピロロ [ 3, 2, 1 - i j ] キノ  
 リン - 11 - オン ( 特開平 2 - 2 5 8 7 8 5 号公報記載の化合物、以下  
 「化合物 H」という )

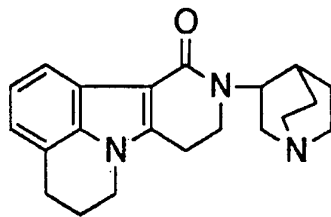
25

5



(12) 10 - (1-アザビシクロ-[2, 2, 2]オクト-3-イル) -  
 5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-4H-ピリド[3', 4':  
 4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-11-オン (特開平2  
 10 - 258785号公報記載の化合物、以下「化合物I」という)

15



[試験1]

結腸5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用:

試験はmiyata等の方法 (The Journal of  
 20 pharmacology and Experimental  
 Therapeutics Vol. 259, No1, 15 (1991))  
 に準拠して行なった。

体重400~500gの雄性Hartley系モルモットを脱血死さ  
 せ、遠位結腸 (肛門から3~10cm) を摘出し、混合ガス (95%O<sub>2</sub>  
 25 , 5%CO<sub>2</sub>) 通気下Krebs液を満たしたマグヌス管に懸垂し、1g  
 の張力を負荷した。2-メチルセロトニン (10<sup>-4</sup>M) の添加により生

5 じる収縮が一定になった後、試験薬物を加え、前値に対する抑制率を測定し、試験薬物の  $pA_2$  値を算出した。この値 ( $pA_2$  値) は、最大収縮反応の半分の収縮反応を引き起こすに必要な 2-メチルセロトニンの濃度 ( $ED_{50}$ ) の 2 倍の濃度の 2-メチルセロトニンの効果を、 $ED_{50}$  の 2-メチルセロトニンによって引き起こされる効果にまで減少させるに必要な拮抗剤のモル濃度 (M) の負の対数值 ( $- \log M$ ) として定義される。

表 1

試験化合物	$pA_2$	$M(\times 10^{-9}$ モル)
化合物-1	9.4	0.41
オンダンセトロン塩酸塩	6.6	227
YM-060	8.4	4.5
アロセトロン塩酸塩	7.7	21
化合物-A	8.0	10
化合物-B	<8.0	10
化合物-C	<8.0	>10
化合物-D	<8.0	>10
化合物-E	<8.0	>10
化合物-F	<8.0	>10
化合物-G	<8.0	>10
化合物-H	<8.0	>10
化合物-I	<8.0	>10

表 1 の結果から明らかなように、本発明の化合物は結腸の  $5-HT_3$  受容体において、比較的構造が類似している既知化合物 (化合物 A、B、C、D、E、F、G、H、I) の活性からは予想できない強力な拮抗作用 (24 倍以上) を示した。また、オンダンセトロン、YM-060 及びアロセトロンに対してそれぞれ約 500 倍、10 倍及び 50 倍高い活

性であった。

[試験2]

von Bezold-Jarisch反射 (BJ反射) に対する拮抗作用：

- 5 本試験は、Fozardらの方法 (Arch. Pharmacology, 326, 36-44, 1984) に準じて行った。体重約300g前後のSD系雄性ラットをウレタン1.25g/kgの腹腔内投与で麻酔し、右大腿静脈に静注用カニューレ、左大腿動脈に血圧測定用カニューレを挿入した。心拍数は、心電図 (第I I誘導) のR波を瞬時心拍計により
- 10 測定した。セロトニン30 $\mu$ g/kgの静脈内投与によって惹起される反射性徐脈の再現性の良いことを確認した後、試験化合物をセロトニン投与5分前に静脈内投与し、前値に対する抑制率を求め50%抑制する用量 (ID<sub>50</sub>) を算出した。

- 試験2における化合物1の結果を表2に示す。なおオンダンセトロン塩酸塩、YM-060、アロセトロン塩酸塩及び試験1において結腸の
- 15 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用が比較的高い活性 (pA<sub>2</sub>  $\geq$  8.0) を示した化合物Aの結果を併せて示す。

表2

20

試験化合物	ID <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg)
化合物-1	0.50
オンダンセトロン塩酸塩	2.0
YM-060	0.026
アロセトロン塩酸塩	0.28
化合物-A	0.11

25

表2から明らかのように、心臓の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用は特に強くない事が判明した。この心臓の受容体では、化合物1はオンダンセトロン（ Ondansetron ）の約4倍、YM-060（ Ym060 ）の約1/19、アロセトロン（ Alosetron ）の約1/1.8倍、化合物Aの約1/4.5倍の活性を示した。

- 5 試験1及び試験2の結果を総合すると、化合物1の結腸の5-HT<sub>3</sub>受容体への選択性は、オンダンセトロン（ Ondansetron ）の約125倍（ $500 \div 4 = 125$ ）、YM-060（ Ym060 ）の約190倍（ $10 \div 1/19 = 190$ ）、アロセトロン（ Alosetron ）の約90倍（ $50 \div 1/1.8 = 90$ ）、化合物Aの約100倍（ $24 \div 1/4.5 = 100$ ）である。
- 10 従って、本発明の化合物は、比較した他の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤に比し、最も少ない用量で結腸の5-HT<sub>3</sub>受容体に作用し、しかもその用量で心臓の5-HT<sub>3</sub>受容体に作用しにくい。

[試験3]

拘束ストレス誘発下痢抑制作用（経口投与）：

- 15 本試験は、宮田等の方法（The Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 261, No1, 297 (1992)）に準拠して行なった。一夜絶食した9～10週齢のWister系雄性ラットをストレスケージに入れ、5時間便を観察した。15匹中14匹
- 20 が下痢をした。ストレスケージに入れる一時間前に試験化合物を経口投与し、この下痢の抑制率を測定した。

試験3における化合物1の結果を表3に示す。なお、試験1において比較的高い活性があったYM-060及び化合物Aの結果を併せて示す。

表 3

試験化合物	投与量	下痢をした 動物の数 / 使用した 動物の数	抑制率
5 化合物-1	10 $\mu$ g / kg	5 / 10	50%
YM-060	10 $\mu$ g / kg	7 / 10	30%
化合物 A	10 $\mu$ g / kg	8 / 10	20%

10 表 3 から明らかなように、本発明化合物はきわめて強力な止瀉作用を示した。

[試験 4]

持続性：

15 試験 2 とほぼ同様にして B J 反射抑制作用を測定した。ただし、試験化合物 (1  $\mu$ g / kg) を静脈内に投与後、まず 5 分後に、以後 30 分毎にセロトニンを投与し B J 反射を測定し、前値に対する抑制率を求め、作用持続性の指標とした。

試験 4 における化合物 1 の結果を図 1 に示す。なお、試験 1 及び 2 において比較的高い活性があった YM-060 の結果を併せて示す。

20 図 1 から明らかなように、本発明の化合物は作用持続性においても非常に優れている。

産業上の利用可能性

25 このように、本発明の化合物は既知の 5 - H T<sub>3</sub> 受容体拮抗剤と同様の作用を示すばかりでなく、既知の 5 - H T<sub>3</sub> 受容体拮抗剤に比べ、結腸の 5 - H T<sub>3</sub> 受容体に対し極めて強力且つ選択的な拮抗作用を示し強

力な止瀉作用を有するうえ、長時間の作用持続性があるので、化学療法若しくは放射線で誘起される悪心若しくは嘔吐、逆流性食道炎、胃炎、偏頭痛、複合頭痛、神経痛、不安、精神病、分裂病、記憶障害、健忘症、痴呆症、乗り物酔い、不整脈、手術後の悪心若しくは嘔吐、アルコール、ニコチン若しくは麻薬の依存症又は皮膚のかゆみ等の予防又は治療剤として有用である他、過敏性腸症候群、ストレスによる下痢、腸管の障害による下痢、放射線照射により誘発される下痢、制癌剤により誘発される下痢、排便亢進、便秘、胃腸運動障害又は腸炎及びこれらに伴う腹痛等の予防又は治療剤として特に有用である。

10

15

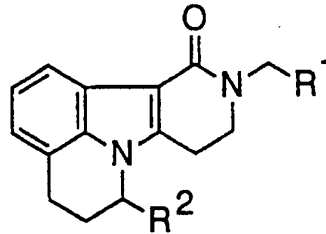
20

25

## 請求の範囲

## 1. 一般式

5

(式中、R<sup>1</sup> は、

10

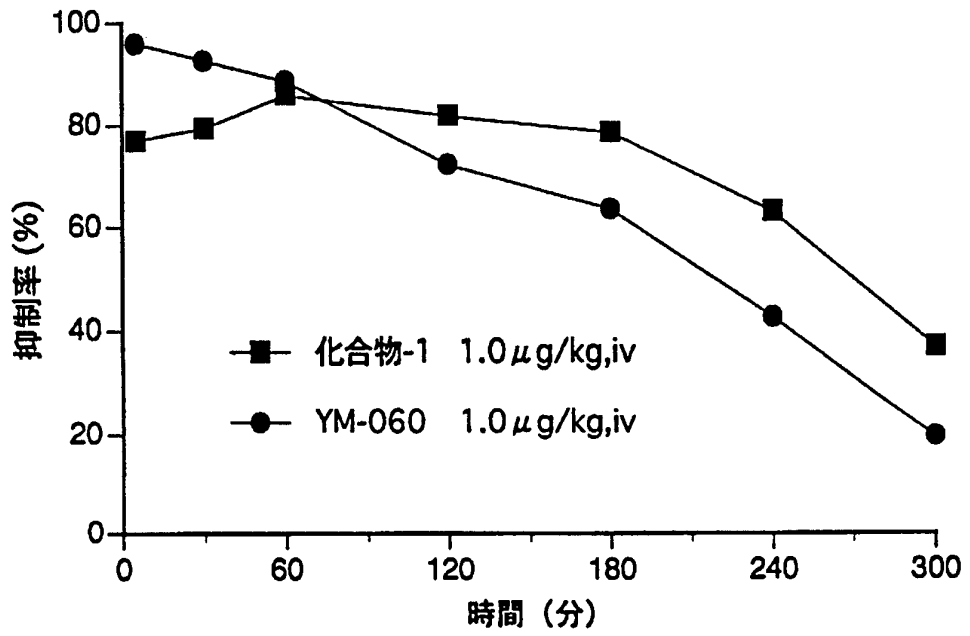


を表し、R<sup>2</sup> は置換基を有していても良いフェニル基を表し、R<sup>3</sup> は水素原子、メチル基又はエチル基を表す。) で示されるインドール誘導体、又は個々の異性体もしくは異性体混合物、及びその生理学的に許容される塩並びにそれらの溶媒和物。

2. R<sup>2</sup> がフェニル基である請求の範囲第1項記載のインドール誘導体、又は個々の異性体もしくは異性体混合物、及びその生理学的に許容される塩並びにそれらの溶媒和物。

3. 5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-10-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-フェニル-11-オキソ-4H-ピリド[3', 4': 4, 5]ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリンである請求の範囲第1項記載のインドール誘導体、又は個々の異性体もしくは異性体混合物、及びその生理学的に許容される塩並びにそれらの溶媒和物。

第 1 図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl <sup>6</sup> C07D471/06, A61K31/475 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl <sup>6</sup> C07D471/06, A61/K31/475 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-258785 (Duphar International Research B.V.), October 19, 1990 (19. 10. 90), Claim & US, A, 5223625	1-3
A	JP, A, 2-180885 (Glaxo Group Ltd.), July 13, 1990 (13. 07. 90), Claim & US, A, 4997831	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search January 17, 1995 (17. 01. 95)		Date of mailing of the international search report February 14, 1995 (14. 02. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D471/06, A61K31/475		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D471/06, A61K31/475		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-258785 (デュファル インテル ナチオナル レセールフ ベー ヴェー), 19.10月.1990 (19.10.90), 特許請求の範囲 & US, A, 5223625	1-3
A	JP, A, 2-180885 (グラクソ グループ リミテッド), 13.7月.1990 (13.07.90), 特許請求の範囲 & US, A, 4997831	1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
17.01.95	14.02.95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 池田正人	4 C 7 6 0 2
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 4