

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-502425

(P2013-502425A)

(43) 公表日 平成25年1月24日 (2013.1.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C O 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-525655 (P2012-525655)	(71) 出願人	504456798
(86) (22) 出願日	平成22年8月18日 (2010. 8. 18)		サノファイ
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月23日 (2012. 3. 23)		フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/045828		ュ・ラ・ボエティ・5 4
(87) 国際公開番号	W02011/022449	(74) 代理人	100127926
(87) 国際公開日	平成23年2月24日 (2011. 2. 24)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	61/235, 482	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成21年8月20日 (2009. 8. 20)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ヨーン・ミー・チョイ・スレデスキ
(31) 優先権主張番号	1050258		アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8
(32) 優先日	平成22年1月15日 (2010. 1. 15)		0 7. ブリッジウォーター. メールコード
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		: ビーダブルディー - 3 0 3 エー. ルー
			ト 2 0 2 - 2 0 6 1 0 4 1. サノフィー
			アベンティス・ユー・エス
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 二置換 [4 - (5 - アミノメチルフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - メタノン

(57) 【要約】

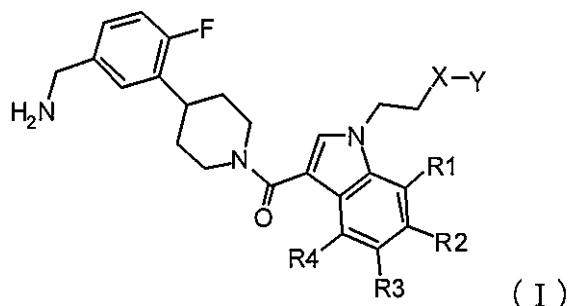
この発明は、式 I の化合物；又は前記化合物のプロドラッグ、製薬学的に許容される塩、又は溶媒和物に及ぶ。更にこの発明は、医薬的に有効な量の式 I の化合物と、製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物を対象とする。更にこの発明は、この化合物を、トリプターゼを含む組成物に導入することを含んでなる、トリプターゼの阻害剤としての式 I の化合物の使用を対象とする。これに加えて、この発明は、トリプターゼの阻害による改善を必要とする生理学的状态に罹患しているか、又は曝されている患者を処置するための式 I の化合物の使用であって、治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を患者に投与することを含んでなる、上記使用を対象とする。この発明はまた、式 I の化合物の製造を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

〔式中、それぞれの置換基、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、各場合ごとに、独立して、これらの置換基のうちで正確に 2 個が水素であるように、水素、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシから成る群より選択され；

X は、結合、 CH_2 及び O から成る群より選択され；

Y は、 CH_3 及び CF_3 から成る群より選択され；

但し、 R_1 が F であり、 R_2 及び R_3 が H であり、 R_4 がトリフルオロメトキシであり、かつ X が O であるときは、 Y は CH_3 であることはできないということを条件とする〕
の化合物、又はそのプロドラッグ、製薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物。

20

【請求項 2】

X が O であり、かつ Y が CH_3 であるか；

X が CH_2 であり、かつ Y が CH_3 であるか；

X が結合であり、かつ Y が CH_3 であるか；

又は

X が O であり、かつ Y が CF_3 である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が CH_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が Cl であり、かつ R_4 が H であるか；

R_1 が CH_3 であり、 R_2 が F であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が H であるか；

R_1 が CH_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が F であり、かつ R_4 が H であるか；

R_1 が CH_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が F であるか；

R_1 が OCF_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が F であるか；

R_1 が CH_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が Cl であるか；

R_1 が F であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が OCF_3 であるか；

R_1 及び R_4 が、 Cl であり、かつ R_2 及び R_3 が、 H であるか；

R_1 が Cl であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が F であるか；

R_1 が Cl であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が OCF_3 であるか；

R_1 が OCF_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が Cl であるか；

R_1 が F であり、 R_2 が H であり、かつ R_3 が H であり、かつ R_4 が CF_3 であるか；

R_1 が OCH_3 であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が CF_3 であるか；

R_1 が F であり、 R_2 が H であり、 R_3 が H であり、かつ R_4 が CH_3 であるか；

R_1 及び R_3 が、 H であり、かつ R_2 及び R_4 が、 Cl であるか；

R_1 及び R_4 が、 F であり、かつ R_2 及び R_3 が、 H であるか；

R_1 及び R_3 が、 H であり、かつ R_2 及び R_4 が、 F であるか；

R_1 及び R_2 が、 H であり、かつ R_3 及び R_4 が F であるか；又は

R_1 及び R_4 が、 H であり、かつ R_2 及び R_3 が OCH_3 である、

請求項 1 に記載の化合物。

30

40

50

【請求項 4】

R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がClであり、かつ R_4 がHであるか；
 R_1 が CH_3 であり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 がHであるか；
 R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、かつ R_4 がHであるか；
 R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 がFであるか；
 R_1 が OCF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 がFであるか；
 R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 がClであるか；
 R_1 がFであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 が OCF_3 であるか；
 R_1 及び R_4 が、Clであり、かつ R_2 及び R_3 が、Hであるか；
 R_1 がClであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 がFであるか；
 R_1 がClであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 が OCF_3 であるか；
 R_1 が OCF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 がClであるか；
 R_1 がFであり、 R_2 がHであり、かつ R_3 がHであり、かつ R_4 が CF_3 であるか；
 R_1 が OCH_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 が CF_3 であるか；
 R_1 がFであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、かつ R_4 が CH_3 であるか；
 R_1 及び R_3 が、Hであり、かつ R_2 及び R_4 が、Clであるか；
 R_1 及び R_4 が、Fであり、かつ R_2 及び R_3 が、Hであるか；
 R_1 及び R_3 が、Hであり、かつ R_2 及び R_4 が、Fであるか；
 R_1 及び R_2 が、Hであり、かつ R_3 及び R_4 が、Fであるか；又は
 R_1 及び R_4 が、Hであり、かつ R_2 及び R_3 が、 OCH_3 である、

10

20

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

30

[4-(5-アミノメチル-4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

40

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル)-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,7-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[

50

7-クロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[1-プロピル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-クロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,6-ジクロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,7-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,6-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,5-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5,6-ジメトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン；及び

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン

から成る群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

トリプターゼの阻害による改善を必要とする生理学的状態に罹患しているか、又は罹患しやすい患者を処置する方法であって、治療的に有効な量の請求項1に記載の化合物を患者に投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項7】

生理学的状態が、炎症性疾患、関節軟骨破壊疾患、眼結膜炎、春季結膜炎、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、間質性肺疾患、線維症、慢性閉塞性肺疾患、強皮症、肺線維症、肝硬変、心筋線維症、神経線維腫、肥厚性瘢痕、皮膚病変、アテローム硬化性プラーク破綻に関連する状態、歯周病、糖尿病性網膜症、腫瘍増殖、アナフィラキシー、多発性硬化症、消化性潰瘍及び合胞体ウイルス感染症から成る群より選択される、請求項6に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

生理学的状態が炎症性疾患である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

炎症性疾患が、関節炎症、炎症性腸疾患、関節炎、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、風疹性関節炎、乾癬性関節炎、喘息、又は骨関節炎である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

炎症性疾患が炎症性腸疾患である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

生理学的状態が C O P D である、請求項 6 に記載の方法。

10

【請求項 12】

生理学的状態が喘息である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

生理学的状態が皮膚病変である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 14】

皮膚病変が、アトピー性皮膚炎、乾癬及び湿疹から選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

喘息に罹患している患者を処置する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物、並びにβアドレナリン作動薬、抗コリン作動薬、抗炎症性コルチコステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬、及び抗炎症剤から成る群より選択される第二の化合物の組み合わせを患者に投与することを含んでなる、上記方法。

20

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物が血漿に対して優先的に肺組織に分布するように投与を行なう、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物と、その製薬学的に許容される担体を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 18】

βアドレナリン作動薬、抗コリン作動薬、抗炎症性コルチコステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬、及び抗炎症剤から成る群より選択される治療的に有効な量の第二の化合物を更に含んでなる、請求項 17 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

二置換 [4-(5-アミノメチルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-1H-インドール-3-イル]-メタノン

発明の分野

40

この発明は、二置換 [4-(5-アミノメチルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-1H-インドール-3-イル]-メタノン化合物、その製造、そうした化合物を含む医薬組成物、その使用、及びその中間体を対象とする。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

マスト細胞媒介型炎症状態、特に喘息について公衆衛生上の懸念が高まりつつある。喘息は、気管及び気管支の免疫特異性アレルゲン及び一般化した化学的又は物理的刺激の双方に対する過剰反応が漸進的に進行することによってしばしば特徴付けられ、これによって慢性炎症が引き起こされる。I g E 受容体を担持している白血球、特にマスト細胞及び

50

好塩基球は、気管支の上皮及びその下にある平滑筋組織に存在する。こうした白血球は、まず、吸入された特異的な抗原が I g E 受容体に結合することによって活性化され、次いでいくつかのケミカルメディエーターを放出する。例えば、マスト細胞の脱顆粒によって、プロテオグリカン、ペルオキシダーゼ、アリールスルファターゼ B、キマーゼ、及びトリプターゼの放出がなされ、この結果、細気管支狭窄を引き起こす。

【0003】

トリプターゼは、マスト細胞分泌顆粒に保持され、ヒトマスト細胞の主要なプロテアーゼである。トリプターゼは、血管拡張及び気管支拡張ニューロペプチドの分解（非特許文献 1、2 及び 3）、及びヒスタミンに対する気管支応答の調節（非特許文献 4）を含む、種々の生物学的プロセスに関与している。

10

【0004】

結果的に、トリプターゼ阻害剤は、抗炎症剤として（非特許文献 5）、特に慢性喘息の処置（非特許文献 6）有用でありえ、そしてまた、アレルギー性鼻炎（非特許文献 7）、炎症性腸疾患（非特許文献 8）、乾癬（非特許文献 9）、結膜炎（非特許文献 10）、アトピー性皮膚炎（非特許文献 11）、関節リウマチ（非特許文献 12）、骨関節炎（非特許文献 13）、痛風性関節炎、リウマチ性脊椎炎、及び関節軟骨破壊疾患を処置又は防止する際に有用でありうる。

【0005】

これに加えて、トリプターゼは、線維芽細胞の強力な分裂促進因子であることが示され、喘息における肺線維症及び間質性肺疾患に関与していることが示唆されている（非特許文献 14）。

20

【0006】

それゆえ、トリプターゼ阻害剤は、線維性状態、例えば、線維症、硬皮症、肺線維症、肝硬変、心筋線維症、神経線維腫及び肥厚性瘢痕を処置又は予防する際に有用でありうる（非特許文献 15）。

【0007】

これに加えて、トリプターゼ阻害剤は、心筋梗塞、脳卒中、狭心症及びアテローム硬化性プラーク破綻の他の帰結（非特許文献 16）を処置し、又は予防する際に有用でありうる（非特許文献 17）。

【0008】

トリプターゼはまた、続いてコラゲナーゼを活性化するプロストロメリシンを活性化させることが見出されており、それによってそれぞれ、軟骨及び歯周結合組織の破壊が開始される。

30

【0009】

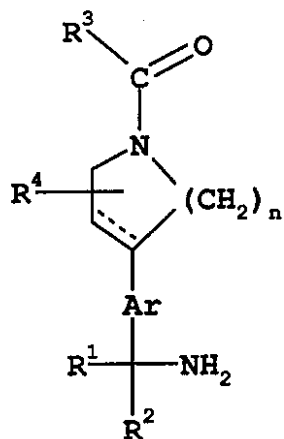
それゆえ、トリプターゼ阻害剤は、関節炎、歯周病、糖尿病性網膜症、及び腫瘍増殖を処置又は予防する際に有用でありうる（非特許文献 18）。また、トリプターゼ阻害剤は、アナフィラキシー（非特許文献 19）、多発性硬化症（非特許文献 20）、消化性潰瘍及び合胞体ウイルス感染症（syncytial viral infections）を処置又は予防する際に有用でありうる。

【0010】

式（A）

40

【化 1】



(A)

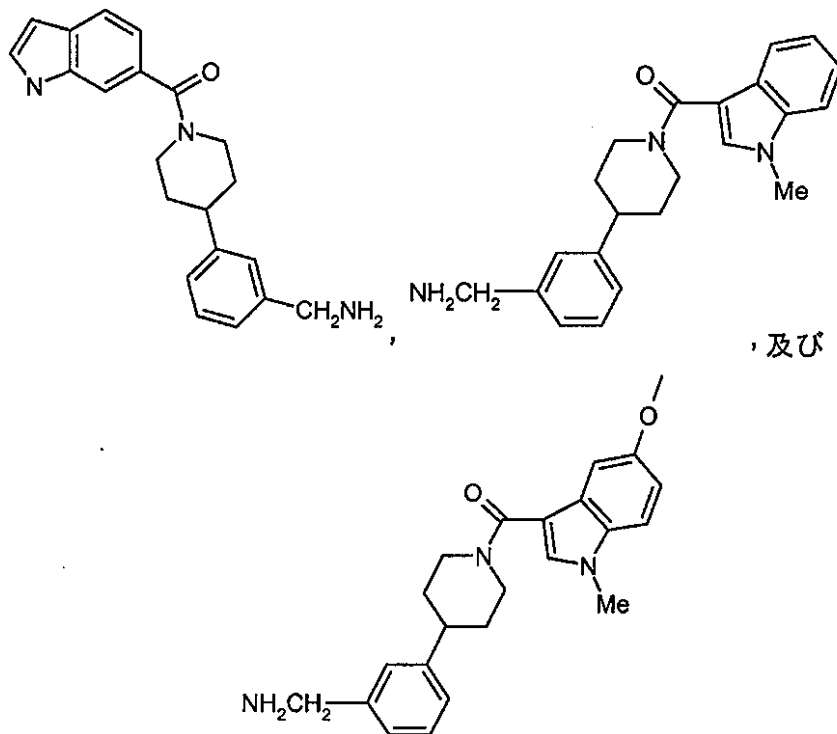
10

の化合物によるものとして表されている置換アリールメチルアミン、その製造、こうした化合物を含んでいる医薬組成物、及びトリプターゼを阻害することによって調節することができる疾患状態の処置におけるその医薬使用は、特許文献 1 中に報告されている。特許文献 1 中には、次の式の化合物が具体的に開示されている。

【0011】

【化 2】

20



30

【0012】

しかしながら、特許文献 1 には、そのフェニルモイエティ上のアミノメチル基に対してパラ位が更にフルオロ基で置換されている前記の〔(アミノメチルフェニル)ーピペリジンー1ーイル〕ー〔インドリル〕ーメタノンの種類については全く開示されていない。更に、特許文献 1 は、カルボニルに結合している芳香族炭素以外では、そのインドールモイエティ中の芳香族炭素が置換されている、たった 1 個の〔(アミノメチルフェニル)ーピペリジンー1ーイル〕ー〔インドリル〕ーメタノン化合物だけを開示しており；その場合、より具体的には、インドールの 5 の位置がメトキシによって置換されている化合物のみである。

50

【0013】

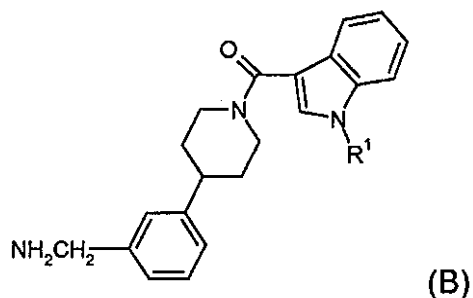
非特許文献21には、トリプターゼ阻害剤として3つのタイプの〔(アミノメチルフェニル)ーピペリジンー1ーイル〕ー〔1Hーインドールー3ーイル〕ーメタンオンが開示されている。

【0014】

1つのタイプの阻害剤は、カルボニルに結合している芳香族炭素以外では、そのインドールモイエティ中の芳香族炭素のどれも置換されておらず、一方、インドールの窒素は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、イソブチル、ブチル、ヘキシル、2ーメトキシエチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルメチル、3ーピリジル、2ーチアゾール、アセチル、チオフェンー2ーカルボニル、ベンゼンスルホニル、又はメタンスルホニルのような R^1 によって置換されている、式B：

10

【化3】



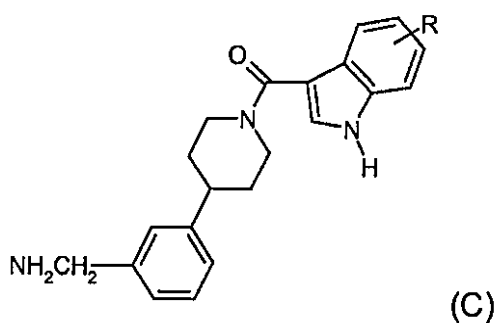
20

の化合物を対象としている。

【0015】

第二のタイプの阻害剤は、インドールの窒素は、水素によってのみ置換されており、かつカルボニルに結合している芳香族炭素以外では、そのインドールモイエティ中の1つの芳香族炭素は、4、5、6、又は7の位置でメチルのようなRによって置換されているか、又は7の位置でフルオロのようなRによって置換されている、式C：

【化4】



30

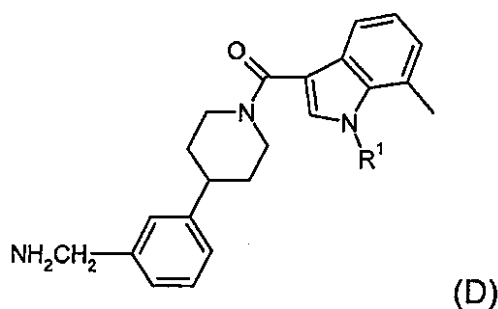
の化合物を対象としている。

【0016】

第三のタイプの阻害剤は、カルボニルに結合している芳香族炭素以外では、そのインドールモイエティ中の1つの芳香族炭素は、7の位置でメチルによって置換されており、かつインドールの窒素は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、又は2ーメトキシエチルのような R^1 によって置換されている、式D：

40

【化 5】



10

の化合物を対象としている。

【0017】

非特許文献 21 はまた、5 又は 7 の位置のインドールにおける芳香族炭素上の置換は、忍容性を示したが、4 又は 6 の位置の置換では活性が低い化合物が提供されたことが開示されている。

【0018】

特許文献 1、又は非特許文献 21 中には、(1) このフェニルモイエティ上のアミノメチル基に対してパラ位が、更にフルオロ基で置換されているか；(2) インドールの窒素が 2-メトキシエチルによって置換されているか；又は(3) カルボニルに結合している芳香族炭素以外では、そのインドールモイエティ中の 2 つ又はそれより多い芳香族炭素が置換されている、具体的にトリプターゼ阻害剤として価値のある医薬特性を有しているトリプターゼ阻害剤を含むインドールについての開示は存在しない。こうした化合物は、トリプターゼ阻害剤を投与することによって改善することができる状態、例えば、血管拡張及び気管支拡張ニューロペプチドの分解に関連する、マスト細胞媒介型炎症状態、炎症、及び疾患又は障害に罹患している患者を処置するのに直ちに有用性を有し、セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ (SSAO) 代謝に対する易罹病性を減少させべきである。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献 1】 米国特許第 6 9 7 7 2 6 3 号

30

【非特許文献】

【0020】

【非特許文献 1】 Caughey, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 244, pages 133-137

【非特許文献 2】 Franconi, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 248, pages 947-951

【非特許文献 3】 Tam, et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1990, 3, pages 27-32

【非特許文献 4】 Sekizawa, et al., J. Clin. Invest., 1989, 83, pages 175-179

【非特許文献 5】 K Rice, P.A. Sprengler, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 1999, 2(5), pages 463-474

40

【非特許文献 6】 M.Q. Zhang, H. Timmerman, Mediators Inflamm., 1997, 112, pages 311-317

【非特許文献 7】 S. J. Wilson et al, Clin. Exp. Allergy, 1998, 28, pages 220-227

【非特許文献 8】 S.C. Bischoff et al, Histopathology, 1996, 28, pages 1-13

【非特許文献 9】 A. Naukkarinen et al, Arch. Dermatol. Res., 1993, 285, pages 341-346

【非特許文献 10】 A.A.Irani et al, J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 86, pages 34-40

【非特許文献 11】 A. Jarvikallio et al, Br. J. Dermatol., 1997, 136, pages 871-8

50

【非特許文献 1 2】 L.C Tetlow et al, Ann. Rheum. Dis., 1998, 54, pages 549-555
 【非特許文献 1 3】 M.G. Buckley et al, J. Pathol., 1998, 186, pages 67-74
 【非特許文献 1 4】 Ruoss et al., J. Clin. Invest., 1991, 88, pages 493-499
 【非特許文献 1 5】 J.A. Cairns and A.F. Walls, J. Clin. Invest., 1997, 99, pages 1313-1321

10

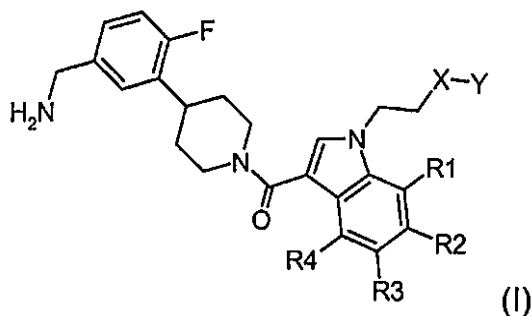
【非特許文献 21】Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2734 (2005)

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 2 1 】

この発明は、式 I :

【化 6】



20

30

【 0 0 2 2 】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 3 】

40

X は、結合、 CH_2 及び O から成る群より選択され；

Y は、 CH_3 及び CF_3 から成る群より選択され；

但し、R₁がFであり、R₂及びR₃がHであり、R₄がトリフルオロメトキシであり、かつXがOであるときは、YはCH₃であることはできないということを条件とする、式Iの化合物、又はそのプロドラッグ、製薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物を含む。

【 0 0 2 4 】

更に、この発明は、医薬的に有効な量の式 I の化合物と、製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物を対象とする。

50

【0025】

更に、この発明は、化合物を、トリプターゼ受容体阻害剤を含む組成物に導入することを含んでなる、トリプターゼ阻害剤としての式 I の化合物の使用を対象とする。これに加えて、この発明は、治療的に有効な量の請求項 1 の化合物を患者に投与することを含んでなる、トリプターゼ阻害剤での改善を必要とする生理学的な状態に罹患しているか、又は罹患する可能性のある患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。

【0026】

この発明はまた、式 I の化合物の製造、及びそこでの有用な中間体を対象とする。

【0027】

この発明の局面、特徴及び利点は、下記の詳細な説明からより一層理解されるところであるが、該説明は単なる例示によって与えられるものであり、この発明を限定するものではない。

10

【0028】

詳細な説明

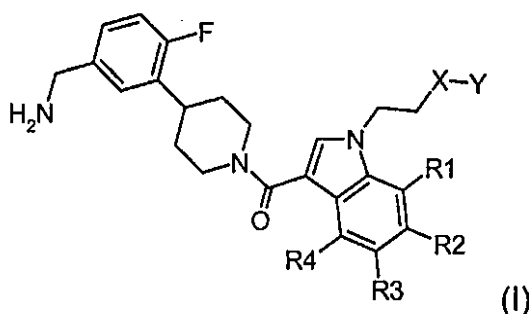
本明細書中に引用されている各特許資料及び他の参考文献の内容は、引用によって全体として本明細書中に組み込まれる。

【0029】

この発明は、式 I :

【化 7】

20



[式中、それぞれの置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、各場合ごとに、独立しており、この置換基のうちで正確に 2 個が水素であるように、水素、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシから成る群より選択され、

30

X は、結合、 CH_2 及び O から成る群より選択され；

Y は、 CH_3 及び CF_3 から成る群より選択され；

但し、 R_1 が F であり、 R_2 及び R_3 が H であり、 R_4 がトリフルオロメトキシであり、かつ X が O であるときは、 Y は CH_3 であることはできないということを条件とする]

の新規な化合物、又はそのプロドラッグ、その製薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物に関する。

【0030】

この発明の特定の実施態様には、次の化合物が含まれる：

40

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル] - [5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル] - [6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル] - [5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン；

[4-(5-アミノメチル-4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル] - [

50

5-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-クロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル)-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,7-ジクロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-クロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1-プロピル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル)-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-クロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,6-ジクロロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,7-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,6-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,5-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5,6-ジメトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩;

10

20

30

40

50

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン；

【0031】

略語リスト

上記で、及び本発明の説明中で使用されている際には、次の略語は、別途指示しない限り、次の意味を有しているものと理解されなければならない：

10

【0032】

NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
n-BuOAc	n-ブチルアセタート	
sec-BuLi	sec-ブチリチウム	
t-Bu	tert-ブチル	
t-BuOH	tert-ブタノール	
CuI	ヨウ化銅	
DCM	ジクロロメタン、CH ₂ Cl ₂ 又はメチレンクロリド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	20
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ	
ミド・HCl		
eq	当量	
Et	エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOC(O)Cl	クロロギ酸エチル	
HCl	塩酸	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	30
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LC/MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
MS	質量分析	
N ₂	窒素	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	40
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NMR	核磁気共鳴	
PdCl ₂ dppf	二塩化1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパ	
ラジウム(II)		
Pt/C	白金・炭素	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
¹ H	プロトン	
LC	液体クロマトグラフィー	50

Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
Raney Ni	ラネーニッケル
rt	室温
SiO ₂	シリカ
TFAA	無水トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TL C	薄層クロマトグラフィー
TEA	トリエチルアミン
TMS-acetylene	TMS-アセチレン (トリメチルシリル-アセチレン)

【0033】

10

定義

上記で、及び本明細書説明及び添付の請求項中で使用されている際には、次の用語は、別途指示しない限り、次の意味を有しているものと理解されなければならない：

【0034】

本明細書中で使用されている際は、用語“この発明の化合物 (compound of the present invention)”及び同等の表現は、上記に述べられているごとく、この表現は、プロドラッグ、製薬学的に許容される塩及び溶媒和物、例えば、水和物を含む、式Iの化合物を包含する意図である。同様に、中間体への言及は、それ自体が請求項に記載されていようといまいと、状況がそれを許す場合には、塩、及び溶媒和物を包含する意図である。明確化のために、状況がそれを許す場合、具体的な例を明細書中に記載することがあるが、こ

20

【0035】

本明細書中で使用されている際は、用語“処置 (treatment)”又は“処置すること (treating)”は、予防的治療並びに確立された状態の処置を包含する。

【0036】

“患者 (patient)”とは、ヒト又は他の哺乳類を意味する。

【0037】

“有効な量 (effective amount)”は、所望の治療効果をもたらすのに有効な化合物の量を表示することを意図している。

30

【0038】

“プロドラッグ (prodrug)”とは、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴うことなしに、そしてインビボでこの発明の化合物に対する代謝手段 (例えば、加水分解) によって変換可能である患者への投与に適している化合物を意味する。プロドラッグについての十分なディスカッションは、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, 及び Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中に提供されており、この双方とも引用によって本明細書中に組み込まれる。

【0039】

40

“製薬学的に許容される塩 (pharmaceutically acceptable salt)”とは、望ましくない毒性又は副作用を生じさせることがない酸とこの活性成分の任意の塩を意味する。こうした酸は、薬学専門家によく知られている。適切な塩の非限定的な例としては以下のものがある：塩化物；臭化物；ヨウ化物；アスパラギン酸塩、特に酸性アスパラギン酸塩 (acid aspartate)；安息香酸塩、特に酸性安息香酸塩；クエン酸塩、特に酸性クエン酸塩；酒石酸塩；リン酸塩、特に酸性リン酸塩；フマル酸塩、特に酸性フマル酸塩；グリセロリン酸塩；グルコースリン酸塩；乳酸塩；マレイン酸塩、特に酸性マレイン酸塩；オロト酸塩；シュウ酸塩、特に酸性シュウ酸塩；硫酸塩、特に酸性硫酸塩；トリクロロ酢酸塩；トリフルオロ酢酸塩；ベシル酸塩；トシル酸塩及びメタンスルホン酸塩。FDAによって承認されている薬理学的に許容される塩のリストは、Philip L. Gould, “Salt Sele

50

ction for Basic Drugs ” 33 Int'l J. Pharm. 201, 202, 214-216 (1986) 中に、更なるインフォメーションは、Stephen M. Berge et al., “ Pharmaceutical Salts ”, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 66, No. 1, January 1977, pages 1-19中に述べられており、そしてこうした塩を製造する方法は、Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), IUPAC Wiley-VCH , 2002から当技術分野で知られており、これらの文献は引用によって本明細書中に組み込まれる。

【0040】

具体的な又は好ましい実施態様

これに加えて、この発明は、治療的に有効な量の式 I の化合物を患者に投与することによって改善することができる生理学的状態 (physiological conditions) に罹患している患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。この発明の化合物で処置することができる生理学的状態の具体的な実施態様としては、下記のものが含まれるが、これらのものに限定されないことは当然のことである：炎症性疾患、例えば、関節の炎症、関節炎、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、風疹性関節炎、乾癬性関節炎、及び他の慢性炎症性関節疾患、並びに喘息及び他の炎症性呼吸状態。この発明によって処置することができる生理学的状態の他の実施態様には、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、COPD増悪、関節軟骨破壊、眼結膜炎、春季結膜炎、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、間質性肺疾患、線維症、強皮症、肺線維症、肝硬変、心筋線維症、神経線維腫、肥厚性癬痕、種々の皮膚病変 (various dermatological conditions) (例えば、アトピー性皮膚炎及び乾癬)、心筋梗塞、脳卒中 (stroke)、狭心症及びアテローム硬化性プラーク破綻の他の帰結、並びに歯周病、糖尿病性網膜症、腫瘍増殖、アナフィラキシー、多発性硬化症、消化性潰瘍及び合胞体ウイルス感染症などの生理学的状態が含まれる。

【0041】

特定の実施態様では、この発明は、生理学的に有効な量の化合物を患者に投与することを含んでなる、喘息及び他の炎症性呼吸状態に罹患している患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。

【0042】

別の特定の実施態様では、この発明は、生理学的に有効な量の化合物を患者に投与することを含んでなる、COPDに罹患している患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。

【0043】

別の特定の実施態様では、この発明は、生理学的に有効な量の化合物を患者に投与することを含んでなる、COPD増悪に罹患している患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。

【0044】

別の特定の実施態様では、この発明は、生理学的に有効な量の化合物を患者に投与することを含んでなる、アレルギー性鼻炎に罹患している患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。

【0045】

別の特定の実施態様では、この発明は、生理学的に有効な量の化合物を患者に投与することを含んでなる、関節の炎症に罹患している患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。

【0046】

別の特定の実施態様では、この発明は、生理学的に有効な量の化合物を患者に投与することを含んでなる、炎症性腸疾患に罹患している患者を処置するための式 I の化合物の使用を対象とする。

【0047】

これに加えて、この発明は、式 I の化合物、 β アドレナリン作動薬、抗コリン作動薬、抗炎症性コルチコステロイド及び抗炎症剤から成る群より選択される第二の化合物と、そ

の製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物にまで及ぶ。こうした組成物では、式 I の化合物及び第二の化合物は、治療的に有効な活性、すなわち、相加効果又は相乗効果を提供するような量で存在する。こうした医薬組成物で処置することができる具体的な炎症性疾患又は障害には、喘息が含まれるがこれには限定されない。

【0048】

更に、この発明は、式 I の化合物、並びに β アドレナリン作動薬、抗コリン作動薬、抗炎症性コルチコステロイド及び抗炎症薬から成る群より選択される第二の化合物を患者に投与することを含んでなる、炎症性障害に罹患している患者を処置する方法を対象とする。こうした方法では、式 I の化合物及び第二の化合物は、治療的に有効な活性、すなわち、相加効果又は相乗効果を提供するような量で存在する。この発明のこうした方法では、第二の化合物の前にこの発明の化合物を患者に投与することもできるし、第二の化合物は、この発明の化合物の前に患者に投与することもできるし、それともこの発明の化合物と第二の化合物を同時に投与することもできる。当該方法による適用を有するアドレナリン作動薬、抗コリン作動薬、抗炎症性コルチコステロイド、及び抗炎症剤の具体的な例は下記に述べられている。

【0049】

医薬組成物

上記に説明されているように、この発明の化合物は有用な薬理学的活性を示し、従って医薬組成物中に組み込まれ、そしてある種の医学的障害に罹患している患者の処置に使用され得る。すなわち、この発明は、更なる局面によって、本発明の化合物と、その製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物を提供する。本明細書中で使用される際には、用語“製薬学的に許容される (pharmaceutically acceptable)”とは、好ましくは政府、特に連邦政府又は州政府の規制当局により承認されているか、あるいは動物、より具体的にはヒトにおける使用のための米国薬局方又は別の一般的に認められている薬局方に記載されていることを意味する。適切な薬学的担体は、E.W.Martinによる“レミントンの薬学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)”に記載されている。

【0050】

この発明による医薬組成物は、1つ又は複数の製薬学的に許容される補助剤又は賦形剤を使用して慣用的な方法に従って製造することができる。とりわけ、補助剤は、希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑剤、滑沢剤、界面活性剤、滅菌水性媒体及び種々の非毒性の有機溶媒を含んでなる。組成物は、錠剤、カプセル剤、ビル、徐放性製剤、顆粒、散剤、水溶液又は水性懸濁液、注入用溶液、エリキシル剤、又はシロップ剤の形態で存在することができ、そして、製薬学的に許容される製剤を得るために、甘味料、矯味矯臭剤、着色剤又は安定化剤からなる群から選択される1つ又は複数の薬剤を含むことができる。ビヒクルの選択及びビヒクル中の活性物質の量は通例、活性化合物の溶解度及び化学的特性、投与の具体的な方式及び薬務において遵守されるべき規定によって決まる。例えば、乳糖、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、非変性デンプン、ケイ化微結晶セルロース (silicified crystalline cellulose)、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、デキストレート (dextrares)、フルクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物、無水リン酸二カルシウム、硫酸カルシウムなどの賦形剤は、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルファ化デンプン、デンプン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリカルボフィル (polycarbophils)、ゼラチン及びアラビアゴムなどの結合剤、及びクロスカルメロースナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスボビドン、デンプン、微結晶セルロース、アルギン酸、及びある種のケイ酸塩複合体などの崩壊剤と共に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、水素添加植物油、鉱油、ポリエチレングリコール、脂肪酸のグリセリルエステル、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤及び二酸化ケイ素、タルク、デンプンなどの滑剤と組み合わせて、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリキサマ

ー (poloxamer)、ポリオキシエチレンエーテル、ドキュセートナトリウム (sodium docu-
sate)、ポリエトキシ化ヒマシ油及び塩化ベンザルコニウムなどのある種の適切な湿潤剤
と共に、錠剤を製造するために使用することができる。カプセルを製造するためには、乳
糖、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、非変性デンプン (unmodified starch)、
ケイ化微結晶セルロースなどの増量剤を、単独又は2つ若しくはそれより多い増量剤の混
合物として、上記に記載した結合剤を含むか、含まずに、上記に列挙した適切な湿潤剤、
崩壊剤、滑剤、滑沢剤などと共に使用することが有利である。水性懸濁液を使用するとき
には、それらは懸濁を容易にする乳化剤又は薬剤を含有することができる。スクロース、
エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール及びクロロ
ホルム又はこれらの混合物などの希釈剤もまた使用することができる。こうした製薬学的
に許容される担体はまた、例えば、ピーナツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの石油、動物
、植物又は合成起源のものを含む、滅菌水及び滅菌油であることができる。医薬組成物を
静脈内投与するときは、水が好ましい担体である。生理食塩水及び水性デキストロース及
びグリセロール溶液はまた、特に注入用溶液のための液体担体として使用することができ
る。適切な医薬賦形剤には、マンニトール、ヒト血清アルブミン (HSA)、デンプン、
グルコース、乳糖、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、
炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール
モノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、
グリコール、水、エタノールなどが含まれる。こうした組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、
ピル、カプセル、散剤、徐放性製剤などの形態をとることができる。

10

20

【0051】

この発明の医薬組成物は、患者に適切な投与形態を提供するように、治療的に有効な量
の活性化化合物を適切な量の担体と一緒に含有することは当然のことである。静脈内注入が
極めて有効な投与形態であるが、以下に議論される注入、あるいは経口、経鼻又は非経口
投与などの他の方式も使用することができる。

【0052】

処置方法

式 I の化合物は、文献に記載され、そして下記に記載されている試験によれば、トリプ
ターゼ阻害活性を有し、この試験結果はヒト及び他の哺乳動物における薬理学的活性と相
関していると考えられる。従って、更なる実施態様において、この発明は、トリプターゼ
阻害剤の投与によって改善され得る状態に罹患しているか、あるいは罹患する可能性のあ
る患者を処置するための式 I 又は式 I を含有する組成物の使用を対象とする。例えば、式
I の化合物は、炎症性疾患、例えば、関節炎、関節リウマチ及びリウマチ性脊椎炎、痛風
性関節炎、外傷性関節炎、風疹性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節炎又は他の慢性炎症性関
節疾患、あるいは関節軟骨破壊疾患を含む関節の炎症、眼結膜炎、春季結膜炎、炎症性腸
疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、間質性肺疾患、線維症、強皮症、肺線維症、肝硬変、心
筋線維症、神経線維腫、肥厚性瘢痕、種々の皮膚病変 (例えば、アトピー性皮膚炎及び乾
癬)、心筋梗塞、脳卒中、狭心症又はアテローム硬化性プラーク破綻の他の帰結、並びに
歯周病、糖尿病性網膜症、腫瘍増殖、アナフィラキシー、多発性硬化症、消化性潰瘍及び
合胞体ウイルス感染症を処置するのに有用である。

30

40

【0053】

本発明の更なる特性によれば、有効な量の本発明の化合物又は本発明の化合物を含む組
成物を患者に投与することを含んでなる、トリプターゼ阻害剤の投与によって改善され得
る状態、例えば、前記に記載された状態に罹患しているか、あるいは罹患する可能性のあ
るヒト患者又は動物罹患体の処置方法を提供する。

【0054】

組み合わせ療法

上記で説明したごとく、別の医薬的に活性な薬剤を、処置される疾患に応じて式 I の化
合物と組み合わせ使用することができる。例えば、喘息の処置では、アルブテロール、
テルブタリン、フォルモテロール、フェノテロール又はブレナリンなどの β アドレナリン

50

作動薬を含むことができ、同様に、臭化イプラトロピウムなどの抗コリン作動薬；ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルニソリド又はデキサメタゾンなどの抗炎症性コルチコステロイド、及びクロモグリク酸ナトリウム及びネドクロミルナトリウムなどの抗炎症剤を含むことができる。従って、この発明は、式 I の化合物、及び β アドレナリン作動薬、抗コリン作動薬、抗炎症性コルチコステロイド、及び抗炎症剤から成る群より選択される第二の化合物、及びその製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物にまで及ぶ。この医薬組成物中で適用を有する具体的な製薬学的担体は、本明細書中に記載されている。

【0055】

更に、この発明は、喘息に罹患している患者を処置する方法であって、この発明の化合物と、 β アドレナリン作動薬、抗コリン作動薬、抗炎症性コルチコステロイド、及び抗炎症剤から成る群より選択される第二の化合物を患者に投与することを含んでなる、上記方法にまで及ぶ。こうした組み合わせ方法では、この発明の化合物は、第二の化合物の投与前に投与してもよいし、この発明の化合物は、第二の化合物の投与後に投与してもよいし、あるいはこの発明の化合物と第二の化合物を同時に投与してもよい。

【0056】

送達方式

本発明に従って、式 I の化合物、又は本化合物を含んでなる医薬組成物は、非経口的、経粘膜的（例えば、経口、経鼻、肺内若しくは直腸内）、又は経皮的に患者に導入することができる。

【0057】

経口送達

引用によって本明細書中に組み入れられる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed.1990 (Mack Publishing Co. Easton PA 18042) 中の 8 9 章に一般的に記載されている、経口固体投薬形態は、本明細書中で使用するために意図されている。固体投薬形態には、錠剤、カプセル、ピル、トローチ剤若しくはロゼンジ (lozenge)、カシェ剤又はペレット剤が含まれる。また、リポソーム又はプロテノイド封入に使用によって、この発明の組成物を製剤化してもよい（例えば、米国特許第 4, 9 2 5, 6 7 3 号に報告されているプロテノイドマイクロスフェア (proteinoid microspheres) として）。リポソーム封入を使用してもよく、そしてリポソームは種々のポリマーで誘導体化してもよい（例えば、米国特許第 5, 0 1 3, 5 5 6 号）。治療用の可能な固体投薬形態の説明は、引用によって本明細書中に組み入れられる、Marshall, K. In: Modern Pharmaceutics Edited by G.S. Banker and C.T. Rhodes Chapter 10, 1979に記載されている。一般的には、この製剤はこの発明の化合物と、胃環境に対する保護及び生物学的に活性な物質（すなわち、この発明の化合物）の腸内放出を許容する不活性成分を含むであろう。

【0058】

この発明の化合物の経口投薬形態もまた、特に意図される。こうした化合物は経口送達により有効であるように化学修飾することができる。一般的には、意図される化学的修飾は、前記モイエティが、(a) タンパク質分解の抑制；及び (b) 胃又は腸から血流への取りこみを許容する少なくとも 1 つのモイエティの化合物分子自体との結合である。また、この発明の化合物の全体的な安定度が増加すること、及び体内循環時間が増加することが所望される。こうしたモイエティの例には、ポリエチレングリコール、エチレングリコールとプロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びポリプロリンが含まれる。Abuchowski and Davis, 1981, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" In: Enzymes as Drugs, Hoenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, NY, pp. 367-383; Newmark, et al., 1982, J. Appl. Biochem. 4:185-189. 使用され得る他のポリマーは、ポリ-1, 3-ジオキソラン及びポリ-1, 3, 6-チオキソカンである。上記に示したごとく、医薬用途に好ましいのは、ポリエチレングリコールモイエティである。

【0059】

この発明の化合物の場合には、放出部位は、胃、小腸（十二指腸、空腸若しくは回腸）であってもよいし、それとも大腸であってもよい。胃内では溶解しないが該物質を十二指腸又は腸内のどこかで放出する製剤は、当業者であれば入手可能である。好ましくは、この放出は、この発明の化合物を保護することによるか、あるいは胃環境を過ぎて（例えば、腸内のように）この化合物を放出することのいずれかによって、胃環境の悪影響を回避するであろう。

【0060】

完全な胃抵抗性を確実にするためには、少なくとも pH 5 まで不浸透性であるコーティングが不可欠である。腸溶性コーティングとして使用される、より一般的な不活性成分の例には、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、HPMCP 50、HPMCP 55、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、オイドラギット L 30 D（Eudragit L30D）、アクアテリック（Aquateric）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、オイドラギット L、オイドラギット S 及びシェラックがある。これらのコーティングは混合フィルムとして使用してもよい。

【0061】

コーティング又はコーティング混合物はまた、胃に対する保護を意図しない錠剤に使用することができる。これには、糖衣又は錠剤の嚥下を容易にするコーティングが包含される。カプセルは、乾燥した治療薬（すなわち、散剤）の送達のためのハードシェル（例えば、ゼラチン）から成るものであってもよく；液体形態の場合には、ソフトゼラチンシェルが使用されてもよい。カシェ剤のシェル物質は、濃厚なデンプン又は他の可食性紙であってもよいであろう。ピル、ロゼンジ、成型錠剤又は粉薬錠剤（tablet triturates）では、湿潤塊化技術（moist massing techniques）を使用してもよい。

【0062】

この治療薬は、約 1 mm の粒径の顆粒又はペレットの形態の微細な多粒子としての製剤中に含有され得る。カプセル投与の場合の物質の製剤はまた、粉末、軽度に圧縮されたプラグとして、又は更に錠剤としても存在し得る。治療薬は圧縮によって調製され得る。

【0063】

着色剤及び矯味矯臭剤はすべて、含まれていてもよい。例えば、この発明の化合物を製剤化し（例えば、リポソーム又はマイクロスフェア（microsphere）封入により）、次いで更に食品（例えば、着色剤及び矯味矯臭剤を含有する冷却した飲料）内に含有させてもよい。

【0064】

この治療薬の量を不活性物質で希釈させるか、又は増加させてもよい。これらの希釈剤には、炭水化物、特にマンニトール、 α -乳糖、無水乳糖、セルロース、スクロース、修飾デキストラン及びデンプンが含まれる。また、ある種の無機塩も増量剤として使用されてもよく、これらには、三リン酸カルシウム（calcium triphosphate）、炭酸マグネシウム及び塩化ナトリウムなどが含まれる。いくつかの商業的に入手可能な希釈剤としては、Fast-Flo、Emdex、STA-Rx1500、エンコンプレス（Emcompress）及びアビセル（Avicell）がある。

【0065】

治療薬を固体投薬形態に製剤する際には、崩壊剤を含有することができる。崩壊剤として使用される物質には、デンプンをベースにした市販の崩壊剤であるエキスプロタブ（Explotab）が含まれるが、デンプンに限定されない。デンプングリコール酸ナトリウム、アンバーライト（Amberlite）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロペクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジ果皮、酸型カルボキシメチルセルロース（acid carboxymethylcellulose）、天然の海綿及びベントナイトは全て使用することができる。崩壊剤の別の形態は、不溶性陽イオン交換樹脂である。粉末ガム類は崩壊剤として、及び結合剤として使用することができ、こうしたものには、寒天、カラヤ（Kara ya）又はトラガカントなどの粉末ガムが含まれる。アルギン酸及びそのナトリウム塩も

また、崩壊剤として有用である。

【0066】

結合剤は、治療薬と一緒に保持して硬質錠剤を形成させるのに用いることができ、そしてアラビアゴム、トラガカント、デンプン及びゼラチンなどの天然の産物由来の物質を含むことができる。他のものには、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）及びカルボキシメチルセルロース（CMC）が含まれる。ポリビニルピロリドン（PVP）及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の双方とも、治療薬を顆粒化するのにアルコール溶液中で使用され得る。

【0067】

抗摩擦剤を治療薬の製剤中に含有させて、製剤プロセスの間の付着を防止することができる。滑沢剤は、治療薬とダイ壁（die wall）との間の層として使用することができる。これらには、下記のものが含まれるがこれらに限定されない；ステアリン酸（そのマグネシウム塩及びカルシウム塩を含む）、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、流動パラフィン、植物油及びワックス。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、種々の分子量のポリエチレングリコール、カルボワックス4000及び6000（Carbowax 4000 and 6000）などの可溶性滑沢剤も使用してもよい。

【0068】

製剤化の過程で、薬物の流動特性を改善し、圧縮の過程で、再配列を補助し得る滑剤（glidants）を加えてもよい。滑剤には、デンプン、タルク、焼成シリカ及び水和シリコアルミネート（hydrated silicoaluminate）が含まれ得る。

【0069】

水性環境中への治療薬の溶解を補助するために、界面活性剤を湿潤剤として添加してもよい。界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム及び硫酸ジオクチルナトリウムなどの陰イオン性清浄剤が含まれうる。陽イオン性清浄剤を使用してもよく、これには塩化ベンザルコニウム又は塩化ベンゼトニウム（benzethonium chloride）が含まれうる。界面活性剤として製剤中に含有させうる、可能な非イオン性洗浄剤のリストには、ラウロマクロゴール400、ポリオキシ40ステアレート、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油10、50及び60、グリセロールモノステアレート、ポリソルベート40、60、65及び80、スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース並びにカルボキシメチルセルロースが挙げられうる。こうした界面活性剤は、この発明の化合物の製剤中に単独あるいは種々の比率の混合物として存在し得る。

【0070】

この発明の化合物の取りこみを増強する可能性のある添加剤には、例えば、脂肪酸のオレイン酸、リノール酸及びリノレン酸がある。徐放性経口製剤が望ましい可能性がある。拡散又は浸出のいずれかのメカニズムによって放出を可能にする不活性マトリクス（例えば、ガム）中に薬物を組み込むことができるであろう。徐々に変性するマトリクスもまた製剤中に組み込ませてもよい。いくつかの腸溶性コーティングはまた、遅延放出効果を有する。

【0071】

この治療剤の徐放のもう1つの形態は、Oros治療システム（Alza Corp.）に基づく方法によるものであり、すなわち、浸透作用により単一の小さな開口から水が浸入し、薬物を押し出すのを可能にする半透膜中に該薬物を封入する。

【0072】

他のコーティングを製剤化に使用してもよい。これらには、コーティングパンに適用し得る種々の糖が含まれる。治療剤はまた、フィルムコート錠剤中に施されてもよく、そしてこの場合に使用される物質は、2つの群に分類される。第一群は、非腸溶性物質であり、これには、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、プロビドン（providone）及びポリエチレングリコールが含まれる。第二群は、通例、フタル酸のエステルである腸溶

性物質から成る。

【0073】

物質の混合物が、最適なフィルムコーティングを提供するのに使用されうる。フィルムコーティングは、パンコーター内又は流動床内で、あるいは圧縮コーティングによって行なわれうる。

【0074】

肺送達

単独又は医薬組成物中の、この発明の化合物の肺送達もまた本明細書中で意図されている。化合物は吸入の間、哺乳動物の肺に送達され、そして肺上皮内層を通過して血流に入る。これについての他の報告には、Adjei et al., 1990, Pharmaceutical Research, 7:5 65-569; Adjei et al., 1990, International Journal of Pharmaceutics, 63:135-144 (酢酸ロイプロリド); Braquet et al., 1989, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 13(suppl. 5):143-146 (エンドセリン-1); Hubbard et al., 1989, Annals of Internal Medicine, Vol. III, pp. 206-212 (a1-アンチトリプシン); Smith et al., 1989, J.Clin. Invest. 84:1145-1146 (a-1-プロテイナーゼ); Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (組換えヒト成長ホルモン); Debs et al., 1988, J. Immunol. 140:3482-3488 (インターフェロン- γ 及び腫瘍壊死因子 α) 及びPlatz et al., 米国特許第5, 284, 656号(顆粒球コロニー刺激因子)が含まれる。全身作用での薬物の肺送達のための方法及び組成物は、Wong et al.に1995年9月19日に発行された米国特許第5, 451, 569号に記載されている。

【0075】

治療剤の肺送達のために設計された広範囲の機械的デバイスが、この発明の実施の際の使用のために意図され、このデバイスには、ネブライザー、定量吸入器、及び粉末吸入器があるが、これらに限定されず、これらの全てについて当技術分野の当業者は精通している。

【0076】

この発明の実施に適した商業的に入手可能なデバイスのいくつかの具体的な例には、ほんの一部の名前をあげると、Mallinckrodt, Inc. (St. Louis, Missouri) 製のUltraventネブライザー; Marquest Medical Products (Englewood, Colorado) 製のAcorn II ネブライザー; Glaxo Inc. (Research Triangle Park, North Carolina) 製のVentolin定量吸入器; 及びFisons Corp. (Bedford, Massachusetts) 製のSpinhaler粉末吸入器がある。

【0077】

こうしたデバイスはすべて、この発明の化合物を投与するのに適した製剤を使用することが必要である。通例、各製剤は、使用されるデバイスのタイプに特有であり、そして治療に有用な通常の希釈剤、補助剤及び／又は担体のほかに、適切な噴射物質の使用が必要でありうる。また、リポソーム、マイクロカプセル若しくはマイクロスフェア、封入複合体、又は他のタイプの担体の使用も意図される。この発明の化学修飾された化合物もまた、化学修飾のタイプ又は使用デバイスのタイプに応じて、種々の製剤に製造されうる。

【0078】

ジェット型又は超音波型のいずれかのネブライザーを用いて使用するのに適した製剤は、通例、溶液1 mL当たり約0.1~25 mgの化合物の濃度で水中に溶解されたこの発明の化合物を含有する。この製剤はまた、緩衝剤及び単糖(simple sugar)を含有してもよい(例えば、浸透圧の安定化及び調節のため)。ネブライザー製剤はまた、エアロゾルを形成する際の溶液の噴霧により引き起こされる化合物の表面誘起凝集を減少又は防止するために界面活性剤を含有してもよい。

【0079】

定量吸入器デバイスで使用する製剤は通例、界面活性剤を用いて噴射剤中に懸濁した本発明の化合物を含む微細な分割粉末を含んでなる。この噴射剤は、クロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、又はヒドロカーボン(ト

リクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール、及び1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、又はその組合せを含む)などのこの目的のために使用される任意の慣用的な物質でありうる。適切な界面活性剤には、ソルビタントリオレート及び大豆レシチンが含まれる。オレイン酸もまた界面活性剤として有用でありうる。

【0080】

粉末吸入器デバイスから投与するための製剤は、この発明の化合物を含有する微細な分割乾燥粉末を含有し、そしてまた、乳糖、ソルビトール、スクロース又はマンニトールのような充填剤を、デバイスからの粉末の分散を容易にするような量(例えば、製剤の50~90重量%)で含有しうる。この発明の化合物は、肺の末端にまで最も効果的に送達するように、平均粒径10 μ m(すなわち、ミクロン)未満、最も好ましくは0.5~5 μ mを有する粒子形態に調製することが最も好都合である。

10

【0081】

経鼻送達

この発明の化合物の経鼻送達もまた意図される。経鼻送達では、薬物を肺中に沈着させる必要性がなく、鼻への治療薬物投与後に直接血流に化合物が移動することが可能である。経鼻送達のための製剤としては、デキストラン又はシクロデキストランを含有するものが含まれる。

【0082】

経皮送達

薬物を経皮投与(例えば、経皮パッチを介して)する種々の多数の方法は、当技術分野において知られており、この発明において適用される。経皮パッチは、例えば、以下の複数の、米国特許第5,407,713号、第5,352,456号、第5,332,213号、第5,336,168号、第5,290,561号、第5,254,346号、第5,164,189号、第5,163,899号、第5,088,977号、第5,087,240号、第5,008,110号、及び第4,921,475号に記載され、これらの開示の各々は、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれる。

20

【0083】

経皮投与経路は、経皮浸透増強剤(例えば、以下の複数の、米国特許第5,164,189号、第5,008,110号、及び第4,879,119号に記載されている増強剤など)の使用によって増強することができることが容易に理解され、これらの開示の各々は、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれる。

30

【0084】

局所投与

局所投与用には、この発明の化合物を含有するゲル(水又はアルコールベース)、クリーム又は軟膏が使用されてもよい。本発明の化合物はまた、パッチ適用のためのゲル又はマトリクス基剤中に組み込まれてもよく、これにより経皮バリアを通して化合物の制御放出が可能になる。

【0085】

直腸投与

直腸投与用の固体組成物には、公知の方法に従って製剤化され、そしてこの発明の化合物を含有する坐剤が含まれる。

40

【0086】

投与量

本発明の組成物中の活性成分の割合は変更することができ、適切な投与量が得られるような比率を構成することが必要である。いくつかの単位投薬形態は、ほとんど同時に投与してもよいことは自明なことである。使用される投与量は、医師により決定され、そして所望の治療効果、投与経路及び処置期間、並びに患者の状態に左右される。成人では、投与量は一般的に、吸入では約0.001~約50、好ましくは約0.001~約5mg/kg体重/日であり、経口投与では、約0.01~約100、好ましくは0.1~70、

50

更に特に0.5～10 mg/kg体重/日であり、そして静脈内投与では、約0.001～約10、好ましくは0.01～1 mg/kg体重/日である。いずれの場合にも、投与量は年齢、体重、一般的健康状態などの処置される対象に固有のファクター、及び医薬品の有効性に影響しうる他の特性によって決まる。

【0087】

更に、本発明による化合物は、所望の治療効果を得るために必要な頻度で投与されうる。患者の中には、より高用量又は低用量に急速に応答し、そしてずっと低用量の維持量で十分であることもある。他の患者では、各特定の患者の生理学的要求によって、1日に1～4回の投与の割合で長期間の治療を行なうことが必要でありうる。通例、活性物質は1日に1～4回、経口的に投与されうる。もちろん、患者の中には、1日当たり多くて1又は2回の投与で処方される必要がある場合もあるであろう。

10

【0088】

この発明の化合物の投与が有効な治療レジメンである患者は、好ましくはヒトであるが、任意の動物であってもよいことは当然のことである。従って、当技術分野の当業者によって容易に理解されうるように、この発明の方法及び医薬組成物は、任意の動物、特に哺乳動物への投与に特に適しているが、これらの動物は、下記の、すなわち、獣医用途のための動物を含みそれらに限定されない：ネコ科又はイヌ科の動物の罹患体などの家庭内の動物 (domestic animals)；限定されないが、ウシ科、ウマ科、ヤギ、ヒツジ及びブタの罹患体のような家畜 (farm animals)；野生動物 (野生の状態であろうと、それとも動物園内の状態であろうと)；例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコなどのような実験動物；ニワトリ、シチメンチョウ、鳴禽類などのようなトリ種。

20

【0089】

製造の詳細

式Iの化合物は、公知の方法を適用又は適合させることによって製造することができ、公知の方法とは、これまでに使用されているか、又は文献に記載される方法、例えば、R.C.Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989によって記載されている方法、あるいは本明細書中の記載と同様の方法を意味する。

【0090】

下記に記載される反応では、反応におけるそれらの望まれていない関与を回避するために、反応性官能基 (例えば、アミノ基) を保護する必要がある。慣用的な保護基は、標準的手法に従って使用し得る；例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry” John Wiley and Sons, 1991参照。

30

【0091】

特に、式Iの化合物はスキームI～IIIによって示されるように製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【0092】

実施例

この発明は、本発明の例示的なものとして提供されている次の非限定的な実施例への言及によってより理解することができる。次の実施例は、本発明の特定の実施態様をより十分に説明するために提示されている。しかしながら、これらは、本発明の広範な範囲を限定するものとして決して解釈されてはならない。下記の参考実施例は、式Iの化合物を製造するために使用される中間体をいかにして製造するかを開示するために提供されている。

40

【0093】

下記に報告されている核磁気共鳴スペクトル (NMR) では、化学シフトは、テトラメチルシランと比較してppm単位で表現されている。略語は次の意味を有している：br = ブロード、dd = 二重の二重線、s = 一重線；m = 多重線。

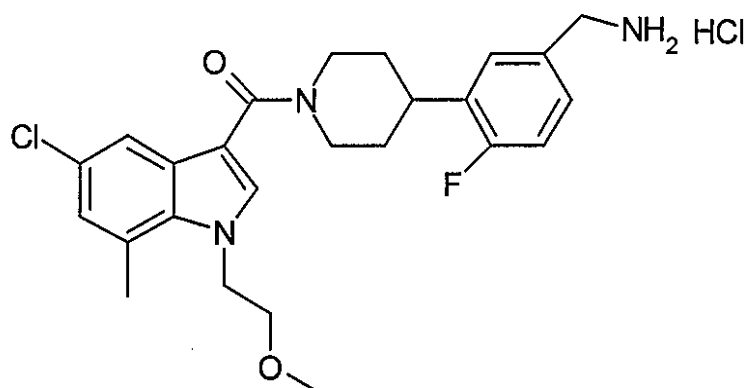
【0094】

実施例 1

50

[4 - (5 - アミノメチル - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [5 - クロロ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル]
- メタノン・塩酸塩

【化 8】

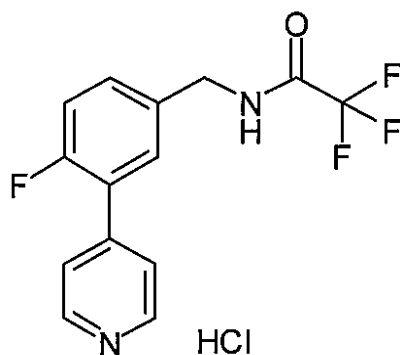


10

【 0 0 9 5 】

A. 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - ピリジン - 4 - イル - ベンジル) - アセトアミド・塩酸塩

【化 9】



20

30

フラスコに、室温で NaHCO_3 (126 g, 1.5 mol)、3-ブromo-4-フルオロベンジルアミン・塩酸塩 (120 g, 0.5 mol) 及びピリジン-4-ボロン酸 (67.6 g, 0.55 mmol) 及びイソプロピルアルコール (750 mL) 及び水 (375 mL) を入れた。この懸濁液を、 N_2 を用いて 10°C で 1.0 時間脱ガスした。1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 ($\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 16.4 g, 20 mmol) を、この混合物中に加えた。この反応混合物を、内部温度が 80°C に達するまで、一部分を留去させながら、 80°C に徐々に上昇させ、そして 10 時間攪拌した。反応が完結した後 (HPLC 分析)、この混合物を室温に冷却し、2 N HCl 水溶液 (750 mL) を加え、そして 0.5 時間攪拌した。この溶液を CH_2Cl_2 (750 mL 及び 500 mL) で洗浄した。水相に 50 % NaOH 水溶液 (100 mL) を入れ、 $\text{pH} > 13$ に調節した。n-BuOAc (2.0 L) を加えた後、活性炭 (50 g) を有機層に加えた。この混合物を、セライトパッド (50 g) をろ過した。共沸蒸留を行なった。追加の n-BuOAc (1.0 L) を加えた後、反応物を 5°C に冷却した。トリフルオロ酢酸無水物 (157 g, 0.6 mol) を 5°C で徐々にこの溶液に加えた。反応が完結した後 (HPLC 分析)、この反応混合物を 10 % Na_2CO_3 水溶液 (1.0 L) で洗浄した。イソプロパノール (120 mL) 中の 5 ~ 6 N HCl の溶液を、 10°C で粗有機層中に入れた。次いで追加の n-BuOAc (1.0 L) を加え、この懸濁液を室温で終夜放置した。この結果生じた固形物を 10°C でろ過し、そして 50°C で、オーブン中で乾燥すると、124 g (75 %

40

50

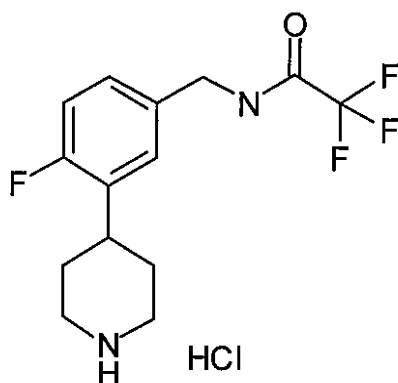
）の所望の生成物が白色固形物として生じた：融点＝220℃。分析 計算値（ $C_{14}H_{10}F_4N_2O-HCl$ として）：C, 50.24；H, 3.31；N, 8.37。実測値：C, 50.16；H, 3.08；N, 8.38。MS(ESI) m/z 299(M+H)。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 8.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.56-7.20 (m, 3H), 4.51 (s, 2H)。

【0096】

B. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩

【化10】



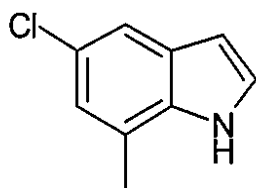
パーフラスコ (Parr flask) に、室温で 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (123 g, 0.37 mol) 及び MeOH (740 mL) を入れた。次いで 5% Pt/C (36.9 g, 30 w/w%) を加えた。反応フラスコをパー水素添加システム (Parr hydrogenation system) に入れ、50～60 psi で H_2 を充填した。この混合物を、 H_2 を充填しながら、圧力が定常状態に達するまで、>48 時間振とうした (H_2 を 2～3 時間ごとに日中に再充填し 50～60 psi とし、一方その後一晩は更に再充填することはず、10～20 psi が観察された)。HPLC 分析によって反応の終結が示されたとき、この反応混合物をセライトパッドろ過した。ろ液を n-BuOAc (1.25 L) を加えながら 40～50℃ で蒸留した。MeOH での蒸留が終了した後、追加の n-BuOAc (1 L) を加えた。この結果生じた懸濁液を終夜室温に冷却せしめた。この懸濁液を 10℃ に冷却し、ろ過し、そして 50℃ で、オーブン中で乾燥すると、112 g (89%) の所望の生成物が白色固形物として生じた：融点＝134℃。分析計算値 ($C_{14}H_{10}F_4N_2O-HCl$ として)：C, 50.24；H, 3.31；N, 8.37。実測値：C, 50.16；H, 3.08；N, 8.38。MS(ESI) m/z 305.4(M+H)。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.16-6.98 (m, 3 H), 4.34 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.14-2.99 (m, 3H), 1.98-1.81 (m, 4H)。

【0097】

C. 5-クロロ-7-メチル-1H-インドール

【化11】



5-クロロ-7-メチル-1H-インドール-2, 3-ジオン (1.8 g, 9.23 mmol) をエーテル (92 mL) 中の水素化リチウムアルミニウムの 1.0 M 溶液に注意深く (neat) 加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。この反応混合物を氷でクエ

ンチし、そして酢酸エチル（600 mL）で希釈した。有機相を回収し、飽和 NH_4Cl （ $2 \times 100 \text{ mL}$ ）及び塩水（50 mL）で洗浄した。この有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると粗生成物が生じた。5%酢酸エチル／ヘプタンで溶離する SiO_2 フラッシュクロマトグラフィーによる精製によって1.27 g（収率83%）の所望の生成物が生じた。

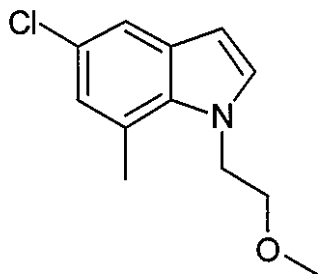
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.1 (bs, H), 7.45 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.5 (d, H), 2.5 (s, 3H)。

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=166$ 。

【0098】

D. 5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール
【化12】

10



20

DMSO （50 mL）中の KOH 粉末（2.97 g, 53 mmol）の混合物を室温で15分間攪拌した。5-クロロ-7-メチル-1H-インドール（2.2 g, 13.28 mmol）を加えた。この反応混合物を1時間攪拌し、次いで2-メトキシエチルブロミド（2.49 mL, 26.5 mmol）を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌した。この混合物を H_2O と EtOAc の間で分配した。有機相を回収し、水（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）及び塩水（50 mL）で洗浄した。この有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると粗生成物が生じた。20%酢酸エチル／ヘプタンで溶離する SiO_2 フラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、2.85 g（収率96%）の所望の生成物が生じた。

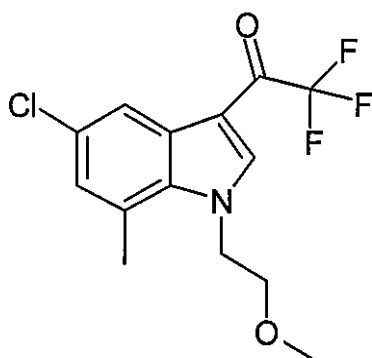
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.4 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.45 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.6 (s, 3H)。

30

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=224$ 。

【0099】

E. 1-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン
【化13】



40

0℃で、 DMF （10 mL）中の5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール（1.45 g, 6.5 mmol）の溶液に TFAA （0.75 mL）を加えた。2時間後、この反応混合物を EtOAc 中に注ぎ、そして有機層を水及び

50

塩水で洗浄した。この有機物を MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると粗生成物が生じた。この粗生成物を CH_2Cl_2 でトリチュレートすると白色固形物 (1.2 g, 収率 58%) が生じた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.7 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.7 (s, 3H)。

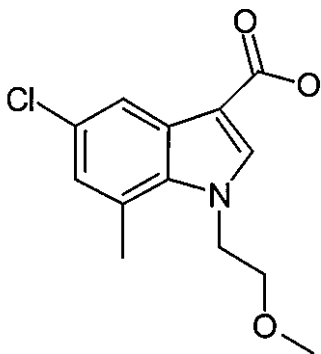
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=320$ 。

【0100】

F. 5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化14】

10



20

1-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン (1.1 g, 3.43 mmol) 及び 25 mL の 6 M NaOH 溶液を、2日間加熱・還流した。反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、そして濃 HCl を用いて酸性にし $\text{pH}=2$ にした。この結果生じた白色沈殿を回収すると、所望の生成物 (0.91 g, 収率 98%) が生じた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 12.2 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.6 (s, 3H)。

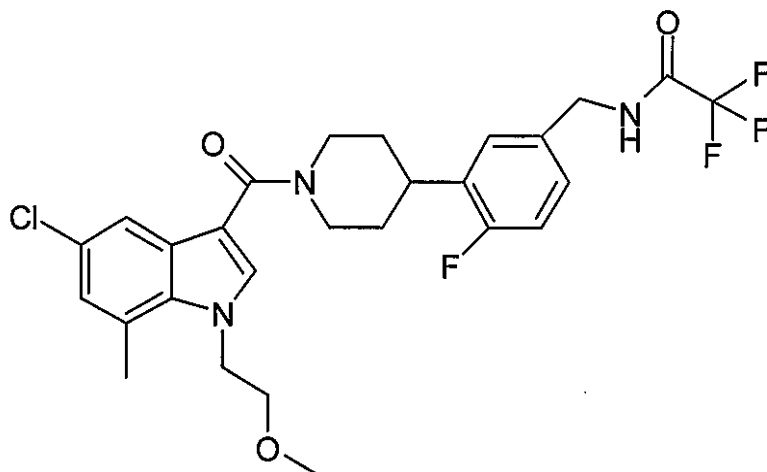
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=268$ 。

【0101】

30

G. N-(3-{1-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【化15】



40

50 mL の CH_2Cl_2 中の 5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (0.608 g, 2.27 mmol)、2,2,2-

50

トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩(実施例1B, 0.774 g, 2.27 mmol)、及びEDCI(0.523 g, 2.72 mmol)の懸濁液に、Et₃N(0.76 ml, 5.45 mmol)を加えた。反応物を室温で終夜撹拌した。この反応混合物をEtOAc中に注ぎ、そして有機層を飽和NH₄Cl、水及び塩水で洗浄した。この有機物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると粗生成物が生じた。50%酢酸エチル/ヘプタンで溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、0.72 g(収率57%)の所望の生成物が生じた。

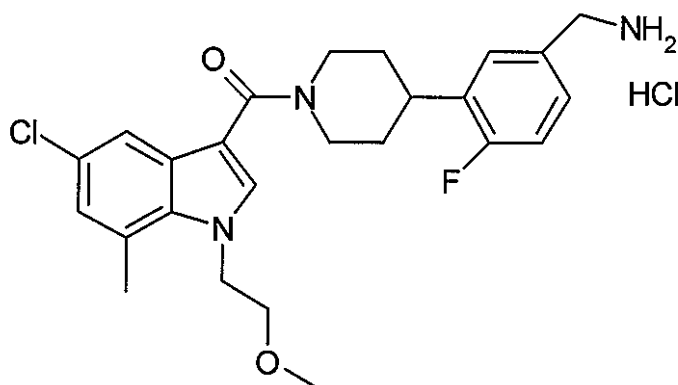
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10.0(bs, 1H), 7.9(d, 2H), 7.7(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.3(d, 1H), 6.95(s, 1H), 4.6(t, 2H), 4.4(m, 4H), 3.65(t, 2H), 3.2(s, 3H), 3.0-3.2(m, 3H), 2.65(s, 3H), 1.6(m, 2H), 1.8(m, 2H)。

LCMS m/z: [M+H]⁺=554

【0102】

H. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化16】



40 mlのMeOH及び20 mLのH₂O中のN-(3-{1-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.57 g, 1.03 mmol)の溶液に、K₂CO₃(1.42 g, 10.3 mmol)を加えた。この反応混合物を終夜50℃に加熱した。この反応混合物を真空濃縮して大部分のメタノールを除去した。この残留物をH₂OとEtOAcの間で分配した。2層に分離し、そして有機層をH₂O及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を20 mlのエーテルに加え、そして2.0N HCl/Et₂O(5.0 mL, 10.0 mmol)を滴下した。固形沈殿物が形成され、そしてエーテル溶液をデカントして移した。この固形物を追加のEt₂Oで洗浄し、次いでろ過により分離すると、0.325 g(収率64%)の所望の生成物を生じた。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.4(bs, 2H), 7.75(s, H), 7.6(d, 2H), 7.4(m, H), 7.2(m, 1H), 6.95(s, 1H), 4.6(m, 3H), 4.4(m, 4H), 4.0(t, 2H), 3.65(t, 2H), 3.2(s, 3H), 3.0-3.2(m, 3H), 2.65(s, 3H), 1.6(m, 2H), 1.8(m, 2H)。

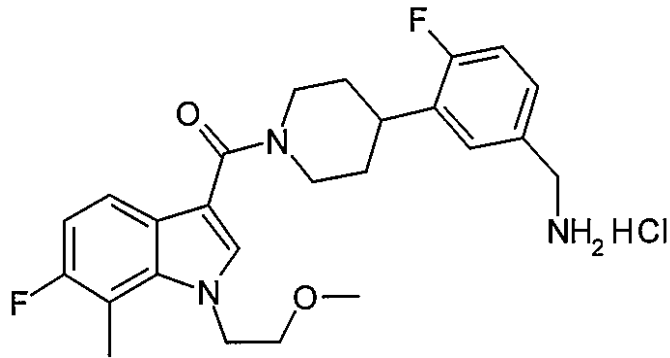
LCMS m/z: [M+H]⁺=458。

【0103】

実施例2

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 17】

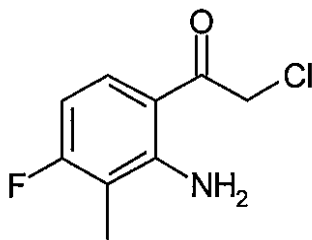


10

【0104】

A. 1-(2-アミノ-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノン

【化 18】



20

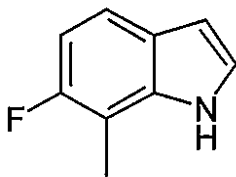
表題化合物を、3-フルオロ-2-メチルフェニルアミンを出発物質としてGlennon, R. A. et al. J. Med. Chem. 1980, 23, 1222-1226による手順に従って製造した。

^1H NMR (CD_3CN) δ 7.65-7.60 (m, H), 6.84 (bs, 2H), 6.44-6.38 (m, H), 4.77 (s, 2H), 2.02 (m, 3H)。

【0105】

B. 6-フルオロ-7-メチル-1H-インドール

【化 19】



30

表題化合物を、出発物質として1-(2-アミノ-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノンを用いてGlennon, R. A. et al. J. Med. Chem. 1980, 23, 1222-1226による手順に従って製造した。

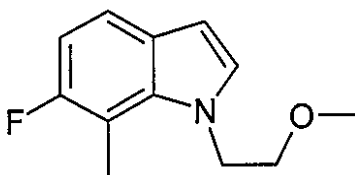
^1H NMR (CD_3CN) δ 9.32 (bs, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 2.38 (s, 3H)。

40

【0106】

C. 6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール

【化 20】



50

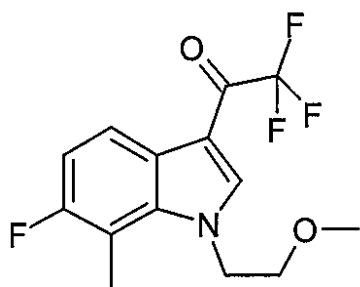
室温で、20 ml の N, N-ジメチルアセトアミド中の 6-フルオロ-7-メチル-1H-インドール (1.9 g, 12.8 mmol) の溶液に、次いで水素化ナトリウム (369 mg, 14.61 mmol) を加えた。この結果生じた混合物を室温で 30 分間攪拌した。2-ブロモエチルメチルエーテル (2.4 ml, 25.54 mmol) を加え、この結果生じた混合物を室温で終夜攪拌した。この混合物を 100 mL の水及び 50 mL の酢酸エチルで希釈した。この有機物を分離し、そして水相を再び 50 mL の酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、次いで分離し、そして乾燥 (MgSO₄) した。有機相を真空濃縮し、そしてこの粗残留物を SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc = 95:5 で溶離) 処理すると、2.2 g (83%) の表題化合物が生じた。

¹H NMR (CD₃CN) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (d, 3H)。

【0107】

D. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノン

【化21】



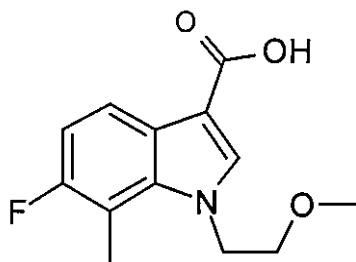
0 °C で、N, N-ジメチルホルムアミド中の 6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール (2.20 g, 10.62 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (1.8 mL, 12.94 mmol) を加えた。この結果生じた混合物を 0 °C で終了まで攪拌した。この混合物を 100 mL の水で希釈し、そしてこの水相を 50 mL の酢酸エチル (×3) で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、次いで分離し、そして乾燥 (MgSO₄) した。有機相を真空濃縮し、そしてこの粗残留物を SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc = 95:5 で溶離) 処理すると、2.95 g (92%) の表題化合物が白色固形物として生じた。

¹H NMR (CD₃CN) δ 8.15-8.10 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.58 (m, 3H)。

【0108】

E. 6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化22】



6.25 N 水酸化ナトリウム (35 mL, 219 mmol) の溶液中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-

インドール-3-イル] - エタノン (2.77 g, 9.13 mmol) の溶液を終了まで還流した (約 150 °C)。この混合物を室温に冷却し、次いで 0 °C に冷却した。この混合物を 6 N HCl 溶液を用いて酸性にし、pH を約 2 ~ 3 にした。この懸濁液をろ過し、そしてこのケーキを水でリンス (2 × 15 mL) した。この固形物を瞬間凍結 (Flash freeze) 及び凍結乾燥すると、2.17 g (95%) の表題化合物がオフホワイト固形物として生じた。

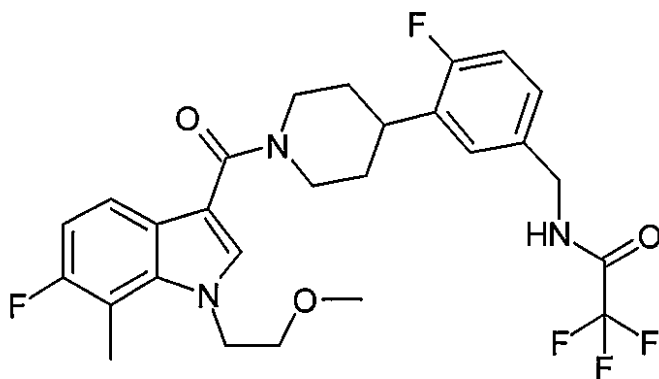
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.06 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.02 (t, H), 4.58 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (m, 3H)。

【0109】

F. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[6-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド

10

【化23】



20

ジクロロメタン (40 mL) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 6-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (626 mg, 2.49 mmol) の溶液に、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 (601 mg, 3.13 mmol)、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール (369 mg, 2.73 mmol) 及びトリエチルアミン (1.1 mL, 7.86 mmol) を加えた。この結果生じた混合物を室温で 20 分間攪拌した。2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アセトアミド・塩酸塩 [実施例 1B] (936 mg, 2.75 mmol) を加え、40 °C で 4 時間、そして室温で終夜加熱した。この混合物を水中に注ぎ、そして有機層を分離した。水相を酢酸エチル (× 3) で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、次いで分離し、そして乾燥 (MgSO₄) した。有機相を真空濃縮し、そして粗残留物を SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc = 15:85 で溶離) 処理すると、1.31 g (98%) の表題化合物が粘性のある油状物として生じた。

30

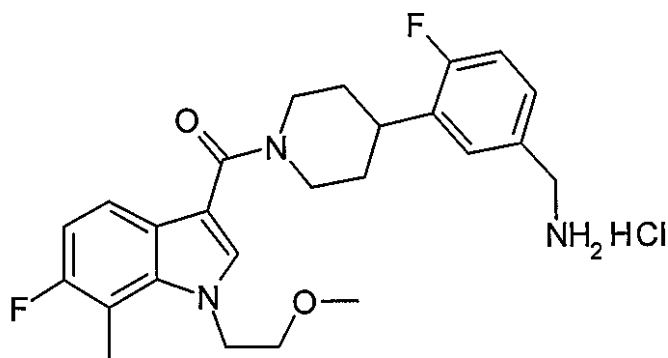
¹H NMR (CD₃CN): δ 8.01 (bs, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 6H), 3.68 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 1.87-1.62 (m, 4H)。

40

【0110】

G. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[6-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 2 4】



10

メタノール：水（11：5）中の2, 2, 2-トリフルオロ-N-（4-フルオロ-3-
 - {1- [6-フルオロ-1-（2-メトキシ-エチル）-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-
 -ピペリジン-4-イル}-ベンジル）-アセトアミド（1.31 g, 2.44 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（3.38 g, 24.49 mmol）を
 加えた。この結果生じた混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、そして残
 留物水溶液を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を分離し、そして水相を酢酸エチル
 で2回抽出した。有機物をすべて集め、これを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ
 過し、そして真空濃縮すると、粘性のある油状物が生じた。この油状物に（to the later
 oil）、ジオキサン中のHCl（10 mL, 40.0 mmol）を加え、そして20分間
 撹拌した。この混合物を真空乾燥し、そして残留物をエーテルで終夜トリチュレートした
 。この懸濁液をろ過し、そしてケーキをエーテルで2回リンスした。この固形物を真空乾
 燥すると、758 mg（65%）の表題化合物が白色固形物として生じた。

20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.29 (bs, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.37 (m, 1H),
 7.22 (t, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.43 (bd, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.68 (m, 2H),
 3.22 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.82-1.60 (m, 4H)。

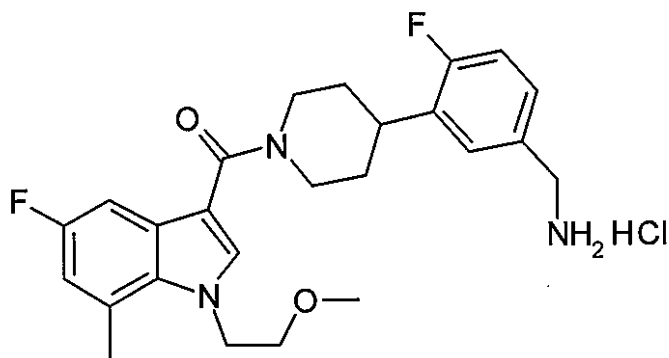
【0111】

実施例 3

[4-（5-アミノメチル-2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-イル]-[5-フルオロ-1-（2-メトキシ-エチル）-7-メチル-1H-インドール-3-イル]
 -メタノン・塩酸塩

30

【化 2 5】

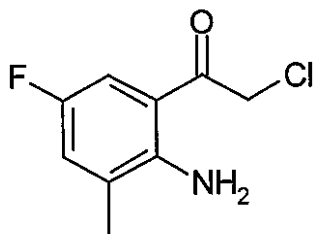


40

【0112】

A. 1-（2-アミノ-5-フルオロ-3-メチルフェニル）-2-クロロエタノン

【化 2 6】



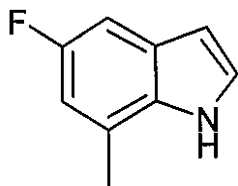
表題化合物を、出発物質として 4-フルオロ-2-メチルフェニルアミンを用いて、10
実施例 2 A と同様な方法で製造した。

^1H NMR (CD_3CN): δ 7.32-7.28 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.51 (bs, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

【0 1 1 3】

B. 5-フルオロ-7-メチル-1H-インドール

【化 2 7】



20

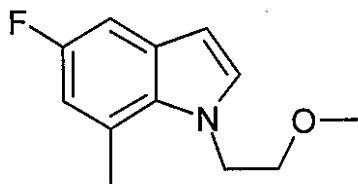
表題化合物を、出発物質として 1-(2-アミノ-5-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノンを用いて、実施例 2 B と同様な方法で製造した。

^1H NMR (CD_3CN): δ 9.32 (bs, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)。

【0 1 1 4】

C. 5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール

【化 2 8】



30

表題化合物を、出発物質として 5-フルオロ-7-メチル-1H-インドールを用いて、実施例 1 D と同様な方法で製造した。

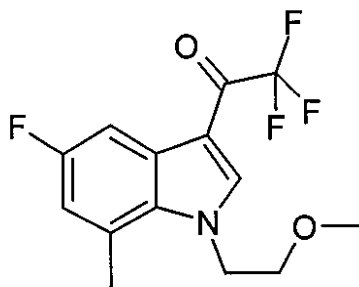
^1H NMR (CD_3CN): δ 7.16 (d, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (d, 3H)。

40

【0 1 1 5】

D. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノン

【化 29】



10

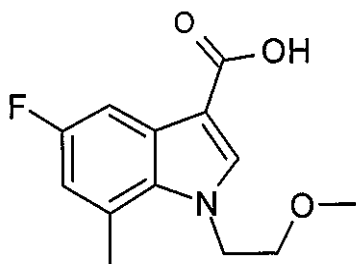
表題化合物を、出発物質として5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドールを用いて、実施例2Dと同様な方法で製造した。

^1H NMR (CD_3CN): δ 8.16 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.60 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.69 (m, 3H)。

【0116】

E. 5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 30】



20

表題化合物を、出発物質として2, 2, 2-トリフルオロ-1-[5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノンを用いて、実施例2Eと同様な方法で製造した。

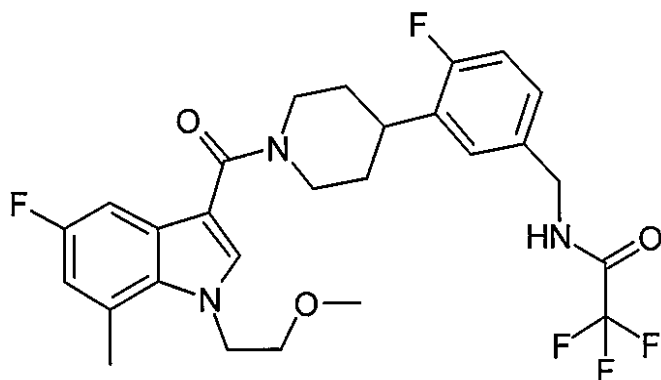
30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.08 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

【0117】

F. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]}-ピペリジン-4-イル)-ベンジル)-アセトアミド

【化 31】



40

表題化合物を、出発物質として5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸及び2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フ

50

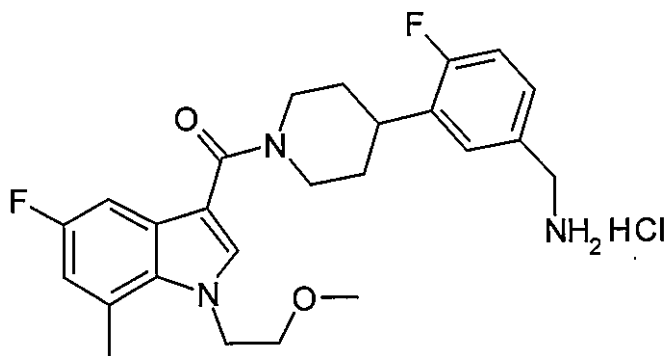
ルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩を用いて、実施例 2 Fと同様な方法で製造した。

^1H NMR (CD_3CN): δ 8.17 (bs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 4H), 4.37 (d, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.01 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 1.84-1.61 (m, 4H)。

【0118】

G. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化32】



表題化合物を、出発物質として2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[5-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミドを用いて、実施例 2 Gと同様な方法で製造した。

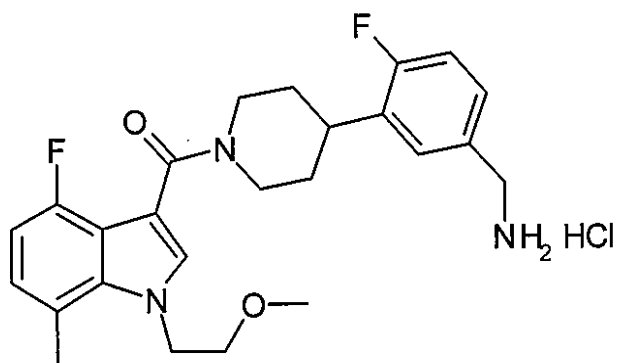
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (bs, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.42 (br d, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.82-1.64 (m, 4H)。

【0119】

実施例 4

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

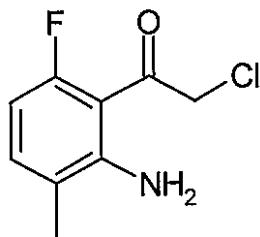
【化33】



【0120】

A. 1-(2-アミノ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノン

【化 3 4】



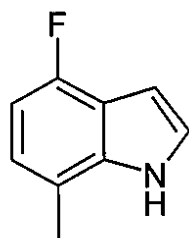
表題化合物を、出発物質として 5-フルオロ-2-メチルフェニルアミンを用いて、10
実施例 2 A と同様な方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.15-7.10 (m, 1H), 6.49 (bs, 2H), 6.30 (dd, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

【0 1 2 1】

B. 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール

【化 3 5】



20

表題化合物を、出発物質として 1-(2-アミノ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノンを用いて、実施例 2 B と同様な方法で製造した。

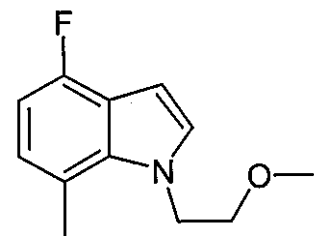
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.12 (bs, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。

【0 1 2 2】

C. 4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール

30

【化 3 6】



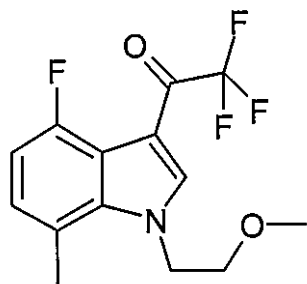
表題化合物を、出発物質として 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドールを用いて、40
実施例 2 C と同様な方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.02 (d, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.48 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.63 (d, 3H)。

【0 1 2 3】

D. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノン

【化 3 7】



10

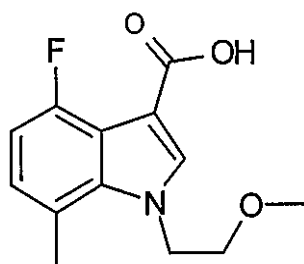
表題化合物を、出発物質として4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドールを用いて、実施例2Dと同様な方法で製造した。

^1H NMR (CD_3CN): δ 8.14 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.63 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.66 (m, 3H)。

【0124】

E. 4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 3 8】



20

表題化合物を、出発物質として2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノンを用いて、実施例2Eと同様な方法で製造した。

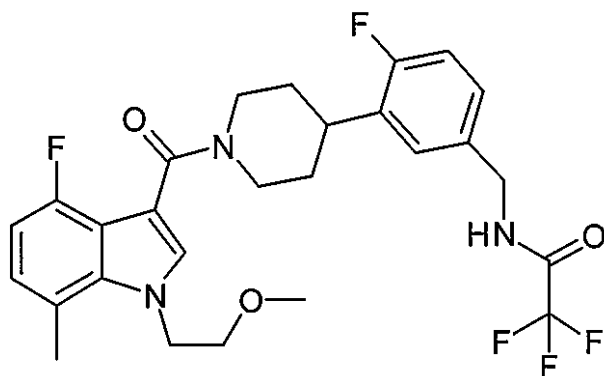
30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.89 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

【0125】

F. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド

【化 3 9】



40

表題化合物を、出発物質として4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸及び2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フ

50

ルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩を用いて、実施例 2 Fと同様な方法で製造した。

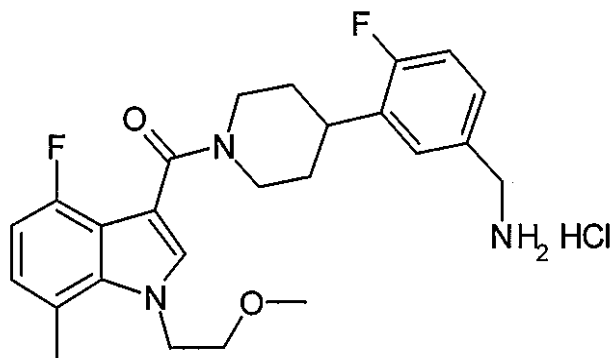
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.31 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 4H), 3.70 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.1-3.02 (m, 4H), 2.66 (m, 3H), 1.74 (bs, 5H)。

【0126】

G. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化40】

10



20

表題化合物を、出発物質として2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミドを用いて、実施例 2 Gと同様な方法で製造した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.33 (bs, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.30 (bs, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 3H), 2.64 (s, 3), 1.73-1.60 (m, 4H)。

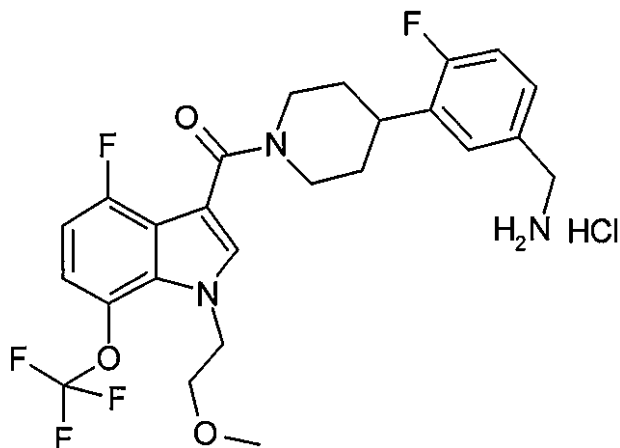
【0127】

30

実施例 5

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化41】



40

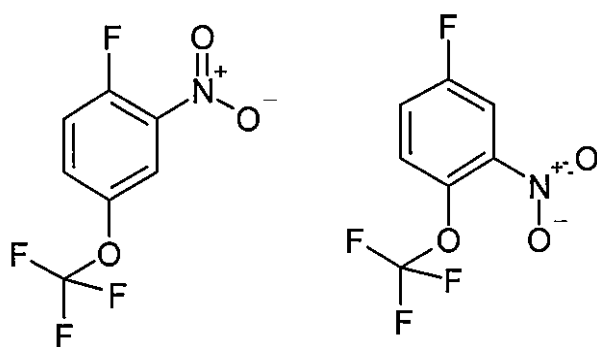
【0128】

A. 1-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン及び4-フルオロ

50

— 2 — ニトロ — 1 — トリフルオロメトキシ — ベンゼン

【化 4 2】



10

0℃で、濃 H_2SO_4 (100 mL) 中の 1-フルオロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン (31.57 g, 0.18 mol) の混合物に、濃 HNO_3 (30 mL) を 10 分間にわたって滴下した。この混合物を 0℃で 1 時間攪拌した後、これを氷の中に注いだ。この混合物を EtOAc で抽出した。この有機抽出物を H_2O (3×) 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、38 g (96%) の生成物が 1-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン及び 4-フルオロ-2-ニトロ-1-トリフルオロメトキシベンゼンの混合物 (約 30/70, ^{19}F NMR に基づく) として生じた。

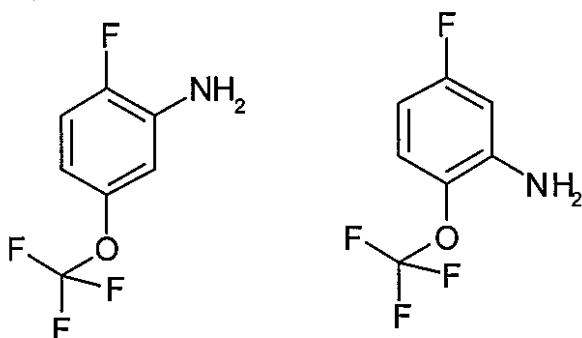
20

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.90 及び 7.80-7.65 (m, 1H), 7.60-7.25 (m, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.59 及び -58.11 (s, 3F), -109.07 及び -117.90 (t, $J = 6.2$ 及び $J = 6.2$, 1F)。

【0129】

B. 2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシフェニルアミン及び 5-フルオロ-2-トリフルオロメトキシフェニルアミン

【化 4 3】



30

MeOH (250 mL) 中の 1-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン及び 4-フルオロ-2-ニトロ-1-トリフルオロメトキシベンゼン及びラネーニッケル (2800) (Raney Ni(2800)) の混合物を、40 psi で 5 時間 (又は H_2 がもはや消費されなくなるまで)、水素添加した。この触媒をろ別し、そしてろ液を真空濃縮した。残留物を再び CH_2Cl_2 に溶解し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、27.4 g の生成物 (暗褐色液体) が 2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシフェニルアミン及び 5-フルオロ-2-トリフルオロメトキシフェニルアミンの混合物 (約 30/70, ^{19}F NMR に基づく) として生じた。

40

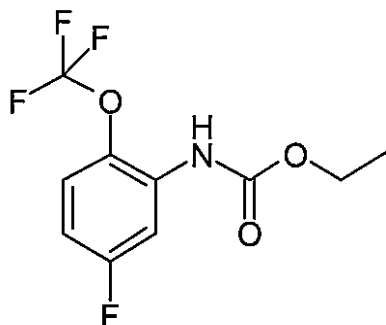
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.15-6.90 (m, 1H), 6.70-6.30 (m, 2H), 3.60-4.25 (br m, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.77 及び -57.86 (s, 3F), -113.83 及び -137.09 (1H); MS 196(M+1, 100%)。

【0130】

50

C. (5-フルオロ-2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミン酸エチルエステル

【化44】



10

THF (200 mL) 中の 2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ-フェニルアミン及び 5-フルオロ-2-トリフルオロメトキシ-フェニルアミン (27.4 g, 0.14 mol) 及びピリジン (15.3 mL) の溶液に、エチルクロロホルマート (16.1 mL, 0.19 mol) を 3 分間にわたって滴下した。さらにピリジン及びクロロホルマート (約 1.8 当量) をすべての出発物質が消失するまで加えた。この反応混合物を H₂O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そしてこの有機層を HCl (1 M)、H₂O、及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を

20

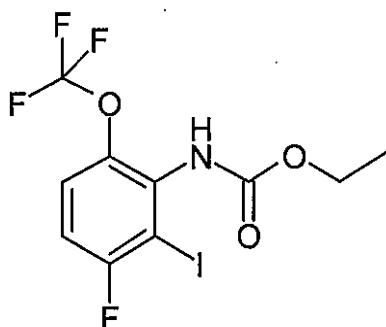
溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~70/30) を有するシリカゲルで精製すると、22.66 g (60%) の生成物が黄色液体として生じた。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10-7.95 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.80-6.65 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -58.53 (s, 3F), -112.08 (s, 1F);

MS 309(M+CH₃CN+1, 100%), 268(M+1)。

【0131】

D. (3-フルオロ-2-ヨード-6-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミン酸エチルエステル

【化45】



30

40

-78℃で、THF (20 mL) 中の (5-フルオロ-2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミン酸エチルエステル (1.0 g, 3.74 mmol) の溶液に、sec-BuLi (6.4 mL, 1.4 M (シクロヘキサン中), 8.98 mmol) を 10 分間にわたって滴下した。1 時間後、THF (7 mL) 中の I₂ (1.3 g, 5.23 mmol) の溶液を 5 分間にわたって滴下した。30 分後、この反応混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、そして冷却浴を取り除いた。この混合物を H₂O と EtOAc で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~70/30) を用いるシリカゲルで精製すると、1.23 g (83%) の生成物が白色固形物として生じた。

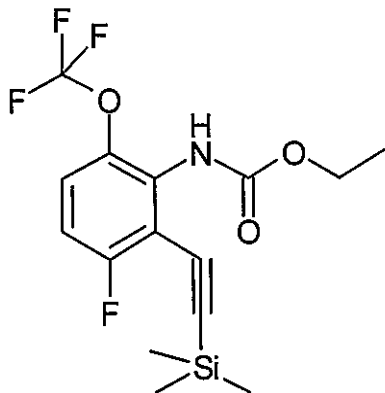
50

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35-7.25 (m, 1 H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.54 (s, 3F), -89.14 (t, $J = 6.2$ Hz, 1F); MS 435(M+ $\text{CH}_3\text{CN}+1$, 100%), 394(M+1)。

【0132】

E. (3-フルオロ-6-トリフルオロメトキシ-2-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-カルバミン酸エチルエステル

【化46】



10

20

脱ガスしたTHF (10 mL) 中の (3-フルオロ-2-ヨード-6-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミン酸エチルエステル (480 mg, 1.22 mmol)、TMS-アセチレン (229 μL , 1.59 mmol)、TEA (256 μL , 1.83 mmol)、CuI (12 mg, 5% mol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (bistriphenylphosphinepalladium (II) chloride) (43 mg, 5% mol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応を完了させるために更にTMS-アセチレンを加えた。この混合物を H_2O とEtOAcの間で分配した。2層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~80/20) を用いるシリカゲルで精製すると、380 mg (87%) の生成物が褐色固形物として生じた。

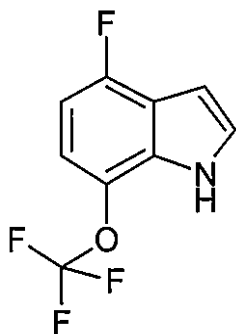
30

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.30-7.15 (m, 1 H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.33 (br s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.27 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.54 (s, 3F), -108.17 (d, $J = 6.2$, 1F); MS 364(M+1, 100%)。

【0133】

F. 4-フルオロ-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール

【化47】



40

t-BuOH (10 mL) 中の (3-フルオロ-6-トリフルオロメトキシ-2-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-カルバミン酸エチルエステル (390 mg, 1.07 mmol) 及びKOH (600 mg, 10.7 mmol) の混合物を、80℃で6時

50

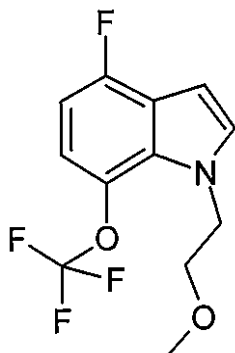
間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を H_2O 及び Et_2O の間で分配した。2層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン／ EtOAc （100／0～80／20）を用いるシリカゲルで精製すると、176mg（75%）の生成物が透明の黄色液体として生じた。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.46 (br, s, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.85-6.55 (m, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.75 (s, 3F), -122.66 (d, J = 9.0 Hz, 1F)。

【0134】

G. 4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール
 【化48】

10



20

DMSO （5mL）中の KOH 粉末（200mg, 3.56mmol）の混合物を室温で10分間攪拌した。次いで DMSO （5mL）中の4-フルオロ-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール（170mg, 0.78mmol）の溶液を加えた。30分後、2-メトキシエチルブロミド（147 μL , 1.56mmol）を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した後、これを H_2O 及び Et_2O の間で分配した。2層に分離し、そして水相を Et_2O で1回抽出した。有機抽出物を集め、これを H_2O （2×）及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン／ EtOAc （100／0～50／50）を用いるシリカゲルで精製すると、128mg（59%）の生成物が黄色油状物として生じた。

30

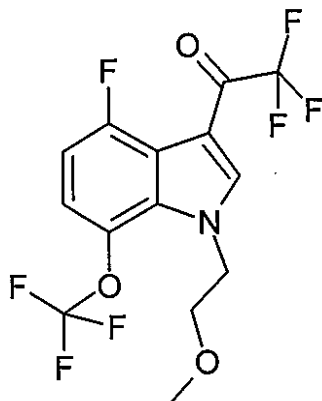
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 1H), 6.69 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -56.08 (s, 3F), -123.48 (d, J = 9.0 Hz, 1F);

MS 278(M+1, 100%)。

【0135】

H. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-エタノン

【化 4 9】



10

DMF (5 mL) 中の 4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール (128 mg, 0.46 mmol) の混合物に、TFAA (77 μ L, 0.55 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。更に TFAA (231 μ L, 1.65 mmol) を加え、この反応混合物を 50 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。この混合物を H₂O 及び EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (95/5~70/30) を用いるシリカゲルで精製すると、120 mg (69%) の生成物が白色固形物として生じた。

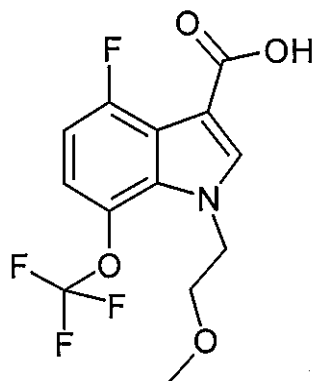
20

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.98 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -56.79 (s, 3F), -71.35 (s, 3F), -108.13 (d, J = 9.0 Hz, 1F); MS 374(M+1, 100%)。

【0136】

I. 4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 5 0】



30

40

MeOH (5 mL) 及び NaOH (5 M, 10 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-エタノン (120 mg, 0.32 mmol) の混合物を、80 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。この混合物を真空濃縮して、メタノールを除去した。残留物を H₂O で希釈し、次いで HCl (3 M) を用いて酸性にし pH 2 にした。この酸性混合物を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機抽出物を集め、これを H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると 79 mg (76%) の生成物が白色粉末として生じた。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4

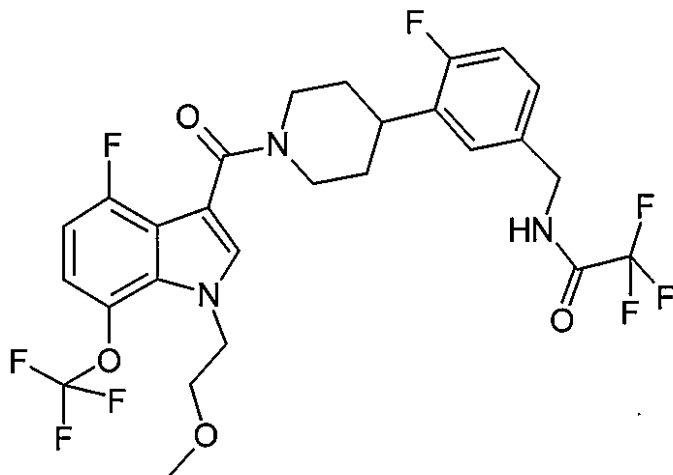
50

.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -56.74 (s, 3F), -113.47 (s, 1F);
MS 363 (M+CH₃CN+1), 322 (M+1, 100%)。

【0137】

J. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド

【化51】



10

20

CH_2Cl_2 (20 mL) 中の 4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸 (79 mg, 0.24 mmol)、 Et_3N (74 μL , 0.52 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (100 mg, 0.29 mmol)、及び EDCI (60 mg, 0.31 mmol) の混合物を、室温で 5 時間攪拌した。この混合物を H_2O と CH_2Cl_2 の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (50/50~0/100) を用いるシリカゲルで精製すると、127 mg (87%) の生成物が白色固形物として生じた。

30

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.40 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.79 (t, J = 0.6, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.55-4.35 (m, 4H), 3.95 (br s, 1H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25-2.70 (m, 3H), 1.95-1.60 (m, 4H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -56.81 (s, 3F), -75.33 (s, 3F), -119.00 (s, 1F), -121.37 (d, J = 9.3 Hz, 1F);

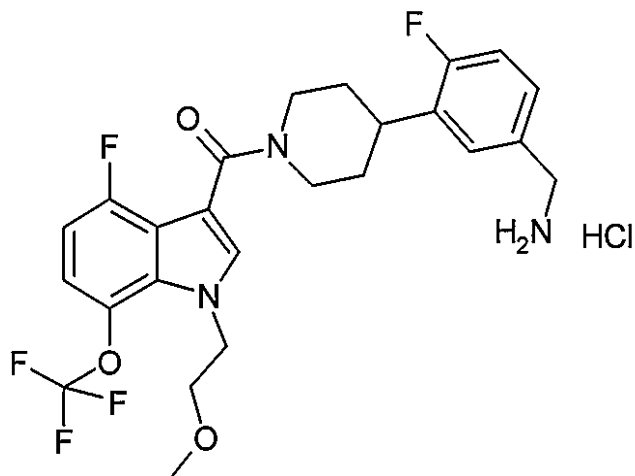
MS 608 (M+1, 100%)。

【0138】

K. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

40

【化 5 2】



10

20

30

MeOH (20 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド (120 mg, 0.2 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 水溶液 (200 mg, 1.6 mmol, 4 mL) の H_2O に溶解した) を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌した。LC/MS によって反応の終了が示された。この反応混合物を真空濃縮して大部分のメタノールを除去した。残留物を H_2O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H_2O 及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を Et_2O 中に溶解し、そして Et_2O 中の HCl (1.0 M, 1 mL) を加えた。この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で 5 時間乾燥すると、85 mg (83%) の生成物がベージュ色の固形物として生じた。

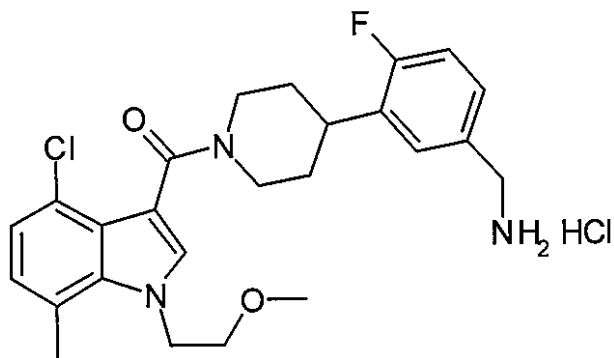
^1H NMR (CD_3OD): δ 7.75-7.50 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.40-3.85 (m, 6H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.60-2.90 (m, 2H), 2.15-1.55 (m, 6H); ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -58.47 (s, 3F), -119.72 (s, 1F), -123.00 (d, J = 5.9 Hz, 1F); MS 512 ($M+1$, 100%)。

【0139】

実施例 6

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 5 3】



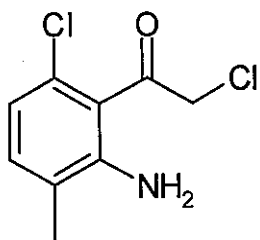
40

【0140】

A. 1-(2-アミノ-6-クロロ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノン

50

【化 5 4】



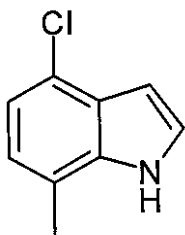
表題化合物を、出発物質として 5-クロロ-2-メチルフェニルアミンを用いて、実施例 2 A と同様な方法で製造した。 10

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.05 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 4.89 (bs, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

【0 1 4 1】

B. 4-クロロ-7-メチル-1H-インドール

【化 5 5】



20

表題化合物を、出発物質として 1-(2-アミノ-6-クロロ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノンを用いて、実施例 2 B と同様な方法で製造した。

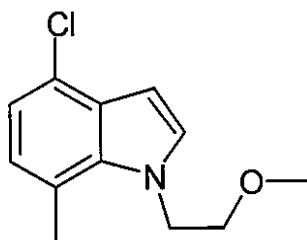
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.15 (bs, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)。

【0 1 4 2】

C. 4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール

30

【化 5 6】



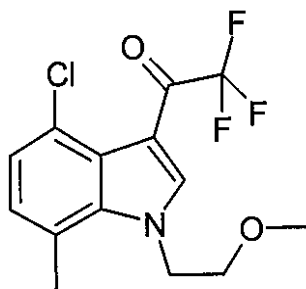
表題化合物を、出発物質として 4-クロロ-7-メチル-1H-インドールを用いて、実施例 2 C と同様な方法で製造した。 40

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.12 (d, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.67 (d, 3H)。

【0 1 4 3】

D. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノン

【化 5 7】



10

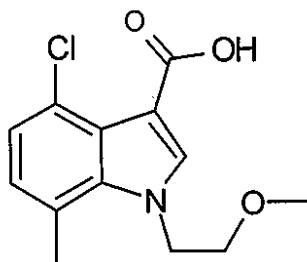
表題化合物を、出発物質として4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドールを用いて、実施例2Dと同様な方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.96 (m, 1H), 7.22.-7.19 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.68 (m, 3H)。

【0144】

E. 4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 5 8】



20

表題化合物を、出発物質として2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノンをを用いて、実施例2Eと同様な方法で製造した。

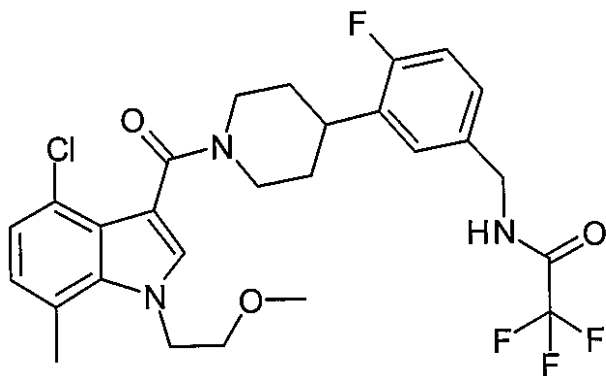
30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.95 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (m, 3H)。

【0145】

F. N-(3-{1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【化 5 9】



40

表題化合物を、出発物質として4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチ

50

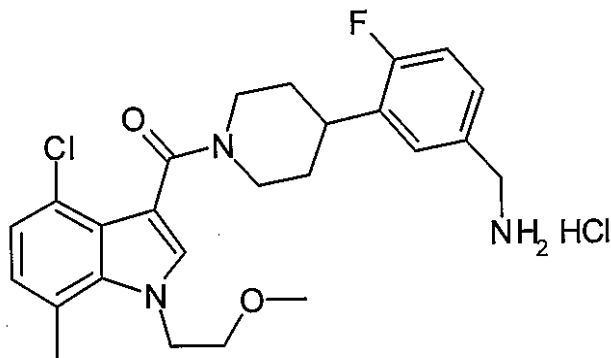
ルー 1 H-インドール-3-カルボン酸及び 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イルフェニル)-アセトアミド・塩酸塩を用いて、実施例 2 Fと同様な方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.16-7.09 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.00 (bs, 2H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.68 (m, 3H), 1.91-1.63 (m, 4H).

【0146】

G. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化60】



表題化合物を、出発物質としてN-(3-{1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを用いて、実施例 2 Gと同様な方法で製造した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.38 (br s, 3 H), 7.51 (bs, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.18 (bs, H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (bs, 2 H), 2.86 (bs, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.81-1.62 (m, 4H)。

【0147】

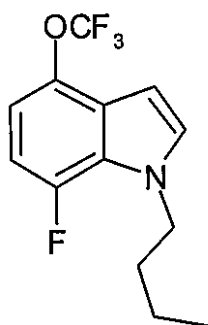
実施例 7

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル)-メタノン・塩酸塩

【0148】

A. 1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール

【化61】



表題生成物 (0.780 g, 98%) を、出発物質として7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール (0.636 g, 2.9 mmol) を用いること、そし

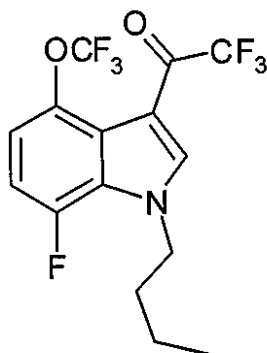
てアルキル化剤として *n*-ブチルブロミドを用いることのほかは、実施例 1 D の記載と同様な方法で得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.94 (t, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.69 (s, 3F), -136.80 (s, 1H)。

【0149】

B: 1-(1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1*H*-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【化62】



10

20

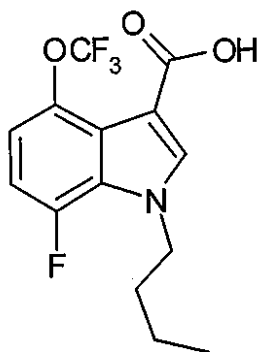
表題生成物 (0.932 g, 93%) を、出発物質として 1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1*H*-インドール (0.780 g, 2.83 mmol) を用いることのほかは、実施例 1 E の記載と同様な方法で得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.94 (t, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.90 (s, 3F), -71.10 (s, 3H), -134.86 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H)。

【0150】

C: 1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1*H*-インドール-3-カルボン酸

【化63】



30

40

MeOH (100 mL) 及び 5 M NaOH (100 mL) 中の 1-(1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1*H*-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (23.4 g, 62.6 mmol) の混合物を 80 °C で終夜加熱した。LC/MS によって反応が終了したことが示された。この反応混合物を室温に冷却し、次いで真空濃縮して大部分の MeOH を取り除いた。残留物を H_2O 中に溶解し、次いで Et_2O で 1 回洗浄した。水相を徐々に濃 HCl を用いて酸性にし pH 約 2 にした。この酸性懸濁液を Et_2O で抽出し、そして有機抽出物を H_2O 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を DCM/ヘプタン (10/90) 中に懸濁した。この懸濁液中の 1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ

50

ー 1 H-インドール-3-カルボン酸の白色粉末 (19.4 g, 96%) を吸引ろ過及び空気乾燥することによって回収した。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 4.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.74 (s, 3F), -135.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1F);

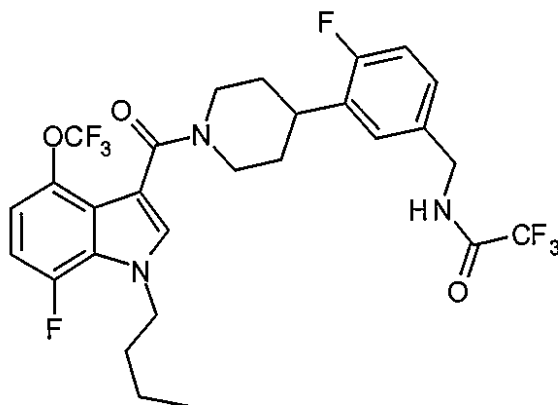
MS 361 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+1$), 320 ($\text{M}+1$, 100%)。

【0151】

D : N- { 3- [1- (1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボニル) -ピペリジン-4-イル] -4-フルオロ-ベンジル } -2, 2, 2-トリフルオロ-アセトアミド.

10

【化64】



20

CH_2Cl_2 中の1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸 (19.1 g, 59.6 mmol)、 Et_3N (24.8 mL, 177.9 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (26.4 g, 77.5 mmol)、及びEDCI (17.1 g, 89.3 mmol)の混合物を室温で終夜攪拌した。TLC及びLC/MSの双方とも反応が終了したことを示した。この混合物を H_2O と CH_2Cl_2 の間で分配した。2層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/ EtOAc (40/60~0/100)を用いるシリカゲルで精製すると、表題化合物 (36 g, 99%) が白色泡状物として生じた。

30

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.37 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-6.85 (m, 4H), 4.95 (br s, 1H), 4.60-4.35 (m, 4H), 3.90 (br s, 1H), 3.73 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25-2.70 (m, 3H), 2.05-1.50 (m, 4H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.54 (s, 3F), -75.39 (s, 3F), -119.31 (s, 1F), -134.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 1F);

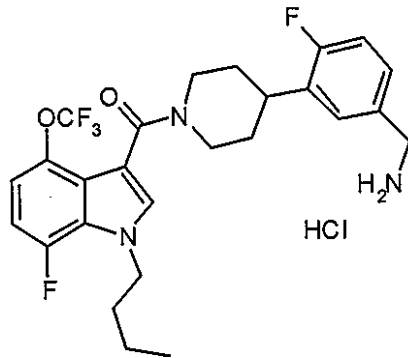
MS 608 ($\text{M}+1$, 100%)。

【0152】

E : [4- (5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] - (1-ブチル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル) -メタノン・塩酸塩.

40

【化 6 5】



10

表題化合物を、出発物質としてN- { 3 - [1 - (1 - ブチル - 7 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - ベンジル } - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミドを用いて、実施例 2 G と同様な方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.30 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -56.76 (s, 3F), -75.39 (s, 3F), -119.29 (s, 1F), -135.15 (d, J = 12.9 Hz, 1F).

20

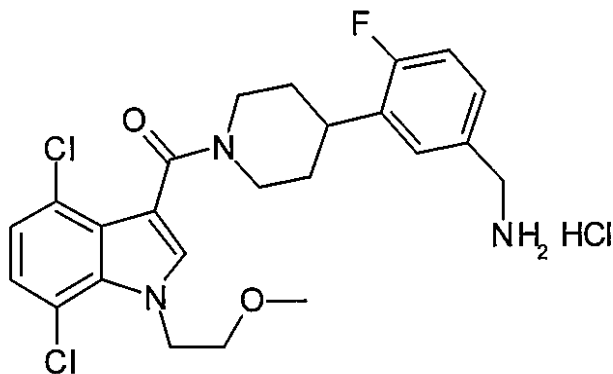
MS 510 (M+1, 100%).

【 0 1 5 3 】

実施例 8

[4 - (5 - アミノメチル - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 , 7 - ジクロロ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - メタノン・塩酸塩

【化 6 6】



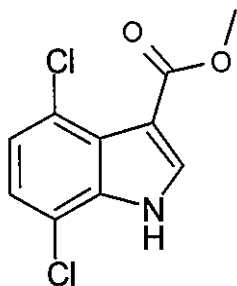
30

【 0 1 5 4 】

40

A. 4 , 7 - ジクロロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルエステル

【化 6 7】



10

N-(2,5-ジクロロフェニル)-ヒドロキシルアミンを、出発物質として2,5-ジクロロニトロベンゼンを用いて、Evans, D. A. et al. Org. Lett. 2006, 8, 3351-3354による手順に従って製造した。この粗生成物は精製することなく次の工程に用いて、表題化合物は、Jih Ru Hwu et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 1577-1582による手順に従って生ぜしめた。

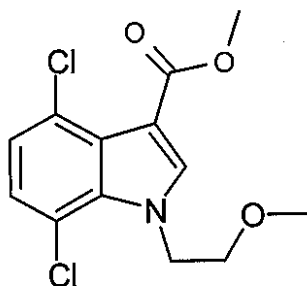
^1H NMR (CD_3OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)。

【0155】

B. 4,7-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【化 6 8】

20



30

表題化合物を、出発物質として4,7-ジクロロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを用いて、実施例2Cと同様な方法で製造した。

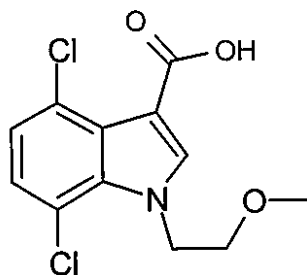
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.73 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 4.64 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 3.22 (s, 3H)。

【0156】

C. 4,7-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 6 9】

40



50

THF:MeOH:H₂O (1:1:1) (15 mL) 中の4,7-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (285 mg, 0.94 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (270 mg, 6.43 mmol) を加え、この混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして残留物水

溶液を瞬間凍結 (flash freeze) 及び凍結乾燥した。この固形物を DCM: MeOH (8:2) でトリチュレートし、ろ過し、そしてろ液を真空中で蒸発させ、そして真空乾燥すると、表題化合物が生じた。

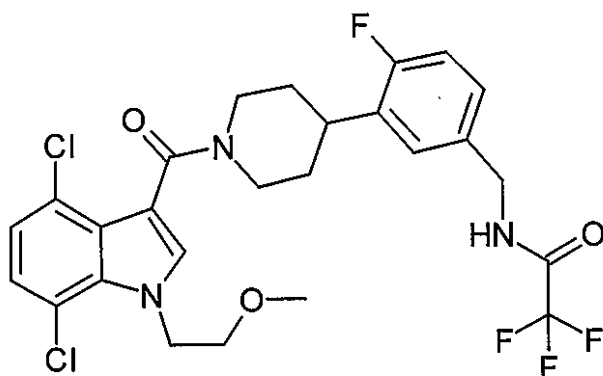
^1H NMR (CD_3OD): δ 7.47 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.27 (s, 3H)。

【0157】

D. N- (3- {1- [4, 7-ジクロロ-1- (2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【化70】

10



20

表題化合物を、出発物質として4, 7-ジクロロ-1- (2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸及び2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イルベンジル)-アセトアミド・塩酸塩を用いて、実施例2Fと同様な方法で製造した。

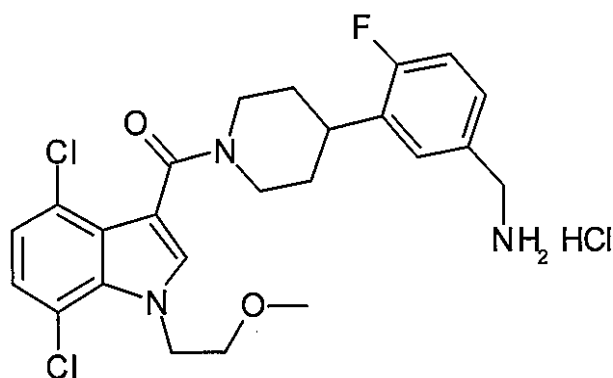
MS (ES^+): 574, 576 & 578 ($[\text{M}+\text{H}]$, $\times 2$ “Cl” パターン)。

【0158】

E. [4- (5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4, 7-ジクロロ-1- (2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化71】

30



40

表題化合物を、出発物質としてN- (3- {1- [4, 7-ジクロロ-1- (2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを用いて、実施例2Gと同様な方法で製造した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (bs, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (br d, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.13 (bs, 2H), 2.92-2.84 (m, H), 1.89-1.63 (m, 4H)。

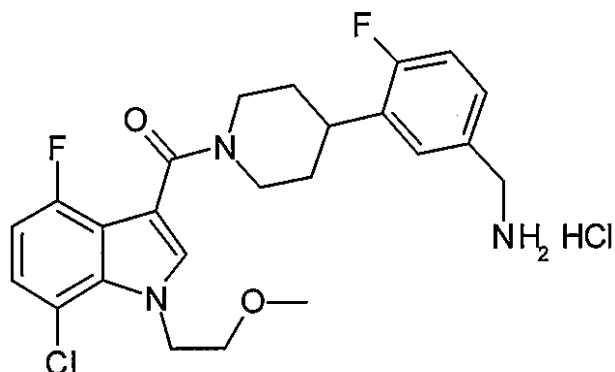
50

【0159】

実施例 9

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化72】

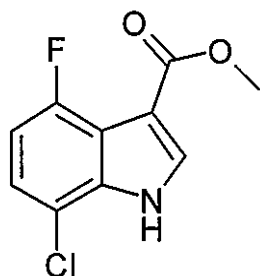


10

【0160】

A. 7-クロロ-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【化73】



20

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-ヒドロキシルアミンを、2-クロロ-5-フルオロニトロベンゼンを出発物質として用いて、Evans, D. A. et al. Org. Lett. 2006, 8, 3351-3354による手順によって製造した。この粗混合物は精製することせず、次の工程で使用した。

30

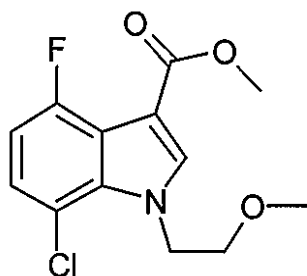
この表題化合物を粗 N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-ヒドロキシルアミンを用いて、Jih Ru Hwu et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 1577-1582による手順に従って製造した。

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H)。

【0161】

B. 7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【化74】



40

50

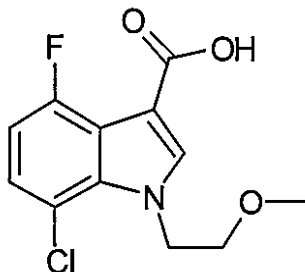
表題化合物を、出発物質として7-クロロ-4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを用いて、実施例2Cと同様な方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 3.24 (s, 3H)。

【0162】

C. 7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化75】



10

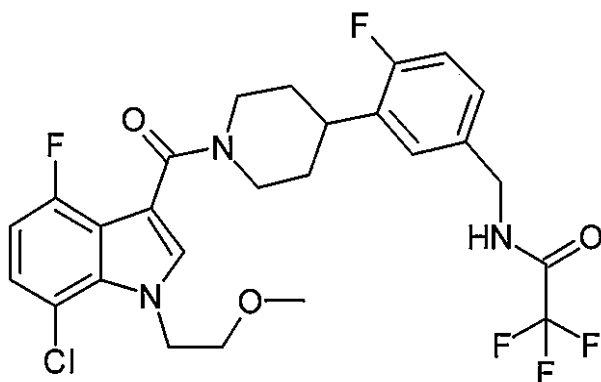
表題化合物を、出発物質として7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを用いて、実施例10Cと同様な方法で製造した。

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 4.71 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.28 (s, 3H)。

【0163】

D. N-(3-{1-[7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【化76】



30

表題化合物を、出発物質として7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸及び2,2,2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イルベンジル)-アセトアミド・塩酸塩を用いて、実施例2Fと同様な方法で製造した。

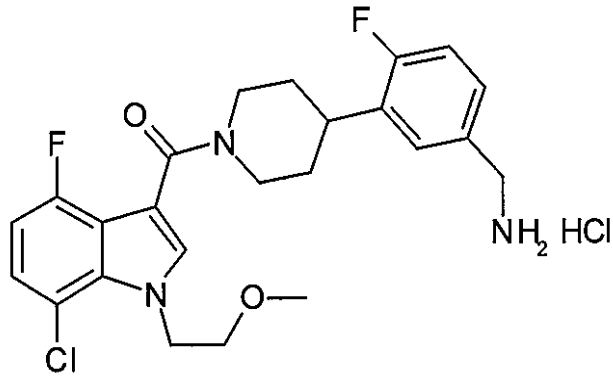
MS (ES^+): 558 & 560 ($[\text{M}+\text{H}]$, $\times 1$ “Cl” パターン)

【0164】

E. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

40

【化 77】



10

表題化合物を、出発物質としてN-(3-{1-[7-クロロ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて、実施例2Gと同様な方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.26 (bs, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.37 (bs, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 1.82-1.52 (m, 4H)。

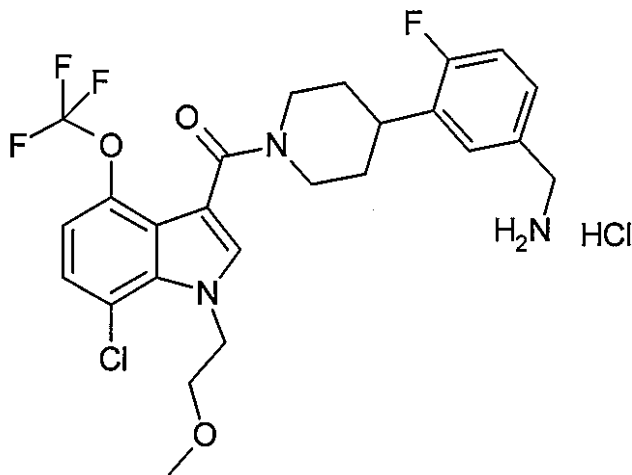
20

【0165】

実施例10

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 78】



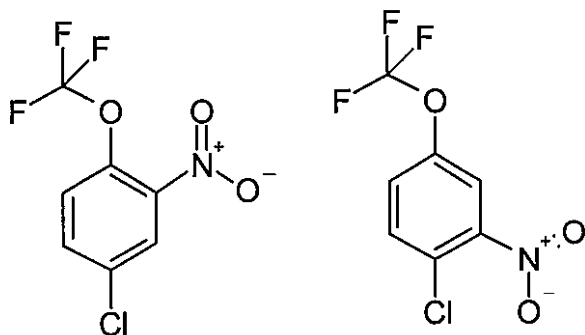
30

【0166】

40

A. 4-クロロ-2-ニトロ-1-トリフルオロメトキシベンゼン及び1-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン

【化 7 9】



10

0℃で、濃 H_2SO_4 (30 mL) 中の1-クロロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン (9.24 g, 47 mmol) の混合物に、濃 HNO_3 (10 mL) を5分間にわたって滴下した。この混合物を0℃で1時間攪拌した後、これを氷の中に注いだ。更に H_2O を加え、そしてこの結果生じた混合物をEtOAcで抽出した。この有機抽出物を H_2O (3×) 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、10.87 g (95%) の生成物が、1-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン及び4-クロロ-2-ニトロ-1-トリフルオロメトキシベンゼン (約50/50, ^{19}F NMRに基づく) の混合物として生じた。

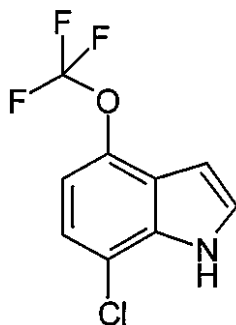
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.05-7.95 及び 7.85-7.70 (m, 1H), 7.70-7.55 及び 7.50-7.35 (m, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.32 及び -57.84 (s, 3F), -109.07 及び -117.90 (t, J = 6.2 Hz 及び d, J = 6.2 Hz, 1F).

20

【0167】

B. 7-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール

【化 8 0】



30

-78℃で、THF (100 mL) 中の4-クロロ-2-ニトロ-1-トリフルオロメトキシベンゼン及び1-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン (10.0 g, 41.4 mmol) の混合物にビニルマグネシウムブロミド (177 mL, 0.7 M (THF中), 124 mmol) を10分間にわたって徐々に加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl を加え、そして冷却浴を取り除いた。この反応混合物を H_2O とEtOAcの間で分配すると、2層に分離した。この有機層を H_2O 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~70/30) を用いるシリカゲルで精製すると、1.34 g (13%) の生成物が褐色油状物として生じた。

40

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.48 (br, s, 1H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -57.41 (s, 3F);

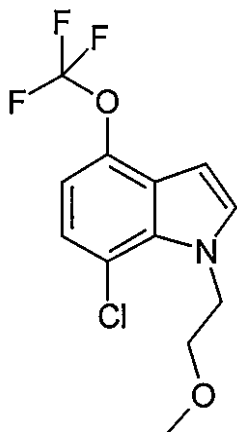
MS 235 (M^+ , 100%)。

【0168】

C. 7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール

50

【化 8 1】



10

DMSO (10 mL) 中の 7-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール (1.34 g, 5.69 mmol)、KOH 粉末 (1.59 g, 28.4 mmol) の混合物を室温で 5 分間攪拌した。2-メトキシエチルブロミド (803 μ L, 8.53 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した後、これを H₂O と Et₂O と間で分配した。2 層に分離し、そして水相を Et₂O (3 $\times$) で抽出した。有機抽出物を集め、これを H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0 $\sim$ 70/30) を用いるシリカゲルで精製すると、1.16 g (69%) の生成物が透明な黄色液体として生じた。

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.20-7.05 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -57.33 (s, 3F);

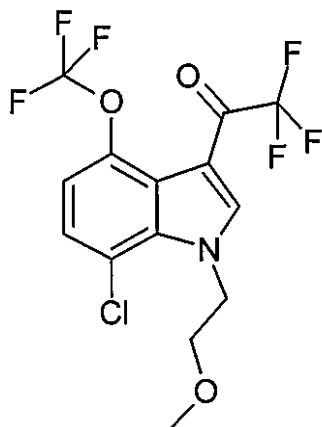
MS 248 (100%), 293 (M⁺, 100%)。

【0169】

D. 1-[7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン

30

【化 8 2】



40

DMF (20 mL) 中の 7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール (1.16 g, 3.95 mmol) 及び TFAA (1.65 mL, 11.8 mmol) の混合物を 45 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。TLC によって約 90% の変換が示された。更に TFAA (約 0.4 mL) を加え、この反応混合物を室温で更に 4 時間攪拌した。次いでこの混合物を H₂O と Et₂O の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン (heptane)/EtOAc (95/5 $\sim$ 50/50)

50

を用いるシリカゲルで精製すると、1.13 g (73%) の生成物が緑色の粘性のある油状物として生じた。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.05-8.00 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.81 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -58.33 (s, 3F), -71.94 (s, 3F);

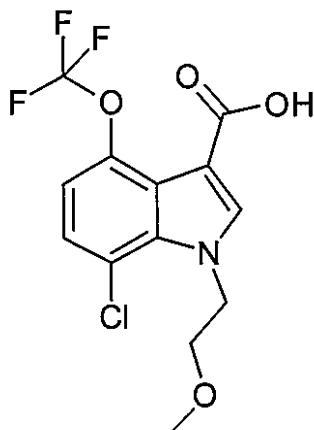
MS 390 ($M+1$, 100%)。

【0170】

E. 7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸

【化83】

10



20

MeOH (10 mL) 及び NaOH (5 M, 5 mL) 中の 1-[7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-2,2-トリフルオロエタノン (106 mg, 0.27 mmol) の混合物を 80 °C で終夜加熱した。この混合物を真空濃縮してメタノールを除去した。残留物を H_2O で希釈し、次いで Et₂O で 1 回洗浄した。この水相を HCl (3 M) を用いて酸性にし pH 2 にした。この酸性混合物を Et₂O (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、これを H_2O 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、59 mg (64%) の生成物がベージュ色の粉末として生じた。

30

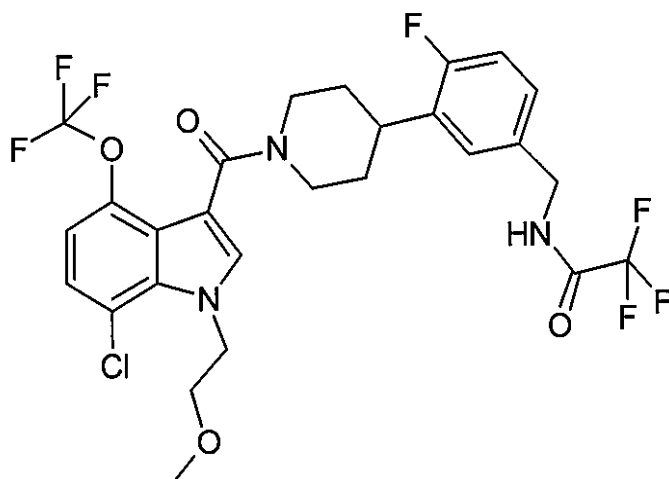
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 4.76 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -57.48 (s, 3F);

MS 379 ($M+\text{CH}_3\text{CN}+1$), 338 ($M+1$, 100%)。

【0171】

F. N-(3-{1-[7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2,2-トリフルオロアセトアミド

【化 8 4】



10

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフル
 ルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸 (59 mg, 0.18 mmol)、
 Et₃N (73 μL, 0.55 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フル
 オロ-3-ピペリジン-4-イルベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (77 mg, 0.
 23 mmol)、及び EDCI (50 mg, 0.26 mmol) の混合物を室温で終夜攪
 拌した。この混合物を H₂O と CH₂Cl₂ の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層
 を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤
 としてヘプタン/EtOAc (50/50~0/100) を用いるシリカゲルで精製する
 と、60 mg (54%) の生成物が白色粉末として生じた。

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.33 (s, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.10-6.90 (m, 2H), 4.95 (br
 s, 1H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.95-3.60 (m, 3H), 3.
 31 (s, 3H), 3.25-3.00 (m, 2H), 3.00-2.75 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CDC
 l₃) δ -57.19 (s, 3F), -75.39 (s, 3F), -119.31 (s, 1F);

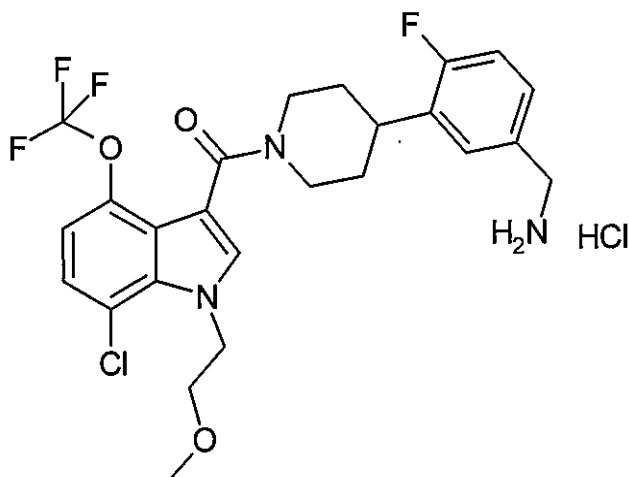
MS 624 (M+1, 100%)。

30

【0172】

G. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-
[7-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメトキシ-1H-イン
ドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 8 5】



40

MeOH (10 mL) 中の N-(3-{1-[7-クロロ-1-(2-メトキシエチ

50

ル) - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボニル] - ピペリジン - 4 - イル} - 4 - フルオロ - ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミド (60 mg, 0.096 mmol) の混合物に K_2CO_3 水溶液 (106 mg, 0.77 mmol, (3 mL の H_2O に溶解)) を加えた。この混合物を室温で終夜撹拌した。LC/MS によって反応の終了が示された。この反応混合物を真空濃縮して大部分のメタノールを除去した。残留物を H_2O と EtOAc と間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H_2O 及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を Et_2O 中に溶解し、そして Et_2O 中の HCl (1.0 M, 2 mL) を加えた、この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で乾燥すると、37 mg (68%) の生成物がベージュ色の固形物として生じた。

10

^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.26 (br, s, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 4.90-4.55 (m, 3H), 3.99 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20-2.70 (m, 3H), 1.95-1.45 (m, 4H); ^{19}F NMR ($DMSO-d_6$): δ -56.31 (s, 3F), -119.17 (s, 1F);

MS 528 ($M+1$, 100%)。

【0173】

実施例 11

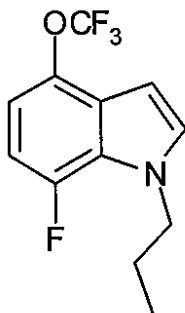
[4 - (5 - アミノメチル - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - (1 - プロピル - 7 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - メタノン・塩酸

20

【0174】

A. 1 - プロピル - 7 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール

【化 86】



30

表題生成物 (0.48 g, 36%) を、出発物質として 7 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール (1.118 g, 5.10 mmol) を用いること、そしてアルキル化剤として n - プロピルブロミドを用いることのほかは、実施例 1 D の記載と同様な方法で得た。

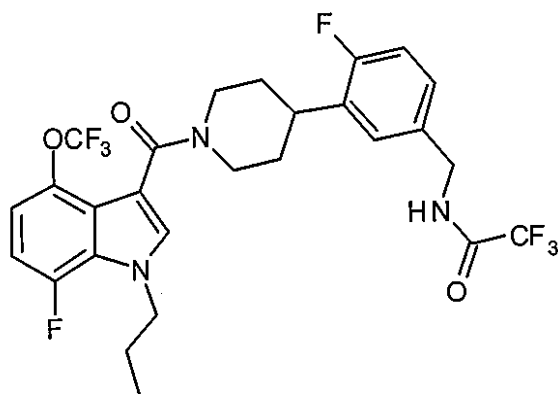
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.923 (t, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -57.69 (s, 3F), -136.80 (d, J = 12.9 Hz, 1F)。

【0175】

40

B: 1 - (1 - プロピル - 7 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン

【化 8 9】



10

表題生成物 (0.360 g, 86%) を 1-プロピル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸 (0.215 g, 0.70 mmol) を出発物質として用いることのほかは、実施例 1 G の記載と同様な方法で得た。

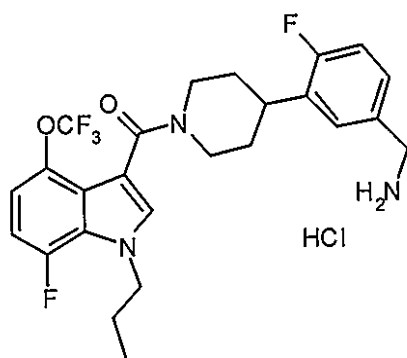
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.31 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.60 (bs, 1H), 4.49 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.95 (br s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.10 (m), 1.95 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -57.71 (s, 3F), -75.54 (s, 3F), -119.20 (s, 1F), -135.90 (d, $J = 12.9$ Hz, 1F)。

20

【0178】

E: [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1-プロピル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル)-メタノン・塩酸塩

【化 9 0】



30

表題化合物を、出発物質として N-{3-[1-(1-プロピル-7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-4-フルオロベンジル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて、実施例 1 H と同様な方法で製造した。

40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.32 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.25-7.22 (t, 1H), 7.21-7.7.06 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.99 (d, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 3.06-2.80 (bs, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ -56.75 (s, 3F), -119.35 (s, 1F), -135.15 (d, $J = 12.9$ Hz, 1F)。

MS 496 ($M+1$, 100%)。

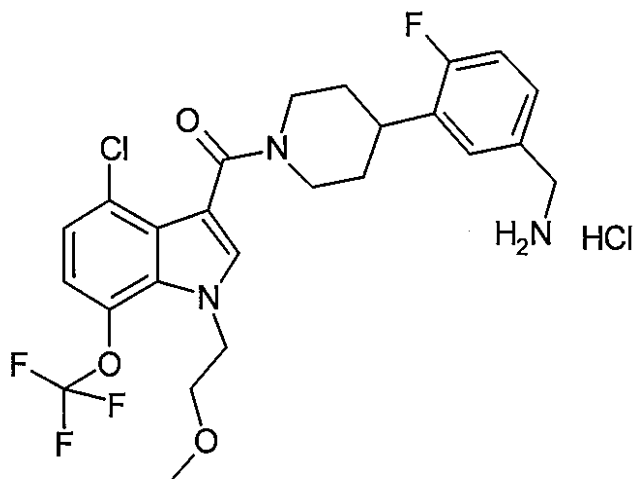
【0179】

実施例 1 2

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4

50

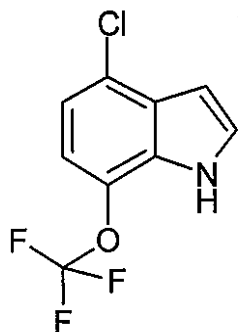
【化 9 1】



10

A. 4-クロロ-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール

20



30

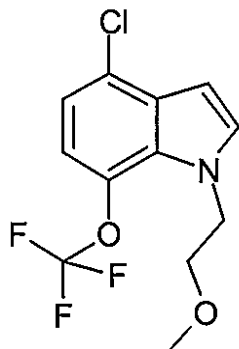
40

MS 235 (M⁺, 100%)。

B. 4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドル

B. 4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドル

【化 9 3】



10

DMSO (15 mL) 中の 4-クロロ-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール (1.51 g, 6.41 mmol)、KOH 粉末 (1.80 g, 32.0 mmol) の混合物を室温で 5 分間攪拌した。2-メトキシエチルプロミド (1.2 mL, 12.8 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した後、これを H₂O と Et₂O の間で分配した。2 層に分離し、そして水相を Et₂O (3×) で抽出した。有機抽出物を集め、これを H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~70/30) を用いるシリカゲルで精製すると、1.11 g (58%) の生成物が透明な黄色油状物として生じた。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.10-6.90 (m, 2 H), 6.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -56.58 (s, 3F);

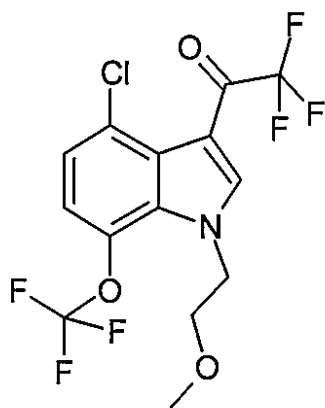
20

MS 248 (100%), 293 (M⁺)。

【0182】

C. 1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【化 9 4】



30

DMF (15 mL) 中の 4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール (1.11 g, 3.78 mmol) 及び TFAA (1.42 mL, 0.2 mmol) の混合物を 40 °C で終夜加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そして室温で終夜攪拌した。更に TFAA (400 μL) を加え、そしてこの反応混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。次いでこの混合物を H₂O と Et₂O の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~70/30) を用いるシリカゲルで精製すると、0.89 g (61%) の生成物が緑色油状物として生じた。

40

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1 H), 4.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -5

50

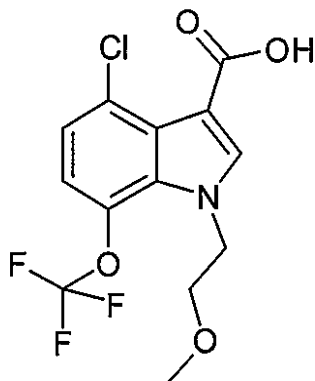
6.56 (s, 3F), -71.42 (s, 3F);

MS 390 (M+1, 100%)。

【0183】

D. 4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸

【化95】



10

MeOH (20 mL) 及び NaOH (5 M, 10 mL) 中の 1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (890 mg, 2.28 mmol) の混合物を 80 °C で 5 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そしてこの温度で終夜撹拌した。この混合物を真空濃縮してメタノールを除去した。残留物を H₂O で希釈し、次いで Et₂O で 1 回洗浄した。この有機洗浄物 (organic wash) を Et₂O (2×) で抽出した。水相を集め、これを、HCl (3 M) を用いて酸性にし pH 1 にした。この酸性混合物を Et₂O (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、これを H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、620 mg (80%) の生成物がベージュ色の粉末として生じた。

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.50 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -56.52 (s, 3F);

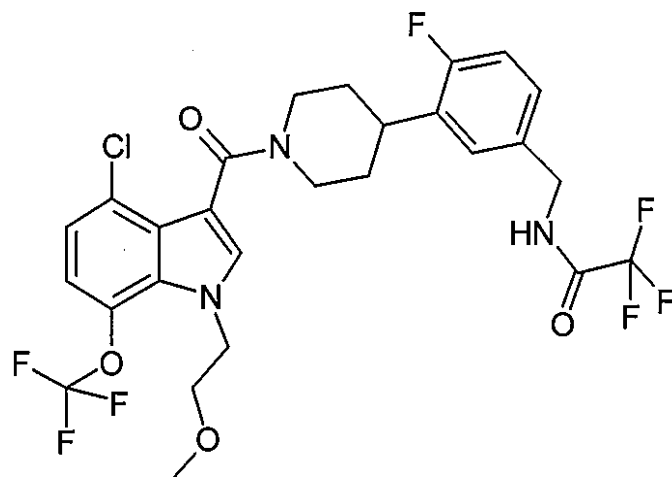
30

MS 379 (M+CH₃CN+1), 338 (M+1, 100%)。

【0184】

E. N-(3-{1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【化 9 6】



10

20

30

40

50

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸 (260 mg, 0.77 mmol)、Et₃N (322 μL, 2.31 mmol)、2,2,2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イルベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (341 mg, 1.0 mmol)、及び EDCI (221 mg, 1.15 mmol) の混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を H₂O と CH₂Cl₂ の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (50/50~0/100) を用いるシリカゲルで精製すると、280 mg (58%) の生成物が白色粉末として生じた。

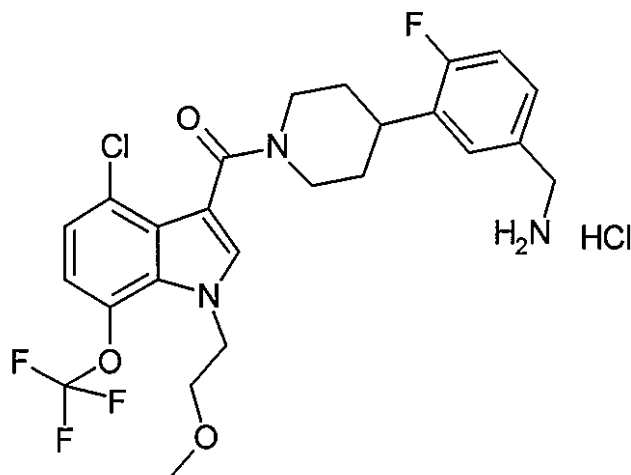
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.33 (m, 1H), 7.20-6.90 (m, 5H), 6.74 (br s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.60-4.35 (m, 4H), 3.90-3.55 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.00 (m, 2H), 3.00-2.75 (m, 1H), 2.10-1.55 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -56.58 (s, 3F), -75.32 (s, 3F), -118.91 (s, 1F);

MS 624 (M+1, 100%)。

【0185】

F. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 9 7】



MeOH (10 mL) 中の N-(3-{1-[4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-

4-イル} - 4-フルオロ-ベンジル) - 2, 2, 2-トリフルオロ-アセトアミド (270 mg, 0.43 mmol) の混合物に K_2CO_3 水溶液 (475 mg, 3.44 mmol, (3 mL の H_2O 中に溶解)) を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌した。LC/MS によって反応が終結したことが示された。この反応混合物を真空濃縮して、大部分のメタノールを除去した。残留物を H_2O と EtOAc の間で分配した。2層に分離し、そして有機層を H_2O 及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を Et₂O 中に溶解し、そして Et₂O 中の HCl (1.0 M, 3 mL) を加えた。この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で乾燥すると、126 mg (51%) の生成物が白色固形物として生じた。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.36 (br, s, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 3H), 4.75 (br d, J = 13.1, 1H), 4.48 (t, J = 5.0, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 1H), 1.95-1.45 (m, 4H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -55.73 (s, 3F), -119.37 (s, 1F);

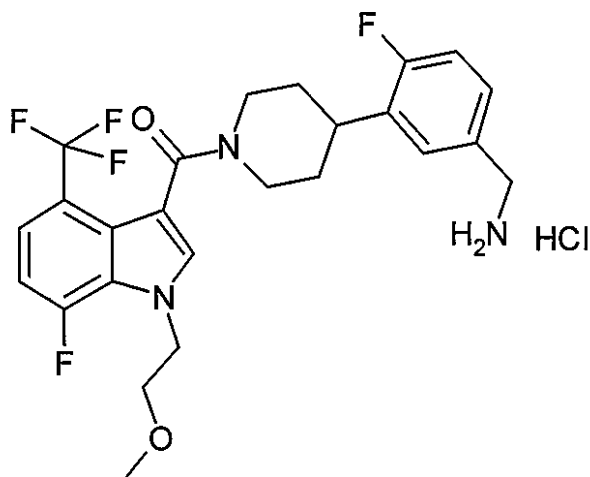
MS 528 (M+1, 100%)。

【0186】

実施例 13

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル] - [7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン・塩酸塩

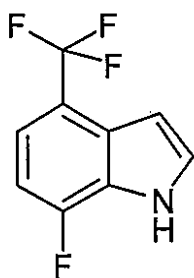
【化98】



【0187】

A. 7-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール

【化99】



-78℃で、THF (100 mL) 中の 1-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼン (3.27 mL, 23.3 mmol) の混合物に、ビニルマグネシウムブロミド (100 mL, 0.7 M (THF中), 70 mmol) を30分にわたって徐々

に加えた。この混合物を -78°C で30分間攪拌した後、飽和 NH_4Cl を加え、そして冷却浴を取り除いた。この反応混合物を H_2O 及び EtOAc との間で分配すると、2層に分離した。この有機層を H_2O 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/ EtOAc (100/0~50/50)を用いるシリカゲルで精製すると、0.93 g (19%)の生成物が褐色油状物として生じた。

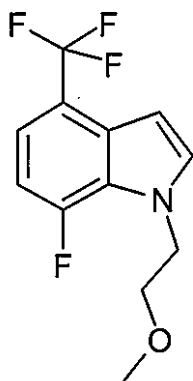
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.53 (br, s, 1H), 7.50-7.15 (m, 2 H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -60.56 (s, 3F), -129.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 1F); MS 203 (M^+ , 100%)。

【0188】

10

B. 7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール

【化100】



20

DMSO (15 mL) 中の7-フルオロ-4-トリフルオロメチル-1H-インドール (0.91 g, 4.48 mmol)、 KOH 粉末 (1.26 g, 22.4 mmol) の混合物に、2-メトキシエチルプロミド (0.63 mL, 6.72 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、これを H_2O と Et_2O の間で分配した。2層に分離し、水相を Et_2O で抽出した。有機抽出物を H_2O 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/ EtOAc (100/0~50/50)を用いるシリカゲルで精製すると、0.66 g (56%)の生成物が透明な黄色油状物として生じた。

30

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.40-7.20 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1 H), 6.66 (br s, 1H), 4.48 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -60.64 (s, 3F), -130.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 1F);

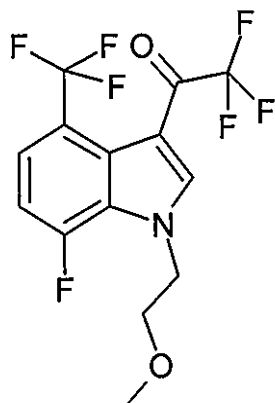
MS 262 (M^+ , 100%)。

【0189】

C. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-エタノン

40

【化 101】



10

DMF (15 mL) 中の 7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール (660 mg, 2.53 mmol) 及び TFAA (1.05 mL, 7.51 mmol) の混合物を、45℃で3日間加熱した。この混合物を H₂O と Et₂O の間で分配した。2層に分離し、有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~70/30) を用いるシリカゲルで精製すると、0.30 g (33%) の生成物が淡緑色粉末として生じた。

20

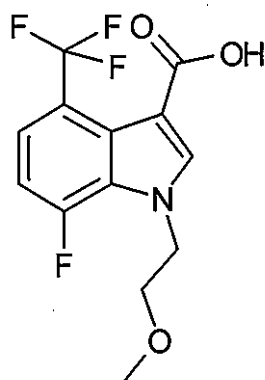
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.6, 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 11.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -58.68 (s, 3F), -72.32 (s, 3F), -129.24 (d, J = 14.1 Hz, 1F);

MS 338 (M-19), 358 (M+1, 100%)。

【0190】

D. 7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 102】



30

40

MeOH (15 mL) 及び NaOH (5 M, 5 mL) 中の 2,2,2-トリフルオロ-1-[7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-エタノン (285 mg, 0.8 mmol) の混合物を、90℃で終夜加熱した。この混合物を真空濃縮してメタノールを除去した。残留物を H₂O で希釈し、次いで EtOAc で1回洗浄した。この水相を、HCl (3 M) を用いて酸性にし pH 2 にした。この酸性混合物を Et₂O (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、これを、H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、170 mg の粗生成物 (副反応物として 7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-カルボン酸を含む) がベージュ色の粉末

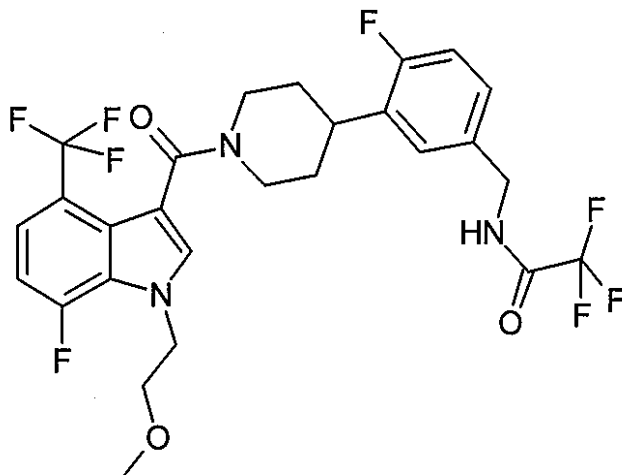
50

として生じた。この物質は更に精製することはせずに次の工程で使用した。

【0191】

E. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド

【化103】



10

20

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (170 mg, 0.56 mmol)、Et₃N (234 μL, 1.68 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (248 mg, 0.73 mmol)、及び EDCI (160 mg, 0.83 mmol) の混合物を、室温で終夜攪拌した。この混合物を H₂O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (25/75~0/100) を用いるシリカゲルで精製すると、93 mg (28%) の生成物が白色粉末として生じた。

30

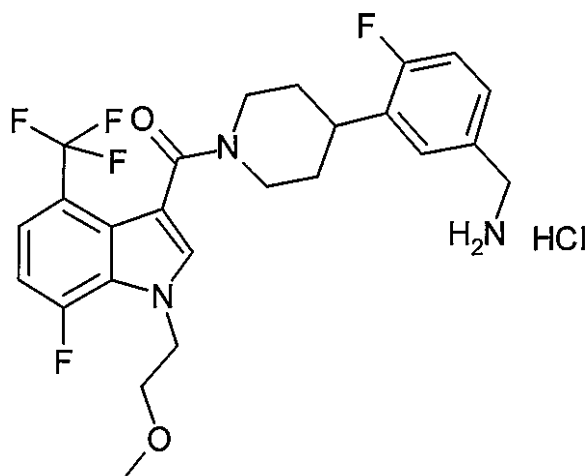
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.50-7.35 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 4H), 4.05-3.80 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 3.00-2.75 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -58.00 及び -59.17 (total 3F), -75.36 (s, 3F), -118.5 及び -119.31 (total 1F), -129.30 (s, 1F);

MS 592 (M+1, 100%)。

【0192】

F. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 0 4】



10

MeOH (3 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド (85 mg, 0.14 mmol) の混合物に、K₂CO₃ 水溶液 (158 mg, 1.5 mL の H₂O 中に溶解) を加えた。この混合物を室温で 2 日間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮して、大部分のメタノールを除去した。残留物を H₂O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を、Et₂O 中に溶解し、Et₂O 中の HCl (1.0 M, 2 mL) を加えた。この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で乾燥すると、70 mg (92%) の生成物が白色固形物として生じた。

20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.33 (br, s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -55.33 (s, 3F), -119.29 (s, 1F), -127.56 (d, J = 11.3 Hz, 1F);

30

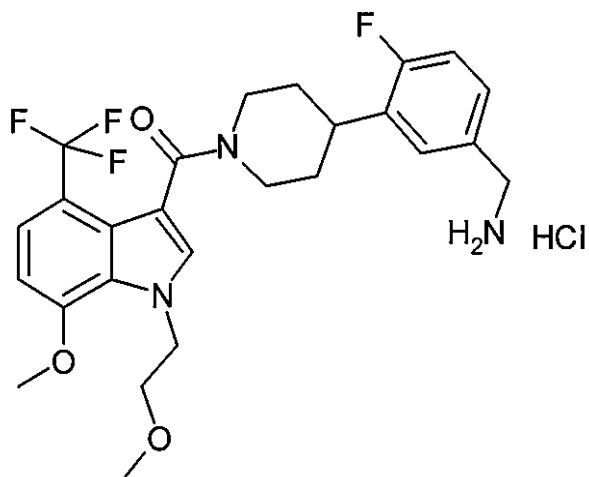
MS 496 (M+1, 100%)。

【0193】

実施例 14

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 0 5】



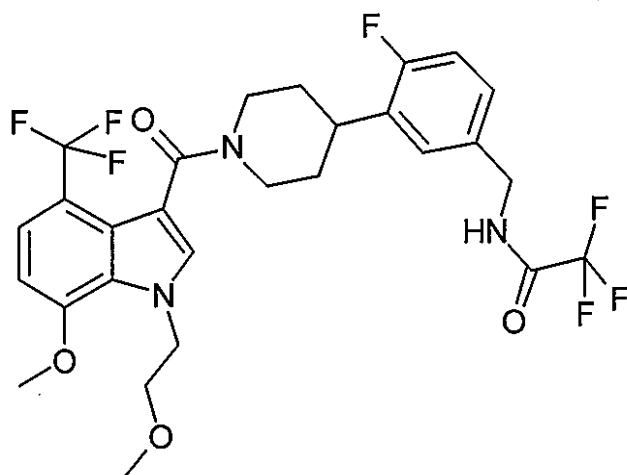
10

【 0 1 9 4】

A. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド

【化 1 0 6】

20



30

表題化合物は実施例 1 3 E の製造からの副生成物として単離された。

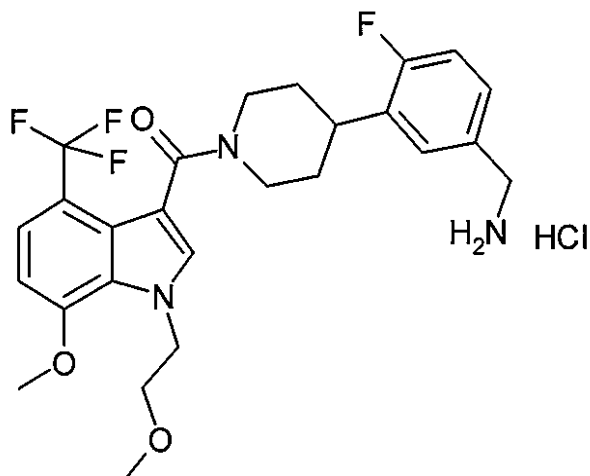
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 1H), 6.68 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.10-4.85 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 4H); ^{1}
 ^9F NMR (CDCl_3): δ -57.58 及び -58.83 (total 3F), -75.36 (s, 3F);
 MS 604 ($M+1$, 100%)。

40

【 0 1 9 5】

B. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 0 7】



10

MeOH (3 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-4-トリフルオロメチル-1H-インドル-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド (55 mg, 0.091 mmol) の混合物に、K₂CO₃ 水溶液 (100 mg, 1.5 mL の H₂O 中に溶解) を加えた。この混合物を室温で 2 日間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮して大部分のメタノールを除去した。残留物を H₂O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を Et₂O 中に溶解し、そして Et₂O 中の HCl (1.0 M, 3 mL) を加えた。この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で乾燥すると、45 mg (90%) の生成物が白色固形物として生じた。

20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.27 (br, s 3H), 7.75-7.30 (m, 4H), 7.30-7.15 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.10-3.85 (m, 5H), 3.80-3.50 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 1H), 1.95-1.40 (m, 4H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -56.83 (s, 3F), -119.23 (s, 1F);

30

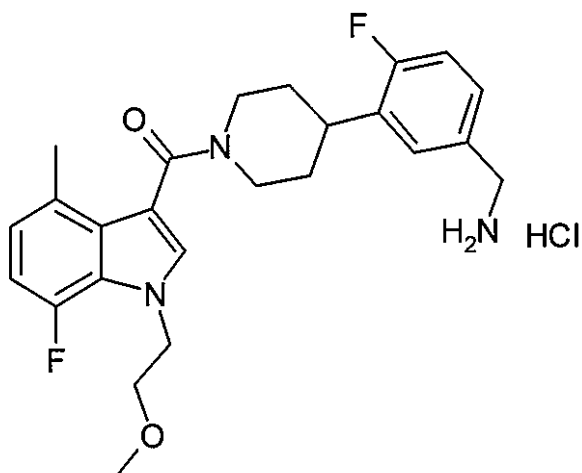
MS 508 (M+1, 100%)。

【 0 1 9 6 】

实施例 15

[4 - (5 - アミノメチル - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [7 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - メタノン・塩酸塩

【化 1 0 8】



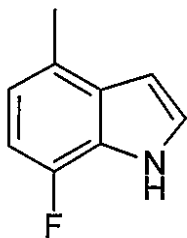
40

50

【0197】

A. 7-フルオロ-4-メチル-1H-インドール

【化109】



10

−78℃で、THF（100 mL）中の1-フルオロ-2-ニトロ-4-メチル-ベンゼン（5.17 g, 33.3 mmol）の混合物に、ビニルマグネシウムブロミド（100 mL, 1.0 M（THF中）, 100 mmol）を30分にわたって徐々に加えた。この混合物を−78℃で30分間攪拌し、飽和NH₄Clを加え、そして冷却浴を取り除いた。この反応混合物をH₂OとEtOAcの間で分配すると、2層に分離した。有機層をH₂O及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン／EtOAc（100／0～50／50）を用いるシリカゲルで精製すると、1.19 gの生成物（約50%、出発物質を含む）が褐色油状物として生じた。この粗製物は、更に精製することはせずに次の工程に使用された。

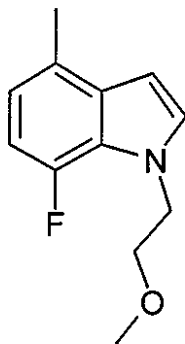
20

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.32 (br, s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.90-6.70 (m, 2H), 6.65-6.55 (m, 1H), 2.51 (s, 3); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -138.96 (s, 3F)。

【0198】

B. 7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-インドール

【化110】



30

DMSO（10 mL）中の7-フルオロ-4-メチル-1H-インドール（0.5 g, 3.35 mmol）、KOH粉末（0.93 g, 16.7 mmol）の混合物を室温で5分間攪拌した。次いで2-メトキシエチルブロミド（0.47 mL, 5.02 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した後、これをH₂OとEt₂Oの間で分配した。2層に分離し、この水相をEt₂Oで抽出した。有機抽出物をH₂O及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン／EtOAc（100／0～70／30）を用いるシリカゲルで精製すると、0.38 g（54%）の生成物が透明な黄色油状物として生じた。

40

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 6.47 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -139.71 (t, J = 8.5 Hz, 1F);

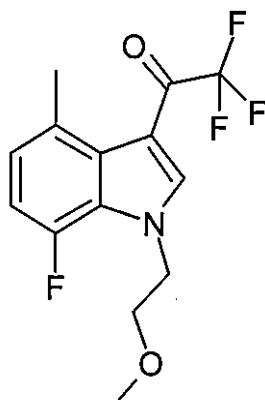
MS 208 (M+1, 100%)。

【0199】

C. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-

50

4-メチル-1H-インドール-3-イル
]-エタノン
【化111】



10

DMF (6 mL) 中の 7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-インドール (385 mg, 1.86 mmol) 及び TFAA (0.69 mL, 5.02 mmol) の混合物を、40℃で終夜加熱した。この混合物を H₂O と Et₂O の間で分配した。2層に分離し、この有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~50/50) を用いるシリカゲルで精製すると、381 mg (67%) の生成物が黄色結晶固形物として生じた。

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05-6.85 (m, 2H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -70.5 (s, 3F), -138.82 (d, J = 8.5 Hz, 1F);

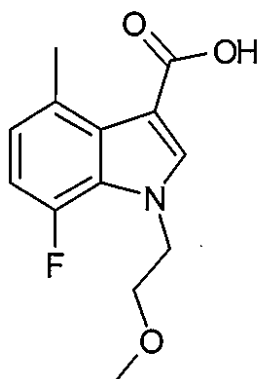
MS 304 (M+1, 100%)。

【0200】

D. 7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

30

【化112】

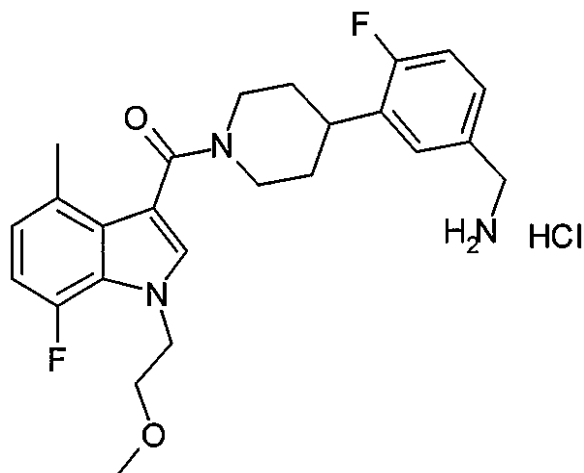


40

MeOH (15 mL) 及び NaOH (5 M, 10 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-インドール-3-イル]-エタノン (360 mg, 1.18 mmol) の混合物を、85℃で3時間加熱した。この混合物を真空濃縮してメタノールを除去した。残留物を H₂O で希釈し、次いで EtOAc で1回洗浄した。水相を HCl (3 M) を用いて酸性にし pH 2 にした。この酸性混合物を EtOAc で抽出した。この有機抽出物を、H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、262 mg (88%) の生成

50

【化 1 1 4】



10

MeOH (5 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド (315 mg, 0.59 mmol) の混合物に、K₂CO₃ 水溶液 (815 mg, 5 mL の H₂O 中に溶解) を加えた。この混合物を室温で終夜撹拌した。この反応混合物を真空濃縮して大部分のメタノールを除去した。残留物を H₂O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そしてこの有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を Et₂O 中に溶解し、そして Et₂O 中の HCl (1.0 M, 3 mL) を加えた。この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で乾燥すると、250 mg (88%) の生成物が白色固形物として生じた。

20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.29 (br, s, 3H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 6.95-6.75 (m, 2H), 4.95-4.45 (m, 1H), 4.44 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.25-3.70 (m, 3H), 3.67 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.20-2.70 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.95-1.45 (m, 4H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -119.43 (s, 1F), -138.33 (d, J = 11.3 Hz, 1F);

30

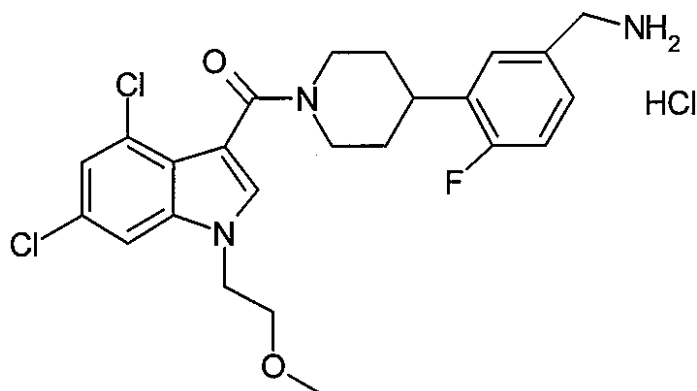
MS 442 (M+1, 100%)。

【0203】

実施例 16

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,6-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 1 5】

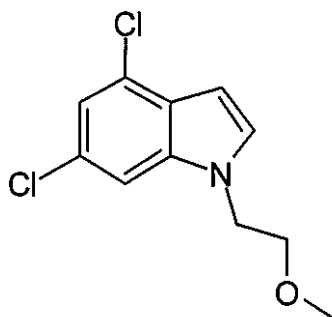


40

【0204】

50

A. 4, 6-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール
【化 1 1 6】



10

表題化合物を、出発物質として4, 6-ジクロロ-1H-インドールを用いて実施例 1 Dと同様の方法で製造した。

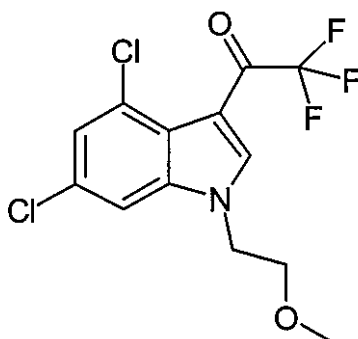
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.25 (m, H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (s, H), 6.6 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=244$ 。

【0 2 0 5】

B. 1-[4, 6-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン
【化 1 1 7】

20



30

表題化合物を、出発物質として4, 6-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドールを用いて実施例 1 Eと同様の方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.0 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.3 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

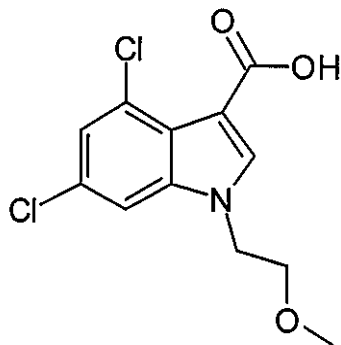
LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=340$ 。

【0 2 0 6】

C. 4, 6-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

40

【化 1 1 8】



10

表題化合物を、出発物質として 1 - [4 , 6 - ジクロロ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノンを用いて実施例 2 E と同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.95 (bs, H), 7.7 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.4 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H)。

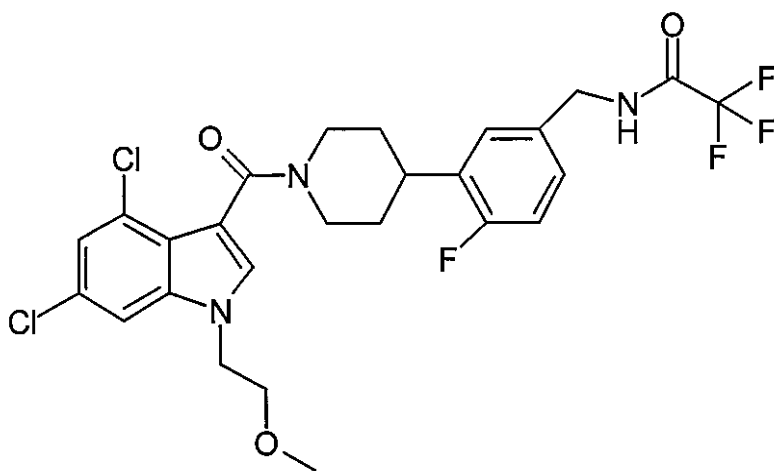
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=288$ 。

【 0 2 0 7 】

D. N - (3 - { 1 - [4 , 6 - ジクロロ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニル] - ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

20

【化 1 1 9】



30

表題化合物を、出発物質として 4 , 6 - ジクロロ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸を用いて実施例 1 G と同様の方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.0 (m, H), 6.8 (bs, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 1.9 (m, 4H), 1.75 (m, 2H)。

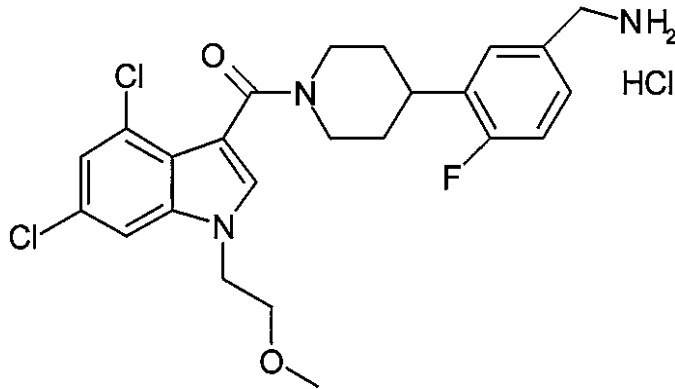
40

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=544$ 。

【 0 2 0 8 】

E. [4 - (5 - アミノメチル - 2 - フルオロフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 , 6 - ジクロロ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - メタノン・塩酸塩

【化 1 2 0】



10

表題化合物を、出発物質としてN-(3-{1-[4,6-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて実施例1Hと同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.3 (bs, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 4H)。LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=478$ 。

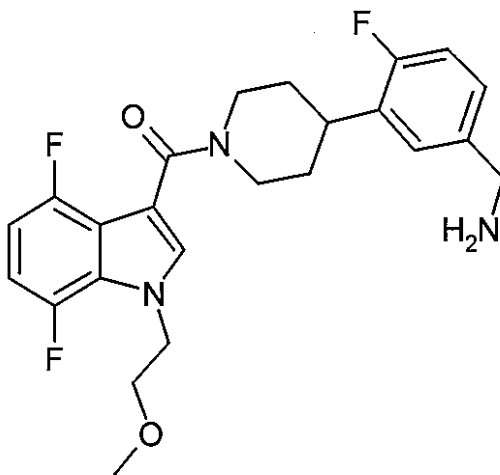
20

【0209】

実施例 17

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4,7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン

【化 1 2 1】



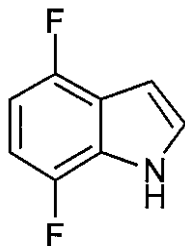
30

40

【0210】

A. 4,7-ジフルオロ-1H-インドール

【化 1 2 2】



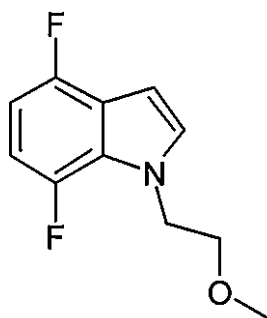
−78℃で、THF（80 mL）中の1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン（10 mL, 92.2 mmol）の混合物に、ビニルマグネシウムブロミド（277 mL, 0.28 mmol）を10分間にわたって徐々に加えた。この混合物を−78℃で1時間攪拌した後、飽和NH₄Clを加え、そして冷却浴を取り除いた。この反応混合物をH₂OとEtOAcの間で分配すると、2層に分離した。有機層をH₂O及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc（100/0〜70/30）を用いるシリカゲルで精製すると、1.14 g（8%）の生成物が褐色油状物として生じた。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.40 (br, s, 1H), 7.21 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90-6.70 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -127.15 (m, 1F), -140.22 (m, 1F)。

【0 2 1 1】

A. 4,7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール

【化 1 2 3】



表題化合物を、出発物質として4,7-ジフルオロ-1H-インドールを用いて実施例1Dと同様の方法で製造した。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.2 (m, H), 7.1 (m, H), 7.0 (s, H), 6.65 (m, H), 6.55 (m, H), 4.35 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H)。

LCMS m/z: [M+H]⁺=212。

【0 2 1 2】

B. 1-[4,7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン

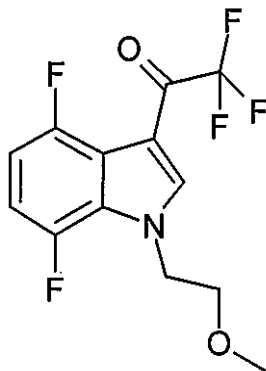
10

20

30

40

【化 1 2 4】



10

表題化合物を、出発物質として 4, 7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドールを用いて実施例 1 E と同様の方法で製造した。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.15 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 4.75 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

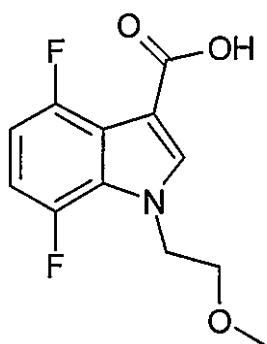
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=308$ 。

【0 2 1 3】

C. 4, 7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

20

【化 1 2 5】



30

表題化合物を、出発物質として 1-[4, 7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノンを用いて実施例 2 E と同様の方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.95 (bs, 1H), 6.8 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

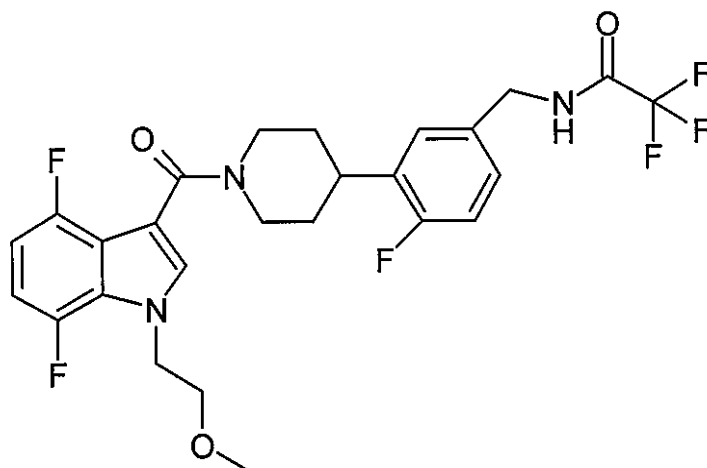
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=256$ 。

【0 2 1 4】

D. N-(3-{1-[4, 7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

40

【化 1 2 6】



10

20

表題化合物を、出発物質として 4, 7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸を用いて実施例 1 G と同様の方法で製造した。

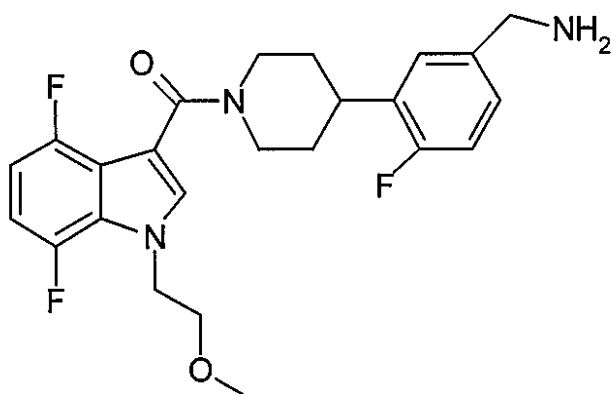
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.6 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.95 (m, 3H), 1.6 (m, 3H)。

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=541$ 。

【0 2 1 5】

E. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4, 7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン

【化 1 2 7】



30

40

表題化合物を、出発物質として N-(3-{1-[4, 7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを用いて実施例 1 H と同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.7 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.5 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.9 (m, 3H), 1.9-1.6 (m, 3H)。

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=445$ 。

【0 2 1 6】

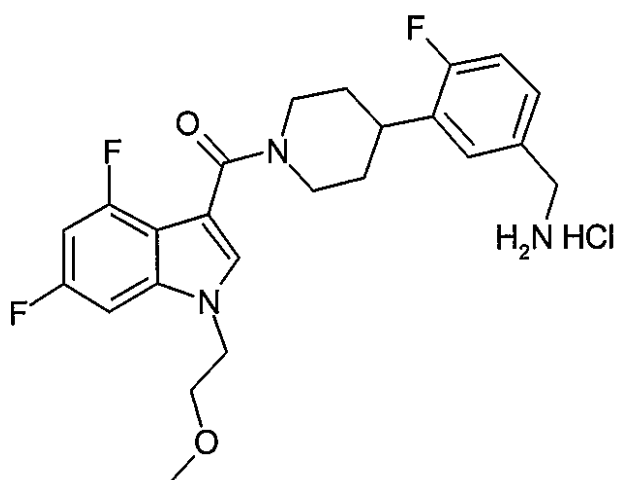
実施例 1 8

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メ

50

タノン・塩酸塩

【化 1 2 8】



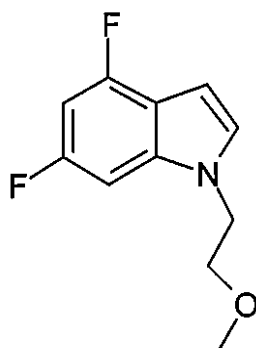
10

【 0 2 1 7】

A. 4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール

【化 1 2 9】

20



30

表題化合物を、出発物質として4, 6-ジフルオロ-1H-インドールを用いて実施例1Dと同様の方法で製造した。

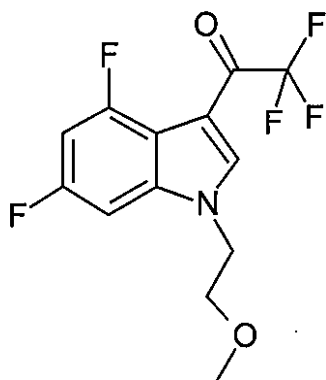
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.5 (m, 2H), 4.2 (t, 2H), 3.7(t, 2H), 3.3(s, 3H)。

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=212$ 。

【 0 2 1 8】

B. 1-[4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【化 1 3 0】



10

表題化合物を、出発物質として 4, 6-ジフルオロ-1-1H-インドールを用いて実施例 1 E と同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 4.5 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.2 (s, 3H)。

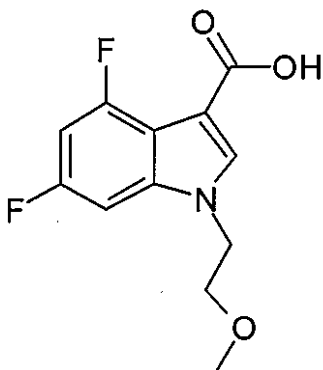
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=308$ 。

【0 2 1 9】

C. 4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

20

【化 1 3 1】



30

表題化合物を、出発物質として 1-[4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノンを用いて実施例 2 E と同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 12.05 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.4 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H)。

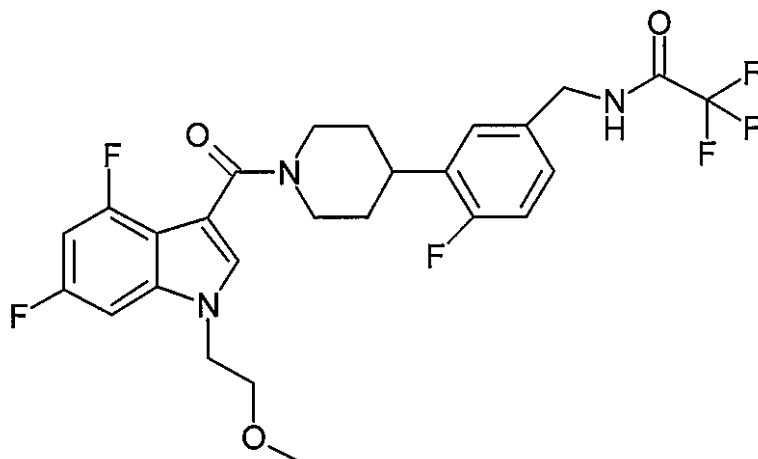
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=256$ 。

【0 2 2 0】

D. N-(3-{1-[4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

40

【化 1 3 2】



10

20

表題化合物を、出発物質として4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸を用いて実施例1Gと同様の方法で製造した。

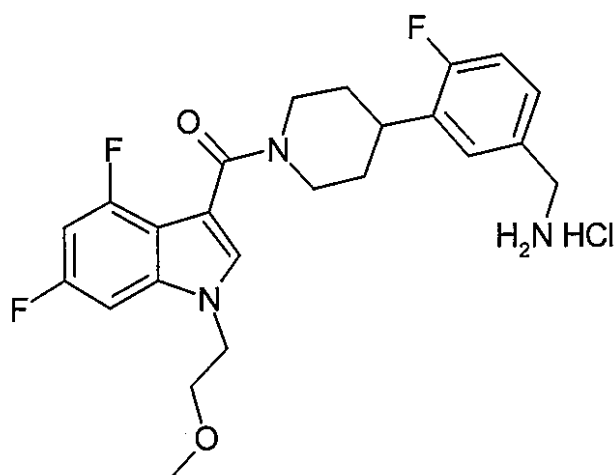
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.6 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 4.4 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.9, 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=542$ 。

【0 2 2 1】

E. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 3 3】



30

40

表題化合物を、出発物質としてN-(3-{1-[4, 6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを用いて実施例1Hと同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.6 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.5 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 1.9-1.6 (m, 4H)。

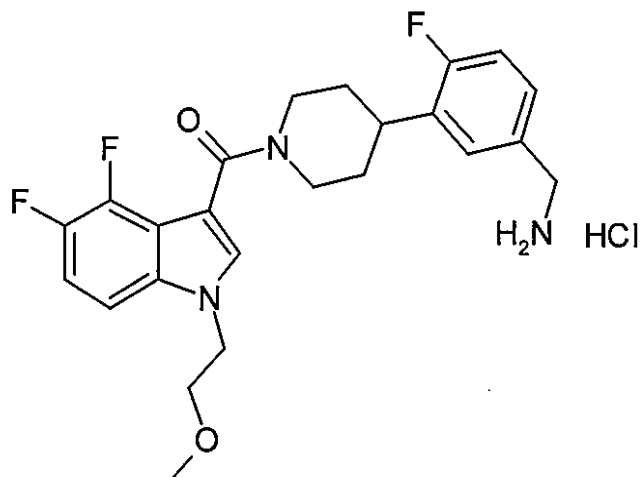
LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=445$ 。

【0 2 2 2】

実施例 1 9

50

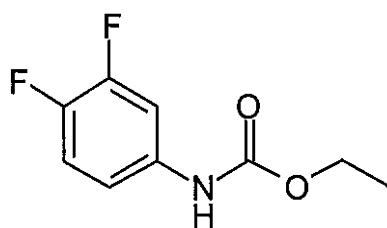
[4 - (5 - アミノメチル - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 , 5 - ジフルオロ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - メ
 タノン・塩酸塩
 【化 1 3 4】



10

【 0 2 2 3 】
 A. (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - カルバミン酸エチルエステル
 【化 1 3 5】

20



THF (1 0 m L) 中の 3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミン (1 . 0 g , 7 . 4 5 m m o l) 及びピリジン (7 5 1 μ L , 9 . 2 9 m m o l) の溶液に、クロロギ酸エチル (8 8 8 μ L , 9 . 2 9 m m o l) を 3 0 秒間 (3 0 s period) にわたって滴下した。この混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を H₂O と E t O A c の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を、H C l (1 M) 、 H₂O 、 及び塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、1 . 4 3 g (9 5 %) の生成物が褐色固形物として生じた。

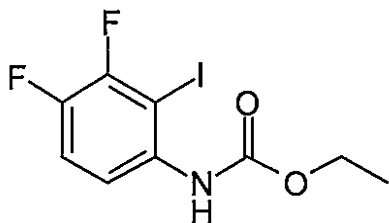
30

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.45-7.35 (m, 1 H), 7.07 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.55 (br s, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -135.33 (m, 1F), -143.85 (br m, 1F);
 MS 243 (M+CH₃CN+1, 100%), 202 (M+1)。

40

【 0 2 2 4 】
 B. (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ヨード - フェニル) - カルバミン酸 エチルエステル

【化 1 3 6】



−78℃で、THF（7 mL）中の（3，4−ジフルオロフェニル）−カルバミン酸エチルエステル（0.5 g，2.49 mmol）の溶液に、sec-BuLi（4.3 mL，1.4 M（シクロヘキサン中），5.98 mmol）を10分間にわたって滴下した。1時間後、THF（5 mL）中のI₂（0.78 g，2.99 mmol）の溶液を5分間にわたって滴下した。30分後、この反応混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、そして冷却浴を取り除いた。この混合物をH₂OとEtOAcで分配した。2層に分離し、そして有機層をH₂O及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン／EtOAc（100／0〜70／30）を用いるシリカゲルで精製すると、0.36 g（44%）の生成物が白色固形物として生じた。

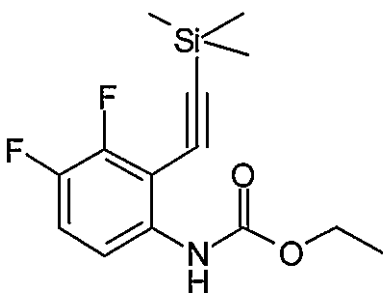
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95-7.75 (m, 1 H), 7.18 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -111.17 (m, 1F), -140.23 (s, 1F);

MS 327 (M+1, 100%)。

【0 2 2 5】

C. （3，4−ジフルオロ−2−トリメチルシリルエチニルフェニル）−カルバミン酸エチルエステル

【化 1 3 7】



脱ガスしたTHF（10 mL）中の（3，4−ジフルオロ−2−ヨードフェニル）−カルバミン酸エチルエステル（309 mg，0.94 mmol）、TMS−アセチレン（401 μL，2.82 mmol）、TEA（263 μL，1.89 mmol）、CuI（14 mg，5% mol）、及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（33 mg，5% mol）の混合物を、室温で5時間攪拌した。この混合物をH₂OとEtOAcの間で分配した。2層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン／EtOAc（100／0〜70／30）を用いるシリカゲルで精製すると、222 mg（79%）の生成物が黄色油状物として生じた。

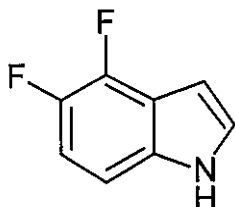
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.90-7.80 (m, 1 H), 7.26 (br s, 1H), 7.11 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -132.73 (m, 1F), -144.40 (m, 1F);

MS 298 (M+1, 100%)。

【0 2 2 6】

D. 4，5−ジフルオロ−1 H−インドール

【化 1 3 8】



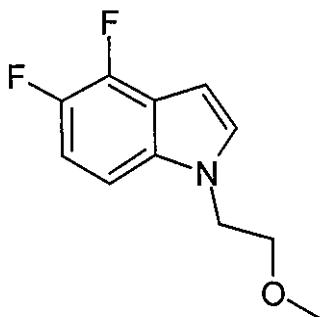
t-BuOH (10 mL) 中の (3, 4-ジフルオロ-2-トリメチルシリルエチニルフェニル)-カルバミン酸エチルエステル (220 mg, 0.7407 mmol) 及び KOH (332 mg, 5.927 mmol) の混合物を、70℃で終夜加熱した。この溶媒を真空中で除去し、残留物を H₂O と Et₂O の間で分配した。2層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (100/0~50/50) を用いるシリカゲルで精製すると、71 mg (62%) の生成物が透明な褐色固形物として生じた。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.20 (br, s, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -147.78 (m, 1F), -155.94 (m, 1F)。

【0 2 2 7】

E. 4, 5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール

【化 1 3 9】



表題化合物を、出発物質として 4, 5-ジフルオロ-1H-インドールを用いて実施例 1 D と同様の方法で製造した。

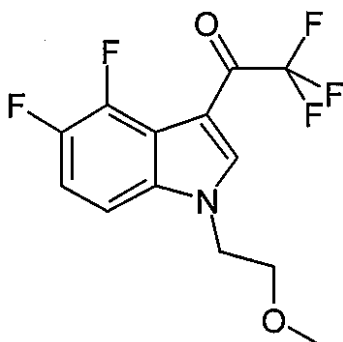
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.05 (m, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.4 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H)。

LCMS m/z: [M+H]⁺=212。

【0 2 2 8】

F. 1-[4, 5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【化 1 4 0】



表題化合物を、出発物質として 4, 5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドールを用いて実施例 1 E と同様の方法で製造した。

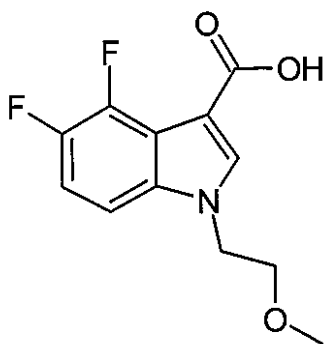
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 4.5 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.2 (s, 3H)。

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=308$ 。

【0229】

G. 4, 5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化141】



10

20

表題化合物を、出発物質として 1-[4, 5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノンを用いて実施例 2 E と同様の方法で製造した。

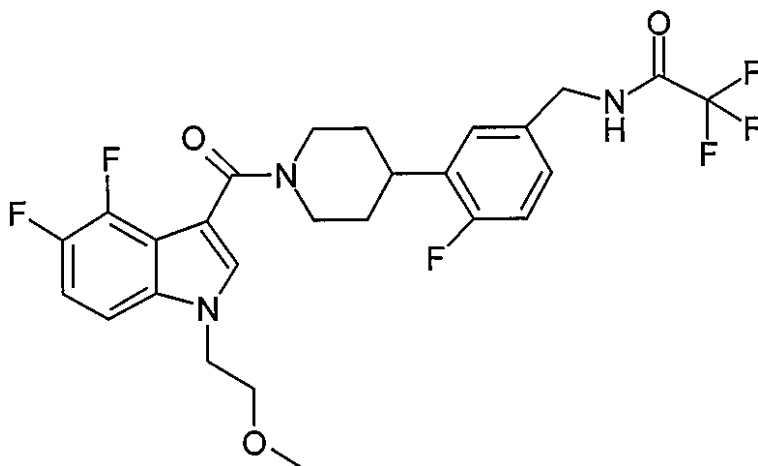
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.0 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.4 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=256$ 。

【0230】

H. N-(3-{1-[4, 5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【化142】



40

表題化合物を、出発物質として 4, 5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸を用いて実施例 1 G と同様の方法で製造した。

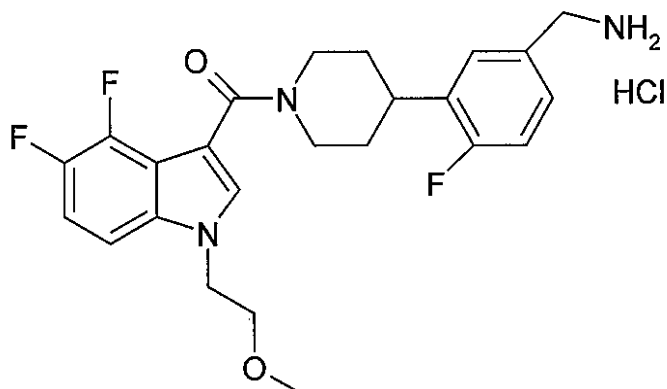
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.6 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 4.5 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.9, 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

50

LCMS m/z: $[M+H]^+=542$ 。

【0231】

I. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-
[4,5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-
メタノン・塩酸塩
 【化143】



10

表題化合物を、出発物質としてN-(3-{1-[4,5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-4-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて実施例1Hと同様の方法で製造した。

20

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.6 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.5 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 4H)。

LCMS m/z: $[M+H]^+=445$ 。

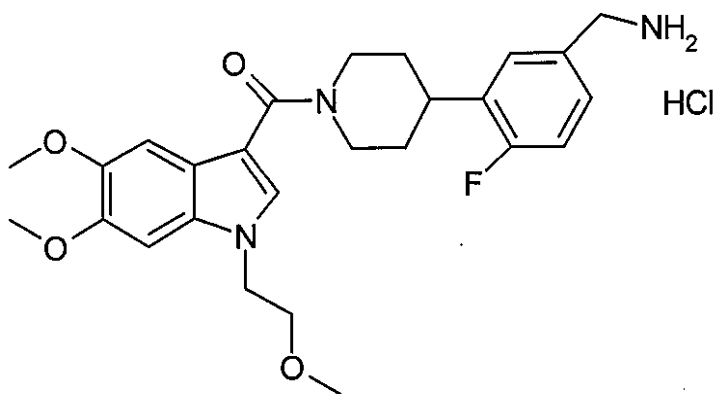
【0232】

実施例20

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[5,
6-ジメトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メ
タノン・塩酸塩

30

【化144】

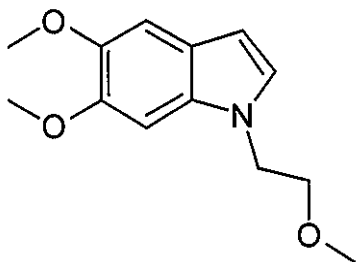


40

【0233】

A. 5,6-ジメトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール

【化 1 4 5】



10

表題化合物を、出発物質として 5, 6-ジメトキシ-1H-インドールを用いて実施例 1 D と同様の方法で製造した。

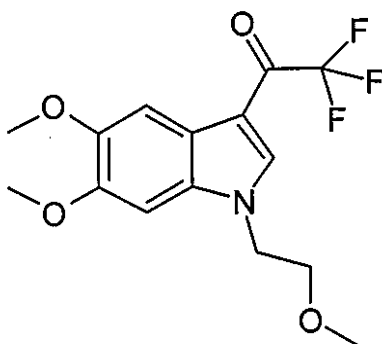
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.1 (s, H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (s, H), 6.4 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.95 (d, 6H), 3.7 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=236$ 。

【 0 2 3 4 】

B. 1- [5, 6-ジメトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル] -2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【化 1 4 6】



20

30

表題化合物を、出発物質として 5, 6-ジメトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドールを用いて実施例 1 E と同様の方法で製造した。

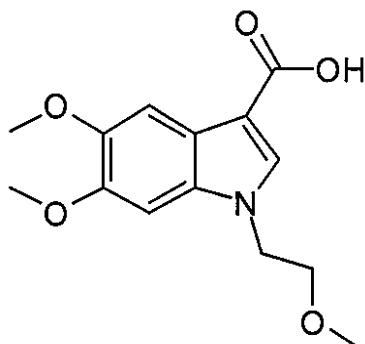
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.9 (m, 2H), 6.9 (s, H), 4.3 (t, 2H), 4.0 (d, 6H), 3.75 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=332$ 。

【 0 2 3 5 】

C. 5, 6-ジメトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 1 4 7】



40

表題化合物を、出発物質として 1- [5, 6-ジメトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル] -2, 2, 2-トリフルオロエタノンを用いて実施例 1 F と同様の方法で製造した。

50

ル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノンを用いて実施例 2 E と同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 11.8 (bs, H), 7.8 (s, H), 7.5 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.4 (t, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.6 (t, 2H), 3.3 (s, 3H)。

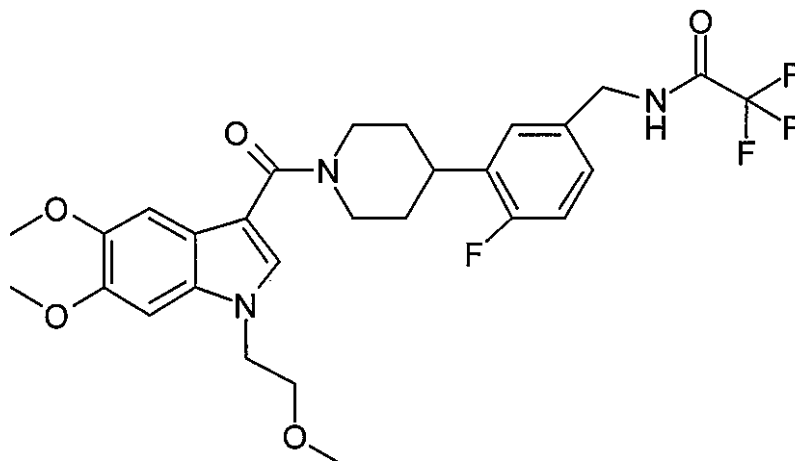
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=280$ 。

【0236】

D. N - (3 - {1 - [5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニル] - ピペリジン - 4 - イル} - 4 - フルオロ - ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミド

【化148】

10



20

表題化合物を、出発物質として 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸を用いて実施例 1 G と同様の方法で製造した。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, H), 6.8 (s, 1H), 6.7 (bs, H), 4.6 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.9 (s, 6H), 3.7 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.1 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H)。

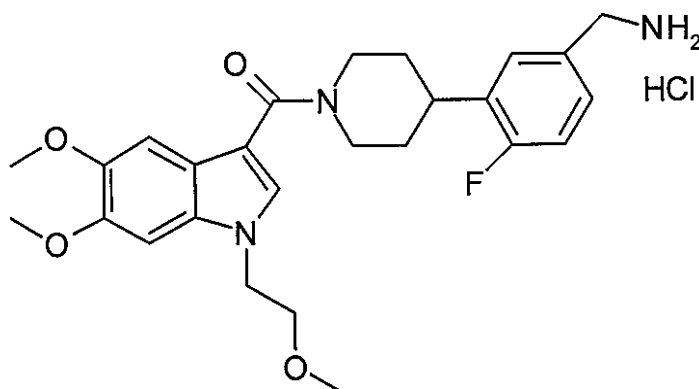
LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=566$ 。

30

【0237】

E. [4 - (5 - アミノメチル - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - メタノン・塩酸塩

【化149】



40

表題化合物を、出発物質として N - (3 - {1 - [5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニル] - ピペリジン - 4 - イル} - 4 - フルオロ - ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドを用いて実施例 1 H

50

と同様の方法で製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.3 (bs, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, H), 7.2 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (m, 3H), 1.9-1.6 (m, 4H)。

LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=470$ 。

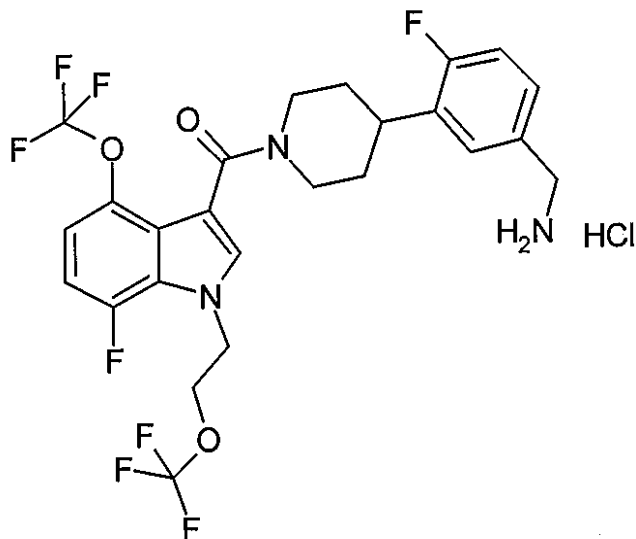
【0238】

実施例 2 1

[4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

10

【化150】



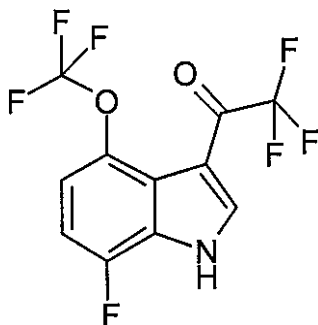
20

【0239】

A. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル)-エタノン

【化151】

30



40

DMF (10 mL) 中の 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール (645 mg, 2.94 mmol) 及び TFAA (1.64 mL, 11.7 mmol) の混合物を、40℃で終夜撹拌した。この混合物を水と Et₂O の間で分配した。2層に分離し、そして有機層を、飽和 Na₂CO₃、水、及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。このベージュ色の粉末を、CH₂Cl₂ 及びヘプタン中に懸濁した。この懸濁液を真空濃縮し、そして空気乾燥した。この反応の収量は、680 mg (73%) であった。

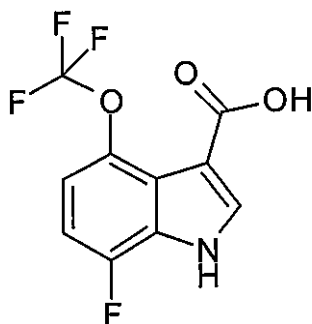
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 13.69 (bs, 1H), 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -56.86 (s, 3F), -70.38 (s, 3F), -131.18 (d, J = 8.5 Hz, 1F);

50

MS 316 (M+1)。

【0240】

B. 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸
【化152】



10

MeOH (2 mL) 及び 5 M NaOH (10 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-イル)-エタノン (200 mg, 0.63 mmol) の混合物を、140 °C で加熱した。失われる溶媒を補うために時々水を加えた。8 時間後、この混合物を室温に冷却した。この混合物を水と Et₂O の間で分配した。2 層に分離し、そして水層を氷浴中で冷却した。50 % の酢酸を pH が約 4 になるまで加えた。この酸性の水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、これを水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、87 mg (52 %) の生成物がベージュ色の粉末として生じた。

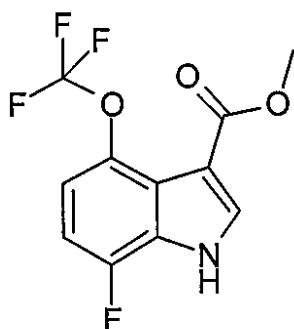
20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.75 (bs, 1H), 12.10 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -56.62 (s, 3F), -132.83 (d, J = 11.3 Hz, 1F);

MS 264 (M+1)。

【0241】

C. 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル
【化153】



30

HCl ガスを泡の状態で、MeOH (20 mL) 中の 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸 (80 mg, 0.3 mmol) の溶液中に 30 秒間加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を真空濃縮し、そしてこの混合物を CH₂Cl₂ 及びヘプタン中に懸濁した。この懸濁液を真空中で濃縮・乾燥すると、70 mg (84 %) の生成物が淡黄色粉末として生じた。

40

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.85 (bs, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -57.84 (s, 3F), -135.57 (d, J = 8.5 Hz, 1F);

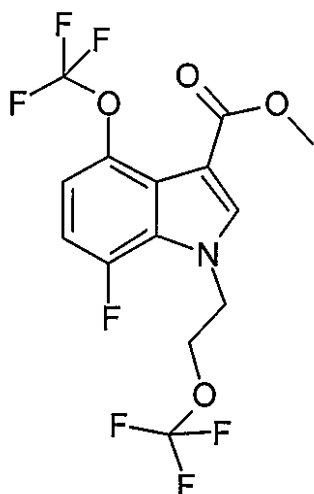
MS 278 (M+1)。

【0242】

D. 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチ

50

ル) - 1H-インドール-3-カルボン酸 メチル エステル
【化154】



10

THF (5 mL) 中の 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (70 mg, 0.25 mmol) 及び NaH (約 20 mg, 油状物に分散 (60%)) の混合物を室温で 5 分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸 2-トリフルオロメトキシ-エチルエステル (J. Org. Chem 2001, 66, 1061-1062) (98 µg, 0.38 mmol) を加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌した。飽和 NH₄Cl を加え、そしてこの混合物を水と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (80/20) を用いるシリカゲルで精製すると、84 mg (86%) の生成物が淡黄色の膜状物として生じた。

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 1H), 4.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): -57.79 (s, 3F), -60.72 (s, 3F), -136.73 (d, J = 8.5 Hz, 1F);

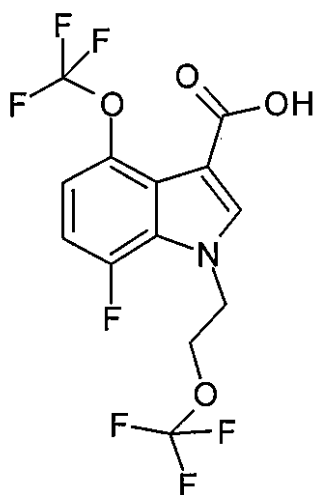
MS 390 (M+1)。

【0243】

30

E. 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化155】



40

MeOH (5 mL) 及び NaOH 水溶液 (1.0 M, 5 mL) 中の 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (80 mg, 0.21 mmol) の混合物を、30 °C で

50

終夜撹拌した。この混合物を真空濃縮して、有機溶媒を除去した。残留物を水と E t O A c の間で分配した。2 層に分離し、そして水層を濃 H C l を用いて酸性にし、p H 約 2 にした。この酸性の水層を E t O A c で抽出した。有機抽出物を水及び塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、6 8 m g (8 6 %) の生成物が白色粉末として生じた。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 1 H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -58.70 (s, 3F), -61.63 (s, 3F), -137.15 (d, J = 14.1 Hz, 1F);

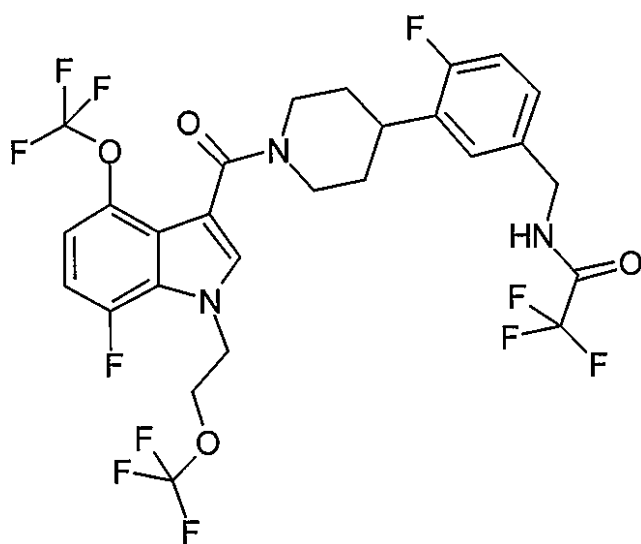
MS 376 (M+1)。

【 0 2 4 4 】

10

D. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド

【化 1 5 6】



20

30

C H₂ C l₂ (1 0 m L) 中の 7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (6 0 m g , 0 . 1 6 m m o l)、E t₃N (4 5 μ L , 0 . 3 2 m m o l)、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (6 5 8 m g , 0 . 1 9 m m o l)、及び E D C I (4 6 m g , 0 . 2 4 m m o l) の混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を H₂O と E t O A c の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/E t O A c (5 0 / 5 0 ~ 0 / 1 0 0) を用いるシリカゲルで精製すると、8 0 m g (7 5 %) の生成物が白色粉末として生じた。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.31 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-6.85 (m, 3H), 6.69 (br s, 1H), 5.15-4.70 (br m, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 1H), 3.30-2.70 (m, 3H), 2.10-1.50 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -58.45 (s, 3F), -61.56 (s, 3F), -76.32 (s, 3F), -120.03 (s, 1F), -137.86 (d, J = 11.3 Hz, 1F);

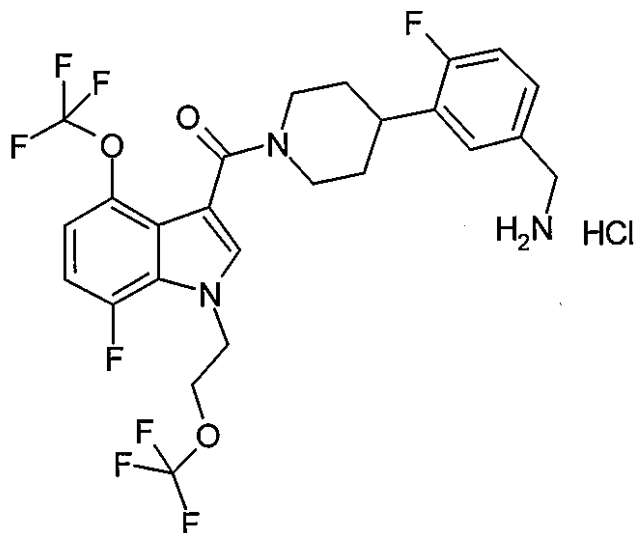
40

MS 662 (M+1, 100%)。

【 0 2 4 5 】

E. [4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 5 7】



10

MeOH (5 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[7-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-1-(2-トリフルオロメトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド (70 mg, 0.11 mmol) の混合物に、K₂CO₃ 水溶液 (700 mg, 3 mL の H₂O 中に溶解) を加えた。この混合物を室温で 7 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮して、大部分のメタノールを除去した。残留物を H₂O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を Et₂O 中に溶解し、そして Et₂O 中の HCl (1.0 M, 3 mL) を加えた。この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で乾燥すると、45 mg (70%) の生成物が白色固形物として生じた。

20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.38 (br, s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.55-7.30 (m, 2H), 7.30-7.00 (m, 3H), 4.90-4.60 (m, 3H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.90-3.55 (m, 1H), 3.25-2.60 (m, 3H), 2.00-1.50 (m, 4H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -57.54 (s, 3F), -59.68 (s, 3F), -120.09 (s, 1F), -135.43 (d, J = 8.5 Hz, 1F);

30

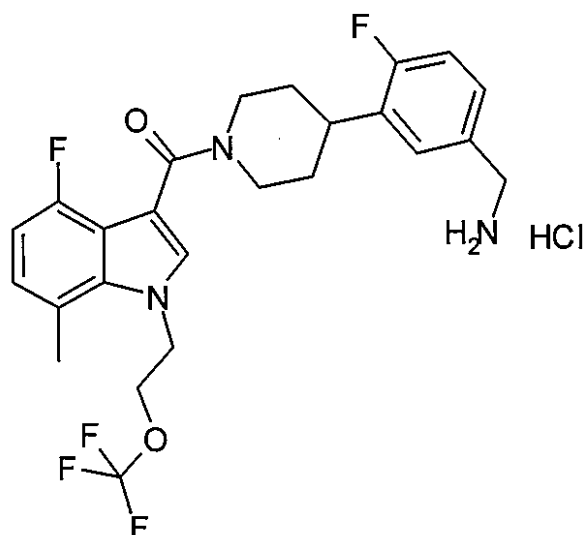
MS 567 (M+1, 100%)。

【0246】

実施例 22

4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル-[4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 5 8】



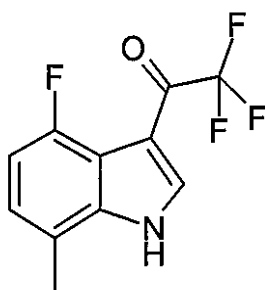
10

【 0 2 4 7】

A. 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エタノン

20

【化 1 5 9】



30

DMF (20 mL) 中の 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール (650 mg, 4.35 mmol) 及び TFAA (1.7 mL, 12.2 mmol) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物を水と Et₂O の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を飽和 Na₂CO₃、水、及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、690 mg (73%) の粗生成物がベージュ色の粉末として生じた。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.09 (bs, 1H), 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20-6.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -70.05 (s, 3F), -112.55 (d, J = 8.5 Hz, 1F);

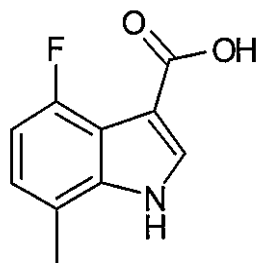
MS 246 (M+1)。

40

【 0 2 4 8】

B. 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 1 6 0】



50

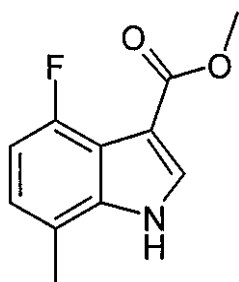
MeOH (2 mL) 及び 5 M NaOH (10 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エタノン (100 mg, 0.41 mmol) の混合物を、140 °C で 45 分間加熱した。失われる溶媒を補うために時々水を加えた。この混合物を室温に冷却した。この混合物を水と Et₂O の間で分配した。2 層に分離し、そして水層を氷浴中で冷却した。氷酢酸を pH が約 4 になるまで加えた。この酸性の水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、これを水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、55 mg (69%) の生成物が淡いピンク色の粉末として生じた。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.2 (bs, 1H), 11.86 (bs, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 2.44 (s, 3H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -117.25 (d, J = 8.5 Hz, 1F);

MS 194 (M+1)。

【0249】

C. 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル
【化161】



20

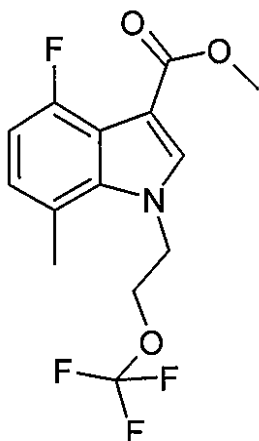
HCl ガスを泡の状態で、MeOH (20 mL) 中の 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (50 mg, 0.26 mmol) の溶液中に 30 秒間加えた。この混合物を室温で終夜攪拌した。この混合物を真空濃縮し、そしてこの混合物を CH₂Cl₂ 及びヘプタン中に懸濁した。この懸濁液を真空中で濃縮・乾燥すると、50 mg (92%) の生成物が紫色粉末として生じた。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.51 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.05-6.90 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -116.39 (d, J = 11.3 Hz, 1F);

MS 208 (M+1)。

【0250】

D. 4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル
【化162】



40

50

THF (5 mL) 中の 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (45 mg, 0.22 mmol) 及び NaH (約 20 mg, 油状物に分散 (60%)) の混合物を室温で 5 分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸 2-トリフルオロメトキシ-エチルエステル (J. Org. Chem 2001, 66, 1061-1062) (100 g, 0.38 mmol) を加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌した。飽和 NH₄Cl を加え、そしてこの混合物を水と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (80/20 ~ 50/50) を用いるシリカゲルで精製すると、30 mg (42%) の生成物がベージュ色の粉末として生じた。

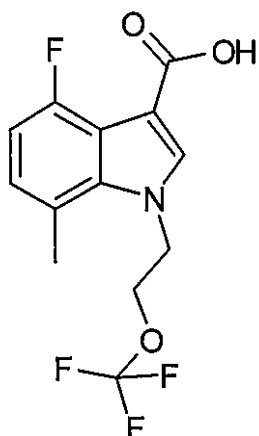
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.90-6.75 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -60.76 (s, 3F), -115.36 (d, J = 5.6 Hz, 1F);

MS 320 (M+1)。

【0251】

E. 4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化163】



MeOH (5 mL) 及び NaOH 水溶液 (3.0 M, 5 mL) 中の 4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (25 mg, 0.078 mmol) の混合物を、40 °C で 4 時間攪拌した。この混合物を真空濃縮して有機溶媒を除去した。残留物を水と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして水層を、濃 HCl を用いて酸性にし、pH 約 2 にした。この酸性の水層を EtOAc で抽出した。有機抽出物を水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、21 mg (88%) の生成物が白色粉末として生じた。

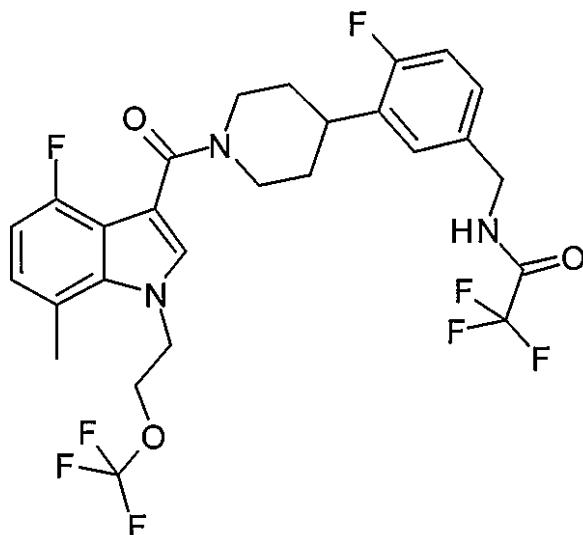
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.05-6.90 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -60.79 (s, 3F), -115.78 (s, 1F);

MS 306 (M+1)。

【0252】

D. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド

【化 1 6 4】



10

20

30

40

50

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (18 mg, 0.059 mmol)、Et₃N (25 μL, 0.17 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド・塩酸塩 (24 mg, 0.071 mmol)、及び EDCI (17 mg, 0.089 mmol) の混合物を室温で終夜攪拌した。この反応混合物を真空濃縮した。粗製物を溶離剤としてヘプタン/EtOAc (50/50~0/100) を用いるシリカゲルで精製すると、29 mg (83%) の生成物が白色粉末として生じた。

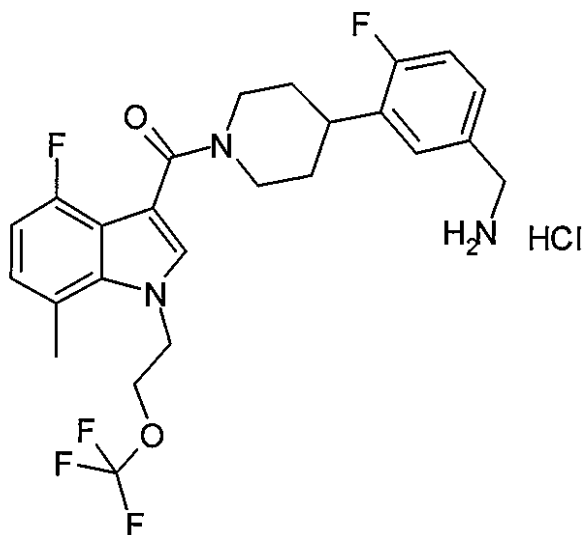
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.26 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.20-4.70 (br m, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 1H), 3.30-2.80 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.10-1.50 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -60.69 (s, 3F), -75.35 (s, 3F), -119.02 (s, 1F), -123.63 (s, 1F);

MS 592 (M+1, 100%)。

【0 2 5 3】

E. 4-(5-アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル-[4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-メタノン・塩酸塩

【化 1 6 5】



MeOH (5 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-フルオロ-3-{1-[4-フルオロ-7-メチル-1-(2-トリフルオロメトキシ-エチル)-1H-インドル-3-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-ベンジル)-アセトアミド (25 mg, 0.042 mmol) の混合物に、K₂CO₃ 水溶液 (29 mg, 3 mL の H₂O 中に溶解) を加えた。この混合物を室温で 4 時間、次いで 40 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮して、大部分のメタノールを除去した。残留物を H₂O と EtOAc の間で分配した。2 層に分離し、そして有機層を H₂O 及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮した。残留物を Et₂O 中に溶解し、そして Et₂O 中の HCl (1.0 M, 2 mL) を加えた。この結果生じた懸濁液を真空濃縮し、次いで真空中で乾燥すると、14 mg (62%) の生成物が白色固形物として生じた。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.32 (br, s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 1H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 4.90-4.60 (m, 3H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.30-2.70 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -59.63 (s, 3F), -120.33 (s, 1F), -125.01 (s, 1F);

MS 496 (M+1, 100%)。

【0254】

〔発明の効果〕

生物学的活性

この発明の化合物の特性が、1) その β-トリプターゼ阻害能力 (IC₅₀ 及び K_i 値) によって証明された。

【0255】

インビトロ試験手順

背景技術の章に記載されているように、トリプターゼの全ての作用がその触媒活性に依存しているので、その触媒活性を阻害する化合物は、トリプターゼの作用を潜在的に阻害するものである。この触媒活性の阻害は、インビトロの酵素アッセイ及び細胞アッセイにより測定することができる。

【0256】

単離されたヒト肺トリプターゼ又は酵母細胞内に発現させた組換えヒト β-トリプターゼのいずれかを使用して、トリプターゼの阻害活性を確認した。単離された天然酵素又は発現酵素を用いて、本質的に同等の結果が得られた。アッセイ手順は、基質として L-ピログルタミン-L-プロリン-L-アルギニン-パラ-ニトロアニリド (S2366: Quadrage) を使用する、96 ウェルマイクロプレート (Costar 3590) を使用した (本質的には、McCuen et. al. Biochem Pharm, 1996, 52, pages 331-340 の記載と同様である)。アッセイは、0.5 mM 基質 (2 × K_m) を用いて室温で行なわれ、そしてマイクロプレートは 405 nm の波長でマイクロプレートリーダー (Beckman Biomek Plate reader) 上で読み取られた。

【0257】

トリプターゼ一次スクリーニング (クロモジェニックアッセイ (Chromogenic assay))

のための材料及び方法

アッセイバッファー

50 mM Tris (pH 8.2)、100 mM NaCl、0.05% ツイーン 20、50 µg/mL ヘパリン。

基質

S2366 (2.5 mM のストック溶液)。

酵素

精製組み換え β-トリプターゼ保存液、310 µg/mL。

【0258】

プロトコル (一点測定)

・希釈した基質 60 µL (アッセイバッファー中 500 µM の最終濃度) を各ウェルに

10

20

30

40

50

添加する。

- ・化合物（最終濃度 $20 \mu\text{M}$ 、容量 $20 \mu\text{L}$ ）を2連で添加する。
- ・酵素を容量 $20 \mu\text{L}$ 中の最終濃度 50 ng/mL で添加する。
- ・各ウェルの総容量を $100 \mu\text{L}$ とする。
- ・短時間振とうして混合し、そして暗所で室温にて30分間インキュベートする。
- ・ 405 nm での吸光度を読み取る。

【0259】

各プレートは次のコントロールを有する：

総量：基質 $60 \mu\text{L}$ 、バッファー $20 \mu\text{L}$ （最終濃度 0.2% （DMSO）を含む）、
酵素 $20 \mu\text{L}$ 。

10

非特異性：基質 $60 \mu\text{L}$ 、バッファー $40 \mu\text{L}$ （ 0.2% （DMSO）を含む）。

総量：基質 $60 \mu\text{L}$ 、バッファー $20 \mu\text{L}$ （DMSOを含まない）、酵素 $20 \mu\text{L}$

非特異性：基質 $60 \mu\text{L}$ 、バッファー $40 \mu\text{L}$ （DMSOを含まない）。

【0260】

プロトコル（ IC_{50} 及び K_i の決定）

化合物は、下記の最終濃度： 0.01 、 0.03 、 0.1 、 0.3 、 1 、 3 、 $10 \mu\text{M}$ で、2連で添加するというを除いて、プロトコルは本質的に上記と同様である（希釈はすべて手作業で行なう）。各アッセイの場合、一点測定であっても、それとも IC_{50} 決定であっても、標準化合物が比較のための IC_{50} を得るのに用いられた。 IC_{50} 値から、次の式： $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{基質}] / K_m)$ を用いて、 K_i を算出することができる。

20

【0261】

下記の実験データは、次に列挙されている実施例の K_i 値によって示されているように阻害活性を表している。下記の具体的な実施態様は、例示的なものであり、それに関連する等価物が限定されることはない。

【0262】

【表 1】

実施例番号	トリプターゼ K_i (nM)
1	1 1 6
2	4 5
3	3 5
4	2 6
5	3 2 2
6	3 5
7	3 6 5
8	1 3 4, 7 4
9	4 9, 3 2
1 0	1 4 6, 1 2 2
1 1	2 0 8, 1 8 6
1 2	1 7 1
1 3	1 2 9
1 4	4 8
1 5	4 5
1 6	6 4 9
1 7	2 5
1 8	1 9 2
1 9	1 4 2
2 0	9 0
2 1	4 8 7
2 2	7 3 1

10

20

30

【0 2 6 3】

この発明は本明細書中に述べられている具体的な実施態様によって範囲が制限されることはない。実際、本明細書中に述べられているものに加えて、本発明の種々の修正が、上記の説明及び添付の図面から当技術分野の当業者に明らかとなるであろう。こうした修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内に属することが意図されている。

40

【0 2 6 4】

種々の文献が本明細書中で引用され、こうした文献の開示は、引用によってそれらの全文が本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/045828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/454 C07D401/06 A61P11/00 A61P29/00 A61P19/02 A61P1/00 ADD. 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) A61K C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOPKINS C R ET AL: "Design, synthesis, and biological activity of potent and selective inhibitors of mast cell tryptase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNKD-DOI:10.1016/J.BMCL.2005.04.002, vol. 15, no. 11, 2 June 2005 (2005-06-02), pages 2734-2737, XP025313674 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2005-06-02] cited in the application	1,2,6-18
A	page 2375; table 1 ----- -/--	3-5
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 November 2010		23/11/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/045828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATANI G A ET AL: "BIOISOSTERISM: A RATIONAL APPROACH IN DRUG DESIGN" CHEMICAL REVIEWS, ACS, WASHINGTON, DC, US LNKD- DOI:10.1021/CR950066Q, vol. 96, no. 8, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3147-3176, XP000652176 ISSN: 0009-2665 page 3149, paragraph 1. Fluorine vs. Hydrogen Replacements	1, 2, 6-18
A	US 2003/187020 A1 (ASTLES PETER C [GB] ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) cited in the application claims 55-72; compounds 72, 74, 76, 102, 144, 145, 152, 165, 270	1-18
A	LEVELL J ET AL: "Structure based design of 4-(3-aminomethylphenyl)piperidiny1-1-amide s: novel, potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of betaII tryptase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMC.2005.02.014, vol. 13, no. 8, 15 April 2005 (2005-04-15), pages 2859-2872, XP004802824 ISSN: 0968-0896 cited in the application compound 161	1-18
A,P	WO 2010/022196 A2 (SANOFI AVENTIS [FR]; CHOI-SLEDESKI YONG MI [US]; CHOY NAKYEN [US]; POL) 25 February 2010 (2010-02-25) examples 12-3,; compounds 10, I	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/045828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003187020 A1	02-10-2003	AT 452884 T	15-01-2010
		CN 1740169 A	01-03-2006
		DK 1296972 T3	26-04-2010
		ES 2337550 T3	27-04-2010
		HK 1087702 A1	17-09-2010
		IL 152830 A	18-11-2009
		PT 1296972 E	03-03-2010
		UA 74579 C2	15-04-2003
		ZA 200209484 A	23-02-2004
WO 2010022196 A2	25-02-2010	PE 02352010 A1	29-03-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
			A 6 1 K 45/00

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

(72)発明者 チャールズ・ジェイ・ガルドナー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08822. フレミントン. レナペロード14

(72)発明者 ゲイエン・リヤーン

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807. ブリッジウォーター. メールコード: ビーダブ
ルディー-303エー. ルート202-206 1041. サノフィーアベンティス・ユー・エス

(72)発明者 グレゴリー・ビー・ポーリ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807. ブリッジウォーター. メールコード: ビーダブ
ルディー-303エー. ルート202-206 1041. サノフィーアベンティス・ユー・エス

(72)発明者 パトリック・ウェイクウォック・シュム

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807. ブリッジウォーター. メールコード: ビーダブ
ルディー-303エー. ルート202-206 1041. サノフィーアベンティス・ユー・エス

(72)発明者 グレゴリー・ティー・ストクロサ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807. ブリッジウォーター. メールコード: ビーダブ
ルディー-303エー. ルート202-206 1041. サノフィーアベンティス・ユー・エス

(72)発明者 ジーチュヨン・ジャオ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807. ブリッジウォーター. メールコード: ビーダブ
ルディー-303エー. ルート202-206 1041. サノフィーアベンティス・ユー・エス

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC10 DD06 EE01

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA331 ZA341 ZA591 ZA601 ZA611 ZA891
ZA961 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA07 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02
ZA33 ZA34 ZA59 ZA60 ZA61 ZA68 ZA75 ZA96 ZB11 ZB13

ZB15 ZC20