

(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2010-520917

(P2010-520917A)

(43) 公表日 平成22年6月17日(2010.6.17)

(51) Int.Cl.

C07D 471/06 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

F 1

C07D 471/06 C S P
A61K 31/4745
C07D 487/06
A61K 31/55
C07D 519/00 301

テーマコード(参考)

4C050
4C065
4C072
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-553146 (P2009-553146)
(86) (22) 出願日 平成20年3月13日 (2008.3.13)
(85) 翻訳文提出日 平成21年11月11日 (2009.11.11)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2008/053002
(87) 國際公開番号 WO2008/110598
(87) 國際公開日 平成20年9月18日 (2008.9.18)
(31) 優先権主張番号 0700611-7
(32) 優先日 平成19年3月13日 (2007.3.13)
(33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)
(31) 優先権主張番号 61/002,029
(32) 優先日 平成19年11月5日 (2007.11.5)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 501354233
ビオヴィトルム・アクチボラゲット(ブブ
リクト)
Biovitrum AB (publ)
スウェーデン、エスエー-112-76ス
トックホルム
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74) 代理人 100084146
弁理士 山崎 宏
(74) 代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
(74) 代理人 100122301
弁理士 富田 憲史

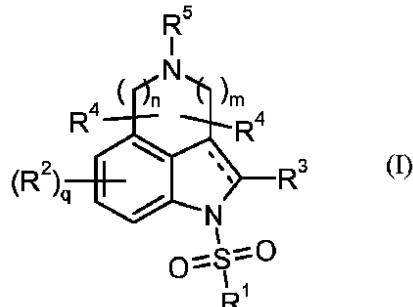
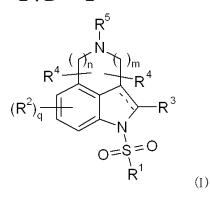
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】肥満治療用三環式イソキノリン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)

【化1】



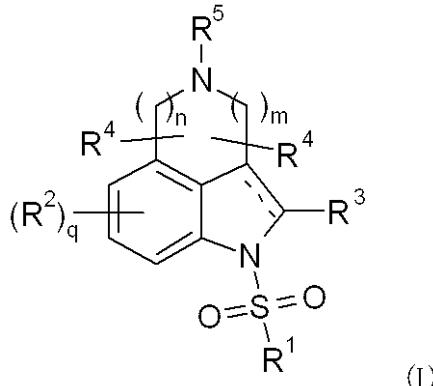
(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は本明細書に記載のとおりである)の新規化合物、新規化合物を含む医薬品組成物、それらの調製方法、ならびに5-HT₆レセプター関連の障害に対する薬剤調製のための新規化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬学的に許容できる塩、溶媒和物、水和物、幾何異性体、互変異性体および光学異性体を含む、式(Ⅰ)

【化1】



[式中、

【化2】

10

20

30

40

50

は単結合または二重結合を表し、

m および n は、それぞれ独立して、1、2および3から選択されるが、

ただし、 $m + n = 4$ であり、

R^1 は、

- (a) $C_{1\sim 6}$ -アルキル、
- (b) $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、
- (c) $C_{3\sim 6}$ -アルケニル、
- (d) アリール、
- (e) アリール- $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、
- (f) アリール- $C_{1\sim 6}$ -アルキル、
- (g) ヘテロアリール、
- (h) ヘテロアリール- $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、および
- (i) ヘテロアリール- $C_{1\sim 6}$ -アルキル

から選択される基であり、

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、単独で、または別の基の一部として、

- (a) ハロゲン、
- (b) $C_{1\sim 6}$ -アルキル、
- (c) ヒドロキシ- $C_{1\sim 6}$ -アルキル、
- (d) フルオロ- $C_{1\sim 6}$ -アルキル、
- (e) $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、
- (f) ヒドロキシ- $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、
- (g) フルオロ- $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、
- (h) メチル- $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、
- (i) $C_{3\sim 4}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、
- (j) $C_{3\sim 4}$ -シクロアルキル(ヒドロキシ)- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、
- (k) $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ、
- (l) フルオロ- $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ、
- (m) $C_{1\sim 2}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 4}$ -アルキル、

- (n) C_{3-7} -シクロアルコキシ、
 (o) フルオロ- C_{3-7} -シクロアルコキシ、
 (p) メチル- C_{3-7} -シクロアルコキシ、
 (q) C_{2-6} -アルケニル、
 (r) フルオロ- C_{2-6} -アルケニル、
 (s) C_{2-6} -アルキニル、
 (t) ヒドロキシ、
 (u) -SCF₃、
 (v) -SCF₂H、
 (w) -SO₂NR⁶R⁶、
 (x) -S(O)_eR⁷ (式中、eは、0、1、2または3である)、
 (y) -OSO₂R⁷、
 (z) -CN、
 (aa) -NR⁶R⁶、
 (ab) -NHSO₂R⁷、
 (ac) -NR⁸COR⁷、
 (ad) -NO₂、
 (ae) -CONR⁶R⁶、
 (af) -CO-R⁷、
 (ag) -COOH、
 (ah) C_{1-6} -アルコキシカルボニル、
 (ai) アリール、
 (aj) ヘテロアリール、
 (ak) アリールオキシ、および
 (al) ヘテロアリールオキシ

10

20

30

40

50

から選択される置換基によって1つ以上の位置で場合により独立して置換され、

ここで、いずれの(a i)アリールまたは(a j)ヘテロアリールも、単独で、または別の基の一部として、

- (a) ハロゲン、
 (b) C_{1-4} -アルキル、
 (c) C_{1-4} -アルコキシ、
 (d) -CF₃、および
 (e) -CN

から選択される置換基によって1つ以上の位置で場合により置換され、

qは0~3から選択され、

各R²は独立して、

- (a) ハロゲン、
 (b) C_{1-6} -アルキル、
 (c) ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、
 (d) フルオロ- C_{1-6} -アルキル、
 (e) C_{3-7} -シクロアルキル、
 (f) ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル、
 (g) フルオロ- C_{3-7} -シクロアルキル、
 (h) メチル- C_{3-7} -シクロアルキル、
 (i) C_{3-4} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、
 (j) C_{3-4} -シクロアルキル(ヒドロキシ)- C_{1-3} -アルキル、
 (k) C_{1-6} -アルコキシ、
 (l) フルオロ- C_{1-6} -アルコキシ、
 (m) C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキル、
 (n) C_{3-7} -シクロアルコキシ、

- (o) フルオロ - C₃ - 7 - シクロアルコキシ、
 (p) メチル - C₃ - 7 - シクロアルコキシ、
 (q) C₂ - 6 - アルケニル、
 (r) フルオロ - C₂ - 6 - アルケニル、
 (s) C₂ - 6 - アルキニル、
 (t) ヒドロキシ、
 (u) -SCF₃、
 (v) -SCF₂H、
 (w) -SO₂NR⁶R⁶、
 (x) -S(O)_eR⁷ (式中、eは、0、1、2または3である)、
 (y) -OSO₂R⁷、
 (z) -CN、
 (a a) -NR⁶R⁶、
 (a b) -NHSO₂R⁷、
 (a c) -NR⁸COR⁷、
 (a d) -NO₂、
 (a e) -CONR⁶R⁶、
 (a f) -CO-R⁷、
 (a g) -OCO NR⁶R⁶、
 (a h) -CO-R⁷、および
 (a i) -O-CH₂-アリール

10

20

30

40

50

から選択され、

- ここで、いずれのアリール残基も、
 (a) ハロゲン、
 (b) C₁ - 4 - アルキル、
 (c) C₁ - 4 - アルコキシ、
 (d) -CF₃、および
 (e) -CN

から選択される置換基によって1つ以上の位置で場合により置換され、

R³は、

- (a) 水素、
 (b) C₁ - 6 - アルキル、
 (c) C₃ - 7 - シクロアルキル、
 (d) C₃ - 4 - シクロアルキル - C₁ - 3 - アルキル、
 (e) ヒドロキシ - C₁ - 4 - アルキル
 (f) ヒドロキシ - C₃ - 7 - シクロアルキル、
 (g) C₃ - 4 - シクロアルキル (ヒドロキシ) - C₁ - 3 - アルキル、
 (h) C₁ - 2 - アルコキシ - C₁ - 4 - アルキル、
 (i) -COOR⁸、
 (j) -CONR⁶R⁶、
 (k) -CO-R⁷、
 (l) -CN、
 (m) ハロゲン、
 (n) アリール、および
 (o) ヘテロアリール

から選択される基であり、

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、

- (a) ハロゲン、
 (b) C₁ - 4 - アルキル、
 (c) C₁ - 4 - アルコキシ、

- (d) - C F₃、および
 (e) - C N

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で場合により独立して置換され、

各 R⁴ は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₄ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ -₄ - アルキル、
- (d) C₃ -₅ - シクロアルキル、
- (e) フルオロ - C₃ -₅ - シクロアルキル、
- (f) C₃ -₅ - シクロアルキル - メチル、
- (g) ヒドロキシ - C₁ -₄ - アルキル、
- (h) シアノ、
- (i) メトキシ、
- (j) ヒドロキシ、および
- (k) オキソ

10

20

30

40

50

から選択されるが、

ただし、R⁴ がヒドロキシまたはオキソである場合、m または n のいずれかは 2 または 3 であり、そして R⁴ は炭素上で環窒素原子に対してアルファ位で結合せず、

R⁵ は、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₄ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ -₄ - アルキル、
- (d) 2 - シアノエチル、
- (e) ヒドロキシ - C₂ -₄ - アルキル、
- (f) C₃ -₄ - アルケニル、
- (g) C₃ -₄ - アルキニル、
- (h) C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (i) メチル - C₃ -₇ - シクロアルキル
- (j) フルオロ - C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (k) C₃ -₄ - シクロアルキル - C₁ -₄ - アルキル、
- (l) C₁ -₄ - アルコキシ - C₂ -₄ - アルキル、
- (m) - N (R⁶)₂ - C₂ -₄ - アルキル、
- (n) イミダゾリル - メチル、および
- (o) ピロリジニル - メチル

から選択される基であり、

各 R⁶ は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₆ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₂ -₆ - アルキル、および
- (d) C₃ -₇ - シクロアルキル

から選択される基であるか、または

2 つの R⁶ 基は、それらが結合している窒素と一緒にになって、メチルによって場合により置換される複素環を形成し、

各 R⁷ は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₆ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ -₆ - アルキル、
- (d) C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (e) メチル - C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (f) C₃ -₄ - シクロアルキル - C₁ -₃ - アルキル、

- (g) アリール、および
- (h) ヘテロアリール

から選択される基であり、

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、

- (a) ハロゲン、
- (b) C₁ - C₄ - アルキル、
- (c) C₁ - C₄ - アルコキシ、
- (d) -CF₃、および
- (e) -CN

から選択される置換基によって1つ以上の位置で場合により独立して置換され、

10

各R⁸は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁ - C₆ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ - C₆ - アルキル、および
- (d) C₃ - C₇ - シクロアルキル

から選択される基であるか、

あるいは基N R⁸ COR⁷中に存在する場合、R⁷およびR⁸は、それらが結合している原子と一緒にになってラクタム環を形成するか、または基N R⁸ SO₂ R⁷中に存在する場合、R⁷およびR⁸は、それらが結合している原子と一緒にになってスルタム環を形成する]の化合物。

20

【請求項2】

【化3】

が二重結合を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

mおよびnが、それぞれ独立して、1および2から選択されるが、ただし、m+n=3である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R¹が、

30

- (a) アリール、および
- (b) ヘテロアリール

から選択される基であり、

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、

- (a) ハロゲン、
- (b) C₁ - C₆ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ - C₆ - アルキル、
- (d) C₁ - C₆ - アルコキシ、
- (e) フルオロ - C₁ - C₆ - アルコキシ、および
- (f) -CN

40

から選択される置換基によって1つ以上の位置で場合により独立して置換される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、

- (a) ハロゲン、
- (b) C₁ - C₄ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ - C₂ - アルキル、
- (d) C₁ - C₂ - アルコキシ、
- (e) フルオロ - C₁ - C₂ - アルコキシ、および
- (f) -CN

50

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で場合により独立して置換される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

q が 0 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

q が 1 または 2 であり、そして各 R^2 が、独立して、

- (a) ハロゲン、
- (b) $C_{1 - 2}$ -アルキル、
- (c) フルオロ- $C_{1 - 2}$ -アルキル、
- (d) $C_{1 - 2}$ -アルコキシ、
- (e) フルオロ- $C_{1 - 2}$ -アルコキシ、
- (f) ヒドロキシ、および
- (g) $-O-SO_2-CF_3$

10

から選択される基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 が、

- (a) 水素、
- (b) $C_{1 - 2}$ -アルキル、
- (c) $-F$ 、および
- (d) $-Cl$

20

から選択される基である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R^4 が、独立して、

- (a) 水素、
- (b) メチル、および
- (c) オキソ

から選択される基である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 が、

- (a) 水素、
- (b) $C_{1 - 3}$ -アルキル、
- (c) $N(R^6)_2-C_{2 - 4}$ -アルキル-、
- (d) イミダゾリル-メチル、および
- (e) ピロリジニル-メチル

30

から選択される基である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

各 R^6 が、独立して、

- (a) 水素、および
- (b) メチル

から選択される基である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 12】

$m + n = 2$ である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

【化 4】

が二重結合を表し、

R^1 が、

- (a) フェニル、または
- (b) ベンゾチエニル

50

から選択される基であり、

- ここで、フェニルは未置換であるか、あるいは
- トリフルオロメチル、
 - クロロ、
 - メチル、および
 - メトキシ

から選択される置換基によって1つまたは2つの位置で独立して置換され、

q は0であり、

R^3 および R^4 は水素であり、そして

R^5 は、

- 水素、
- メチル、
- エチル、
- ジメチルアミノエチル、
- イミダゾール-2-イル-メチル、および
- ピロリジニル-メチル

10

20

30

40

から選択される基である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

- 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- 4 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- 4 - (1H-イミダゾール-2-イルメチル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- N , N - ジメチル - 2 - [1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 5 - ジヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン - 4 (3H) - イル] エタンアミン、
- 4 - エチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- 1 - (フェニルスルホニル) - 4 - (ピロリジン-2-イルメチル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- 1 - (フェニルスルホニル) - 4 - (ピロリジン-3-イルメチル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- 1 - [(2-クロロフェニル)スルホニル] - 4 - エチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- 4 - エチル - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル } - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- 1 - (1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル) - 4 - エチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、および
- 4 - エチル - 1 - [(2-メトキシ-5-メチルフェニル)スルホニル] - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン

から選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

$m + n = 3$ である、請求項1~11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

【化5】

が二重結合を表し、

R^1 が、

- フェニル、

50

- (b) フラニル、
- (c) チエニル、
- (d) イソキサゾリル、
- (e) イミダゾリル、
- (f) チアゾリル、
- (g) ピリジル、
- (h) イミダゾチアゾリル、
- (i) ベンゾフラニル、
- (j) ジヒドロベンゾフラニル、
- (k) ベンゾチエニル、および
- (l) ベンゾチアゾリル

10

から選択される基であり、

R^1 は未置換であるか、あるいは

- (a) フルオロ、
- (b) クロロ、
- (c) ブロモ、
- (d) メチル、
- (e) エチル、
- (f) n - プロピル、
- (g) イソプロピル、
- (h) 第三級ブチル、
- (i) トリフルオロメチル、
- (j) メトキシ、
- (k) エトキシ、および
- (l) シアノ

20

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で独立して置換され、

q は 0 または 1 であり、

R^2 は、

- (a) メトキシ、
- (b) エトキシ、
- (c) ヒドロキシ、および
- (d) $-O-SO_2-CF_3$

30

から選択される基であり、

R^3 は水素であり、

各 R^4 は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) メチル、および
- (c) オキソ

から選択される基であり、

ここで、少なくとも 1 つの R^4 は水素であり、そして

40

R^5 は、

- (a) 水素、
- (b) メチル、および
- (c) エチル

から選択される基である、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

- ・ 4 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼビノ [3 , 4 , 5 - c d] インドール、
- ・ 4 - エチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼビノ [3 , 4 , 5 - c d] インドール、

50

- ・ 1 - [(3 , 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -
1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - { [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4
, 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1
H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒ
ドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6
- テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、 10
- ・ 1 - [(6 - クロロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - イル) スルホ
ニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドー
ル、
- ・ 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テト
ラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1
H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
ヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テト
ラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、 20
- ・ 1 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テト
ラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 4 - メチル - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c
d] インドール - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル、
- ・ 1 - [(4 , 5 - ジクロロ - 2 - チエニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒ
ドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(4 - 第三級ブチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -
1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - フリル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒド
ロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、 30
- ・ 1 - [(2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 3 , 4
, 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6
- テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -
1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 4 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドー
ル - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル、
- ・ 3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドー
ル - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル、 40
- ・ 1 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H
- アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(2 - メトキシ - 6 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
ヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
ヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
ヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 50

H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(4 - イソプロピルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(4 - プロピルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(5 - エチル - 2 - メトキシフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(2 - エトキシ - 5 - イソプロピルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 3 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 3 - オン、
 • 1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 2 - フルオロ - 5 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 1 - イルスルホニトリル、
 • 1 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、および
 • 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 3 - オール
 から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

5 - HT₆ レセプターアンタゴニストまたは部分アゴニストである、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

5 - HT₆ レセプターアンタゴニストである、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

治療に使用するための請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

5 - HT₆ レセプター関連の障害の治療または予防に使用するための請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

体重の減少または体重増加の減少に使用するための請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

5 - HT₆ レセプター関連の障害の治療または予防用の医薬品の製造における、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 4】

体重の減少または体重増加の減少用の医薬品の製造における、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を、5 - HT₆ レセプター関連の障害の治療を必要としているヒトを含む哺乳動物に投与することを含む 5 - HT₆ レセプター関連の障害の治療または予防方法。

【請求項 2 6】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を、体重の減少または体重増加の減少を必要としているヒトを含む哺乳動物に投与することを含む体重の減少または体重増加の減少方法。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与することを含む 5 - HT₆ レセプター活性の調整方法。

【請求項 28】

薬学的に許容できる希釈剤または担体と組み合わせて活性成分として請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物を含有する医薬品製剤。

【請求項 29】

5 - HT₆ レセプター関連の障害の治療または予防に使用するための請求項 28 に記載の医薬品製剤。

【請求項 30】

体重の減少または体重増加の減少に使用するための請求項 28 に記載の医薬品製剤。

【請求項 31】

食欲を減少させるために有効な用量で請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物を哺乳動物に投与することと、美容上有益な体重の損失が生じるまで前記用量を繰り返すこととを含む哺乳動物の身体的な外観を改善するための非治療的方法。

【請求項 32】

美容上許容できる希釈剤または担体と組み合わせて活性成分として請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物を含む美容用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、新規化合物を含む医薬品組成物、それらの調製方法、ならびに 5 - HT₆ レセプター関連の障害に対する薬剤調製のための新規化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

肥満は、体脂肪含有量の増加によって容認基準を超える過剰体重がもたらされることを特徴とする状態である。肥満は西洋では最も重要な栄養障害であって、全先進工業国における主要な健康問題を代表する。この障害によって、心血管疾患、消化器疾患、呼吸器疾患、ガンおよび 2 型糖尿病などの疾患の発生率が上昇するため、死亡率の増加につながる。体重を減少させる化合物の模索は何十年間も行われている。調査ラインの 1 つは、セロトニンレセプターサブタイプの直接的な活性化によるか、またはセロトニン再摂取を阻害することによるセロトニン作動性システムの活性化である。しかしながら、必要とされる正確なレセプターサブタイプのプロフィールは知られていない。

【0003】

末梢神経系および中枢神経系の鍵となる伝達物質であるセロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミンまたは 5 - HT) は、不安、睡眠調節、攻撃性、摂食および落ち込みを含む広範囲にわたる生理的および病理学的機能を調節する。複数のセロトニンレセプターサブタイプが確認され、複製されている。これらのうちの 1 つである 5 - HT₆ レセプターは、1993 年にいくつかのグループによって複製された(非特許文献 1、非特許文献 2)。このレセプターはアデニリルシクラーゼと積極的に結合し、クロザピンなどの抗うつ薬との親和性を示す。5 - HT₆ アンタゴニストおよび 5 - HT₆ アンチセンスオリゴヌクレオチドによって、ラットの食物摂取が低下する効果が報告されている(非特許文献 3、非特許文献 4、非特許文献 5)。

【0004】

例えば特許文献 1 に、そして非特許文献 6、非特許文献 7、非特許文献 8 によって、5 - HT₆ レセプターに対する親和性および選択性が高められた化合物が確認されている。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO 00/34242

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Ruat, M. et al. (1993) Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 268-27
6

【非特許文献2】Sebben, M. et al. (1994) NeuroReport 5: 2553-2557

【非特許文献3】Bentley, J.C. et al. (1999) Br J Pharmacol. Suppl. 126, P66

【非特許文献4】Bentley, J.C. et al. (1997) J. Psychopharmacol. Suppl. A64, 255

10

【非特許文献5】Woolley M.L. et al. (2001) Neuropharmacology 41: 210-219

【非特許文献6】Isaac, M. et al. (2000) 6-Bicyclopiperazinyl-1-arylsulphonylindoles and 6-Bicyclopiperidinyl-1-arylsulphonylindoles derivatives as novel, potent and selective 5-HT₆ receptor antagonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10: 1719-1721 (2000)

【非特許文献7】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13: 3355-3359 (2003)

【非特許文献8】Expert Opinion Therapeutic Patents 12(4) 513-527 (2002)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

驚くべきことに、本発明による化合物が、ナノモル範囲で 5 - HT₆ レセプターに対し親和性を示すことが発見された。本発明による化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩は、5 - HT₆ レセプター・アンタゴニスト、アゴニストおよび部分アゴニスト活性、好ましくはアンタゴニスト活性を有し、肥満および 2 型糖尿病の治療または予防で、体重および体重増加の減少を達成するため、ならびに不安症、うつ病、パニック発作、記憶障害、認識障害、癲癇、睡眠障害、片頭痛、食欲不振、過食症、不節制摂食障害、強迫性障害、精神病、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病および / または精神分裂症、パニック発作、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、薬物濫用 (例えばアンフェタミンの濫用、コカイン濫用および / またはニコチン) からの離脱、神経細胞成長障害を特徴とする神経変性病および痛みなどの中枢神経系の障害の治療または予防に使用が可能であると考えられる。体重および体重増加の減少 (例えば体重障害の治療) は、特に食物摂取の減少によって達成される。本明細書で使用される場合、「体重障害」という用語は、異常な (例えば過剰な) 体重をもたらすエネルギー摂取とエネルギー支出との間の不均衡に起因する障害を指す。そのような体重障害に肥満が含まれる。

20

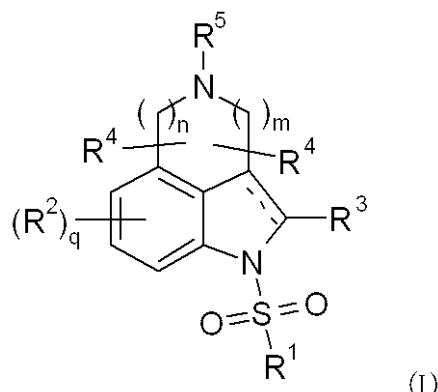
30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の 1 つの目的は、式 (I)

【化1】



[式中、

40

50

【化2】

は単結合または二重結合を表し、

m および n は、それぞれ独立して、1、2および3から選択されるが、
ただし、 $m + n = 4$ であり、

R^1 は、

- (a) $C_{1\sim6}$ -アルキル、
- (b) $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル、
- (c) $C_{3\sim6}$ -アルケニル、
- (d) アリール、
- (e) アリール- $C_{2\sim6}$ -アルケニル、
- (f) アリール- $C_{1\sim6}$ -アルキル、
- (g) ヘテロアリール、
- (h) ヘテロアリール- $C_{2\sim6}$ -アルケニル、および
- (i) ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ -アルキル

10

から選択される基であり、

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、単独で、または別の基の一部として、

- (a) ハロゲン、
- (b) $C_{1\sim6}$ -アルキル、
- (c) ヒドロキシ- $C_{1\sim6}$ -アルキル、
- (d) フルオロ- $C_{1\sim6}$ -アルキル、
- (e) $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル、
- (f) ヒドロキシ- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル、
- (g) フルオロ- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル、
- (h) メチル- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル、
- (i) $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ -アルキル、
- (j) $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル(ヒドロキシ)- $C_{1\sim3}$ -アルキル、
- (k) $C_{1\sim6}$ -アルコキシ、
- (l) フルオロ- $C_{1\sim6}$ -アルコキシ、
- (m) $C_{1\sim2}$ -アルコキシ- $C_{1\sim4}$ -アルキル、
- (n) $C_{3\sim7}$ -シクロアルコキシ、
- (o) フルオロ- $C_{3\sim7}$ -シクロアルコキシ、
- (p) メチル- $C_{3\sim7}$ -シクロアルコキシ、
- (q) $C_{2\sim6}$ -アルケニル、
- (r) フルオロ- $C_{2\sim6}$ -アルケニル、
- (s) $C_{2\sim6}$ -アルキニル、
- (t) ヒドロキシ、

20

- (u) -SCF₃、
- (v) -SCF₂H、
- (w) -SO₂NR⁶R⁶、
- (x) -S(O)_eR⁷ (式中、eは、0、1、2または3である)、
- (y) -OSO₂R⁷、
- (z) -CN、
- (aa) -NR⁶R⁶、
- (ab) -NHSO₂R⁷、
- (ac) -N R⁸COR⁷、
- (ad) -NO₂、
- (ae) -CONR⁶R⁶、

30

40

50

- (a f) - C O - R ⁷ ,
- (a g) - C O O H ,
- (a h) C _{1 - 6} - アルコキシカルボニル ,
- (a i) アリール ,
- (a j) ヘテロアリール ,
- (a k) アリールオキシ、および
- (a l) ヘテロアリールオキシ

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で場合により独立して置換され、

ここで、いずれの (a i) アリールまたは (a j) ヘテロアリールも、単独で、または別の基の一部として、

- (a) ハロゲン ,
- (b) C _{1 - 4} - アルキル ,
- (c) C _{1 - 4} - アルコキシ ,
- (d) - C F ₃ 、および
- (e) - C N

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で場合により置換され、

q は 0 ~ 3 から選択され、

各 R ² は独立して、

- (a) ハロゲン ,
- (b) C _{1 - 6} - アルキル ,
- (c) ヒドロキシ - C _{1 - 6} - アルキル ,
- (d) フルオロ - C _{1 - 6} - アルキル ,
- (e) C _{3 - 7} - シクロアルキル ,
- (f) ヒドロキシ - C _{3 - 7} - シクロアルキル ,
- (g) フルオロ - C _{3 - 7} - シクロアルキル ,
- (h) メチル - C _{3 - 7} - シクロアルキル ,
- (i) C _{3 - 4} - シクロアルキル - C _{1 - 3} - アルキル ,
- (j) C _{3 - 4} - シクロアルキル (ヒドロキシ) - C _{1 - 3} - アルキル ,
- (k) C _{1 - 6} - アルコキシ ,
- (l) フルオロ - C _{1 - 6} - アルコキシ ,
- (m) C _{1 - 2} - アルコキシ - C _{1 - 4} - アルキル ,
- (n) C _{3 - 7} - シクロアルコキシ ,
- (o) フルオロ - C _{3 - 7} - シクロアルコキシ ,
- (p) メチル - C _{3 - 7} - シクロアルコキシ ,
- (q) C _{2 - 6} - アルケニル ,
- (r) フルオロ - C _{2 - 6} - アルケニル ,
- (s) C _{2 - 6} - アルキニル ,
- (t) ヒドロキシ ,
- (u) - S C F ₃ ,
- (v) - S C F ₂ H ,
- (w) - S O ₂ N R ⁶ R ⁶ ,
- (x) - S (O) _e R ⁷ (式中、e は、0、1、2 または 3 である) ,
- (y) - O S O ₂ R ⁷ ,
- (z) - C N ,
- (a a) - N R ⁶ R ⁶ ,
- (a b) - N H S O ₂ R ⁷ ,
- (a c) - N R ⁸ C O R ⁷ ,
- (a d) - N O ₂ ,
- (a e) - C O N R ⁶ R ⁶ ,
- (a f) - C O - R ⁷ ,

10

20

30

40

50

(a g) - O C O N R ⁶ R ⁶、
 (a h) - C O - R ⁷、および
 (a i) - O - C H ₂ - アリール

から選択され、

ここで、いずれのアリール残基も、

- (a) ハロゲン、
- (b) C ₁ - ₄ - アルキル、
- (c) C ₁ - ₄ - アルコキシ、
- (d) - C F ₃、および
- (e) - C N

10

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で場合により置換され、

R ³ は、

- (a) 水素、
- (b) C ₁ - ₆ - アルキル、
- (c) C ₃ - ₇ - シクロアルキル、
- (d) C ₃ - ₄ - シクロアルキル - C ₁ - ₃ - アルキル、
- (e) ヒドロキシ - C ₁ - ₄ - アルキル
- (f) ヒドロキシ - C ₃ - ₇ - シクロアルキル、
- (g) C ₃ - ₄ - シクロアルキル (ヒドロキシ) - C ₁ - ₃ - アルキル、
- (h) C ₁ - ₂ - アルコキシ - C ₁ - ₄ - アルキル、
- (i) - C O O R ⁸、
- (j) - C O N R ⁶ R ⁶、
- (k) - C O - R ⁷、
- (l) - C N、
- (m) ハロゲン、
- (n) アリール、および
- (o) ヘテロアリール

20

から選択される基であり、

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、

- (a) ハロゲン、
- (b) C ₁ - ₄ - アルキル、
- (c) C ₁ - ₄ - アルコキシ、
- (d) - C F ₃、および
- (e) - C N

30

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で場合により独立して置換され、

各 R ⁴ は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C ₁ - ₄ - アルキル、
- (c) フルオロ - C ₁ - ₄ - アルキル、
- (d) C ₃ - ₅ - シクロアルキル、
- (e) フルオロ - C ₃ - ₅ - シクロアルキル、
- (f) C ₃ - ₅ - シクロアルキル - メチル、
- (g) ヒドロキシ - C ₁ - ₄ - アルキル、
- (h) シアノ、
- (i) メトキシ、
- (j) ヒドロキシ、および
- (k) オキソ

40

から選択されるが、

ただし、R ⁴ がヒドロキシまたはオキソである場合、m または n のいずれかは 2 または 3 であり、そして R ⁴ は炭素上で環窒素原子に対してアルファ位で結合せず、

50

R⁵ は、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₄ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ -₄ - アルキル、
- (d) 2 - シアノエチル、
- (e) ヒドロキシ - C₂ -₄ - アルキル、
- (f) C₃ -₄ - アルケニル、
- (g) C₃ -₄ - アルキニル、
- (h) C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (i) メチル - C₃ -₇ - シクロアルキル
- (j) フルオロ - C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (k) C₃ -₄ - シクロアルキル - C₁ -₄ - アルキル、
- (l) C₁ -₄ - アルコキシ - C₂ -₄ - アルキル、
- (m) - N (R⁶)₂ - C₂ -₄ - アルキル、
- (n) イミダゾリル - メチル、および
- (o) ピロリジニル - メチル

10

20

30

40

から選択される基であり、

各 R⁶ は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₆ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₂ -₆ - アルキル、および
- (d) C₃ -₇ - シクロアルキル

から選択される基であるか、または

2つのR⁶基は、それらが結合している窒素と一緒にになって、メチルによって場合により置換される複素環を形成し、

各 R⁷ は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₆ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ -₆ - アルキル、
- (d) C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (e) メチル - C₃ -₇ - シクロアルキル、
- (f) C₃ -₄ - シクロアルキル - C₁ -₃ - アルキル、
- (g) アリール、および
- (h) ヘテロアリール

から選択される基であり、

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、

- (a) ハロゲン、
- (b) C₁ -₄ - アルキル、
- (c) C₁ -₄ - アルコキシ、
- (d) - C F₃、および
- (e) - C N

から選択される置換基によって1つ以上の位置で場合により独立して置換され、

各 R⁸ は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁ -₆ - アルキル、
- (c) フルオロ - C₁ -₆ - アルキル、および
- (d) C₃ -₇ - シクロアルキル

から選択される基であるか、

あるいは基N R⁸ C O R⁷中に存在する場合、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している原子と一緒にになってラクタム環を形成するか、または基N R⁸ S O₂ R⁷ 中に存在する

50

場合、R⁷およびR⁸は、それらが結合している原子と一緒にになってスルタム環を形成する]の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、幾何異性体、互変異性体、光学異性体およびプロドラッグ型である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

式(I)の好ましい化合物としては、

【化3】

が二重結合を表すものが挙げられる。

10

【0010】

式(I)の好ましい化合物としては、mおよびnが、それぞれ独立して、1および2から選択されるが、ただし、m+n=3であるものが挙げられる。

【0011】

式(I)の好ましい化合物としては、R¹が、

(a)アリール、特に、フェニル

(b)ヘテロアリール、特に、フラニル、チエニル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、イミダゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル

から選択される基であり、

20

ここで、いずれのヘテロアリールまたはアリール残基も、未置換であるか、あるいは

(a)ハロゲン、

(b)C₁₋₆-アルキル、特に、C₁₋₄-アルキル、

(c)フルオロ-C₁₋₆-アルキル、特に、フルオロ-C₁₋₂-アルキル、

(d)C₁₋₆-アルコキシ、特に、C₁₋₂-アルコキシ、

(e)フルオロ-C₁₋₆-アルコキシ、特に、フルオロ-C₁₋₂-アルコキシ、

および

(f)-CN

から選択される置換基によって1つ以上の位置で独立して置換されるものが挙げられる。

30

【0012】

式(I)の好ましい化合物としては、qが0、1、または2であり、そして(qが1または2である場合、)各R²が、独立して、

(a)ハロゲン、

(b)C₁₋₂-アルキル、

(c)フルオロ-C₁₋₂-アルキル、

(d)C₁₋₂-アルコキシ、

(e)フルオロ-C₁₋₂-アルコキシ、

(f)ヒドロキシ、および

(g)-O-SO₂-CF₃

から選択される基であるものが挙げられる。

40

【0013】

式(I)の好ましい化合物としては、R³が、

(a)水素、

(b)C₁₋₂-アルキル、

(c)-F、および

(d)-Cl

から選択される基であるものが挙げられる。

【0014】

式(I)の好ましい化合物としては、各R⁴が、独立して、

(a)水素、

50

- (b) メチル、および
- (c) オキソ

から選択される基であるものが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

- 式(I)の好ましい化合物としては、 R^5 が、
- (a) 水素、
 - (b) C_{1-3} -アルキル、
 - (c) $N(R^6)_2-C_{2-4}$ -アルキル-、
 - (d) イミダゾリル-メチル、および
 - (e) ピロリジニル-メチル

10

から選択される基であるものが挙げられる。

【 0 0 1 6 】

- 式(I)の好ましい化合物としては、各 R^6 が、独立して、
- (a) 水素、および
 - (b) メチル

から選択される基であるものが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

- 式(I)の好ましい化合物としては、 $m+n=2$ であるものが挙げられる。

【 0 0 1 8 】

- $m+n=2$ である好ましい化合物の例としては、

20

【 化 4 】

が二重結合を表し、

- R^1 が、
- (a) フェニル、または
 - (b) ベンゾチエニル

から選択される基であり、

ここで、フェニルは未置換であるか、あるいは

- (a) トリフルオロメチル、
- (b) クロロ、
- (c) メチル、および
- (d) メトキシ

30

から選択される置換基によって 1 つまたは 2 つの位置で独立して置換され、

q は 0 であり、

R^3 および R^4 は水素であり、そして

R^5 は、

- (a) 水素、
- (b) メチル、
- (c) エチル、
- (d) ジメチルアミノエチル、
- (e) イミダゾール-2-イル-メチル、および
- (f) ピロリジニル-メチル

40

から選択される基である化合物が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

$m+n=2$ である特に好ましい式(I)の化合物は、

- ・ 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d] イソキノリン、
- ・ 4 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d] イソキノリン、

50

- ・ 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3
, 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- ・ N , N - ジメチル - 2 - [1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 5 - ジヒドロピロ口 [4
, 3 , 2 - d e] イソキノリン - 4 (3 H) - イル] エタンアミン、
- ・ 4 - エチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4
, 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- ・ 1 - (フェニルスルホニル) - 4 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 , 3 , 4 , 5
- テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- ・ 1 - (フェニルスルホニル) - 4 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) - 1 , 3 , 4 , 5
- テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
10
- ・ 1 - [(2 - クロロフェニル) スルホニル] - 4 - エチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒ
ドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- ・ 4 - エチル - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 1 , 3 ,
4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、
- ・ 1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イルスルホニル) - 4 - エチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テト
ラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン、および
- ・ 4 - エチル - 1 - [(2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 4
, 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン

である。

【 0 0 2 0 】

式 (I) の他の好ましい化合物としては、m + n = 3 であるものが挙げられる。

【 0 0 2 1 】

m + n = 3 である好ましい化合物の例としては、

【 化 5 】

が二重結合を表し、

R¹ が、

- (a) フェニル、
- (b) フラニル、
- (c) チエニル、
- (d) イソキサゾリル、
- (e) イミダゾリル、
- (f) チアゾリル、
- (g) ピリジル、
- (h) イミダゾチアゾリル、
- (i) ベンゾフラニル、
- (j) ジヒドロベンゾフラニル、
- (k) ベンゾチエニル、および
- (l) ベンゾチアゾリル

から選択される基であり、

R¹ は未置換であるか、あるいは

- (a) フルオロ、
- (b) クロロ、
- (c) プロモ、
- (d) メチル、
- (e) エチル、
- (f) n - プロピル、
- (g) イソプロピル、
- (h) 第三級ブチル、

20

30

40

50

- (i) トリフルオロメチル、
- (j) メトキシ、
- (k) エトキシ、および
- (l) シアノ

から選択される置換基によって 1 つ以上の位置で独立して置換され、

q は 0 または 1 であり、

R^2 は、

- (a) メトキシ、
- (b) エトキシ、
- (c) ヒドロキシ、および
- (d) $-O-SO_2-CF_3$

10

から選択される基であり、

R^3 は水素であり、

各 R^4 は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) メチル、および
- (c) オキソ

から選択される基であり、

ここで、少なくとも 1 つの R^4 は水素であり、そして

R^5 は、

20

- (a) 水素、
- (b) メチル、および
- (c) エチル

から選択される基である化合物が挙げられる。

【0022】

$m + n = 3$ である式 (I) のより好ましい化合物は、

R^1 が、

(a) 未置換であっても、またはクロロ、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、第三級ブチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、およびシアノから選択される置換基によって 1 つまたは 2 つの位置で独立して置換されていてよいフェニル、

30

(b) クロロおよびメチルから選択される置換基によって 1 つまたは 2 つの位置で独立して置換されるチエニル、

- (c) ベンゾフラニル、
- (d) プロモ-ジヒドロベンゾフラニル、
- (e) ベンゾチアゾリル、
- (f) メチルによって 1 つまたは 2 つの位置で独立して置換されるイミダゾリル、
- (g) クロロイミダゾチアゾリル、

(h) 未置換であっても、またはクロロおよびメチルから選択される置換基によって 1 つまたは 2 つの位置で独立して置換されていてよいベンゾチエニル、

40

- (i) ジメチルフリル、
- (j) ジメチルチアゾリル、
- (k) ジメチルイソキサゾリル、および
- (l) ピリジニル

から選択される基である化合物である。

【0023】

$m + n = 3$ である特に好ましい式 (I) の化合物は、

・ 4 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [3 , 4 , 5 - c d] インドール、

・ 4 - エチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - ア

50

ゼピノ [3 , 4 , 5 - c d] インドール、

- 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(3 , 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -
 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4
 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1
 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 10
 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (6 - クロロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - イル) スルホ
 ニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドー
 ル、
 • 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テト
 ラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1
 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - [(5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テト
 ラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テト
 ラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 4 - メチル - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c
 d] インドール - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル、
 • 1 - [(4 , 5 - ジクロロ - 2 - チエニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒ
 ドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (4 - 第三級ブチルフェニル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -
 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (2 , 5 - ジメチル - 3 - フリル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒド
 ロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル } - 3 , 4 ,
 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6
 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -
 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 4 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドー
 ル - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル、
 • 3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドー
 ル - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル、
 • 1 - { (4 - メトキシフェニル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H
 - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (2 - メトキシ - 6 - メチルフェニル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
 • 1 - { (2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
50

- ・ 1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(4 - イソプロピルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(4 - プロピルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(5 - エチル - 2 - メトキシフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - [(2 - エトキシ - 5 - イソプロピルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 3 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 3 - オン、
- ・ 1 - [(1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、
- ・ 2 - フルオロ - 5 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル、
- ・ 1 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール、および
- ・ 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 3 - オール

である。

【 0 0 2 4 】

式(I)の化合物は、5 - HT₆ レセプターに対するアゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストであり得る。好ましくは、この化合物は5 - HT₆ レセプターに対する部分アゴニストまたはアンタゴニストとして作用する。より好ましくは、この化合物は5 - HT₆ レセプターに対するアンタゴニストとして作用する。「5 - HT₆ レセプターの部分アゴニスト」という用語は、ヒト5 - HT₆ レセプターに結合し、本明細書に記載の固有活性アッセイ（「生物学的試験」を参照のこと）において、5 - HT誘導cAMP形成に完全には拮抗しない化合物を意味する。

【 0 0 2 5 】

本発明のもう1つの目的は、治療に使用され、特に5 - HT₆ レセプター関連の障害の治療または予防に使用される式(I)の化合物である。

【 0 0 2 6 】

5 - HT₆ レセプター関連の障害の例としては、肥満、2型糖尿病、不安症、うつ病、パニック発作、記憶障害、認識障害、癲癇、睡眠障害、片頭痛、食欲不振、過食症、不節制摂食障害、強迫性障害、精神病、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン舞踏病、精神分裂症、注意欠陥多動性障害(ADHD)、薬物濫用(例えばコカイン、アンフェタミンおよび/またはニコチンの濫用)からの離脱、神経細胞成長障害を特徴とする神経変性病ならびに痛みなどの中枢神経系の障害が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

本発明のもう1つの目的は、薬学的に許容できる希釈剤または担体と組み合わせて、特に5 - HT₆ レセプター関連の障害の治療または予防に使用するための、活性成分として式(I)の化合物を含む医薬品製剤である。

【 0 0 2 8 】

10

20

30

40

50

本発明のもう1つの目的は、5-HT₆レセプター関連の障害を患っているヒトまたは動物の被験者を治療する方法である。この方法は、1種以上の式(I)の化合物、それらの塩、またはこの化合物もしくは塩を含有する組成物の有効量を、それを必要としている被験者(例えば、ヒトまたは動物、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ)に投与することを含み得る。

【0029】

本発明のもう1つの目的は、体重を減少するか、または体重増加を減少する方法である。この方法は、式(I)の化合物の有効量を、それを必要とする被験者に投与することを含む。

【0030】

本明細書に概説される方法は、被験者が5-HT₆レセプター関連の障害の治療が必要であることを確認する工程を含んでもよい。そのような治療が必要な被験者を確認することは、被験者または保健専門家の判断によるものであり、主観的(例えば、意見)であり得るか、または客観的(例えば、試験または診断方法によって測定可能)であり得る。

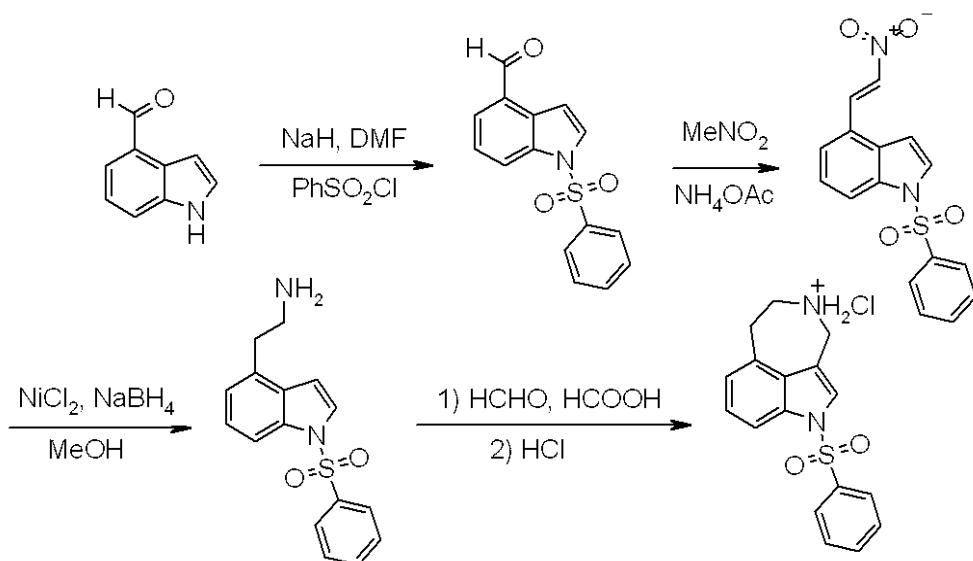
【0031】

本発明のもう1つの目的は、体重および/または体重増加の減少を達するため、美容上許容できる希釈剤または担体と組み合わせて活性成分として上記の化合物を含む美容用組成物である。

【0032】

本発明のもう1つの目的は、以下の工程と、場合により、その後、式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩を形成することを含む本発明の式(I)の化合物の調製方法である。

【化6】



【0033】

本発明のもう1つの目的は、以下の工程と、場合により、その後、式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩を形成することを含む本発明の式(I)の化合物の調製方法である。

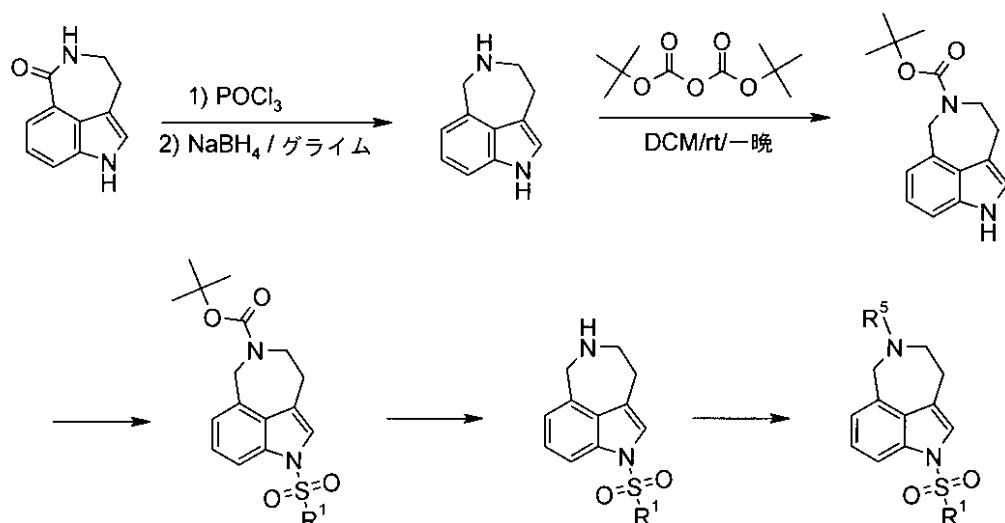
10

20

30

40

【化7】



【0034】

上記反応を実行する方法は当業者に既知であり、そして／または本明細書に例示されている。

20

【0035】

本明細書に概説される合成ルートで使用される化学薬品としては、例えば、溶媒、試薬、触媒、保護基および脱保護基試薬が挙げられる。上記の方法は、本明細書に具体的に記載された工程の前または後のいずれかに、最終的に化合物の合成を可能にするための適切な保護基を添加または除去する工程をさらに含んでもよい。

30

【0036】

加えて、所望の化合物を得るために、別の順番または順序で様々な合成工程を実行してよい。適用可能な化合物を合成する際に有用な合成化学転換は、当該技術で既知であり、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ; L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994) ; およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)ならびにそれ以降の版に記載のものが挙げられる。

30

【0037】

本明細書のスキーム中の化学構造は、同じ可変部分名（例えば、いずれかのR基（R₁、R₂など））によって識別されるかどうかに関係なく、化合物中の対応する位置の化学基（部分、原子など）によって相応して定義される可変部分を表する。もう1つの化学構造の合成に使用される化学構造中の化学基の適合性は、当業者の知識の範囲内である。

【0038】

式(I)の化合物は、1個以上のキラル炭素原子を所有してもよく、したがって、光学異性体の形態で、例えば純粋な鏡像異性体として、または鏡像異性体の混合物（ラセミ化合物）として、またはジアステレオ異性体を含有する混合物として、それらを得ることができる。純粋な鏡像異性体を得るための光学異性体の混合物の分離は、当該技術では周知の技術であり、例えば、光学活性（キラル）酸による塩の部分的結晶化によって、またはキラルカラムのクロマトグラフィー分離によって達成することができる。概説される化合物に関する可能な異性体型（純粋な鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、ラセミ混合物および2種の鏡像異性体の不等混合物）は全て、本発明の範囲内である。本明細書に記載される化合物が幾何学的非対称のオレフィン二重結合を含有する場合、それはトランスおよびシス（EおよびZ）幾何異性体を含むことが意図される。

40

【0039】

50

式(Ⅰ)の化合物は、そのまま、または適切であれば、その薬理的に許容できる塩(酸または塩基付加塩)として使用されてもよい。上記の薬理的に許容できる添加塩は、化合物が形成可能な治療上活性な非毒性の酸および塩基付加塩型を含むことを意味する。適当な酸で塩基型を処理することによって、塩基性の特性を有する化合物を、それらの薬学的に許容できる酸付加塩に変換することができる。酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸などの無機酸；ギ酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、リノゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、バモン酸、安息香酸、アスコルビン酸などの有機酸が挙げられる。塩基付加塩型の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム塩、ならびに例えばアンモニア、アルキルアミン、ベンザチンなどの薬学的に許容できるアミン、および例えばアルギニン、リジンなどのアミノ酸による塩である。本明細書で使用される付加塩という用語は、化合物およびその塩が形成可能な、例えば水和物、アルコール化合物などの溶媒和物も含む。

10

【0040】

臨床使用では、本発明の化合物を、経口、直腸、非経口または他の投与方法用の医薬品製剤へと調製する。医薬品製剤は通常、活性成分またはその薬学的に許容できる塩を従来の医薬賦形剤と混合することによって調製される。賦形剤の例は、水、ゼラチン、ガムアラビカム(arabicum)、ラクトース、微結晶セルロース、スターチ、ナトリウムスターチグリコレート、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、コロイド状二酸化ケイ素などである。そのような製剤は、他の薬理活性剤や、安定剤、潤滑剤、乳化剤、香料添加剤、緩衝剤などの従来の添加剤も含有してよい。通常、活性化合物の量は、調製物の0.1～95重量%、好ましくは非経口で使用される調製物の0.2～20重量%であり、より好ましくは経口投与用の調製物の1～50重量%である。

20

【0041】

さらに顆粒形成、圧縮、マイクロカプセル化、スプレーコーティング、その他のような既知の方法によって製剤を調製することができる。従来の方法によって、タブレット、カプセル、顆粒、粉末、シロップ、懸濁液、坐薬または注射の剤形に製剤を調製してもよい。活性成分を水または他の適切な溶媒中に溶解するか、懸濁することによって、液体製剤を調製することができる。タブレットおよび顆粒は、従来の方法でコーティングされてもよい。

30

【0042】

具体的な化合物の服用レベルおよび投薬回数は、使用される具体的な化合物の効能、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、患者の年齢、体重、健康状態、性別、食習慣、投与の方法および時間、排出の速度、薬剤の組み合わせ、治療される状態の重症度、および治療を受ける患者を含む様々な要因次第で異なる。1日の投薬量は、例えば、体重1キロにつき約0.001mg～約100mgの範囲であってよく、1回または複数回の服用で、例えば、それぞれ約0.01mg～約25mg投与されてよい。通常、そのような投薬は経口で行われるが、非経口投与が選択されてもよい。

40

【0043】

定義

明細書および添付の請求の範囲全体で、以下の定義が適用される。

【0044】

特に明記しない限り、「C₁～₆-アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。前記C₁～₆-アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第二級ブチル、t-ブチル、ならびに直鎖および分枝鎖ペンチルおよびヘキシリルが挙げられる。「C₁～₆-アルキル」の範囲の部分に関して、C₁～₅-アルキル、C₁～₄-アルキル、C₁～₃-アルキル、C₁～₂-アルキル、C₂～₆-アルキル、C₂～₅-アルキル、C₂～₄-アルキル、C₂～₃-アルキル、C₃～₆-アルキル、C₄～₅-アルキルなどの

50

その全サブグループが考えられる。同様に、「アリール - C_{1 - 6} - アルキル」は、アリール基によって置換されたC_{1 - 6} - アルキル基を意味する。例としては、ベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチルおよび1 - ナフチルメチルが挙げられる。

【0045】

特に明記しない限り、「フルオロ - C_{1 - 6} - アルキル」は、1個以上のフッ素原子によって置換されたC_{1 - 6} - アルキル基を意味する。前記フルオロ - C_{1 - 6} - アルキルの例としては、2 - フルオロエチル、フルオロメチル、トリフルオロメチルおよび2, 2, 2 - トリフルオロエチルが挙げられる。

【0046】

特に明記しない限り、「ヒドロキシ - C_{1 - 4} - アルキル」という用語は、OHによって水素原子が置換された直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。前記ヒドロキシ - C_{1 - 4} - アルキルの例としては、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピルおよび2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルが挙げられる。

【0047】

特に明記しない限り、「C_{1 - 6} - アルコキシ」という用語は、1 ~ 6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシ基を意味する。前記C_{1 - 6} - アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、第二級ブトキシ、t - ブトキシ、ならびに直鎖および分枝鎖ペントキシおよびヘキソキシが挙げられる。「C_{1 - 6} - アルコキシ」の範囲の部分に関して、C_{1 - 5} - アルコキシ、C_{1 - 4} - アルコキシ、C_{1 - 3} - アルコキシ、C_{1 - 2} - アルコキシ、C_{2 - 6} - アルコキシ、C_{2 - 5} - アルコキシ、C_{2 - 4} - アルコキシ、C_{2 - 3} - アルコキシ、C_{3 - 6} - アルコキシ、C_{4 - 5} - アルコキシなどのその全てのサブグループが考えられる。

【0048】

特に明記しない限り、「フルオロ - C_{1 - 6} アルコキシ」は、1個以上のフッ素原子によって置換されたC_{1 - 6} - アルコキシ基を意味する。前記フルオロ - C_{1 - 6} - アルコキシの例としては、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、モノフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよび1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシが挙げられる。

【0049】

特に明記しない限り、「C_{1 - 4} - アルコキシ - C_{2 - 4} - アルキル」という用語は、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキル基に結合した1 ~ 4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシ基を意味する。前記C_{1 - 4} - アルコキシ - C_{2 - 4} - アルキルの例としては、メトキシメチル、エトキシメチル、イソ - プロポキシメチル、n - ブトキシメチルおよびt - ブトキシメチルが挙げられる。「C_{1 - 4} - アルコキシ - C_{2 - 4} - アルキル」の範囲の部分に関して、C_{1 - 3} - アルコキシ - C_{2 - 4} - アルキル、C_{1 - 4} - アルコキシ - C_{2 - 3} - アルキル、C_{1 - 2} - アルコキシ - C_{2 - 3} - アルキル、C_{2 - 4} - アルコキシ - C_{2 - 4} - アルキル、C_{2 - 3} - アルコキシ - C_{2 - 4} - アルキル、C_{2 - 4} - アルコキシ - C_{2 - 3} - アルキルなどのその全てのサブグループが考えられる。

【0050】

特に明記しない限り、「C_{2 - 6} - アルケニル」という用語は、2 ~ 6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニル基を意味する。前記C_{2 - 6} - アルケニルの例としては、ビニル、アリル、2, 3 - ジメチルアリル、1 - ブテニル、1 - ペンテニルおよび1 - ヘキセニルが挙げられる。「C_{2 - 6} - アルケニル」の範囲の部分に関して、C_{2 - 5} - アルケニル、C_{2 - 4} - アルケニル、C_{2 - 3} - アルケニル、C_{3 - 6} - アルケニル、C_{4 - 5} - アルケニルなどのその全てのサブグループが考えられる。同様に、「アリール - C_{2 - 6} - アルケニル」は、アリール基によって置換されたC_{2 - 6} - アルケニル基を意味する。前記アリール - C_{2 - 6} - アルケニルの例としては、スチリルおよびシンナミルが挙げられる。

【0051】

10

20

30

40

50

特に明記しない限り、「フルオロ- $C_{2\sim6}$ -アルケニル」という用語は、1個以上のフッ素原子によって置換された2~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニル基を意味する。前記フルオロ- $C_{2\sim6}$ -アルケニルの例としては、1-フルオロビニル、1,2-ジフルオロビニル、トリフルオロビニルおよび2-フルオロ-2-プロペン-1-イルが挙げられる。

【0052】

特に明記しない限り、「 $C_{3\sim4}$ -アルキニル」という用語は、3~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニル基を意味する。前記 $C_{3\sim4}$ -アルキニルの例としては、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルおよび1-メチルプロプ-2-イン-1-イルが挙げられる。

10

【0053】

特に明記しない限り、「 $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル」という用語は、3~7個の炭素原子の環サイズを有する環状アルキル基を意味する。前記シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロ pentyl、シクロヘキシリルおよびシクロヘプチルが挙げられる。「 $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル」の範囲の部分に関して、 $C_{3\sim6}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim5}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim7}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim6}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim5}$ -シクロアルキル、 $C_{5\sim7}$ -シクロアルキル、 $C_{6\sim7}$ -シクロアルキルなどのその全てのサブグループが考えられる。

【0054】

特に明記しない限り、「 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ -アルキル」という用語は、 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル基によって置換された直鎖または分枝鎖 $C_{1\sim3}$ -アルキル基を意味する。「 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ -アルキル」基の例としては、シクロプロピルメチルが挙げられる。

20

【0055】

特に明記しない限り、「ヒドロキシ- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル」という用語は、3~7個の炭素原子の環サイズを有し、その水素原子がOHによって置換された環状アルキル基を意味する。前記ヒドロキシ- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキルの例としては、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、2-ヒドロキシ-シクロプロピル、1-ヒドロキシ-シクロブチル、2-ヒドロキシ-シクロブチルなどが挙げられる。

30

【0056】

特に明記しない限り、「 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル(ヒドロキシ)- $C_{1\sim3}$ -アルキル」という用語は、 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル基およびヒドロキシ基によって置換された直鎖または分枝鎖 $C_{1\sim3}$ -アルキル基を意味する。前記 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキルおよびヒドロキシ基は、 $C_{1\sim3}$ -アルキル基の同一または異なる炭素原子に結合していくよい。好ましくは、 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキルおよびヒドロキシ基は、同一炭素原子に結合する。「 $C_{3\sim4}$ -シクロアルキル(ヒドロキシ)- $C_{1\sim3}$ -アルキル」基の例としては、シクロプロピル(ヒドロキシ)-メチルが挙げられる。

【0057】

特に明記しない限り、「メチル- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル」という用語は、1個または2個のメチル基によって置換された $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル基を意味する。前記「メチル- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル」の例としては、4-メチルシクロヘキシリル、3,3-ジメチルシクロ pentylおよび1-メチルシクロプロピルが挙げられる。

40

【0058】

特に明記しない限り、「メチル- $C_{3\sim7}$ -シクロアルコキシ」という用語は、1個または2個のメチル基によって置換された $C_{3\sim7}$ -シクロアルコキシ基を意味する。前記「メチル- $C_{3\sim7}$ -シクロアルコキシ」の例としては、4-メチルシクロヘキシリオキシ、3,3-ジメチルシクロ pentylオキシおよび1-メチルシクロプロピルオキシが挙げられる。

【0059】

特に明記しない限り、「フルオロ- $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル」という用語は、1個ま

50

たは 2 個のフッ素原子によって置換された C₃-C₇ - シクロアルキル基を意味する。前記「フルオロ-C₃-C₇ - シクロアルキル」の例としては、2,2-ジフルオロシクロプロピルおよび4-フルオロシクロヘキシルが挙げられる。

【0060】

特に明記しない限り、「フルオロ-C₃-C₇ - シクロアルコキシ」という用語は、1 個または 2 個のフッ素原子によって置換された C₃-C₇ - シクロアルコキシ基を意味する。前記「フルオロ-C₃-C₇ - シクロアルコキシ」の例としては、2,2-ジフルオロシクロプロピルオキシおよび4-フルオロシクロヘキシルオキシが挙げられる。

【0061】

特に明記しない限り、「アリール」という用語は、一環、二環または三環、好ましくは一環または二環の炭化水素環系であって、少なくとも 1 個の芳香環を有し、また 6 ~ 14 個、好ましくは 6 ~ 10 個の炭素原子を有する環系を指す。アリールの例は、フェニル、ペンタレニル、インデニル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1-ナフチル、2-ナフチル、フルオレニルおよびアンスリルである。アリール環は、場合により置換されてもよい。同様に、アリールオキシは、酸素原子に結合したアリール基を指す。

【0062】

アリール基はいずれかの利用可能な環炭素を介して分子残基に結合可能である。この環炭素は芳香環に存在しても、または部分的飽和環に存在してもよい。

【0063】

「ヘテロアリール」という用語は、一環のみが芳香族である必要があり、前記ヘテロアリール部分が、いずれかの環の炭素または窒素原子を介して分子の残基に結合可能であり、そして 5 ~ 10 個の環原子を有し（単環式または二環式）、環原子の 1 個以上が窒素、硫黄、酸素およびセレンなどの炭素以外である単環式または二環式芳香環系を指す。そのようなヘテロアリール環の例としては、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、クロマニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルおよびベンゾトリアゾリル基が挙げられる。二環式ヘテロアリール環が置換される場合、いずれの環でも置換されてよい。

【0064】

特に明記しない限り、「複素環」という用語は、4 ~ 10 個の環原子を有し、少なくとも 1 個の O、N または S などのヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である非芳香族（すなわち、部分的または完全飽和）単環式または二環式環系を指す。好ましくは、「複素環」は、4 ~ 7 個の環原子を有し、1 個または 2 個の原子が、O、N および S から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である完全飽和非芳香族単環式環系を指す。複素環式基の例としては、ビペリジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼビニル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、チオモルホリニル、ピラニル、ジオキサンニルおよびピペラジニル基が挙げられる。複素環基中に存在する場合、硫黄原子は場合により酸化型（すなわち、S = O または O = S = O）であつてよい。

【0065】

特に明記しない限り、「炭素環」という用語は、3 ~ 6 個の炭素環原子を有する非芳香族（すなわち、部分的または完全飽和）単環式環系を指す。炭素環の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセンが挙げられる。

【0066】

特に明記しない限り、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を

10

20

30

40

50

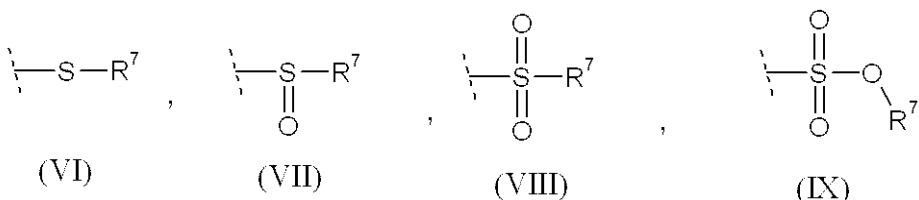
意味する。

【0067】

eが0、1、2または3である - S(O)_eR⁷ という用語は、式(VI)～(IX)

:

【化8】



10

によって例示されるような意味を有する。

【0068】

「ラクタム」という用語は、2-アゼチジノン-1-イル、2-ピロリドン-1-イルおよび2-ビペリジノン-1-イルから選択されるラクタム基を指す。

【0069】

「スルタム」という用語は、テトラヒドロ-1,1-ジオキシド-2H-1,2-チアジン-2-イルおよび1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニルから選択されるスルタム基を指す。

【0070】

特に明記しない限り、「オキソ」という用語は、=O(すなわち、二重結合を介して炭素原子に結合する酸素原子)を意味する。

20

【0071】

「任意の」または「場合により」とは、その後の記載される事象または状況が、生じてもよいが、生じる必要がなく、またその事象または状況が生じる例の記載と、それが生じない例の記載が含まれることを意味する。

【0072】

「薬学的に許容できる」とは、一般に安全で、非毒性であって、生物学的にも他の理由からも不適当ではない医薬品組成物を調製する際に有用であることを意味し、ヒトの医薬品用途と同様に、獣医学的用途でも有用であることが含まれる。

30

【0073】

本明細書で使用される場合、「治療」とは、列挙された障害もしくは状態の予防、あるいは、一旦、それが確立された場合、障害の改善または障害を取り除くことを含む。

【0074】

「有効量」は、治療される被験者に治療効果を与える化合物の量を指す。治療効果は、客観的(すなわち、いくつかの試験またはマーカーによって測定可能)であるか、または主観的(すなわち、被験者が効果の兆候または感覚を示す)であってよい。

【0075】

「プロドラッグ型」という用語は、エステルまたはアミドなどの薬理的に許容できる誘導体を意味する。このような誘導体は、体内で生体内変化を起こし、活性薬剤を形成する。Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drug", p.13-15; and "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action" by Richard B. Silverman. Chapter 8, p 352. (Academic Press, Inc. 1992. ISBN 0-12-643730-0)を参照のこと。

40

【0076】

以下の略語が使用される。

e q. は同等物を意味し、

C Vは、変異係数を意味し、

D C Mは、ジクロロメタンを意味し

D M S Oは、ジメチルスルホキシドを意味し、

50

E D T A は、エチレンジアミンテトラ酢酸を意味し、
 E G T A は、エチレンビス(オキシエチレンニトリロ)テトラ酢酸を意味し、
 H E P E S は、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸を意味し、
 H P L C は、高速液体クロマトグラフィーを意味し、
 L S D は、リゼルギン酸、ジエチルアミドを意味し、
 M e C N は、アセトニトリルを意味し、
 S P A は、シンチレーション近接アッセイを意味し、
 T F A は、トリフルオロ酢酸を意味し、
 T H F は、テトラヒドロフランを意味し、
 U V は、紫外線を意味し、
 M e O H は、メタノールを意味し、
 M W は、マイクロ波を意味し、
 B o c は、t-ブトキシカルボニルを意味し、
 L A H は、水素化アルミニウムリチウムを意味し、
 T E A は、トリエチルアミンを意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】
 概説される化合物に関して可能な全ての異性体型(純粋な鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、ラセミ混合物および2つの鏡像異性体の不均等な混合物)は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、シス-またはトランス-、E-またはZ-二重結合異性体型として生じ得る。全ての異性体型が考えられる。

【 0 0 7 8 】

式(I)の化合物は、そのまま、または適切であれば、その薬理的に許容できる塩(酸または塩基付加塩)として使用されてもよい。上記の薬理的に許容できる添加塩は、化合物が形成可能な治療上活性な非毒性の酸および塩基付加塩型を含むことを意味する。適当な酸で塩基型を処理することによって、塩基性の特性を有する化合物を、それらの薬学的に許容できる酸付加塩に変換することができる。酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸などの無機酸；ギ酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、リノゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、バモン酸、安息香酸、アスコルビン酸などの有機酸が挙げられる。塩基付加塩型の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム塩、ならびに例えばアンモニア、アルキルアミン、ベンザチンなどの薬学的に許容できるアミン、および例えばアルギニン、リジンなどのアミノ酸による塩である。本明細書で使用される付加塩という用語は、化合物およびその塩が形成可能な、例えば水和物、アルコール化合物などの溶媒和物も含む。

【 0 0 7 9 】

臨床使用では、本発明の化合物を、経口、直腸、非経口または他の投与方法用の医薬品製剤へと調製する。医薬品製剤は通常、活性成分またはその薬学的に許容できる塩を従来の医薬賦形剤と混合することによって調製される。賦形剤の例は、水、ゼラチン、ガムアラビカム(arabicum)、ラクトース、微結晶セルロース、スターチ、ナトリウムスターチグリコレート、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、コロイド状二酸化ケイ素などである。そのような製剤は、他の薬理活性剤や、安定剤、潤滑剤、乳化剤、香料添加剤、緩衝剤などの従来の添加剤も含有してよい。通常、活性化合物の量は、調製物の0.1~95重量%、好ましくは非経口で使用される調製物の0.2~20重量%であり、より好ましくは経口投与用の調製物の1~50重量%である。

【 0 0 8 0 】

さらに顆粒形成、圧縮、マイクロカプセル化、スプレーコーティング、その他のような既知の方法によって製剤を調製することができる。従来の方法によって、タブレット、カプセル、顆粒、粉末、シロップ、懸濁液、坐薬または注射の剤形に製剤を調製してもよい

。活性成分を水または他の適切な溶媒中に溶解するか、懸濁することによって、液体製剤を調製することができる。タブレットおよび顆粒は、従来の方法でコーティングされてもよい。

【0081】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に概説される式の化合物のいずれかの1種以上を反応させることを含み、本明細書に概説されるいずれかの方法を含む、本明細書のいずれかの式の化合物を製造する方法に関する。上記の式(I)の化合物を従来の方法によって、または類似の方法で調製してよい。

【0082】

上記方法は、遊離塩基の形態または酸付加塩として本発明の化合物を得るために実行されてもよい。塩基化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従って、適切な有機溶媒中に遊離塩基を溶解し、溶液を酸で処理することによって薬学的に許容できる酸付加塩を得ることができる。付加塩を形成する酸の例は上記されている。

10

【0083】

式(I)の化合物は、1個以上のキラル炭素原子を所有してもよく、したがって、光学異性体の形態で、例えば純粋な鏡像異性体として、または鏡像異性体の混合物(ラセミ化合物)として、またはジアステレオ異性体を含有する混合物として、それらを得ることができる。純粋な鏡像異性体を得るための光学異性体の混合物の分離は、当該技術では周知の技術であり、例えば、光学活性(キラル)酸による塩の部分的結晶化によって、またはキラルカラムのクロマトグラフィー分離によって達成することができる。

20

【0084】

本明細書に概説される合成ルートで使用される化学薬品としては、例えば、溶媒、試薬、触媒、保護基および脱保護基試薬が挙げられる。上記の方法は、本明細書に具体的に記載された工程の前または後のいずれかに、最終的に化合物の合成を可能にするための適切な保護基を添加または除去する工程をさらに含んでもよい。

【0085】

加えて、所望の化合物を得るために、別の順番または順序で様々な合成工程を実行してよい。適用可能な化合物を合成する際に有用な合成化学転換は、当該技術で既知であり、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); およびL. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)ならびにそれ以降の版に記載のものが挙げられる。

30

【0086】

式(I)の化合物を調製するために必要な出発物質は、既知であるか、または既知の化合物の調製と同様に調製することができる。具体的な化合物の服用レベルおよび投薬回数は、使用される具体的な化合物の効能、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、患者の年齢、体重、健康状態、性別、食習慣、投与の方法および時間、排出の速度、薬剤の組み合わせ、治療される状態の重症度、および治療を受ける患者を含む様々な要因次第で異なる。1日の投薬量は、例えば、体重1キロにつき約0.001mg～約100mgの範囲であってよく、1回または複数回の服用で、例えば、それぞれ約0.01mg～約25mg投与されてよい。通常、そのような投薬は経口で行われるが、非経口投与が選択されてもよい。

40

【0087】

ここで、以下の非限定的な実施例によって本発明をさらに説明する。下記の具体的な実施例は単なる実例として解釈され、開示の残りの部分をいずれかの様式に限定するものではない。さらなる説明がなくても、当業者は本明細書の記載に基づき、その最も完全な範囲まで本発明を利用することができると考えられる。本明細書に引用される全刊行物は、参照することによってそれらの全体で組み込まれる。

【実施例】

50

【0088】

方法

¹H 核磁気共鳴 (NMR) および ¹³C NMR を、Bruker Advance DPX 400 分光計でそれぞれ 400.1 MHz および 100.6 MHz で、あるいは Varian Inova 400 分光計でそれぞれ 400 MHz および 100.5 MHz で、あるいは Bruker NMR 500 分光計でそれぞれ 500.1 MHz および 125.1 MHz で、あるいは JEOL ecliptic 270 分光計でそれぞれ 270.0 MHz および 67.5 MHz で記録した。内部基準として残留溶媒を使用して全スペクトルを記録した。

【0089】

実施例に明記される実験の詳細に従って、調製 HPLC / MS を Waters / Micromass Platform ZQ システムで実行し、そして調製 HPLC / UV を Gilson システムで実行した。標的分子のプロトノイド分子 [M + H]⁺ イオンを得るために、Agilent 1100 Series Liquid Chromatograph / Mass Selective Detector (MSD) を使用し、分析 HPLC - MS を実行した。Merck シリカゲル 60 (230 ~ 400 メッシュ) で調製フラッシュクロマトグラフィーを実行した。ACD Name 6.0 (またはその後の版) を使用して、化合物に名前を付けた。アルミニウムキャップと隔壁を備えた 0.5 ~ 2 mL または 2 ~ 5 mL の Smith Process Vial を使用して、Personal Chemistry Smith Creator でマイクロ波反応を実行した。

10

20

30

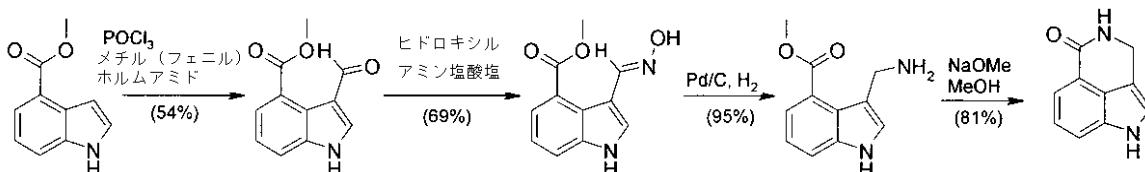
【0090】

中間体 1

3,4-ジヒドロピロ口 [4,3,2-de] イソキノリン-5(1H)-オン

文献 (M. E. Flaugher, T. A. Crowell, J. A. Clemens, B. D. Sawyer J. Med. Chem. 1979, 22, 63-68) の手順に従って、この中間体を調製した。

【化9】



【0091】

中間体 2

1-(フェニルスルホニル)-3,4-ジヒドロピロ口 [4,3,2-de] イソキノリン-5(1H)-オン

塩化ベンゼンスルホニル (140 mg, 0.79 mmol)、 NBu_4HSO_4 (24 mg, 0.07 mmol) および 4 M NaOH (2 mL) 水を、この順番で、DCM (10 mL) 中、中間体 1 の 3,4-ジヒドロピロ口 [4,3,2-de] イソキノリン-5(1H)-オン (124 mg, 0.72 mmol) に添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、その後、水および DCM ($\times 2$) で抽出した。生成物は DCM 中で部分的にのみ可溶性のようであり、水層のいくつかの固体物質を濾去して、DCM 層に添加し、これを濃縮し、乾燥することにより、薄茶色固体として表題の化合物 227 mg を得た。MS m/z 313 [M + H]⁺。

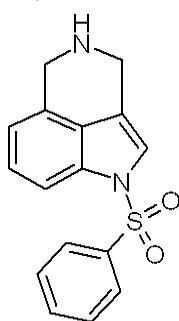
40

【0092】

実施例 1

1-(フェニルスルホニル)-1,3,4,5-テトラヒドロピロ口 [4,3,2-de] イソキノリン

【化10】



10

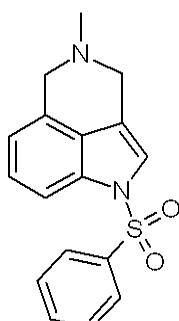
乾燥 THF (10 mL) 中、中間体 2 の 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン - 5 (1 H) - オン (225 mg, 0 . 72 mmol) の還流混合物に、還流を 2 . 5 時間続けながら、BH₃ : SME₂ (205 μL, 2 . 2 mmol) を 5 分かけて滴下して添加した。さらに 2 部の BH₃ : SME₂ (100 μL × 2) を添加した (添加間は 2 . 5 時間還流)。最後の添加の後、5 時間還流し続け、そして一晩室温にさせた。MeOH 中 HCl (1 . 25 M, 4 mL) の添加によって反応をクエンチし、そして 1 時間還流した。溶媒を蒸発させ、そして粗製混合物を DCM (× 2) および飽和 Na₂CO₃ (水) で抽出した。有機層を組み合わせ、乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 3 ~ 5 % MeOH) によって精製を実行し、ベージュ色固体として表題の化合物 6 6 mg を得た。MS m/z 299 [M + H]⁺。

【0093】

実施例 2

4 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリントリフルオロアセテート

【化11】



30

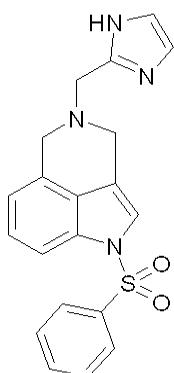
乾燥 MeCN (3 mL) 中、実施例 1 の 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン (23 mg, 0 . 07 mmol) にホルムアルデヒド (水中 37 %、55 μL、0 . 76 mmol) および NaBH₃CN (104 mg, 1 . 65 mmol) を添加した。130 °C で 10 分間、反応物にマイクロ波を照射し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を調製 HPLC (YM カラム 150 × 30 mm、20 ~ 50 % MeCN、0 . 1 % TFA) によって精製した。これによって、茶色ガム状の表題の化合物 17 mg を得た。MS m/z 313 [M + H]⁺。

【0094】

実施例 3

4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリンビス (トリフルオロアセテート)

【化12】



10

乾燥 THF (4 mL) 中、1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (16 mg、0.18 mmol)、AcOH (46 μL、0.81 mmol)、Na(OAc)₃BH₃ (51 mg、0.24 mmol) および実施例1の1-(フェニルスルホニル)-1,3,4,5-テトラヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン (27 mg、0.08 mmol) を使用して、実施例2の実験に従った。調製HPLC (YMCカラム 150 × 30 mm、32~62% MeCN、0.1% TFA)。これによって、茶色ガム状の表題の化合物 1.7 mgを得た。MS m/z 379 [M+H]⁺。

【0095】

20

中間体3

1,3,4,5-テトラヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン

窒素下、乾燥 THF 中、中間体1の3,4-ジヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン-5 (1H)-オン (300 mg、1.72 mmol) (部分的にのみ溶解される) に LAH (THF 中 1 M、8.7 mL、8.7 mmol) を添加した。混合物を還流下で2時間攪拌し、そして1時間後、薄茶色から緑への色変化が認められた。水 (330 μL)、NaOH (水性、15%、330 μL) および水 (1.0 mL) をこの順序で添加し、そして得られた沈殿物を濾去した。溶離液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して粗製生成物を得た。さらに精製せずに、この物質を使用した。

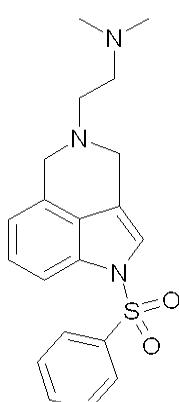
【0096】

30

実施例4

N,N-ジメチル-2-[1-(フェニルスルホニル)-1,5-ジヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン-4(3H)-イル]エタンアミンビス(トリフルオロアセテート)

【化13】



40

乾燥 DCM (10 mL) 中、中間体3の1,3,4,5-テトラヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン (45 mg、0.28 mmol)、NET₃ (236 μL、1.71 mmol) およびN,N-ジメチルグリシルクロリドヒドロクロリド (90 mg、0.57 mmol) を超音波処理によって溶解し、室温で1.5時間攪拌した。混合物を DCM (×2) および飽和 Na₂CO₃ 水 / 塩水で抽出した。有機層を組み合わせ、乾燥

50

させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して 69 mg の粗製物質を得た。この物質の 2 / 5 (28 mg、0.12 mmol) を乾燥 THF (3 mL、溶解せず) に添加し、そして LAH (THF 中 1 M、0.575 mL、0.575 mmol) を添加した。混合物を還流下で 60 分間攪拌した (透明溶液)。水 (22 μL)、15% NaOH 水 (22 μL) および水 (66 μL) を添加し、そして得られた沈殿物を濾去した。溶離液を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮すると、26 mg の粗製物質が得られた。この物質の半分 (13 mg、0.057 mmol) を乾燥 THF (2 mL) 中に溶解し、そして NaH (鉱油中 60% 分散物、11 mg、0.28 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で 50 分間攪拌し、そして 1 時間攪拌し続けながら、乾燥 THF (0.5 mL) 中の塩化フェニルスルホニル (8 mL、0.06 mmol) を添加した。反応物を氷浴で冷却し、2 滴の水でクエンチして、1 滴の濃塩酸で酸性化し、濃縮した。粗製生成物を調製 HPLC (ACE カラム $50 \times 21.1\text{mm}$ 、15~46% MeCN、0.1% TFA) によって精製した。これによって 15 mg の表題の化合物が無色固体として得られた。MS m/z 370 [M + H]⁺。

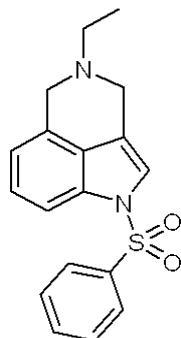
10

【0097】

実施例 5

4 - エチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - de] イソキノリントリフルオロアセテート

【化 14】



20

アセトアルデヒド (11 μL 、0.18 mmol)、AcOH (34 μL 、0.60 mol) および $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}_3$ (52 mg、0.24 mmol) を、乾燥 THF (3 mL) 中、実施例 1 の 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - de] イソキノリン (18 mg、0.06 mmol) に添加した。反応混合物に 130 °C で 12 分間マイクロ波を照射し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、調製 HPLC (ACE カラム $50 \times 21.1\text{mm}$ 、15~45% MeCN、0.1% TFA) によって精製した。これによって 8 mg の表題の化合物が無色固体として得られた。MS m/z 327 [M + H]⁺。

30

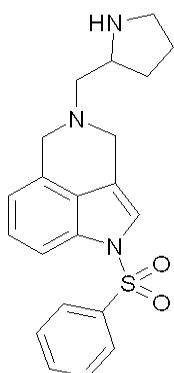
【0098】

実施例 6

1 - (フェニルスルホニル) - 4 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - de] イソキノリンビス (トリフルオロアセテート)

40

【化 1 5】



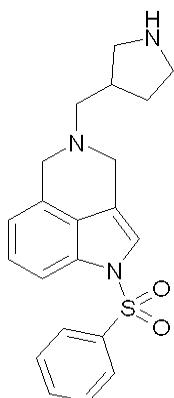
2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチル (1 8 m g 、 0 . 0 9 m m o l) 、 A c O H (1 7 μ L 、 0 . 3 0 m m o l) および N a (O A c)₃ B H₃ (2 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を、 乾燥 T H F (3 m L) 中、 実施例 1 の 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン (9 m g 、 0 . 0 3 m m o l) に添加した。反応混合物に 1 3 0 ° で 1 2 分間マイクロ波を照射し、 濾過し、 濃縮した。残渣を M e O H / 濃塩酸 (4 : 1 、 1 . 5 m L) に溶解し、 1 0 0 ° で 3 分間マイクロ波を照射し、 濾過し、 濃縮した。粗製生成物を調製 H P L C (A C E カラム 5 0 × 2 1 . 1 m m 、 1 1 ~ 4 1 % M e C N 、 0 . 1 % T F A) によって精製した。これによって 1 1 m g の表題の化合物が淡黄色ガム状物質として得られた。 M S m / z 3 8 2 [M + H]⁺。

(0 0 9 9)

実施例 7

1 - (フェニルスルホニル) - 4 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリントリフルオロアセテート

【化 1 6】



3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸第三級 - ブチル (18 mg, 0.09 mmol) を使用して、実施例 6 の実験を行った。調製 HPLC (ACEカラム 50 × 21.1 mm, 9~39% MeCN, 0.1% TFA)。これによって 11 mg の表題の化合物が無色ガム状物質として得られた。MS m/z 382 [M+H]⁺。

[0 1 0 0]

中間体 4

4 - エチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e] イソキノリン
 乾燥 THF (20 ml) 中、中間体 1 の 3 , 4 - ジヒドロピロ口 [4 , 3 , 2 - d e]
 イソキノリン - 5 (1 H) - オン (0 . 4 g, 2 . 32 mmol) の溶液に LiAlH₄
 (0 . 440 g, 11 . 6 mmol) を数回に分けて添加した。混合物を 3 時間還流し、
 冷却し、THF 水で希釈し、濾過した。固体ケーキを THF (2 ×) で洗浄し、そして残
 渣を蒸発させ、薄茶色固体を得た。この茶色固体を MeOH (20 ml) に溶解し、そ
 してアセトアルデヒド (0 . 334 g, 7 . 6 mmol) およびナトリウムトリアセトキシ

ボロハイドライド（0.482 g、2.3 mmol）を添加した。混合物を1時間攪拌し、体積が半分になるまで蒸発させ、1N Na₂CO₃とジクロロメタンとの間に分配した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。1% NEt₃を含むジクロロメタン中10% MeOH～50% MeOHを使用して、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量：142 mg。灰色固体。MS m/z 187 [M+H]⁺。

【0101】

実施例8～11で使用されるスルホニル化の一般的手順：

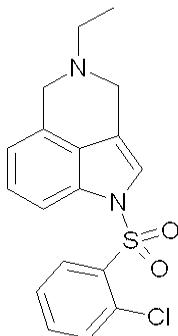
中間体4の4-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロピロ口[4,3,2-de]イソキノリン（0.015 g、0.081 mmol）、必須の塩化スルホニル（0.16 mmol）および硫酸水素テトラブチルアンモニウム（5 mg、0.016 mmol）をジクロロメタン（1 ml）に溶解し、そして水（0.3 ml）中NaOH（0.01 g、0.24 mmol）を添加した。混合物を一晩室温で攪拌し、水（1 ml）を各ガラス瓶に添加し、有機相を回収し、蒸発させ、下記のように精製した。

【0102】

実施例8

1-[（2-クロロフェニル）スルホニル]-4-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロピロ口[4,3,2-de]イソキノリン

【化17】



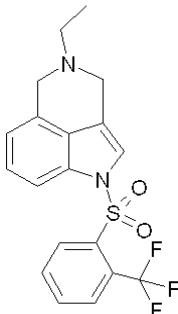
塩化スルホニル：塩化2-クロロフェニルスルホニル（34 mg、0.16 mmol）。X Terra Prep MS C18 5 μm 19 × 50 mmを使用して逆相調製HPLCによって精製する。フロー 25 ml / 分、50 mM pH 10 NH₄HCO₃ / ACN。フラクションはUVシグナル（254 nm）に基づき回収する。Prep Gradient開始37。Prep gradient gradient停止67。最も純粋なフラクションをプールし、アセトニトリルを蒸発させた。収量：8.6 mg。淡黄色固体。MS m/z 361 [M+H]⁺。

【0103】

実施例9

4-エチル-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1,3,4,5-テトラヒドロピロ口[4,3,2-de]イソキノリン

【化18】



10

20

30

40

50

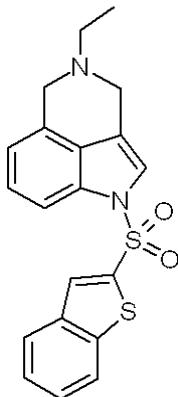
塩化スルホニル：塩化2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(39mg、0.16mmol)。X Terra Prep MS C18 5μm 19×50mmを使用して逆相調製HPLCによって精製する。フロー 25ml/分、50mM pH10 NH₄HCO₃/ACN。フラクションはUVシグナル(254nm)に基づき回収する。Prep Gradient開始39。Prep gradient gradient停止69。最も純粋なフラクションをプールし、蒸発させた。収量：6.7mg。茶色固体。MS m/z 395 [M+H]⁺。

【0104】

実施例10

1-(1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル)-4-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン 10

【化19】



20

塩化スルホニル：塩化1-ベンゾチオフェン-2-スルホニル(38mg、0.16mmol)。X Terra Prep MS C18 5μm 19×50mmを使用して逆相調製HPLCによって精製する。フロー 25ml/分、50mM pH10 NH₄HCO₃/ACN。フラクションはUVシグナル(254nm)に基づき回収する。Prep Gradient開始44。Prep勾配勾配停止74。最も純粋なフラクションをプールし、アセトニトリルを蒸発させた。収量：1.1mg。黄色固体。MS m/z 383 [M+H]⁺。

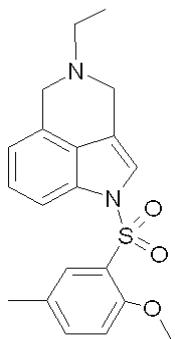
30

【0105】

実施例11

4-エチル-1-[(2-メトキシ-5-メチルフェニル)スルホニル]-1,3,4,5-テトラヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン

【化20】



40

塩化スルホニル：塩化6-メトキシ-m-トルエンスルホニル(0.035g、0.16mmol)。X Terra Prep MS C18 5μm 19×50mmを使用して逆相調製HPLCによって精製する。フロー 25ml/分、50mM pH10 NH₄HCO₃/ACN。フラクションはUVシグナル(254nm)に基づき回収する。Prep Gradient開始36。Prep勾配勾配停止66。最も純粋なフラクシ

50

ヨンをプールし、蒸発させた。収量：0.5mg。オフホワイト色固体。MS m/z 371 [M + H]⁺。

【0106】

中間体5

1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボアルデヒド

1H-インドール-4-カルボアルデヒド(24.8g、0.17mol)を乾燥DMF(500ml)中に溶解し、氷浴で冷し、そしてNaH(7.5g(油中60%懸濁液)、0.19モル、1.1当量)を添加した。数分間攪拌した後、冷浴を取り外し、rxn混合物をAr下の室温で40分間攪拌した。不溶性のNaHの塊は、数分間の超音波処理によって溶液に導入された。混合物を氷浴で冷却し、塩化ベンゼンスルホニル(23.9ml、0.188mol、1.1当量)を3分かけて滴下して添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、水(1L)とEtOAc(200ml)との混合物中にゆっくりと注ぎ入れた。水相をEtOAc(5×100ml)で抽出し、有機相を塩水(200ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥して、蒸発させた。石油エーテル/EtOAc(1:1)を使用して、残渣をシリカフラッシュカラム上で精製し、無色結晶固体として生成物を得た。収量：45.5g。MS m/z 286 [M + H]⁺。

10

【0107】

中間体6

4-[(E) - 2 - ニトロビニル] - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H-インドール

中間体5の1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボアルデヒド(45.4g、0.159mol)をニトロメタン(300ml)中に溶解し、そして酢酸アンモニウム(4.9g、0.064mol、0.4当量)を添加した。混合物を還流下で4時間加熱し、室温で一晩置いた。水(150ml)を添加し、有機相を分離した。水相をDCM(3×50ml)で抽出した。組み合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶離剤としてDCM/EtOAc(8:1)を使用して、粗製物質(HPLC純度85%)をシリカカラムに通した。生成物を含有するフラクションを体積が少なくなるまで蒸発させると、結晶化が開始した。黄色結晶を濾過し、石油エーテル/EtOAc(2:1)で洗浄し、真空下で乾燥させた。収量：33.1g。MS m/z 329 [M + H]⁺。

20

【0108】

中間体7

2-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-4-イル]エタンアミン

中間体6の4-[(E) - 2 - ニトロビニル] - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H-インドール(32.1g、97.8mmol)を乾燥THF(100ml)と混合し、5分間攪拌し、その後、乾燥MeOHを添加した(400ml)。混合物を氷浴中で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(14.8g、0.39mol)を30分間かけて少しづつ数回に分けて添加した。

30

【0109】

NiB₂触媒の調製：塩化ニッケル(II)六水化物(46.5g、0.196mol)をMeOH(200ml)中に溶解し、溶液を氷浴中で冷却し、そして30分間強力に攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム(22.3g、0.587mol)を少しづつ数回に分けて添加した。(注：反応は非常に発熱性であり、強力に気体を発生する)黒色懸濁液を室温でさらに15分間攪拌する。

40

【0110】

この触媒懸濁液を0で主反応混合物に添加し、水素化ホウ素ナトリウム(38g、1.0mol)を1時間かけて少しづつ数回に分けて慎重に添加する。反応混合物を室温でさらに2時間攪拌し、MeOH/NH₃水を含浸させたシリカのパッドを通して濾過した。シリカパッドをMeOH/NH₃水で洗浄し、そして真空下でMeOHを濾過水から蒸発させた。水(500ml)を残渣に添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させ、そしてDCM/MeOH/

50

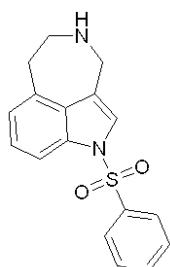
NH₃水(40:8:0.5)を使用して残渣をシリカ上で精製し、シロップ状の所望のアミンを得た。収量：12.2g。MS m/z 301 [M+H]⁺。

【0111】

実施例12

1-(フェニルスルホニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[3,4,5-cd]インドールヒドロクロリド

【化21】



10

中間体7の2-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-4-イル]エタンアミド(7.05g、23.5mmol)をギ酸(70ml)中に溶解し、そしてホルムアルデヒド溶液(14ml、37%水溶液、187mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌し、水(700ml)中へ注ぎ入れ、DCMで抽出した。DCM抽出物を2%NaOH水溶液(500ml)、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。DCM/MeOH/NH₃水(50:5:0.5)を使用して残渣をシリカ上で精製し、シロップ状の所望のアミンを得た。この物質をEtOAc中に溶解し、そして沈殿が完了するまで、ジオキサン中飽和HC1溶液を滴下して添加した。溶液をジエチルエーテルで希釈し、塩を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。加熱することによって乾燥塩をi-PrOH/MeOH中に溶解し、MeOHをロータバップ(rotavap)上で除去し、そしてジエチルエーテルをゆっくり添加すると、所望の生成物の結晶オフホワイト色沈殿物が得られ、これを濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥した。収量：4.2g。MS m/z 313 [M+H]⁺。

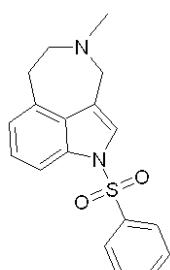
20

【0112】

実施例13

4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[3,4,5-cd]インドールヒドロクロリド

【化22】



30

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(203mg、1.0mmol)および酢酸(191mg、3.2mmol)を添加する前に、実施例12の1-(フェニルスルホニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[3,4,5-cd]インドールヒドロクロリド(100mg、0.3mmol)をTHF(4mL)中に溶解した。ホルマリン水(37%、1mL)を添加し、そして反応混合物を300秒間70℃でMWで加熱した。反応混合物を蒸発させ、そしてSystem B、100mM NH₄HCO₃/MeCN(36~66% MeCN)を使用して粗製生成物を調製HPLCによって精製した。生成物を単離し、ヒドロクロリドへと転換した。黄色油状物として15.2mgの純粋な生成物を単離した。収率12%。MS m/z 327 [M+H]⁺。

40

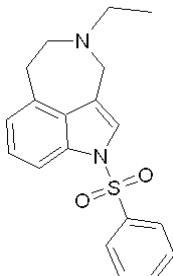
50

【0113】

実施例 14

4 - エチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [3 , 4 , 5 - c d] インドールヒドロクロリド

【化23】



10

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (142 mg、0.7 mmol) および酢酸 (134 mg、2.2 mmol) を添加する前に、実施例 12 の 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [3 , 4 , 5 - c d] インドールヒドロクロリド (70 mg、0.2 mmol) を THF (4 mL) 中に溶解した。アセトアルデヒド (14.7 mg、0.3 mmol) を添加し、そして反応混合物を 600 秒間 70 で MW で加熱した。反応混合物を蒸発させ、そして Xterra カラムを使用して粗製生成物を調製 HPLC (33 - 63) によって精製した。生成物を単離し、ヒドロクロリドへと転換した。透明油状物として 12.9 mg の純粋な生成物を単離した。MS m/z 341 [M + H]⁺。

20

【0114】

中間体 8

酢酸 2 - ニトロエチル

M. E. Flaugh, T. A. Crowell, J. A. Clemens, B. D. Sawyer J. Med. Chem., 1979, 22, pp. 63-68 に従って、この化合物を調製した。無水酢酸 (8.06 g、79.0 mmol) および NaOAc (1.45 g、17.7 mmol) を混合し、加熱した。2 滴のピリジンを添加した。2 - ニトロエタノール (6.45 g、70.8 mmol) を 30 分間、30 ~ 35 で懸濁液に慎重に添加した。その後、混合物を室温で一晩攪拌した。翌朝、混合物には不溶性 NaOAc と新しいオレンジ色沈殿物が含まれていた。反応混合物を CHCl₃ および水に溶解し、水で 1 回、塩水で 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。その後、溶媒を 40 の減圧下で蒸発させた。残渣のオレンジ色油状物を最初にクロロホルムと、次いでトルエンと 5 回、最後にクロロホルムと同時蒸発させ、6.90 g の純粋な化合物を得た。

30

【0115】

中間体 9

3 - (2 - ニトロエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチル

キシレン (50 mL) 中の 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチル (7.34 g、41.9 mmol) 、酢酸 2 - ニトロエチル (6.90 g、51.9 mmol) および 4 - 第三級 - ブチルカテコール (0.026 g、0.16 mmol) の溶液を 6 時間還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣の暗色油状生成物を得た。これを、溶離剤として酢酸エチル - 石油エーテルを使用して、シリカ上でショートカラムクロマトグラフィーによって精製した。79 % の収率で、黄色がかかった固体物質として生成物が得られた。Mp : 103。MS m/z 249 [M + H]⁺。

40

【0116】

中間体 10

1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 6 - オン

中間体 9 の 3 - (2 - ニトロエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチル (7

50

.38 g、29.8 mmol)を加熱することによってメタノール(200mL)中に溶解し、そして2M HCl水(460mL)を添加した。強力に攪拌することによって、亜鉛粉末(46.2 g、706 mmol)を添加した。得られた混合物を還流下で2時間加熱した。熱反応混合物を濾過し、そして濾液を2M NaOH水(560mL)で処理し、再び濾過した。濾過ケーキをメタノールで洗浄した。メタノールを減圧下で除去し、そして水性混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機溶液を水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。4.62 gの収量で、黄色がかかった結晶性物質が得られた。ジクロロメタン-メタノール混合物からの再結晶によって、非常に高純度の生成物が得られた。Mp. 234 °C. MS m/z 187 [M+H]⁺。

10

【0117】

中間体11

1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールおよび2,2a,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール

中間体10(175 mg、0.94 mmol)を室温で塩化ホスホリル(1mL)に添加した。溶液を15分間攪拌し、次いで、過剰な塩化ホスホリルを真空下、室温で除去した。得られた油状物を20分間、高真空下に置き、残留する塩化ホスホリルを除去し、その後、グライム(4mL)中に溶解した。溶液を氷中で冷却し、そして強力に攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム(114 mg、3 mmol)を添加した。反応混合物を室温まで加温し、1時間攪拌し、そして氷中で冷却し、10%塩酸(2mL)を滴下して添加した。グライムを蒸発させ、水を添加した。エーテルによる抽出後、水酸化ナトリウムを水溶液(pH約10になるまで)に添加し、その後、エーテルで抽出した。塩基性抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂; CHCl₃:MeOH:NH₃ 95:4.5:0.5)を使用して粗製生成物を精製し、これを次の工程で直接使用した。この分離で、出発物質の30%が回収された。

20

【0118】

中間体12

1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル

30

1,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールと、中間体11の2,2a,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールの純粋な1:1混合物(172 mg、1 mmol)をDCM(10mL)中に溶解し、ジ-第三級-ブチルジカルボネット(436 mg、2 mmol)を添加した。反応混合物を一晩中室温で攪拌した。溶媒を除去し、そしてクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル:シクロヘキサン 1:5)によって残渣を精製した。期待される生成物の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチルは、生成物の粗製混合物から単離され、これは次工程の合成のために十分に純粋だった。

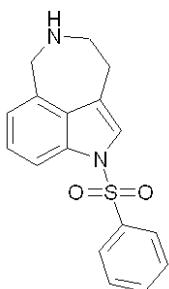
40

【0119】

実施例15

1-(フェニルスルホニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール

【化24】



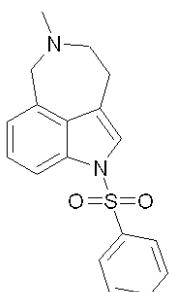
800 μL の乾燥 D M F 中の中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチルの溶液 (51 mg 、 0 . 2 m m o l) に N a H (鉛油中 60 % 、 66 mg 、 0 . 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、塩化フェニルスルホニル (66 . 2 mg 、 0 . 4 m o l 、 600 u L の乾燥 D M F 中) を添加した。反応混合物を室温で 10 ~ 20 分間攪拌した。メタノールおよび酢酸 (1 : 1) の混合物 4 mL を添加することによって反応をクエンチした。4 mL の T F A / D C M (1 : 1) 溶液を添加することによって、 B o c - 脱保護を実行した。M e O H 中 2 M N H ₃ を粗製反応物に添加し (2 × 10 mL) 、そして溶媒を真空下で除去した。S y s t e m B 、 100 mM N H ₄ H C O ₃ / M e C N (10 ~ 50 % M e C N) を使用して、粗製生成物を調製 H P L C によって精製した。オフホワイト色固体として 50 mg の純粋な生成物が単離された。M S m / z 313 [M + H] ⁺ 。 10

【0120】

実施例 16

5 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール

【化25】



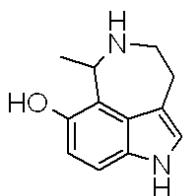
実施例 15 の 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール (34 . 4 mg 、 0 . 11 m m o l) を D M E (2 mL) 中に溶解し、そしてホルムアルデヒド (水中 37 重量 % の溶液、 0 . 1 mL 、 1 . 1 m m o l) 、酢酸 (0 . 05 mL 、 0 . 7 m m o l) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (156 mg 、 0 . 7 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。1 M N a O H (5 mL) を添加することによって反応をクエンチした。水相 (pH 約 14) を分離し、次いで D C M (3 × 5 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を水と塩水で洗浄し、そして、 M g S O ₄ で乾燥させた。溶媒を真空下で除去した。オフホワイト色固体として 20 mg の純粋な生成物が得られた。M S m / z 327 [M + H] ⁺ 。 30

【0121】

中間体 13

6 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 7 - オール

【化26】



M e O H (2 0 0 m L) 中セロトニン^{*} H C l (5 . 0 2 g , 2 3 . 6 m m o l) の溶液に T E A (2 0 0 m L) を添加し、そして混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、反応混合物を酸素空気下(風船)に置き、還流温度(68)で 2 4 時間攪拌した。茶色混合物から溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた油状物(10 g)を、シリカのカラム(L = 9 0 m m q = 6 0 m m)上でプラグ適用(plug - applied)し、最初に約2本分のカラム体積の C H C l₃ / M e O H / (2 5 % N H₃ 水) 9 0 / 1 0 / 1、続いて 8 0 / 2 0 / 2 で色層分析した。純粋なフラクションをプールし、溶媒を減圧下で蒸発させ、0 . 4 1 g の茶色固体を得た。M S m / z 2 0 3 [M + H]⁺。

10

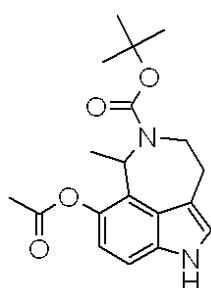
【0122】

中間体14

7 - (アセチルオキシ) - 6 - メチル - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ[5 , 4 , 3 - c d]インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル

【化27】

20



M e O H (1 0 m L) 中の中間体 1 3 の 6 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ[5 , 4 , 3 - c d]インドール - 7 - オール(3 4 0 m g , 1 . 7 m m o l)の溶液に、(B O C)₂O (5 1 3 m g , 2 . 4 m m o l)を添加し、そして反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した(95%変換)。ピリジン(0 . 5 m L)を添加し、混合物を室温に一晩置いた。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をピリジン(4 m L)中に溶解し、氷浴上で冷却し、A c₂O (1 m L)を添加し、そして攪拌混合物を一晩かけてゆっくり室温に到達させた。混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣をトルエンと2回同時蒸発させた。最初に 1 0 0 % C H C l₃ で、続いて C H C l₃ / M e O H 9 9 . 5 / 0 . 5 で、暗茶色油状物(0 . 9 g)をシリカのカラム上で色層分析した。純粋なプールされたフラクションを蒸発させることによって、淡黄色油状物として 2 4 1 m g の表題の化合物が得られた。M S m / z 2 8 9 [M + H - イソブテン]⁺。

30

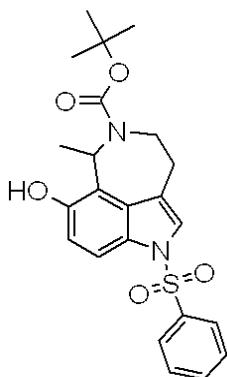
【0123】

40

中間体15

7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ[5 , 4 , 3 - c d]インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル

【化28】



10

乾燥 D M F (4 m L) 中の中間体 14 の 7 - (アセチルオキシ) - 6 - メチル - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (2 4 1 m g 、 0 . 7 m m o l) の溶液を水浴で冷却し、塩化ベンゼンスルホニル (2 1 0 m g 、 1 . 2 m m o l) を添加し、続いて N a H (3 4 m g 、 1 . 4 m m o l) を 1 分間で数回に分けて添加した。混合物を 2 分間攪拌し、その後、 2 M N a O H (0 . 5 m L) を添加し、混合物を室温に一晩置いた。混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、 H O A c (0 . 5 m L) を茶色の濁った溶液に慎重に添加すると、オフホワイト色固体の沈殿が生じた。さらに水 (2 0 m l) を添加し、固体を濾去し、乾燥させ、 2 4 5 m g のオフホワイト色結晶が得られた。 M S m / z 3 4 3 [M + H - B o c] + 。

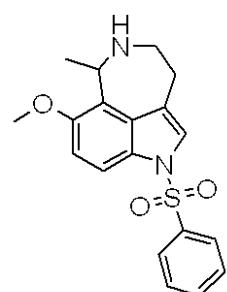
20

【0124】

実施例 17

7 - メトキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化29】



30

アセトン (1 0 m L) 中の中間体 15 の 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (3 9 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) の溶液に K 2 C O 3 (1 1 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l) を添加し、続いて M e I (7 9 m g 、 0 . 5 5 m m o l) を添加し、混合物を還流下で一晩加熱した。濾過した溶液から溶媒を減圧下で蒸発し、そして得られた油状物を D C M / T F A 5 0 / 5 0 (1 m L) 中に溶解し、室温に一晩置いた。溶媒を減圧下で蒸発し、得られた油状物を少量の 2 5 % N H 3 水を含む M e O H 中に溶解し、粗製物を調製 H P L C (X t e r r a C 1 8 、 1 0 m M N H 4 C O 3 (p H 1 0) - C H 3 C N) によって精製し、茶色油状物として 1 1 . 9 m g の表題の化合物を得た。 M S m / z 3 5 7 [M + H] + 。

40

【0125】

実施例 18

6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 7 - オール

【化 3 0】



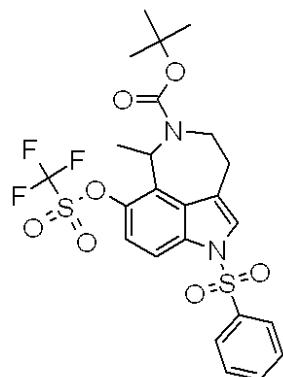
D C M / T F A の 5 0 / 5 0 混合物 (1 m L) を中間体 1 5 の 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 6 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) に添加し、そして混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発し、そして粗製生成物を調製 H P L C (X t e r r a C 1 8 、 1 0 m M N H _ 4 C O _ 3 (p H 1 0) - C H _ 3 C N) によって精製し、 6 . 9 m g の表題の化合物を得た。 M S m / z 10
3 4 3 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 2 6 】

中間体 1 6

6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] イン 20
ドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル

【化 3 1】



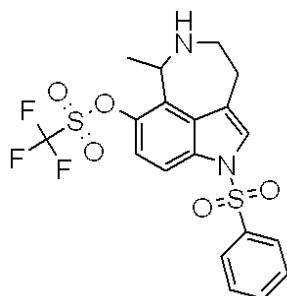
中間体 1 5 の 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (8 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1 2 9 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 、 D C M (3 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (7 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) をスクリューキャップ付き 1 6 m m 試験管中に混合した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、追加の等量の N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドおよび D I P E A をさらなる D C M (6 m L) と一緒に添加し、そして濁った混合物をさらに 2 日間攪拌した。透明溶液を酸性 (p H < 1 、 H C 1) 氷水と塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発し、そして得られた固体を少量の冷 M e O H (1 m L) ですりつぶした。白色結晶を濾去し、乾燥させ、 6 0 m g の生成物を得た。 M S m / z 40
5 1 9 [M + H - イソブテン] ⁺ 。

【 0 1 2 7 】

実施例 1 9

6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 7 - イルトリフルオロメタンスルホネートトリフルオロアセテート

【化32】



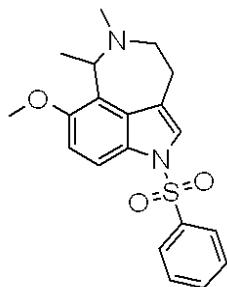
中間体 16 の 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (12 . 6 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l) を D C M / T F A の 5 0 / 5 0 混合物 (1 m L) 中に溶解し、室温に 1 時間置いた。蒸発させた粗製生成物を調製 H P L C (A C E C 8 5 m m 、 0 . 1 % T F A 含有水 - C H₃C N) によって精製し、薄茶色油状物として 7 . 2 m g の表題の化合物を得た。 M S m / z 4 7 4 [M + H]⁺。

【0128】

実施例 2 0

7 - メトキシ - 5 , 6 - ジメチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール

【化33】



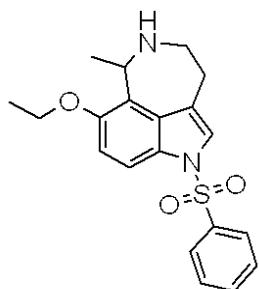
D C E (2 m L) 中の実施例 17 の 7 - メトキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール (11 . 4 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l) にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (2 0 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) を添加し、続いて濃ホルムアルデヒド水 (1 1 m g 、 0 . 1 0 m m o l) を 1 滴加え、混合物を 4 0 °C で 1 時間攪拌した。有機相を 0 . 1 M NaOH で 2 回洗浄し、そして蒸発させた有機相からの油状物を調製 H P L C (X t e r r a C 1 8 、 1 0 m M NH₄CO₃ (pH 1 0) - C H₃C N) によって精製し、オフホワイト色油状物として 7 . 5 m g の表題の化合物を得た。 M S m / z 3 7 1 [M + H]⁺。

【0129】

実施例 2 1

7 - エトキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール

【化34】



中間体 15 の 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (16 mg 、 0 . 0 3 6 mm o l) 、アセトン (5 mL) 、 K₂CO₃ (5 0 mg 、 0 . 3 6 mm o l) および E t I (3 4 mg 、 0 . 2 2 mm o l) をスクリューキャップ付き 16 mm 試験管中に添加し、そして懸濁液を 6 2 °C で一晩攪拌した。濾過した混合物からの溶媒を減圧下で蒸発し、そして残渣を D C M / T F A 5 0 / 5 0 (1 mL) 中に溶解し、室温に 2 時間置いた。溶媒を減圧下で蒸発し、そして粗製物を調製 H P L C (X t e r r a C 1 8 、 1 0 m M NH₄CO₃ (pH 1 0) - CH₃CN) によって精製し、茶色油状物として 9 . 0 mg (6 7 %) の表題の化合物を得た。M S m/z 3 7 1 [M + H]⁺。

【0130】

実施例 2 2 ~ 実施例 7 0 で使用されるスルホニル化の一般的手順 :

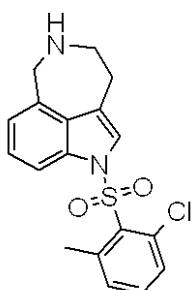
N a H (9 5 % 、 約 3 mg 、 0 . 1 2 5 mm o l 、 2 . 5 当量) を、 乾燥 CH₃CN (3 5 0 μL) 中の中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 4 mg 、 0 . 0 5 0 mm o l) のスラリーに添加した。ガラス瓶を N₂ で直ちに洗浄し、封をし、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物に、乾燥 CH₃CN (1 5 0 μL) 中に溶解した塩化スルホニル (0 . 7 5 mm o l 、 1 . 5 当量) の溶液を (隔壁を通して) 添加し、そして攪拌を 3 時間続けた。反応混合物に T F A (1 0 0 μL) を添加し、 2 ~ 1 6 時間の反応時間後に脱保護された生成物が得られた。反応混合物を H₂O (1 0 μL) および M e O H (約 1 0 0 0 μL) で希釈し、そして調製逆相 H P L C (A C E C₈ 5 μm 2 1 × 5 0 mm 、 フロ - 2 5 mL / 分、 M i l l i Q H₂O 中 0 . 1 % T F A - CH₃CN) によって精製し、相当するトリフルオロアセテート塩として生成物を得た。CH₃CN 中で不溶性であった塩化スルホニルを固体のまま反応混合物に直接添加した。

【0131】

実施例 2 2

1 - [(2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化35】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 4 mg 、 0 . 0 5 mm o l) と 2 - クロロ - 6 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (1 7 mg 、 0 . 7 5 mm o l) から表題の化合物を調製し、 1 3 . 3 mg の生成物を得た。M S (

10

20

30

40

50

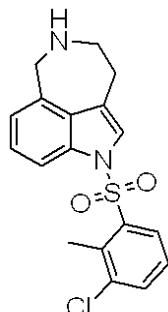
E S I) m / z 3 6 1 [M + H] ⁺。

【 0 1 3 2 】

実施例 2 3

1 - [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【 化 3 6 】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 1 2 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) と 3 - クロロ - 2 メチルベンゼンスルホニルクロリド (1 7 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) から表題の化合物を調製し、 5 . 2 m g の生成物を得た。 M S (E S I) m / z 3 6 1 [M + H] ⁺。

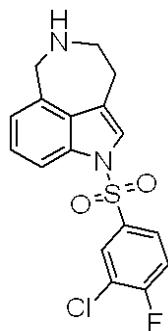
20

【 0 1 3 3 】

実施例 2 4

1 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【 化 3 7 】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 1 2 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) と 3 - クロロ - 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (1 7 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) から表題の化合物を調製し、 1 0 . 1 m g の生成物を得た。 M S (E S I) m / z 3 6 5 [M + H] ⁺。

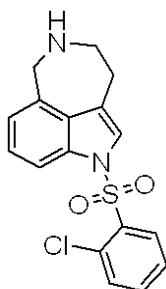
40

【 0 1 3 4 】

実施例 2 5

1 - [(2 - クロロフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化38】



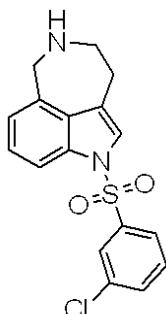
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(16mg、0.75mmol)から表題の化合物を調製し、11.7mgの生成物を得た。MS(ESI)m/z 347[M+H]⁺。10

【0135】

実施例26

1-[(3-クロロフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセート

【化39】



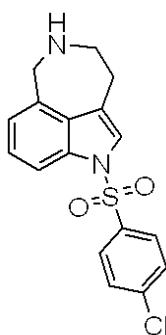
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と3-クロロベンゼンスルホニルクロリド(16mg、0.75mmol)から表題の化合物を調製し、1.2mgの生成物を得た。MS(ESI)m/z 347[M+H]⁺。30

【0136】

実施例27

1-[(4-クロロフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセート

【化40】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と4-クロロベンゼンスルホニルクロリド(16mg、50

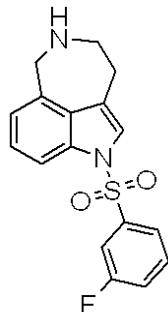
0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、13.1 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 331 [M + H]⁺。

【0137】

実施例 28

1-[(3-フルオロフェニル)スルホニル] -3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

【化41】



10

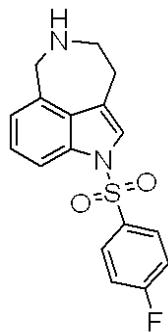
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14 mg、0.05 mmol) と 3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(15 mg、0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、9.7 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 347 [M + H]⁺。

【0138】

実施例 29

1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル] -3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

【化42】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14 mg、0.05 mmol) と 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(15 mg、0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、12.0 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 331 [M + H]⁺。

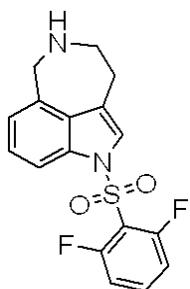
【0139】

実施例 30

1-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル] -3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

40

【化43】



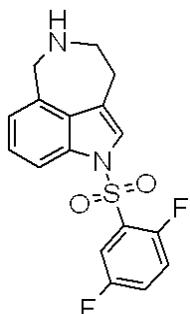
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ-5H
- アゼピノ[5，4，3 - c d]インドール-5 - カルボン酸第三級 - ブチル(14mg
、0.05mmol)と2，6 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(16mg、0
.75mmol)から表題の化合物を調製し、10.8mgの生成物を得た。MS(EI)
I) m/z 349 [M + H]⁺。

【0140】

実施例31

1 - [(2,5 - ジフルオロフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ-
1H - アゼピノ[5,4,3 - c d]インドールトリフルオロアセテート

【化44】



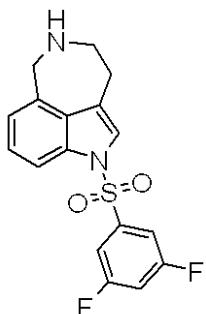
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ-5H
- アゼピノ[5，4，3 - c d]インドール-5 - カルボン酸第三級 - ブチル(14mg
、0.05mmol)と2，5 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(16mg、0
.75mmol)から表題の化合物を調製し、9.4mgの生成物を得た。MS(EI)
I) m/z 349 [M + H]⁺。

【0141】

実施例32

1 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ-
1H - アゼピノ[5,4,3 - c d]インドールトリフルオロアセテート

【化45】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ-5H
- アゼピノ[5，4，3 - c d]インドール-5 - カルボン酸第三級 - ブチル(14mg
、0.05mmol)と3，5 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(16mg、0

10

20

30

40

50

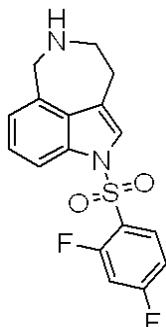
.75 mmol) から表題の化合物を調製し、9.9 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 349 [M + H]⁺。

【0142】

実施例33

1-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5,4,3 - cd] インドールトリフルオロアセテート

【化46】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ - 5H - アゼピノ [5,4,3 - cd] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg、0.05 mmol) と2,4 - デフルオロベンゼンスルホニルクロリド (16 mg、0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、9.6 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 349 [M + H]⁺。

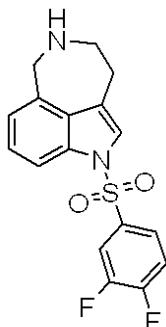
20

【0143】

実施例34

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5,4,3 - cd] インドールトリフルオロアセテート

【化47】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ - 5H - アゼピノ [5,4,3 - cd] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg、0.05 mmol) と3,4 - デフルオロベンゼンスルホニルクロリド (16 mg、0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、7.4 mg (32%) の生成物を得た。MS (ESI) m/z 349 [M + H]⁺。

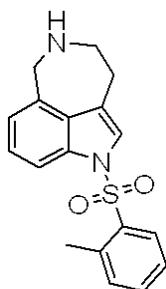
40

【0144】

実施例35

1-[(2-メチルフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5,4,3 - cd] インドールトリフルオロアセテート

【化 4 8】



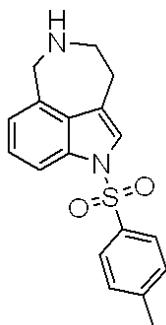
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 1, 2 の 1, 3, 4, 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5, 4, 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - プチル (14 mg、0.05 mmol) と 2 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (14 mg、0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、8.2 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 327 [M + H]⁺。

【 0 1 4 5 】

実施例 3 6

1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化 4 9】



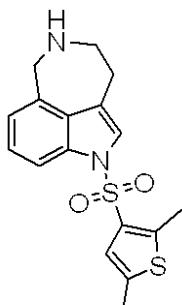
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 1, 2 の 1, 3, 4, 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼビノ [5, 4, 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - プチル (14 mg, 0.05 mmol) と 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (14 mg, 0.075 mmol) から表題の化合物を調製し、12.5 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 327 [M + H]⁺。

[0 1 4 6]

实施例 3 7

1 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - チエニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化 5 0】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 1, 2 の 1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-5H-アゼビノ[5, 4, 3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14 mg, 0.05 mmol)と 2, 5-ジメチルチオフェン-3-スルホニルクロリド(1.6 mg,

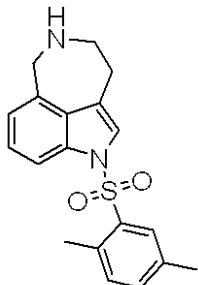
g、0.75 mmol)から表題の化合物を調製し、9.8mgの生成物を得た。MS (ESI) m/z 347 [M + H]⁺。

【0147】

実施例38

1-[(2,5-ジメチルフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

【化51】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と2,5-ジメチルベンゼンスルホニルクロリド(15mg、0.75mmol)から表題の化合物を調製し、12.1mgの生成物を得た。MS (ESI) m/z 341 [M + H]⁺。

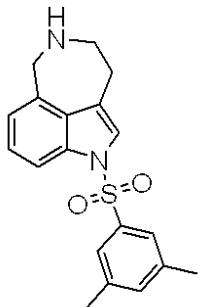
20

【0148】

実施例39

1-[(3,5-ジメチルフェニル)スルホニル] - 3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールヒドロクロリド

【化52】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と3,5-ジメチルベンゼンスルホニルクロリド(15mg、0.75mmol)から表題の化合物を調製し、8.9mgの生成物を得た。MS (ESI) m/z 341 [M + H]⁺。

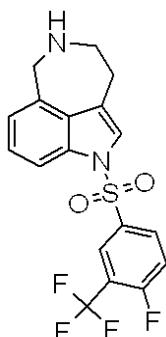
40

【0149】

実施例40

1-{[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} - 3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

【化53】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 m g 、 0 . 05 mmol) と 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホニルクロリド (20 m g 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 10 . 3 m g の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 399 [M + H] ⁺ 。

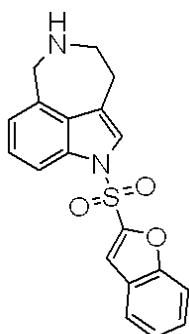
【0150】

実施例41

1 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

20

【化54】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 m g 、 0 . 05 mmol) と 1 - ベンゾフラン - 2 - スルホニルクロリド (16 m g 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 3 . 6 m g の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 353 [M + H] ⁺ 。

30

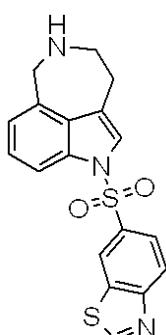
【0151】

実施例42

1 - (1 , 3 - ベンツチアゾール - 6 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

40

【化55】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 m g 、

50

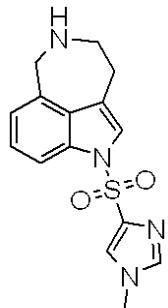
、0.05mmol)と1,3-ベンゾチアゾール-6-スルホニルクロリド(18mg、0.075mmol)から表題の化合物を調製し、3.6mgの生成物を得た。MS(ESI)m/z 370 [M+H]⁺。

【0152】

実施例43

1-[(1-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

【化56】



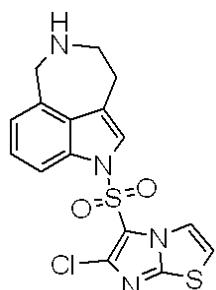
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と1-メチル-1H-イミダゾル-4-スルホニルクロリド(14mg、0.075mmol)から表題の化合物を調製し、11.0mgの生成物を得た。MS(ESI)m/z 317 [M+H]⁺。

【0153】

実施例44

1-[(6-クロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル)スルホニル] - 3,4,5,6 - テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

【化57】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と6-クロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-スルホニルクロリド(19mg、0.075mmol)から表題の化合物を調製し、3.9mgの生成物を得た。MS(ESI)m/z 393 [M+H]⁺。

【0154】

実施例45

1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} - 3,4,5,6 - テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセテート

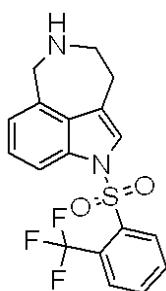
10

20

30

40

【化58】



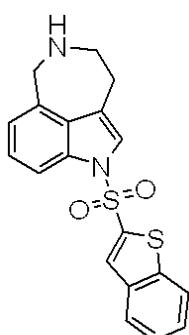
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(18mg、0.75mmol)から表題の化合物を調製し、1.9mgの生成物を得た。MS(EI)m/z 381[M+H]⁺。

【0155】

実施例46

1-(1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセート

【化59】



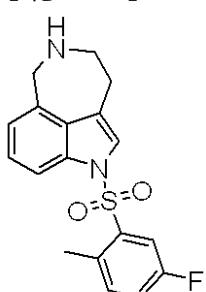
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と1-ベンゾチオフェン-2-スルホニルクロリド(18mg、0.75mmol)から表題の化合物を調製し、9.9mgの生成物を得た。MS(EI)m/z 369[M+H]⁺。

【0156】

実施例47

1-[5-フルオロ-2-メチルフェニル]スルホニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドールトリフルオロアセート

【化60】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6-テトラヒドロ-5H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-5-カルボン酸第三級-ブチル(14mg、0.05mmol)と5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド(16mg、0.75mmol)から表題の化合物を調製し、14.5mgの生成物を得た。MS

10

20

30

40

50

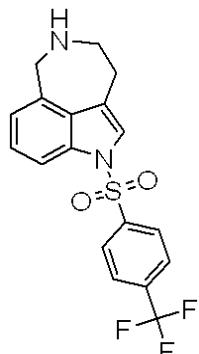
(E S I) m / z 3 4 5 [M + H] ⁺。

【 0 1 5 7 】

実施例 4 8

1 - { [4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル] ス ル ホ ニ ル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テ ド ラ ヒ ド ロ - 1 H - ア ゼ ピ ノ [5 , 4 , 3 - c d] イ ン ド ー ル ト リ フ ル オ ロ ア セ テ ー ト

【 化 6 1 】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 1 2 の 1 , 3 , 4 , 6 - テ ド ラ ヒ ド ロ - 5 H - ア ゼ ピ ノ [5 , 4 , 3 - c d] イ ン ド ー ル - 5 - カ ル ボ ナ 酸 第 三 級 - プ チ ル (1 4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) と 4 - ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ベ ネ ズ エ ル ホ ニ ル ク ロ リ ド (1 8 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) から 表 題 の 化 合 物 を 調 製 し、 1 3 . 9 m g の 生成 物 を 得 た。 M S (E S I) m / z 3 8 1 [M + H] ⁺。

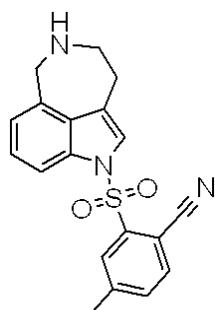
20

【 0 1 5 8 】

実施例 4 9

4 - メ チ ル - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テ ド ラ ヒ ド ロ - 1 H - ア ゼ ピ ノ [5 , 4 , 3 - c d] イ ン ド ー ル - 1 - イ ル ス ル ホ ニ ル) ベ ネ ゾ ニ ト リ ル ト リ フ ル オ ロ ア セ テ ー ト

【 化 6 2 】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 1 2 の 1 , 3 , 4 , 6 - テ ド ラ ヒ ド ロ - 5 H - ア ゼ ピ ノ [5 , 4 , 3 - c d] イ ン ド ー ル - 5 - カ ル ボ ナ 酸 第 三 級 - プ チ ル (1 4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) と 2 - シ ア ノ - 5 - メ チ ル ベ ネ ズ エ ル ホ ニ ル ク ロ リ ド (1 6 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) から 表 題 の 化 合 物 を 調 製 し、 1 . 3 m g の 生成 物 を 得 た。 M S (E S I) m / z 3 5 2 [M + H] ⁺。

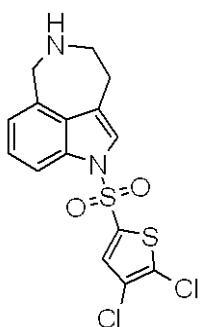
40

【 0 1 5 9 】

実施例 5 0

1 - [(4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - チ エ ニ ル) ス ル ホ ニ ル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テ ド ラ ヒ ド ロ - 1 H - ア ゼ ピ ノ [5 , 4 , 3 - c d] イ ン ド ー ル ト リ フ ル オ ロ ア セ テ ー ト

【化63】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 4 , 5 - ジクロロチオフェン - 2 - スルホニルクロリド (19 mg 、 0 . 075 mmol) から表題の化合物を調製し、4 . 0 mg の生成物を得た。MS (ESI) m / z 387 [M + H] ⁺。

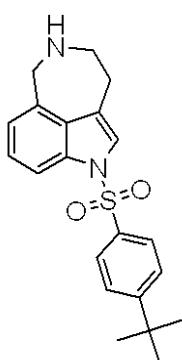
【0160】

実施例51

1 - [(4 - 第三級 - ブチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

20

【化64】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 4 - 第三級 - ブチルベンゼンスルホニルクロリド (18 mg 、 0 . 075 mmol) から表題の化合物を調製し、13 . 1 mg の生成物を得た。MS (ESI) m / z 369 [M + H] ⁺。

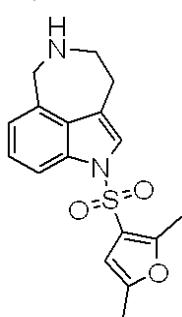
【0161】

実施例52

1 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - フリル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

40

【化65】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H

50

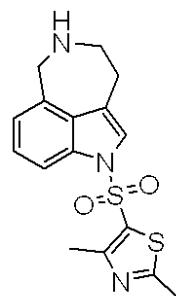
- アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - スルホニルクロリド (15 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 11 . 6 mg の生成物を得た。 MS (ESI) m / z 331 [M + H] ⁺。

【 0162 】

実施例 5 3

1 - [(2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【 化 6 6 】

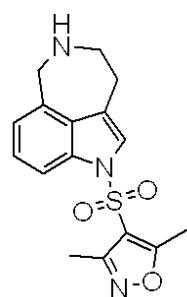


上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - スルホニルクロリド (16 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 6 . 1 mg の生成物を得た。 MS (ESI) m / z 348 [M + H] ⁺。

【 0163 】

実施例 5 4

1 - [(3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート
【 化 6 7 】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - スルホニルクロリド (15 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 7 . 9 mg の生成物を得た。 MS (ESI) m / z 332 [M + H] ⁺。

【 0164 】

実施例 5 5

1 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

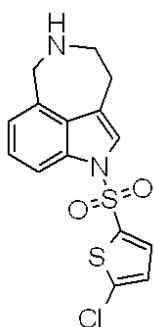
10

20

30

40

【化68】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 m g 、 0 . 05 mmol) と 5 - クロロチオフェン - 2 - スルホニルクロリド (16 m g 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 5 . 7 m g の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 353 [M + H] ⁺ 。

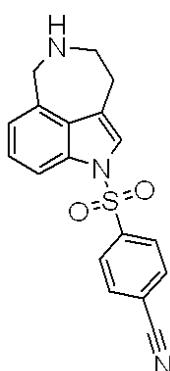
【0165】

実施例56

4 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリルトリフルオロアセート

20

【化69】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1,3,4,6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 m g 、 0 . 05 mmol) と 4 - シアノベンゼンスルホニルクロリド (15 m g 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 6 . 4 m g の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 338 [M + H] ⁺ 。

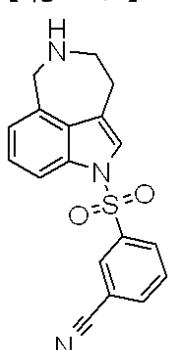
【0166】

実施例57

3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリルトリフルオロアセート

40

【化70】



50

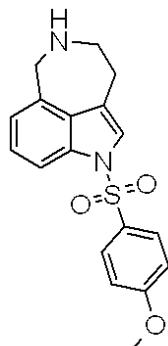
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 3 - シアノベンゼンスルホニルクロリド (15 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 10 . 1 mg の生成物を得た。 MS (ESI) m / z 338 [M + H] ⁺。

【0167】

実施例 58

1 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化71】



10

20

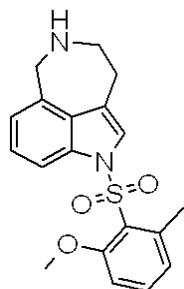
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド (16 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 12 . 3 mg の生成物を得た。 MS (ESI) m / z 343 [M + H] ⁺。

【0168】

実施例 59

1 - [(2 - メトキシ - 6 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化72】



30

40

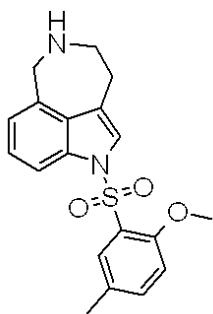
上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 2 - メトキシ - 6 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (17 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 6 . 4 mg の生成物を得た。 MS (ESI) m / z 357 [M + H] ⁺。

【0169】

実施例 60

1 - [(2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化73】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 2 - メトキシ - 5 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (17 mg 、 0 . 075 mmol) から表題の化合物を調製し、3 . 6 mg の生成物を得た。MS (ESI) m / z 357 [M + H] ⁺。

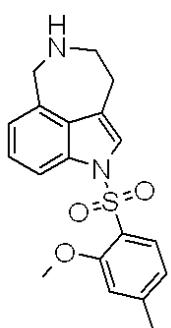
【0170】

実施例 6 1

1 - [(2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

20

【化74】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 2 - メトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (17 mg 、 0 . 075 mmol) から表題の化合物を調製し、17 . 4 mg の生成物を得た。MS (ESI) m / z 357 [M + H] ⁺。

30

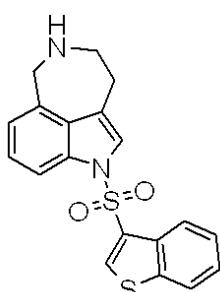
【0171】

実施例 6 2

1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

40

【化75】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 1 - ベンゾチオフェン - 3 - スルホニルクロリド (18 mg 、 0 . 05 mmol) から表題の化合物を調製し、16 . 4 mg の生成物を得た。MS (ESI) m / z 357 [M + H] ⁺。

50

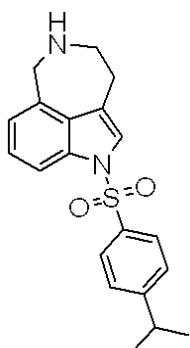
.75 mmol) から表題の化合物を調製し、5.2 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 369 [M + H]⁺。

【0172】

実施例 6 3

1-[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - cd] インドールトリフルオロアセテート

【化76】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - cd] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg , 0.05 mmol) と 4 - イソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (16 mg , 0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、9.5 mg の生成物を得た。NMR スペクトルには、3 : 1 の比率で 2 種の位置異性体があると思われる信号が含まれる。MS (ESI) m/z 355 [M + H]⁺。

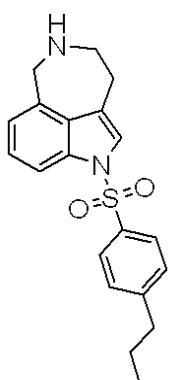
20

【0173】

実施例 6 4

1-[(4-プロピルフェニル)スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - cd] インドールトリフルオロアセテート

【化77】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - cd] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg , 0.05 mmol) と 4 - n - プロピルベンゼンスルホニルクロリド (16 mg , 0.75 mmol) から表題の化合物を調製し、8.9 mg の生成物を得た。MS (ESI) m/z 355 [M + H]⁺。

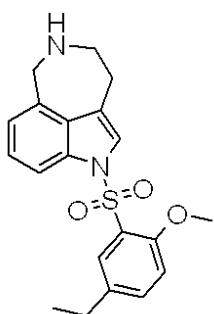
40

【0174】

実施例 6 5

1-[(5-エチル - 2-メトキシフェニル)スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - cd] インドールトリフルオロアセテート

【化78】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 5 - エチル - 2 メトキシベンゼンスルホニルクロリド (18 mg 、 0 . 075 mmol) から表題の化合物を調製し、9 . 1 mg の生成物を得た。MS (ESI) m / z 371 [M + H] ⁺。

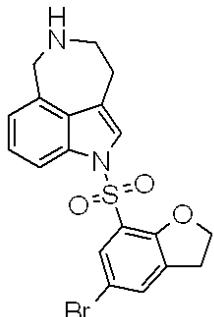
【0175】

実施例66

1 - [(5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

20

【化79】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - スルホニルクロリド (22 mg 、 0 . 075 mmol) から表題の化合物を調製し、3 . 9 mg の生成物を得た。MS (ESI) m / z 433 [M + H] ⁺。

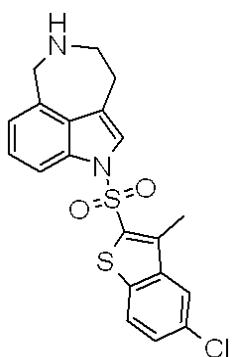
【0176】

実施例67

1 - [(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

40

【化 8 0】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - スルホニルクロリド (21 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 4 . 2 mg の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 417 [M + H] + 。

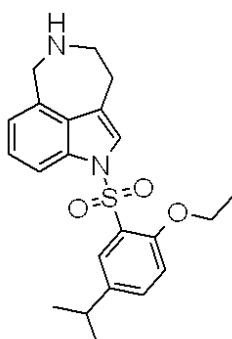
【0177】

実施例 6 8

1 - [(2 - エトキシ - 5 イソプロピルフェニル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

20

【化 8 1】



30

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体12の1，3，4，6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 2 - エトキシ - 5 - イソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (20 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 14 . 5 mg の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 399 [M + H] + 。

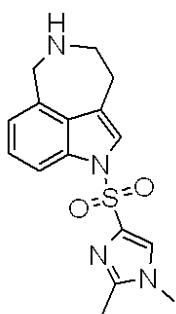
【0178】

実施例 6 9

1 - [(1 , 2 -ジメチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) スルホニル] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

40

【化 8 2】



10

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホニルクロリド (15 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 15 . 6 mg の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 331 [M + H] + 。

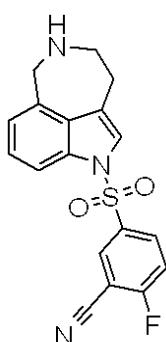
【0179】

実施例 7 0

2 - フルオロ - 5 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリルトリフルオロアセテート

20

【化 8 3】



上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (14 mg 、 0 . 05 mmol) と 3 - シアノ - 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (17 mg 、 0 . 75 mmol) から表題の化合物を調製し、 14 . 6 mg の生成物を得た。 MS (E S I) m / z 356 [M + H] + 。

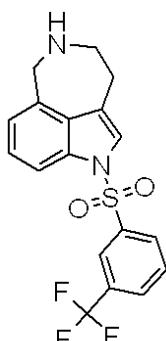
30

【0180】

実施例 7 1

1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールトリフルオロアセテート

【化 8 4】



40

上記の一般的手順に記載のとおり、中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H

50

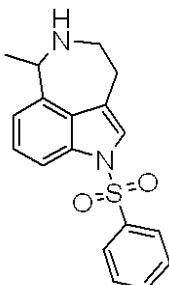
- アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) と 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (1 8 m g 、 0 . 7 5 m m o l) から表題の化合物を調製し、 1 . 7 m g の生成物を得た。 M S (E S I) m / z 3 8 1 [M + H] ⁺。

【 0 1 8 1 】

実施例 7 2

6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール

【 化 8 5 】



10

M e O H (4 m L) 中の中間体 1 6 の 6 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 6 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) の溶液を、 P d / C (3 5 m g) を含有する 1 6 m m 試験管に慎重に添加した。懸濁液を N ₂ でバージし、 ギ酸アンモニウム (8 8 m g 、 1 . 4 m m o l) を 1 回で添加し、 混合物をもう 1 回 N ₂ でバージし、 そして混合物を 2 日かけて室温で攪拌した。脱トリフラートされた中間体を、 調製 H P L C (A C E C 8 5 m m 、 0 . 1 % T F A を含有する水 - C H ₃ C N) で精製した。純粋なフラクションを減圧下で蒸発させ、 D C M / T F A 5 0 / 5 0 (1 m L) を添加し、 そして混合物を室温に 1 時間置いた。粗製物を調製 H P L C (X t e r r a C 1 8 、 1 0 m M N H ₄ C O ₃ (p H 1 0) - C H ₃ C N) によって精製し、 白色油状物として 0 . 8 m g の表題の化合物を得た。 M S (E S I) m / z 3 2 6 [M + H] ⁺。

20

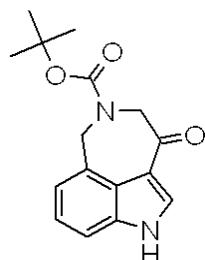
【 0 1 8 2 】

30

中間体 1 7

3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル

【 化 8 6 】



40

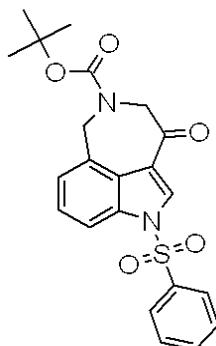
T H F / 水 9 / 1 (8 m l) 中の中間体 1 2 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (1 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) および 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン (D D Q) (1 6 7 m g 、 0 . 7 3 m m o l) を N ₂ 下、 室温で一晩攪拌した。 B i o t a g e 調製フラッシュカラム上で、 4 0 ~ 6 5 で石油エーテル中 1 5 ~ 1 0 0 % の E t O A c で溶離し、 化合物を精製した。表題の化合物 5 8 m g を得た。 M S (E S I ⁺) m / z 2 3 1 [M + H - イソブテン] ⁺。

【 0 1 8 3 】

50

中間体 18

3 - オキソ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル
【化 8 7】



10

中間体 17 の 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (8 m g 、 0 . 0 1 m m o l) および塩化ベンゼンスルホニル (2 5 μ l 、 0 . 1 9 m m o l) を D C M (2 m l) 中に溶解した。 2 . 5 M N a O H (7 7 μ l) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。 D C M 相を回収し、 N a H C O₃ (飽和) および水で洗浄した。蒸発させることによって残渣が得られ、これをシリカ上、 4 5 ~ 6 0 で石油エーテル中 8 ~ 6 6 % の E t O A c で精製した。透明ガラス状物質として表題の化合物 4 2 . 4 m g を得た。 M S (E S I⁺) m / z 3 7 1 [M + H - イソブテン]⁺。

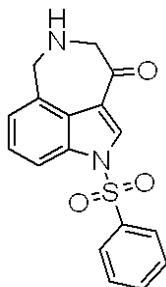
20

【 0 1 8 4 】

実施例 7 3

1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 3 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 3 - オントリフルオロアセテート

【化 8 8】



30

中間体 18 の 3 - オキソ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (5 . 0 m g 、 0 . 0 1 2 m m o l) を D C M (1 m l) 中に溶解した。 T F A (0 . 5 m l) を添加し、そして沸騰するまで溶液を加熱した。溶媒を蒸発した。 T F A 塩 5 . 2 m g を得た。 M S (E S I⁺) m / z 3 2 7 [M + H]⁺。

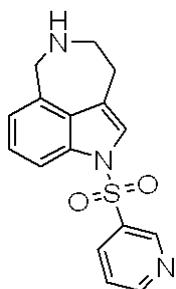
40

【 0 1 8 5 】

実施例 7 4

1 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドールビス (トリフルオロアセテート)

【化89】



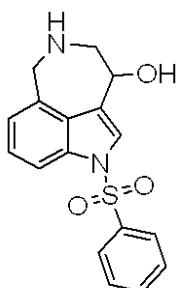
DCM (2 mL) 中の中間体 12 の 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (25 mg、0.092 mmol) の溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (6.4 mg、0.02 mmol) 、2 M NaOH (0.2 mL) およびピリジン - 3 - スルホニルクロリド * HCl (33 mg、0.18 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間強力に攪拌した。さらなる 2 M NaOH (1 mL) を混合物に添加し、続いて 4 時間、1 時間毎に塩化スルホニルの等量の半分を添加した。水 (10 mL) を添加し、水相を CHCl₃ で 2 回洗浄し、そして組み合わせた有機相を減圧下で蒸発させた。得られた油状物に TFA / DCM 50 / 50 (1 mL) を添加し、そして混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製物を調製 HPLC (ACE C8 5 mm、0.1% TFA を含有する水 - CH₃CN) で精製し、4.6 mg の表題の化合物を得た。MS (ESI) m/z 314 [M + H]⁺。

【0186】

実施例 75

1 - (フェニルスルホニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 3 - o 1 トリフルオロアセテート

【化90】



中間体 18 の 3 - オキソ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [5 , 4 , 3 - c d] インドール - 5 - カルボン酸第三級 - ブチル (11 mg、0.03 mmol) を DCM (1 mL) 中に溶解した。TFA (0.5 mL) を添加し、そして沸騰するまで溶液を加熱し、次いで蒸発させた。残渣を EtOH (3 mL) 中に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム (7.5 mg、0.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。溶液を酢酸で酸性化し、蒸発させた。メタノールを添加して、蒸発手順を 2 回繰り返した。粗製生成物を調製 HPLC (ACE C8 5 mm、0.1% TFA を含有する水 - CH₃CN) で精製し、7 mg の表題の化合物を得た。MS (ESI) m/z 311 [M + H - H₂O]⁺ および m/z 329 [M + H]⁺。

【0187】

生物学的試験

本発明の化合物の 5 - HT₆ レセプターと結合する能力、そして薬学的に有用となる能力について、当該技術で既知の生体内アッセイおよび試験管内アッセイを使用して決定することができる。

【0188】

10

20

30

40

50

(a) 5-HT₆ レセプター結合アッセイ

Boess F.G et al. *Neuropharmacology* 36(4/5) 713-720, 1997に記載の一般的な方法に従って、標識リガンドとして [³H]-LSDを使用して、5-HT₆ レセプターによってトランスフェクトされたHEK293細胞で、ヒト5-HT₆ レセプターに対する結合親和性実験を実行する。

【0189】

材料：

細胞培養

5%透析ウシ胎仔血清(Gibco BRL 10106-169)、0.5 mMピルビン酸ナトリウムおよび400 µg/ml Geneticin(G-418)(Gibco BRL 10131-019)を含有するDulbecco's Modified Eagles Medium中で、ヒト5-HT₆ レセプターによってトランスフェクトされたHEK-293細胞系を培養した。週に2回、細胞を1:10で継代した。

10

【0190】

化学薬品

Amersham Pharmacia Biotech(Buckinghamshire, England)から得た放射性リガンド、[³H]LSD 60-240 Ci/mmoleはエタノール中、-20°で貯蔵した。この化合物を100%DMSO中に溶解し、結合緩衝剤で希釈した。

20

【0191】

使い捨て可能

化合物を、Costar 96ウェルV-ボトムポリプロピレンプレート(Corning Inc. Costar, NY, USA)中で希釈した。試料をPackard Optiplate(Packard Instruments B.V., Groningen, The Netherlands)中で培養した。添加された放射性リガンドの総量を、Microscint(商標)20シンチレーションフルイド(Packard Bioscience, Meriden, CT, USA)の存在下、Packard 24-ウェルBarexプレート(Packard Instruments B.V., Groningen, The Netherlands)で測定した。

30

【0192】

緩衝剤

結合緩衝剤は、20 mM HEPES、150 mM NaCl、10 mM MgCl₂および1 mM EDTA(pH 7.4)からなった。

【0193】

方法：

膜調製

24.5×24.5 mmの培養皿上で、約90%の集合となるまで細胞を培養した。媒体を吸引し、そして氷冷PBSですすいだ後、25 mlのトリス緩衝剤(50 mMトリス-HCl、1 mM EDTA、1 mM EGTA、pH 7.4)およびウインドウスクレイパーを使用して細胞をこすり取った。次いで、Polytronホモジナイザーを用いて細胞を破壊し、そして残りの粒子状物質を5分間、低速遠心分離(1000×g)によって除去した。最後に、高速遠心分離(20000×g)によって膜を回収し、結合緩衝剤中に懸濁させ、-70°で一定分量で冷凍した。

40

【0194】

放射性リガンド結合

冷凍細胞膜を解凍し、直ちにPolytronホモジナイザーで再均質化し、そして30分間、管を連続的に攪拌しながら、SPAコムギ胚芽凝集素ビーズ(Amersham Life Sciences, Cardiff, England)にカップリングした。カップリング後、ビーズを1000 gで10分間遠心分離し、その後、96-ウェルプレートあたり20 mlの結合緩衝剤中に懸濁した。次いで、ビーズ-膜懸濁液に放射性リ

50

ガンドと試験化合物を添加することによって、結合反応が開始した。室温での培養の後、アッセイプレートにシンチレーションの計数を行った。

【0195】

ヒーラ細胞の代わりにヒト5-HT₆レセプターを発現するHEK293細胞から膜を調製したことを除き、最初のSPA法に従った(Dinh DM, Zaworski PG, Gill GS, Schlachter SK, Lawson CF, Smith MW. Validation of human 5-HT₆ receptors expressed in HeLa cell membranes: saturation binding studies, pharmacological profiles of standard CNS agents and SPA development. (The Upjohn Company Technical Report 7295-95-064 1995; 27 December)。[³H]-LSDの特異的な結合は飽和可能であるが、添加された放射性リガンドの濃度とともに非特異的結合は直線的に増加した。[³H]-LSDは、高い親和性によって5-HT₆レセプターと結合した。4回の別々の実験に基づき、K_d値は2.6±0.2nMと推量された。

10

【0196】

3nM、競争実験で使用される放射性リガンドの濃度での[³H]-LSDの結合の合計は、一般的に6000dpmであり、特異的な結合は70%以上であった。2種の異なる膜調製物に対して試験した場合、5-HTは236nMの全体平均K_i値で[³H]-LSD結合の濃度に依存する抑制を引き起こした。3つの実験上のインターフィクターアッセイ可変性は、173nMの平均K_i値(SD 30)および0.94のヒル係数(SD 0.09)で、10%のCVを示した。イントラアッセイ変差は、3%(n=4)であった。全非標識リガンドは、異なる効能ではあるが、濃度依存的な様式で[³H]-LSDの特異的結合を置き換えた。参照化合物の5-HT₆レセプターの親和性のランク順序は、メチオテピン(K_i 2nM)>ミアンセリン(190nM) 5-HT(236nM)>メチセルジド(482nM)>メスラージン(mesulergine)(1970nM)であった。

20

【0197】

タンパク質決定

BioRad Protein Assay(Bradford M.M. (1976) Anal. Biochem. 72:248-254)によって、タンパク質濃度を決定した。ウシ血清アルブミンを標準として使用した。

30

【0198】

シンチレーション計数

放射能は、約20%の計数効率で、Packard Top Count(商標)シンチレーションカウンター(Packard Instruments, Meriden, CT, USA)で決定した。計数効率は、別の組の実験で決定した。

40

【0199】

飽和実験

少なくとも6つの濃度の放射性リガンドの複製物(0.1~20nMの[³H]-LSD)を飽和実験で使用した。特異的な結合は、全結合と非特異的結合との間の差異として計算され、これは5μMリスリドの存在下での放射性リガンドの結合として決定された。B_{max}と分離定数、K_dは、等式1を使用する非線形の回帰分析から決定した。L_uは、放射性リガンドの未結合の濃度であり、そしてyは結合した量である。

【数1】

$$y = \frac{B_{\max} \cdot L_u}{L_u + K_d} \quad (\text{等式1})$$

【0200】

競争実験

放射性リガンドの全結合および非特異的結合について、それぞれ8つの複製で定義した。試験化合物を含有する試料を11の濃度で複製して実行した。培養を室温で3時間行った。IC₅₀値、すなわち、放射性リガンドの特異的結合の50%を阻害した試験化合物の濃度を非線形回帰分析で決定し、そして等式2を使用してK_i値を計算した[Cheng Y.

50

C. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973]。

【数2】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\frac{L}{1 + \frac{L}{K_d}}} \quad (\text{等式2})$$

L = 放射性リガンドの濃度

K_d = 放射性リガンドの親和性

【0201】

(b) 5-HT₆ 固有活性アッセイ

ヒト5-HT₆ レセプターに対するアンタゴニストは、ヒト5-HT₆ レセプターを発現するHEK 293細胞において、5-HTによって誘発されたcAMPの増加の抑制を測定することによって特徴づけられた(Boess et al. (1997) Neuropharmacology 36: 713-720を参照のこと)。簡潔にいようと、ポリリシンがコーティングされた96-ウエルプレートで、HEK 293 / 5-HT₆ 細胞を25,000 / ウェルの密度で播種し、そして5%CO₂ 培養器中37で48時間、5%透析ウシ胎仔血清を含有するDMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(フェノールレッドを含まず)中で培養した。次いで媒体を吸引し、そして0.1mlのアッセイ媒体(20mM HEPES、1.5mM イソブチルメチルキサンチンおよび1mg/mlウシ血清アルブミンを含有するHanks Balance Salt Solution)で置換した。アッセイ媒体中に溶解された試験物質50μlの添加後、細胞を5%CO₂ 培養器中+37で10分間培養した。媒体を再び吸引し、そして放射性cAMPキット(Amersham Pharmacia Biotech, BIOTRACK RP A559)を使用してcAMP含有量を決定した。等式 $IC_{50,corr} = IC_{50} / (1 + [5HT] / EC_{50})$ を使用して、5-HTの50%阻害([5-HT] = 8 × EC₅₀で)によってcAMPの増加が引き起こされる濃度を決定することにより、アンタゴニストの効能を定量化した。

【0202】

本発明による化合物は、0.1nM～5μMのK_iおよびIC_{50,corr}値でヒト5-HT₆ レセプターに対して選択的な親和性を有するか、または50nMで20%以上の[³H]-LSD阻害率を示し、ヒト5-HT₆ レセプターのアンタゴニスト、アゴニストまたは部分アゴニストである。

【0203】

【表1】

表1

h 5-HT₆ レセプターでの結合親和性 (K_i)

実施例	K _i (nM)
5	21
13	6

10

20

30

40

【0204】

【表2】

表2

h 5-HT₆ レセプターでのアンタゴニスト効能

実施例	IC _{50,corr} (nM)
3	28
15	8

50

【0205】

(c) 食物摂取低下の生体内アッセイ

セロトニンおよび食物摂取に関する概要に関して、Blundell, J.E. and Halford, J.C. G. (1998) Serotonin and Appetite Regulation. Implications for the Pharmacological Treatment of Obesity. CNS Drugs 9:473-495を参照のこと。

【0206】

この変異体マウスは大量の食物を消費し、高い信号対ノイズ比を生じるため、スクリーニングのための一次動物モデルとして肥満 (ob / ob) マウスを選択する。さらに有効性データを立証し、比較するため、摂食量に及ぼす化合物の効果について、野生種 (C57BL/6J) のマウスでも調査する。化合物注入から 15 時間以内に消費される食物の量を記録する。

【0207】

全ての調査で、平均体重 50 g (肥満) および 25 g (痩せ) の 8 ~ 9 週のオスのマウス (肥満の C57BL/6J Bom - Lep^{o/b} および痩せの野生種 C57BL/6J Bom; Bomholtsgaard, Denmark) を使用する。動物を 23 ± 1°、湿度 40 ~ 60 % で単独で檻に収容し、そして水と標準的な研究用のエサに自由に近づけるようにさせる。12 / 12 時間の明暗サイクルで午後 5 時に明かりを消すように設定する。調査開始前、少なくとも 1 週間は動物を適合させる。

【0208】

シクロデクストリン、シクロデクストリン / メタンスルホン酸、ポリエチレングリコール / メタンスルホン酸、食塩水などのそれぞれの特定の化合物に適切な溶媒中で試験化合物を溶解する。各調査で新しい溶液を作成する。30、50 および 100 mg kg⁻¹ 日⁻¹ の服用を使用する。試験化合物の純度は分析グレードである。

【0209】

調査の開始時に動物の重量を測定し、体重に基づいてランダム化する。基本的に Alzet 技術情報マニュアルで推薦されるとおりに Alzet 浸透圧ミニポンプ (Model 2001D; 注入速度 8 μl / 時間) を使用および装着する (Alza Scientific Products, 1997; Theeuwes, F. and Yam, S.I. Ann. Biomed. Eng. 4(4). 343-353, 1976)。24 時間の連続的な皮下注入を使用する。ミニポンプには、溶媒中に異なる濃度で溶解された試験化合物が充填されるか、または溶媒溶液のみが充填され、そして 37°まで予め加温された溶媒中に保持される (約 1 時間)。短期作用麻酔 (メトファン / エンフルラン) 下で、ミニポンプを首 / 背中部分の皮下に差し込む。この外科手順は約 5 分続く。

【0210】

浸透圧ミニポンプを差し込んだ前 (ベースライン) および次の日の 2 日間、午後 5 時および午後 8 時に食物ペレットの重量を測定する。コンピュータ支援 Mettler Toledo PR 5002 天秤で計量を実行する。時折生じる流出は修正する。調査終了後、動物を首脱臼させて殺し、後のプラズマ薬剤濃度の分析用に胴体血液の試料を取る。

【0211】

血漿試料タンパク質をメタノールで沈殿させ、遠心分離し、そして上澄みを HPLC ガラス瓶へ移し、液体クロマトグラフィー / 質量分光計システムに注入する。質量分析計をエレクトロスプレー正イオンモードおよび Multiple Reaction Monitoring に設定する。原点を強制的に通過する標準の線形回帰分析を使用して、未知の試料の濃度を計算する。

【0212】

15 時間の摂食量を 3 日連続で測定し、そして治療前後の日から各動物に関する基礎レベル値のパーセントを導き出した。値は、服用グループにつき 8 匹の動物からの平均 ± SD および ± SEM として表示される。統計的評価は、パーセントによる基礎値を使用して、Kruskall-Wallis ワン-ウェイ ANOVA によって実行される。統計的有意性が p < 0.05 のレベルに達した場合、対照と治療群との間の統計的比較のため

10

20

30

40

50

のMann-Whitney U-試験を実行する。

【0213】

本発明による化合物は、5～200mg/kg/dの範囲で効果（すなわち食物摂取の低下）を示す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/06 C07D487/06 A61K31/4745 A61P3/04

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)
C07D A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 133 287 A (SLASSI ET. AL.) 17 October 2000 (2000-10-17) column 17, line 61 - column 18, line 33; claims; examples	1-32
A	US 2003/229069 A1 (CLARK ET. AL.) 11 December 2003 (2003-12-11) page 11, paragraph 103; claims; examples	1-32
A	US 3 833 591 A (MCMANUS) 3 September 1974 (1974-09-03) column 1, line 25 - line 50; claims; examples	1-32
A	US 3 950 343 A (PHILLIP ET. AL) 13 April 1976 (1976-04-13) column 2, line 24 - line 65; claims; examples	1-32
		-/-

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.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report
6 June 2008	24/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Heips, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053002

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R.E. BOWMAN ET. AL.: "1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indoles and Related Compounds." JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 15, 1972, pages 1926-1932, XP009101189 page 1928, compound 35	1-32
A	L. STREKOWSKI ET. AL.: "Synthesis of Analogs of the Ergot Alkaloids." JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 37, 2000, pages 1495-1499, XP009101190 page 1496, compounds 17-19	1-32
A	Y. YOKOYAMA ET. AL.: "Optically Active Total Synthesis of Clavicipitic Acid." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, 1995, pages 1486-1487, XP002483151 page 1487, compound 14	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

<p>International application No. PCT/EP2008/053002</p>
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 25-27, 31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 25-27 and 31 are drawn to therapeutic methods of treatment, the search has been carried out based on the alleged effects of the compounds/compositions.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple Inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2008/053002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 6133287	A 17-10-2000	NONE		
US 2003229069	A1 11-12-2003	NONE		
US 3833591	A 03-09-1974	BE 795451 A1 DE 2306605 A1 FR 2181738 A1 GB 1418354 A JP 1027972 C JP 48092400 A JP 55016434 B		16-08-1973 06-09-1973 07-12-1973 17-12-1975 25-12-1980 30-11-1973 01-05-1980
US 3950343	A 13-04-1976	NONE		

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 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),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,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K
G,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,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 ヨハン・アングプラント

スウェーデン、エス - 1 2 0 5 7 オールスタ、オーメーンニンゲヴェーゲン 1 4 番

(72) 発明者 ペーター・プラント

スウェーデン、エス - 7 5 6 5 5 ウプサラ、グラネリズヴェーゲン 1 8 8 番

(72) 発明者 ルネ・リングム

スウェーデン、エス - 7 5 4 3 4 ウプサラ、オルスタガータン 4 5 番

(72) 発明者 ベンクト・リンドクヴィスト

スウェーデン、エス - 7 5 5 9 7 ウプサラ、ミュスクダレン 4 4 番

F ターム(参考) 4C050 AA03 AA07 BB04 CC10 EE02 FF01 FF02 GG01 GG03 HH01

HH02 HH03 HH04

4C065 AA07 AA18 BB04 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01

PP03 PP06 PP09 PP10

4C072 MM10 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB11 CB27 MA01 MA04 NA14 ZA02

ZA05 ZA06 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA18 ZA69 ZA70 ZC02

ZC35 ZC39