

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4961084号
(P4961084)

(45) 発行日 平成24年6月27日 (2012. 6. 27)

(24) 登録日 平成24年3月30日 (2012. 3. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/14 (2006. 01)

C O 7 D 209/14

A 6 1 K 31/4045 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 6 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2001-529444 (P2001-529444)
 (86) (22) 出願日 平成12年10月6日 (2000. 10. 6)
 (65) 公表番号 特表2003-511415 (P2003-511415A)
 (43) 公表日 平成15年3月25日 (2003. 3. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/027591
 (87) 国際公開番号 W02001/026654
 (87) 国際公開日 平成13年4月19日 (2001. 4. 19)
 審査請求日 平成19年10月3日 (2007. 10. 3)
 (31) 優先権主張番号 60/158, 529
 (32) 優先日 平成11年10月8日 (1999. 10. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503366771
 アフィニウム・ファーマシューティカルズ
 ・インコーポレイテッド
 AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC.
 カナダ、エム5ジェイ・1ブイ6、オンタ
 リオ、トロント、サウス・タワー、10フ
 ロアー、ユニバーシティ・アベニュー10
 0番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

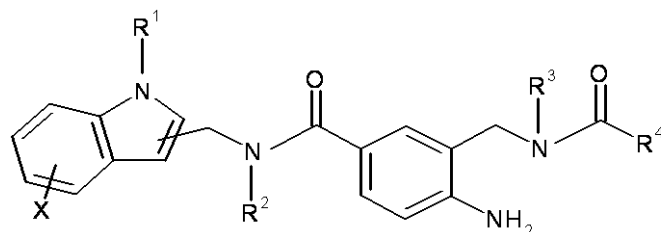
(54) 【発明の名称】 F A B I 阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中 :

R¹ は C₁ - 4 アルキルであり ;R² は C₁ - 4 アルキルであり ;R³ は - C₁ - 4 アルキル、 - C₁ - 4 アルキル - Ar、 - C₁ - 4 アルキル - Het、
- Ar または - Het であり ;R⁴ は - C₁ - 4 アルキル、 - (CH₂)₁ - 4 OH、 - OC₁ - 4 アルキル、 - SC₁ - 4
アルキル、 - N(C₁ - 4 アルキル)₂、 - C₁ - 4 アルキル - Ar、 - C₁ - 4 アル
キル - Het、 - Ar、 - Het、 - C₃ - 6 シクロアルキル、 - C₁ - 4 アルキル - C₃ -

$_6$ シクロアルキル、 $-CH(OH)-CH_2-R^*$ または $-(CH_2)_1-3SO_2Ar$ であり；

R^* は C_{1-4} アルキル、 Ar または Het であり；

X は H 、 C_{1-4} アルキル、 OR' 、 SR' 、 CN 、 $N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 NO_2 、 CF_3 、 CO_2R' 、 $CON(R')_2$ 、 COR' 、 $NR'C(O)R'$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I または $-S(O)_rCF_3$ であり；

R' は H 、 C_{1-6} アルキル、 $-Ar$ または $-C_{1-6}$ アルキル- Ar であり；

r は 0、1 または 2 を意味し；

Ar は、1 ないし 3 個の置換基により置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり；

Het は、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい 5 もしくは 6 員の単環式環、または窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい 9 もしくは 10 員の二環式環であり；

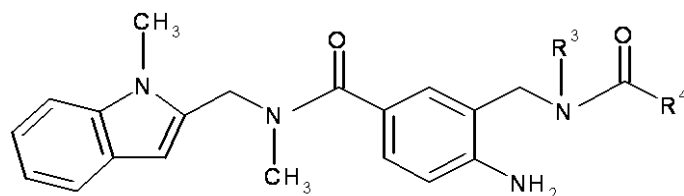
上記アルキルは、非置換である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

式 (I a)：

【化 2】



(I a)

で示される請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

R^3 が $-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ph$ または $-C_{1-2}$ アルキル- Ph である (ここで、 Ph はフェニル基である)、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

R^4 が $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 $-Ph$ 、 $-C_{1-2}$ アルキル- Ph 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-2}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-CH(OH)-CH_2-R^*$ または $-(CH_2)_2SO_2Ph$ である (ここで、 Ph はフェニル基である)、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

$N-[(2-アミノ-5-\{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル\}フェニル)メチル]-N-メチルアセトアミド$ ；

$N-[(2-アミノ-5-\{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル\}フェニル)メチル]-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド$ ；

$N-[(2-アミノ-5-\{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル\}フェニル)メチル]-2-ヒドロキシ-4-メチル-N-メチルペンタンアミド$ ；

$\{4-アミノ-3-[(エトキシ-N-メチルカルボニルアミノ)メチル]フェニル\}-N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルボキシアミド$ ；

$N-[(2-アミノ-5-\{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル\}フェニル)メチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド$ ；

10

20

30

40

50

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 3 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - フェニルアセトアミド ;

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパンアミド ;

(4 - アミノ - 3 - {[(4 - ヒドロキシフェニル) - N - メチルカルボニルアミノ]メチル}フェニル) - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルボキシアミド ;

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチル - 3 - (フェニルスルホニル)プロパンアミド ; または

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - シクロペンチル - N - メチルアセトアミド ;

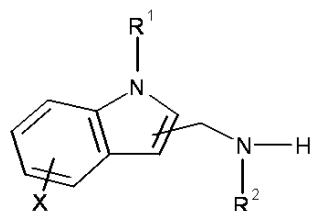
である、請求項 1、3 または 4 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

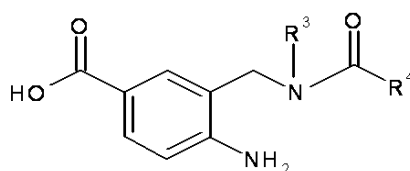
請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩の製法であって、

式 (II) で示される化合物を、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、いずれの反応性官能基も保護しながら、式 (III) で示される化合物と反応させ :

【化 3】



(I I)



(I I I)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴ および X は式 (I) の記載と同意義である)

その後、いずれの保護基も除去し、医薬上許容される塩を形成させてもよい、ことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は F a b I を阻害し、細菌性感染症の治療に有用な医薬上活性な化合物に関する。

【0002】

(従来技術)

飽和脂肪酸の生合成における全体の経路はすべての生物で類似しているが、脂肪酸シンターゼ (F A S) 系はその構造機構で大いに異なっている。脊椎動物および酵母は、各々、すべての酵素活性が 1 または 2 本のポリペプチド鎖上でコードされる F A S を有し、アシルキャリア蛋白 (A C P) はその複合体の欠くことのできない部分である。反対に、細菌性 F A S では、各反応は異なる一官能性酵素により触媒作用が引き起こされ、A C P は別個の蛋白である。したがって、細菌系では抗菌剤による選択的阻害の可能性が大きい。

【0003】

F a b I (以前は E n v M と言われていた) は、細菌の脂肪酸生合成の各サイクルに關する 4 つの反応の最終工程にて、エノイル - A C P レダクターゼ (Bergler ら、(1994)、J.Biol.Chem. 269、5493 - 5496) として機能する。この経路においては、その第 1 工程は、マロニル - A C P をアセチル - C o A (F a b H、シンターゼ I I

10

20

30

40

50

I)と縮合させる、 β -ケトアシル-ACPシンターゼにより触媒作用が引き起こされる。その後のラウンドで、マロニル-ACPは成長鎖アシル-ACP(各々、FabBおよびFabF、シンターゼIおよびII)と縮合する。この伸長サイクルの第2工程はNADPH-依存性 β -ケトアシル-ACPレダクターゼ(FabG)によるケトエステル還元である。その後で β -ヒドロキシアシル-ACPデヒドラーゼ(FabAまたはFabZのいずれか)を用いて脱水し、トランス-2-エノイル-ACPを得、それを順次、NADH-依存性エノイル-ACPレダクターゼ(FabI)によりアシル-ACPに変換する。サイクル当たり2個の炭素原子を付加する、このサイクルのさらなるラウンドで最終的にパルミトイル-ACP(16C)が得られ、そしてこのサイクルは主にパルミトイル-ACP(Heathら、(1996)、J.Biol.Chem. 271、1833-1836)によるFabIのフィードバック阻害を介して停止させられる。すなわち、FabIが主たる生合成酵素であり、細菌性脂肪酸生合成全体の重要な調整ポイントである。したがって、FabIは抗菌介入するための理想的な標的である。

10

【0004】

ジアザボリン抗生物質が脂肪酸、リン脂質およびリポ多糖類(LPS)生合成を阻害し、これら化合物の抗菌標的がFabIであるということが研究により明らかにされた。例えば、Grassbergerら、(1984)J. Med. Chem. 27 947-953に記載の誘導体2b18は、FabIの非競合性阻害剤であると報告されている(Berglerら、(1994)J.Biol.Chem. 269、5493-5496)。また、ジアザボリン耐性エス・タイプヒムリウム(*S. typhimurium*)から由来のFabI遺伝子を含むプラスミドはイー・コリ(*E. coli*)にてジアザボリン耐性を付与した(Turnowskyら、(1989)J.Bacteriol.、171、6555-6565)。その上、ジアザボリンによるか、またはFabI温度感受性変異体にて温度を上げることのいずれかによるFabIの阻害は致命的である。これらの結果はFabIが生物の生存に不可欠であることを示している(Berglerら、(1994)J.Biol.Chem. 269、5493-5496)。

20

【0005】

最近の研究により、FabIが広域スペクトル抗生物質トリクロザンの標的であることも明らかにされた(McMurryら、(1998)Nature 394、531-532)。NADおよびトリクロザンと複合体形成したイー・コリFabIの結晶構造は、その天然基質を模倣することで、トリクロザンが部位方向性の非常に強力なFabIの阻害剤として作用することを示す(Levyら、(1999)Nature 398、383-384)。Wardら((1999)Biochem. 38、12514-12525)は、ジアザボリンと同様に、FabIとトリクロザンの間の共有結合複合体の形成については何の証拠もないが、トリクロザンがFabIの可逆的阻害剤であるという点でこれらの化合物と異なることを明らかにした。FabIとNADおよびトリクロザンの複合体に関する構造データは治療標的としてのFabIに関する重要な情報を提供する。

30

重要なことに、今回、ある特定の化合物がFabI阻害剤であり、抗菌活性を有し、したがって、哺乳動物、特にヒトの細菌感染の治療に有用である可能性のあることが見出された。

【0006】

40

(発明の開示)

本発明は、後記するような、FabIを阻害し、細菌性感染症の治療に有用である、式(I)の化合物を含む。

本発明はまた、式(I)の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を含む。

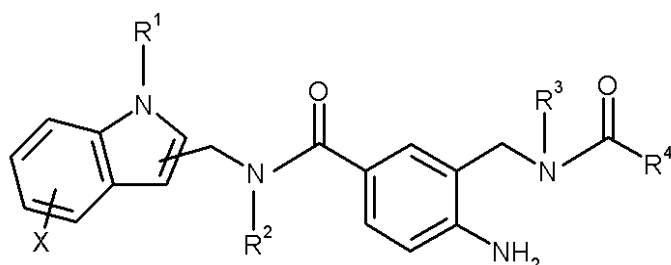
本発明はまた、FabIを阻害することによる、細菌性感染症を治療する方法も含む。

【0007】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明は、式(I)：

【化4】



(I)

【 0 0 0 8 】

[式中 :

R¹ は C₁ - 4 アルキルであり ;R² は C₁ - 4 アルキルであり ;R³ は - C₁ - 4 アルキル、 - C₀ - 4 アルキル - Ar または - C₀ - 4 アルキル - Het
であり ;R⁴ は - C₁ - 4 アルキル、 - (CH₂)₁ - 4 OH、 - OC₁ - 4 アルキル、 - SC₁ -
4 アルキル、 - N(C₁ - 4 アルキル)₂、 - C₀ - 4 アルキル - Ar、 - C₀ - 4 アルキ
ル - Het、 - C₀ - 4 アルキル - C₃ - 6 シクロアルキル、 - CH(OH) - CH₂ - R*
または - (CH₂)₁ - 3 SO₂ Ar であり ;R* は C₁ - 4 アルキル、 Ar または Het であり ;X は H、 C₁ - 4 アルキル、 OR', SR', CN、 N(R')₂、 CH₂N(R')₂、 NO₂
、 CF₃、 CO₂R'、 CON(R')₂、 COR'、 NR'C(O)R'、 F、 Cl、 Br、 I
または - S(O)_rCF₃ であり ;R' は H、 C₁ - 6 アルキルまたは - C₀ - 6 アルキル - Ar であり ;

r は 0、 1 または 2 を意味する]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

【 0 0 0 9 】

本発明の化合物の医薬上許容される付加塩および複合体もまた本発明に含まれる。本発明
の化合物が 1 またはそれ以上のキラル中心を有する場合には、特記する場合を除き、本発
明は、各独特なラセミ化合物、ならびに各独特な非ラセミ化合物を含む。化合物が不飽和の炭素 - 炭素二重結合を有する場合には、シス (Z) およびトランス (E)
異性体も共に本発明の範囲内にある。化合物が互変異性体の形態、例えば、

【 化 5 】

のように、ケト - エノール互変異性体として存在する場合には、各互変異性体の形態は、
平衡状態にて、または R' で適当に置換された一の形態にて固定されて存在してもしなく
ても、本発明の範囲内に含まれるものとする。いずれか一の場合の置換基の意義は、他の
場合のその意義または別の置換基の意義とは独立している。

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物のプロドラッグも本発明の範囲内に含まれる。プロドラッグとは、インピ
ボにて式 (I) の活性な親薬物を放出する、共有結合したキャリアであると考えられる。
式 (I) の化合物は FabI を阻害する。この酵素の阻害は細菌性感染症の治療に有用で
ある。本発明の化合物は抗真菌剤としても有用である。加えて、該化合物を既知の抗生物
質と組み合わせることも有用である。

【 0 0 1 1 】

式 (I) に関して、本発明は、好ましくは、式 (I a) :

【 化 6 】

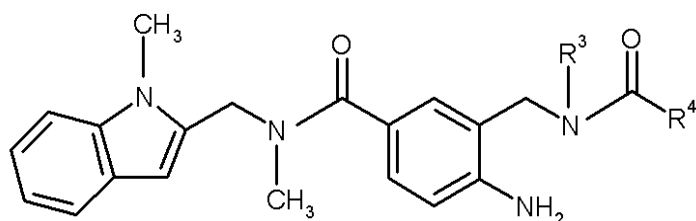
10

20

30

40

50



(Ia)

[式中、 R^3 および R^4 は式 (I) の化合物の記載と同意義である]

で示される化合物を包含する。

適当には、式 (I) の化合物について、 R^3 は - C_{1-4} アルキルまたは - C_{0-2} アルキル - Ph であり、 R^4 は - C_{1-4} アルキル、- CH_2OH 、- OC_{1-4} アルキル、- C_{0-2} アルキル - Ph、- C_{0-2} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、- $CH(OH) - CH_2 - R^*$ または - $(CH_2)_2SO_2Ph$ であり、ここで R^* は式 (I) の化合物の記載と同意義である。

【0012】

本発明の新規な化合物の代表的な化合物は、以下に示される：

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチルアセトアミド；

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - (2 - フェニルエチル)アセトアミド；

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - N - メチルペンタンアミド；

{4 - アミノ - 3 - [(エトキシ - N - メチルカルボニルアミノ)メチル]フェニル} - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルボキシアミド；

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド；

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 3 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチルアセトアミド；

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - フェニルアセトアミド；

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパンアミド；

(4 - アミノ - 3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) - N - メチルカルボニルアミノ]メチル}フェニル) - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルボキシアミド；

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチル - 3 - (フェニルスルホニル)プロパンアミド；および

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - シクロペンチル - N - メチルアセトアミド；

またはその医薬上許容される塩である。

【0013】

ペプチドおよび化学の分野にて共通して使用される略号および符号を本明細書にて利用し、本発明の化合物を記載する。一般に、アミノ酸の略号は、Eur. J. Biochem. 158、9 (1984) に記載されるように、IUPAC - IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature に従う。

本明細書中で利用する C_{1-4} アルキルは、炭素数 1 ないし 4 の置換されていてよいアルキル基を意味し、それはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、

10

20

30

40

50

イソブチルおよび *t*-ブチルを包含する。 C_{1-6} アルキルはさらにペンチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびヘキシルならびにその簡単な脂肪族異性体を包含する。 C_{0-4} アルキルおよび C_{0-6} アルキルはさらにアルキル基が存在する必要のないことを意味する（例えば、共有結合のあることを意味する）。

【0014】

いずれの C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-6} アルキルも基 R^x で置換されていてもよく、それは安定構造をもたらす炭素原子上にあり、慣用されている合成方法により利用できるものであってもよい。 R^x についての適当な基は、 C_{1-4} アルキル、 OR' 、 SR' 、 $-CN$ 、 $N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-COR'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I または $-S(O)_rCF_3$ であり、ここで R' および r は式 (I) の化合物の記載と同じである。

10

ハロゲンまたはハロは F 、 Cl 、 Br および I を意味する。

本明細書にて用いる Ar またはアリールは、フェニルまたはナフチル、あるいは 1 ないし 3 個の置換基、例えばアルキルの場合に上記で定義した置換基により置換されているかまたはメチレンジオキシにより置換されているフェニルまたはナフチルを意味する。

【0015】

Het またはヘテロサイクルは、安定しており、一般的化学合成により合成することのできる、窒素、酸素または硫黄の群より選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式環、あるいは 9 または 10 員の二環式環を意味する。代表的なヘテロサイクルは、ベンゾフリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、キノリニル、イソキノリニルならびにテトラ-およびペルヒドロ-キノリニルおよびイソキノリニルである。アルキルの場合に上記されている置換基などの化学合成により合成でき、安定している、 Het 環上の 3 個までの置換基の利用可能な組み合わせは本発明の範囲内である。

20

【0016】

本明細書においては特定の基を省略形で表す。 $t-Bu$ はターシャルブチル基をいい、 Boc は *t*-ブチルオキシカルボニル基をいい、 $Fmoc$ はフルオレニルメトキシカルボニル基をいい、 Ph はフェニル基をいい、 Cbz はベンジルオキシカルボニル基をいい、 Bn はベンジル基をいい、 Me はメチルをいい、 Et はエチルをいい、 Ac はアセチルをいい、 Alk は C_{1-4} アルキルをいい、 Nph は 1-または 2-ナフチルをいい、 Hex はシクロヘキシルをいう。 Tet は 5-テトラゾリルをいう。

30

【0017】

本明細書においては特定の試薬を省略形で表す。 DCC はジシクロヘキシルカルボジイミドをいい、 $DMAP$ はジメチルアミノピリジンをいい、 EDC は 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩をいい、 $HOBt$ は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをいい、 THF はテトラヒドロフランをいい、 DEA はジイソプロピルエチルアミンをいい、 $DEAD$ はジエチルアゾジカルボキシレートをいい、 PPH_3 はトリフェニルホスフィンをいい、 $DIAD$ はジイソプロピルアゾジカルボキシレートをいい、 DME はジメトキシエタンをいい、 DMF はジメチルホルムアミドをいい、 NBS は *N*-ブromosuccinimide をいい、 Pd/C は炭素上パラジウム触媒をいい、 PPA はポリリン酸をいい、 $DPPA$ はジフェニルホスホリルアジドをいい、 BOP はベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩をいい、 HF はフッ化水素酸をいい、 TEA はトリエチルアミンをいい、 TFA トリフルオロ酢酸をいい、 PCC はクロロギ酸ピリジニウムをいう。

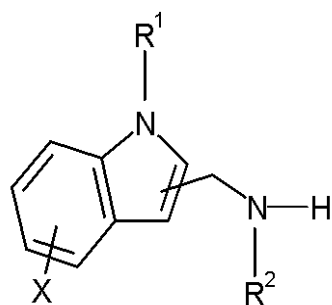
40

【0018】

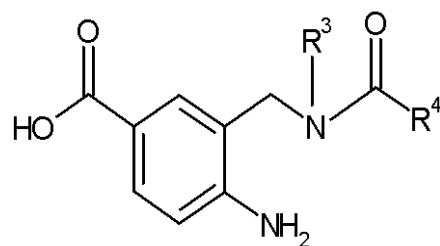
一般に、本発明の化合物は、式 (II) で示される化合物を、 EDC および $HOBt$ の存在下、いずれの反応性官能基も保護しながら、式 (III) で示される化合物と反応させ：

50

【化 7】



(I I)



(I I I)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は式 (I) の記載と同意義である)

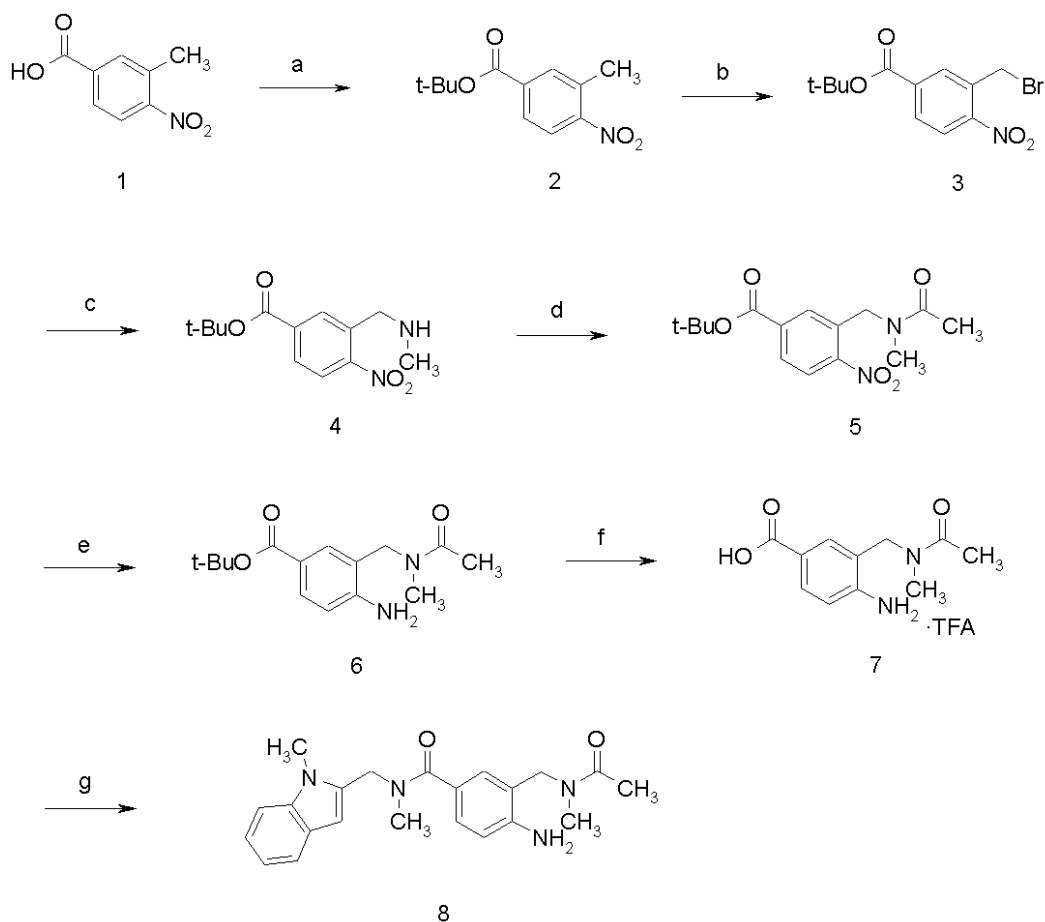
その後、いずれの保護基も除去し、所望により医薬上許容される塩を形成させることにより調製される。

【0019】

特に、式 (I) の化合物は、スキーム I に示される一般方法により調製される。

【化 8】

スキーム I



20

30

40

【0020】

試薬および条件：(a) PhSO_2Cl 、ピリジン、 $t\text{-BuOH}$ ；(b) N -プロモスクシンアミド、過酸化ベンゾイル、 CH_2Cl_2 ；(c) H_2O 中 40% CH_3NH_2 ；(d) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2 ；(e) H_2 、10% Pd/C 、 MeOH ；(f) TFA 、 CH_2Cl_2 ；(g) 1-メチル-2-(メチルアミノメチル)インドール、EDC、 $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、DMF

【0021】

市販されている 3-メチル-4-ニトロ安息香酸 (I-1) を、そのカルボン酸官能基の位置を適当な保護基、例えばターシャリーブチル ($t\text{-Bu}$) 基で保護して I-2 を得る

50

。反応性官能部位を遮蔽するのに保護基を用いることは当業者に周知であり、他の保護基も標準書である、Greene著、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley - Interscience出版) に列挙されている。ラジカル条件下、N - ブロモスクシンアミド (NBS) およびラジカル開始剤である過酸化ベンゾイルを用いてベンジル性位置を臭素化してI - 3を得た。反応性に富む位置、例えばI - 2のベンジル性位置をハロゲン化することはよく知られている。臭素の求核置換は過剰量のメチルアミン、例えば水中40%メチルアミンを用いてなされ、ベンジルアミンI - 4を得る。突出している窒素のアシル化は適当なアシル化剤、例えばハロゲン化アシルまたは酸無水物を用いてなされ、N - アシル置換誘導体を得る。例えば、ベンジルの窒素を無水酢酸を用いてアシル化し、アミド誘導体I - 5を得る。アリールニトロ化合物I - 5を、触媒量のパラジウム金属/活性炭 (Pd/C) の存在する、水素化条件の下でアミンI - 6に変換する。芳香族窒素は金属を用いることを含む多くの方法により還元することができ、例えば、"Reductions in Organic Chemistry" (American Chemical Society出版) などの標準的化学参考書に見ることができる。トリフルオロ酢酸 (TFA) などの適当な酸試薬を用いてt - ブチルエステルを除去し、カルボン酸官能基を曝露し、I - 7を得る。t - ブチル保護基を除去するための他の標準的方法はGreene (前掲参照) によって記載されている。ついで、活性化剤および適当なアミン種を反応させることにより、該カルボン酸誘導体をアミドI - 8に変換する。例えば、EDCおよびHOBtとの反応により酸I - 7を活性化形態に変え、その後でその活性化形態をアミン [1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) インドール] と適当な溶媒、例えばDMF、CH₂Cl₂またはCH₃CN中で反応させる。酸の中和を必要とするかどうかに応じて、トリエチルアミン (Et₃N)、ジイソプロピルエチルアミン ((i - Pr)₂NEt) またはピリジンなどの塩基の添加を用いることもできる。

【0022】

カルボン酸をアミドに変換するのにさらに多くの方法が知られており、「Compendium of Organic Synthetic Methods」、Vol. I - VI (Wiley - Interscience出版) またはBodansky著、「The Practice of Peptide Synthesis」(Springer - Verlag出版) などの標準的参考書に見ることができ、それらを出典明示により本明細書の一部とする。

本明細書で用いるアミドカップリング試薬は、ペプチド結合を形成するのに用いることができる試薬を意味する。典型的なカップリング方法は、カルボジイミド、活性化無水物およびエステル、ならびにハロゲン化アシルを用いる。EDC、DCC、DPPA、PPA、BOP試薬、HOBt、N - ヒドロキシスクシンイミドおよび塩化オキサリルなどの試薬が典型例である。

【0023】

典型的には、所望により1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) およびジメチルアミノピリジン (DMAPI) などの触媒の存在下、N,N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などの適当なカルボジイミドカップリング剤を用いて、アミンをその遊離アミノ基を介して適当なカルボン酸基質にカップリングさせる。適宜保護された酸基質の遊離カルボキシルの活性化エステル、無水物または酸ハロゲン化物を形成し、その後で、所望により塩基の存在下、遊離アミンと反応させる他の方法も適している。例えば、N - メチルモルホリン、DMAPIまたはトリアルキルアミンなどの塩基の存在下、塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン (THF) などの無水溶媒中、安息香酸をクロロギ酸イソブチルと反応させて「活性化無水物」を形成し、その後でそれを遊離アミンと反応させる。

【0024】

化合物の酸付加塩は、適当な溶媒中、標準的な方法にて、親化合物と過剰量の酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸またはメタンスルホン酸から調製される。特定の化合物は内部塩または両性イオン物を形成し、それらも許容することができる。カチオン性塩は、親化合物を、適当なカチオンを含有する、過剰量のアルカリ性試薬、例えば、水酸化物、炭酸化物またはアルコキシドと反応させることで、あるいは適当な有機アミンと反応させることで調製される。Li⁺、Na⁺、K⁺、Ca⁺⁺、Mg⁺⁺ およびNH₄⁺ などのカチオンが、医薬

10

20

30

40

50

上許容される塩中に存在するカチオンの適当な例である。

【 0 0 2 5 】

本発明はまた、式 (I) の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。したがって、式 (I) の化合物は医薬の製造において用いることができる。上記に従って調製した式 (I) の化合物の医薬組成物は経口投与用の液剤または凍結乾燥散剤として処方することができる。散剤は使用前に適当な希釈剤または他の医薬上許容される担体を添加することにより復元することができる。液体処方では緩衝化等張水溶液とすることができる。適当な希釈剤の例として、等張生理食塩水、標準水 5 % デキストロースまたは緩衝化酢酸ナトリウムまたはアンモニウム溶液が挙げられる。かかる処方は特に経口投与に適しているが、経口投与に用いてもよく、あるいは吸入用の計量吸引器または吸入器

10

【 0 0 2 6 】

別法として、これらの化合物をカプセル化または錠剤化してもよく、あるいは経口投与用のエマルジョンまたはシロップにて調製してもよい。医薬上許容される固体または液体担体を組成物を強化または安定化するのに、あるいは組成物の調製を容易にするのに添加してもよい。固体担体として、澱粉、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、寒天またはゼラチンが挙げられる。液体担体として、シロップ、落花生油、オリーブ油、セイラインおよび水が挙げられる。担体はまた、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの徐放性物質単独での、またはワックスと一緒にした物質を包含する。固体担体の量は変化するが、好ましくは単位用量当たり約 2 0 m g ないし約 1 g である。医薬調製物は、錠剤形態の場合、粉碎し、混合し、造粒し、要すれば圧縮するか；あるいはハードゼラチンカプセル形態の場合、粉碎し、混合し、そして充填することを含む、製薬における慣用的技法に従って調製される。液体担体を用いる場合、調製物はシロップ、エリキシル、エマルジョンあるいは水性または非水性懸濁液の形態であろう。かかる液体処方は直接経口投与してもよく、あるいはソフトゼラチンカプセルに充填してもよい。

20

【 0 0 2 7 】

経直腸投与の場合、本発明の組成物は、カカオ脂、ゼラチンまたはポリエチレングリコールなどの賦形剤と組み合わせ、坐剤に成型してもよい。

30

局所投与の場合、本発明の化合物を希釈剤と組み合わせ、軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、散剤またはスプレーの形態にすることができる。軟膏、ゲル、ペーストまたはクリームである組成物は、希釈剤、例えば、動物または植物油、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、珪酸、タルクおよび酸化亜鉛またはこれら物質の混合物を含有する。散剤またはスプレーである組成物は、例えば、ラクトース、タルク、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはそれら物質の混合物を含有する。加えて、局所的眼科的投与の場合、典型的な担体は水、水と水混和性溶媒、例えば、低級アルカノールの混合液、または植物油、および水溶性非毒性ポリマー、例えば、メチルセルロースなどのセルロース誘導体である。

40

【 0 0 2 8 】

本明細書に記載の化合物は F a b I の阻害剤であり、細菌性感染症の治療に有用である。例えば、これらの化合物は細菌性感染症、例えば、上気道感染症（例えば、中耳炎、細菌性気管炎、急性咽頭蓋炎、甲状腺炎）、下気道感染症（例えば、蓄膿症、肺膿瘍）、心臓感染症（例えば、感染性心内膜炎）、胃腸感染症（例えば、分泌性下痢、脾臓膿瘍、腹膜後膿瘍）、C N S 感染症（例えば、大脳膿瘍）、眼感染症（例えば、眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、眼内炎、前中隔および眼窩蜂巣炎、涙囊炎）、腎および尿管感染症（例えば、副睾丸炎、腎内および腎周囲膿瘍、トキシックショック症候群）、皮膚感染症（例えば、膿疱疹、毛囊炎、皮膚膿瘍、蜂巣炎、創傷感染、細菌性筋炎）、ならびに骨および関節感染症

50

(例えば、敗血症性関節炎、骨髓炎)の治療に有用である。また、本発明の化合物は抗真菌剤としても有用である。加えて、該化合物は既知の抗生物質と組み合わせて用いることもできる。

【0029】

本発明の化合物は、薬物濃度が細菌性感染症の治療に十分であるように、患者に投与される。該化合物を含有する医薬組成物は、約10mgと約1000mgの間の一回の経口用量で、一日に1回または数回、患者の症状に合わせて投与される。好ましくは、経口用量は約50mgないし約500mgであるが、その用量は患者の年齢、体重および徴候に応じて変えることができる。急性治療の場合、非経口投与が好ましい。水中5%デキストロースまたは生理食塩水中の式(I)の化合物の静脈内注入あるいは適当な賦形剤との同様の処方が最も好ましいが、筋肉内ボラス注射もまた有用である。化合物を投与する正確なレベルおよび方法は当業者により容易に決定される。

本発明の化合物をいくつかの生物学的アッセイの一つで試験し、所定の薬理学的効果を得るのに必要な化合物の濃度を測定することができる。

【0030】

エス・アウレウスF a b Iのクローニング

f a b I遺伝子をポリメラーゼ連鎖反応を用いてエス・アウレウス株W C U H 2 9の染色体DNAよりクローンした。T a q DNAポリメラーゼ(B R L)および以下のプライマー:

5' - C G C C T C G A G A T G T T A A A T C T T G A A A A C A A A A C A T A T G

T C - 3'および5' - C G C G G A T C C A A T C A A G T C A G G T T G A A A T A T C C A - 3' (X h o IおよびB a m H I部位に下線を付す)を用いて増幅を行った。ついで、得られたフラグメントをX h o IおよびB a m H Iで消化し、X h o I - およびB a m H I - 消化の発現ベクターp E T - 1 6 b (Novagen)にライゲートし、p E T H i s 1 0 - f a b Iを得た。f a b Iの遺伝子配列をApplied Biosystemsのモデル3 7 7装置を用いて自動サイクルの配列決定により確認した。p E T - H i s 1 0 - f a b IをN c o IおよびN d e Iで消化し、H i s 1 0 タグをコードする9 7 b pフラグメント、ファクターX a切断部位およびF a b Iの最初の8個のアミノ酸を除去することでp E T - f a b Iのタグのないバージョンを構築し、それをF a b Iの最初の8個のアミノ酸と、初発因子のメチオニンおよび2位のリジンの間にあるグリシン残基をコードするリンカーと置き換えた。このプラスミドをp E T - f a b Iと称する。以下の2種のオリゴヌクレオチド:

5' - C A T G G G C T T A A A T C T T G A A A A C A A A A C A - 3'および5' - T A T G T T T T G T T T T C A A G A T T T A A G C C - 3'

をアニーリングすることでリンカーを調製した。p E T - f a b Iのリンカー配列をジデオキシ配列決定により確認した。化合物の評価には未変性F a b Iだけを使用した。未変性F a b Iを過剰に産生するために、プラスミドp E T - f a b IをB L 2 1 (D E 3) (Novagen)細胞にトランスフォームし、株B L 2 1 (D E 3): p E T - f a b Iを形成した。

【0031】

エス・アウレウスF a b Iの精製

細胞蛋白全体の10%まで可溶性蛋白としてエス・アウレウスF a b Iを発現させ、トリプトンホスフェート培地の15リットルの発酵槽より400gの細胞を回収した。その細胞を溶菌させ、試料を遠心分離に付した。得られた上澄を濾過し、3個の連続したクロマトグラフィーカラム: イオン交換(Sourse 1 5 Q)、ダイ-アフィニティー(Blue sepharose)およびサイズ排除クロマトグラフィーカラム(Superoose 1 2)を用いて精製した。各カラムに付した後、F a b I含有のフラクションをプールし、濃縮し、純度および生物活性をチェックした。

【0032】

イー・コリF a b Iのクローニング

イー・コリ FabI について正確な大きさを有する PCR フラグメントをイー・コリ染色体 DNA より PCR 増幅に付し、TOPOTA クローニングベクターにサブクローニングし、コロニー PCR + 制限エンドヌクレアーゼ分析により確認した。推定イー・コリ FabI PCR フラグメントを発現ベクター pBluePet にサブクローンした。FabI クローンをイー・コリ株 BL21 (DE3) にトランスフォームした。小規模の発現実験はイー・コリ FabI の正確な分子量 (約 28 Kda) の過剰発現した蛋白バンドを示し、それは SDS PAGE ゲルのクマシーブルー染色後に肉眼で明瞭に観察できる。イー・コリ FabI 発現構築物の DNA を配列決定し、エラーのないことが明らかにされた。N' 末端アミノ酸を配列決定し、過剰発現した蛋白バンドがイー・コリ FabI であることを確認した。

10

【0033】

イー・コリ FabI の精製

細胞蛋白全体の 15% まで可溶性蛋白としてイー・コリ FabI を発現させ、振盪フラスコ中、修飾ブロスの 3 リットルの発酵槽より 120 g の細胞を回収した。その細胞を溶菌させ、試料を遠心分離に付した。得られた上澄を濾過し、3 個の連続したクロマトグラフィーカラム：イオン交換 (Source 15Q)、ダイ・アフィニティー (Blue sepharose) およびサイズ排除クロマトグラフィー (Superose 12) カラムを用いて精製した。各カラムに付した後、FabI 含有のフラクションをプールし、濃縮し、純度および生物活性をチェックした。

20

【0034】

エス・アウレウス FabI 酵素阻害アッセイ (NADH)

アッセイは 96 - ウェルマイクロタイタープレートのハーフエリアで行った。100 mM NaADA、pH 6.5 (ADA = N - [2 - アセトアミド] - 2 - イミノニ酢酸)、4% グリセロール、0.25 mM クロトノイル CoA、1 mM NADH およびエス・アウレウス FabI の適当な希釈体を含む 50 μ L アッセイ混合物中で化合物を評価した。典型的には、阻害剤を 0.01 - 10 μ M の範囲にわたって変化させた。NADH の消費を 340 nm における吸光度の変化を追跡することにより 30 で 20 分間にわたってモニター観察した。t = 0 分での正弦勾配によって示される非線形進行曲線の指数適合から初速度を評価した。IC₅₀ を初速度の標準 4 - 変数モデルへの適合より評価し、それを典型的には二重反復試験の測定値の平均 \pm S.D. として報告した。市販の抗菌剤であり、FabI の阻害剤である、トリクロザン (triclosan) を正の対照として全てのアッセイに用いる。本発明の化合物は約 2.0 マイクロモルないし約 0.15 マイクロモルの IC₅₀ を有する。

30

【0035】

エス・アウレウス FabI 阻害アッセイ (NADPH)

アッセイは 96 - ウェルマイクロタイタープレートのハーフエリアで行った。100 mM NaADA、pH 6.5 (ADA = N - [2 - アセトアミド] - 2 - イミノニ酢酸)、4% グリセロール、0.25 mM クロトノイル CoA、50 μ M NADPH およびエス・アウレウス FabI の適当な希釈体を含む 150 μ L アッセイ混合物中で化合物を評価した。典型的には、阻害剤を 0.01 - 10 μ M の範囲にわたって変化させた。NADPH の消費を 340 nm における吸光度の変化を追跡することにより 30 で 20 分間にわたってモニター観察した。t = 0 分での正弦勾配によって示される非線形進行曲線の指数適合から初速度を評価した。IC₅₀ を初速度の標準 4 - 変数モデルへの適合より評価し、それを典型的には二重反復試験の測定値の平均 \pm S.D. として報告した。市販の抗菌剤であり、FabI の阻害剤である、トリクロザンを正の対照として全てのアッセイに用いる。

40

【0036】

イー・コリ FabI 酵素阻害アッセイ

アッセイは 96 - ウェルマイクロタイタープレートのハーフエリアで行った。100 mM NaADA、pH 6.5 (ADA = N - [2 - アセトアミド] - 2 - イミノニ酢酸)、4

50

%グリセロール、0.25 mM クロトノイル CoA、50 μ M NADH およびイー・コリ FabI の適当な希釈体を含有する 150 μ L アッセイ混合物中で化合物を評価した。典型的には、阻害剤を 0.01 - 10 μ M の範囲にわたって変化させた。NADH の消費を 340 nm での吸光度の変化を追跡することにより 30 で 20 分間にわたってモニター観察した。t = 0 分の正弦勾配によって示される非線形進行曲線の指数適合から初速度を評価した。IC₅₀ を初速度の標準 4 - 変数モデルへの適合より評価し、それを典型的には二重反復試験の測定値の平均 \pm S.D. として報告した。市販の抗菌剤であり、FabI の阻害剤である、トリクロザンを正の対照として全てのアッセイに用いる。本発明の化合物は約 4.0 マイクロモルないし約 0.15 マイクロモルの IC₅₀ を有する。

【0037】

クロトノイル - ACP の調製および精製

反応体は、50 mM NaHEPES (pH 7.5) 中に、5 mg/mL のイー・コリのアポ - ACP、0.8 mM のクロトノイル - CoA (Fluka)、10 mM MgCl₂ および 30 μ M エス・ニューモニエ ACP シンターゼを含有した。その混合物を、23 で 2 時間、磁気攪拌器上で穏やかに混合し、15 mM EDTA を添加することで反応を止めた。反応混合物を 0.2 マイクロフィルター (Millipore) を介して濾過し、20 mM トリス - Cl (pH 7.5) で平衡にした Mono Q カラム (Pharmacia) に充填した。(UV 検出により観察して) 吸着していないすべての物質が除去されるまで該カラムを緩衝液で洗浄し、クロトノイル - ACP を 0 ないし 400 mM の直線勾配の NaCl で溶出した。

【0038】

クロトノイル - ACP を用いる エス・アウレウス FabI 酵素阻害アッセイ

アッセイは 96 - ウェルマイクロタイタープレート of the ハーフエリアで行った。100 mM NaADA、pH 6.5 (ADA = N - [2 - アセトアミド] - 2 - イミノニ酢酸)、4 % グリセロール、0.25 mM クロトノイル - ACP、50 μ M NADPH および エス・アウレウス FabI の適当な希釈体 (略 20 nM) を含有する 150 μ L アッセイ混合物中で化合物を評価した。典型的には、阻害剤を 0.01 - 10 μ M の範囲にわたって変化させた。NADPH の消費を 340 nm での吸光度の変化を追跡することにより 30 で 20 分間にわたってモニター観察した。進行曲線の線形適合から初速度を評価した。IC₅₀ を初速度の標準 4 - 変数モデルへの適合より評価し (式 1)、それを典型的には二重反復試験の測定値の平均 \pm S.D. として報告した。クロトノイル - ACP と阻害が競合すると仮定して式 2 から見かけ K_i を計算した。

式 1 : $v = \text{レンジ} / (1 + [I] / IC_{50}) + \text{バックグラウンド}$

式 2 : $K_i (\text{見かけ}) = IC_{50} / (1 + [S] / K_s)$

【0039】

抗微生物活性アッセイ

全細胞抗微生物活性を National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 推奨の操作、Document M7 - A4、「Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」を用いてブロス微希釈法により測定した。化合物を 0.06 ないし 64 mcg/mL の範囲にある連続した 2 倍の希釈にて試験した。以下の実験室株から試験生物を選択した : Staphylococcus aureus Oxford、Staphylococcus aureus WCUH29、Streptococcus pneumoniae ERY2、Streptococcus pneumoniae 1629、Streptococcus pneumoniae N1387、Enterococcus faecalis 1、Enterococcus faecalis 7、Haemophilus influenzae Q1、Haemophilus influenzae NEMC1、Moraxella Catarrhalis 1502、Escherichia coli 7623 AcrAEFD+、Escherichia coli 120 AcrAB-、Escherichia coli MG1655、Escherichia coli MG1658。最小阻害濃度 (MIC) を可視増殖を阻害する化合物の最低濃度として測定した。鏡読取装置を用いて MIC 終点を決定する手助けとした。

当業者であれば MIC が 256 μ g/mL よりも小さい化合物はリード化合物となる可能性があると考えらるであろう。本発明の抗微生物アッセイに使用される化合物は、好ましく

10

20

30

40

50

は、 $128 \mu\text{g}/\text{mL}$ よりも小さなMIC値を有する。最も好ましくは、本発明の化合物は $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ よりも小さなMIC値を有する。

【0040】

以下の実施例は何ら本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物の製法および使用を説明する。他の多くの具体例も当業者であれば容易に認識できるであろう。

【0041】

(実施例)

一般例

プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルを 300MHz または 360MHz で記録し、化学シフトは内標テトラメチルシラン (TMS) から下方へ 100 万分の 1 の割合 (d) で報告する。NMR データに関する略号は以下の通りである: s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項、dd = 二重項の二重項、dt = 三重項の二重項、app = 見かけ、br = ブロード。J はヘルツで測定した NMR のカップリング定数を表す。CDCl₃ は重クロロホルムであり、DMSO-d₆ はヘキサ重ジメチルスルホキシドであり、CD₃OD はテトラ重メタノールである。質量スペクトルは電子噴射 (ES) イオン化技法を用いて得た。元素分析は Quantitative Technologies Inc.、Whitehouse、NJ が行った。融点は Thomas - Hoover 融点測定装置を用いて行い、未修正のままである。温度はすべて摂氏度で報告する。Analtech Silica Gel GF および E. Merck Silica Gel 60 F-254 薄層プレートは薄層クロマトグラフィーに使用した。フラッシュクロマトグラフィーを E. Merck Kieselgel 60 (230 - 400 メッシュ) シリカゲル上で行った。分析性 HPLC をベックマンクマトグラフィーシステムを用いて行った。分取 HPLC をギルソククロマトグラフィーシステムを用いて行った。ODS はオクタデシルシリル誘導のシリカゲルクロマトグラフィー支持体をいう。YMC ODS-AQ (登録商標) は ODS クロマトグラフィー支持体であり、日本国、京都にある、YMC 社の登録商標である。PRP-1 (登録商標) はポリマー (スチレン - ジビニルベンゼン) クロマトグラフィー支持体であり、ネバダ州、レノにあるハミルトン社の登録商標である。セライト (登録商標) は酸洗浄した珪藻土シリカからなる濾過助剤であり、コロラド州、デンバーにあるマンビル社の登録商標である。

【0042】

調製例 1

1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) インドールの調製

a) 1 - メチルインドール - 2 - カルボン酸エチル

NaH (鉱油中 60% 分散液、 8.0g 、 200.5 ミリモル) をヘキサンで洗浄し、ついで乾燥 DMF (530mL) に懸濁させた。インドール - 2 - カルボン酸エチル (25.3g 、 133.7 ミリモル) 固体を数回に分け 5 ないし 10 分間にわたって添加し、添加の間に気体放出が沈静化した。添加終了後、黄色混合物を 15 分間にわたって攪拌し、ついでヨウ化メチルを (42mL 、 668.3 ミリモル) を一度にすべて添加した。反応は発熱反応であり、内部温度は $40 - 45$ に上昇した。 1 時間後、反応物を $10\% \text{NH}_4\text{Cl}$ (100mL) でクエンチし、ロータリーエバポレーター (高真空) 上で濃縮した。残渣を Et₂O (500mL) と H₂O (100mL) の間に分配し、層を分離した。Et₂O 層を H₂O (100mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮して明黄色固体として標記化合物 (27.1g 、定量) を得た。これをさらに精製することなく使用した。TLC ($10\% \text{EtOAc}$ / ヘキサン) Rf = 0.39 。

【0043】

b) N, 1 - ジメチルインドール - 2 - カルボキシアミド

1 - メチルインドール - 2 - カルボン酸エチル (27.1g 、 133.3 ミリモル) の 40% 水性 CH₃NH₂ (300mL) および MeOH (30mL) 中懸濁液を室温で攪拌した。固体がフラスコ壁に徐々に広がる傾向にあり、一定間隔で MeOH ですすぎ落とした。フラスコを密封し、その物質をフラスコ内に維持した。反応が進むにつれて、固体は溶解するが、結局は生成物は沈殿し始めた。反応物を室温で 3 日間攪拌し、ついで濃縮して約

200 mLの溶媒を除去した。残渣を H_2O (300 mL)で希釈し、固体を吸引濾過により集め、 H_2O で洗浄した。高真空下、50 - 60 で乾燥させ、淡黄色固体の標記化合物 (23.45 g、93%)を得た： $MS(E S)m/e$ 189 (M + H)⁺。

【0044】

c) 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル)インドール

オーバーヘッド式攪拌機を備えた3リットルの3つ口丸底フラスコにN, 1 - ジメチルインドール - 2 - カルボキシアミド (23.4 g、124.6ミリモル) および無水THF (170 mL)を充填した。LiAlH₄のTHF中溶液 (1.0 M、250 mL、250ミリモル)をシリンジを介して添加しながらその溶液を攪拌した。最初、50 mLのLiAlH₄溶液を添加する間、気体が発生した。添加を終了したならば、得られた明黄色固体を穏やかに還流しながら加熱した。24時間後、反応物を氷冷し、 H_2O (9.5 mL)、15% NaOH (9.5 mL) および H_2O (28.5 mL)を連続して添加することでクエンチした。混合物を15分間攪拌し、ついでセライト (登録商標)を介して濾過し、濾過パッドをTHFで十二分に洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (10% MeOH / 0.5% 濃NH₄OHを含有するCHCl₃)に付した。標記化合物 (20.2 g、93%)を明黄色油として得た： $MS(E S)m/e$ 175 (M + H)⁺。

【0045】

調製例 2

1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル)インドールの調製

a) 1 - メチルインドール - 3 - カルボン酸エチル

インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに3 - インドール酢酸エチル (25.3 g、133.7ミリモル)を用いる以外、調製例 1 aの操作に従って、標記化合物を明黄色固体として調製し、さらに精製することなく使用した。

b) N, 1 - ジメチルインドール - 3 - カルボキシアミド

1 - メチルインドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに1 - メチルインドール - 3 - カルボン酸エチル (27.1 g、133.3ミリモル)を用いる以外、調製例 1 bの操作に従って、標記化合物 (23.4 g、93%)を明黄色固体として調製し、さらに精製することなく使用した： $MS(E S)m/e$ 189 (M + H)⁺。

c) 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル)インドール

N, 1 - ジメチルインドール - 2 - カルボキシアミドの代わりにN, 1 - ジメチルインドール - 3 - カルボキシアミド (23.4 g、124.6ミリモル)を用いる以外、調製例 1 cの操作に従って、標記化合物 (20.2 g、93%)を明黄色油として調製した： $MS(E S)m/e$ 175 (M + H)⁺。

【0046】

調製例 3

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

a) 3 - メチル - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル

室温での3 - メチル - 4 - ニトロ安息香酸 (18.1 g、100.0ミリモル)のピリジン溶液に、塩化ベンゼンスルホニルを一度に添加した。10分後、無水t - ブタノール (9.4 mL、100.0ミリモル)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。得られた懸濁液を氷水 (400 mL)中に注ぎ、1時間激しく攪拌した。明黄色懸濁液をシンター - ガラス漏斗を介して濾過し、 H_2O で洗浄した。残りの黄色固体をトルエン (400 mL)に溶かし、MgSO₄上で乾燥させ、ついでシリカゲルの短いカラムを介して濾過し、トルエンで洗浄した。該溶液を減圧下 (15 mmHg)で濃縮し、高真空上で乾燥させて標記化合物 (22.5 g、95%)を明黄色固体として得た： $MS(E S)m/e$ 238 (M + H)⁺。

b) 3 - メチルアミノメチル - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル

室温で、1 Lの一口丸底フラスコ中の3 - メチル - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル (

22.5 g、94.9ミリモルの CH_2Cl_2 (450 mL) 中攪拌溶液に、NBS (18.6 g、104.4ミリモル) および過酸化ベンゾイル (2.3 g、9.5ミリモル) を添加した。そのフラスコを還流コンデンサーで冷却し、その反応物に150ワットのタングステン - 照明源で36時間光を照射した。反応溶液を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた橙色残渣を酢酸エチルに溶かし、シリカゲルを介して濾過した (EtOAc / ヘキサン、1 : 4)。ロータリーエバポレーターで濃縮して橙色油を得、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

THF (150 mL) 中のその粗臭化物に40%水性 CH_3NH_2 (50 mL) を室温で一度に加えた。18時間後、反応溶液を濃縮してTHFを除去した。得られた水溶液をEtOAc (2 x 200 mL) で抽出し、合した有機相を H_2O およびブラインで連続的に洗浄した。 K_2CO_3 上で乾燥させ、濃縮して黄色油を得、それをシリカ上で精製し (ヘキサン / EtOAc、1 : 1)、標記化合物 (19.2 g、76%) を明黄色固体として得た：MS (ES) m / e 267 (M + H)⁺。

【0047】

c) tert - ブチル - 4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]ベンゾエート
室温での3 - (メチルアミノメチル) - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル (2.4 g、9.0ミリモル) の CH_2Cl_2 中攪拌溶液に、 Et_3N (2.52 mL、18.0ミリモル) および無水酢酸 (1.8 g、18.0ミリモル) を添加した。12時間後、反応溶液を減圧下で濃縮し、EtOAc (150 mL) に溶かし、 H_2O で洗浄した。EtOAc 溶液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で黄色油にまで濃縮した。その油をさらに高真空下で乾燥させ、次工程に直接使用した。

粗生成物をEtOAc (50 mL) および CH_3OH (50 mL) に溶かし、パール水素化フラスコに入れた。触媒量の10% Pd / Cを該反応溶液に加え、その内容物を H_2 (50 psi) 下のパール振盪器に入れ、4時間振盪した。該溶液をセライトを介して濾過し、減圧下で濃縮した。シリカ上の精製 (ヘキサン / EtOAc、1 : 1) に付し、標記化合物 (2.13 g、2工程にわたって85%) を灰白色固体として得た：MS (ES) m / e 279 (M + H)⁺。

【0048】

d) 4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

室温での4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸t - ブチル (2.13 g、7.65ミリモル) の CH_2Cl_2 (150 mL) 中溶液に、TFA (30 mL) を添加した。12時間後、反応溶液を油状物にまで濃縮し、高真空下で一夜乾燥させた。得られた残渣をヘキサンおよび Et_2O で洗浄し、標記化合物 (2.56 g、7.60ミリモル) を灰白色固体として得た。この化合物をさらに精製することなく使用した：MS (ES) m / e 223 (M + H - TFA)⁺。

【0049】

調製例4

4 - アミノ - 3 - [(N - フェネチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸の調製

a) 4 - ニトロ - 3 - (フェネチルアミノ)メチル安息香酸tert - ブチル

粗3 - プロモメチル - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル (調製例3bから) を乾燥THF (50 mL) を溶かし、 NaHCO_3 固体 (2.52 g、30ミリモル) を加えた。混合物を勢いよく攪拌し、フェネチルアミン (3.8 mL、30ミリモル) を添加した。該溶液の色相がすこし暗くなり、より深い黄色となった。数分以内に、混合物はより混濁状態となった。4時間後、反応物を濃縮し、残渣を H_2O (50 mL) と Et_2O (100 mL) の間に分配した。層を分離し、水層を Et_2O (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合し、乾燥させ (MgSO_4)、黄色油にまで濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) に付し、標記化合物 (2.86 g、2工程にわたって40%) を黄色油として得た：¹H NMR (250 MHz, CDCl_3)

8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.98 (dd, J = 8.4、1.7 Hz, 1H)

、7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.10 - 7.40 (m, 5H)、4.06 (s, 2H)、2.75 - 3.00 (m, 4H)、1.61 (s, 9H); MS (ES) m/e 357 ($M+H$)⁺。

【0050】

b) 3 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - フェネチルアミノ]メチル - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル

ジ炭酸ジ - tert - ブチル (2.10 g、9.62ミリモル) を一度にすべて3 - (フェネチルアミノ)メチル - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル (2.86 g、8.02ミリモル) の $CHCl_3$ (30mL) 中溶液に室温で添加した。反応物を室温で2.5時間攪拌し、ついで還流温度で0.5時間攪拌した。濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) に付して標記化合物 (3.70 g、定量) を黄色油として得た: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 7.85 - 8.10 (m, 3H)、7.05 - 7.40 (m, 5H)、4.55 - 4.85 (m, 2H)、3.35 - 3.60 (m, 2H)、2.75 - 3.00 (m, 2H)、1.20 - 1.80 (m, 18H); MS (ES) m/e 479 ($M+Na$)⁺、457 ($M+H$)⁺。

10

【0051】

c) 4 - アミノ - 3 - [[N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - フェネチルアミノ]メチル]安息香酸tert - ブチル

3 - [[N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - フェネチルアミノ]メチル] - 4 - ニトロ安息香酸tert - ブチル (2.7 g、5.8ミリモル)、10% Pd / C (0.6 g、0.6ミリモル Pd) および EtOAc (60mL) の混合物を H_2 (50 psi) 下で振盪した。3時間後、混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を濃縮乾固させた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) に付して標記化合物 (2.3 g、91%) を黄色泡沫油として得、それをゆっくりと固化させた: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 7.74 (dd, $J = 8.4$ 、2.0 Hz, 1H)、7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.05 - 7.40 (m, 5H)、6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、5.00 (brs, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.32 (見かけの t, 2H)、2.69 (見かけの t, 2H)、1.59 (s, 9H)、1.46 (s, 9H); MS (ES) m/e 449.2 ($M+Na$)⁺、427.2 ($M+H$)⁺。

20

【0052】

d) 4 - アミノ - 3 - [N - フェネチルアミノメチル]ベンゾエート・トリフルオロ酢酸塩 室温での4 - アミノ - 3 - [[N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - フェネチルアミノ]メチル]安息香酸tert - ブチル (2.3 g、5.4ミリモル) の CH_2Cl_2 (100mL) 中溶液に、TFA (25mL) を添加した。12時間後、反応溶液を油状物にまで濃縮し、残渣を高真空下で一夜乾燥させた。得られた残渣をヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (2.7 g、5.4ミリモル) を灰白色固体として得た: MS (ES) m/e 271 ($M+H-2TFA$)⁺。

30

e) 4 - アミノ - 3 - [(N - フェネチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸

室温での4 - アミノ - 3 - [N - フェネチルアミノメチル]ベンゾエート・ビス - トリフルオロ酢酸塩 (1.0 g、2.0ミリモル) の CH_2Cl_2 中攪拌溶液に、 Et_3N (1.1mL、7.9ミリモル) および無水酢酸 (0.26 g、2.6ミリモル) を添加した。12時間後、反応溶液を減圧下で濃縮し、1M NaOH (15mL) に溶かし、ヘキサンで洗浄した。水溶液を1M HClで中和し、EtOAc (2 x 50mL) で抽出した。EtOAc溶液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して灰白色固体を得、さらに精製することなく使用した: MS (ES) m/e 313 ($M+H$)⁺。

40

【0053】

調製例 5

tert - ブチル - 4 - アミノ - 3 - [(N - メチル)アミノメチル]ベンゾエートの調製

操作 3 a からのtert - ブチル - 3 - [N - (メチル)アミノメチル] - 4 - ニトロ - ベンゾエート (12.0 g、45.1ミリモル) の CH_3OH (50mL) 中溶液をパール水素化フ

50

ラスコに入れた。約 (0.50 g) の 10% Pd / C をその反応溶液に加え、中身を H₂ (50 psi) 下のパール振盪器で 4 時間振盪した。懸濁液をセライトを介して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を Et₂O で洗浄して粘性な明黄色油を得、それをさらに精製することなく使用した：MS (ES) m / e 237 (M + H)⁺。

【 0054 】

調製例 6

4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 , N - ジメチルペンタノイルアミノ) メチル] 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

a) tert - ブチル - 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 , N - ジメチルペンタノイルアミノ) メチル] 安息香酸

室温での t - ブチル - 3 - [N - (メチル) アミノメチル] - 4 - アミノベンゾエート (2.6 g、11.0 ミリモル) の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (2.9 mL、16.9 ミリモル)、HOBt (2.3 g、16.9 ミリモル)、2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸 (2.04 g、15.15 ミリモル) および最後に EDC (3.24 g、16.9 ミリモル) を加えた。12 時間後、反応内容物を H₂O (200 mL) 上に注ぎ、EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ上で精製し (CHCl₃ / CH₃OH、95 : 5)、標記化合物 (3.50 g、91%) を明黄色油として得た：MS (ES) m / e 351 (M + H)⁺。

【 0055 】

b) 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 , N - ジメチルペンタノイルアミノ) メチル] 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

室温での t - ブチル - 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 , N - ジメチルペンタノイルアミノ) メチル] 安息香酸 (3.50 g、10.0 ミリモル) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中攪拌溶液に、TFA (20 mL) を添加した。12 時間後、反応内容物を蒸発させ、ヘキサンで洗浄し、高真空下で一夜乾燥させて標記化合物 (4.42 g、10.8 ミリモル) を橙色油として得た。この生成物をさらに精製することなく使用した：MS (ES) m / e 295 (M + H - TFA)⁺。

【 0056 】

調製例 7

4 - アミノ - 3 - [(エトキシ - N - メチルカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

a) 4 - アミノ - 3 - [(エトキシ - N - メチルカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸 tert - ブチル

0 での 3 - [N - (メチル) アミノメチル] - 4 - アミノ安息香酸 t - ブチル (2.51 g、10.63 ミリモル) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.63 mL、11.7 ミリモル) およびクロロギ酸エチル (1.15 g、10.63 ミリモル) を加えた。反応溶液を室温で一夜加温した。反応内容物を減圧下で濃縮し、H₂O (100 mL) と EtOAc (200 mL) の間に分配した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ上で精製し (CHCl₃ / CH₃OH、95 : 5)、標記化合物 (2.98 g、91%) を明黄色油として得た：MS (ES) m / e 309 (M + H)⁺。

b) 4 - アミノ - 3 - [(エトキシ - N - メチルカルボニルアミノ) メチル] 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

室温での t - ブチル - 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 4 , N - ジメチルペンタノイルアミノ) メチル] 安息香酸 (2.98 g、9.67 ミリモル) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中攪拌溶液に、TFA (20 mL) を添加した。12 時間後、反応内容物を濃縮し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で一夜乾燥させて標記化合物 (3.51 g、9.60 ミリモル) を橙色油として得た。この生成物をさらに精製することなく使用した：MS (ES) m / e 253 (M + H - TFA)⁺。

【 0 0 5 7 】

調製例 8

4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸の調製
a) 4 - ニトロ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸 tert - ブチル

室温での t - ブチル - 3 - [N - (メチル)アミノメチル] - 4 - アミノベンゾエート (7.0 g、26.3ミリモル)の DMF (30 mL) 中攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5.0 mL、28.9ミリモル)、HOBt (3.90 g、28.9ミリモル)、2 - ヒドロキシ酢酸 (2.2 g、28.9ミリモル) および最後に EDC (5.54 g、28.9ミリモル) を添加した。12時間後、反応内容物を H₂O (200 mL) 上に注ぎ、EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ上で精製して (CHCl₃ / CH₃OH、95 : 5) 標記化合物 (7.92 g、93%) を明黄色油として得た：MS (ES) m/e 325 (M + H)⁺。

10

【 0 0 5 8 】

b) 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸 tert - ブチル

パール水素化フラスコ中の t - ブチル - 4 - ニトロ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - N - メチルアセチルアミノ)メチル]ベンゾエート (7.92 g、23.15ミリモル)の CH₃OH (25 mL) および EtOAc (25 mL) 中溶液に 10% Pd/C (0.20 g) を添加した。中身を H₂ (50 psi) 下のパール振盪器上で4時間振盪した。懸濁液をセライトを介して濾過し、減圧下で濃縮し、Et₂Oで洗浄して標記化合物を明橙色泡沫体として得、それをさらに精製することなく使用した：MS (ES) m/e 295 (M + H)⁺。

20

【 0 0 5 9 】

調製例 9

4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパノイルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

a) 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパノイルアミノ)メチル]安息香酸 tert - ブチル

30

室温での操作 5 からの t - ブチル - 3 - [N - (メチル)アミノメチル] - 4 - アミノベンゾエート (0.60 g、2.52ミリモル)の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.88 mL、5.03ミリモル)、HOBt (0.37 g、2.77ミリモル)、DL - 3 - インドール乳酸 (0.57 g、2.77ミリモル) および最後に EDC (0.53 g、2.77ミリモル) を加えた。12時間後、反応内容物を H₂O (100 mL) 上に注ぎ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ (CHCl₃ / CH₃OH、95 : 5) 上で精製して標記化合物 (0.99 g、93%) を明黄色油として得た：MS (ES) m/e 425 (M + H)⁺。

40

【 0 0 6 0 】

b) 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパノイルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

室温での t - ブチル - 4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパノイルアミノ)メチル]安息香酸 (0.99 g、2.34ミリモル)の CH₂Cl₂ (20 mL) 中攪拌溶液に、TFA (20 mL) を添加した。12時間後、反応内容物を蒸発させ、Et₂Oで洗浄し、高真空下で一夜乾燥させて標記化合物 (0.86 g、2.34ミリモル) を桃色固体として得た。この生成物をさらに精製することなく使用した：MS (ES) m/e 369 (M + H - TFA)⁺。

【 0 0 6 1 】

調製例 10

50

4 - アミノ - 3 - [(2 - シクロペンチル - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - アミノ - 3 - [(2 - シクロペンチル - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸 tert - ブチル

室温での操作 5 からの t - ブチル - 3 - [N - (メチル)アミノメチル] - 4 - アミノベンゾエート (0.55 g、2.32 ミリモル) の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.81 mL、4.64 ミリモル)、HOBt (0.34 g、2.55 ミリモル)、シクロペンタン酢酸 (0.33 g、2.55 ミリモル)、最後に EDC (0.49 g、2.55 ミリモル) を添加した。12 時間後、反応内容物を H₂O (100 mL) 上に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ (CHCl₃ / CH₃OH、95 : 5) 上で精製して標記化合物 (0.75 g、94%) を明黄色油として得た：MS (ES) m/e 348 (M + H)⁺。

【0062】

b) 4 - アミノ - 3 - [(2 - シクロペンチル - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

室温での t - ブチル - 4 - アミノ - 3 - [(2 - シクロペンチル - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸 (0.75 g、2.16 ミリモル) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中攪拌溶液に、TFA (20 mL) を添加した。12 時間後、反応内容物を蒸発させて、ヘキサンで洗浄し、高真空下で一夜乾燥させて標記化合物 (0.63 g、2.16 ミリモル) を橙色油として得た。この生成物をさらに精製することなく使用した：MS (ES) m/e 292 (M + H - TFA)⁺。

【0063】

調製例 11

{4 - アミノ - 3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル} - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルボキシアミドの調製

a) t - ブチル - 4 - ニトロ - 3 - {[N - メチル(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]メチル}ベンゾエート

室温での、操作 3 b からの t - ブチル - 3 - [N - (メチル)アミノメチル] - 4 - ニトロベンゾエート (11.97 g、45.0 ミリモル) の DMF (100 mL) 中攪拌溶液に、トリエチルアミン (7.27 mL、52.2 ミリモル) および N - (ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンアミド (13.0 g、52.2 ミリモル) を添加した。12 時間後、反応内容物を H₂O (200 mL) 上に注ぎ EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ (ヘキサン / EtOAc、1 : 1) 上で精製して標記化合物 (17.46 g、96%) を明黄色油として得た：MS (ES) m/e 401 (M + H)⁺。

【0064】

b) 4 - ニトロ - 3 - {[N - メチル(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]メチル}安息香酸

室温での t - ブチル - 4 - ニトロ - 3 - {[N - メチル(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]メチル}ベンゾエート (17.46 g、43.65 ミリモル) の CH₂Cl₂ (100 mL) 中攪拌溶液に、TFA (50 mL) を添加した。12 時間後、反応内容物を蒸発させ、ヘキサンで洗浄し、高真空下で一夜乾燥させ、標記化合物 (14.62 g、42.5 ミリモル) を橙色油として得た。この生成物をさらに精製することなく使用した：MS (ES) m/e 345 (M + H)⁺。

【0065】

c) N - [(2 - ニトロ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチル(フェニルメトキシ)カルボキシアミド
室温での 4 - ニトロ - 3 - {[N - メチル(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]メチル}安息香酸 (4.56 g、13.26 ミリモル) の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、ジイソ

10

20

30

40

50

プロピルエチルアミン (2.3 1 mL、13.26 ミリモル)、HOBt (1.79 g、13.26 ミリモル)、1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル)インドール (2.1 g、12.0 ミリモル)、最後に EDC (2.54 g、13.26 ミリモル) を添加した。12 時間後、反応内容物を H₂O (100 mL) 上に注ぎ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ (ヘキサン / EtOAc、1 : 1) 上で精製して標記化合物 (5.52 g、92%) を粘性な黄色油として得た：MS (ES) m / e 501 (M + H)⁺。

【 0066 】

d) { 4 - アミノ - 3 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル } - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルボキシアミド

10

パール水素化フラスコ中に含まれる N - [(2 - ニトロ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチル(フェニルメトキシ)カルボキシアミド (6.1 g、12.2 ミリモル) の CH₃OH (50 mL) 中溶液に、0.75 g の 10% Pd / C を添加した。その中身を H₂ (50 psi) 下のパール振盪器上で 6 時間振盪した。懸濁液をセライトを介して濾過し、減圧下で濃縮した。シリカ [CHCl₃ / CH₃OH (5% NH₄OH を含有する)、9 : 1] 上で精製し、標記化合物 (3.40 g、83%) を粘性な黄色油として得た：MS (ES) m / e 337 (M + H)⁺。

【 0067 】

20

以下の実施例は、上記した調製例に記載されるような中間化合物から、本発明の生物学的に活性な化合物を製造する方法を示すものである。

【 0068 】

実施例 1

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - フェニルアセトアミドの調製

a) 3 - [(フェニルアミノ)メチル] - 4 - ニトロ安息香酸 tert - ブチル

室温での操作 3 b からの粗 t - ブチル - 3 - プロモメチル - 4 - ニトロベンゾエート (2.0 g、6.3 ミリモル) の THF (25 mL) 中溶液に、アニリン (2.0 mL、21.9 ミリモル) を添加した。反応内容物を濃縮し、EtOAc に溶かし、10% 水性 NaHCO₃ およびブラインで連続して洗浄した。シリカ上で精製して標記化合物 (1.95 g、94%) を橙色固体として得た：MS (ES) m / e 429 (M + H)⁺。

30

【 0069 】

b) { 3 - [(フェニルアミノ)メチル]フェニル - 4 - ニトロ } - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルボキシアミド

室温での 3 - [(フェニルアミノ)メチル] - 4 - ニトロ安息香酸 tert - ブチル (1.95 g、4.55 ミリモル) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中攪拌溶液に、TFA (20 mL) を添加した。12 時間後、反応内容物を濃縮し、4 M 水性 HCl およびジオキサン (10 mL) で処理し、減圧下で濃縮して、黄褐色固体を得た。その固体残渣をヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させた。この生成物をさらに精製することなく次工程に直接使用した。

40

室温での上記した化合物の DMF (30 mL) 中攪拌溶液に、ジエチルアミン (1.7 mL、12.1 ミリモル)、1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル)インドール (1.0 g、6.0 ミリモル)、HOBt (0.81 g、6.0 ミリモル)、最後に EDC (1.15 g、6.0 ミリモル) を加えた。12 時間後、反応内容物を H₂O (100 mL) 上に注ぎ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機相を合し、H₂O (100 mL) およびブラインで連続して洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカ (EtOAc) 上で精製して標記化合物 (2.33 g、92%) を固形の黄色泡沫体として得た：MS (ES) m / e 429 (M + H)⁺。

【 0070 】

c) N - [(2 - ニトロ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - フェニルアセトアミド

50

ル]カルバモイル}フェニル)メチル]-N-フェニルアセトアミド

45 での{3-[(フェニルアミノ)メチル]フェニル-4-ニトロ}-N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルボキシアミド(0.75g、1.8ミリモルの CHCl_3 (10mL)中溶液に、無水酢酸(0.38mL、4.2ミリモル)を、つづいてピリジン(0.30mL、3.8ミリモル)を添加した。12時間後、反応溶液を減圧下で濃縮し、EtOAcに溶かし、1M HClおよびブラインで連続して洗浄した。 Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカ(EtOAc)上で精製して標記化合物(0.82g、92%)を黄色泡沫体として得た：MS(ES)m/e 493(M+Na)⁺。

【0071】

d) N-[(2-アミノ-5-{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル]-N-フェニルアセトアミド

10

パール水素化フラスコ中のN-[(2-ニトロ-5-{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル]-N-フェニルアセトアミド(0.82g、1.7ミリモルの CH_3OH (50mL)中溶液に、10% Pd/C(0.50g)を添加した。中身を H_2 (50psi)下のパール振盪器上で4時間振盪した。反応懸濁液をセライトを介して濾過し、減圧下で濃縮した。シリカ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5)上で精製し、標記化合物(0.51g、68%)を灰白色固体として得た：MS(ES)m/e 441(M+H)⁺。

【0072】

実施例2

20

N-[(2-アミノ-5-{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル]-N-メチルアセトアミドの調製

室温での、操作3からの4-アミノ-3-[(N-メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩(0.73g、2.17ミリモル)のDMF(20mL)中攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.83mL、4.78ミリモル)、HOBt(0.32g、2.39ミリモル)、1-メチル-2-(メチルアミノメチル)インドール(0.40g、2.39ミリモル)、最後にEDC(0.45g、2.39ミリモル)を添加した。12時間後、反応内容物を H_2O (100mL)上に注ぎ、EtOAc(2x100mL)で抽出した。有機相を合し、 H_2O (100mL)およびブラインで連続して洗浄した。 Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5)上で精製し、標記化合物(0.73g、89%)を明黄色固体として得た：MS(ES)m/e 379(M+H)⁺。

30

【0073】

実施例3

N-[(2-アミノ-5-{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル]-N-(2-フェニルエチル)アセトアミドの調製

4-アミノ-3-[(N-メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに4-アミノ-3-[(N-フェネチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸(0.60g、1.92ミリモル)を用いること以外は、実施例2の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5)に付し、黄色固体として標記化合物(0.83g、92%)を調製した：MS(ES)m/e 469(M+H)⁺。

40

【0074】

実施例4

N-[(2-アミノ-5-{N-メチル-N-[(1-メチルインドール-2-イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル]-2-ヒドロキシ-4-メチル-N-メチルペンタンアミドの調製

4-アミノ-3-[(N-メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに4-アミノ-3-[(2-ヒドロキシ-4,N-ジメチルペンタノイルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸(2.1g、5.1ミリモル)を用いること以外は、実施

50

例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5) に付し、黄色泡沫体として標記化合物 (2.06 g、90 %) を調製した： $\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 451(\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0075】

実施例 5

{ 4 - アミノ - 3 - [(エトキシ - N - メチルカルボニルアミノ)メチル]フェニル } - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルボキシアミドの調製

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに、4 - アミノ - 3 - [(エトキシ - N - メチルカルボニルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩 (0.75 g、2.05 ミリモル) を用いること以外は、実施例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5) に付し、黄褐色泡沫体として標記化合物 (0.75 g、90 %) を調製した： $\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 409(\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0076】

実施例 6

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミドの調製

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに、4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸 (1.0 g、2.84 ミリモル) を用いること以外は、実施例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5) に付し、灰白色固体として標記化合物 (0.99 g、88 %) を調製した： $\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 395(\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0077】

実施例 7

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 3 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - N - メチルアセトアミドの調製

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸の代わりに、4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸塩 (0.44 g、1.31 ミリモル) を用いること以外は、実施例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5) に付し、灰白色固体として標記化合物 (0.45 g、92 %) を調製した： $\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 379(\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0078】

実施例 8

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパンアミドの調製

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸の代わりに、4 - アミノ - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - インドール - 3 - イル - N - メチルプロパノイルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸 (0.41 g、1.12 ミリモル) を用いること以外は、実施例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ 、95:5) に付し、灰白色固体として標記化合物 (0.46 g、78 %) を調製した： $\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 524(\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0079】

実施例 9

N - [(2 - アミノ - 5 - {N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル)メチル]カルバモイル}フェニル)メチル] - 2 - シクロペンチル - N - メチルアセトアミドの調製

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ)メチル]安息香酸・トリフルオロ酢酸の代わりに、4 - アミノ - 3 - [(2 - シクロペンチル - N - メチルアセチルアミノ)メチル]安

10

20

30

40

50

息香酸・トリフルオロ酢酸 (1.05 g、3.60 ミリモル) を用いること以外は、実施例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc、1:2) に付し、灰白色固体として標記化合物 (1.45 g、90 %) を調製した: MS (ES) m / e 448 (M + H) ⁺。

【 0080 】

実施例 10

{ 4 - アミノ - 3 - { [(4 - ヒドロキシフェニル) - N - メチルカルボニルアミノ] メチル } フェニル } - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル) メチル] カルボキシアミドの調製

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ) メチル] 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに 4 - ヒドロキシア安息香酸 (0.23 g、1.64 ミリモル) を、1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) インドールの代わりに、{ 4 - アミノ - 3 - [(メチルアミノメチル) フェニル] - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル) メチル] カルボキシアミド (0.50 g、1.49 ミリモル) を用いること以外は、実施例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー (CHCl₃ / CH₃OH、95:5) に付し、灰白色固体として標記化合物 (0.62 g、92 %) を調製した MS (ES) m / e 457 (M + H) ⁺。

【 0081 】

実施例 11

N - [(2 - アミノ - 5 - { N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル) メチル] カルバモイル } フェニル) メチル] - N - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) プロパンアミドの調製

4 - アミノ - 3 - [(N - メチルアセチルアミノ) メチル] 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに、3 - (フェニルスルホニル) プロピオン酸 (0.35 g、1.64 ミリモル) を、1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) インドールの代わりに、{ 4 - アミノ - 3 - [(メチルアミノメチル) フェニル] - N - メチル - N - [(1 - メチルインドール - 2 - イル) メチル] カルボキシアミド (0.50 g、1.49 ミリモル) を用いること以外は、実施例 2 の方法に従って、ついで、シリカゲルのクロマトグラフィー (CHCl₃ / CH₃OH、95:5) に付し、灰白色固体として標記化合物 (0.72 g、91 %) を調製した: MS (ES) m / e 533 (M + H) ⁺。

【 0082 】

実施例 12

非経口剤組成物

実施例 1 の化合物 20 mg を滅菌乾燥粉末として含有する調製物を以下のように調製する: 20 mg の化合物を蒸留水に溶かす。該溶液を、滅菌条件下、25 mL の複数回投与用アンプル中に濾過し、凍結乾燥した。静脈内または筋肉内注射のためには、20 mL の水中 5 % デキストロース (D5W) を加えることで粉末を復元する。投与量は注入容量で決定される。計量したこの剤形を別の容量の注射用 D5W に加えることで連続的希釈を行うこともできる。あるいは計量した用量を、IV 注入または他の注射 - 注入系のための瓶または袋のような、薬物を分散するための別の装置に加えてもよい。

【 0083 】

実施例 13

経口剤組成物

経口投与用のカプセルは、実施例 1 の化合物 50 mg をラクトース 75 mg およびステアリン酸マグネシウム 5 mg と一緒に混合して粉碎することで調製される。得られた粉末をスクリーニングし、ハードゼラチンカプセルに充填する。

【 0084 】

実施例 14

経口剤組成物

経口投与用錠剤は、20 mg のシュークロース、150 mg の硫酸カルシウム二水和物お

10

20

30

40

50

よび 50 mg の実施例 1 の化合物を、10 %ゼラチン溶液と混合し、顆粒にすることで調製される。その湿った顆粒をスクリーニングし、乾燥し、10 mg の澱粉、5 mg のタルクおよび 3 mg のステアリン酸と混合して打錠する。

【0085】

上記した明細書は本発明の製法および使用方法を十二分に開示する。しかし、本発明は上記した明細書に記載の特定の具体例に限定されるものではなく、そのあらゆる修飾も特許請求の範囲に含むものである。本明細書中に引用した雑誌、特許文献および他の刊行物に至る種々の参考文献を出典明示により本明細書の一部とする。

フロントページの続き

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 ウィリアム・エイチ・ミラー

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、チャイナベリー・レイン 1 3 2 番

(72)発明者 ケネス・エイ・ニューランダー

アメリカ合衆国 1 9 3 8 2 ペンシルベニア州ウエスト・チェスター、セイジ・ロード 9 1 1 番

(72)発明者 マーク・エイ・シーフェルド

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、ウォーターフォール・サークル 2 0 1
5 番

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D

CA/REGISTRY(STN)