

(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2007-519631

(P2007-519631A)

(43) 公表日 平成19年7月19日(2007.7.19)

(51) Int.CI.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 209/08	(2006.01)	C 07 D 209/08	4 C 05 O
C07D 209/12	(2006.01)	C 07 D 209/12	4 C 06 3
C07D 209/42	(2006.01)	C 07 D 209/42	4 C 06 5
C07D 231/56	(2006.01)	C 07 D 231/56	A 4 C 08 6
C07D 401/04	(2006.01)	C 07 D 231/56	B 4 C 2 O 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 179 頁) 最終頁に続く

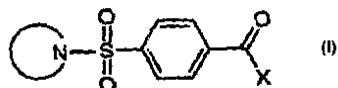
(21) 出願番号	特願2006-547015 (P2006-547015)	(71) 出願人	59419782 イーライ リリー アンド カンパニー
(86) (22) 出願日	平成16年12月13日 (2004.12.13)		アメリカ合衆国 インディアナ州 46285 インディアナポリス リリー コーポレイト センター (番地なし)
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月4日 (2006.8.4)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/039763	(74) 代理人	100087114 弁理士 斎藤 みの里
(87) 國際公開番号	W02005/066126	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 國際公開日	平成17年7月21日 (2005.7.21)	(72) 発明者	ジェニファー・レベッカ・アレン アメリカ合衆国91320カリフォルニア 州サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(31) 優先権主張番号	60/532,247		
(32) 優先日	平成15年12月23日 (2003.12.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C B 1 モジュレーター化合物

(57) 【要約】

構造式(I)の新規化合物が開示される。カンナビノイド-1(CB1)受容体のモジュレーターとして、これらの化合物は、CB1受容体によって媒介される疾患の治療、予防、および抑制に有用である。したがって、本発明の化合物は、精神病、記憶欠損、認知の障害、片頭痛、神経障害、神経炎症性の障害(たとえば、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、およびウイルス性脳炎の炎症性の後遺症)、脳血管発作、頭部外傷、不安障害、ストレス、癲癇、パーキンソン病、および精神分裂症の治療、予防、並びに抑制に有用である。また、本化合物は、物質乱用障害の治療のために、特にアヘン剤、アルコール、およびニコチンに有用である。また、本化合物は、これと関連する過剰の摂食および合併症と関連する肥満治療、または摂食障害のために有用である。



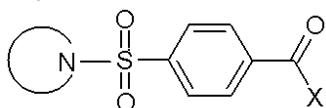
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、並びにこれらの全ての塩、溶媒和化合物、光学異性体および幾何異性体、並びに結晶形

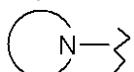
【化 1】



式 I

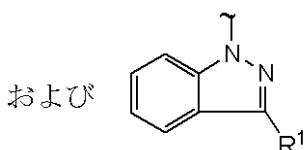
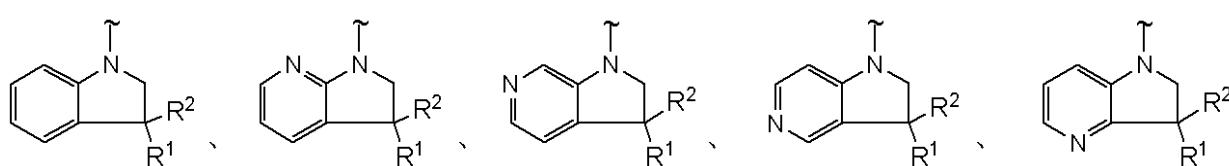
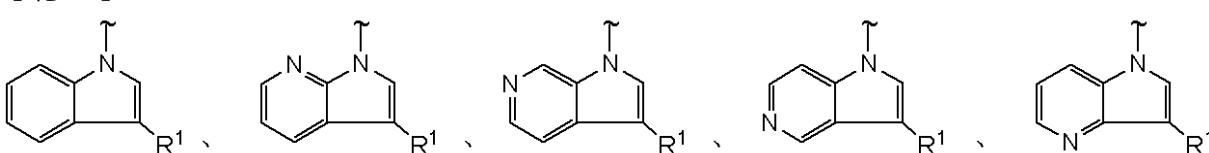
式中：

【化 2】



は、以下からなる群より選択される 6 , 5 - 二環式環であり、

【化 3】



R¹ は、以下からなる群より選択され、

(a) 水素、

(b) 任意に、ヘテロシクリルで置換されたアルキルカルボニル、

(c) アルキルまたはアセチルで任意に置換されたヘテロシクリルカルボニル

(d) アルキルまたはハロアルキル、

(e) 独立してアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される 1 つまたは 2 つの置換基で、任意に置換されたシクロアルキル、

(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

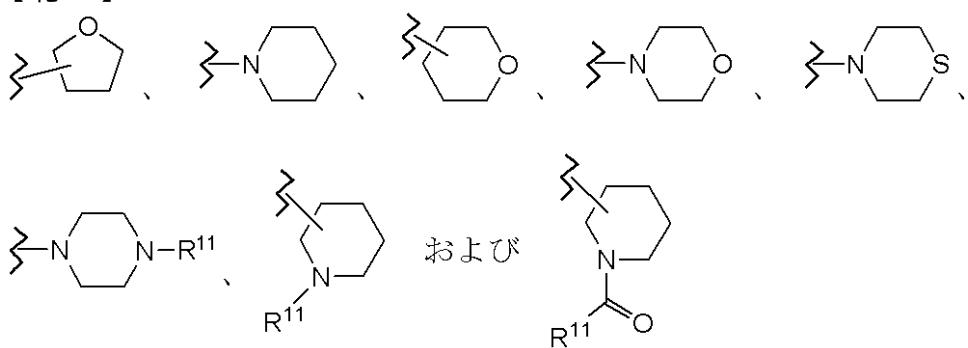
10

20

30

40

【化4】

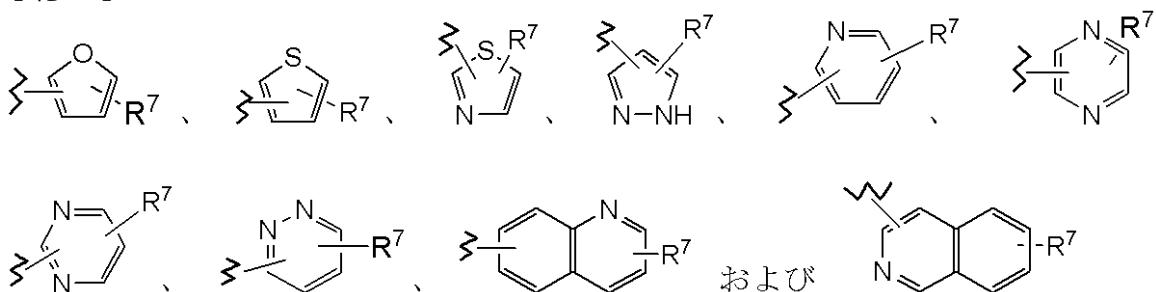


10

(g) 任意に、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノで置換されたアリール、並びに、

(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリール：

【化5】



20

R^2 は、水素、アルキル、ヘテロシクリルであるか、または R^1 およびこれらが付着される炭素と共に、以下からなる群より選択される飽和した環置換基を形成し、

(a) シクロアルキル、並びに、

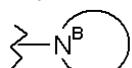
(b) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、および任意にアルキル、アセチル、またはアリールでN置換されたピペリジニル、

X は、 $-NR^{13}R^3$ または

30

【化6】



であり、

R^3 は、以下からなる群より選択され：

(a) 水素、

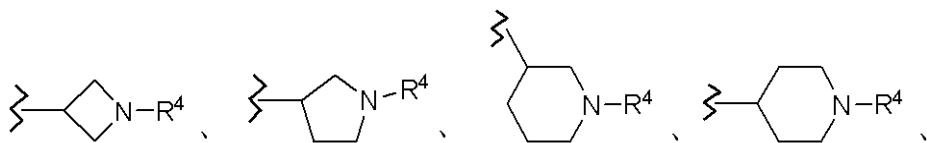
(b) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で、置換されたアルキル、

(c) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたシクロアルキル、

(d) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

40

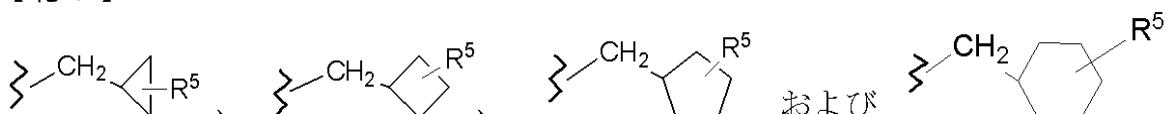
【化7】



10

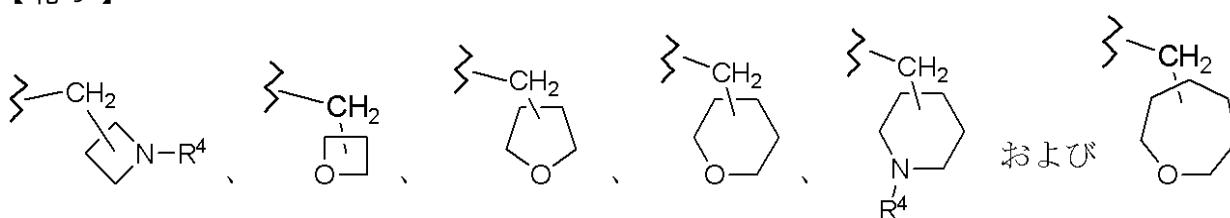
(e) 以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキル、

【化8】



(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリルアルキル、

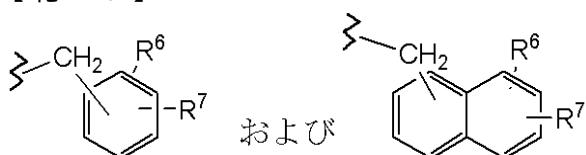
【化9】



20

(g)

【化10】

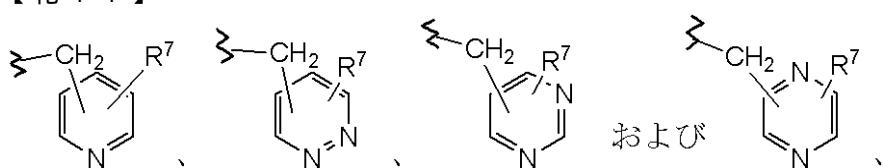


30

からなる群より選択されるアリールアルキル、並びに、

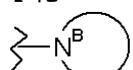
(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリールアルキル、

【化11】



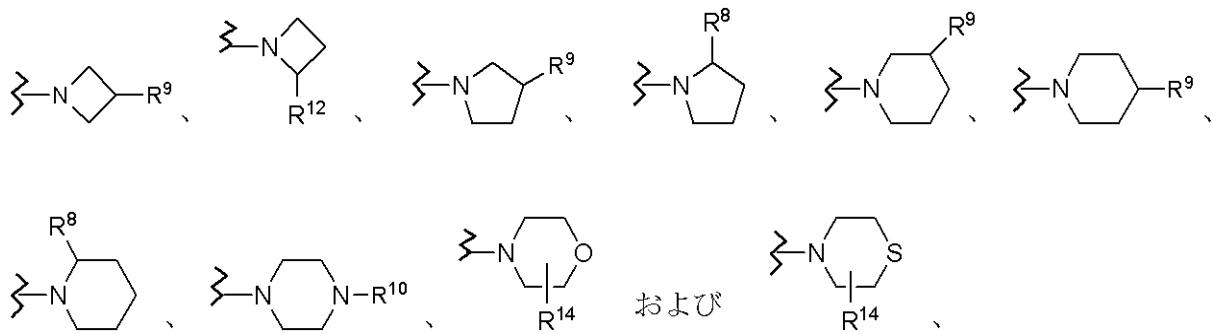
40

【化12】



は、以下からなる群より選択される複素環式環であり、

【化13】



10

R^4 は、水素、フェニル、ハロフェニル、アシルまたはアルコキシカルボニルであり、
 R^5 は、水素、ヒドロキシまたはアルコキシであり、

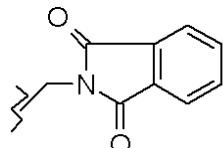
R^6 および R^7 のそれぞれは、独立して水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリール、およびアリールオキシから選択され、

R^8 は、水素、ヒドロキシアルキル、アシル、オキソ、アリール、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、またはR^c₂N-CO-O-であり、

R^9 は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ハロ、ジハロ、オキソ、アリール、ハロアリール-CH₂-、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^a-NH-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、

20

【化14】



、またはR^c₂N-CO-O-、

R^{10} は、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、またはハロアリールであり、

30

R^{11} は、水素、アルキルまたはアリールであり、

R^{12} は、水素またはアリールであり、

R^{13} は、水素またはアルキルであり、

R^{14} は、水素、アルキル、アリール、またはアシルであり、

R^a は、水素、アルコキシカルボニル、またはハロフェニルであり、

R^b は、水素、アルコキシ、フェニル、ハロフェニル、ハロフェニルアルキル、ハロピリジニル、ピリミジニル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、またはジアルキルアミノチオカルボニルであり、並びに、

R^c は、水素またはアルキルであり、

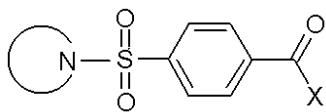
40

ただし、式(I)の化合物は、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-[4-(フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、および、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン、以外であることを条件とする。

【請求項2】

式Iの化合物、並びにこれらの全ての光学異性体および幾何異性体、および結晶形

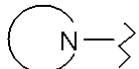
【化15】



式I

式中：

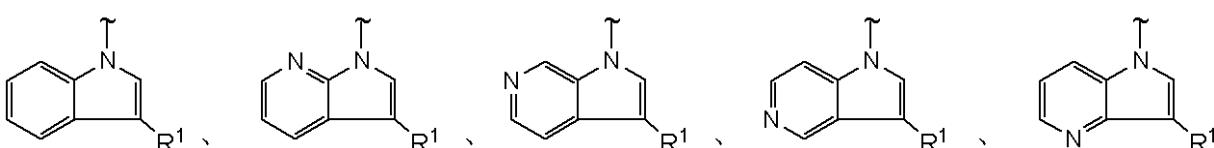
【化16】



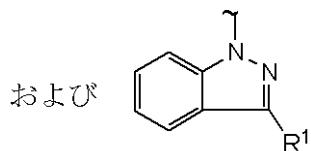
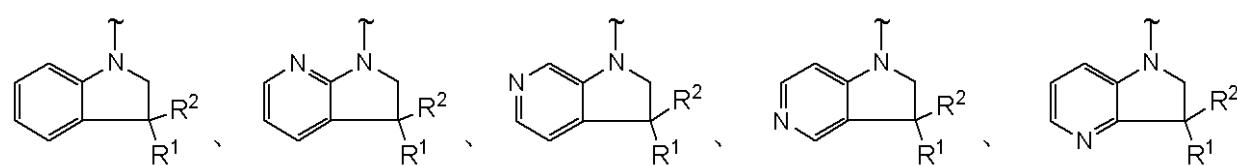
10

は、以下からなる群より選択される6,5-二環式環であり、

【化17】



20



R¹は、以下からなる群より選択され、

30

(a) 水素、

(b) 任意に、ヘテロシクリルで置換されたアルキルカルボニル、

(c) 任意に、アルキルまたはアセチルで置換されたヘテロシクリルカルボニル、

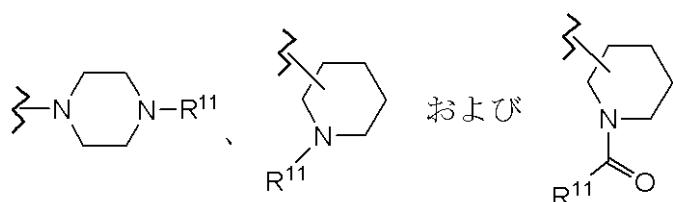
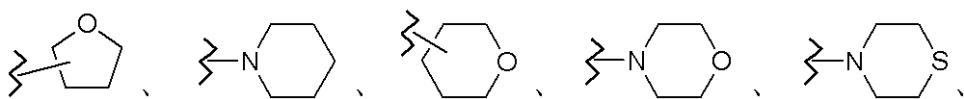
(d) アルキルまたはハロアルキル、

(e) 任意に、独立してアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたシクロアルキル、

(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

40

【化18】

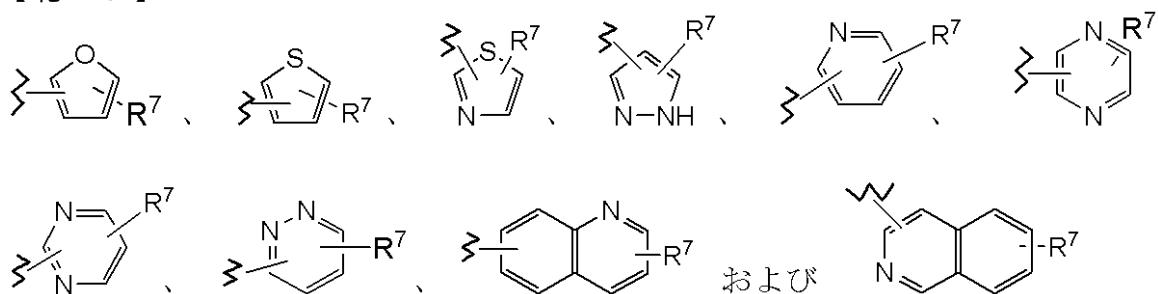


(g) 任意に、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されたアリール、並びに、

(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリール、

50

【化19】



R^2 は、水素、アルキル、ヘテロシクリルであるか、または R^1 およびこれらが付着される炭素と共に、以下からなる群より選択される飽和した環置換基を形成し、 10

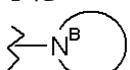
(a) シクロアルキル、および、

(b) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、および任意にアルキル、アセチル、またはアリールでN置換されたピペリジニル、

X は、-NR¹³R³または

【化20】



20

であり、

R^3 は、以下からなる群より選択され、

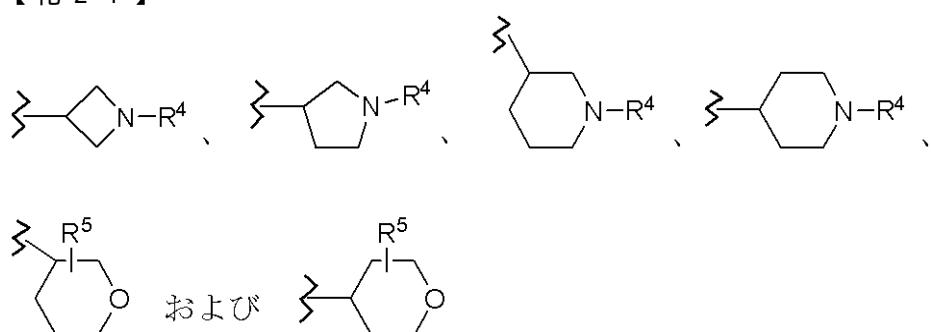
(a) 水素、

(b) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたアルキル、

(c) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたシクロアルキル、

(d) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル： 30

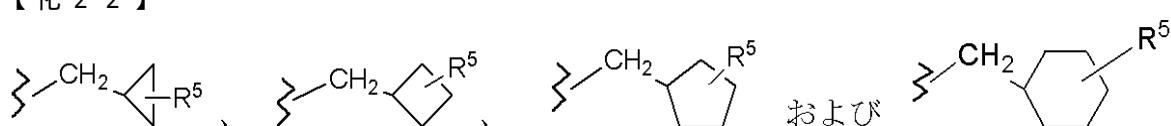
【化21】



40

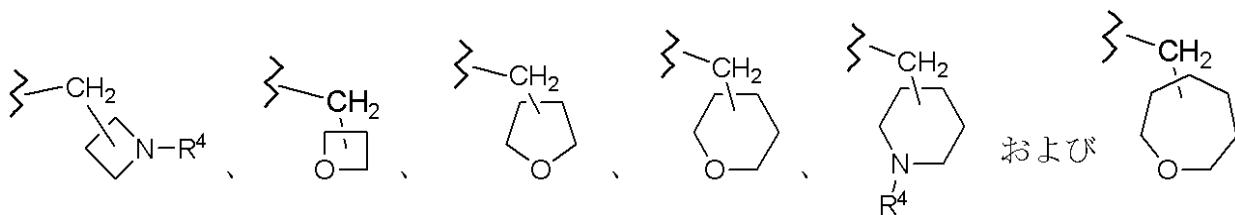
(e) 以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキル、

【化22】



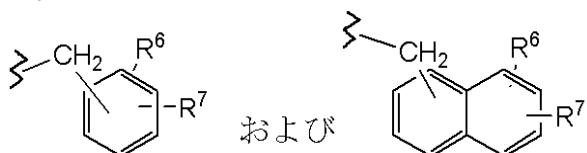
(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリルアルキル、

【化23】



(g)

【化24】

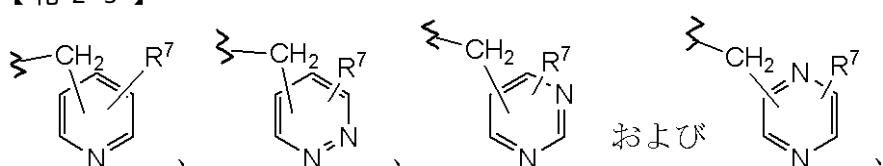


10

からなる群より選択されるアリールアルキル、並びに、

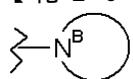
(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリールアルキル、

【化25】



20

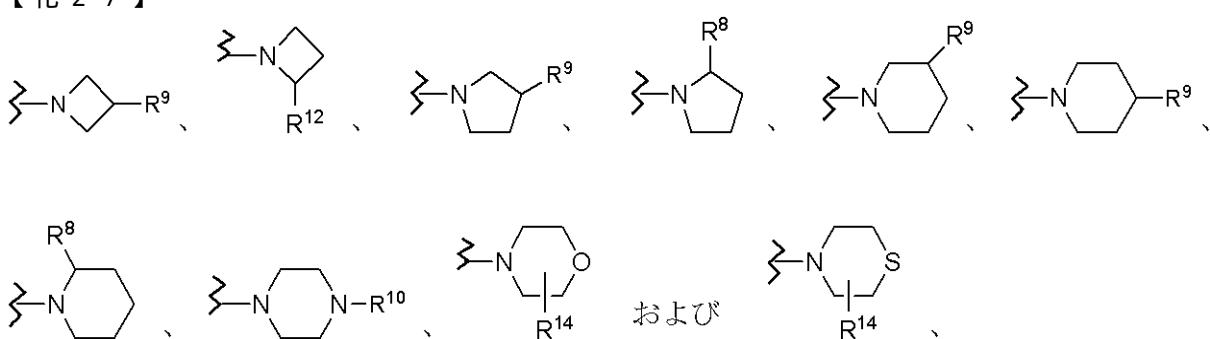
【化26】



は、

以下からなる群より選択される複素環式環、

【化27】



30

 R^4 は、水素、フェニル、ハロフェニル、アシル、またはアルコキシカルボニルであり

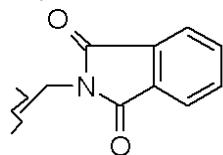
40

 R^5 は、水素、ヒドロキシ、またはアルコキシであり、 R^6 および R^7 のそれぞれは、独立して水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリール、およびアリールオキシが選択され、 R^8 は、水素、ヒドロキシアルキル、アシル、オキソ、アリール、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、またはR^c₂N-CO-O-であり、 R^9 は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ハロ、ジハロ、オキソ、アリール、ハロアリール-CH₂-、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^a-NH-、

50

$R^b - NH - CH_2 -$ 、アリールアルキル、

【化 2 8】



、または $R^c_2 N - CO - O -$ であり、

R^{10} は、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、またはハロアリールであり、

10

R^{11} は、水素、アルキル、またはアリールであり、

R^{12} は、水素またはアリールであり、

R^{13} は、水素またはアルキルであり、

R^{14} は、水素、アルキル、アリール、またはアシリルであり、

R^a は、水素、アルコキシカルボニル、またはハロフェニルであり、

R^b は、水素、アルコキシ、フェニル、ハロフェニル、ハロフェニルアルキル、ハロピリジニル、ピリミジニル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、またはジアルキルアミノチオカルボニルであり、並びに、

R^c は、水素またはアルキルであり、

ただし、式(I)の化合物は、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-[4-(フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、

20

[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、および、

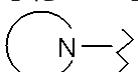
[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン以外であることを条件とする。

【請求項 3】

請求項1または請求項2の化合物であって、

式中、

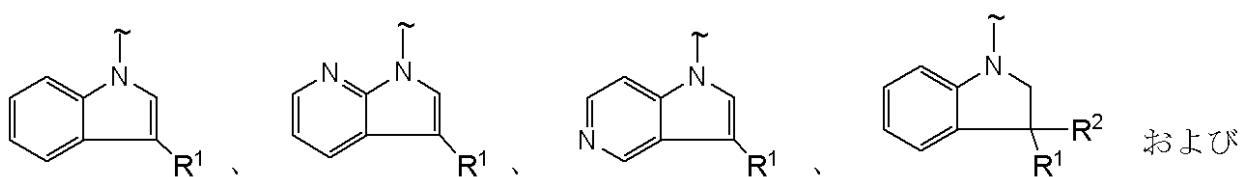
【化 2 9】



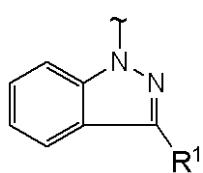
30

は、以下からなる群より選択される6,5-二環式環であり、

【化 3 0】



40



R^1 は、以下からなる群より選択され、

(a) 水素、

(b) ヘテロシクリルで任意に置換されたアルキルカルボニル、

(c) アルキルまたはアセチルで任意に置換されたヘテロシクリルカルボニル、

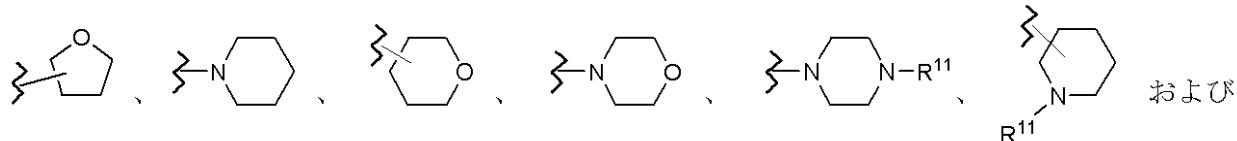
(d) メチル、プロピル、t-ブチル、またはトリフルオロメチル、

50

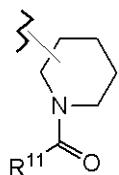
(e) オキソ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロまたはメチルで任意に置換されたシクロアルキル、

(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

【化31】



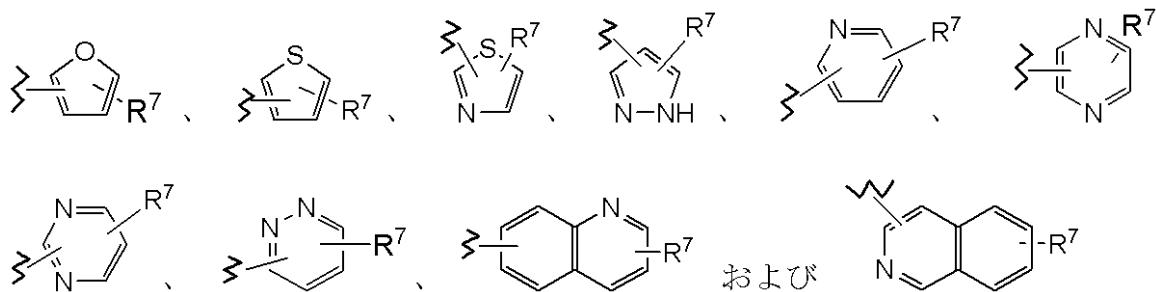
10



(g) ハロ、メチル、メトキシ、シアノまたはジメチルアミノで任意に置換されたフェニル、並びに、

(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリール、

【化32】



20

R²は、水素、メチル、エチルであるか、またはR¹およびこれらが付着される炭素と共に、以下からなる群より選択される飽和した環置換基を形成し、

(a) シクロアルキル、並びに、

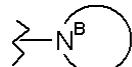
30

(b) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

テトラヒドロピラニル、およびN-メチルピペリジン-4-イル、

Xは、-NR¹³R³または

【化33】



であり、

R³は、以下からなる群より選択され、

40

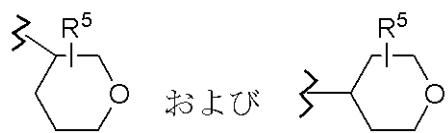
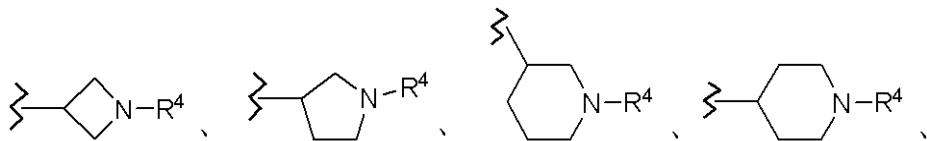
(a) 水素、

(b) 任意に、(C₁-C₂)アルコキシで置換された(C₁-C₂)アルキル、

(c) 任意に、独立してヒドロキシ、メトキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノから選択される1つまたは2つの置換基で置換された(C₄-C₆)シクロアルキル、

(d) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

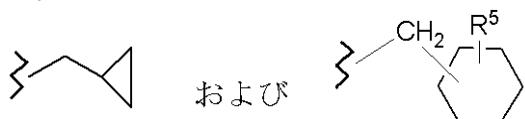
【化34】



10

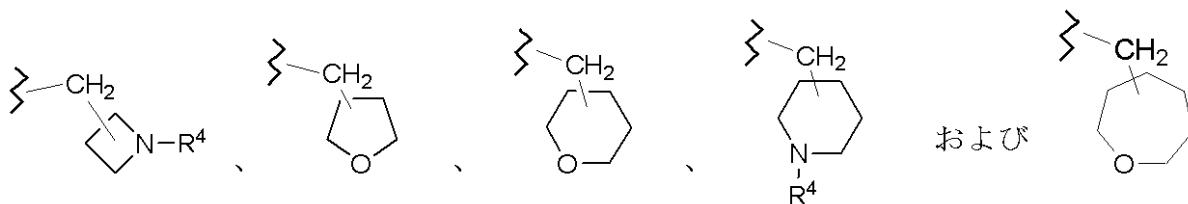
(e) 以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキル、

【化35】



(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリルアルキル、

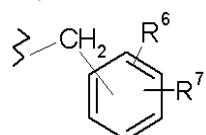
【化36】



20

(g)

【化37】

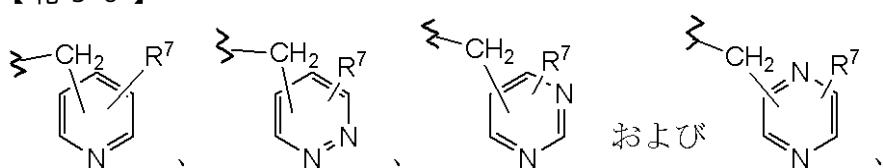


30

であるアリールアルキル、並びに

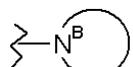
(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリールアルキル、

【化38】



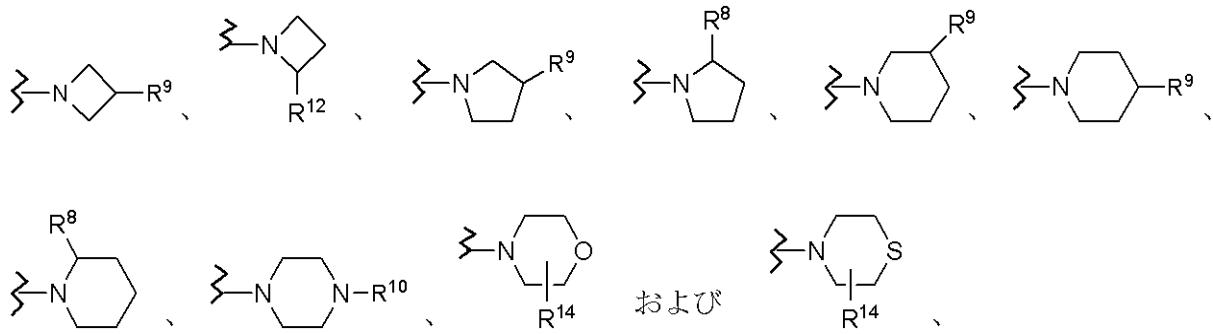
40

【化39】



は、以下からなる群より選択される複素環式環であり、

【化40】



10

R⁴は、水素、フェニル、フルオロフェニル、t-ブチルオキシカルボニル、またはメトキシカルボニルであり、

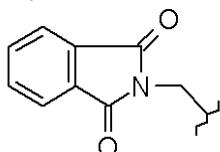
R⁵は、水素、ヒドロキシ、またはメトキシであり、

R⁶およびR⁷のそれぞれは、独立して水素、アルキル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、シアノ、メトキシ、アミノ、モノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルおよびジメチルアミノカルボニルからなる群より選択され、

R⁸は、水素、ヒドロキシアルキル、アシル、オキソ、アリール、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、または(C₂H₅)₂N-CO-O-であり、

R⁹は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、アセチル、フルオロ、ジフルオロ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジニル、CH₃-SO₂-O-、R^a-NH-、R^b-NH-CH₂-、

【化41】



、または(C₂H₅)₂N-CO-O-であり、

R¹⁰は、水素またはアルキルであり、

30

R¹¹は、水素またはアルキルであり、

R¹²は、水素またはフェニルであり、

R¹³は、水素またはメチルであり、

R¹⁴は、水素、メチル、フェニル、またはアセチルであり、

R^aは、水素、メトキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、またはフルオロフェニルであり、並びに、

R^bは、水素、メトキシ、フェニル、フェニルアルキル、フルオロフェニルアルキル、フルオロフェニル、ピリジニル、フルオロピリジニル、ピリミジニル、メトキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、またはジメチルアミノチオカルボニルである化合物。

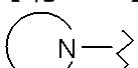
40

【請求項4】

請求項1、2、または3記載の化合物であって、

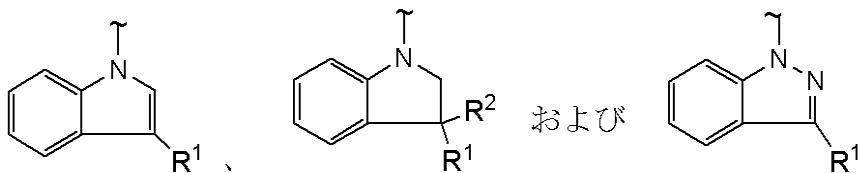
式中、

【化42】



は、以下からなる群より選択される6,5-二環式環である化合物、

【化43】

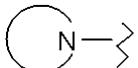


。

【請求項5】

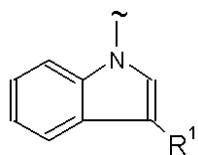
請求項1、2、3、または4記載の化合物であって、
式中、

【化44】



は、

【化45】

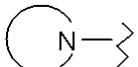


である化合物。

【請求項6】

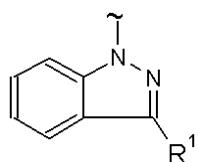
請求項1、2、3、または4記載の化合物であって、
式中、

【化46】



は、

【化47】



である化合物。

【請求項7】

請求項4、5、または6記載の化合物であって、式中、R¹は、任意に、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノで置換されたアリールである化合物。

【請求項8】

請求項7記載の化合物であって、式中、R¹は、フェニルである化合物。

【請求項9】

請求項4、5、または6記載の化合物であって、式中、R¹は、任意に、独立してアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたシクロアルキルである化合物。

【請求項10】

請求項9記載の化合物であって、式中、R¹は、シクロペンチルである化合物。

10

20

30

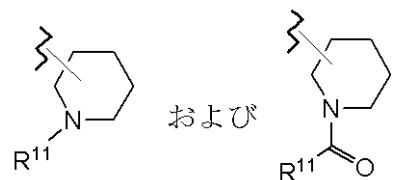
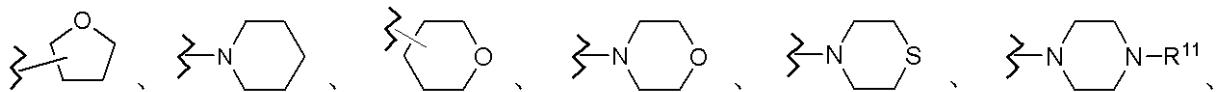
40

50

【請求項 1 1】

請求項 4、5、または 6 であって、式中 R^1 の化合物は、以下からなる群より選択されるヘテロシクリルである化合物、

【化 4 8】



10

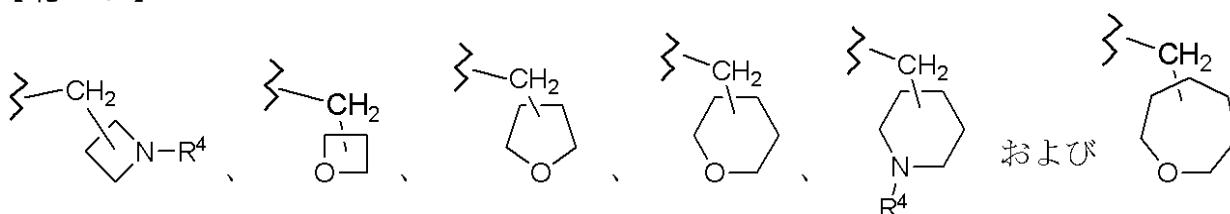
【請求項 1 2】

請求項 1 1 記載の化合物であって、式中、 R^1 は、テトラヒドロピラン - 4 - イルである化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項の化合物であって、式中、 R^3 は、以下からなる群より選択されるヘテロシクリルアルキルである化合物、

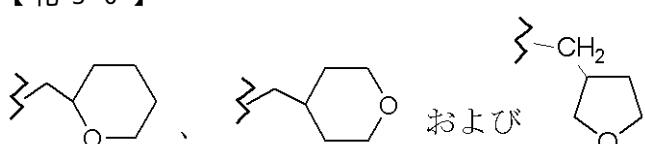
【化 4 9】



【請求項 1 4】

請求項 1 3 記載の化合物であって、式中、 R^3 は、

【化 5 0】



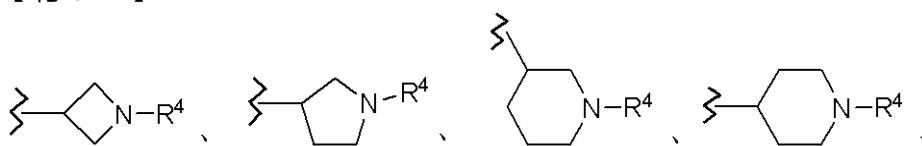
30

である化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物であって、式中、 R^3 は、以下からなる群より選択されるヘテロシクリルである化合物、

【化 5 1】



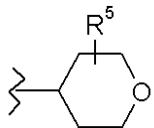
40

50

【請求項 1 6】

請求項 1 5 記載の化合物であって、式中、R³は、

【化 5 2】

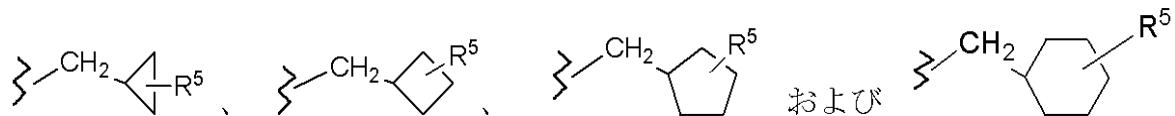


である化合物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物であって、式中、R³は、以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキルである化合物、

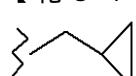
【化 5 3】



【請求項 1 8】

請求項 1 7 記載の化合物であって、式中、R³は、

【化 5 4】



である化合物。

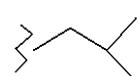
【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物であって、式中、R³は、任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されたアルキルである化合物。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 記載の化合物であって、式中、R³は、

【化 5 5】

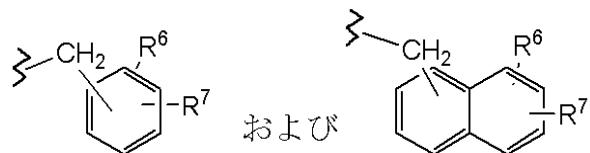


である化合物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物であって、式中、R³は、以下からなる群より選択されるアリールアルキルである化合物、

【化 5 6】



【請求項 2 2】

請求項 2 1 記載の化合物であって、式中、R³は、

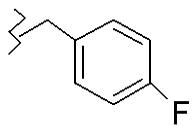
10

20

30

40

【化57】

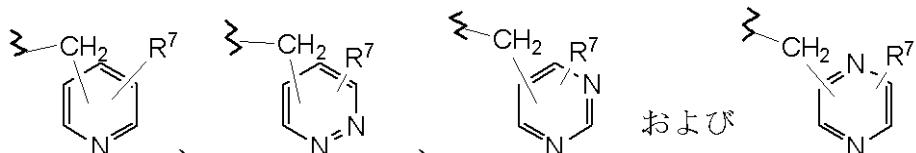


である化合物。

【請求項23】

請求項1～12のいずれか1項記載の化合物であって、式中、R³は、以下からなる群より選択されるヘテロアリールアルキルである化合物、

【化58】

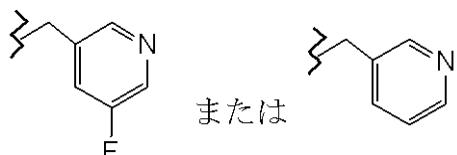


。

【請求項24】

請求項23記載の化合物であって、式中、R³は、

【化59】



である化合物。

【請求項25】

化合物が、

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド、

N - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド、

4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ベンズアミド、

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) ベンズアミド、

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド、

N - シクロプロピルメチル - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド、

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ベンズアミド、または、

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ベンズアミド

である、請求項1～24のいずれか1項記載の化合物。

【請求項26】

化合物が4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミドである、請求項1～25のいずれか1項記載の化合物。

【請求項27】

CB-1受容体刺激を拮抗するために有効な量の請求項1～26のいずれか1項記載の化合物または[4 - (2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] -

10

20

40

50

(4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、もしくは[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノンと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 28】

CB - 1 受容体を介したエンドカンナビノイド神経伝達を減少させるために有効な量の請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項記載の化合物または[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、もしくは[4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項記載の化合物または[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、もしくは[4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 30】

CB - 1 受容体刺激を減少させることによって治療可能である症状を治療するための方法であって、これらの必要な哺乳類に対して、請求項 27、28、または 29 のいずれか 1 項記載の組成物を投与することを含む方法。

【請求項 31】

哺乳類がヒトである、請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

症状が、過剰の摂食と関連する精神病、記憶欠損、認知障害、片頭痛、神経障害、ニューロ炎性障害、脳血管発作、頭部外傷、不安障害、ストレス、うつ病、癲癇、パーキンソン病、精神分裂症、物質乱用障害、肥満症、または摂食障害である、請求項 30 または請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

症状が肥満症である、請求項 32 記載の方法。

【請求項 34】

治療に使用するための、式(I)の請求項 1 の化合物、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、または[4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン。

【請求項 35】

CB - 1 受容体刺激を減少させることによって治療可能である症状を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項記載の化合物、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、もしくは[4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン。

10

20

30

40

50

ル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、または[4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンの使用。

【請求項 3 6】

症状が、過剰の摂食と関連する精神病、記憶欠損、認知障害、片頭痛、神経障害、ニューロ炎症性の障害、脳血管発作、頭部外傷、不安障害、ストレス、うつ病、癲癇、パーキンソン病、精神分裂症、物質乱用障害、肥満症、または摂食障害である、請求項 3 5 記載の使用。

【請求項 3 7】

症状が肥満症である、請求項 3 6 記載の使用。

【請求項 3 8】

過剰の摂食と関連する精神病、記憶欠損、認知の障害、片頭痛、神経障害、ニューロ炎症性障害、脳血管発作、頭部外傷、不安障害、ストレス、うつ病、癲癇、パーキンソン病、精神分裂症、物質乱用障害、肥満症、および摂食障害からなる群より選択される症状を治療するための方法であって、これらの必要な哺乳類に対して請求項 1 - 2 6 のいずれか 1 項記載の化合物、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、または[4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンを投与することを含む方法。

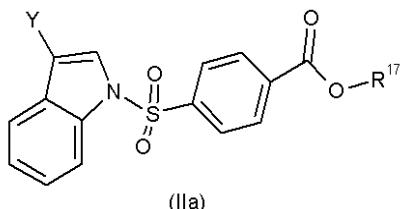
【請求項 3 9】

症状が肥満症である、請求項 3 8 記載の方法。

【請求項 4 0】

式(I I a)の化合物、

【化 6 0】



式中、

Yは、ハロゲン、シクロペンチル、またはシクロペント - 1 - エニルであり、およびR¹⁷はアルキルである。

【請求項 4 1】

Yがヨウ素である、請求項 4 0 記載の化合物。

【請求項 4 2】

R¹⁷がメチルである、請求項 4 0 または請求項 4 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

Yがシクロペント - 1 - エニルである、請求項 4 0 または請求項 4 2 記載の化合物。

【請求項 4 4】

Yがシクロペンチルである、請求項 4 0 または請求項 4 2 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

マリファナ(アサ(Cannabis sativa)L.)およびその誘導体は、何世紀もの間医薬およびレクリエーション目的のために使用されてきた。マリファナおよび

10

20

30

40

50

ハッシュの主要な活性成分は、⁹-テトラヒドロカンナビノール(⁹-THC)であることが決定されている。詳細な研究により、⁹-THCおよびカンナビノイドファミリーのその他のメンバーの生物作用は、CB₁およびCB₂と呼ばれる2つのGタンパク質結合受容体を介して生じることが明らかになった。CB₁受容体は、主に中枢神経系および末梢の神経系において、およびより狭い範囲のいくつかの末梢器官において見いだされる。CB₂受容体は、主にリンパ組織および細胞に見いだされる。アラキドン酸に由来するカンナビノイド受容体に対する3つの内因性リガンドが同定された(アナンダミド、2-アラキドノイルグリセロール、および2-アラキドニルグリセロールエーテル)。それぞれ、鎮静剤、低体温症、腸管不動、抗侵害受容、無痛、カタレプシ、抗嘔吐、および食欲刺激を含む⁹-THCと同様の活性をもつアゴニストである。

10

【0002】

⁹-THCに対する過剰の曝露により、過食、精神病、低体温症、記憶喪失、および鎮静を生じる。カンナビノイド受容体に特異的な合成リガンドが開発されており、カンナビノイド受容体の特性付けの助けとなった: CP 55, 940 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 247, 1046-1051); WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 264, 1352-1363); SR 141716A (FEBS Lett. 1994, 350, 240-244; Life Sci. 1995, 56, 1941-1947); およびSR 144528 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 288, 582-589)。カンナビノイド受容体についての薬理学および治療的潜在性が概説されている(Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 301-313; Ann. Rep. Med. Chem., A. Doherty, Ed.; Academic Press, NY 1999, Vol. 34, 199-208; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1529-1538; Trends in Pharma. Sci. 2000, 21, 218-224)。インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして特徴づけられる少なくとも1つのCB₁モジュレーター、N-(1-ペリジニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチルピラゾール-3-カルボキサミド(SR 141716A)が、摂食障害の治療のための臨床試験中である。

20

30

【0003】

これまでに、CB₁モジュレーターのいくつかのクラスが公知である。米国特許第5,624,941号および第6,028,084号、PCT公開番号国際公開公報第98/43636号および国際公開公報第98/43635号、および欧州特許出願第EP-658546号は、カンナビノイド受容体に対して活性を有する置換されたピラゾールを開示する。また、PCT公開番号国際公開公報第98/31227号および国際公開公報第98/41519号は、カンナビノイド受容体に対して活性を有する置換されたピラゾールを開示する。PCT公開番号国際公開公報第98/37061号、国際公開公報第00/10967号、および国際公開公報第00/10968号は、カンナビノイド受容体に対して活性を有するジアリールエーテルスルホンアミドを開示する。PCT公開番号国際公開公報第97/29079号および国際公開公報第99/02499号は、カンナビノイド受容体に対して活性を有するアルコキシ-イソインドロンおよびアルコキシ-キノロンを開示する。米国特許第5,532,237号は、カンナビノイド受容体に対して活性を有するN-ベンゾイル-インドール誘導体を開示する。米国特許第4,973,587号、米国特許第5,013,837号、米国特許第5,081,122号、米国特許第5,112,820号、および米国特許第5,292,736号は、カンナビノイド受容体に対して活性を有するアミノアルキルインドール誘導体を開示する。PCT公開番号国際公開公報第03/027076号は、CB₁アゴニスト、CB₁部分アゴニスト、またはCB₁アンタゴニスト活性を有する1H-イミダゾール誘導体を開示する。PCT公開番号国際公開公報第03/026648号は、強力なCB₁-アンタゴニスト活性を有する4

40

50

、5-ジヒドロ-1H-ピラゾール誘導体を開示する。米国公開第U.S.2003/0114495号は、カンナビノイド受容体モジュレーターとして置換されたイミダゾールを開示する。米国公開第U.S.2003/0119810号は、CB₁受容体に対して高い親和性を有する3-アミノアゼチジン誘導体を含む薬学的組成物を開示する。

[0 0 0 4]

[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン RN 4 3 9 1 2 8 - 7 5 - 3 、 [4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン 4 - イル - メタノン RN 3 9 4 2 2 8 - 8 3 - 2 、 および [4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン RN 3 9 4 2 2 8 - 8 5 10 - 4 は、 CA データベースにおいて見いだされる。

(0 0 0 5)

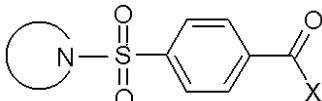
さらに、ヒト医薬として使用するための、適切な薬物動態学的および薬力学的な特質を有する強力な低分子量CB₁モジュレーターに対する要求が残っている。

【 0 0 0 6 】

発明の概要

一つの局面において、本発明は、式 I の化合物、並びにこれらの全ての塩、溶媒和化合物、光学異性体および幾何異性体、および結晶形を提供する：

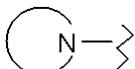
【化 1】



式 I

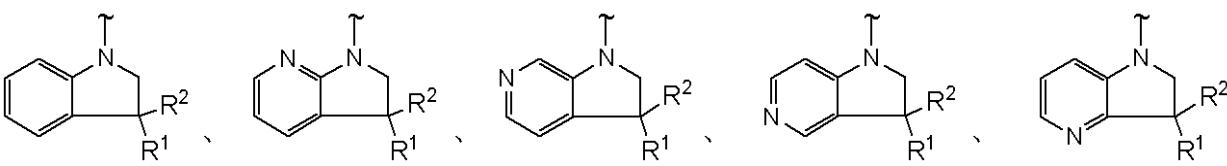
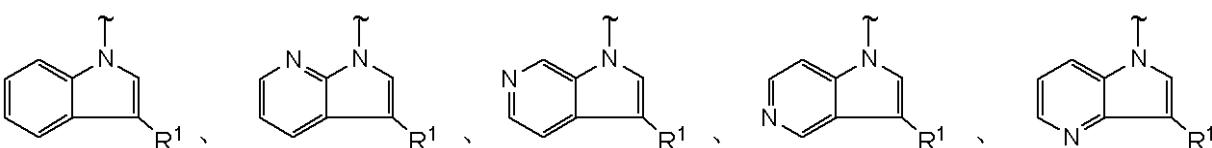
式中：

【化 2】



は、以下からなる群より選択される 6 , 5 - 二環式環であり、

【化 3】



および 

R¹ は、以下からなる群より選択され、

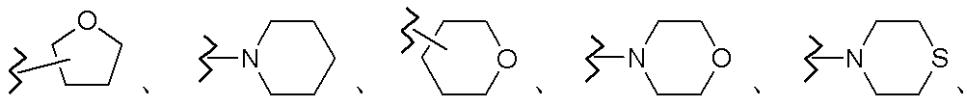
- (a) 水素、
 - (b) 任意に、ヘテロシクリルで置換されたアルキルカルボニル、
 - (c) アルキルまたはアセチルで任意に置換されたヘテロシクリルカルボニル

(d) アルキルまたはハロアルキル、

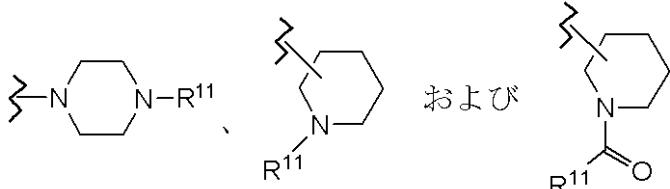
(e) 独立してアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で、任意に置換されたシクロアルキル、

(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

【化4】



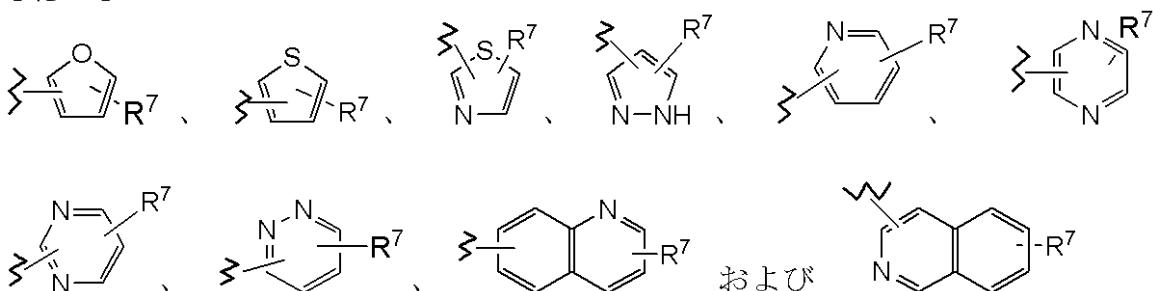
10



(g) 任意に、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノで置換されたアリール、並びに、

(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリール：

【化5】



20

R²は、水素、アルキル、ヘテロシクリルであるか、またはR¹およびこれらが付着される炭素と共に、以下からなる群より選択される飽和した環置換基を形成し、

(a) シクロアルキル、並びに、

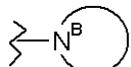
30

(b) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、および任意にアルキル、アセチル、またはアリールでN置換されたピペリジニル、

Xは、-NR¹³R³または

【化6】



であり、

R³は、以下からなる群より選択され：

40

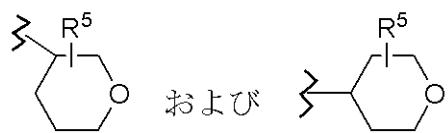
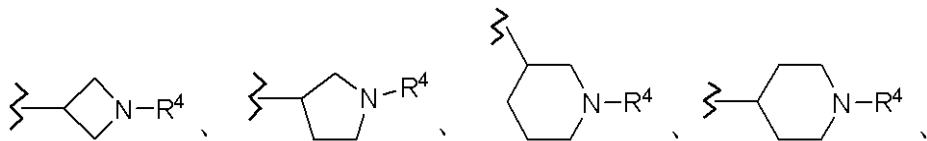
(a) 水素、

(b) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で、置換されたアルキル、

(c) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたシクロアルキル、

(d) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

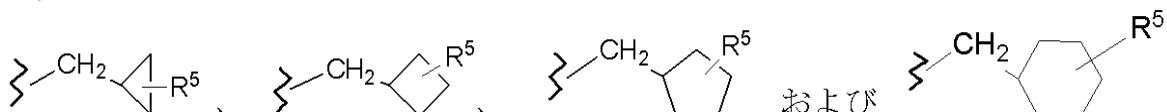
【化7】



10

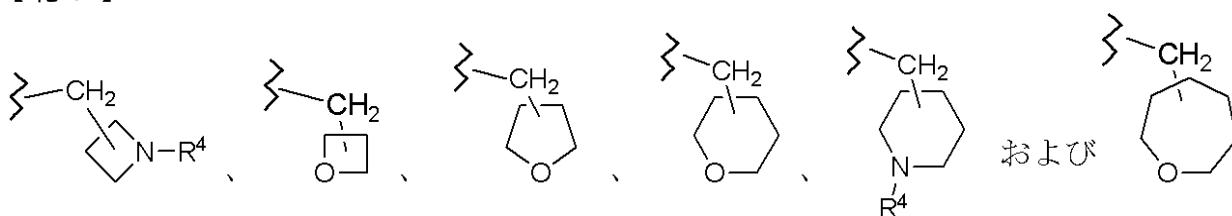
(e) 以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキル、

【化8】



(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリルアルキル、

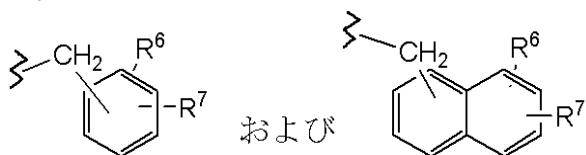
【化9】



20

(g)

【化10】

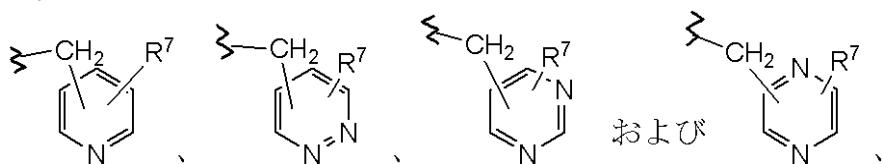


30

からなる群より選択されるアリールアルキル、並びに、

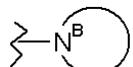
(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリールアルキル、

【化11】



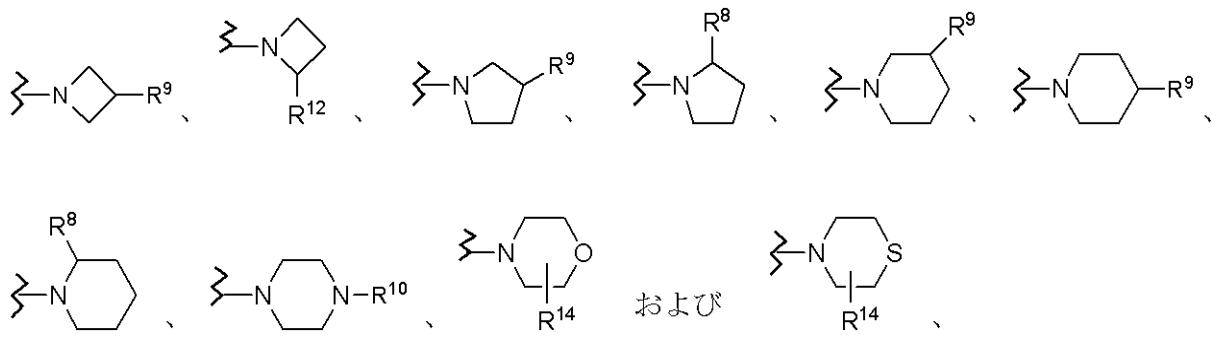
40

【化12】



は、以下からなる群より選択される複素環式環であり、

【化13】



10

R⁴は、水素、フェニル、ハロフェニル、アシル、またはアルコキシカルボニルであり

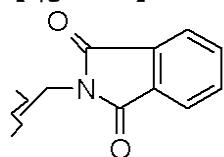
、 R⁵は、水素、ヒドロキシまたはアルコキシであり、

R⁶およびR⁷のそれぞれは、独立して水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリール、およびアリールオキシから選択され、

R⁸は、水素、ヒドロキシアルキル、アシル、オキソ、アリール、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、またはR^c₂N-CO-O-であり、

R⁹は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ハロ、ジハロ、オキソ、アリール、ハロアリールアルキル、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^a-NH-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、

【化14】



20

、またはR^c₂N-CO-O-、

R¹⁰は、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、またはハロアリールであり、

R¹¹は、水素、アルキルまたはアリールであり、

R¹²は、水素またはアリールであり、

R¹³は、水素またはアルキルであり、

R¹⁴は、水素、アルキル、アリール、またはアシルであり、

R^aは、水素、アルコキシカルボニル、またはハロフェニルであり、

R^bは、水素、アルコキシ、フェニル、ハロフェニル、ハロフェニルアルキル、ハロピリジニル、ピリミジニル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、またはジアルキルアミノチオカルボニルであり、並びに、

R^cは、水素またはアルキルであり、

ただし、式(I)の化合物は、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-[4-フェニル-ピペラジン-1-イル]-メタノン、

[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、および、

[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン、

以外であることを条件とする。

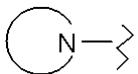
40

【0007】

好みしい態様において、

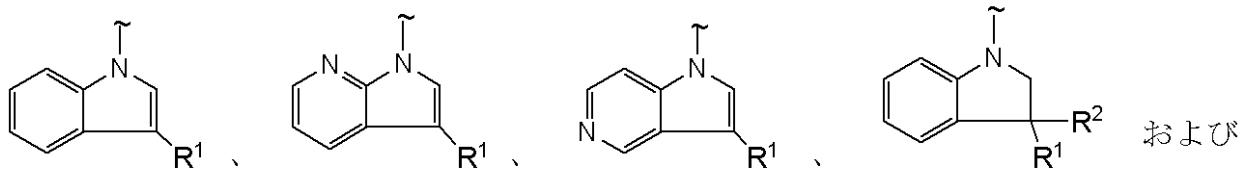
50

【化15】

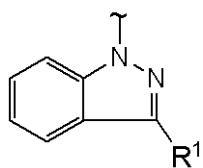


は、以下からなる群より選択される6,5-二環式環であり、

【化16】



10



R¹は、以下からなる群より選択され、

(a) 水素、

(b) ヘテロシクリルで任意に置換されたアルキルカルボニル、

20

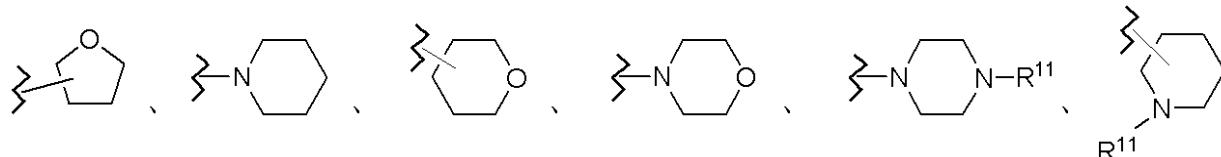
(c) アルキルまたはアセチルで任意に置換されたヘテロシクリルカルボニル、

(d) メチル、プロピル、t-ブチル、またはトリフルオロメチル、

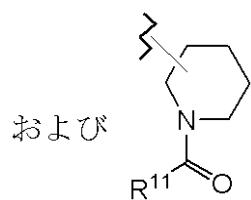
(e) オキソ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロまたはメチルで任意に置換されたシクロアルキル、

(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

【化17】



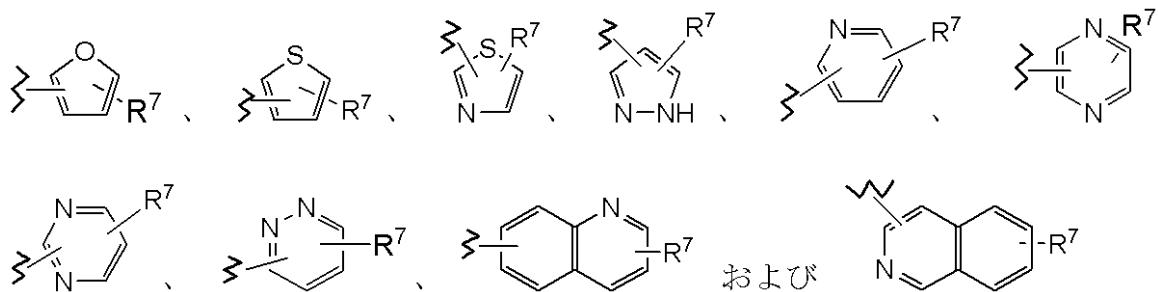
30



および
(g) ハロ、メチル、メトキシ、シアノまたはジメチルアミノで任意に置換されたフェニル、並びに、

(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリール、

【化18】



40

R²は、水素、メチル、エチルであるか、またはR¹およびこれらが付着される炭素と共に、以下からなる群より選択される飽和した環置換基を形成し、

50

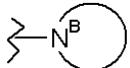
(a) シクロアルキル、並びに、

(b) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

テトラヒドロピラニル、およびN - メチルピペリジン - 4 - イル、

Xは、- N R¹₃ R³または

【化 19】



であり、

R³は、以下からなる群より選択され、

10

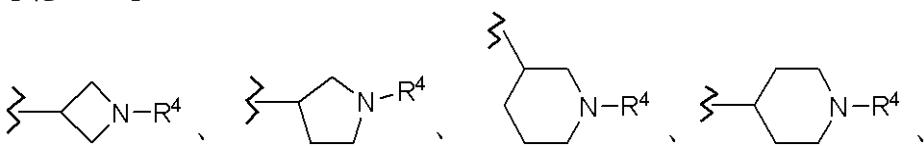
(a) 水素、

(b) 任意に、(C₁ - C₂) アルコキシで置換された(C₁ - C₂) アルキル、

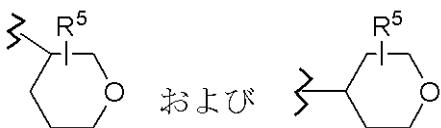
(c) 任意に、独立してヒドロキシ、メトキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノから選択される1つまたは2つの置換基で置換された(C₄ - C₆) シクロアルキル、

(d) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

【化 20】

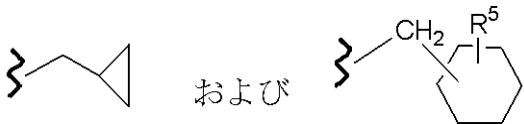


20



(e) 以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキルアルキル、

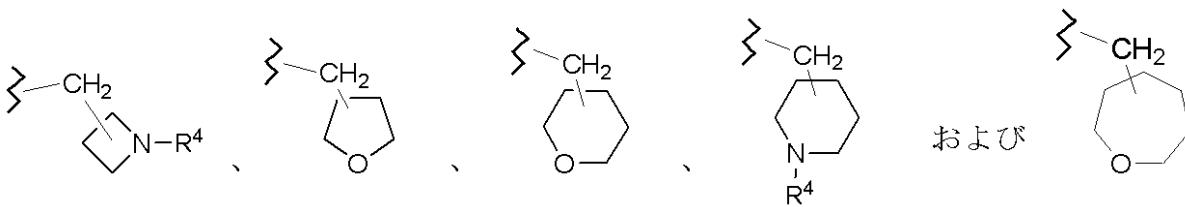
【化 21】



30

(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリルアルキルアルキル、

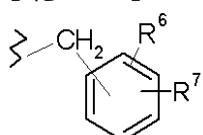
【化 22】



40

(g)

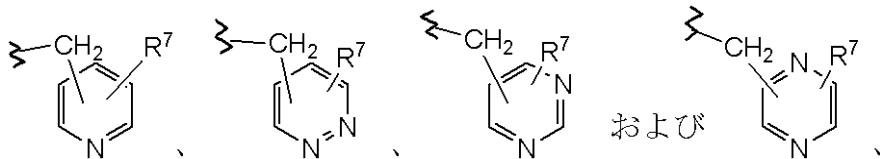
【化 23】



であるアリールアルキル、並びに

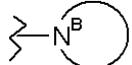
(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリールアルキル、

【化24】



並びに

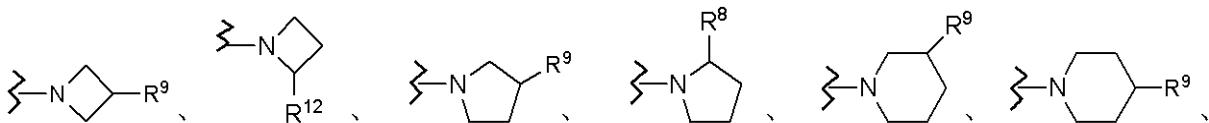
【化25】



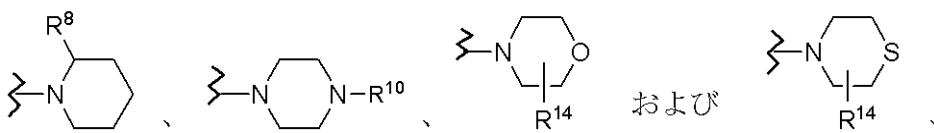
10

は、以下からなる群より選択される複素環式環であり、

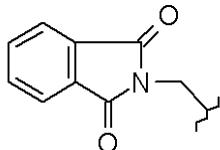
【化26】



20

 R^4 は、水素、フェニル、フルオロフェニル、*t*-ブチルオキシカルボニル、またはメトキシカルボニルであり、 R^5 は、水素、ヒドロキシ、またはメトキシであり、 R^6 および R^7 のそれぞれは、独立して水素、アルキル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、シアノ、メトキシ、アミノ、モノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルおよびジメチルアミノカルボニルからなる群より選択され、 R^8 は、水素、ヒドロキシアルキル、アシリル、オキソ、アリール、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、または(C_H₃)₂N-CO-O-であり、 R^9 は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、アセチル、フルオロ、ジフルオロ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジニル、C_H₃-SO₂-O-、R^a-NH-、R^b-NH-C_H₂-、

【化27】



40

、または(C_H₃)₂N-CO-O-であり、 R^{10} は、水素またはアルキルであり、 R^{11} は、水素またはアルキルであり、 R^{12} は、水素またはフェニルであり、 R^{13} は、水素またはメチルであり、 R^{14} は、水素、メチル、フェニル、またはアセチルであり、 R^a は、水素、メトキシカルボニル、*t*-ブチルオキシカルボニル、またはフルオロフェニルであり、並びに、 R^b は、水素、メトキシ、フェニル、フェニルアルキル、フルオロフェニルアルキル、フルオロフェニル、ピリジニル、フルオロピリジニル、ピリミジニル、メトキシカルボニ

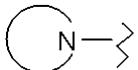
50

ル、*t*-ブチルオキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、またはジメチルアミノチオカルボニルである化合物。

【0008】

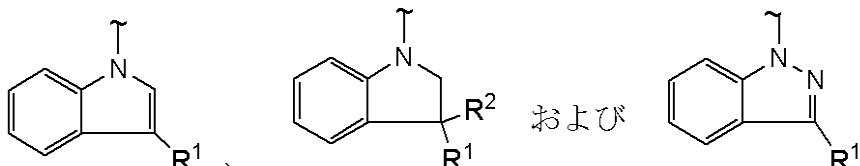
もう一つの好ましい態様において、

【化28】



は、以下からなる群より選択される：

【化29】

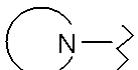


10

【0009】

もう一つの好ましい態様において、

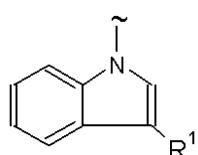
【化30】



20

は、

【化31】



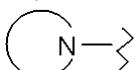
である。

30

【0010】

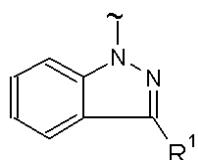
もう一つの好ましい態様において、

【化32】



は、

【化33】



40

である。

【0011】

もう一つの好ましい態様において、R¹は、任意にハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノで置換されたアリールである。より好ましくは、R¹は、フェニルである。

【0012】

もう一つの好ましい態様において、R¹は、任意に、独立してアルキル、ハロ、オキソ

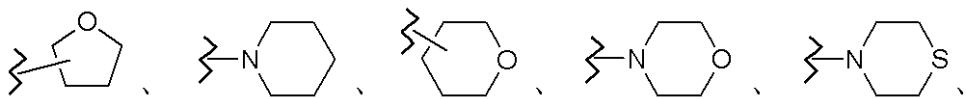
50

、ヒドロキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたシクロアルキルである。より好ましくは、R¹は、シクロペンチルである。

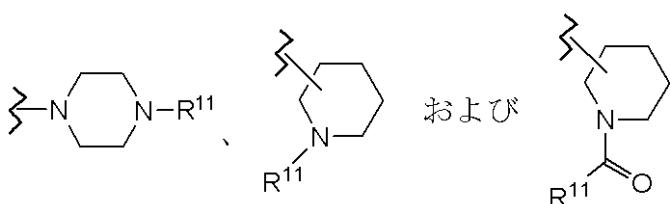
【0013】

もう一つの好ましい態様において、R¹は、以下からなる群より選択されるヘテロシクリルである：

【化34】



10



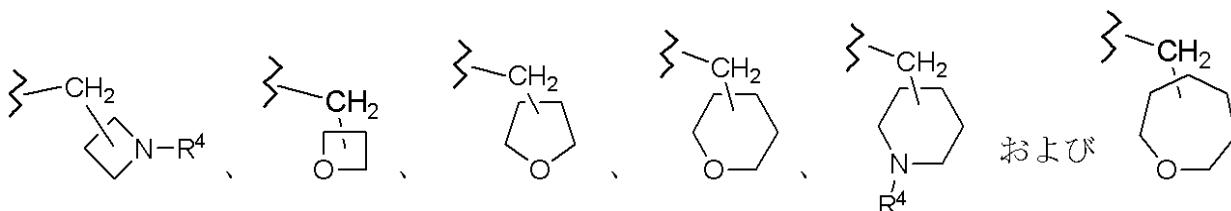
および

より好ましくは、R¹は、テトラヒドロピラン-4-イルである。

【0014】

もう一つの好ましい態様において、R³は、以下からなる群より選択されるヘテロシクリアルキルである：

【化35】

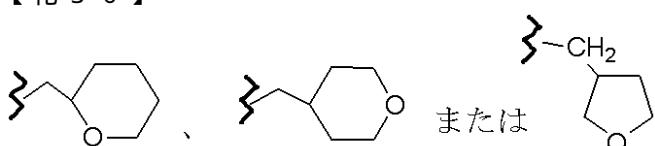


20

より好ましくは、R³は、

30

【化36】



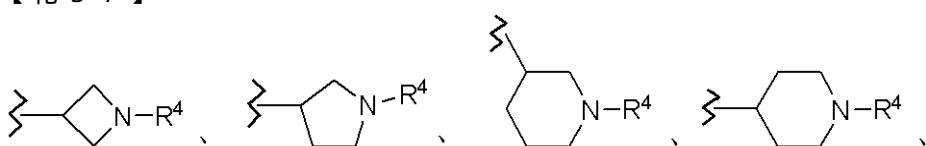
または

である。

【0015】

もう一つの好ましい態様において、R³は、以下からなる群より選択されるヘテロシクリルである：

【化37】



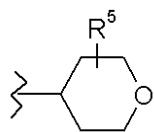
40



50

より好ましくは、R³は、

【化38】

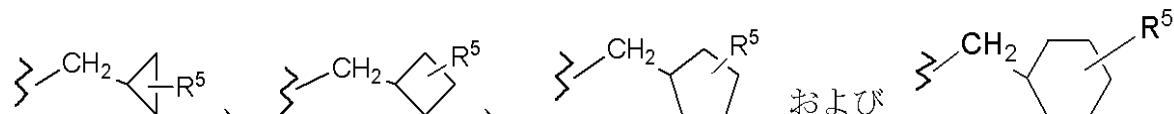


である。

【0016】

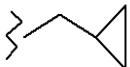
もう一つの好ましい態様において、R³は、以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキルである：

【化39】



より好ましくは、R³は、

【化40】

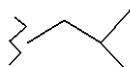


である。

【0017】

もう一つの好ましい態様において、R³は、任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたアルキルである。より好ましくは、R³は、

【化41】

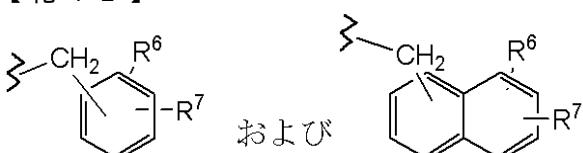


である。

【0018】

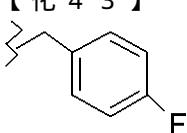
もう一つの好ましい態様において、R³は、以下からなる群より選択されるアリールアルキルである：

【化42】



より好ましくは、R³は、

【化43】



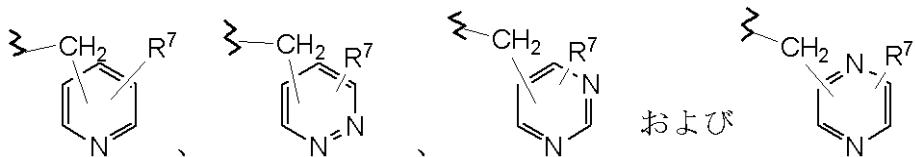
である。

【0019】

もう一つの好ましい態様において、R³は、以下からなる群より選択されるヘテロアリ

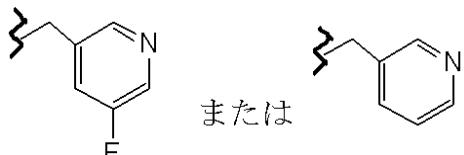
ールアルキルである：

【化44】



より好ましくは、R³は、

【化45】

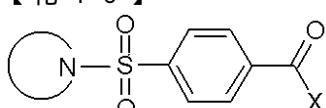


である。

【0020】

もう一つの好ましい態様において、本発明は、式Iの化合物、およびこれらの全ての光学異性体および幾何異性体、並びに結晶形を提供する：

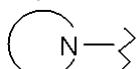
【化46】



式I

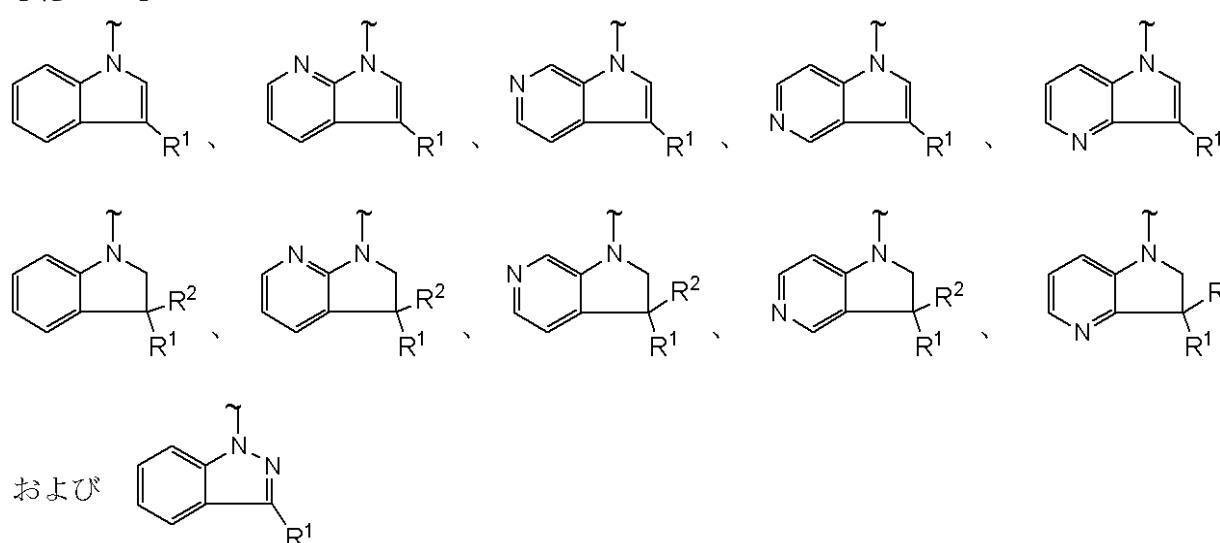
式中：

【化47】



は、以下からなる群より選択される6, 5 - 二環式環であり、

【化48】



R¹は、以下からなる群より選択され、

(a) 水素、

(b) 任意に、ヘテロシクリルで置換されたアルキルカルボニル、

10

20

30

40

50

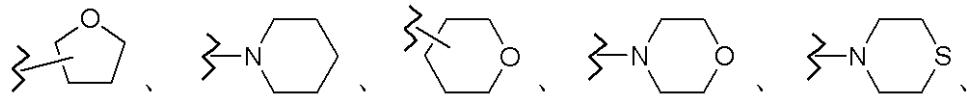
(c) アルキルまたはアセチルで任意に置換されたヘテロシクリルカルボニル

(d) アルキルまたはハロアルキル、

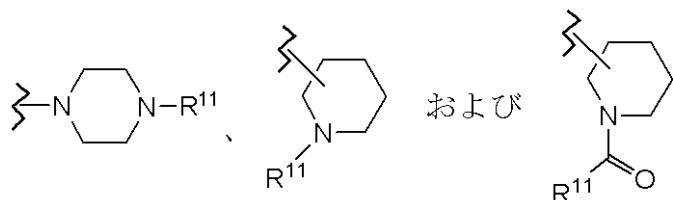
(e) 独立してアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で、任意に置換されたシクロアルキル、

(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

【化49】



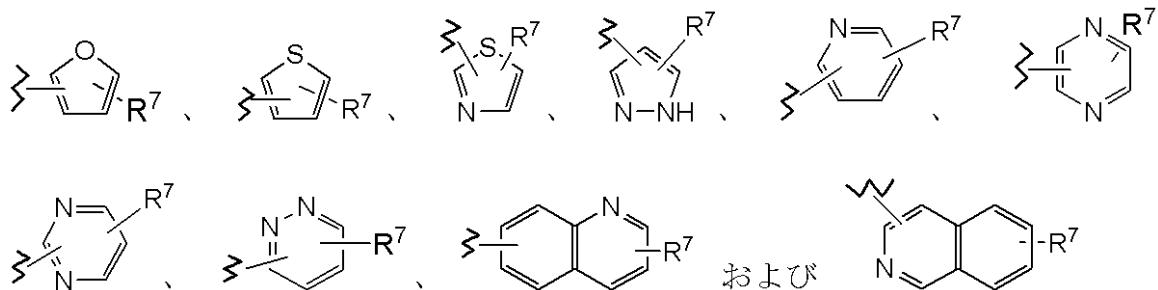
10



(g) 任意に、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノで置換されたアリール、並びに、

(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリール：

【化50】



R²は、水素、アルキル、ヘテロシクリルであるか、またはR¹およびこれらが付着される炭素と共に、以下からなる群より選択される飽和した環置換基を形成し、

30

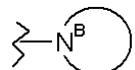
(a) シクロアルキル、並びに、

(b) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル：

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、および任意にアルキル、アセチル、またはアリールでN置換されたピペリジニル、

Xは、-NR¹R³または

【化51】



であり、

40

R³は、以下からなる群より選択され：

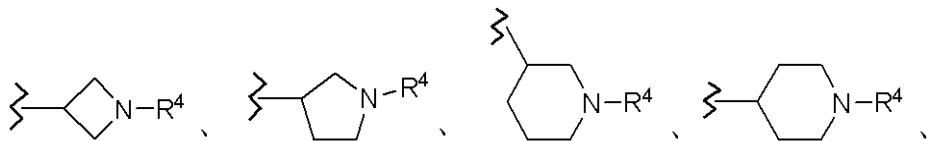
(a) 水素、

(b) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で、置換されたアルキル、

(c) 任意に、独立してヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは2つの置換基で置換されたシクロアルキル、

(d) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリル、

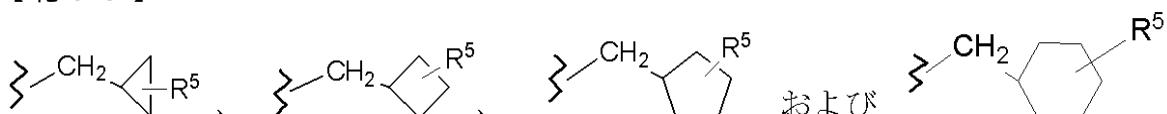
【化52】



10

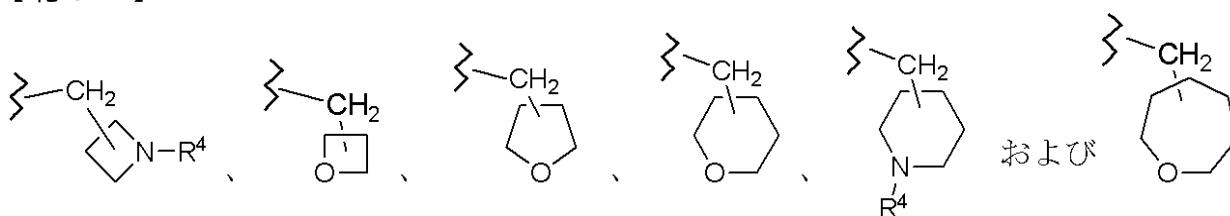
(e) 以下からなる群より選択されるシクロアルキルアルキル、

【化53】



(f) 以下からなる群より選択されるヘテロシクリルアルキル、

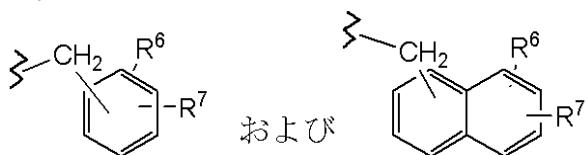
【化54】



20

(g)

【化55】

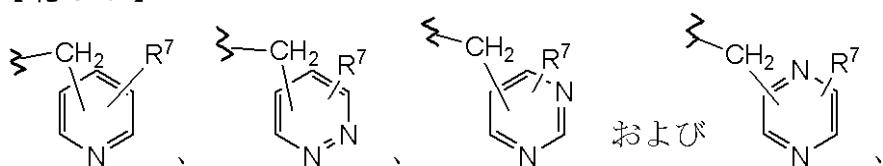


30

からなる群より選択されるアリールアルキル、並びに、

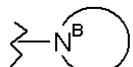
(h) 以下からなる群より選択されるヘテロアリールアルキル、

【化56】



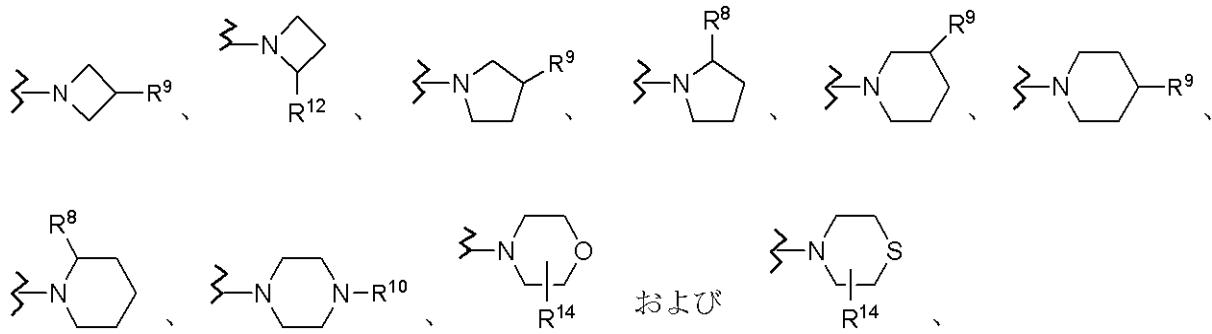
40

【化57】



は、以下からなる群より選択される複素環式環であり、

【化58】



10

R⁴は、水素、フェニル、ハロフェニル、アシルまたはアルコキシカルボニルであり、R⁵は、水素、ヒドロキシまたはアルコキシであり、

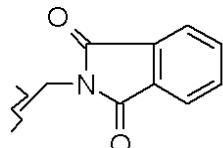
R⁶およびR⁷のそれぞれは、独立して水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリール、およびアリールオキシから選択され、

R⁸は、水素、ヒドロキシアルキル、アシル、オキソ、アリール、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、またはR^c₂N-CO-O-であり、

R⁹は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ハロ、ジハロ、オキソ、アリール、ハロアリール-CH₂-、ピリジニル、アルキル-SO₂-O-、R^a-NH-、R^b-NH-CH₂-、アリールアルキル、

20

【化59】



、またはR^c₂N-CO-O-であり、

R¹⁰は、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、またはハロアリールであり、

30

R¹¹は、水素、アルキルまたはアリールであり、

R¹²は、水素またはアリールであり、

R¹³は、水素またはアルキルであり、

R¹⁴は、水素、アルキル、アリール、またはアシルであり、

R^aは、水素、アルコキシカルボニル、またはハロフェニルであり、

R^bは、水素、アルコキシ、フェニル、ハロフェニル、ハロフェニルアルキル、ハロピリジニル、ピリミジニル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、またはジアルキルアミノチオカルボニルであり、並びに、

40

R^cは、水素またはアルキルであり、

ただし、式(I)の化合物は、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-[4-(フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、および、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン、以外であることを条件とする。

【0021】

もう一つの局面において、本発明は、CB-1受容体刺激を拮抗するために有効な量の式Iの化合物と、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0022】

50

もう一つの局面において、本発明は、CB-1受容体刺激を拮抗するために有効な量の式Iの化合物、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]- (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、または[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノンと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0023】

もう一つの局面において、本発明は、CB-1受容体を介したエンドカンナビノイド神経伝達を減少させるために有効な量の式Iの化合物、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]- (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン、または[4-(3-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]- [4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0024】

もう一つの局面において、本発明は、式Iの化合物、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]- (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン、または[4-(3-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]- [4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0025】

もう一つの局面において、本発明は、CB-1受容体刺激を減少させることによって治療可能である症状を治療するための方法であって、これらの必要な哺乳類に対して、式Iの化合物、またはCB-1受容体刺激を拮抗するため、もしくはエンドカンナビノイド神経伝達を減少させるために有効な量の式Iの化合物を含む薬学的組成物と薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、もしくは賦形剤とを投与することを含む方法を提供する。

【0026】

もう一つの局面において、本発明は、CB-1受容体刺激を減少させることによって治療可能な症状を治療するための方法であって、これらの必要な哺乳類に対して、式Iの化合物、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]- (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン、および[4-(3-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]- [4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンからなる群より選択される化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0027】

もう一つの局面において、本発明は、CB-1受容体刺激を減少させることによって治療可能である症状を治療するための方法であって、これらの必要な哺乳類に対して、CB-1受容体刺激を拮抗するため、またはエンドカンナビノイド神経伝達を減少させるために有効な量の式Iの化合物、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]- (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、[4-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル-メタノン

10

20

30

40

50

ン - 1 - イル - メタノン、および [4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

もう一つの局面において、本発明は、治療に使用するための、式 I の化合物、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、または [4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンを提供する。
10

【 0 0 2 9 】

もう一つの局面において、本発明は、CB - 1 受容体刺激を減少させることによって治療可能である症状を治療するための医薬の製造のための、式 I の化合物の使用を提供する。
。

【 0 0 3 0 】

もう一つの局面において、本発明は、CB - 1 受容体刺激を減少させることによって治療可能である症状を治療するための医薬の製造のための、式 I の化合物、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、または [4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンの使用を提供する。
20

【 0 0 3 1 】

もう一つの局面において、本発明は、過剰の摂食と関連する精神病、記憶欠損、認知障害、片頭痛、神経障害、ニューロ炎症性の障害、脳血管発作、頭部外傷、不安障害、ストレス、うつ病、癲癇、パーキンソン病、精神分裂症、物質乱用障害、肥満症、および摂食障害からなる群より選択される症状を治療するための方法であって、これらの必要な哺乳類に対して、式 I の化合物、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、[4 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、または [4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンを投与することを含む方法を提供する。より好ましくは、症状は、肥満症である。
30

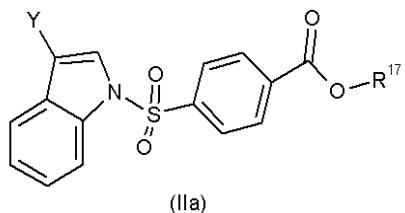
【 0 0 3 2 】

好みの態様において、CB - 1 受容体刺激を減少することによって治療可能である症状は、過剰の摂食と関連する精神病、記憶欠損、認知障害、片頭痛、神経障害、ニューロ炎症性の障害、脳血管発作、頭部外傷、不安障害、ストレス、うつ病、癲癇、パーキンソン病、精神分裂症、物質乱用障害、肥満症、または摂食障害である。より好ましくは、症状は、肥満症である。
40

【 0 0 3 3 】

もう一つの好みの態様において、治療される哺乳類は、ヒトである。もう一つの局面において、本発明は、式 (II a) の化合物を提供する：

【化60】



式中、

Yは、ハロゲン、シクロペント - 1 - エニル、またはシクロペンチルであり、および、
R¹⁷はアルキルである。

10

【0034】

上で論議した局面および態様、並びに後述する実施例の全ての組み合わせが認識され、本発明によって包含されることが想定される。加えて、本明細書に記載した全ての実施例は、例証の目的のためにあり、いかなる形であれ本発明の範囲を狭めることを企図するというわけではない。

【0035】

発明の詳述

上記、および本発明の説明の全体にわたって使用されるとおり、以下の用語は、特に明記しない限り、以下の意味を有することが、理解されるであろう：

【0036】

「アシル」は、アルキルカルボニル（すなわち、アルキル基が本明細書に記載したとおりであるアルキル - CO -) またはヘテロシクリルカルボニル（すなわち、ヘテロシクリルが本明細書に記載したとおりであるヘテロシクリル - CO - (heterocyclic - CO -)) を意味する。好ましいアシルは、低級アルキル（たとえば、アセチル）を含む。

20

【0037】

「アルコキシ」は、アルキル基が本明細書に記載したとおりであるアルキル - O - 基を意味する。例示的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、I - プロポキシ、およびn - ブトキシを含む。

30

【0038】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル基が本明細書に定義されているとおりであるアルキル - O - CO - 基を意味する。例示的なアルコキシカルボニル基は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはt - ブチルオキシカルボニルを含む。

【0039】

「アルキル」は、直鎖状または分枝の、鎖に1 ~ 6炭素原子を有していてもよい飽和脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖に1 ~ 4炭素原子を有する。たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、およびtert - ブチル。

【0040】

「アルキルアミノ」は、アルキル基が本明細書に記載されたとおりであるアルキル - NH - 基を意味する。

40

【0041】

「アルキルカルボニル」は、アルキル基が本明細書に記載されたとおりであるアルキル - CO - 基を意味する。

【0042】

「アルキルチオ」は、アルキル基が本明細書に記載されたとおりであるアルキル - S - 基を意味する。例示的なアルキルチオ基は、メチルチオ、エチルチオ、I - プロピルチオ、およびn - ブチルチオチオを含む。

【0043】

「アリール」は、6 ~ 約10炭素原子の芳香族単環式または二環式の環系を意味する。

50

例示的なアリール基は、フェニル並びに1-および2-ナフチルを含む。

【0044】

「アリールアルキル」は、アリールおよびアルキル基が本明細書に定義したとおりであるアリール-アルキル-基を意味する。

【0045】

「アリールオキシ」は、アリール基が本明細書に定義したとおりであるアリール-O-基を意味する。例示的な基は、フェノキシおよびナフチルオキシを含む。

【0046】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール基が本明細書に定義したとおりであるアリール-O-C(=O)-基を意味する。例示的なアリールオキシカルボニル基は、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルを含む。
10

【0047】

「アリールチオ」は、アリール基が本明細書に記載されたとおりであるアリール-S-基を意味する。例示的なアリールチオ基は、フェニルチオおよびナフチルチオを含む。

【0048】

「カルボキシ」は、HO(O)C-(すなわち、カルボン酸)基を意味する。

【0049】

「シクロアルキル」は、完全に飽和した、約3～約6炭素原子の単環状炭素系を意味する。例示的なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを含む。
20

【0050】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル基およびアルキル基が本明細書に定義したとおりであるシクロアルキル-アルキル-基を意味する。

【0051】

「ジアルキルアミノ」は、アルキル基が本明細書に定義したとおりである(アルキル)₂-N-基を意味する。2つのアルキル基は、同じか、または異なることもできることが理解される。

【0052】

「ジアルキルアミノカルボニル」は、アルキル基が本明細書に定義したとおりである(アルキル)₂-N-C(=O)-基を意味する。2つのアルキル基は、同じか、または異なることもできることが理解される。
30

【0053】

「ジアルキルアミノチオカルボニル」は、ジアルキルアミノ基が本明細書に定義したとおりであるジアルキルアミノ-C(=S)-基を意味する。2つのアルキル基は、同じか、または異なることもできることが理解される。

【0054】

「有効な量」は、所望の治療的な効果を生じるのに有効な、本発明に従った化合物/組成物の量を意味する。

【0055】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。好ましいハロは、フルオロである。
40

【0056】

本明細書に記載した「ハロアルキル」は、本明細書に記載した1～6ハロ基で置換されているアルキル基をいう。好ましいハロアルキルは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、および1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロブ-2-イルなどのフルオロアルキルを含む。

【0057】

本明細書に記載した「ハロアルコキシ」は、本明細書に記載した1～6ハロ基で置換さ
50

れているアルコキシ基をいう。好ましいハロアルコキシ基は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシなどのフルオロアルキルを含む。

【0058】

本明細書に記載した「ハロアリール」は、本明細書に記載したハロゲンによって置換されているアリール基をいう。

【0059】

本明細書に記載した「ハロアリールアルキル」は、本明細書に記載したハロアリール基によって置換されているアルキル基をいう。

【0060】

「ハロフェニル」は、本明細書に記載したハロゲンによって置換されているフェニル基 10 をいう。

【0061】

本明細書に記載した「ハロフェニルアルキル」は、本明細書に記載したハロフェニル基によって置換されているアルキル基をいう。

【0062】

「ハロピリジニル」は、本明細書に記載したハロゲン基によって置換されているピリジニル基をいう。

【0063】

「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリール基が本明細書に記載したとおりであるヘテロアリール - CO - 基を意味する。例示的な基は、チオフェノイル、ニコチノイル、ピロール - 2 - イルカルボニル、1 - および 2 - ナフトイル、並びにピリジノイルを含む。 20

【0064】

「ヘテロアリール」は、環原子の1つまたは2つが炭素以外（たとえば、窒素、酸素、または硫黄）のヘテロ元素であり、かつ残りの環原子が炭素である約5～10環原子の単環式または二環式の完全に飽和していない環系を意味する。好ましい環サイズは、5～6環原子を含む。例示的なヘテロアリール基は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、およびイソキノリニルを含む。

【0065】

「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール基が本明細書に記載したとおりであるヘテロアリール - アルキル - を意味する。 30

【0066】

「ヘテロシクリル」は、環原子の1つまたは2つが炭素以外（たとえば、窒素、酸素または硫黄）のヘテロ元素であり、かつ残りの環原子が炭素である約3～約7環原子の単環式の完全に飽和した環系を意味する。ヘテロシクリル基は、任意に、たとえばアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アシリル、特にメチル、フェニル、ハロフェニル、アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。例示的なヘテロシクリル環は、たとえばピロジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルを含む。 40

【0067】

「ヘテロシクリアルキル」は、ヘテロシクリル基が本明細書に記載したとおりであるヘテロシクリ - アルキル - を意味する。

【0068】

「水和物」は、溶媒分子が H₂O である、本明細書に定義したとおりの溶媒和化合物を意味する。

【0069】

「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基が本明細書に記載したとおりである HO - アルキル - 基を意味する。

【0070】

10

20

30

40

50

「肥満症」は、哺乳類が、少なくとも 25.9 の肥満度指数 (Body Mass Index : BMI) (身長二乗 (kg / m²)あたりの体重として算出される) を有することによる症状をいう。従来法では、正常な重量である人は、19.9 ~ 25.9 未満の BMI を有する。

【0071】

「フェニルアルキル」は、フェニル基によって置換されている本明細書に記載したアルキル基をいう。

【0072】

「塩」という用語は、本明細書に定義したとおりの薬学的に許容される塩をいう。

【0073】

「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の中で比較的無毒の、無機および有機酸付加塩、並びに塩基付加塩をいう。これらの塩は、化合物の最終的な単離および精製の間にインサイチューで調製することができる。特に、酸付加塩は、別々の適切な有機または無機酸とその遊離塩基型の精製された化合物を反応させて、こうして形成される塩を単離することによって調製することができる。例示的な酸付加塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシリ酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオビオン酸塩 (lactobionate)、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、メチレン-ビス- - ヒドロキシナフト工酸塩、ゲンチシン酸塩、イセチオニ酸塩、ジ-p-トルオイル酒石酸塩 (di-p-toluoyltartrates)、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルホン酸塩、およびキニン酸ラウリルスルホン酸塩などを含む。たとえば、S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) を参照されたい (これは、参考として本明細書に組み入れられる)。また、塩基付加塩は、その酸をつくる精製された化合物を別の適切な有機または無機塩基と反応させて、こうして形成される塩を単離することによって調製することができる。塩基付加塩は、薬学的に許容される金属およびアミン塩を含む。適切な金属塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、亜鉛塩、マグネシウム塩、およびアルミニウム塩を含む。ナトリウム塩およびカリウム塩が好ましい。適切な無機塩基付加塩は、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛を含む金属塩から調製される。適切なアミン塩基付加塩は、安定な塩を形成するのに十分な塩基度を有するアミンから調製され、好ましくは、これらが医療用に低毒性および許容性であるために、医薬品化学において頻繁に使用される、アミンたとえば、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン (ephedamine)、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、たとえばリジンおよびアルギニン、並びにジシクロヘキシルアミンなどを含む。

【0074】

(肥満症の)「予防」は、肥満症状の発症前に治療が施される場合、生じる肥満症を防止することをいう。さらに、治療がすでに肥満の被検者で開始される場合は、このような治療により、たとえば動脈硬化症、II型糖尿病、多囊胞卵巣、心臓血管疾患、骨関節炎、皮膚科学な障害、高血圧症、インシュリン耐性、高コレステロール血症、高トリグリセ

10

20

30

40

50

リド血症、および胆石症などの肥満症の医学的後遺症を防止すること、または進行を防止することが期待される。

【0075】

「溶媒和化合物」は、1つまたは複数の溶媒分子と本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む。ある例では、溶媒和化合物は、たとえば1つまたは複数の溶媒分子が、結晶質固体の結晶格子に組み込まれるときに単離することができる。「溶媒和化合物」は、溶液相および分離できる溶媒和化合物を包含する。例示的な溶媒和化合物は、水和物、エタノラート、メタノラート等を含む。

【0076】

「物質乱用障害」は、生理学的依存性を伴った、もしくは伴わない物質依存性または乱用を含む。これらの障害と関連する物質は、以下のとおりである。アルコール、アンフェタミン（またはアンフェタミン様物質）、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚発現薬、吸入薬、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン（またはフェンシクリジン様化合物）、催眠鎮静薬またはベンゾジアゼピン、およびその他の（または未知の）物質、並びに上記の全ての組み合わせ。特に、「物質乱用障害」という用語は、知覚障害を伴った、または伴わないアルコール禁断；アルコール禁断譫妄；アンフェタミン禁断；コカイン禁断；ニコチン禁断；オピオイド禁断；知覚障害を伴った、もしくは伴わない鎮静剤、催眠薬、または不安緩解の禁断；鎮静剤、催眠薬、または不安緩解の禁断譫妄；およびその他の物質の禁断症状などの禁断障害を含む。ニコチン禁断の治療についての言及は、禁煙と関連する徴候の治療を含むことが認識されるであろう。その他の「物質乱用障害」は、禁断の間の発症を伴った物質で誘導される不安障害；禁断の間の発症を伴った物質誘導された気分障害；および禁断の間の発症を伴った物質誘導された睡眠障害を含む。

10

20

30

40

【0077】

「治療上有効な量」は、研究者、獣医、医学博士、またはその他の臨床家によって探求されている組織、系、動物、もしくはヒトの生物学的または医学的反応を誘発すると考えられる構造式Iの化合物の量を意味する。

【0078】

（肥満症の）「治療」または「治療すること」は、哺乳類の、および重量減少が望ましい一定の場合に、BMIを減少させることをいう。治療または治療することにより、哺乳類による食品またはカロリー摂取量の減少を適宜生じる。

30

【0079】

分子構造におけるシンボル、

【化61】

〉

または「～」は、その特定の置換基に対して付着する位置を示す。

【0080】

任意の変数（たとえば、R¹、R^d、その他）が、任意の成分または式Iに複数回存在するときは、それぞれの存在についてのその定義は、いずれのその他の存在におけるその定義からも独立している。また、置換基および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみに許容される。本発明の化合物を選択する際に、当技術分野の当業者であれば、種々の置換基、すなわちR¹、R²、その他が化学構造結合性の周知の原理に従って選択されることを認識するであろう。

40

【0081】

この開示の全体にわたって使用される標準的な命名法（nomenclature）下では、命名された側鎖の終末部を最初に、続いて付着位置の方へ向かって隣接した官能性を記載してある。たとえば、アリールカルボニルアミノアルキル置換基は、アリール-C(O)-NH-アルキル-と同じである。

【0082】

式Iの化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含んでいてもよく、したがって、ラセミ

50

化合物およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオ異性体混合物、並びに個々のジアステレオマーとして存在することができる。本発明は、式Iの化合物の全てのこのような異性体形態を包含することを意味する。

【0083】

本明細書に記載した化合物のいくつかは、互変異性体と称される、異なる位置に水素の付着が存在してもよい。このような例は、ケトエノール互変異性体として公知のケトンおよびそのエノールの形態であってもよい。個々の互変異性体、並びにこれらの混合物が、式Iの化合物に包含される。

【0084】

式Iの化合物は、たとえば適切な溶媒、たとえばMeOHもしくは酢酸エチルまたはこれらの混合物からの分別再結晶によって鏡像異性体のジアステレオマー対に分離してもよい。こうして得られる一対の鏡像異性体は、従来の手段によって、たとえば分解薬として光学活性アミンを使用することによって、またはキラルHPLCカラムで個々の立体異性体に分離してもよい。

【0085】

あるいは、一般式Iの化合物のいずれの鏡像異性体も、公知の配置の光学的に純粋な開始物質または試薬を使用して、立体特異的合成によって得てもよい。

【0086】

一般に、鏡像異性的に純粋な製剤として本発明の化合物を投与することが好ましい。ラセミ混合物は、多数の従来法のいずれによてもこれらの個々の鏡像異性体に分離することができる。これらは、キラルクロマトグラフィー、キラル補助を伴った誘導体化、続くクロマトグラフィーまたは結晶化による分離、およびジアステレオマー塩の分別再結晶を含む。

【0087】

また、本発明は、式(I)の化合物の新規結晶形を提供する。新規結晶形は、一定条件下で結晶化することによって調製してもよい。溶液からの結晶化およびスラリー化技術は、本方法の範囲内であると考えられる。実際には、温度、溶媒組成、およびさらには任意の種(seeding)を含む多数の因子が、得られる形態に影響を及ぼし得る。種晶は、結晶が単離された、事前の化合物の合成によって得ることができる。

【0088】

有機化合物の結晶形を特徴づけるために、多数の方法を利用することができる。たとえば、方法には、示差走査熱量測定法、固体NMR分光測定法、赤外分光法、およびX線粉末回折法を含む。これらの中で、X線の粉末回折法および固体NMR分光法が、結晶形を同定し、区別するために非常に有用である。

【0089】

本明細書に使用される、式Iの化合物に対する言及には、薬学的に許容される塩も含むことを意味することが理解されるであろう。

【0090】

本発明の化合物は、CB1受容体のモジュレーターであり、したがってCB1受容体と関連した障害または疾患の予防および治療のために有用である。従って、本発明のもう一つの局面は、CB1受容体結合およびその後の細胞活性化によって媒介される疾患または障害または徴候の治療(予防、軽減、回復、または抑制を含む)のための方法であって、哺乳類に対して式Iの化合物の有効な量を投与することを含む方法を提供する。たとえば、このような疾患、障害、症状、または徴候は、精神病、記憶欠損、認知障害、片頭痛、神経障害、不安障害、うつ病、ストレス、癲癇、パーキンソン病、精神分裂症、物質使用障害、特にアヘン剤、アルコール、およびニコチン、肥満症、並びに過剰摂食と関連する摂食障害を含むが、これらに限定されるわけではない。DSM-IV-TR., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Revised, 4th Ed., Text Revision (2000)を参照されたい。また、DSM-IV, Diagnostic a

10

20

30

40

50

nd Statistical Manual of Mental Disorders 4th Ed., (1994) を参照されたい。DSM-IV および DSM-IV-TR は、米国精神医学会の命名法および統計についての特別委員会によって作成され、診断カテゴリーの説明を規定する。当業者であれば、病的心理状態のための代わりの命名法、疾病分類学、および分類系があること、並びにこれらの系が医学の進歩と共に進化することを認識するであろう。

【0091】

肥満症は、本明細書において、遺伝的または環境的であるかにかかわらず、いずれの原因によるものであってもよい。肥満症を生じるか、または肥満症の原因となる可能性のある障害の例は、過食および大食、多囊胞卵巣、頭蓋咽頭腫、プラダー・ウイリ症候群、フレーリッヒ症候群、II型糖尿病、GHを欠損した被検者、正常変異低身長、ターナー症候群、並びに代謝活性が減少されたか、または総除脂肪体重の割合としての静止エネルギー消費の減少を示す他の病的状態、たとえば急性リンパ性白血病である小児を含む。加えて、関連する重量増加が臨床的肥満に分類することができるか否かにかかわらず、式(I)の化合物を重量増加を対応させるために使用することができる。

【0092】

本発明の治療方法は、CB1受容体を調整する方法、およびこのようないくつかの治療を必要とする患者に対して、その他のCBまたはGタンパク質結合受容体に優先してCB1受容体を選択的に拮抗する本発明の化合物の無毒な治療上有効な量を投与することによって、CB1受容体を媒介した疾患を治療することを含む。

【0093】

「中性アンタゴニスト」は、固有の活性をもたないリガンドであり、すなわちこれらは、受容体自身の活性（構成的受容体活性）に影響を及ぼさず、受容体に対するアゴニスト（内在性であることが多い）の結合を競合的に防止しない。

【0094】

「インバースアゴニスト」は、ネガティブな固有の活性をもつリガンドであり、これらは、受容体自体活性（構成的受容体活性）を阻害して、受容体高次構造の均衡状態をその非活動状態へ移行する。

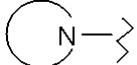
【0095】

CB1受容体リガンドが、中性アンタゴニストまたはインバースアゴニストのいずれかとして作用することを示唆する証拠があり；これらのリガンドは、それぞれ競合的受容体拮抗によって、または受容体不活性化によってCB1受容体を介したエンドカンナビノイド神経伝達を減少させる。

【0096】

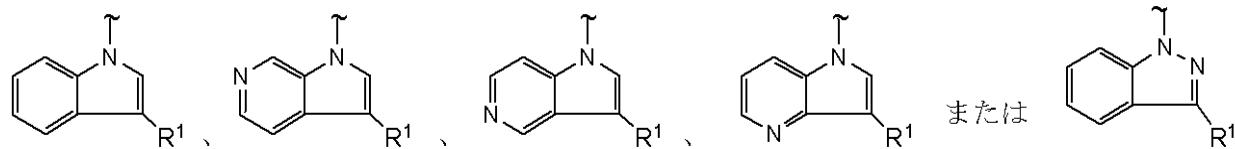
式Iaの化合物（すなわち、

【化62】



が

【化63】



である式Iの化合物は、スキーム1に図示したプロセスに従って調製することができる。

【0097】

スキーム1

10

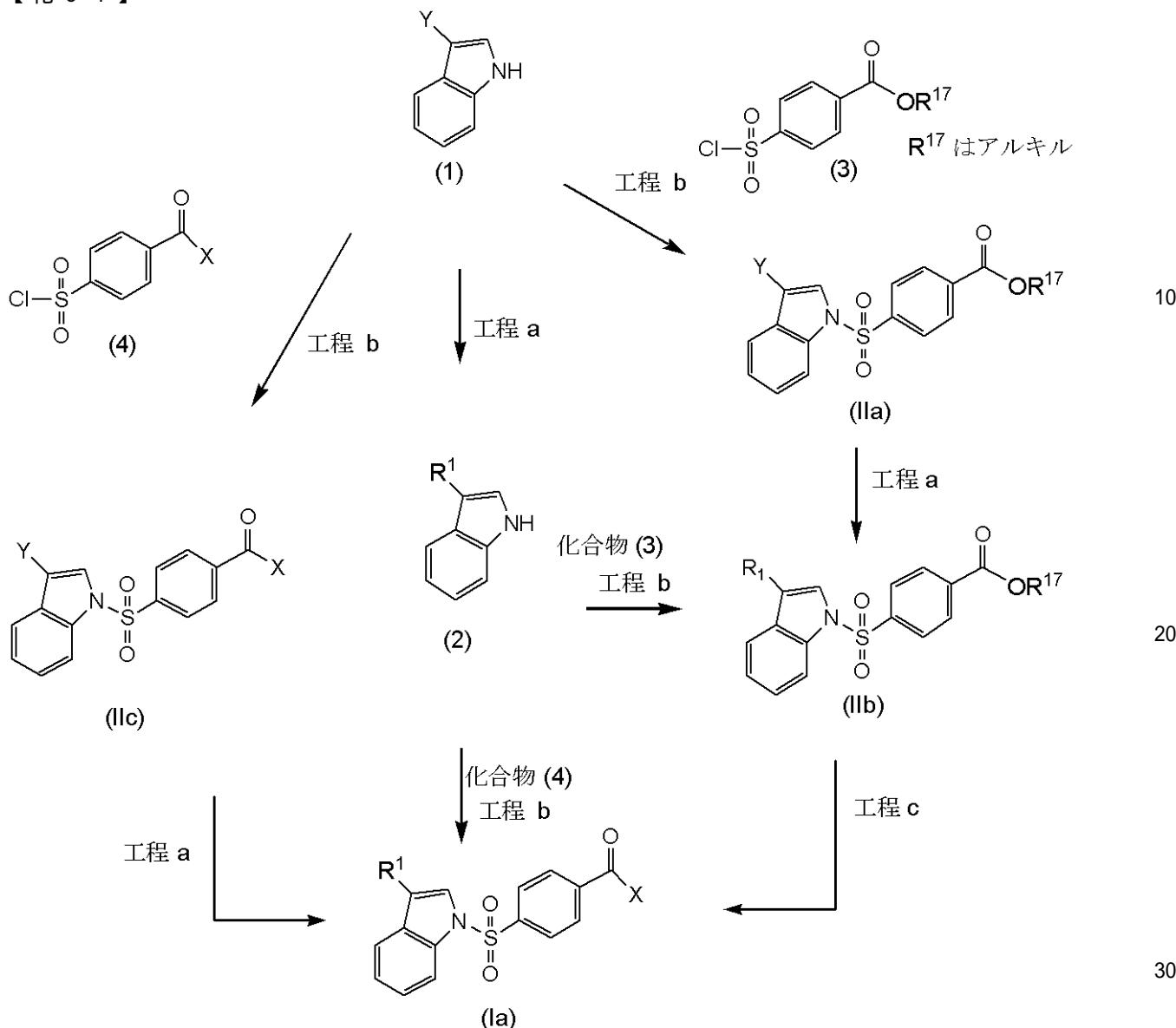
20

30

40

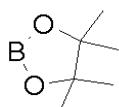
50

【化64】



スキーム 1において、工程 a は、パラジウムを媒介した交差カップリング反応を使用した標準状態下での、化合物 (1)、(IIa)、または (IIc)（式中、Y は、I、Br、B(OH)₂、

【化65】



、または SnMe_3 である）のインドール部分上の 3 位に R^1 置換の導入を含む。たとえば、式 (1)、(IIa)、または (IIc) の 3 - ハロインドールを、一般に Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y.; Academic Press, USA, 1997, p. 23 - 47 に記載されたような、適切なアリールボロン酸と（スズキ型）または適切なアリールスタナンと（シュティレ型）反応させる。一般に、本明細書に記載したパラジウム交差カップリング反応におけるアリールボロン酸の代わりに、アリールボロン酸エステルを使用することができる事が当技術分野の当業者によって十分に理解されている。例証として、アリールボロン酸は、以下を含むが、これらに限定されるわけではない：

10

20

30

40

50

【表1】

より詳細には、化合物(1)、(IIa)、または(IIc)(Yは、IまたはBrである)と、適切なアリールボロン酸または適切なアリールボロン酸エステルとを、塩基(たとえば、水性炭酸ナトリウム)および触媒(たとえば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体)と共に、ジクロロメタンなどの適切な溶媒に溶解して、混合物を加熱する。水溶液を生じさせ、クロマトグラフィー精製により、所望の化合物(2)、(IIb)、または(Ia)を与える。より詳細には、シュティレ型反応において、3-ヨードインドール化合物(1)、(IIa)、または(IIc)をアリールスタンナン(たとえば、2-トリプチルスタンニルピラジン、3-トリプチルスタンニルピリジン、2-トリプチルスタンニルピリジン)と触媒(たとえば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd(0))の適切な溶媒(たとえば、DMF)溶液と合わせて加熱した。水溶液を生じさせた後、化合物(2)、(Ia)、または(IIb)をクロマトグラフィー精製によって単離する。

【0098】

あるいは、3-ハロインドール化合物(1)(IIa)、または(IIc)をオレフィン(たとえば、シクロペンテン)または、-不飽和ケトンもしくはエステル(ヘック型)とのパラジウム媒介カップリングに供し、次いで生じている中間体を水素付加して所望の化合物(2)、(IIb)、または(Ia)を形成させる。(一般に、Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, Mallieron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y.; Academic Press, USA 1997 p. 61-7.を参照されたい。)より詳細には、3-ヨードインドール化合物(1)、(IIa)

10

20

30

40

50

)、または(IIc)を塩化テトラブチルアンモニウムおよび塩基(たとえば、酢酸カリウム)と共に、オレフィンおよび触媒(たとえば、パラジウム(II)アセテート)と合わせて、生じる混合物を加熱する。水溶液を生じさせた後、中間生成物をクロマトグラフィー精製によって単離し、次いで水素付加に供して生じるオレフィンを除去することにより、所望の化合物(2)、(Ia)、または(IIb)を形成させる。

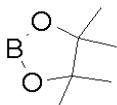
【0099】

あるいは、3-ハロインドール化合物(1)、(IIa)、または(IIc)をシクロペンチル臭化マグネシウムなどの試薬で金属ハロゲン交換に供して、次いでテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンなどのケトンで処置する。生じるアルコールを単離し、還元剤(たとえば、トリエチルシランおよびTFA)で処置して、所望の化合物(2)、(Ia)
10)、または(IIb)を形成させる。

【0100】

あるいは、YがB(OH)₂、

【化66】



、またはSnMe₃である化合物(1)、(IIa)、または(IIc)を上記した類似の手順の様式で適切なハロゲン化アリールを使用するパラジウム媒介カップリングを経て反応させる。例証として、適切なハロゲン化アリールを5-プロモ-2-メトキシピリジン、5-プロモ-2-フルオロ-ピリジン、2-プロモ-5-クロロ-チオフェン、4-プロモ-イソキノリン、2-プロモ-5-クロロ-チオフェン、3-プロモ-トルエン、4-プロモ-トルエン、1-プロモ-3-メトキシ-フェニル、6-プロモ-キノリン、1-プロモ-4-ジメチルアミノ-フェニル、1-プロモ-3-フルオロ-ピリジン、2-プロモ-ピリミジン、および5-プロモ-ピリミジンを含むが、これらに限定されるわけではない。

【0101】

スキーム1工程bでは、式(Ia)、(IIa)、(IIb)、または(IIc)のスルホンアミドを、標準状態下で塩基の存在下における式(3)または(4)の必要な塩化スルホニルでの式(1)または(2)の適切なインドール処置を経て調製する。より詳細には、式(1)または(2)のインドールおよび式(3)または(4)の塩化スルホニルを塩基(たとえば、ジイソプロピルエチルアミン、カリウムtertブтокシドまたは水素化ナトリウム)の適切な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、またはテトラヒドロフラン)溶液と合わせる。あるいは、式(1)または(2)のインドールおよび式(3)または(4)の塩化スルホニルを、塩基と共に、または伴わずに、触媒(たとえば、DMAPまたは4-ピロリジン-1-イル-ピリジン)の適切な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、またはアセトニトリル)溶液と合わせる。水溶液を生じさせ、クロマトグラフィー精製により、化合物(Ia)、(IIa)、(IIb)、または(IIc)を与える。

【0102】

スキーム1、工程cでは、式(IIb)のエステルの式(Ia)のアミドへの転換が、Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock VCH Publishers Inc, New York, New York 1989. p. 972-976で言及されたとおりに、カルボン酸または酸クロリドを経て標準状態下で達成される。より詳細には、式(IIb)のエステルを塩基(たとえば、水酸化ナトリウム)の存在下において酸に加水分解させ、塩化オキサリルなどの試薬で酸クロリドに変換させ、次いで、塩基(たとえば、トリエチルアミン)の存在下において必要なアミンで処置して、化合物(Ia)を形成させる。あるいは、酸は、触媒(たとえば、NHS)と共に、または伴わずに、カップリング試薬(たと

10

20

30

40

50

えば、EDC、BOPまたはPyBOP)を使用してアミンとカップリングさせる。水溶液を生じさせた後、生成物をクロマトグラフィー精製によって単離し、化合物(Ia)を得る。

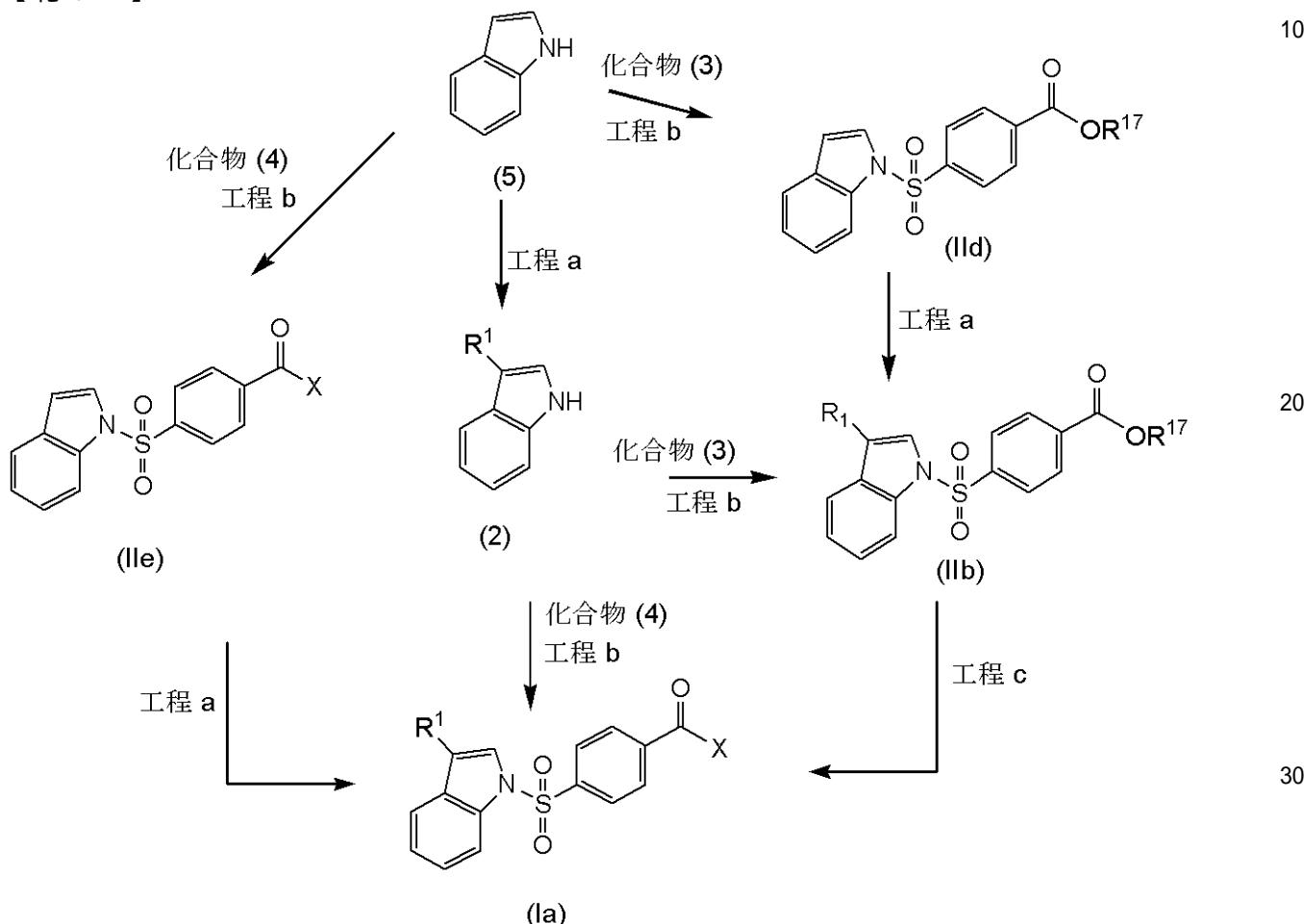
【0103】

また、式(Ia)の化合物は、スキーム2に図示したプロセスに従って調製することができる。

【0104】

スキーム2

【化67】



スキーム2、工程aでは、化合物(5)、(IIId)、または(IIle)の直接のアルキル化が、ケトン(たとえば、シクロヘキサノンまたは2-メトキシシクロヘキサノン)および塩基(たとえば、水酸化カリウム)との加熱を経て達成される。生じるオレフィンを水素付加させて、式(2)、(IIId)、または(Ia)の化合物を形成させる(たとえば、J. Med. Chem. (1997), 40, 250を参照されたい)。あるいは、式(5)、(IIId)、(IIle)の化合物の直接のアルキル化は、プロトン性またはルイス酸条件下においてアルコール(たとえば、tert-ブチルアルコール)またはアルキル臭化物で達成される(たとえば、J. Org. Chem. (2002), 67, 2705に記載されているとおり)。あるいは、-不饱和ケトンに対する抱合体付加をJ. Org. Chem. (2002), 67, 3700に記載されているように、インジウム三臭化物およびイソプロピルアミンのジクロロメタンなどの溶媒溶液の存在下において達成させて、化合物(2)、(IIId)、または(Ia)を形成させる。スキーム2の工程bおよびcは、それぞれ、スキーム1の工程bおよびcに記載されているように実施される。

【0105】

R¹が、

10

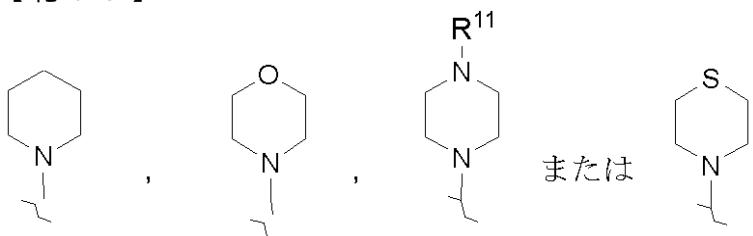
20

30

40

50

【化68】



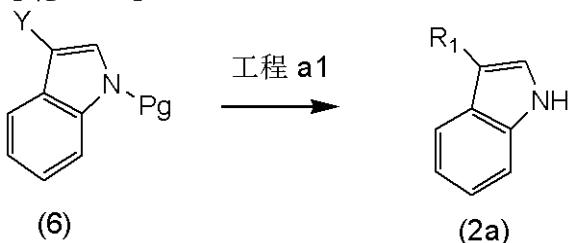
であるときに、スキーム1および2の工程は、スキーム3に示すように修飾されなければならないことに留意すべきである。

10

【0106】

スキーム3

【化69】



20

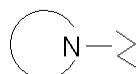
スキーム3、工程a1では、3-アミノ反応した（e a c t i o n e d）インドール化合物（2a）は、窒素上に保護基を有する式（6）の3-ハロインドールとアミンのパラジウム媒介カップリング（たとえば、Organic Lett. (2002), 4, 2885に記載されている）、続くN-保護基の除去を経て調製される。より詳細には、トリイソプロピルシラニル基でN保護された3-ブロモインドールをアミン（たとえば、ピペリジン、モルホリン（morpholine）、または1-メチルピペラジン）と、触媒（たとえば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加物および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(*N,N*-ジメチルアミノ)ビフェニル）と、並びに塩基（たとえば、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド）と合わせて、混合物を適切な溶媒（たとえば、THF）中で加熱する。生じる中間体をテトラブチルフッ化アンモニウムで脱保護し、その後、水溶液を生じさせ、クロマトグラフィー精製によって単離された化合物（2a）を得る。

30

【0107】

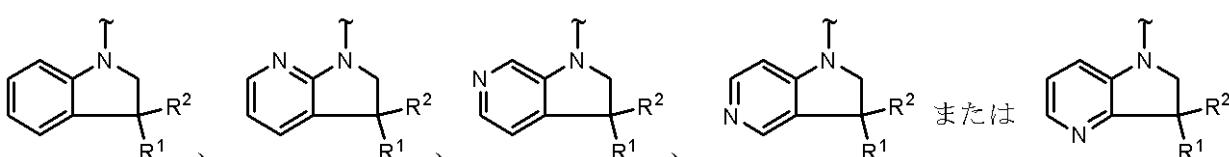
式Ibの化合物（すなわち、

【化70】



が、

【化71】



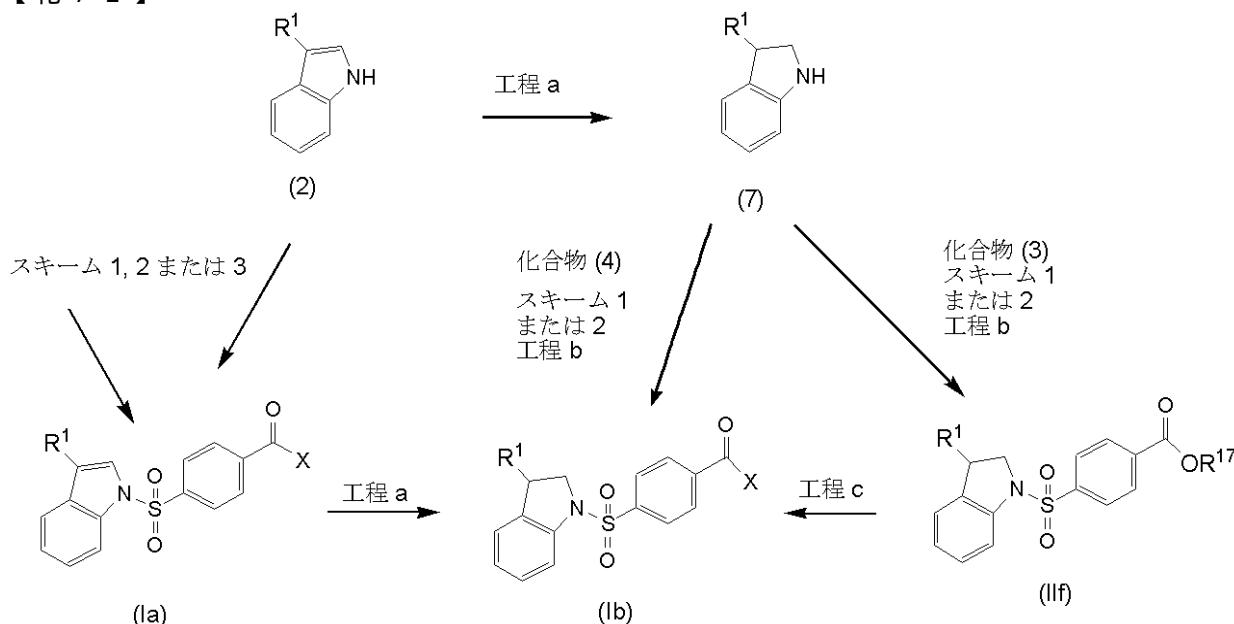
40

である場合）は、スキーム4に図示したように当技術分野において公知の方法によって合成することができる。

【0108】

スキーム4

【化72】



スキーム 4において、工程 a は、水素化ホウ素ナトリウムまたはナトリウムシアノボロハイドライドなどの標準的条件を利用して、および Yamamoto, Yet al. 20

Bull. Chem. Soc. Jpn. 44, 1971, 541 - 545 に記載されているように、インドール化合物 (2) の対応するインドリン化合物 (7) への還元を含む。工程 b は、スキーム 1 または 2 において上記した標準的条件下における適切な塩化スルホニル化合物 (4) または (3) とインドリン化合物 (7) の反応を含む。あるいは、インドール化合物 (2) は、スキーム 1、2、または 3 に従って塩化スルホニルに対してカップリングして、続いて工程 a に従って還元して、(Ib) を得る。あるいは、化合物 (Ia) は、スキーム 1、2、または 3 に見いだされる一般的な方法のうちの 1 つによって調製することができる。一般に、R¹ がアリールであるときに、工程 a は、最初の工程として達成される。R¹ がアルキルまたはシクロアルキルであるときに、工程 b は、最初の工程として達成される。当技術分野において公知の方法によって合成される、R¹ と R² とが共になって環を形成する化合物。

【0109】

本明細書に記載した実施例は、本発明の化合物の典型的な合成を表す。試薬および開始物質は、当技術分野の当業者が容易に入手できる。

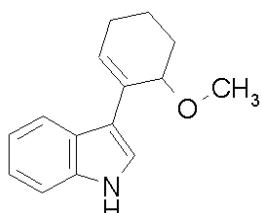
【実施例】

【0110】

調製 1

3 - (6 - メトキシ - シクロヘキシ - 1 - エニル) - 1H - インドール

【化73】



インドール (1 g、8.5 mmol、8.5 eq) および水酸化カリウム (202 mg、3.59 mmol、1 eq) を含む N₂ 下のフラスコに 5 ml の乾燥 MeOH を添加する。この溶液に 2 - メトキシ - シクロヘキサノン (834 mg、6.5 mmol、6.5 eq) を添加する。反応を 63 まで 18 時間加熱する。反応を冷却して、シリカゲ

10

20

30

40

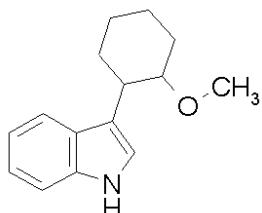
50

ルクロマトグラフィーによって粗製材料を精製し、ろう様の黄色の固体として 442 mg (30% 収率) の 3 - (6 - メトキシ - シクロヘキシ - 1 - エニル) - 1H - インドールを得る。質量スペクトル (m/e) : 228.02 (MH⁺)。

【0111】

調製 23 - (2 - メトキシ - シクロヘキシル) - 1H - インドール

【化74】



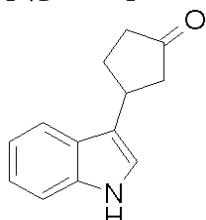
10

3 - (6 - メトキシ - シクロヘキシ - 1 - エニル) - 1H - インドール (200 mg、0.879 mmol) を大気中で水素付加条件下において 10% の Pd/C (40 mg) の EtOAc 溶液で 1.5 時間処置する。生じる溶液をセライトを通して濾過して、触媒を除去する。回転蒸発 (rotovap) 上で粗製を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 - (2 - メトキシ - シクロヘキシル) - 1H - インドール (127 mg、63% 収率)を得る。質量スペクトル (m/e) : 230.03 228.14 (m -)。 (MH⁺)

【0112】

調製 33 - (1H - インドール - 3 - イル) - シクロペンタノン

【化75】



30

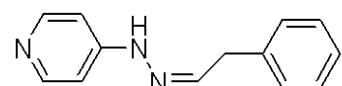
文献手順 (JOC, vol 67, 2002, pg 3700 - 3704) 反応を行い、明るいピンクの固体として最終 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - シクロペンタノン (1.38 g、81% 収率)を得る。質量スペクトル (m/e) : 199.99 (MH⁺)。

【0113】

調製 10N - [2 - フェニル - eth - (Z) - イリジン] - N' - ピリジン - 4 - イル - ヒドラジン

40

【化76】



文献条件 (J Chem Soc, 1959, pg 3830) 下で 4 - ヒドラジノピリジン HC1 をフェニルアセトアルデヒドと反応させる。NH₃ の代わりに、1N NaOH で中和して、CHCl₃ で抽出する。MgSO₄ を通して有機物を乾燥させ、これを回転蒸発で濃縮して、粗製の濃い油として N - [2 - フェニル - eth - (Z) - イリジン] - N' - ピリジン - 4 - イル - ヒドラジン (7.3 g、近似定量的である)を得て、これをさらに精製することなく使用することができる。質量スペクトル (m/e) : 2

50

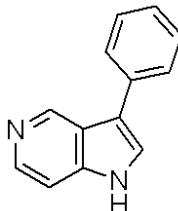
12.02 (M H⁺)。

【0114】

調製 11

3 - フェニル - 1H - ピロロ [3,2-c] ピリジン

【化77】



10

粗製 N - [2 - フェニル - eth - (Z) - イリジン] - N' - ピリジン - 4 - イル - ヒドラジン (7 . 25 g, 34 . 22 mmol) を文献条件 (Can J Chem, vol 44, 1966, pg 2455) 下で反応させて、シリカゲルクロマトグラフィーの後に 3 - フェニル - 1H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン (2 . 28 g, 34 % 収率) を得る：質量スペクトル (m / e) : 194 . 96 (M H⁺)。

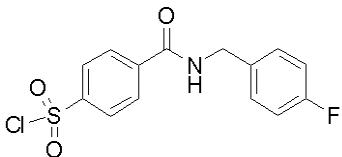
【0115】

調製 12

4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド

20

【化78】



4 - クロロスルホニル - ベンゾイルクロライド (103 g (0 . 433 mol) および無水物 THF (1 . 2 L) をオーバーヘッド攪拌機、滴下漏斗、N₂ 系統、および温度プローブを備えた 5 L の 3 首丸底に添加して、-78 に冷却する。4 - フルオロベンジルアミン (52 g, 0 . 416 mol) 、トリエチルアミン (42 g, 0 . 415 mol) 、および 4 - DMAP (5 . 3 g, 0 . 043 mol) の乾燥 THF (1 . 2 L) 溶液を 4 時間にわたって攪拌溶液に滴状に添加する。生じる混合物をゆっくりと室温にして、一晩攪拌する。固体を濾過し、THF で逆洗して、濾液を固体まで濃縮する。1 N HCl (1 L) と酢酸エチル (2 × 1 L) との間で固体を分割する (partition) 。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムを通して乾燥し、濾過して、固体まで濃縮する。固体をメチル t - プチルエーテル (1 L) に懸濁し、室温にて 2 時間攪拌し、濾過して、エチルエーテル (500 mL) で逆洗する。生じる白色粉末 (20 mm Hg, 40) を乾燥させ、白色固体として 4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライドを得る：¹H NMR (DMSO - d₆) 9 . 07 (t, J = 5 . 9 Hz, 1 H), 7 . 82 (d, J = 8 . 3 Hz, 2 H), 7 . 65 (d, J = 7 . 8 Hz, 2 H), 7 . 35 (m, 2 H), 7 . 14 (t, J = 8 . 8 Hz, 2 H), 4 . 44 (d, J = 5 . 9 Hz, 2 H); MS (ESI) m / z 326 (m - H); HPLC, 93 . 6 %。

【0116】

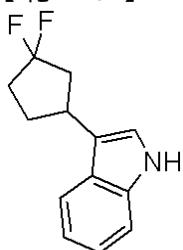
調製 14

3 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンチル) - 1H - インドール

30

40

【化79】



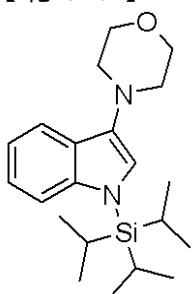
以前に報告された文献手順 (Tet., Vol 46, No 13-14, pg 4925, 1990) に従って、3-(1H-インドール-3-イル)-シクロペンタノンを3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-1H-インドールに変換する (246 mg, 22% 収率) : 質量スペクトル (m/e) : 220.11 (MH)。

【0117】

調製15

3-モルホリン4-イル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール

【化80】



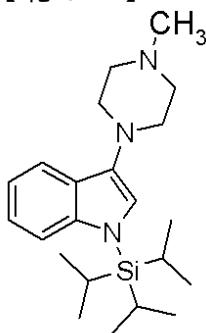
3-ブロモ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール (0.33 g, 0.94 mmol)、モルホリン (0.10 mL, 1.15 mmol)、2-ジシクロヘキシリスフイノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル (0.012 g, 0.03 mmol)、およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (0.012 g, 0.01 mmol) を圧力チューブ内で合わせる。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF (2.00 mL, 2.00 mmol) の1N 溶液を添加して、窒素ガスでチューブを洗浄し、チューブを閉じる。65にて18時間攪拌し、室温に冷却して、水で希釈し、EtOAcで抽出する。EtOAc層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮する。0~50%のEtOAcのヘキサン溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製し、標記化合物 (0.20 g 60%)を得る: MS (ES) 359.1 (M+1)+。

【0118】

調製16

3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール

【化81】



3-ブロモ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール (0.70 g, 1.90 mmol) と

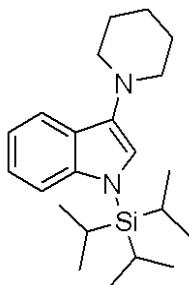
9 mmol)、1-メチル-ピペラジン(0.30g、3.00mmol)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2'--(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(0.02g、0.05mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(0.05g、0.05mmol)、およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1N溶液のTHF(2.40mL)溶液を使用して、3-モルホリン4-イル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドールと同様の方法を行う。0~12%のMeOHのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物(0.23g、32%)を得る。MS(ES) 372.1(M+1)⁺。

【0119】

調製17

3-ピペリジン-1-イル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール

【化82】



10

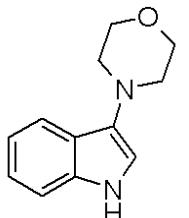
3-ブロモ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール(0.70g、1.9mmol)、ピペリジン(0.26g、3.04mmol)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(0.02g、0.05mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(0.05g、0.05mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1N溶液のTHF(2.40mL)溶液を使用して、3-モルホリン4-イル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドールと同様の方法を行って、標記化合物を調製する。0~40%のEtOAcのヘキサン溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物を得る(0.20g、29%)：MS(ES) 357.1(M+1)⁺。

【0120】

調製18

3-モルホリン4-イル-1H-インドール

【化83】



20

3-モルホリン4-イル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール(0.20g、0.56mmol)のTHF(2.0mL)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(0.70mL、0.70mmol)の1N溶液を添加する。室温で2時間攪拌し、水で希薄して、EtOAcで抽出する。飽和NaHCO₃(水)でEtOAcを洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、および減圧下で濃縮する。20~80%のEtOAcのヘキサン溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製し、標記化合物を得る(0.10g 89%)。MS(ES) 203.1(M+1)⁺。

【0121】

調製19

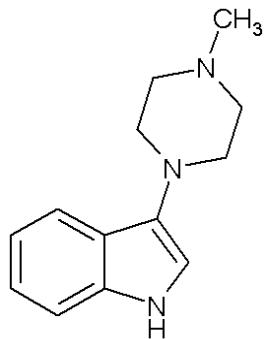
3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-インドール

30

40

50

【化84】



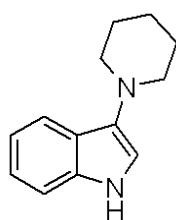
10

3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-インドール(0.35g、0.94mmol)およびフッ化テトラブチルアンモニウムの1N溶液(1.40mL)を使用して、3-モルホリン4-イル-1H-インドールと同様の方法を行い、標記化合物を調製する。ジクロロメタンにおける2~12%のメタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物を得る(0.12g 60%)。MS(ES) 216.1(M+1)+。

【0122】

調製203-ピペリジン-1-イル-1H-インドール

【化85】



20

3-ピペリジン-1-イル-1H-インドール(0.30g、0.84mmol)およびフッ化テトラブチルアンモニウム(1.30mL)の1N溶液を使用して3-モルホリン4-イル-1H-インドールと同様の方法を行う。20~50% EtOAcのヘキサン溶液を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物を得る(0.12g 71%)。

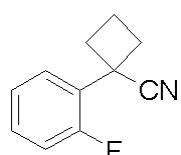
30

MS(ES) 201.1(M+1)+。

【0123】

調製211-(2-フルオロフェニル)-シクロブantanカルボニトリル

【化86】



40

NaH(922mg、23.0mmol)を(2-フルオロフェニル)-アセトニトリル(1.27mL、9.95mmol)のDMSO(40.0mL)溶液にゆっくりと添加する。30分間RTにて混合物を攪拌し、次いでカニューレを経て1,3-ジクロロプロパン(0.95mL、10.0mmol)のDMSO(20mL)溶液を添加する。添加完了後、75にて5時間攪拌する。氷(60g)上に混合物を注ぎ、Et₂O(3×50mL)で抽出する。有機溶液を合わせて、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥濾過して、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(100%ヘキサン~35%EtOAc/ヘキサンの直線濃度勾配を使用する)によって材料を精製し、黄色の油として標記化

50

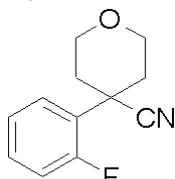
合物を得る(1.4g、80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.32 (m, 1H), 7.25 (dt, 1H, J = 1.9, 8.0), 7.16 (dt, 1H, J = 0.9, 7.5), 7.09 (dd, 1H, J = 1.2, 8.1, 10.7), 2.86 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

【0124】

調製22

4-(2-フルオロフェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニトリル

【化87】



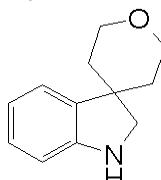
NaH (920mg、23.0mmol)を(2-フルオロフェニル)-アセトニトリル(1.27mL、9.95mmol)のDMSO (40.0mL)溶液にゆっくりと添加する。30分間RTにて混合物を攪拌し、次いでカニューレを経て1,3-ジクロロプロパン(1.0mL、8.53mmol)のDMSO (20mL)溶液を添加する。添加完了後、75にて5時間攪拌する。氷(60g)上に混合物を注ぎ、Et₂O (3×50mL)で抽出する。有機溶液を合わせて、ブライン(50mL)で洗浄し、次いで乾燥濾過して、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(100%ヘキサン～35%EtOAc/ヘキサンの直線濃度勾配を使用する)によって材料を精製し、黄色の油として標記化合物を得る(1.4g、80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.43 (dt, 1H, J = 1.7, 7.9), 7.36 (m, 1H), 7.19 (dt, 1H, J = 1.4, 7.7), 7.13 (ddd, 1H, J = 1.4, 6.6, 14.5), 4.08 (m, 2H), 3.94 (dt, 2H, J = 1.7, 7.9), 2.26 (dt, 2H, J = 4.4, 13.7), 2.19 (m, 2H)。

【0125】

調製23

スピロ[インドリン-3,4'-テトラヒドロ-ピラン]

【化88】



LiAlH₄ (398mg、10.5mmol)を4-(2-フルオロフェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニトリル(1.39g、6.77mmol)のジメトキシエタン(25mL)溶液に添加する。溶液を還流にて一晩攪拌し、飽和ロシェル塩水溶液(30mL)を添加し、RTにてさらに1時間攪拌する。CH₂Cl₂ (3×30mL)で混合物を抽出する。有機抽出物を合わせて、さらに飽和シェル塩溶液(30mL)水溶液およびブライン(30mL)で洗浄する。有機溶液を乾燥し、濾過し、および濃縮して、100%ヘキサンおよび50%EtOAc/ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって粗製材料を精製し、白色固体として標記化合物を得る(581mg、45%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.09 (d, 1H, J = 7.3), 7.06 (t, 1H, J =

10

20

30

40

50

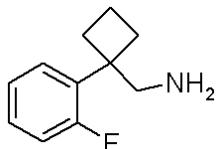
7 . 6) , 6 . 7 7 (m , 1 H) , 6 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 9 7 (m , 2 H) , 3 . 9 4 (d t , 2 H , J = 1 . 7 , 7 . 9) , 3 . 5 6 (d t , 2 H , J = 2 . 1 , 1 1 . 8) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 1 . 9 9 (m , 2 H) , 1 . 6 7 (m , 2 H) 。

【0126】

調製24

C - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - シクロプロチル] - メチルアミン

【化89】



10

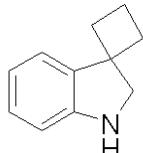
L i A l H₄ (4 6 1 m g 、 1 2 . 1 m m o l) を 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - シクロプロタンカルボニトリル (1 . 3 8 g 、 7 . 8 8 m m o l) のジメトキシエタン (3 0 m L) 溶液に添加する。溶液を還流にて一晩攪拌し、水溶液を添加する。飽和ロシェル塩溶液 (3 0 m L) および R T にてさらに 1 時間攪拌する。 C H₂ C l₂ (3 × 3 0 m L) で混合物を抽出する。有機抽出物を合わせて、さらに飽和シェル塩溶液 (3 0 m L) 水溶液およびブライン (3 0 m L) で洗浄する。有機溶液を乾燥し、濾過し、および濃縮して、20%の M e O H / C H₂ C l₂ を用いてフラッショナルクロマトグラフィーによって粗製材料を精製し、白色固体として標記化合物を得る (1 g 、 7 1 %) 。 M S (E S) 1 8 0 . 1 (M + 1) + 。

【0127】

調製25

スピロ [シクロプロタン - 1 , 3 ' - インドリン]

【化90】



30

L i A l H₄ (2 6 6 m g 、 7 . 0 1 m m o l) を 4 - (2 - フルオロ - フェニル) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリル (4 8 8 m g 、 2 . 7 2 m m o l) のジメトキシエタン (3 0 m L) 溶液に添加する。溶液を還流にて 4 d 間攪拌し、水溶液を添加する。飽和ロシェルは塩溶液 (3 0 m L) および R T にてさらに 1 時間攪拌する。 C H₂ C l₂ (3 × 3 0 m L) で混合物を抽出する。有機抽出物を合わせて、ブライン (3 0 m L) で洗浄する。有機溶液を乾燥し、濾過し、濃縮して、100% ヘキサン ~ 30% E t O A c / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッショナルクロマトグラフィーによって粗製材料を精製し、白色固体として標記化合物を得る (4 4 m g 、 1 0 %) 。 ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 7 . 3 1 (m , 1 H) , 7 . 0 3 (d t , 1 H , J = 0 . 9 , 7 . 5) , 6 . 6 4 (d , 1 H , J = 7 . 9) , 2 . 3 6 (m , 2 H) , 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 0 2 (m , 2 H) 。

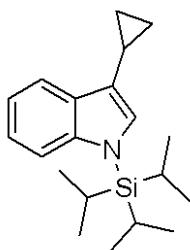
【0128】

調製26

3 - シクロプロピル - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール

40

【化91】



3 - ブロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール (1 . 0 2 g、2 . 8 10
9 m m o l) 、シクロプロピルホウ素酸 (2 5 9 m g、3 . 0 1 m m o l) 、および K₃
P O₄ (1 . 8 g、8 . 5 m m o l) のトルエン (2 0 m L) と水 (0 . 8 m L) との混
合物に溶解する。トリシクロヘキシル - ホスファン (8 6 m g、0 . 3 1 m m o l) およ
びパラジウム (I I) アセテート (5 0 m g、0 . 2 2 m m o l) を添加し、混合物を 7
0 °C にて 3 時間攪拌する。セライトを通して混合物を濾過し、固体を E t O A c (3 0 m
L) で洗浄する。濾液を収集して濃縮し、残渣を 1 0 0 % ヘキサン ~ 1 0 % E t O A
c / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッッシュクロマトグラフィーによって精製し、
透明な油として標記化合物を得る 7 6 5 m g (8 4 %) : M S (E S) 3 1 4 . 1 (M +
1) + 。

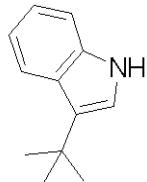
【0129】

20

調製 27

3 - t e r t - ブチル - 1 H - インドール

【化92】



トリフルオロ酢酸 (T F A ; 1 . 0 m L、1 . 5 g、1 3 m m o l、1 . 6 e q u i v 30) をインドール (1 . 0 0 g、8 . 5 4 m m o l、1 e q u i v) および t e r t - ブチ
ルアルコール (1 . 0 m L、0 . 7 8 g、1 0 m m o l、1 . 2 e q u i v) の 1 , 2 -
ジクロロエタン無水物 (4 0 m L) 溶液に添加する。還流にて加熱すると共に、無色の溶
液がゆっくりと茶色に変化する。1 時間還流後、より多くの T F A (2 m L) および t e
r t - ブチルアルコール (2 m L) を添加する。1 6 時間還流後、反応溶液 (8 0 °C) を
回転蒸発させて濃褐色の固体を得る。この材料をシリカゲル (2 3 5 m m × 3 5 m m 直径)
のカラムへ移し、所望の 3 - t e r t - ブチル - 1 H - インドールを溶出し (0 ~ 1 0 % E t O A c / h e x) 、それ自体のトリフルオロ酢酸の誘導体と共に共溶出して (3 : 1) 、2 8 4 m g の褐色油を得る。この材料を (1 0 % の E t O A c / h e x) で溶出
し、再びシリカゲル (1 2 5 m m × 2 5 m m 直径) のカラムを通して、明るいオレンジ結
晶質固体として 1 2 4 m g (8 . 4 %) の純粋 3 - t e r t - ブチル - 1 H - インドール
を得る。M S (m / z) : 1 7 3 。

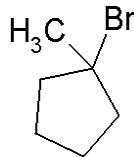
【0130】

40

調製 28

1 - ブロモ - 1 - メチル - シクロペンタン

【化93】



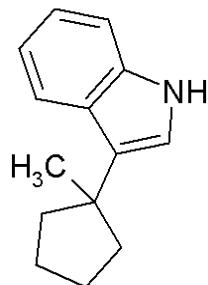
1 - メチルシクロペンタノール (1.12 g、11.2 mmol、1 equiv) を H Br 水溶液 (4.8% ; 5.0 mL、7.4 g [0.48] = 3.6 g H Br、4 4 mmol、4.0 equiv) と共に 30 分間勢いよく攪拌する。有機層を分離し、ヘキサン (5 mL) で水層を抽出する。有機層を合わせて、乾燥させ (MgSO_4 無水物) 、回転蒸発させ (35° ; いくらかの生成物は蒸留する) 、明るい緑液体として 657 mg (36.0%) の 1 - ブロモ - 1 - メチル - シクロペンタンを得る。
10

【0131】

調製 29

3 - (1 - メチル - シクロペンチル) - 1 H - インドール

【化94】



$\text{N}, \text{N} - \text{ジイソプロピルエチルアミン}$ (890 μL 、660 mg、5.1 mmol、2.2 equiv) をインドール (410 mg、3.5 mmol、2.0 equiv)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (860 mg、2.3 mmol、1.0 equiv)、およびジンクトリフレート (1000 mg、2.8 mmol、1.2 equiv) のトルエン無水物 (10 mL) 溶液に添加する。15 分間攪拌後に 1 - ブロモ - 1 - メチル - シクロペンタン (380 mg、2.3 mmol、1 equiv) を添加する。15 時間後、飽和水溶液 NH_4Cl (10 mL) で反応混合物をクエンチする。有機層を分離し、 Et_2O (10 mL) で水層を抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4 無水物) 、回転蒸発させて (40°) 、明るい黄色油として 440 mg の材料を得る。この材料をシリカゲル (125 mm × 25 mm 直径) のカラムへ移し、溶出する (5~20% CH_2Cl_2 / hex). 多くの所望の生成物は、出発材料インドールと共に共溶出される。この材料をシリカゲル (80 mm × 20 mm 直径) のカラムに移して、溶出し (0~15% CH_2Cl_2 / hex) 、無色油として 99 mg (21%) の純粋 3 - (1 - メチル - シクロペンチル) - 1 H - インドールを得る。MS (m/z) : 199.
30

【0132】

調製 30

1 - [(トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - エタノン

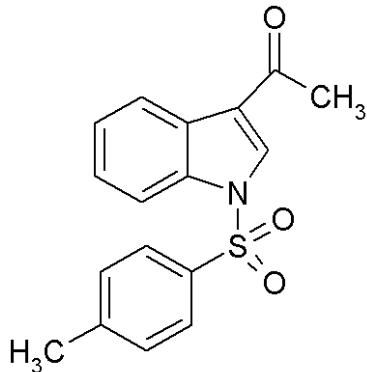
10

20

30

40

【化95】



10

1.0M t-BuOK (3.0mL, 0.03mol) を 3-アセチルインドール (0.478g, 0.030mol) の乾燥DMF (20mL) の攪拌溶液に、N₂下で外界温度において添加して、30分間攪拌する。トルエンスルホニルクロライドをこの溶液に添加して、生じている混合物を一晩攪拌する。反応をEtOAc-H₂Oに注ぎ、有機層を分離して、H₂Oで数回抽出して、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、および回転蒸発装置で蒸発させる。30分間にわたって勾配ヘキサン-EtOAc (0~100%) で溶出するISCOでクロマトグラフして、固体として0.73g (78%) の標記化合物を得る: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (d, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)。

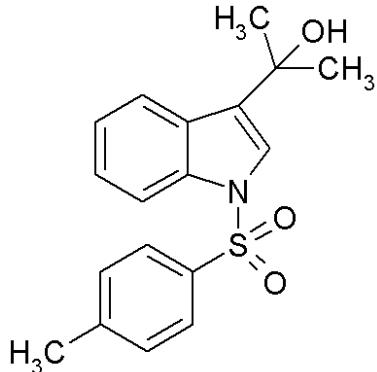
20

【0133】

調製31

2-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]-プロパン-2オール

【化96】



30

メチル臭化マグネシウム 3.0M (0.40mL) を 1-[(トルエンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-エタノン (0.31g, 0.010mol) の乾燥THF の攪拌溶液に N₂ 下で -30 において添加する。固体が直ちに沈殿する。反応混合物を 0~10 に温めて、1 時間攪拌する。冰浴中で混合物を冷却し、NH₄Cl の飽和溶液でクエンチする。Et₂O で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄して、乾燥し (MgSO₄) 濾過する。濃縮して油 (0.36g) を得る。勾配ヘキサン-EtOAc (30 分にわたって 0~100) を使用してクロマトグラフし、オフホワイトの固体として 0.20g (62%) の所望のものを得る: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.0 (d, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.4~7.2 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 1.7 (s, 6H)。

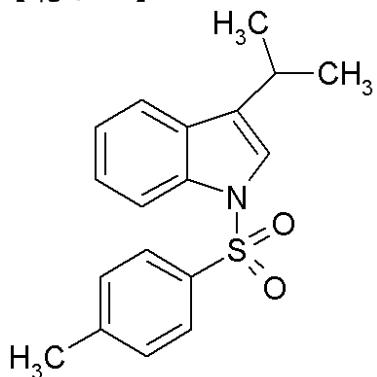
40

【0134】

調製32

3-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール

【化97】



10

TFA (1.35 mL, 0.0174 mol) を 2-[1-(トルエン-4-スルホニルインドール-3-イル)-プロパン-2オール (0.358 g, 0.001 mol) の $\text{H}_2\text{C}_1\text{I}_2$ (20 mL) の攪拌溶液に 0 において添加する。生じる混合物を 0 ~ 5 で 1 時間攪拌し、外界温度に温めて 11 / 2 時間攪拌する。溶液を飽和した NaHCO_3 - $\text{H}_2\text{C}_1\text{I}_2$ の混合物に注ぐ。有機層を分離し、濾過して、回転蒸発装置で蒸発させて 0.103 g の所望の化合物を得る： ^1H NMR (CDCl_3) 8.0 (d, 2 H), 7.8 (d, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.3 - 7.2 (m, 5 H), 3.1 (m, 1 H), 2.38 (3 H), 1.28 (d, 6 H)。

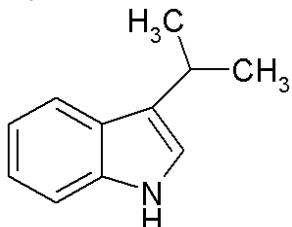
20

【0135】

調製 33

3-イソプロピルインドール

【化98】



30

5 モル濃度の NaOH (3.0 mL, 0.015 mol) を 3-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール (0.100 g, 0.032 mmol) の EtOH (6.0 mL) 懸濁液に外界温度で添加して、生じている混合物を加熱して、90 にて一晩攪拌する。混合物を H_2O (5.0 mL) で希釈して、回転蒸発で濃縮する。生じる懸濁液を Et_2O で抽出する。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過する。蒸発させて、黄色の油として標記化合物 0.0387 (77%) を得る： ^1H NMR (CDCl_3) 7.88 - 7.82 (bs, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.2 (t, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 1.43 (d, 6 H)。

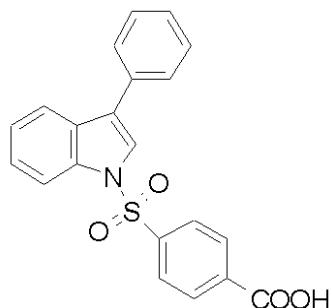
40

【0136】

調製 34

4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸

【化99】



10

還流冷却器、温度計、および窒素導入口を備えた2Lの3首フラスコに4-(3-ヨード-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル(0.1mol、44.1g)、フェニルホウ素酸(0.12mol、22.35g)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(0.0025mol、2.04g)、2M炭酸ナトリウム(140mL)、および0.5L THFを添加する。混合物を加熱して、窒素下で2時間還流する。減圧下でTHFを除去し、残渣にMTBE(500mL)および脱イオン水(200mL)を添加する。セライトパッドを通して溶液を濾過し、MTBE(500mL)で洗浄する。有機層を分離し、減圧下で濃縮して茶色の固体を得る。固体をTHF(250mL)に溶解する。この溶液に5N NaOH(35mL)を30分の間にわたって滴状に添加する。外界温度にて反応を3時間攪拌し、脱イオン水(250mL)およびMTBE(250mL)でクエンチする。水層を分離し、有機層を脱イオン水(250mL)で抽出し戻す。水層を合わせて、MTBE(500mL)で洗浄する。外界温度にて水層を攪拌し、濃縮HClでpHを1に調整する。外界温度にてスラリーを2時間攪拌し、濾過して、脱イオン水(500mL)で洗浄する。オフホワイトの、灰色の固体を真空オープン中で65にて16時間乾燥させ、25.44gを得る。¹H NMR(DMSO) δ 8.2(d, 2H), 8.1(m, 3H), 7.9(d, 1H), 7.7(d, 2H), 7.4(m, 5H). MS (ES-) = 376.2 (M-1). Anal. Calcd. For C₂₁H₁₅NO₄S: C 66.8308; H 4.0060; N 3.7112; found C 66.54; H 4.07; N 3.20.

20

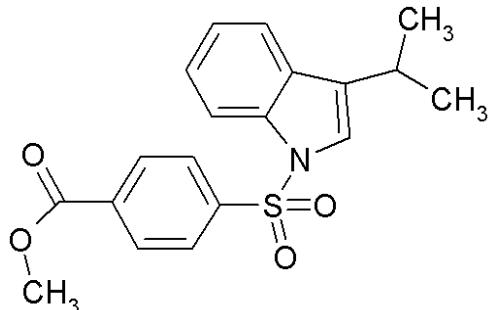
30

【0137】

調製35

4-(3-イソプロピル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

【化100】



40

カリウムtertブトキシド1.0M(1.6mL、0.016mol)を外界温度にてN₂下で3-イソプロピルインドール(0.217g、0.0136mol)の乾燥DMF(20mL)の攪拌溶液に滴状に添加する。反応混合物を30分間攪拌し、部分的に4-クロロスルホニル安息香酸メチルエステル(0.328g、0.014mol)を添加する。薄茶色の反応混合物が直ちに脱色する。生じる黄色い溶液を一晩攪拌する。EtOAc-H₂O混合物(100~300mL)に注ぐ。EtOAcを分離し、続いてH₂O(3×250mL)で抽出し、ブラインで洗浄して、乾燥(MgSO₄)して、濾過し、

50

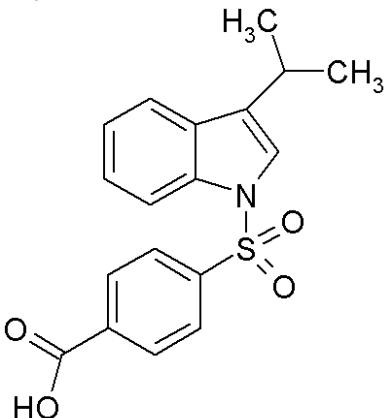
蒸発させて 0.38 g を得る。勾配ヘキサン - Et₂OAc (0 ~ 50%、30 ~ 30分) を使用する ICSO でのクロマトグラフにより、ろう様の固体として 0.249 g (51%) の標記化合物を得る。質量スペクトル (m/e) (M + H) 358.1113. found (M + H) 358.1129.

【0138】

調製 36

4-(3-イソプロピル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸

【化101】



10

5 モルの NaOH (1.5 mL、0.0075 mol) に、4-(3-イソプロピル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル (0.230 g、0.00061 mol) の THF (10.0 mL) の攪拌溶液を外界温度において N₂ 下で添加する。生じる混合物を一晩攪拌する。5% の NaHCO₃ (7.5 mL) で希釈して、Et₂O で抽出する。水層を分離し、37% の HCl で酸性化する。生じる沈殿物を Et₂OAc に抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、濾過し、蒸発させて、白色固体として 0.187 g の標記化合物を得る：質量スペクトル (m/e) (M - H) 342.0800; Found (M - H) 342.0802.

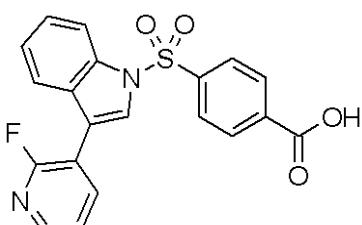
20

【0139】

調製 37

4-[3-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸

【化102】



30

4-(3-ヨード-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエ斯特ル (1.33 g、3.01 mmol、1 equiv)、2-フルオロピリジン-3-ホウ素酸 (Frontier Scientific (登録商標)；0.47 g、3.3 mmol、1.1 equiv)、炭酸ナトリウム (2 M の H₂O 溶液；3.0 mL、6.0 mmol、2.0 equiv)、およびジクロロメタンとの [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) 錯体 (62 mg、0.080 mmol、0.025 equiv) の THF (15 mL) 溶液を、N₂ 下で 2 時間還流する (反応混合物は、加熱したときに非常に暗くなる)。反応混合物を回転蒸発させる。生じる残渣を Et₂O (15 mL) に溶解し、H₂O (5 mL) で洗浄する。水層を Et₂O (5 mL) で抽出し戻す。合わせた有機層を (Na₂SO₄ 無水物) 乾燥させ、回転蒸発させて (40 g)

40

50

、茶色の泡として粗製 4 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸を得る。この材料を T H F (1 0 m L) に溶解し、5 M の水溶液 N a O H (2 m L) を添加する。18 時間後、H₂O (2 5 m L) および E t₂O (2 5 m L) を添加する。水層を分離し、H₂O (2 5 m L) で有機層を抽出する。水層を合わせて、E t₂O (2 5 m L) で洗浄する。この水層を 1 M H C l 水溶液 (8 m L) で pH 5 に酸性化し、多くの沈澱を生じさせる。この混合物を C H C l₃ (1 × 5 0 m L 、 2 × 2 5 m L) で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (N a₂S O₄ 無水物) 、回転蒸発させて (4 0) 、褐色粉末として 6 7 3 m g (5 6 . 3 %) の 4 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸を得る。M S (m / e) : 3 9 6 . 9 4 (M + 1) ; 3 9 4 . 9 9 (M - 1) 。

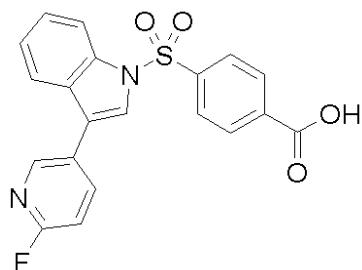
10

【 0 1 4 0 】

調製 3 8

4 - [3 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸

【 化 1 0 3 】



20

4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル (1 . 3 3 g 、 3 . 0 1 m m o l 、 1 e q u i v) 、 2 - フルオロピリジン - 5 - ホウ素酸 (F r o n t i e r S c i e n t i f i c (登録商標) ; 0 . 4 7 g 、 3 . 3 m m o l 、 1 . 1 e q u i v) を使用して 4 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸について記載したものと同様の方法によって標記化合物を調製し、9 6 5 m g (8 0 . 8 %) の褐色粉末を得る。M S (m / e) : 3 9 6 . 9 4 (M + 1) ; 3 9 4 . 9 8 (M - 1) 。

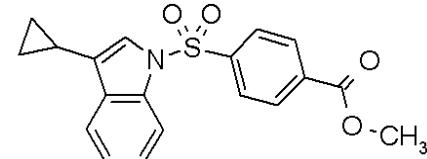
30

【 0 1 4 1 】

調製 3 9

4 - (3 - シクロプロピル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル

【 化 1 0 4 】



フッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (3 . 0 m L 、 3 . 0 m m o l ; 1 . 0 M T H F 溶液) を 3 - シクロプロピル - 1 - トライソプロピルシラニル - 1 H - インドール (0 . 7 6 g 、 2 . 4 m m o l) の T H F (1 5 . 0 m L) 溶液に添加する。R T にて 1 5 分間攪拌し、粘稠性の油に濃縮し、E t₂O (5 0 m L) に再融解する。水 (3 0 m L) および飽和 N a H C O₃ (3 0 m L) で有機溶液を洗浄する。有機溶液を乾燥させ、濾過して、濃縮し、1 0 0 % ヘキサン ~ 3 0 % E t O A c / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製し、不純物としてトライソプロピルフルオライドを含む淡黄色油として標記化合物を得る。材料をさらに精製することなく次の反応に直接使用する。

40

【 0 1 4 2 】

上記 3 - シクロプロピル - 1 H - インドールの D M F (1 0 . 0 m L) 溶液にカリウム

50

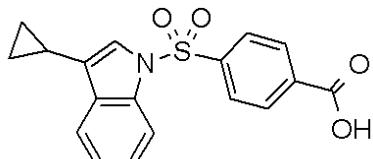
tert - ブトキシド (280 mg、 2.49 mmol) を添加する。4 - クロロスルホニル - 安息香酸メチルエステル (590 mg、 2.51 mmol) で溶液を処置し、2 時間 RT にて搅拌する。溶液を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) および飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄する。有機溶液を乾燥させ、濾過して、濃縮し、100 %ヘキサン ~ 20 % EtOAc / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製し、淡黄色油として標記化合物を得る (505 mg、 5.9%、 2 工程)。MS (ESI) 355.9 (M + 1) +。

【0143】

調製 404 - (3 - シクロプロピル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸

10

【化105】



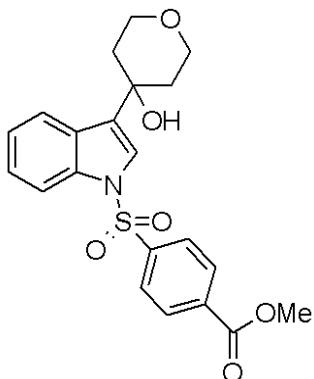
リチウムヒドロキシド (水酸化物) - 水和物 (181 mg、 4.31 mmol) を 4 - (3 - シクロプロピル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル (505 mg、 1.42 mmol) の 3 : 1 ジオキサン : 水 (6.0 mL) の溶液に添加する。混合物を RT にて 4 時間搅拌し、水 (80 mL) で希釈して、混合物が pH 2 に到達するまで 1 N HCl を添加する。濾過によって白色固体を収集し、真空下で一晩乾燥して標記化合物を得る (450 mg、 93%)。MS (ESI) 341.9 (M + 1) +、 340.1 (M - 1) -。

【0144】

調製 414 - [3 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸メチルエステル

20

【化106】



[注 : 反応前に 120 の乾燥器中で全てのガラス製品を乾燥し、集めて温める] オーバーヘッド搅拌機、温度プローブ、N₂系統、およびセプタを共に備えた 5 L 3 首丸底フラスコに、4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル (159.0 g、 0.360 mol) で満たす。カニューレを経て THF (1 L) を導入し、溶液を搅拌して、N₂下で -75 に冷却する。上記のとおり滴下漏斗を乾燥させ、フラスコに集め、2 M シクロペンチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル (200 mL、 0.400 mol) 溶液を、カニューレを経て滴下漏斗に添加する。0.5 時間にわたって溶液を滴下し、生じる混合物を 0.5 時間搅拌する。混合物を 0 に温め、さらに 0.5 時間搅拌し、-10 まで冷却し戻して、テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オン (43.0 g、 0.429 mol) の THF 溶液で処置し、カニューレを経て新たな事前に乾燥した滴下漏斗に添加する (100 mL)。0.5 時間にわたって、-10 以下

40

30

50

の内部温度を維持するようにケトンを添加する。室温に溶液を温め、その過程で1.5時間攪拌する。N₂下で飽和塩化アンモニウム(1L)水溶液を添加することによって混合物をクエンチし、層を分離して、硫酸ナトリウムを通して有機層を乾燥させる。濃縮して暗い油を形成させ、MTBE(1L)に溶解する。0.5Lのヘキサンの添加により固体を形成させ、固体を室温で一晩静置させる。固体を濾過し、2:1MTBE/ヘキサン(150mL)で逆洗して黄褐色の固体を得る。固体を酢酸エチル(1L)に再びスラリーにして、室温にて2時間攪拌し、濾過して、乾燥し(20mmHg、50)、高度に標記化合物(49.2g、33%)を見いだす;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.15(m, 4H), 7.94(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.36(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27(t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.27(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.81(m, 2H), 3.69(m, 2H), 2.06(m, 2H), 1.78(m, 2H); MS(ESI) m/z 398(m+H, mH₂O)。
[注:濾液を酢酸エチル再スラリーから濃縮し、生じる固体を塩化メチレン/ヘキサン/エチルエーテルから濾過して、優れた品質のアルコール32gの二次生成物を形成させる。こうして、全収率は81.2g(54%)である。最初の濾液をMTBE/ヘキサン結晶化から油に濃縮して、塩化メチレン/ヘキサン/エチルエーテルを添加して主に対応する3-プロチオインドール類似体(28g)からなる固体を形成させる。

【0145】

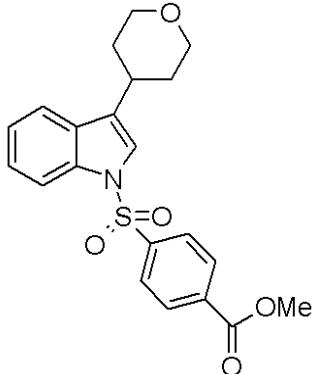
20

調製42

4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸メチルエステル

【化107】

30



4-[3-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸メチルエステル(20.0g、48.19mmol)のメチレンクロライド無水物(500mL)溶液に、室温において、トリエチルサリン(20.0mL、125.19mmol)およびトリフルオロ酢酸(61.5mL、798.2mmol)を添加する。生じる溶液を1時間攪拌し、濃縮して、油を得て、酢酸エチル(500mL)と飽和重炭酸ナトリウム(500mL)との間で分ける。有機層を硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、シリカゲルパッドを通して濾過し、酢酸エチル(400mL)で逆洗する。濾液を少ない体積に濃縮して、ヘキサンを添加し、固体を分離する。固体を濾過し、わきに保持する、14g。濾液を少ない体積に濃縮して、MTBEを添加して結晶の二次生成物を形成させ、濾過し、TLC(3:2ヘキサン/酢酸エチル)によって元のロットと同一であることを見いだした、2.8g。2つのロットを合わせて乾燥させ(20mg Hg、40)、その後の加水分解(16.8g、87%)ための1ロットの高度に純粋な標記化合物を形成させる;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.10(m, 4H), 7.93(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.37

40

50

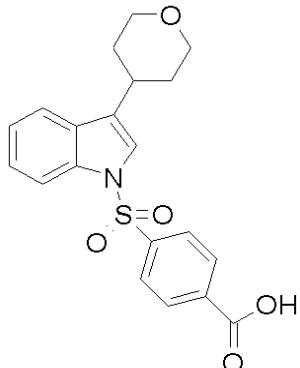
(*t*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (*t*, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.03 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 400 (m+H)。

【0146】

調製43

4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸

【化108】



10

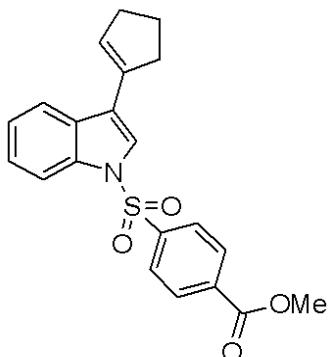
4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸メチルエステル(16.7 g, 41.83 mmol)のメタノール(200 mL)溶液に攪拌THF(600 mL)を添加する。溶液を5N NaOH(23.5 mL, 2.8 eq.)で処置して、室温で2時間攪拌する。乾燥間近まで溶液を濃縮し、1N HCl(125 mL)で処置し、固体を分離する。水で500 mLの総容積に希釈して、濾過し、水で逆洗して、乾燥(20 mm Hg, 60)させ、生じる固体を得て、純粋な標記化合物が見いだされる(15.8 g, 98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.3.57 (s, 1H), 8.08 (m, 4H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.03 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 384 (m-H)。

【0147】

調製44

4-(3-シクロペント-1-エニル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

【化109】



40

オーバーヘッド攪拌機、N₂系統、および温度プローブを備えた3首丸底フラスコに、

50

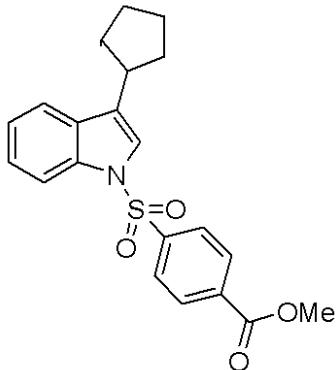
4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル (69.0 g、0.156 mol) および DMF 無水物 (700 mL) を添加する。攪拌溶液に室温にてシクロペンテン (138.0 mL、1.57 mol)、酢酸パラジウム II (1.8 g、8.0 mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム (43.5 g、0.156 mol)、および酢酸カリウム (46.0 g、0.469 mol) を添加する。生じる暗い混合物を 60 ~ 65 °C にて 16 時間温める。反応混合物を冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチル (1 L) で逆洗する。溶液を 2 × 1 L のブラインで分割し、乾燥硫酸ナトリウムを通して有機層を乾燥し、フラッシュシリカゲル (段階的に 10% の酢酸エチルのヘキサン溶液から 20% の酢酸エチルのヘキサン溶液に増大する) を通してクロマトグラフして、純粋な標記化合物を形成させる (48.3 g、81%)；MS (ESI) m/z 310 82 (m + H)；¹H NMR (DMSO-d₆) により、実際に材料がオレフィンの 3 置換されたシクロペンテンインドール (約 1 : 1, 5.8, 5.9、および 6.0 ppm でオレフィンの H をそれぞれ 1 H に対して組み込む) の混合物であり、したがってその後の水素付加のために適していることが明らかになる。

【0148】

調製 45

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル

【化 110】



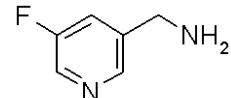
4 - (3 - シクロペント - 1 - エニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル (2.2 g、5.77 mmol) のエタノール (25 mL) および酢酸エチル (25 mL) 溶液を溶解し、炭素 (300 mg) 上の 10% パラジウムで 33 psi にて 16 時間水素付加する。セライトを通して触媒を濾過し、1 : 1 エタノール / 酢酸エチル (50 mL) で逆洗する。濃縮して暗い固体を得て、1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン (50 mL) に溶解し、シリカゲルプラグを通過させる。1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン (100 mL) でプラグを逆洗し、濾液を油まで濃縮し、これを静置して凝固させて、純粋な標記化合物であることを見いだす (2.0 g、90%)；¹H NMR DMSO-d₆) 8.10 (m, 4 H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.16 (m, 1 H), 2.08 (m, 2 H), 1.62 (m, 6 H)；MS (ESI) m/z 384 (m + H)。

【0149】

調製 46

C - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - メチルアミン

【化 111】



10

20

30

40

50

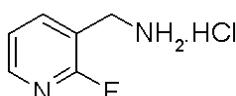
Parr ピン (Parr Bottl e) に 2, 6-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロピリジン (5 g、26.18 mmol)、エタノール (50 mL)、濃塩酸 (4.3 mL)、および 10% の Pd-C (0.5 g) を添加する。Parr 振盪装置 (Parr Shaker Apparatus) 上に 36 psi 水素下で外界温度にて 6 時間置く。酢酸カリウム (10.28 g、104.72 mmol) を添加し、外界温度にて 48 psi 水素下で一晩続ける。セライトを通して反応を濾過し、濾液を減圧下で残渣に濃縮する。残渣を THF (100 mL) に添加する。固体を濾過し、減圧下で濾液を濃縮して、透明な油 (6 g) として (5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メチルアミンを得る。¹H NMR (DMSO) : 8.6 (d, 2H), 8.0 (d, 1H), 4.2 (s, 2H). MS (ES+) = 127.5.

10

【0150】

調製 47C-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メチルアミンハイドロクロライド

【化112】



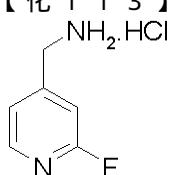
濃縮 HCl (0.46 mL) を RT にて 2-フルオロ-ニコチノニトリル (0.34 g、2.8 mmol) および 5% Pd/C (0.5 g) のメタノール (10 mL) 溶液の懸濁液に添加する。水素雰囲気下において 1 気圧で懸濁液を 6 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮する。エーテルを残渣に添加して、懸濁液を通して HCl ガスを泡立て、沈殿を濾過し、乾燥させて、標記化合物を得る (0.37 g、82%)。MS (ES) 127.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.65 (br s, 3H), 8.24 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.06 (m, 2H).

20

【0151】

調製 48C-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メチルアミンハイドロクロライド

【化113】



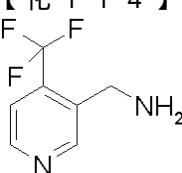
2-フルオロ-イソニコチノニトリル (0.65 g、5.3 mmol)、濃 HCl (1.2 mL)、および 5% の Pd/C (1.2 g) を使用して、C-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メチルアミンハイドロクロライドと同様の方法を行って、標記化合物を得る (0.43 g、50%)。MS (ES) 127.1 (M+1)⁺.

30

【0152】

調製 49C-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メチルアミン

【化114】



ラネーニッケル (0.5 g) を 4-トリフルオロメチル-ニコチノニトリル (1.0 g、5.8 mmol) のアンモニアで飽和したエタノール (20.0 mL) に添加して、500 psi にて水素下でアンモニア (20.0 mL) および 1 時間振盪する。反応を濾過

40

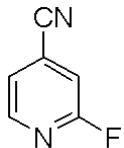
50

し、濾液を濃縮して、得られた固体を乾燥させ、標記化合物を得る(1.0 g、98%)。MS (ES) 177.0 (M+1)⁺。

【0153】

調製502-フルオロ-イソニコチノニトリル

【化115】



10

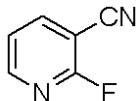
2-クロロ-4-シアノピリジン(6.0 g、43.5 mmol)およびフッ化カリウム(7.56 g、130.3 mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(20 mL)溶液をテトラブチルホスホニウムプロミド(14.8 g、43.7 mmol)で処置し、100 °Cで18時間加熱する。水で希釈して、EtOAcで抽出する。水、ブラインでEtOAcを洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して標記化合物を得る(2.3 g、43%)。MS (ES) 123.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 1H)。

20

【0154】

調製512-フルオロ-ニコチノニトリル

【化116】



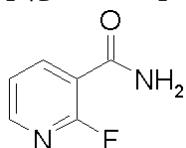
樹脂結合トリフェニルホスフィン(4.0 g、12.0 mmol)を2-フルオロ-ニコチニアミド(0.6 g、4.3 mmol)のジクロロエタン(20.0 mL)および炭素テトラクロライド(20.0 mL)溶液に添加する。18時間還流して、RTに冷却して、濾過し、減圧下で濾液を濃縮する。10~60% EtOAcのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのフラッシュカラムによって精製し、標記化合物を得る(0.34 g、64%)。MS (ES) 123.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.37 (m, 1H)。

30

【0155】

調製522-フルオロ-ニコチニアミド

【化117】



40

塩化チオニル(40 mL)を2-フルオロ-ニコチニアミド(2.0 g、14.3 mmol)に添加して、18時間還流し、RTに冷却して、減圧下で濃縮する。ベンゼン(100 mL)を残渣に添加して、懸濁液中でアンモニアガスを3時間泡立てる。フラスコに栓をつけ、さらに18時間攪拌し、濃縮する。残渣を水で希釈して、EtOAcで抽出する。水、ブラインでEtOAcを洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下を濃縮して、標記化合物を得る(0.6 g、30%)。MS (ES) 141.1 (M+1)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 1H)。

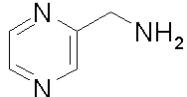
50

= 4 . 5) , 8 . 1 7 (m , 1 H) , 7 . 9 2 (b r s , 1 H) , 7 . 7 9 (b r s , 1 H) , 7 . 4 4 (m , 1 H) 。

【0156】

調製 53C - ピラジン - 2 - イル - メチルアミン

【化118】

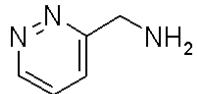


ピラジン - 2 - カルボニトリル (1 g) のエタノール無水物 (1 0 m l) 溶液を Parr 10 ピンに充填する。 1 0 % Pd - C (w / w 、 0 . 4 g) を添加して、 Parr 振盪装置上に 5 0 p s i g 水素下で外界温度にて 1 6 時間置く。セライトのパッドを通して混合物を濾過する。 S C X カラムで材料を精製する。粗製基本材料をさらに精製することなく次の工程に使用する。

【0157】

調製 54C - ピリダジン - 3 - イル - メチルアミン

【化119】

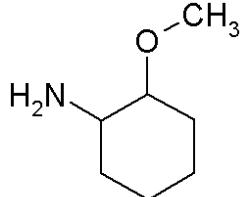


ピリダジン - 3 - カルボニトリルを、 H₂、 N H₃、 M e O H 、 ラネーニッケルを使用して 4 0 および 6 0 p s i にて水素付加する。触媒を除去するために粗製材料を濾過する。 M e O H に溶解し、 S C X カラムで精製して、基本材料を得る。材料粗製をさらに精製することなくアミドカップリングに使用する。

【0158】

調製 552 - メトキシ - シクロヘキシリルアミン

【化120】

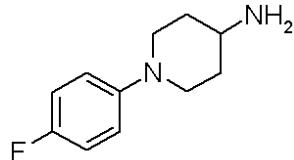


o - アニシジン (5 . 0 g 、 4 1 m m o l) と炭素上のロジウムとの混合物 (5 % R h ; 5 . 0 g) の A c O H (6 5 m L) 溶液を H₂ (6 0 p s i g) 下で 6 0 において 6 時間酢振盪する。反応混合物を濾過して、濾液を回転蒸発させる (7 5) 。この材料を C H C l₃ (1 0 0 m L) (5 0 m L) に溶解し、飽和水溶液 N a H C O₃ で塩基化する。有機層を乾燥させ (N a₂ S O₄) 、回転蒸発させ (4 0) 、黄色の油として 1 . 2 40 0 g の 2 - メトキシ - シクロヘキシリルアミンを得る。

【0159】

調製 561 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

【化121】



10

20

30

40

50

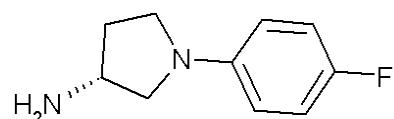
4 - ブロモ - フルオロベンゼン (0.300 g、1.714 mmole)、4 - Boc - アミノ - ピペリジン (0.411 g、2.057 mmoles)、ナトリウムtert - プトキシド (0.230 g、2.4 mmole)，トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.249 g、0.257 mmole)、2 - (ジ - t - プチルホスフィノール - ピフェノール (0.1278 g、0.4285 mmole) のトルエン溶液を、反応が完了するまで攪拌する。溶液を EtOAc で希釈して、濾過する。残渣を濃縮し、EtOAc とヘキサンとの混合物でのカラムクロマトグラフィーを経て精製する。単離された材料を TFA に攪拌し、溶媒を除去する。pH が塩基性になるまで、残渣をヒドロキシ樹脂の存在下においてメタノールで希釈する。溶媒をデカントし、濃縮して 0.115 g の生成物を得る (収率 = 34.5%)。質量スペクトル (m/e) 195.03 (M^+) 10)。

【0160】

調製 57

I - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルアミン

【化122】



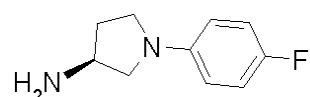
I - 2 - ジtertブチルホスフィノビフェニル (0.108 g、0.362 mmole) を使用して、上記 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミンについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、0.136 g の固体材料を単離する (収率 = 52%) 質量スペクトル m/e : 181.0 (M^+)。 20

【0161】

調製 58

(S) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルアミン

【化123】



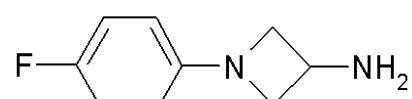
(S) - 2 - ジtertブチルホスフィノビフェニル (0.108 g、0.362 mmole) を使用して、上記 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミンについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、0.090 g の固体材料を単離する (収率 = 34%)。質量スペクトル (m/e) : 180.99 (M^+)。 30

【0162】

調製 59

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - アゼチジン - 3 - イル - アミン

【化124】



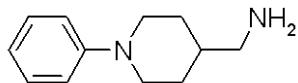
アゼチジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.270 g、0.186 mmole) を使用して、上記 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミンについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、0.115 g の固体材料を単離する (収率 = 47%)。質量スペクトル (m/e) : 168 (M^+) 40)。

【0163】

調製 60

C - (1 - フェニル - ピペリジン - 4 - イル) - メチルアミン

【化125】



J. of Med. Chem. 1999 vol. 42 (no 17) p 3
342 - 3355に記載されているのと同じ方法で調製する。

【0164】

調製61

[1 - (4 - フルオロ - フェニル) - アゼチジン - 3 - イルメチル] - カルバミン酸tert-ブチルエステル

10

【化126】



アゼチジン - 3 - イルメチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル (215mg、1.15mmol) を使用して、[3 - [(4 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - アゼチジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、137mg の明るい黄色の泡を単離する (42.3%)。MS (m/e) : 225.00 (M + 1 - C₄H₈)。

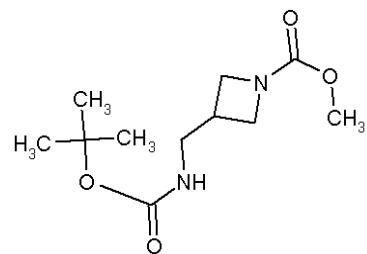
20

【0165】

調製62

3 - (tert - プトキシカルボニルアミノ - メチル) - アゼチジン - 1 - カルボン酸メチルエステル

【化127】



30

アゼチジン - 3 - イルメチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル (Beta Pharma; 559mg、3.00mmol、1equiv) を使用して、3 - [(4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイルアミノ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸メチルエステルについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、686mg の無色油状物を単離する (93.6%)。

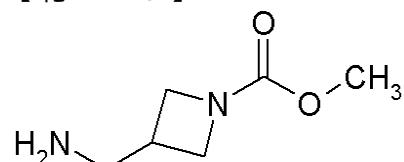
40

【0166】

調製63

3 - アミノメチル - アゼチジン - 1 - カルボン酸メチルエ斯特ル

【化128】



3 - (tert - プトキシカルボニルアミノ - メチル) - アゼチジン - 1 - カルボン酸

50

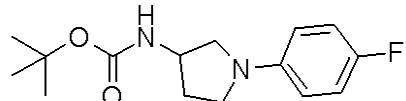
メチルエステル（675mg、2.76mmol）を使用して、（3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル）-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、399mgの明るい黄色油を単離する（100%）。MS（m/e）：144.98（M+1）。

【0167】

調製64

[1-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化129】



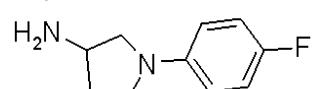
3-(tert-ブキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用して、N-[1-(4-フルオロ-フェニル)-アゼチジン-3-イル]-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、341mgの明るい黄色結晶質固体を単離する（60.7%）。MS（m/e）：281.00（M+1）。

【0168】

調製65

1-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミン

【化130】



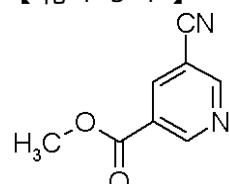
[1-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル（330mg、1.18mmol）を使用して、（3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル）-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載したのと同様の方法によって標記化合物を調製し、204mgの黄色の油を単離する（95.1%）。MS（m/e）：181.04（M+1）。

【0169】

調製66

5-シアノ-ニコチン酸メチルエステル

【化131】



メチル5-ブロモニコチナート（2.16g、10.0mmol、1equiv）およびシアノ化銅（I）（1.79g、20.0mmol、2.0equiv）のDMF無水物（10mL）溶液を15時間還流する。冷却させた後、セライト（登録商標）を通して反応混合物を濾過し、EtOAc（100mL）でリーンスする。濾液中に黒い沈殿を形成する。加塩したH₂O（3×100mL）で濾液を洗浄する。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄無水物）、回転蒸発させ（40℃）、明るい黄色固体として546mgの生成物を得る（33.7%）。この材料をシリカゲル（80mm×20mm直径）のカラムへ移して、溶出し（20~35%のEtOAc/hex）、オフホワイトの固体として501mg

10

20

30

40

50

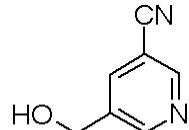
の 5 - シアノ - ニコチニ酸メチルエステルを得る (30.9%)。MS (m/e) : 163.07 (M+1)。

【0170】

調製 67

5 - ヒドロキシメチル - ニコチノニトリル

【化132】



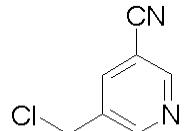
水素化アルミニウムリチウム (1.0 M の THF 溶液; 1.5 mL、1.5 mmol 0.5 equiv) を 3 分間にわたって 5 - シアノニコチニ酸メチルエステル (479 mg、2.95 mmol、1 equiv) の THF 無水物 (15 mL) 溶液に添加し、-78 に冷却する。-78 のまま 1 時間後、H₂O (60 μL)、5 M NaOH 水溶液 (60 μL)、およびより多くの H₂O (180 μL) で反応をクエンチする。紙を通して反応混合物を濾過する。濾液を回転蒸発させ (40)、黄色の固体として 369 mg の材料を得る。この材料をシリカゲル (130 mm × 25 mm 直径) のカラムへ移し、溶出し (2% MeOH / CH₂Cl₂)、黄色の固体として 180 mg のエステル、ヘミアセタール、およびアルデヒドの混合物、並びに黄色の固体として 45 mg (11%) の 5 - ヒドロキシメチル - ニコチノニトリルを得る。MS (m/e) : 163.07 (M+1)。

【0171】

調製 68

5 - クロロメチル - ニコチノニトリル

【化133】



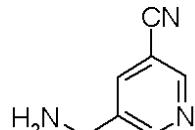
塩化チオニル (1 mL) を 5 - ヒドロキシメチル - ニコチノニトリル (45 mg、0.34 mmol、1 equiv) の CH₂Cl₂ 無水物 (1 mL) (1 mL) 溶液に添加する。20 分後に、飽和水溶液 NaHCO₃ (12 mL) で反応を塩基性化する。この混合物を Et₂O (2 × 5 mL) で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (無水物 MgSO₄)、回転蒸発させて (40)、黄色のフィルムとして 4.9 mg (9.6%) の 5 - クロロメチル - ニコチノニトリルを得る。MS (m/z) : 152。

【0172】

調製 69

5 - アミノメチル - ニコチノニトリル

【化134】



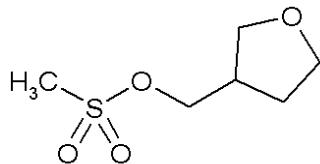
5 - クロロメチル - ニコチノニトリル (4.9 mg、0.032 mmol) の 2.0 M NH₃ 溶液を MeOH (1 mL) MeOH (1 mL) に溶解する。この溶液を圧力チューブへ移す。反応溶液を 80 にて 2 時間加熱する。反応溶液を回転蒸発させ (40)、黄色の油として 5.1 mg の粗製 5 - アミノメチル - ニコチノニトリルを得る。MS (m/e) : 134.00 (M+1)。

【0173】

調製 70

メタンスルホン酸テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチルエステル

【化135】



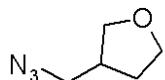
トリエチルアミン (6.0 mL、4.4 g、43 mmol、2.1 equiv) をテトラヒドロ - 3 - フランメタノール (2.0 mL、2.1 g、21 mmol、1 equiv) およびメタンスルホン酸無水物 (3.7 g、21 mmol、1.0 equiv) の CH_2Cl_2 無水物 (100 mL) 溶液に添加する。20時間攪拌した後に、1M HCl 水溶液 (100 mL) で反応溶液を洗浄する。有機層を乾燥させ (MgSO_4 無水物)、および回転蒸発させて (40)、明るい黄色液体として 2.77 g (74.0%) のメタンスルホン酸テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチルエステルを得る。

【0174】

調製71

3 - アジドメチル - テトラヒドロ - フラン

【化136】



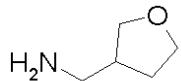
アジ化ナトリウム (1.5 g、23 mmol、1.5 equiv) をメタンスルホン酸テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチルエステル (2.76 g、15.3 mmol、1 equiv) の DMF 無水物 (10 mL) 溶液に添加する。反応混合物を 50 ℃ にて 16 時間加熱する。反応混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、 Et_2O (2 × 50 mL) で抽出する。合わせた有機層を H_2O (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (無水物 Na_2SO_4)、および回転蒸発させて (40)、ほとんど無色の液体として 1.20 g (61.6%) の 3 - アジドメチル - テトラヒドロ - フランを得る。

【0175】

調製72

(テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - メチルアミン

【化137】



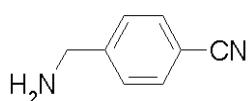
3 - アジドメチル - テトラヒドロ - フラン (1.19 g、9.36 mmol、1 equiv) および炭素上のパラジウム (10% Pd; 120 mg) の EtOH (20 mL) 溶液の混合物を H_2 (1気圧) 下で 18 時間攪拌する。セライト (登録商標) を通して反応混合物を濾過し、濾液を回転蒸発させて (40)、ほとんど無色の液体として 777 mg (82.1%) の粗製 (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - メチルアミン得る。

【0176】

調製73

4 - アミノメチル - ベンゾニトリル

【化138】



密封容器中の 4 - ブロモメチル - ベンゾニトリル (2.0 g、0.010 mmol es) を 2N アンモニアのメタノール溶液中で 80 ℃ にて完成まで攪拌する。溶媒の体積を減少させる。残渣を酢酸エチルに溶解し、1N HCl で洗浄する。5N NaOH で水層

10

20

30

40

50

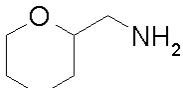
を塩基性化する。水層をジクロロメタンに抽出する。 $MgSO_4$ を通して有機層を乾燥させ、体積を減少させて0.223gを単離する。収率=16.8%。質量スペクトル(m/e)： (M^+) 。

【0177】

調製74

C-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチルアミン

【化139】



10

2-(ブロモメチル)テトラヒドロピラン(2.0g、11.16mmoles)、アジ化ナトリウム(1.088g、65.01mmoles)、およびDMFを攪拌しながら反応が完了するまで50℃に加熱する。反応混合物をEt₂Oで希釈し、水で洗浄する。水層をエーテルで抽出する。有機部分を合わせて、 $MgSO_4$ を通して乾燥させ、体積を減少させる。残渣エタノールを希釈し、反応が完了するまで、水素の存在下において炭素上の10%パラジウム(0.500g)に導入する。濾過により炭素上のパラジウムを除去し、濃縮して0.723gを単離する。収率=56%。

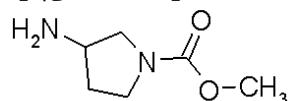
【0178】

調製75

3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステル

20

【化140】



クロロギ酸メチル(460μL、560mg、6.0mmol、3.0equiv)を3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)ピロリジン(TCI; 373mg、2.0mmol、1equiv)およびトリエチルアミン(1.1mL、800mg、7.9mmol、3.9equiv)のCH₂Cl₂無水物(4mL)溶液に添加する。活発に気体を発生し、わずかに発熱して沈澱を生じ得る。30分間攪拌した後、反応混合物を回転蒸発させる(60℃)。生じる材料をMeOHに溶解し、任意の残留するクロロホルマートをクエンチして、溶液を回転蒸発させる(60℃)。この材料にトリフルオロ酢酸(5mL)を添加して気体発生を生じさせる。反応溶液を回転蒸発させる(40℃；2×MeOHで共沸混合)。次いで、黄色の油中に生じたものをMeOH(30mL)に溶解し、水酸化物樹脂(Bio-Rad AG(登録商標)1-X8、20~50メッシュ；9.3g)を遊離塩基アミンに添加する。混合物を濾過して、濾液を回転によって蒸発させ(40℃；2×CH₂Cl₂で共沸混合)、明るい褐色油として914mg(300%)の粗生成物を得る。質量スペクトルは、所望の生成物が存在することを示す。この油を10%AcOH/MeOHで活性化したSCXカラム(20g)に吸収させる。カラムを通してMeOHを押し出し、あらゆる非アミン材料を溶出する。生成物を2.0M NH₃のMeOH溶液で溶出して、黄色の油として269mg(93.2%)の3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステルを得る。

30

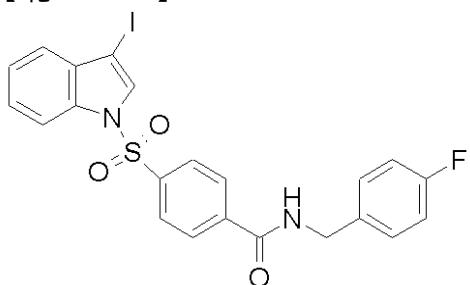
【0179】

調製77

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-ヨード-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド

40

【化141】



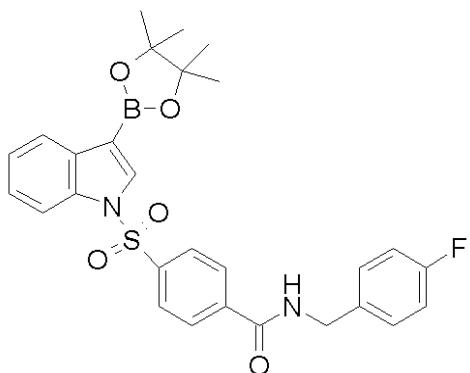
インドール (2.93 g、0.025 mole) を 10 ml の DMF に溶解する。氷浴中で溶液を冷却する。カリウム-t-ブトキシド (3.08 g、0.0275 mole) および 10 ml DMF を添加する。氷浴中で 22 分間攪拌する。ヨウ素 (7.61 g、0.03 モル) を添加し、32 分間氷浴中で攪拌する。カリウム-t-ブトキシド (3.08 g、0.0275 mole) および 10 mL DMF の第二ショットを添加する。適切な塩化スルホニル、4-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-ベンゼンスルホニルクロライド (9.01 g、0.0275 mole)、および 10 ml DMF を添加する。外界温度にて 16 時間攪拌する。100 ml の水で反応をクエンチし、酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出する。ナトリウムメタビサルフェート (10 g の 100 ml 水溶液)、水 (3 × 200 ml)、および飽和ブライン (1 × 200 ml) で有機物を洗浄する。有機物を濃縮し、20% 酢酸エチルのヘプタン溶液を使用してシリカゲルを通して精製して、オフホワイトの固体として 6.96 g (収率 = 52.2%) の所望の生成物を得る:¹H NMR (DMSO): 9.2 (t, 1H), 8.1 (m, 3H), 8.0 (m, 3H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (m, 2H), 4.4 (d, 4H). MS (ES-) = 532.91 (M - 1)。

【0180】

調製 78

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド

【化142】



N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-ヨード-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド (19 g、35.65 mmol)、ビスピナコルボラン (bis pinacol borane) (10.86 g、42.78 mmol)、酢酸カリウム (10.49 g、106.95 mmol)、PdCl₂(dpff)₂ (2.92 g、3.57 mmol) の DMF (125 ml) 溶液を合わせる。混合物を 100 まで窒素下にて 5 時間加熱する。混合物を外界温度に冷却し、酢酸エチル (200 ml) および水 (200 ml) でクエンチする。セライトを通して混合物を濾過する。層を分離し、水 (3 × 200 ml) と飽和ブライン溶液 (200 ml) とで有機物を洗浄する。硫酸マグネシウムを通して有機物を乾燥させ、濾過して、油に濃縮し、これをエーテル (200 ml) で結晶化させた。白色固体を濾過し、真空オーブン中で 50 にて一晩乾燥させ、白色固体と

10

20

30

40

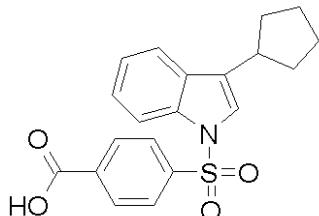
50

して形成させる(5.6g)。Mp 158-160; ^1H NMR (DMSO): 9.2(t, 1H), 8.1(m, 3H), 8.0(m, 3H), 7.4(m, 5H), 7.1(m, 2H), 4.4(d, 4H), 1.3(s, 12H)。MS (ES) = 533.4 (M+1)。

【0181】

調製794-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸

【化143】



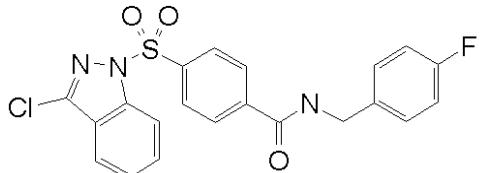
10

4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル(2.0g、5.22mmol)のTHF(50mL)およびMeOH(25mL)の攪拌溶液に、5N NaOH(3mL、2.9eq.)を添加する。溶液を室温で2時間攪拌し、溶媒を除去してペーストを得る。1N HCl(25mL)でペーストを処置し、固体を生じる。さらに水(50mL)で希釈する。固体を濾過して、水で逆洗し、乾燥(20mmHg、60)させて、純粋な標記化合物(1.63g、84%)を形成させる; ^1H NMR (DMSO-d₆) 8.06(m, 4H), 7.93(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.63(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.37(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.28(t, J = 7.7Hz, 1H), 3.17(m, 1H), 2.08(m, 2H), 1.69(m, 6H); MS (ESI) m/z 368 (M-H)。

【0182】

調製804-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-スルホニル)-N-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンズアミド

【化144】



30

3-クロロ-1H-インダゾール(120mg、0.79mmol)および4-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-ベンゼンスルホニルクロライド(114mg、0.35mmol)をCH₂Cl₂(2.0mL)に溶解し、Et₃N(50L、0.36mmol)で処置する。溶液をRTにて1時間攪拌し、次いでさらにCH₂Cl₂(20.0mL)で希釈して飽和NaHCO₃(15mL)水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(100%ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサン直線濃度勾配)によって粗製材料を精製して、白い泡として標記化合物(1.29mg、83%)を得る。MS (ES⁺) 443.9 (M+1)⁺, (ES⁻) 442.0 (M-1)⁻. ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.17(d, 1H, J = 8.3), 8.03(d, 2H, J = 8.2), 7.83(d, 2H, J = 8.9), 7.64(m, 2H), 7.41(t, 1H, J = 7.4), 7.27(m, 2H), 7.05(s, 1H); ^13C NMR (100MHz, CDCl₃): 172.5, 145.5, 142.5, 139.5, 138.5, 137.5, 136.5, 135.5, 134.5, 133.5, 132.5, 131.5, 129.5, 128.5, 127.5, 126.5, 125.5, 124.5, 123.5, 122.5, 121.5, 119.5, 118.5, 117.5, 116.5, 115.5, 114.5, 113.5, 112.5, 111.5, 110.5, 109.5, 108.5, 107.5, 106.5, 105.5, 104.5, 103.5, 102.5, 101.5, 100.5, 99.5, 98.5, 97.5, 96.5, 95.5, 94.5, 93.5, 92.5, 91.5, 90.5, 89.5, 88.5, 87.5, 86.5, 85.5, 84.5, 83.5, 82.5, 81.5, 80.5, 79.5, 78.5, 77.5, 76.5, 75.5, 74.5, 73.5, 72.5, 71.5, 70.5, 69.5, 68.5, 67.5, 66.5, 65.5, 64.5, 63.5, 62.5, 61.5, 60.5, 59.5, 58.5, 57.5, 56.5, 55.5, 54.5, 53.5, 52.5, 51.5, 50.5, 49.5, 48.5, 47.5, 46.5, 45.5, 44.5, 43.5, 42.5, 41.5, 40.5, 39.5, 38.5, 37.5, 36.5, 35.5, 34.5, 33.5, 32.5, 31.5, 30.5, 29.5, 28.5, 27.5, 26.5, 25.5, 24.5, 23.5, 22.5, 21.5, 20.5, 19.5, 18.5, 17.5, 16.5, 15.5, 14.5, 13.5, 12.5, 11.5, 10.5, 9.5, 8.5, 7.5, 6.5, 5.5, 4.5, 3.5, 2.5, 1.5, 0.5.

40

50

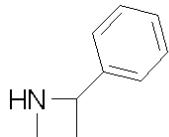
. 0 1 (t , 2 H , J = 8 . 9) , 6 . 3 1 (b r s , 1 H) , 4 . 5 7 (d , 2 H , J = 5 . 9) 。

【0183】

調製 8 1

2 - フェニル - アゼチジン

【化145】



10

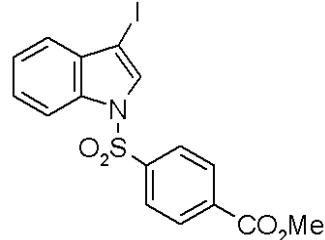
4 - フェニル - アゼチジン - 2 - オン (1 . 0 g 、 4 . 2 8 m m o l) を T H F 無水物 (2 0 m L) に溶解し、 1 . 0 M の水素化リチウムアルミニウム溶液 (8 . 5 7 m L 、 2 . 0 e q u i v .) で室温にて処置する。 1 5 時間攪拌し、 氷浴中で 0 に冷却し、 8 . 5 m L 1 . 0 M の N a O H 、 次いで 8 . 5 m L の H ₂ O でクエンチする。 生じる溶液をセライトを通してさらなる E t O A c で濾過し、 M g S O ₄ で乾燥させ、 濾過し、 蒸発させ、 乳状白色油を得て、 静置することによって凝固させる。 さらに精製することなく 2 - フェニル - アゼチジンを使用する。

【0184】

調製 8 2

4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル

【化146】



20

2 5 0 g の 4 - スルホ安息香酸を 7 5 0 m l の 塩化チオニルにスラリーにする。 0 . 5 m l の D M F を添加し、 混合物を加熱して 6 時間還流する。 2 L のトルエンを添加し、 共沸的に塩化チオニルを除去する。 混合物を外界温度に冷却し、 濾過する。 濾液を減圧下で濃縮して油を得て、 これを静置することによって結晶化させる。 低融点の固体として 2 2 2 g の 4 - クロロスルホニル - 塩化ベンゾイルを得る。

【0185】

2 2 L の R B F に、 8 . 3 L の 4 - クロロスルホニル - ベンゾイルクロライド (9 9 0 g 、 4 . 1 5 9 m o l e) の T H F 溶液を充填し、 - 7 8 に冷却する。 トリエチルアミン (5 8 8 m l 、 4 . 1 5 9 m o l e) 、 メタノール (1 6 8 m l 、 4 . 1 5 9 m o l e) 、 D M A P (5 g 、 0 . 0 4 1 m o l e) 、 および 4 L の T H F を滴下漏斗に充填し、 この溶液を 5 時間にわたって発熱 < - 7 0 を保持して反応に滴状に添加する。 添加完了後、 反応を冷浴中で一晩攪拌する。 反応を濾過し、 3 × 5 0 0 m l の T H F でリーンスする。 濾液を真空下で濃縮して黄色の固体を得る。 固体を 7 L E t O A c および 7 L 1 N H C l に溶解する。 有機層を分離し、 5 L ブラインで洗浄する。 N a ₂ S O ₄ を通して有機物を乾燥させ、 濾過して、 減圧下で濃縮し、 白い固体の 4 - クロロスルホニル - 安息香酸メチルエ斯特ルを得る。 収率 = 9 3 . 1 % (9 0 6 g) 。

30

40

【0186】

2 2 L の R B F に、 インドール (1 8 1 g 、 1 . 5 4 5 m o l e) および 8 0 0 m l の D M F を充填する。 氷水浴中で < 1 に冷却する。 カリウム - t - プトキシド (1 9 0 . 4 g 、 1 . 7 0 m o l e) の第一ショットを添加する。 1 8 . 5 に発熱させる。 4 0 0 m l の D M F でリーンスする。 < 1 0 に冷却し戻すと共に 3 0 分攪拌する。 ヨウ素を 4 0

50

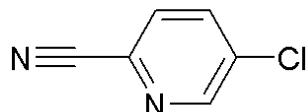
0 m l の D M F に (4 7 0 . 6 g) 溶解し、滴下漏斗に充填する。30分にわたって反応にこの溶液を滴状に添加する。温度を < 1 0 に保持する。< 1 0 にて 2 . 5 時間攪拌する。カリウム - t - ブトキシド (1 9 0 . 4 g , 1 . 7 0 m o l e) の第二ショットを添加し、400 m l の D M F でリノスする。10に冷却すると共に、30分攪拌し、4 - クロロスルホニル - 安息香酸メチルエステルを一度に添加する。28に発熱させる。400 m l の D M F でリノスする。< 1 0 に冷却し、次いで外界温度にて一晩攪拌する。外界温度にて 6 L の脱イオン水を添加する。31に発熱させ、反応を固体で濃くする。5 L の E t O A c を添加して、15分攪拌する。固体(これは、生成物である)を濾過する。第一群として 3 1 5 . 1 g の白色固体を得る。第一群からの濾液を分離し、水層を 2 × 3 L E t O A c に抽出する。全ての有機物を合わせて、2 × 6 2 5 g の亜硫酸水素ナトリウムの4 L 脱イオン水および 2 × 3 L の脱イオン水および 1 × 3 L ブライン中で洗浄する。有機物を N a 2 S O 4 を通して乾燥させ、濾過して、E t O A c でリノスする。減圧下で有機物を除去して、オレンジ～黄色の固体の固体を得て、固体を 4 L のエーテル中で一晩スラリーにし、240 g の生成物の第二群を得る。全収率 = 8 1 . 4 % (5 5 5 . 1 g)。M S (E I) m / z 4 4 0 . 9 (M + H)。

10

【 0 1 8 7 】

調製 8 35 - クロロ - 2 - シアノピリジン

【 化 1 4 7 】



20

オーバーヘッド攪拌機、還流冷却器、および温度計を備えた 2 2 L 3 首丸底に、N , N' - ジメチルアセトアミド (D M A C , 6 L) 、 2 , 5 - ジクロロピリジン (3 4 7 . 0 g , 2 . 3 4 m o l) 、青化亜鉛 (1 3 8 . 0 g , 1 . 1 7 m o l) 、ビス (ジフェニルホスフィノ) ジパラジウム II C H 2 C l 2 錯体 (D P P F , 2 0 . 8 g , 0 . 0 2 m o l) 、および亜鉛末 (1 . 6 g , 0 . 0 2 m o l) を添加する。反応混合物をゆっくりと 1 6 0 に温める。温度が 1 6 0 に到達するにつれ、発熱(制御可能)が生じるかもしだらず、内部温度は、180～185まで上昇するかもしだれない。暗い溶液から熱を除去し、混合物をゆっくりと室温に冷却する。2 L の暗い溶液をとり、ブライン (2 L) で希釈して、セライトを通して濾過し、酢酸エチル (4 L) を添加することによって反応混合物を抽出する。全ての材料を抽出するために 3 回プロセスを繰り返し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムを通して乾燥させる。25～30での慎重な濃縮により、暗い液体を与えるかもしだれない。(注:おそらくより高温では生成物の揮発が観察され、濃縮による温度は、全ての工程でより低く保持される)。液体を攪拌し、水 (5 L) を添加して、固体を生じる。1時間後、濾過して、水 (2 L) で逆洗する。濾過ケーキを乾燥させて 2 1 5 g の粗生成物を得る。水性濾液をエチルエーテル (8 L) で抽出する。有機物を硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、濃縮して、51 g の粗生成物を形成させる。215 g のロットを合わせて、シリカゲルを通してクロマトグラフィーによって精製し (b i o t a g e 1 5 0 ; 5 % の酢酸エチルのヘキサン溶液～10% 酢酸エチルのヘキサン溶液に増大させて溶出する)、純粹な標記化合物 (1 9 3 g , 5 9 %) の白色固体を形成させる; ¹ H N M R (C D C l 3) 8 . 6 8 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d d , J = 2 . 7 , 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) 。

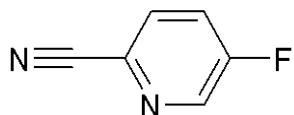
30

40

【 0 1 8 8 】

調製 8 42 - シアノ - 5 - フルオロピリジン

【化148】



オーバーヘッド攪拌機、還流冷却器、温度計、およびN₂系統を備えた5L 3首丸底に5-クロロ-2-シアノピリジン(193.0g、1.39mol)および1-メチル-2-ピロリジノン(NMP、2L)を添加する。混合物を加熱し、210~220にて4時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却して、一晩攪拌し、濾過する。濾過ケークをエチルエーテル(1L)で洗浄する。水(6L)およびエチルエーテル(3×5L)で濾液を抽出する。有機物を合わせて、水(8L)で抽出し戻して、硫酸マグネシウムを通して乾燥させる。25~30で濃縮して油性半固体を得る(193g)。フラッシュシリカゲルを通すクロマトグラフィーにより(5%酢酸エチルのヘキサン溶液を段階的に10%酢酸エチルのヘキサン溶液に増大させる)、標記化合物を白色固体として形成させる。固体をエチルエーテルに溶解し、濾過して、ヘキサンを添加する。少ない体積に濃縮して、純粋な標記化合物の第一群を形成させる(60g)。濾液に対する結晶化プロセスを繰り返して、高度に純粋な標記化合物の第二群を形成させる(24.0g)。(最終濾液を優れた品質の生成物の白色固体に濃縮して、再びクロマトグラフし、上記のとおりに調整して、さらに38.6gの材料を形成させる)。122.4g、72%の全収率の標記化合物を得る;¹H NMR(CDCl₃) δ 8.59(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.75(m, 1H), 7.55(m, 1H)。

10

20

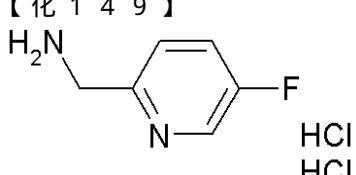
30

40

【0189】

調製85
2-アミノメチル-5-フルオロピリジン(ジヒドロクロライド)

【化149】



2-シアノ-5-フルオロピリジン(63.2g、0.52mol)、22.5gのラネニッケル、およびアンモニアで飽和したエタノール(1.5L)の混合物を合わせて、500 p.s.i.および70で16時間水素化する。フラッシュシリカゲルを通して黒紫色の液体をクロマトグラフし(塩化メチレン/メタノール/アンモニア水酸化物-95:4.5:0.5)、25~30にて濃縮後、純粋な所望の遊離塩基の黄色の液体、25.0g、44%を得る;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.43(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66(m, 1H), 7.50(m, 1H), 3.77(s, 2H), 2.10(br, 2H); MS(ESI) m/z 127(m+H)。遊離塩基(20.0g、159.0mmol)の150mLの1,4-ジオキサン溶液に、4N HClのジオキサン(150mL、3.8eq.)溶液を添加し、白色固体を直ちに分離する。固体をエチルエーテル(300mL)で希釈し、濾過する。20mm Hg、60で生成物を乾燥させて、純粋な二塩化水素化物の標記化合物を得る(30.0g、95%);¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.61(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.50(br s, 3H), 7.82(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.50(br, 1H), 4.18(m, 2H); MS(ESI) m/z 127(m+H、遊離塩基)。

40

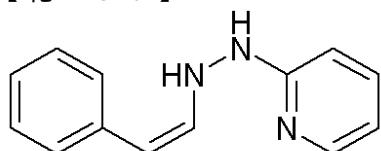
【0190】

調製87

N-ピリジン-2-イル-N'-スチリル-ヒドラジン

50

【化150】



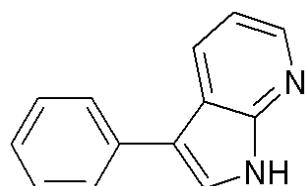
ピリジン - 3 - イル - ヒドラジンおよびフェニル - アセトアルデヒドを文献 (Aza indoles. I. Preparation of 7 - aza indoles by thermal indolization of 2 - pyridylhydrazones. Canadian Journal of Chemistry (1966), 44 (21), 2455 - 9) 条件下で反応させて、N - ピリジン - 2 - イル - N' - スチリル - ヒドラジンを得る (10 g、100% 収率、粗製物質) 質量スペクトル (m/e) : 211.96 (MH⁺)。

【0191】

調製88

3 - フェニル - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン

【化151】



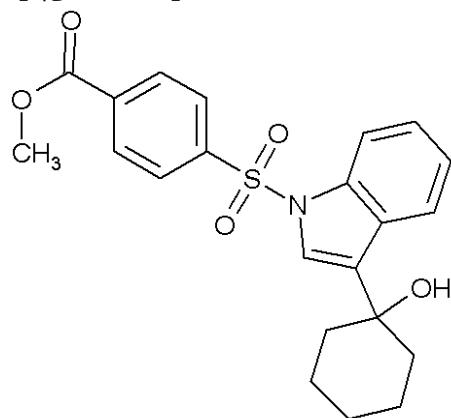
N - ピリジン - 2 - イル - N' - スチリル - ヒドラジンを文献 (Aza indoles. I. Preparation of 7 - aza indoles by thermal indolization of 2 - pyridylhydrazones. Canadian Journal of Chemistry (1966), 44 (21), 2455 - 9) 条件下で反応させて、暗い固体として 3 - フェニル - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン (2.5 g、45% 収率) を得る。質量スペクトル (m/e) : 194.96 (MH⁺)。

【0192】

調製91

4 - [3 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸メチルエステル

【化152】



滴下漏斗を介して、0.5 時間にわたってシクロプロピル臭化マグネシウム (2.16 g、6.23 ml、12.46 mmol、1.1 eq) の 2 M EtOEt 溶液をゆっくりと -78 に添加する。4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸

10

20

30

40

50

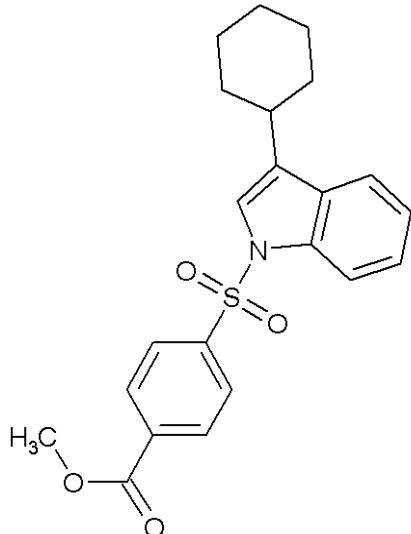
メチルエステル（5 g、11.33 mmol、1.00 eq）のTHF溶液（30 mL）。2時間攪拌し、次いで0℃に温める。0.5時間攪拌する。-10℃に再冷却し、次いで、ゆっくりと、シクロヘキサノン（1.298 g、13.03 mmol、1.15 eq）のTHF溶液（3 mL）を添加する。15分間攪拌し、室温に温める。1.5日間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応をクエンチし、回転蒸発で有機物を除去し、EtOAcを粗製混合物に添加する。有機物中に生成物を抽出し、有機物を分離してMgSO₄を通して乾燥させ、回転蒸発で濃縮して、油として粗生成物を得る。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4-[3-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸メチルエステルを得る（948 mg、20%収率）。

10

【0193】

調製924-(3-シクロヘキシル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

【化153】



20

N₂下で、トリエチルシラン（676 mg、.929 mL、5.82 mmol、2.6 eq）、続いてトリフルオロ酢酸（4.08 g、2.7 mL、35.79 mmol、16.0 eq）を4-[3-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸メチルエステル（925 mg、2.24 mmol、1 eq）のCH₂Cl₂溶液（20 mL）に添加する。1.5時間攪拌し、次いで回転蒸発で揮発性物質を除去する。EtOAcを粗製混合物に添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で生じさせる。生成物を有機物中に抽出して、有機物を分離し、MgSO₄を通して乾燥させ、回転蒸発で濃縮してピンクの油として粗生成物を得る。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として4-(3-シクロヘキシル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル（775 mg、87%収率）を得る。質量スペクトル(m/e)：397.99(MH⁺)。

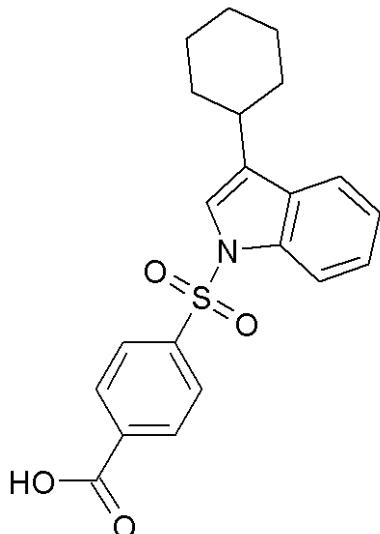
30

40

【0194】

調製934-(3-シクロヘキシル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸

【化154】



10

5 N 水酸化ナトリウム（1.17 mL、3 eq）を4-(3-シクロヘキシリ-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル（775 mg、1.95 mmol、1 eq）の溶液に添加し、10 mL THFおよび5 mL MeOHに溶解する。1.5時間攪拌する。回転蒸発で溶媒を除去し、1 N HClを添加する。EtOAc溶液中につぶした固体を溶解する。生成物を有機物中に抽出し、有機物を分離し、MgSO₄を通して乾燥させ、回転蒸発で濃縮して、白色固体として4-(3-シクロヘキシリ-インドール-1-スルホニル)-安息香酸（646 mg、86%収率）を得る。

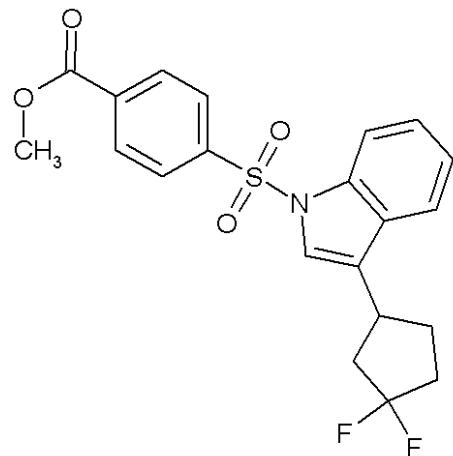
20

【0195】

調製94

4-[3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸メチルエステル

【化155】



30

カリウムtertブトキシド（368 mg、3.28 mmol、1.1 eq）を3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-1H-インドール（660 mg、2.98 mmol、1.0 eq）の3 mLジオキサン溶液にN₂下で添加する。溶液を5分間攪拌する。4-クロロスルホニル-安息香酸メチルエステル（117 mg、0.497 mmol、1.1 eq）を添加する。反応を室温で4時間攪拌する。反応の溶媒を取り除き、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-[3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸メチルエステルを得る（466 mg、37%収率）。

40

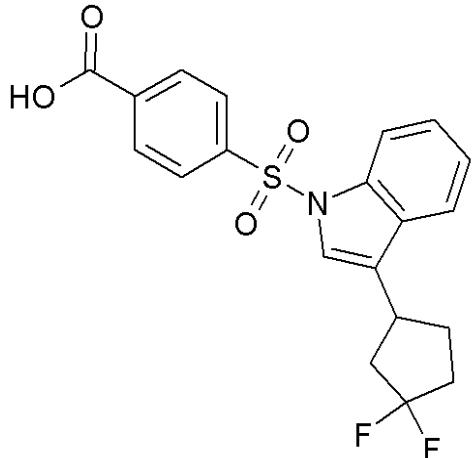
【0196】

50

調製 9 5

4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンチル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸

【化 1 5 6】



10

水酸化ナトリウム水溶液 (5 N、0.72 mL、3 eq) を 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンチル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸メチルエステル (500 mg、1.20 mmol、1 eq) の 5 mL THF、2.5 mL MeOH 溶液に添加する。反応を室温にて 2 時間攪拌する。回転蒸発で溶媒を除去し、1 N HCl および EtOAc を添加する。生成物を有機物中に抽出し、有機物を分離し、次いで MgSO₄ で有機物を乾燥させる。乾燥物質を濾過して、回転蒸発で有機物を除去し、4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンチル) - インドール - 1 - スルホニル] - 安息香酸 (450 mg、92% 収率) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

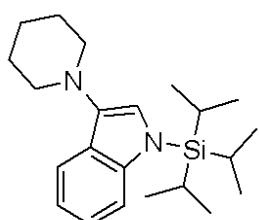
【0 1 9 7】

調製 9 6

3 - ピペリジン - 1 - イル - 1 - トライソプロピルシラニル - 1 H - インドール

【化 1 5 7】

30



ピペリジン (1.28 mL、12.9 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M の THF 溶液、11.2 mL、11.2 mmol) で処置する。上記溶液に 3 - プロモ - 1 - トライソプロピルシラニル - 1 H - インドール (TCI-US、3.04 g、8.62 mmol)、(2' - ジシクロヘキシル - ホスファニル - ビフェニル - 2 - イル) - ジメチル - アミン (88 mg、0.22 mmol)、および Pd2dbaa3CHCl3 (225 mg、0.22 mmol) を添加する。赤い溶液を 70 ℃ に 4 時間加熱し、次いで RT に冷却して濃縮する。100% ヘキサン ~ 40% EtOAc / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって粗製物質を精製し、標記化合物を得る (837 mg、27%)。MS (ES⁺) 357.2 (M + 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, 1 H, J = 8.4), 7.41 (d, 1 H, J = 8.4), 7.07 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 3.03 (m, 4 H), 1.79 (m, 4 H), 1.65 (septet, 3 H, J = 7.7), 1.58 (m, 2 H), 1.12 (d, 18 H,

40

50

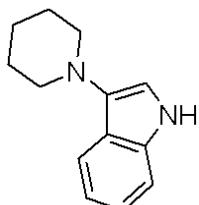
J = 7.1)。

【0198】

調製97

3 - ピペリジン - 1 - イル - 1H - インドール

【化158】



10

nBu₄NF (1.0 M の THF 溶液、3.2 mL、3.2 mmol) を 3 - ピペリジン - 1 - イル - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール (835 mg、2.3 4 mmol) の THF (10 mL) 溶液に添加する。赤い溶液を RT にて 1 時間攪拌し、EtOAc (40 mL) で希釈して、飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄する。乾燥させて、濾過し、有機溶液を濃縮し、次いで 100%ヘキサン ~ 40% EtOAc / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって粗製物質を精製する。灰色の固体のとして標記化合物を得る (347 mg、74%)。MS (ES⁺) 201.1 (M + 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, 1H, J = 8.1), 7.59 (br s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.4), 7.16 (t, 1H, J = 7.5), 7.06 (t, 1H, J = 7.9), 6.70 (s, 1H), 3.03 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.59 (m, 2H)。

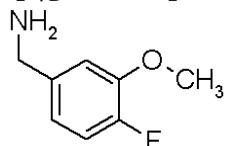
20

【0199】

調製98

4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミン

【化159】



30

4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゾニトリル (2 g、0.01 mol)、炭素上の 10% パラジウム (0.400 g)、および冰酢酸 (120 mL) を圧力容器に添加する。反応器を窒素でバージし、反応器を水素でバージし、水素で反応混合物に加圧し (415 KPa)、容器を封着し、反応を攪拌する。8 時間後に攪拌を止め、容器から過剰な水素を排出して、窒素で容器をバージする。反応混合物を濾過して、炭素上の 5% パラジウムを除去し、生成物単離のために濾液を戻す。粗製溶液を濃縮し、CH₂Cl₂ (80 mL) に再融解し、5 N NaOH (35 mL) で洗浄する。有機相と水相とを分離し、さらに CH₂Cl₂ (20 mL) で水相を抽出する。有機溶液を合わせて、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物質 2.08 g (100%) を得る。主要生成物としての標記化合物 (Rf 値 = 0.12、10% MeOH / CH₂Cl₂) をさらに精製することなく使用する。MS (ES⁺) 156.1 (M + 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (dd, 1H, J = 8.2, 11.4), 6.95 (dd, 1H, J = 2.1, 8.4), 6.80 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 1.54 (br s, 2H)。

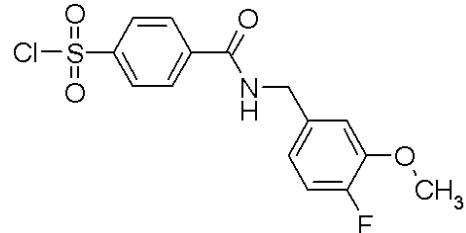
40

【0200】

50

調製 9 9

4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド

【化 1 6 0】

10

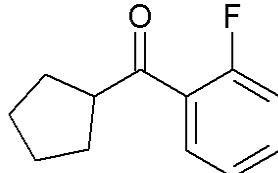
4 - クロロスルホニルホニル - ベンゾイルクロライド (3 . 1 8 g 、 1 3 . 3 m m o l) を T H F (2 5 m L) に溶解し、 - 7 8 に冷却する。4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル - アミン (1 . 9 1 g 、 1 2 . 3 m m o l) 、 E t₃N (1 . 6 4 m L 、 1 1 . 8 m m o l) 、 および D M A P (1 5 0 m g 、 1 . 2 3 m m o l) の T H F (2 5 m L) 溶液の プレ混合液を上記の冷却された溶液に 1 時間にわたってゆっくりと添加する。生じる混合物を - 7 8 にて 1 時間攪拌し、次いで R T に温め、4 時間攪拌する。濾過によって全ての固体を除去し、T H F (5 m L) で洗浄する。濾液を濃縮し、粗製物質を E t O A c (3 0 m L) に再融解して、1 N H C l (3 0 m L) で洗浄する。有機層と水層とを分離し、さらに E t O A c (3 0 m L) で水相を抽出する。有機溶液を合わせ、乾燥し、濾過して、濃縮する。1 0 0 % ヘキサン ~ 4 0 % E t O A c / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって粗製物質を精製し、白色固体として標記化合物を得る (1 . 3 6 g 、 2 8 %) 。 M S (E S⁻) 3 5 6 . 1 (M - 1)⁺。
¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 8 . 1 1 (d , 2 H , J = 8 . 3) , 8 . 0 0 (d , 2 H , J = 8 . 2 , 1 1 . 1) , 6 . 9 6 (d d , 1 H , J = 1 . 9 , 8 . 0) , 6 . 8 6 (m , 1 H) , 6 . 4 4 (b r s , 1 H) , 4 . 6 1 (d , 2 H , J = 5 . 7) , 3 . 8 8 (s , 3 H) 。

20

【0 2 0 1】調製 1 0 0

30

シクロペンチル - (2 - フルオロ - フェニル) - メタノン

【化 1 6 1】

40

2 - フルオロベンゾニトリル (5 . 0 g 、 4 1 . 0 1 m m o l e) の 8 0 m l の T H F 溶液を 2 モルのシクロペンチル臭化マグネシウム T H F 溶液 (2 0 . 5 1 m L 、 4 1 . 0 1 m m o l e) および C u B r (0 . 1 0 0 g 、 0 . 6 9 7 m m o l e) と共に、 1 5 分間 6 0 においてアルゴン下で攪拌する。硫酸の 1 5 % 溶液を 0 において反応に添加し、 1 5 時間攪拌する。反応混合物をジエチルエーテルで 3 回抽出する。有機層を合わせて、 M g S O₄ を通して乾燥させ、濃縮する。酢酸エチルとヘキサンとの混合物を使用するカラムクロマトグラフィーを経て残渣を精製し、 3 . 0 8 5 グラムを得る。収率 4 0 % M S (E S) = 1 9 2 . 1 5 (M + 1)⁺。

【0 2 0 2】調製 1 0 1

3 - シクロペンチル - 1 H - インダゾール

【化162】



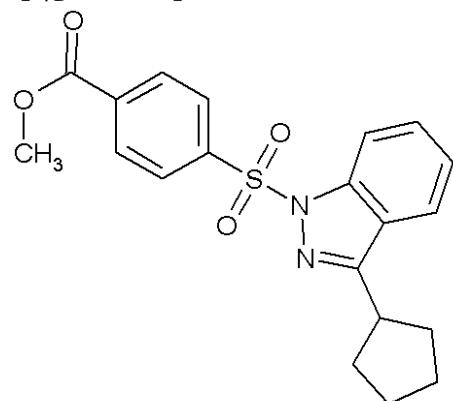
シクロペンチル - (2 - フルオロ - フェニル) - メタノン (2.5 g 13.0005 mmol) をヒドラジン (20 ml) に溶解し、130 °C に 72 時間加熱する。0 °C に混合物を冷却する。沈殿物を濾過し、冷水で洗浄して標記化合物を得る：2.171 g (収率 = 89%) MS ES + 187.12 : MSES - 185.22。

【0203】

調製102

4 - (3 - シクロペンチル - インダゾール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル

【化163】



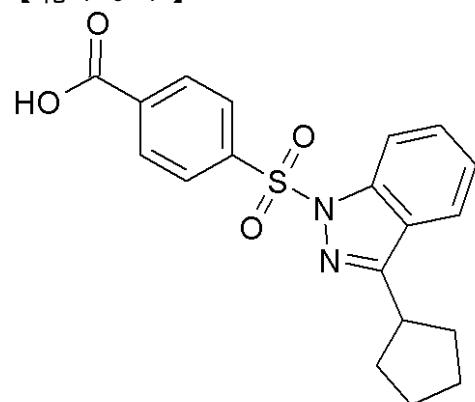
3 - シクロペンチル - 1 H - インダゾール (2.168 g 11.640 mmol) をトリエチルアミン (3.526 g, 34.92 mmol) の 50 ml のジクロロメタン溶液と合わせる。4 - クロロスルホニル - 安息香酸メチルエステル (4.085 g, 17.460 mmol) のジクロロメタン 50 ml 溶液を溶解し、0 °C にて溶液に滴下する。反応を 12 時間攪拌する。反応を希釈し、NaHCO₃ で洗浄する。有機層を MgSO₄ を通して乾燥させ、濃縮する。酢酸エチルとヘキサンの混合物でのカラムクロマトグラフィーを経て残渣を精製し、2.046 g (収率 = 48.5%) の標記化合物を単離する：MS ES + 385.3。

【0204】

調製103

4 - (3 - シクロペンチル - インダゾール - 1 - スルホニル) - 安息香酸

【化164】



4 - (3 - シクロペンチル - インダゾール - 1 - スルホニル) - 安息香酸メチルエステル

10

20

30

40

50

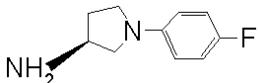
ル(2.045g、5.325mmoles)を50mlのTHFに溶解する。3mlの5N NaOHを添加し、15時間攪拌させる。反応をHClで酸性にして、ジエチルエーテルに抽出する。有機層をMgSO₄を通して乾燥させ、濃縮して1.243g(収率=63%)の標記化合物を単離する: MS ES+ 369.47; MS ES- 369.46。

【0205】

調製104

(S)-1-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミン

【化165】



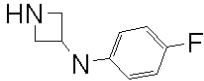
(S)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.741mmole)、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(1.45mmole)、Pd₂d_ba(0.217mmole)、NaOtBu(2.03mmole)、2-ジ-t-ブチルホスフィンオルビフェニル(0.362mmole)の30mlのトルエン溶液を合わせて、80にて攪拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、濾過する。溶液を濃縮し、酢酸エチルとヘキサンとの混合物でのカラムクロマトグラフィーを経て残渣を精製し、メタノールとトリフルオロ酢酸との混合物を添加し、0にて1時間攪拌する。反応を濃縮し、pHが10になるまでヒドロキシ樹脂の存在においてメタノールに溶解する。溶液を濾過して、濃縮し、0.136の標記化合物を単離する、収量=52 MS ES-=182.0。

【0206】

調製105

アゼチジン-3-イル-(4-フルオロ-フェニル)-アミン

【化166】



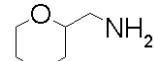
1-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミンと同様の手順を使用して0.053g(収率=21%)の標記化合物を得る。MS ESは観察されない。

【0207】

調製106

C-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチルアミン

【化167】



C-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチルアミンをアジ化ナトリウムと合わせて、30mlのDMF中で50に15時間加熱する。反応をジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃で洗浄する。有機層をMgSO₄で処置し、濃縮する。残渣を水素ガスの存在下において炭素上のパラジウムと共に30mlのエタノールに、反応が完了するまで溶解する。反応混合物を濾過する。溶媒を濃縮して1.32gの標記化合物を生成させる(収率=54.9%)MS ES+ 115.95。

【0208】

調製107

4-(3-シクロペント-1-エニル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

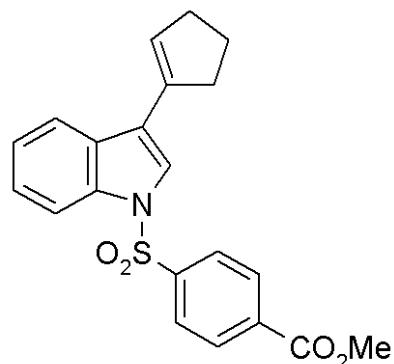
10

20

30

40

【化168】



10

12 LのRBFに、4-(3-ヨード-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル(620 g、1.406 mol)、シクロペンテン(958 g、14.06 mol)、酢酸カリウム(414 g、4.218 mol)、塩化テトラブチルアンモニウム(391 g、1.406 mol)、酢酸パラジウム(15.8 g、0.0703 mol)、およびDMF(6.2 L)を充填する。混合物を6に16時間加熱し、冷却して、Hydrogen(10)を通して濾過する。酢酸エチル(5 L)で濾過ケーキを洗浄する。さらなる酢酸エチル(4 L)および脱イオン水(12 L)を添加する。30分間攪拌し、層を分離して、ブライン(6 L)で有機層を洗浄する。硫酸ナトリウムを通して有機層を乾燥させ、酢酸エチル(2 L)でケーキを濾過し、リンスする。減圧下で溶媒を除去し、暗い油の609 gを得る。油を塩化メチレン(1 L)に溶解し、シリカゲル(6 kg)を通して濾過する。シリカグラフをMTBE(20 L)で洗浄し、生成物を溶出する。MTBE層を減圧下で濃縮し、535 gの標記化合物の油(収率=99.8%)を得る。

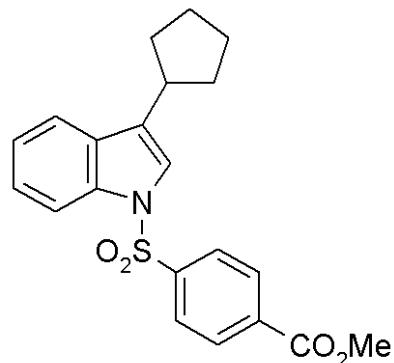
20

【0209】

調製108

4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル

【化169】



30

3ガロン・オートクレープにおいて、4-(3-シクロペント-1-エニル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル(475 g)、酢酸エチル(2.5 L)、エタノール無水物(2.5 L)、および10%Pd-C(45 g, w/w)を35 psi水素下で外界温度にて5時間充填する。Hydrogen(10)を通して粗製反応を濾過する。濾液を減圧下で濃縮し、明るい黄色の固体の標記化合物を得る(465 g)。

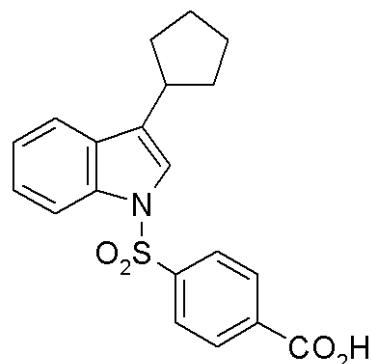
40

【0210】

調製109

4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸

【化170】



10

12 LのRBFに、4-(3-シクロ pentyl-インドール-1-スルホニル)-安息香酸メチルエステル(465 g 1.213 mol)およびTHF(4.7 L)を充填する。外界温度にて5N NaOH(485 ml)を滴下する。溶液を室温にて一晩攪拌する。反応のpHをc. HClで1にする。層を分離し、酢酸エチル(4 L)で水層を抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過して、酢酸エチルでリンスする。有機物を減圧下で濃縮し、オフホワイトの固体の標記化合物(401 g、収率=89.5%)を得る。

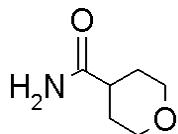
【0211】

調製110

20

テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド

【化171】



5 Lのフラスコに、メチルテトラヒドロピラン-4-カルボキシラート(500 ml、3.75 mol)および濃縮アンモニウムヒドロキシド(水酸化物)(1.3 L)を充填し、反応を室温にて48時間攪拌する。反応を濾過して、白色固体を6にて一晩真空オーブン中で乾燥させ、36.33 gの標記化合物の白色固体を得る。

30

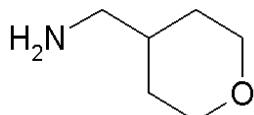
【0212】

調製111

30

C-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メチルアミン

【化172】



2 Lのフラスコに、テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド(51 g、0.395 mol)およびTHF(1.3 L)を充填し、反応を氷浴中で冷却する。LAH(30 g、0.791)を一部に添加する。反応を10にて16時間攪拌し、脱イオン水(30 ml)、15%のNaOH(30 ml)、および脱イオン水(90 ml)を滴下することによってクエンチする。反応を外界温度にて16時間攪拌する。塩を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標記化合物の36.79 gの透明な油を得る。

40

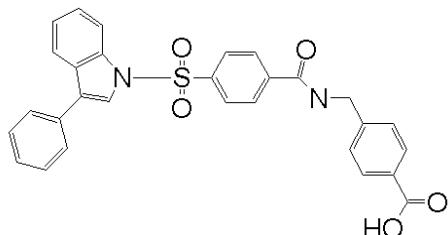
【0213】

調製112

40

4-{[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-メチル}-安息香酸

【化173】



4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (1 . 3 2 4 m m o l e) を N - ヒドロキシ - スクシンアミド (N H S - 1 . 4 5 7 m m o l e s) 、および E D C (1 . 3 2 4 m m o l e s) と合わせて、 2 0 m l ジクロロメタン中で 1 5 時間攪拌する。反応を濃縮して、固体を生成させる。 0 . 6 1 3 g を単離する (収率 = 9 7 . 6 %) 。 1 . 0 5 m m o l e の残渣を 4 - アミノメチル - 安息香酸 (1 . 0 5 m m o l e) の 3 m l ジクロロメタン溶液と 1 5 時間反応させる。反応混合物を希釈し、 1 N H C L で洗浄する。ジクロロメタンを M g S O 4 で処置して濃縮する。 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸と標記化合物 0 . 2 5 8 g (4 8 %) の混合物を単離する : M S E S + 5 . 1 0 - 7 7 m s E s - 5 0 9 . 2 1 。

10

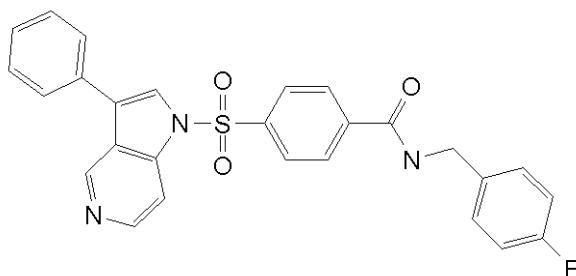
【0214】

実施例1

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

20

【化174】



30

3 - フェニル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン (5 0 0 m g 、 2 . 5 7 m m o l 、 1 e q) の 5 m l の T H F 溶液を N 2 霧囲気下で K o t B u (3 0 3 m g 、 2 . 7 0 m m o l 、 1 . 0 5 e q) の 4 m l の T H F 溶液に添加する。 1 0 分間反応を攪拌して、次いで 4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド (8 4 4 m g 、 2 . 5 7 m m o l 、 1 e q) の 5 m l の T H F 溶液を添加する。反応を 1 6 時間攪拌して、回転蒸発で溶媒を除去して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、 N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - スルホニル) - ベンズアミドを得る (9 8 2 m g 、 7 9 % 収率) 。質量スペクトル (m / e) : 4 8 5 . 9 6 (M H +) 。

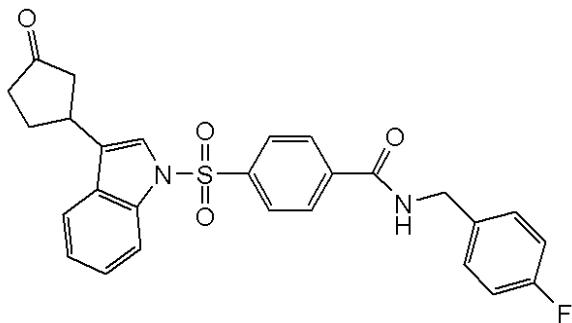
40

【0215】

実施例2

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (3 - オキソ - シクロペンチル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド

【化175】



10

3-(1H-インドール-3-イル)-シクロペンタノン(500mg、2.57mmol、1eq)の3mlのDMF溶液をN₂雰囲気下でNaH(155mg、60重量%、3.86mmol、1.1eq)の3mlのDMF溶液に添加する。反応を15分間攪拌し、次いで4-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-ベンゼンスルホニルクロライド(1.27g、3.86mmol、1.1eq)の5mlのDMF溶液を添加する。反応を48時間攪拌して、回転蒸発で溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-(3-オキソ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミドを得る(375mg、22%収率)。質量スペクトル(m/e): 490.53(MH⁺)。

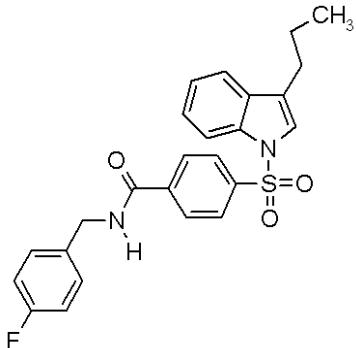
20

【0216】

実施例3

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-プロピル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド

【化176】



30

NaH 60%の鉱油溶液(.080g、2.0mmol)を3-プロピル-インドール(0.266g、1.67mmol)の乾燥THF(25mL)攪拌溶液にN₂下で添加する。反応混合物を外界温度にて45分間攪拌する。4-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-ベンゼンスルホニルクロライド(0.547g、1.67mmol)を外界温度にて滴下する。反応混合物を外界温度にて一晩攪拌する。反応混合物をEtOAc(150mL)とNaHCO₃(50mL)の飽和溶液の二相混合物に注ぐ。有機層を分離して、ブラインで洗浄し、分離して、乾燥(MgSO₄)する。濾液を濾過し、蒸発させる。4mmのプレートを使用してクロマトロン上で残渣を精製し、勾配ヘキサン-EtOAc系で溶出して、0.262g(34%)のN-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-プロピル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドを得る。質量スペクトル(m/e) M+1) 451.1。

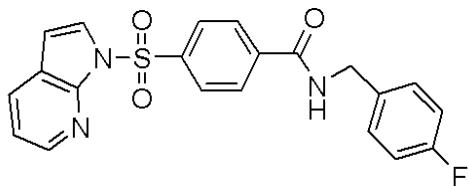
40

【0217】

実施例5

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル)-ベンズアミド

【化177】



M e C N (2 ml) を N₂ 下で 4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド (50 mg、0.152 mmol)、1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン (18 mg、0.152 mmol)、4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン (2 mg、.167 mmol)、およびトリエチルアミン (17 mg、0.167 mmol) を含むフラスコに添加する。反応を 16 時間 80 °C に加熱する。溶液を室温に冷却して、回転蒸発で M e C N を除去する。シリカゲルで粗製物質を精製し、45 mg (73% 収率) の N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (ピロロ [2,3-b] ピリジン - 1 - スルホニル) - ベンズアミドを得る。質量スペクトル (m/e) : 410.1 (M⁺)。

【0218】

記載した参照例と同様の方法を使用して、以下の第1表のスルホニアミドを調製する。

第1表

【表2-1】

実施例番号	名称	構造	質量分析 (M+H) ⁺ 特記がない場合	参照実施例
9	N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		409.0	2
10	N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-スピロ N-メチルピペリジン-4-イル)(インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		494.0	2
14	N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-(2-メトキシ-シクロヘキシル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		521.05	2

10

20

30

40

【表2-2】

22	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-インダゾール-1-スルホニル]-ベンズアミド		507.02	1
23	N-(4-フルオロベンジル)-4-(3-フェニルインダゾール-1-スルホニル)-ベンズアミド		485.96	1
25	4-(2,3-ジヒドロインドール-1-スルホニル)-N-(4-フルオロベンジル)-ベンズアミド		411.1	5
26	N-(4-フルオロベンジル)-4-(3-メチルインドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		423.12	3

10

20

30

【表2-3】

30	4-(3-アセチル-1-スルホニル)-N-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンズアミド		451.1	3	10
33	N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-トリフルオロメチル-1-スルホニル)-ベンズアミド		476.07 (M-H)	1	20
34	4-[3-(1-アセチル-ビペリジン-4-イル)-1-スルホニル]-N-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンズアミド		534.03	2	

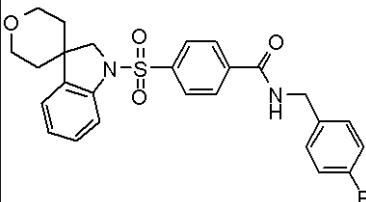
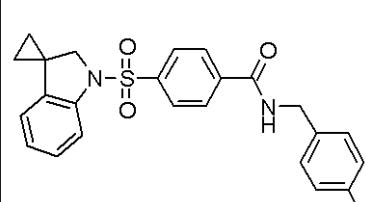
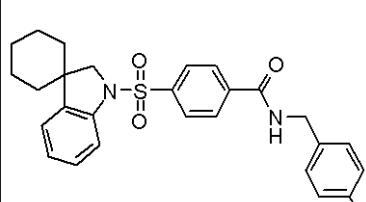
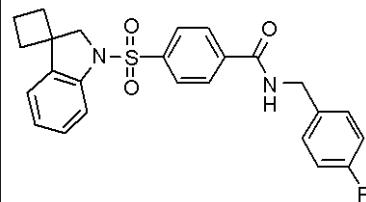
【表2 - 4】

35	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		534.94	2	10
36	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(1-メチルピペリジン-2-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		505.97	2	20
37	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(2-モルホリノ-4-イル-アセチル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		535.94	2	30
38	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(2-テトラヒドロピラン-1-アセチル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		506.9	2	40

【表2-5】

39	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		505.98	2	10
40	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(3,3-ジフルオロシクロヘキサ-2-エン-1-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		512.93	2	
41	4-(3-エチル-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-スルホニル)-N-(4-フルオロベンジル)-ベンズアミド		453.2	2 溶媒としてジオキサン アミン参考文献: Takayamaら Tetrahedron Lett.; 1973, 365, 366	20
42	N-(4-フルオロベンジル)-4-(スピロ[シクロペンタ-1,3'-インドリン])-ベンズアミド		464.9	2 溶媒としてジオキサン Joiner, K. A.; King, F. D. 欧州特許第0287196号明細書 1988年	30

【表2-6】

43	N-(4-フルオロベンジル)-4-(スピロ[インドリン-3,4'-テトラヒドロ-ピラン])-ベンズアミド		481.4	2 溶媒としてジオキサン
44	N-(4-フルオロベンジル)-4-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン])-ベンズアミド		436.9	2 溶媒としてジオキサン Joiner, K. A.; King, F. D 欧州特許第0287196明細書 1988年
45	N-(4-フルオロベンジル)-4-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリン])-ベンズアミド		478.9	2 溶媒としてジオキサン Joiner, K. A.; King, F. D 欧州特許第0287196明細書 1988年
46	N-(4-フルオロベンジル)-4-(スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン])-ベンズアミド		450.9	2 溶媒としてジオキサン

10

20

30

【表2-7】

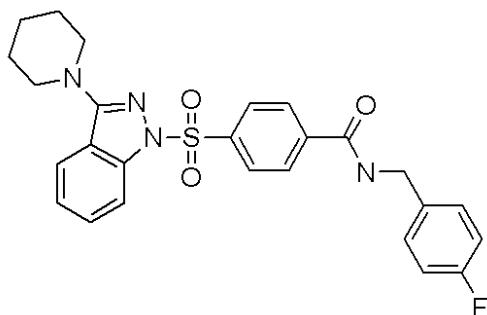
47	N-(4-フルオロベンジル)-4-(3-モルホリン-4-イル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		494	2 溶媒としてジオキサン	10
48	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		507	2 溶媒としてジオキサン	20
49	N-(4-フルオロベンジル)-4-(3-ピペリジン-1-イル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		492	2 溶媒としてジオキサン	30
50	4-(3-tert-ブチル-インドール-1-スルホニル)-N-(4-フルオロベンジル)-ベンズアミド		464.97	1	40
51	N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(1-メチルシクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		490.93	1	

【0219】

実施例53

N-(4-フルオロベンジル)-4-(3-ピペリジン-1-イル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド

【化178】



10

4 - (3 - クロロ - インダゾール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド (91 m g 、 0 . 20 m m o l) をピペリジン (1 . 0 m L) に溶解し、 90 にて一晩攪拌する。溶液を E t O A c (30 m L) で希釈し、 1 N H C l (1 5 m L) および飽和 N a H C O 3 (15 m L) で洗浄する。有機溶液を乾燥させ、濾過し、濃縮し、 100 % ヘキサン ~ 50 % E t O A c / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッショクロマトグラフィーによって残渣を精製し、光黄色泡として標記化合物を得る (7 m g 、 7 %) 。 M S (E S) 493 . 0 (M + 1) + 、 491 . 2 (M - 1) - 。

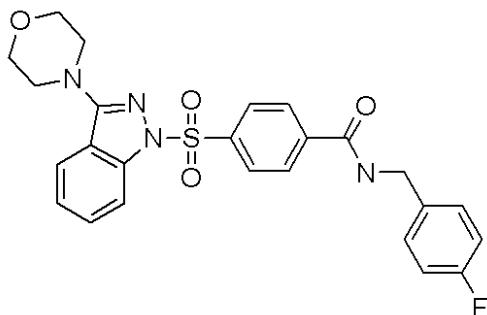
【0220】

実施例54

20

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - モルホリン 4 - イル - インダゾール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化179】



30

4 - (3 - クロロ - インダゾール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド (91 m g 、 0 . 20 m m o l) をモルホリン (1 . 0 m L) に溶解し、 100 にて一晩攪拌する。溶液を E t O A c (30 m L) で希釈し、 1 N H C l (1 1 m L) 、水 (10 m L) 、および飽和 N a H C O 3 (10 m L) で洗浄する。有機溶液を乾燥させ、濾過し、 20 % ~ 80 % の E t O A c / ヘキサンの直線濃度勾配を使用するフラッショクロマトグラフィーによって残渣を精製し、白い泡として標記化合物を得る (17 m g 、 34 %) 。 M S (E S) 495 . 0 (M + 1) + 、 493 . 1 (M - 1) - 。

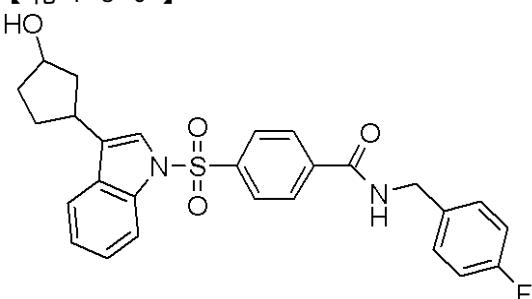
【0221】

40

実施例55

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (3 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド

【化180】



水素化ホウ素ナトリウム（23mg、0.601mmol）を0のN-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-(3-オキソ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド（295mg、0.601mmol）のMeOH（7ml）溶液にN₂下で添加する。30分間攪拌し、これらを室温に温める。18時間攪拌する。反応をクエンチするために、少量の水を添加し、次いで回転蒸発でMeOHを除去する。EtOAcおよび水を添加し、有機生成物を抽出する。分離し、MgSO₄を通して有機物を乾燥させる。有機物を回転蒸発で凝縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、明るいオレンジ色固体としてN-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-(3-ヒドロキシ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミドを得る（205mg、69%収率）。質量スペクトル（m/e）：493.01（MH⁺）。

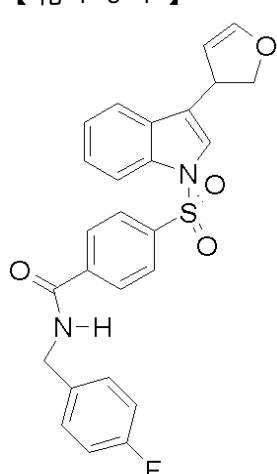
10

20

【0222】

4-[3-(2,3-ジヒドロ-フラン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-N-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンズアミド

【化181】



30

3,4ジヒドロフラン（0.70g、0.76mL、.01mol）をN-(フルオロ-ベンジル)-4-(3-ヨード-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド（0.534g、.001mol）に、続いてPd(OAc)₂（0.024g、0.075mmol）、塩化テトラブチルアンモニウム（0.283g、0.013mol）、およびDMF（16.0mL）に添加する。酢酸ナトリウム（0.246g、0.03mol）を添加し、生じる混合物を50にて攪拌し、8時間加熱する。反応混合物をDMF-H₂O混合物に注ぐ。EtOAc層を分離して、これをH₂Oで数回抽出する。ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過して、EtOAc-ヘキサン（3:7）で溶出するクロマトロンでクロマトグラフして、粘稠性のゴム質として0.040gの標記化合物を得る。質量スペクトル（m/e）（M+1）477；（M-1）475。

40

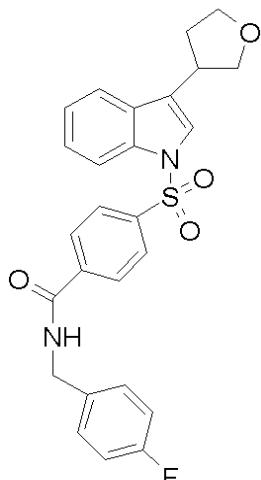
【0223】

実施例57

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[（3-テトラヒドロ-フラン-3-イル）-イ

50

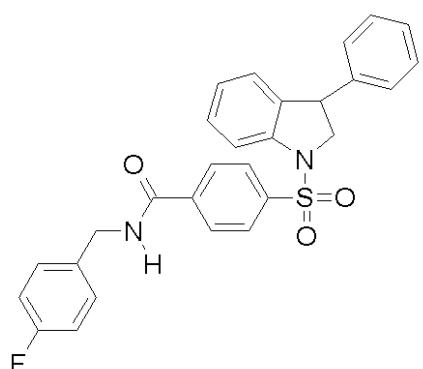
ンドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド
【化 1 8 2】



10

4 - [3 - (2 , 3 - ジヒドロ - フラン - 3 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド (0 . 0 9 5 g , 0 . 1 0 m m o l) を無水 E t O H (2 5 m L) および 5 % P / C 0 . 0 0 2 9 g に添加し、 P A R R シェーカー中で 1 平方インチにつき 6 0 1 b で一晩水素付加する。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させ、 0 . 0 7 1 g の油を得る。勾配 E t O A c - ヘキサン系 (0 ~ 1 0 0 %) を使用する I S C O でのクロマトグラフにより、粘稠性の油を得て、これをガラスに凝固させる 0 . 0 5 0 g 。質量スペクトル (m / e) (M + 1) 4 7 9 . 1 4 4 1 ; F o u n d (M + 1) 4 7 9 . 1 4 5 7 。

20

【0 2 2 4】**実施例 6 0**N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド**【化 1 8 3】**

30

3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (Y a m a m o t o , Y e t a l . B u l l C h e m . S o c . J p n 4 4 , 1 9 7 1 , 5 4 1 - 5 4 5) (0 . 1 5 8 , 0 . 8 1 m m o l) 、 4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド (0 . 2 6 6 g , 0 . 8 1 m m o l) 、 E t 3 N (0 . 1 6 1 g , 0 . 2 3 m L , 1 . 5 m m o l) および D M A P (. 0 1 1 g , . 0 9 m m o l) を C H 2 C l 2 (2 5 m L) に添加し、 N 2 下で外界温度にて一晩攪拌する。反応を C H 2 C l 2 で 1 5 0 m L に希釈し、飽和 N a H C O 3 (5 0 m L) に注ぐ。有機層を分離して、 1 M H C l (2 × 7 5 m L) で抽出する。ブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (M g S O 4) させ、濾過して、濾液を蒸発させる。残渣を勾配 E t O A c - ヘキサン系 (0 - 1 0 0 %) を使用する I S C O でクロマトグラフし、 0 . 1 6 7 g の標記化合物を得る。質量スペクトル (m / e) (M + 1) 4 8 7 . 1 4 9 2 ; F o u n d : 4 8 7 .

40

50

1479。

【0225】

実施例60a

異性体1

1.0 mL./分、255nMの流速で、2/3EtOH/ヘプタンおよび20μLの注射で溶出するchirace1カラムOD(0.46×255cm)で分離して、0.060gの所望の鏡像異性体を得る。RT=5.45分。

【0226】

実施例60b

異性体2

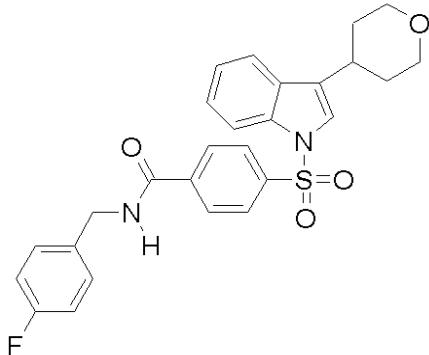
1.0 mL./分、255nM流速で、2/3EtOH/ヘプタンおよび20μLの注射で溶出するChirace1カラムOD(0.46×255cm)で分離して、0.061gの所望の鏡像異性体を得る。RT=7.20分。

【0227】

実施例61

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド

【化184】



事前に120にて一晩乾燥した、オーバーヘッド攪拌機、N₂系統、温度プローブ、および滴下漏斗で構築された温かい1Lの3首丸底フラスコに、4-(3-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル)-安息香酸(15.0g、38.94mmol)およびTHF無水物(200mL)を添加して、溶液を攪拌し、N₂下で0

に冷却する。N-メチルモルホリン(4.3mL、39.09mmol)を注射器を経て即座に、続いて2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT、6.8g、38.80mmol)を固体として一部に添加する。混合物を0にて1時間攪拌し、4-フルオロベンジルアミン(4.9mL、42.89mmol)のTHF無水物(50mL)溶液で10分にわたって滴下漏斗を経て処置する。生じる混合物を室温に温め、3時間攪拌し、0に冷却し戻して、1N HCl(150mL)でクエンチする。酢酸エチル(150mL)を添加し、層を分離する(より効率的に層を分離するために、少量のブラインを添加する)。有機層をブライン(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、油に濃縮する。油を塩化メチレンに溶解し、洗い流し65Mビオタージ・カートリッジに添加する。3:1ヘキサン/酢酸エチル、続く3:2ヘキサン/酢酸エチルで溶出して、泡として主要生成物の単離を提供する。泡をMTBEで処置し、ペーストに再び濃縮する。しばらく室温で静置した後、材料の結晶化を生じさせる。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、固体を形成させる。MTBE(400mL)に再びスラリーにし、3時間以上室温で攪拌する。固体(MTBEで逆洗)を濾過して、乾燥させ(20mmHg(55))、均一な標記化合物を得る(14.5g、76%)；¹H

NMR(DMSO-d₆) 9.24(t, J=6.0Hz, 1H), 8.10(m, 2H), 7.98(m, 3H), 7.67(d, J=7.7Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.32(m, 5

10

20

30

40

50

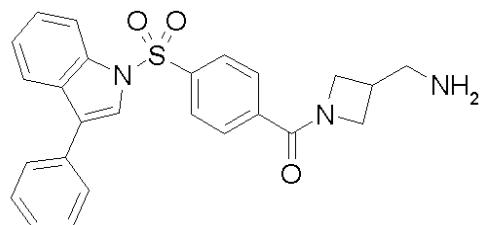
H) , 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.50 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 493 (m+H); LC/MS, 100% DAD.

【0228】

実施例63

(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

【化185】



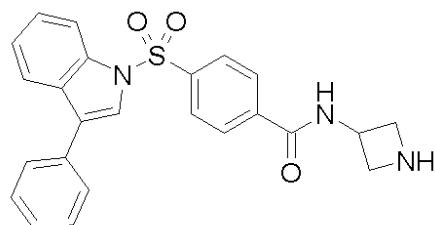
トリフルオロ酢酸(5mL)を[1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-アゼチジン-3-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(853mg、1.56mmol)に添加して、多くの気体を発生させる。回転により反応溶液を蒸発させる(40℃; MeOHで2×共沸混合する)。生じる黄色の油をMeOH(10mL)に溶解し、水酸化物樹脂(Bio-Rad AG(登録商標)1-X8、20~50メッシュ; 5g)遊離塩基アミンを添加する。混合物を濾過して、回転により濾液を蒸発させ(40℃; CH₂Cl₂で3×共沸混合する)、オフホワイトの泡として664mg(95.3%)の(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンを得る。MS(m/e): 446.02 (M+1)。

【0229】

実施例64

N-アゼチジン-3-イル-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド

【化186】



3-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(792mg、1.49mmol)を使用して、(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載されたのと同様の方法により標記化合物を調製し、568mg(88.4%)のオフホワイトの泡を得る。MS(m/e): 431.92 (M+1); 430.03 (M-1)。

【0230】

実施例65

(I-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

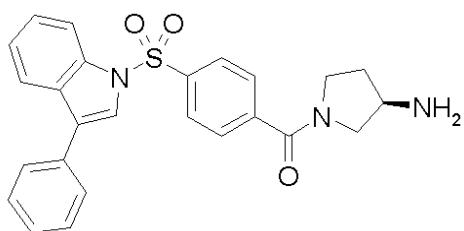
10

20

30

40

【化187】



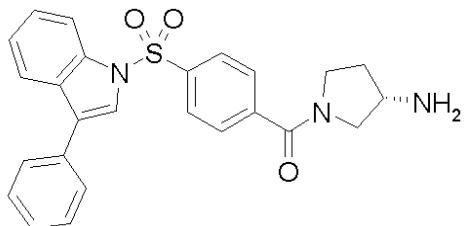
[I-1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(655mg、1.20mmol)を使用して、(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載されたのと同様の方法により標記化合物を調製し、474mg(88.6%)の白い泡を得る。MS(m/e): 445.95(M+1)。

【0231】

実施例66

(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

【化188】



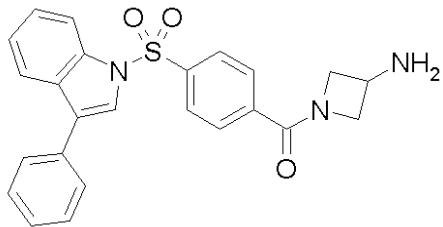
[(S)-1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(903mg、1.65mmol)を使用して、(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載されたのと同様の方法により標記化合物を調製し、674mg(91.4%)の白い泡を得る。MS(m/e): 445.95(M+1)。

【0232】

実施例67

(3-アミノ-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

【化189】



[1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-アゼチジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(325mg、0.611mmol)を使用して、(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載されたのと同様の方法により標記化合物を調製し、239mg(90.6%)の白い泡を得る。MS(m/e): 431.97(M+1)。

10

20

30

40

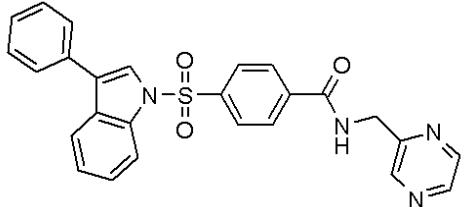
50

【0233】

実施例70

4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - N - ピラジン - 2 - イルメチル - ベンズアミド

【化190】



10

10 ml の乾燥 DMF を N₂ 下で 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (500 mg、1.33 mmol、1.0 eq)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドハイドロクロライド (279 mg、1.46 mmol、1.1 eq)、ジメチル - ピリジン - 4 - イル - アミン (16 mg、.132 mmol、.1 eq)、および C - ピラジン - 2 - イル - メチルアミン (217 mg、1.99 mmol、1.5 eq) を含むフラスコに添加する。室温で 18 時間攪拌する。回転蒸発で溶媒を除去して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - N - ピラジン - 2 - イルメチル - ベンズアミドを得る (127 mg、20 % 収率)。質量スペクトル (m/e) : 468.95 (M H⁺)。

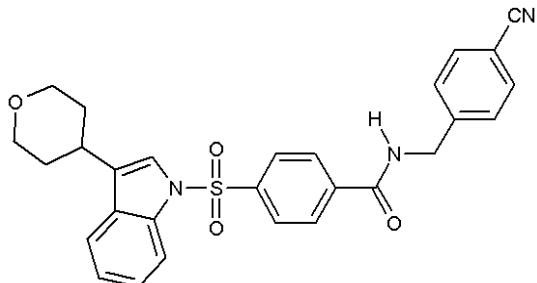
20

【0234】

実施例71

N - (4 - シアノ - ベンジル) - 4 - [(3 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド

【化191】



30

4 - (3 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (0.200 g、0.518 mmol e) を EDC [1892 - 57 - 5] (0.118 g、0.662 mmol es) 4 - アミノメチル - ベンゾニトリル (0.082 g、0.662 mmol es) のジクロロメタン溶液で完了するまで攪拌する。反応を希釈し、1 N HCl で洗浄する。MgSO₄ を通して有機層を乾燥させ、濃縮する。メタノールおよびジクロロメタンまたは EtOAc およびジクロロメタンの混合物でのフラッシュカラムクロマトグラフィーを経て残渣を精製し、0.102 g の固体材料を単離する (収率 = 41 %)。質量スペクトル (m/e) : 498.04 (M -)。

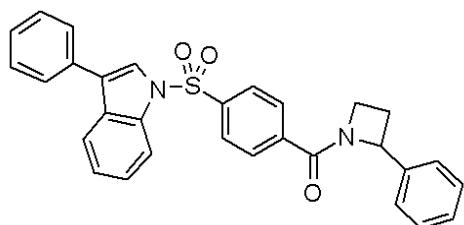
40

【0235】

実施例72

(2 - フェニル - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン

【化192】



4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (1 2 5 m g 、 0 . 3 3 m m o l) および 2 - フェニル - アゼチジン (1 0 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l 、 過剰量) のジクロロメタン溶液 (1 . 0 m L) およびトリエチルアミン (0 . 3 0 0 m L 、 2 . 1 5 m m o l 、 過剰量) を合わせて、室温でベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸 (B O P 試薬) (1 5 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) を添加する。30分間攪拌して、全ての反応を事前に充填されたシリカゲルカラムに直接充填して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン) によって精製し、ガラス質の固体として 1 4 9 m g の (2 - フェニル - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンを得る (9 2 %) 。 L R M S : M H + 4 9 3 . 0 8 。

【0236】

記載した参照例と同様の方法を使用して、以下の第2表のスルホンアミドを調製する。 20

第2表

【表3-1】

実施 例番 号	名称	構造	アミン	質量分析 (M+H) 特記がない場合	参考文献 実施例
73	4-(3-フェニル-イ ンドール-1-スル ホニル)-N-ピリ ミジン-2-イルメ チル-ベンズアミ ド		C-ピリミジン- 2-イル-メチル アミン	468.9	70
74	[4-(3-フェニル- インドール-1-ス ルホニル)-フェニ ル]-[3,4,5,6-テ トラヒドロ-2H-[4 ,4']ビピリジニ ル-1-イル]-メタノ ン		1,2,3,4,5,6- ヘキサヒドロ- [4,4']ビピリジ ニル	522.1	70
75	4-(3-フェニル-イ ンドール-1-スル ホニル)-N-ピリジ ン-3-イルメチル -ベンズアミド塩 酸塩*		ピリミジン-3- イル-メチルア ミン	467.93	72

10

30

40

【表3-2】

76	N-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド塩酸塩 *		5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチルアミン	485.82	72
77	N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド塩酸塩 *		5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチルアミン	485.95	72
78	トランス-N-(2-ヒドロキシ-シクロヘキシリルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		トランス-2-アミノメチル-シクロヘキサノール	489.07	72
79	シス-N-(2-ヒドロキシ-シクロヘキシリルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		シス-2-アミノメチル-シクロヘキサノール	488.98	72

10

20

30

【表3-3】

80	(S)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-ベンズアミド		(S)-(+)-テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミン	461.00	72
81	I-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-ベンズアミド		I-(+)-テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミン	461.01	72
82	4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-N-ピリジン-2-イルメチル-ベンズアミド塩酸塩*		ピリジン-2-イルメチルアミン	467.94	72

【表3-4】

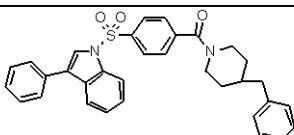
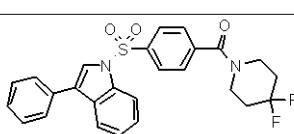
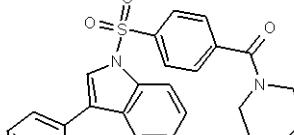
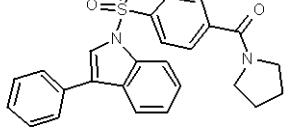
83	4-(3-フェニル-1-スルホニル)-N-ピリジン-4-イルメチル-ベンズアミド塩酸塩*		ピリジン-4-イルメチルアミン	467.99	72
84	トランス-N-(2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズアミド		トランス-2-アミノ-シクロヘキサノール	474.98	72
85	シス-N-(2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズアミド		シス-2-アミノ-シクロヘキサノール	474.99	72
86	アゼチジン-1-イル-[4-(3-フェニル-1-スルホニル)-1-フェニル]-メタノン		アゼチジン	416.94	72

10

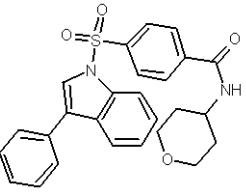
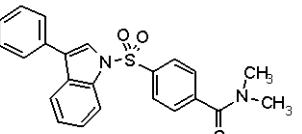
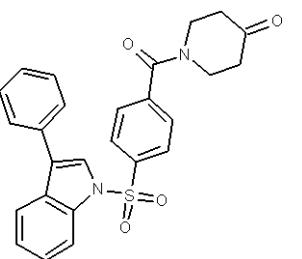
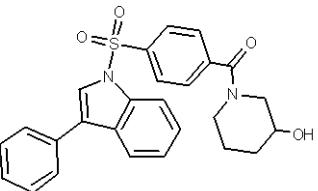
20

30

【表3-5】

87	(4-ペンジル-ピペリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		4-ペンジル-ピペリジン	536.05	72
88	(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		4,4-ジフルオロ-ピペリジン	480.97	72
89	[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピペリジニ-1-イル-メタノン		ピペリジン	444.97	72
90	[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-ピロリジニ-1-イル-メタノン		ピロリジン	430.96	72

【表3-6】

91	4-(3-フェニル-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンズアミド		テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミン	461.20	72
92	N,N-ジメチル-4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズアミド		ジメチルアミン	405.10	72
93	1-[4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズイル]-ピペリジン-4-オン		ピペリジン-4-オン	528.90	72
94	(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズイル]-メタノン		3-ヒドロキシ-ピペリジン	460.95	72

10

20

【表3-7】

95	モルホリン-4-イル-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		モルホリン	446.96	72
96	(2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		ピペリジン-2-イル-メタノール	474.90	72
97	(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		ピペリジン-3-イル-メタノール	475.00	72

【表3-8】

98	トランス-N-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシリ)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		トランス-4-アミノシクロヘキサノール	474.99	72
100	4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-N-ピリダジン-3-イルメチルベンズアミド		C-ピリダジン-3-イル-メチルアミン	469.01	70
101	N-[1-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		1-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イルアミン	552.38 (M ⁻)	70
102	4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-N-(1-フェニル-ピペリジン-4-イル-メチル)-ベンズアミド		C-(1-フェニル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン	550.06	70

10

20

30

【表3-9】

103	I-N-[1-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(3-フェニルインドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		I-1-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-イルアミン	539.97	70
104	(S)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(3-フェニルインドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		(S)-1-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-イルアミン	540.00	70
105	N-[1(4-フルオロフェニル)-アゼチジン-3-イル]-4-(3-フェニルインドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		1-(4-フルオロフェニル)-アゼチジン-3-イルアミン	525.96	72
106	4-(3-フェニルインドール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロピラノ-4-イルメチル)-ベンズアミド		4-アミノメチルテトラヒドロピラン	475.0	72
107	N-(2-メトキシエチル)-4-(3-フェニルインドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		2-メトキシエチルアミン	434.96	72

10

20

30

【表3-10】

108	N-(2-イソプロポキシ-エチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		2-アミノエチル-プロピルアミン	462.99	72
109	N-(2-エトキシ-エチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		2-エトキシエチル-アミン	434.96	72
110	4-[[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズイルアミノ]-メチル]-安息香酸メチルエステル		4-アミノメチル-安息香酸メチルエステル	525.07	72
111	N-(3-メトキシ-ベンジル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-エチル-ベンズアミド		3-メトキシベンジルアミン	496.93	72
112	N-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		4-ジメチルアミノベンジルアミン	510.01	72

10

20

30

【表3-11】

113	N-(4-アミノ-ベンジル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		4-アミノベンジルアミン	481.94	72
114	(2-フェニルアミノメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルメチルアミン	536.03	70
115	2-[1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-アゼチジン-3-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン		2-アゼチジン-3-イルメチル-イソインドール-1,3-ジオン	576.02	70
116	3-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニルアミノ)-アゼチジン-1-カルボン酸t-[tert-]ブチルエステル		3-アミノ-アゼチジン-1-カルボン酸t-[tert-]ブチルエステル	531.95	70

10

20

30

【表3-12】

117	[I-1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル		I-ピロリジン-3-イルカルボン酸tert-ブチルエステル	546.05	70
118	[(S) -1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル		(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル	546.01	70
119	[1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-アゼチジン-3-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル		アゼチジン-3-イルメチルカルバミン酸tert-ブチルエステル	546.17	70
120	[1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-アゼチジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル		アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル	532.02	70
121	N-シクロブチル-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		シクロブチルアミン	430.98	70

10

20

30

【表3-13】

122	3-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-メチル]-アゼチジン-1-カルボン酸メチルエステル		3-アミノメチル-アゼチジン-1-カルボン酸メチルエステル	503.98	70
123	(3-ヒドロキシメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		アゼチジン-3-イル-メタノール	447.2	72
124	N-(テトラヒドロ-1-フラン(Ifuran)-2-イルメチル)-4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		I (-) (テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メタノール	468.9	72
126	N-(2-メトキシシクロヘキシル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		2-メトキシシクロヘキシルアミン	489.05	70

10

20

30

【表3-14】

127	N-[1-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		1-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-イルアミン	540.2	70
128	3-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステル		3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステル	504.02	70
129	[4-(3-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン	539.09	70
130	4[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-N-(テトラヒドロピラノ-4-イルメチル)-ベンズアミド		4-アミノメチルテトラヒドロピラン	494.01	70
131	N-シクロブチル-4-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		シクロブチルアミン	449.99	70

10

20

30

【表3-15】

132	N-シクロプロピルメチル-4-[3-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		シクロプロピルメチルアミン	449.94	70
133	4-[3-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-N(テトラヒドロ-ピラジン-4-イルメチル)-ベンズアミド		4-アミノメチルテトラヒドロピラン	493.90	70
134	N-シクロプロピルメチル-4-[3-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		シクロプロピルメチルアミン	449.94	70
135	4-(3-シクロヘキシル-インドール-1-スルホニル)-N-シクロプロピルメチル-ベンズアミド		シクロプロピルメチルアミン	422.99	70
136	4-(3-シクロヘキシル-インドール-1-スルホニル)-N-シクロプロピルメチル-ベンズアミド		シクロプロピルメチルアミン	423.00	72
137	4-(3-シクロヘキシル-インドール-1-スルホニル)-N-シクロブチル-ベンズアミド		シクロプロピルアミン	423.00	70

10

20

30

40

【表3-16】

138	アゼチジン-1-イル-[4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン		アゼチジン	409.02	70
139	N-(5-シアノ-ピリジン-3-イルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		5-アミノメチル-ニコチニトリル	492.91	70
140	4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-N-[I-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メチル]-ベンズアミド		R-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メチルアミン	452.96	70
141	N-シクロプロピル-4-[3(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		シクロプロピルメチルアミン	438.93	72
142	4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロ-フラン-3-イルメチル)-ベンズアミド		C-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)-メチルアミン	460.96	72
143	N-(4-シアノ-ベンジル)-4-[3-(シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		4-アミノメチル-ベンゾニトリル	498.04	72

10

20

30

40

【表3-17】

144	N-(4-シアノ-ベンジル)-4-(3-シクロプロピル-1-スルホニル)-ベンズアミド		4-アミノメチル-ベンゾニトリル	455.92	70
145	4-(3-シクロヘキソードール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-ベンズアミド		C-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチルアミン	473.11 (M+1)-	72
146	N-(4-アミノ-ベンジル)-4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズアミド		4-アミノメチル-ベンゾニトリル	482.07 (M+1)-	72
147	N-イソブチル-4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズアミド		イソブチルアミン	433.1598	70
148	N-イソアミル-4-(3-フェニル-1-スルホニル)-ベンズアミド		イソアミルアミン	447.1752	70

10

20

30

40

【表3-18】

149	N-2-メチルブチルアミン-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		2-メチルブチルアミン	447.1738	72
150	4-(3-シクロプロピル-インドール-1-スルホニル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-メチル-ベンズアミド		C-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン	450	70
151	4-(3-シクロプロピル-インドール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-ベンズアミド		4-アミノメチルテトラヒドロピラン	439.1	70
152	4-(3-シクロプロピル-インドール-1-スルホニル)-N-(2-イソプロポキシ-エチル)-ベンズアミド		2-イソプロポキシ-エチルアミン	427	70
153	N-(4-シアノ-ベンジル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		4-アミノメチル-ベンゾニトリル	491.94	72

10

20

30

【表3-19】

154	N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		C-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン	493.89	72
155	4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ベンズアミド		4-アミノメチルテトラヒドロピラン	482.93	72
156	N-シクロブチル-4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		シクロブチルアミン	488.98	72
157	N-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド		C-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メチルアミン	493.95	72

10

20

30

【表3-20】

157a	N-シクロプロピルメチル-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド		シクロプロピルメチルアミン	431.2	72
157b	4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド		ピリジン-3-イルメチルアミン	M-1 458	72
157c	4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-N-ピペリジン-1-イル-ベンズアミド		N-アミノピペリジン	452.1	72
157d	4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-N-ピペリジン-1-イル-ベンズアミド		N-アミノピペリジン	460.1	72

10

20

30

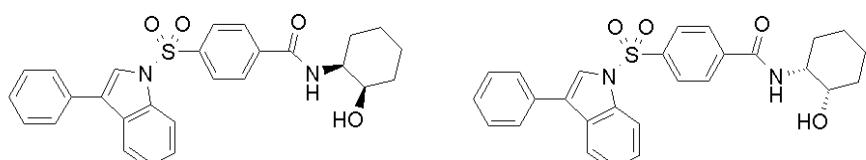
1. 精製した化合物を極少量のテトラヒドロフランに溶解し、0に冷却し、1~2当量のHCl無水物のTHF溶液で処置して、溶媒を蒸発させ、最終的なHCl塩を得る。

【0237】

実施例158

Cis-N-(2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドの分割

【化193】



キラルクロマトグラフィー(調製用ChiralPak AD、100% EtOH、14 mL / 分、解析用ChiralPak AD、100% EtOH、1.0 mL / 分)によって標記化合物を分離する。異性体1保持時間(解析用)8.35分 L R M S : 450

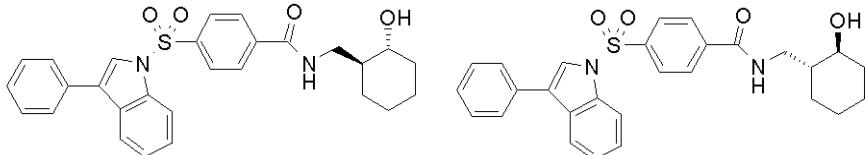
75.06。異性体2保持時間(解析用)11.85分 L R M S : 475.05。

【0238】

実施例159

T r a n s - N - (2 - ヒドロキシ - シクロヘキシリルメチル) - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミドの分割

【化194】



10

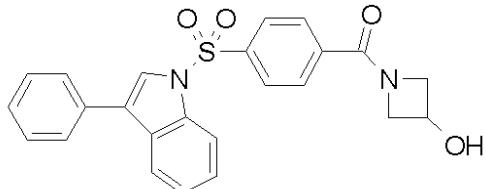
キラルクロマトグラフィー(調製用 Chiral Pak AD、100% EtOH、14mL/分、解析用 Chiral Pak AD、100% EtOH、1.0mL/分)によって標記化合物を分離する。異性体1保持時間(解析用)6.75分 L R M S : 489.10。異性体2保持時間(解析用)9.55分 L R M S : 489.11。

【0239】

実施例161

(3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン

【化195】



20

1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - オール(250mg、1.04mmol)をメタノール(3.0mL)に溶解し、窒素下でPd(OH)₂(50mg)に添加する。反応器を脱気し、60psi H₂(g)でバージする。もう一度脱気/H₂バージ・サイクルを繰り返す。H₂を60psi下で15時間攪拌させる。反応を放出し、さらなるメタノールでセライトを通して濾過する。メタノールを蒸発させ、液体としてアゼチジン - 3 - オールを得て、これをさらに精製することなく使用する。4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸(200mg、0.53mmol)およびアゼチジン - 3 - オール(50mg、0.68mmol、過剰量)のジクロロメタン溶液(1.0mL)およびトリエチルアミン(0.500mL、3.58mmol、過剰量)を合わせて、室温でベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸(BOP試薬)(300mg、0.66mmol、過剰量)を添加する。30分間攪拌して、全ての反応を事前に充填されたシリカゲルカラムに直接充填して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、白い泡として167mgの(3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンを得る(73%)。L R M S : M H + 432.97。

30

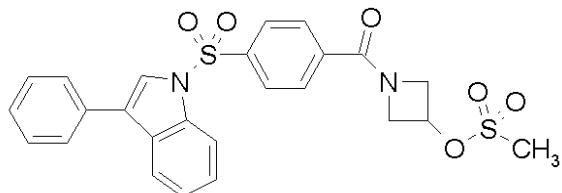
40

【0240】

実施例162

メタンスルホン酸 1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イルエステル

【化196】



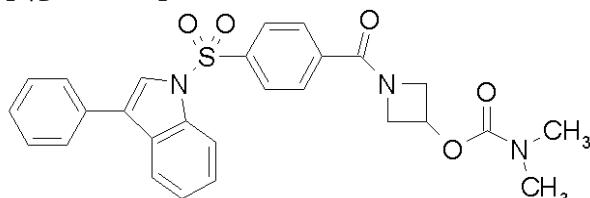
メタンスルホン酸 1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - イルエステルを使用して、上記と同じ手順で標記化合物を調製する。

【0241】

実施例163

ジメチル - カルバミン酸 1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イルエステル

【化197】



(3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン (95 mg、0.219 mmol)、トリエチルアミン (0.200 mL、1.43 mmol、過剰量)、および 4 - ジメチルアミノピリジン (5 mg、0.04 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を合わせて、室温にて N, N - ジメチルカルバモイルクロラムド (0.050 mL) で処置する。15 時間攪拌して、事前に充填されたシリカゲルカラムに直接充填して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって精製し、白い泡として 82 mg のジメチル - カルバミン酸 1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イルエステルを得る (74%)。LRMS : M⁺ 503.

97。

【0242】

実施例164

N - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - アゼチジン - 3 - イルメチル] - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化198】



トリフルオロ酢酸 (2 mL) を [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - アゼチジン - 3 - イルメチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (135 mg、0.482 mmol) に添加して、多くの気体を発生させる。回転により反応溶液を蒸発させる (40 ; CH₂Cl₂ で 3 × 共沸混合する)。この材料を CH₂Cl₂ 無水物 (3 mL) に溶解する。4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (200 mg、0.53 mmol、1.1 equiv)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドハイドロクロライド (EDC ; 140 mg、0.73 mmol、1.5 equiv)、および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP ; 270 mg、2.3 mmol) 50

10

20

30

40

50

1、4.7 equiv)を添加する。16時間攪拌した後、反応溶液をシリカゲル(80mm×20mm直径)のカラムへ移し、溶出して(10~45% EtOAc/hex)、明るい黄色い泡として31mg(12%)のN-[1-(4-フルオロ-フェニル)-アゼチジン-3-イルメチル]-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドを得る。MS(m/e): 539.99(M+1); 538.16(M-1)。

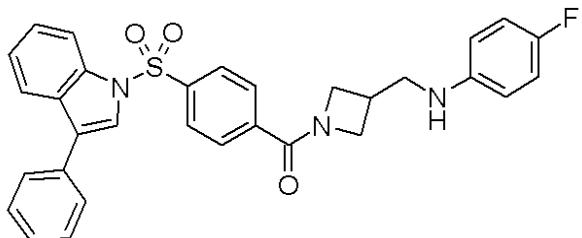
【0243】

実施例165

[3-[(4-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

10

【化199】



1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(220μL、350mg、2.0mmol、2.0equiv)を、(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン(446mg、1.00mmol、1equiv)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジバラジウム(0)(23mg、0.025mmol、0.025equiv)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(15mg、0.057mmol、0.050equiv)、およびナトリウムtert-ブトキシド(120mg、1.2mmol、1.2equiv)のトルエン無水物(4mL)溶液の混合物に添加し、100で19時間加熱する。冷却後、反応混合物を0.45μmフィルターディスクを通してシリカゲル(125mm×25mm直径)のカラムに移し、溶出して(10~100% EtOAc/hex)、明るい黄色い泡として98mg(18%)の[3-[(4-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンを得る。¹H NMRは、純粋な所望の生成物を示した。MS(m/e): 540.07(M+1); 538.19(M-1)。

20

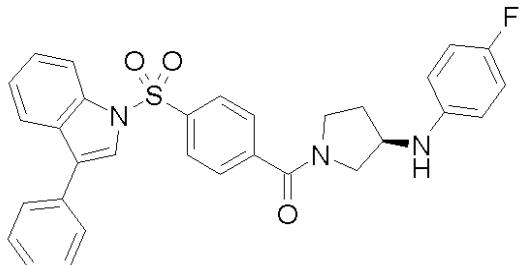
【0244】

実施例166

[I-3-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

30

【化200】



40

(I-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン(334mg、0.750mmol)を使用して、[3-[(4-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載したのと同様の方法によって調製し、35mg(8.7%)の明るい黄色い泡を単離す

50

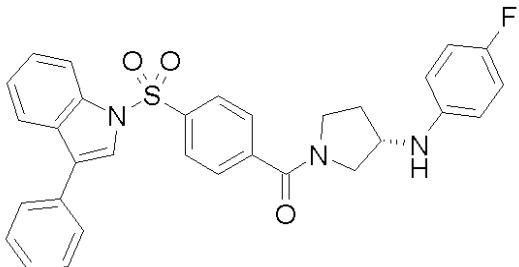
る。MS (m/e) : 540.01 (M+1)。

【0245】

実施例167

[(S)-3-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

【化201】



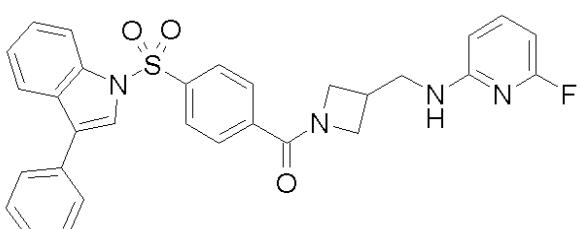
((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン(334mg、0.750mmol)を使用して、[3-[(4-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンについて記載したのと同様の方法によって調製し、59mg(15%)の明るい黄色泡を単離する。MS (m/e) : 540.02 (M+1)。

【0246】

実施例170

[3-[(6-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

【化202】



2,6-ジフルオロピリジン(55μL、70mg、0.61mmol、2.0equiv)を(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン(134mg、0.301mmol、1.1equiv)およびトリエチルアミン(120μL、87mg、0.86mmol、2.9equiv)の1,4-ジオキサン(3mL)溶液に添加して、80にて16時間加熱する。質量スペクトルは、所望の生成物を示していない。より多くのトリエチルアミン(120μL)および2,6-ジフルオロピリジン(110μL)を添加する。80にて32時間後、LC/MSは、少量の所望の生成物を示す。より多くのトリエチルアミン(200μL)および2,6-ジフルオロピリジン(110μL)を添加する。38時間後、より多くのトリエチルアミン(200μL)および2,6-ジフルオロピリジン(110μL)を添加する。100時間後、反応溶液をシリカゲル(80mm×20mm直径)のカラムへ移し、溶出して(50~65% EtOAc/hex)、白い泡として65mg(40%)の[3-[(6-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンを得る。MS (m/e) : 541.02 (M+1)；539.17 (M-1)。

【0247】

実施例171

10

20

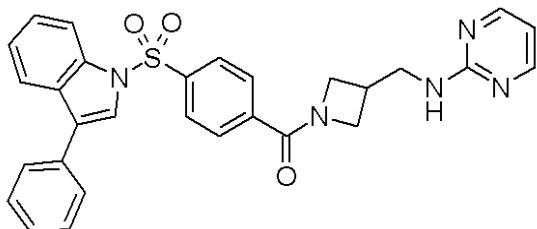
30

40

50

[4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) - アゼチジン - 1 - イル] - メタノン

【化203】



10

(3 - アミノメチル - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン (134 mg, 0.301 mmol) を使用して、[3 - [(6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - アゼチジン - 1 - イル] - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンについて記載したのと同様の方法によって調製し、56 mg (36%) のオフホワイトの泡を単離する。MS (m/e) : 524.01 (M + 1)。

【0248】

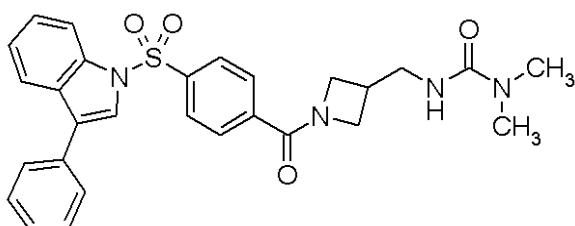
実施例172

1, 1 - ジメチル - 3 - [1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イルメチル] - 尿素、

20

および

【化204】

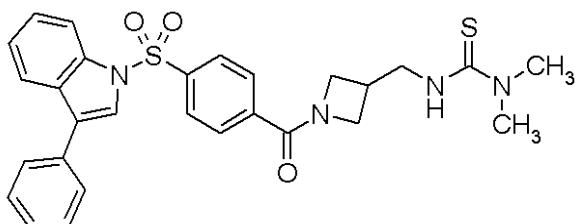


実施例173

30

1, 1 - ジメチル - 3 - [1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イルメチル] - チオ尿素

【化205】



ジメチルチオカルバモイルクロライド (350 mg, 2.8 mmol, 1.2 equiv) を (3 - アミノメチル - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン (101 mg, 0.227 mmol, 1 equiv) およびトリエチルアミン (130 μL, 94 mg, 0.93 mmol, 4.1 equiv) の CH2Cl2 無水物 (3 mL) 懸濁液に添加する。17時間攪拌後、反応をシリカゲル (80 mm × 20 mm 直径) のカラムへ移し、溶出して (20 ~ 100% EtOAc / hex ; 2% MeOH / CH2Cl2)、白い泡として 15 mg (12%) の 1, 1 - ジメチル - 3 - [1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イルメチル] - 尿素を得る。いくらかのジメチルカルバモイルクロライドを含むジメチルチオカルバモイルクロライドを攪拌する。

40

50

【0249】

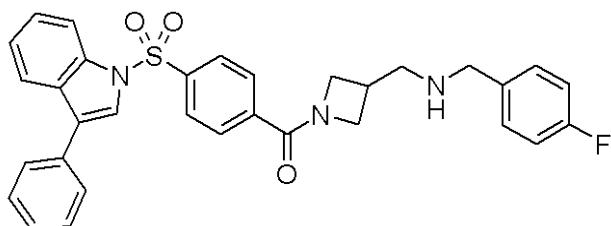
シリカゲルのカラムを、極性溶媒(20% MeOH / CH₂Cl₂)で溶出して、トリエチルアミンハイドロクロライドと共にチオ尿素を得る。この材料をCH₂Cl₂に溶解し、飽和水溶液NaHCO₃で洗浄する。有機層を乾燥させ(無水物MgSO₄)、回転により蒸発させて(40)、黄褐色の泡として30mg(25%)の1,1-ジメチル-3-[1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-アゼチジン-3-イルメチル]-チオ尿素を得る。

【0250】

実施例174

3-[(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル] - [4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン

【化206】



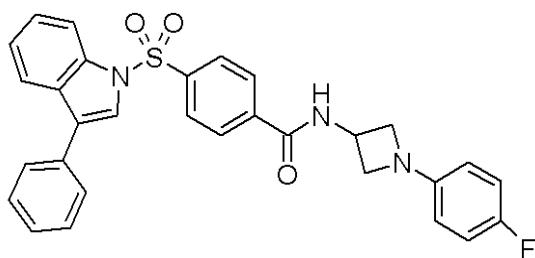
4-フルオロベンズアルデヒド(26μL、31mg、0.25mmol、1.0equiv)を(3-アミノメチル-アゼチジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン(112mg、0.251mmol、1equiv)のMeOH(1mL)溶液に添加する。数分後に、白い沈殿を観察する。1時間後、H₂Oを添加し、CHCl₃(3×)で反応混合物を抽出する。有機層を合わせ、乾燥させ、回転蒸発させて(40)、無色のフィルムとして120mgのイミンを得る。イミンをTHF無水物(2mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(80mg、0.38mmol、1.5equiv)を添加する。19時間後、反応混合物を飽和水溶液NaHCO₃(5mL)でクエンチし、EtOAc(5mL)で抽出する。有機層を乾燥させ(無水物MgSO₄)、回転蒸発させる(40)。生じる無色油状物をシリカゲル(60mm×12mm直径)カラムに移して、溶出し(2% MeOH / CH₂Cl₂)、白い泡として54mg(39%)の[3-[(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-アゼチジン-1-イル]-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノンを得る。MS(m/e): 553.96(M+1)。

【0251】

実施例175

N-[1-(4-フルオロ-フェニル)-アゼチジン-3-イル]-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド

【化207】



1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(110μL、180mg、1.0mmol、2.0equiv)をN-アゼチジン-3-イル-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド(216mg、0.501mmol、1equiv)、トリス

10

30

40

50

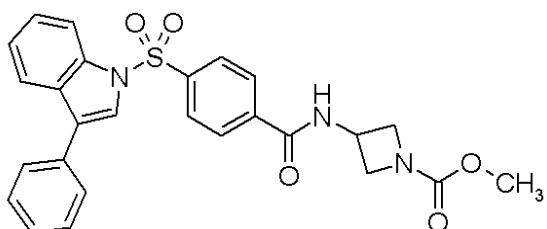
(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(12mg、0.012mmol、0.025equiv)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(8mg、0.03mmol、0.05equiv)、およびナトリウムtert-ブトキシド(58mg、0.60mmol、1.2equiv)のトルエン無水物(2mL)溶液の混合物に添加する。反応混合物を100にて14時間加熱する。冷却後、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、0.45μmフィルター・ディスクを通してシリカゲル(80mm×20mm直径)のカラムに移して、溶出し(10~35% EtOAc/hex)、白色固体として63mg(24%)のN-[1-(4-フルオロ-フェニル)-アゼチジン-3-イル]-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドを得る。

【0252】

実施例176

3-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸メチルエステル

【化208】



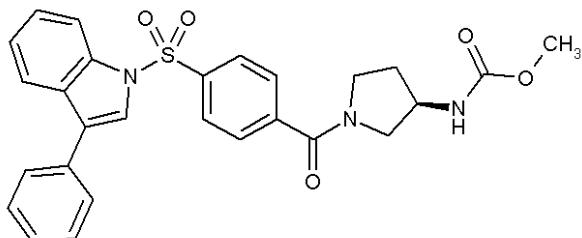
メチルクロロホルマート(60μL、73mg、0.78mmol、3.1equiv)をN-アゼチジン-3-イル-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド(108mg、0.250mmol、1equiv)およびトリエチルアミン(140μL、100mg、1.0mmol、4.0equiv)のCH₂Cl₂無水物(3mL)の懸濁液に添加する。活発な気体発生を観察する。4時間攪拌後、反応溶液を回転蒸発させる。生じる材料をシリカゲル(80mm×20mm直径)のカラムに移して、溶出し(20~60% EtOAc/hex)、オフホワイトの泡として84mg(69%)の3-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸メチルエステルを得る。MS(m/e): 489.96(M+1); 488.09(M-1)。

【0253】

実施例177

[I-1-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイル]-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸メチルエステル

【化209】



(I-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-フェニル]-メタノン(111mg、0.249mmol)を使用して、3-[4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸メチルエステルについて記載したのと同様の方法によって表記化合物を調製し、98mg(78%)の白い泡を単離する。MS(m/e): 503.98(M+1); 502.09(M-1)。

【0254】

10

20

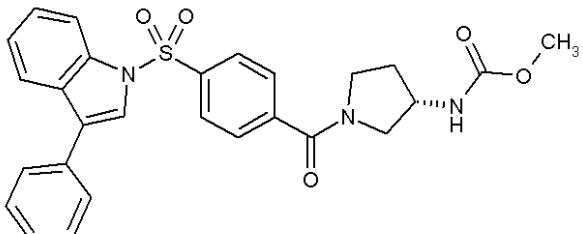
30

40

50

実施例 178

[(S) - 1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸メチルエステル

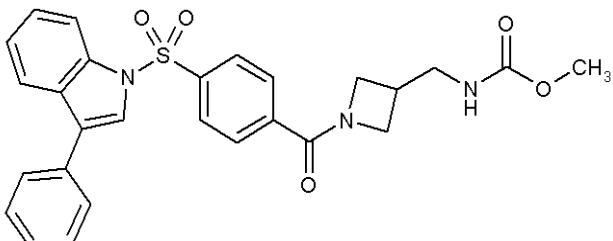
【化210】

10

((S) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン (111 mg、0.249 mmol) を使用して、3 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸メチルエステルについて記載したのと同様の方法によって表記化合物を調製し、97 mg (77 %) の白い泡を単離する。MS (m / e) : 504.00 (M + 1) ; 502.09 (M - 1) 。

【0255】実施例 179

[1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イル - メチル] - カルバミン酸メチルエステル

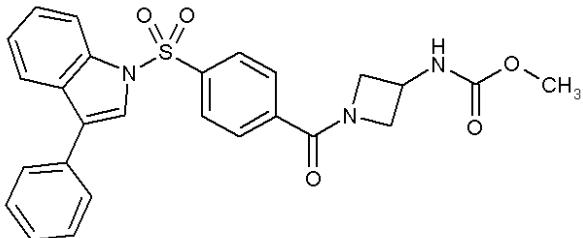
【化211】

20

(3 - アミノメチル - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン (111 mg、0.249 mmol) を使用して、3 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸メチルエ斯特ルについて記載したのと同様の方法によって表記化合物を調製し、99 mg (79 %) の白い泡を単離する。MS (m / e) : 504.02 (M + 1) ; 502.15 (M - 1) 。

【0256】実施例 180

[1 - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイル] - アゼチジン - 3 - イル] - カルバミン酸メチルエ斯特ル

【化212】

40

(3 - アミノ - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノン (111 mg、0.249 mmol) を使用して、3

50

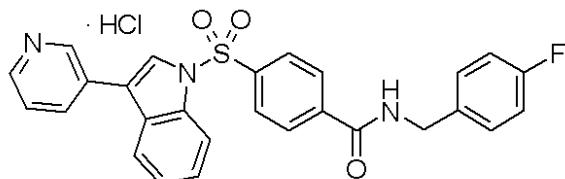
- [4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンゾイルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸メチルエステルについて記載したのと同様の方法によって表記化合物を調製し、99mg(79%)の白い泡を単離する。MS(m/e):489.99(M+1);488.04(M-1)。

【0257】

実施例183

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-ピリジン-3-イル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドハイドロクロライド

【化213】



10

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-ヨード-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド(300mg、0.56mmol、1equiv)、3-トリブチルスタンニルピリジン(Frontier Scientific(登録商標);90%;230mg(0.90)=210mg、0.56mmol、1.0equiv)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(100mg、0.087mmol、0.15equiv)の脱酸素化したトルエン(3mL)を合わせて、100にて18時間加熱する。反応溶液をシリカゲル(125mm×25mm直径)のカラムに移して、溶出し(0~70% EtOAc/hex)、オレンジ油として73mg(27%)の遊離アミンを得る。この材料をMeOH(5mL)に溶解し、12M水溶液HCl(2滴)を添加する。この溶液(40)を回転蒸発させ、茶色のガラスとして78mg(27%)のN-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-ピリジン-3-イル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドハイドロクロライドを得る。MS(m/e):485.95(M+1);484.10(M-1)。

20

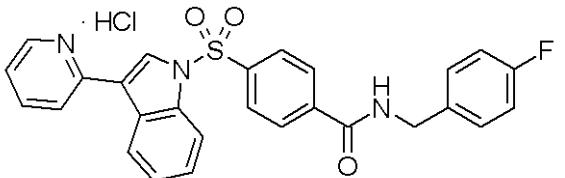
【0258】

実施例184

30

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-ピリジン-2-イル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドハイドロクロライド

【化214】



40

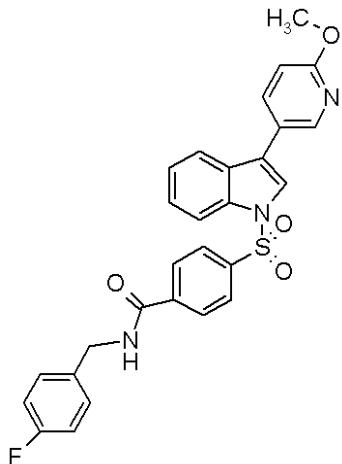
2-トリブチルスタンニルピリジン(Frontier Scientific(登録商標);85%;250mg[0.85]=210mg、0.58mmol、1.0equiv)を使用して、実施例183と同様の方法によって標記化合物を調製し、109mg(37%)の黄色のガラスを単離する。MS(m/e):485.96(M+1);484.10(M-1)。

【0259】

実施例185

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-[3-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-インドール-1-スルホニル]-ベンズアミド

【化215】



10

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] - ジオキサボララン - 2 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド (0 . 534 g、1 . 0 mmol)、5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (0 . 155 mL、1 . 2 mmol)、およびPdCl₂(dpdf).CH₂Cl₂ (.088 g、0 . 07 mmol)の乾燥DMF (40 mL)溶液を合わせる。2 M Na₂CO₃ (1 . 40 mL、2 . 8 mmol)を添加して、N₂下で100にて4時間加熱する。
20 外界温度にて一晩攪拌する。反応混合物をEtOAc - H₂Oに注ぎ、分離して、H₂Oで数回抽出し、ブラインで洗浄する。EtOAc (MgSO₄)を乾燥させ、セライト(登録商標)を通して濾過する。ヘキサン - EtOAc勾配0 ~ 100% EtOAcを使用して蒸発させ、クロマトグラフし、0 . 347 g (67%)の所望の化合物を得る。MS (M + 1) 516; (M - 1) 514。

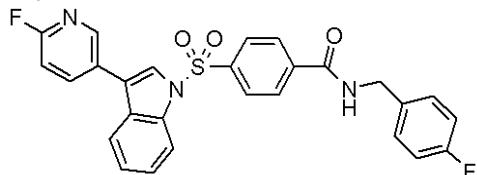
【0260】

実施例186

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド

30

【化216】



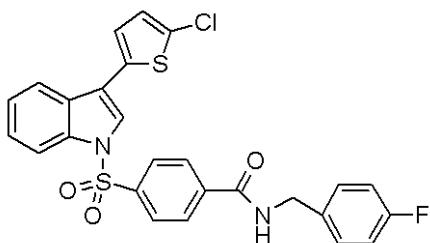
N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] - ジオキサボララン - 2 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド (150 mg、0 . 28 mmol)、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ピリジン (0 . 05 mL、0 . 56 mmol)、CsF (212 mg、1 . 4 mmol)、およびPd(PPh₃)₄ (32 mg、0 . 028 mmol)の1 . 0 mL DMFおよび0 . 100 mLの水溶液を合わせる。反応器を空にして、窒素雰囲気下に置く。生じる反応を90度で12時間加熱する。反応をシリカゲルに直接充填し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc / ヘキサン)によって精製し、98 mgの白い泡 (70%)を得る。LRMS: MH+ 504 . 02。
40

【0261】

実施例187

4 - [3 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド

【化217】



N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] - ジオキサボロラン - 2 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド (0 . 534 g, 1 . 0 mmol)、2 - プロモ - 5 - クロロ - チオフェン (0 . 012 mL, 1 . 1 mmol)、PdCl₂(dpdpf)、CH₂Cl₂ (0.051 g, 0.069 mmol) および KOAc (0 . 294 g, 3 . 0 mmol) の乾燥 DMF (22 . 0 mL) 溶液を N₂ 下で合わせて 100 °C にて 16 時間加熱および攪拌する。外界温度に冷却し、EtOAc - H₂O の混合物に注ぐ。分離して、H₂O で数回 EtOAc を抽出し、ブラインで洗浄して、乾燥させる (MgSO₄)。油状残渣を濾過し、蒸発させる。ヘキサン - EtOAc 勾配 0 - 100 % の EtOAc を使用するクロマトグラフィーによって生成物を精製し、0 . 209 g (40 %) の粘稠性油を得る。TOF MS (M - 1) 523 . 0332。

10

20

30

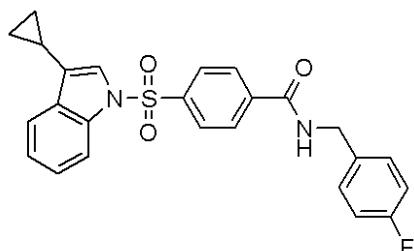
40

【0262】

実施例 188

4 - (3 - シクロプロピル) - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド

【化218】



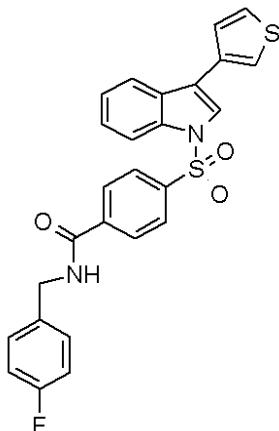
N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド (0 . 50 g, 0 . 94 mmol)、シクロプロピルホウ酸 (0 . 24 g, 2 . 8 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0 . 05 g, 0 . 18 mmol)、リン酸カリウム (0 . 70 g, 3 . 30 mmol)、およびパラジウムアセテート (0 . 02 g, 0 . 09 mmol) をトルエン (15 mL) および水 (0 . 4 mL) 混合物中に合わせる。窒素下で 100 °C にて 18 時間加熱し、セライトを通して濾過して、EtOAc で固体を洗浄する。飽和 NaHCO₃ (30 mL) で EtOAc を洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。0 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのフラッシュカラムによって精製し、標記化合物を得る (0 . 25 g, 60 %)。MS (ES) 449 . 2 (M + 1)⁺、(447 . 4 (M - 1))⁻。

【0263】

実施例 189

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - チオフェン - 3 - イル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化219】



10

N - (フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド (0.534 g、1.1 mmol)、チオフェン - 3 - ホウ酸 (0.154 g、1.25 mmol)、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ (0.10 mmol)、および2M Na₂CO₃ (1.32 mL)、2.64 mmolをそれぞれ乾燥DMF (40 mL)中にN₂下で合わせる。81にて、1および1.5時間N₂下で攪拌および加熱する。外界温度に冷却し、一晩攪拌する。反応をEtOAc (150 mL)に注ぎ、H₂O (3 × 150 mL)で抽出する。有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥させる (MgSO₄)。セライトを通して濾過し、回転蒸発装置で濾液を蒸発させる。0 ~ 10 20 % EtOAcのヘキサン - EtOAc勾配を使用してクロマトグラフし、オフホワイトの固体として0.352 g (71%) の所望の化合物を得るMS (ES+) (M+1) 491.0; (M-1) 490.10。

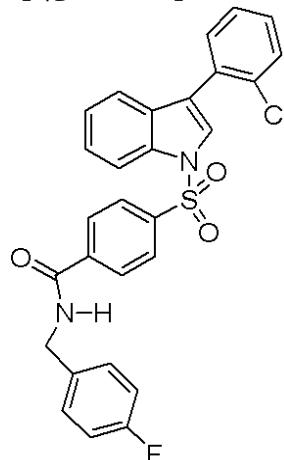
20

【0264】

実施例190

4 - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - インドール - 1 - スルホニル] - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド

【化220】



30

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド (268 mg、0.0.50 mmol)、2 - クロロフェニルホウ酸 (78.2 mg、0.50 mmol)、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ (41 mg、.05 mmol)、および2M Na₂CO₃ (0.55 mL、1.1 mmol)をそれぞれN₂下で外界温度にてDMF (15.0 mL)に添加する。反応を100に16時間加熱する。反応を外界温度に冷却し、H₂O - EtOAc混合物 (200 mL / 100 mL)に注ぐ。EtOAcを分離し、H₂Oで数回抽出し、ブラインで洗浄する。濾液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させる。勾配ヘキサン - EtOAc系を使用するシリカゲルでの粗製物質を精製し、0.155 g (60%収率)の4 - [3 - (2 - ク 40

40

50

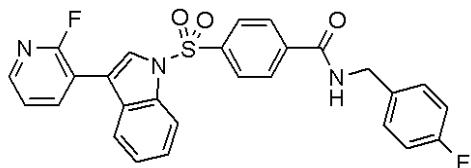
ロロ - フェニル) - インドール - 1 - スルホニル] - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミドを得る : 質量スペクトル (m / e) M - 1) 517 . 0787 。

【 0265 】

実施例 191

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド

【 化 221 】



10

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド (300 mg, 0.56 mmol)、2 - フルオロ - 3 - ホウ酸 - ピリジン (140 mg, 1.12 mmol)、CsF (170 mg, 1.12 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (100 mg, 0.14 mmol) をジオキサン (2.0 mL) および水 (0.200 mL) 中で合わせる。反応を空にして、窒素雰囲気下に置く。生じる反応を 80 度油浴にて 15 時間加熱する。反応を冷却し、さらなる酢酸エチルでシリカゲルの短いパッドを通して濾過する。蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって精製し、141 mg のオフホワイトの泡を得る (50 %) L R M S : MH + 503 . 92 20

【 0266 】

記載した参照例と同様の方法を使用して、以下の第 3 表のスルホンアミドを調製する。
第 3 表

【表4-1】

実施 例番 号	最終構造	名称	MSデータ (m/e) (M+H)	参考文献 実施例
194		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-ピ リジン-4-イル-イ ンドール-1-スルホ ニル) -ベンズアミ ド	486.13	189
195		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-チ オフェン-2-イル- インドール-1-スル ホニル) -ベンズア ミド	512.73	189
196		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4-[3- (2- フルオロ-フェニル) -インドール-1-ス ルホニル]-ベンズ アミド	503.12	189
197		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4-[3- (3- フルオロ-フェニル) -インドール-1-ス ルホニル]-ベンズ アミド	501.2	190
198		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4-[3- (4- フルオロ-フェニル) -インドール-1-ス ルホニル]-ベンズ アミド	503.1	189

10

20

30

【表4-2】

199		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-フ ラン-3-イル-イン ドール-1-スルホニ ル) -ベンズアミド	475.11	189
200		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-o- トリル-インドール -1-スルホニル) -ベ ンズアミド	499.1	189
201		4-[3- (4-クロロ-ブ エニル) -インドー ^ル -1-スルホニル]- N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -ベンズア ミド	517.08	189
202		4-[3- (3-クロロ-ブ エニル) -インドー ^ル -1-スルホニル]- N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -ベンズア ミド	437.13	189
203		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-イ ソ-キノリン-4-イ ル-インドール-1- スルホニル) -ベ ンズアミド	534.13	185
205		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-m- トリル-インドール -1-スルホニル) -ベ ンズアミド	499.15	187

10

20

30

40

【表4-3】

206		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4-[3- (3- メトキシ-フェニル) -インドール-1-ス ルホニル]-ベンズ アミド	515.14	187
208		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-フ ラン-2-イル-イン ドール-1-スルホニ ル) -ベンズアミド	475.11	189
209		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4-[3- (5- メチル-チオフェン -2-イル) -インドー ル-1-スルホニル]- ベンズアミド	505.1	189
210		N- (4-フルオロベン ジル) -4- (3-p-トリ ル-インドール-1- スルホニル) -ベン ズアミド	499.15	185
211		N- (4-フルオロ-ベ ンジル) -4- (3-キ ノリン-6-イル-イ ンドール-1-スルホ ニル) -ベンズアミ ド	536.14	185

10

20

30

【表4-4】

212		4-[3- (4-ジメチル アミノ-フェニル) - インドール-1-スル ホニル]-N- (4-フル オロ-ベンジル) -ベ ンズアミド塩酸塩*	550	185
213		N- (4-フルオロ-ベ ンジル)-4-[3-(3- フルオロ-ピリジン -4-イル)-インドー ル-1-スルホニル]- ベンズアミド	MH+ 503.96	186

40

1. 精製した化合物を極少量のテトラヒドロフランに溶解し、0 に冷却し、1 ~ 2 当量の HCl 無水物の THF 溶液で処置して、溶媒を蒸発させ、最終的な HCl 塩を得る。

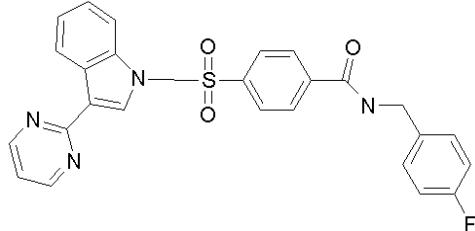
50

【0267】

実施例214

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ピリミジン - 2 - イル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化222】



10

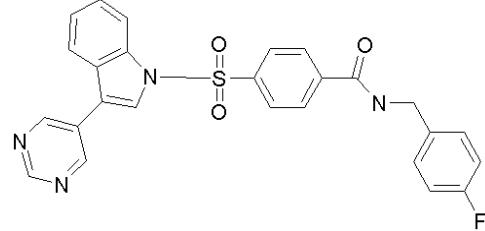
N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] - ジオキサボロラン - 2 - イル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド (0 . 200 g、0 . 374 mmoles)、2 - プロモ - ピリミジン (0 . 282 g、1 . 872 mmole)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0 . 043 g、0 . 0374 mmoles)、フッ化セシウム (0 . 282 g、1 . 872 mmole) のジオキサン溶液の混合物を、反応が完了に至るまで 90 分にて攪拌する。反応を濃縮し、EtOAc およびヘキサンの混合物を使用するカラムクロマトグラフィーを経て精製し、0 . 049 g の固体材料を得る (収率 = 27 %) : 質量スペクトル (m/e) : 485 . 09 (M^+)。

【0268】

実施例215

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化223】



30

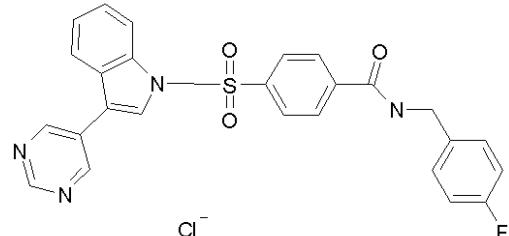
5 - プロモ - ピリミジン (0 . 118 g、0 . 748 mmoles) を使用して、N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ピリミジン - 2 - イル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミドと同様の方法によって標記化合物を調製し、0 . 070 g の固体を単離する (収率 = 95 %)。質量スペクトル (m/e) : 486 . 1 (M^+)。

【0269】

実施例216

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド : クロライド

【化224】



40

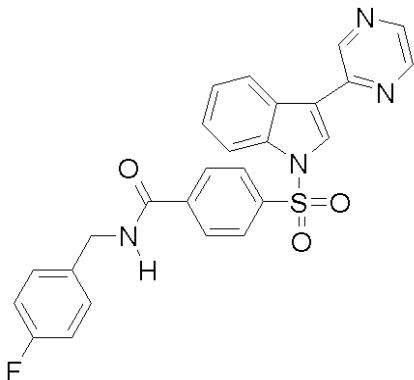
N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - インドール - 1 - 50

- スルホニル) - ベンズアミド (0.041 g、0.084 mmole) のジオキサン溶液を 1 N HClと共に完了まで攪拌し、溶媒を除去して、0.026 g を単離する (収率 = 61%)。

【0270】

実施例 217N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化225】



10

DMFをN₂で30分間脱気する。2-トリプチルスタンニルピラジン (0.214 g、0.58 mmol)、N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - ヨード - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド (0.300 g、0.56 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd (0) (0.100 g、0.086 mmol)をDMF (5.0 ml)に添加する。N₂下で100 °Cにて16時間加熱、および攪拌する。反応混合物をH₂O - EtOAc層を分離して、H₂Oで数回抽出し、ブラインで洗浄して、乾燥させ(MgSO₄)、セライトを通して濾過する。溶媒を回転蒸発装置で除去して、油を得る。1 mmのプレートを使用してクロマトロンでクロマトグラフし、1% CH₃OH - CH₂Cl₂で溶出して、標記化合物を得る。質量スペクトル(m/e)(M+H)⁺ 487.1240; found: 487.1220。

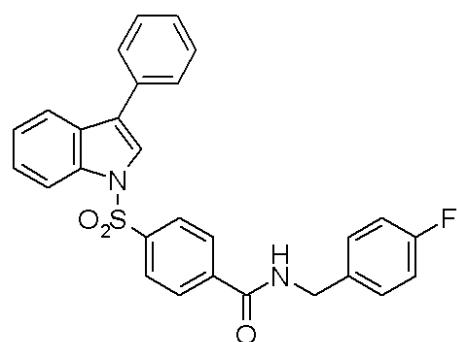
20

【0271】

30

実施例 218N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化226】



40

100 ml RBFにおいて、4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (2.5 g、6.62 mmol) および THF (25 ml) を合わせる。氷水浴中で溶液を冷却し、4 - メチルモルホリン (0.73 ml、7.29 mmol) を添加し、続いてCDMT (1.16 g、7.29 mmol) を液滴で添加する。溶液を氷水浴中で1時間攪拌する。4 - フルオロベンジルアミン (0.83 ml、7.29 mmol) のTHF (8 ml) 溶液を0 °Cにて反応に滴状に添加する。溶液を0 °Cにて5時間攪拌し、

50

1 N HCl (50 mL) でクエンチする。反応MTBE (2 × 50 mL) を抽出し、濾過して、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄する。硫酸マグネシウムを通して有機物を乾燥させ、濾過して、濃縮し、白色固体としてN-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド (2.43 g)を得る (2.43 g)。HPLC = 95.5%、MS (ESI) m/z では、485.135 (M+H) と算出された485.1334を観察した。

【0272】

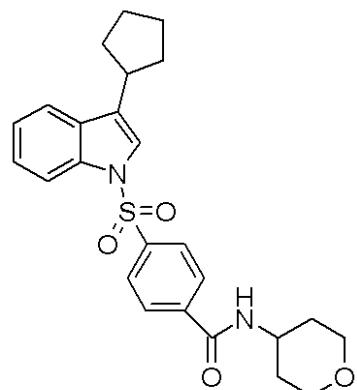
4 g の N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドを 15 mL の無水エタノールに溶解する。試料を湿らせて、超音波処理して、結晶化を観察する。これらの結晶での粉末回折パターンを収集する。結晶は、140 °C にて開始する溶融開始を有することを特徴づける。

【0273】

実施例 219

4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンズアミド

【化227】



4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸 (19.0 g、51.43 mmol) を THF 無水物 (250 mL) 中で攪拌し、5 °C に冷却して、N-メチルモルホリン (5.8 mL、52.72 mmol) および 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン (CDMT) (9.0 g、51.34 mmol) を添加する。混合物を 0 ~ 5 °C において 1 時間攪拌し、滴下漏斗を経て 4-アミノテトラヒドロ-ピラン (5.8 g、57.36 mmol) の乾燥 THF (75 mL) 溶液を添加する。混合物を室温にして、3 時間攪拌し、5 °C に冷却し戻す。混合物を攪拌し、1 N HCl (250 mL) を添加して、生じる溶液を分液漏斗に添加し、酢酸エチル (250 mL) で抽出する。層を分離して、有機層をブライൻ (250 mL) で洗浄し、水層を合わせ、酢酸エチル (250 mL) で抽出する。有機物を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムを通して有機層を乾燥させる。濃縮して、泡を得て、最小限の塩化メチレンに溶解し、ビオタージ・フラッシュ 6.5 M カートリッジを添加する。3 : 2 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出し、主要な生成物を泡として形成させ、乾燥させて (20 mm Hg、40 °C)、純粋な生成物の白色粉末を得る (20.3 g、87%)；MS (ESI) m/z 453 (M+H)。

【0274】

実施例 220

4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ベンズアミド

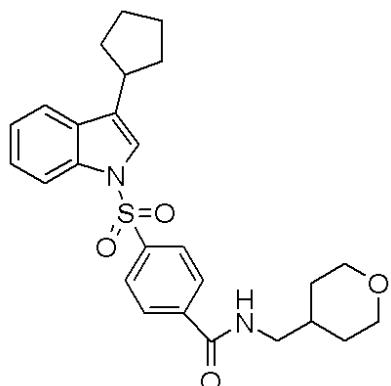
10

20

30

40

【化228】



10

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (19 . 0 g 、 51 . 43 mmol) の T H F 無水物 (250 mL) 攪拌溶液を攪拌し、 N₂ 下で 5 に冷却して、 N - メチルモルホリン (5 . 8 mL 、 52 . 72 mmol) および 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン (C D M T) (9 . 0 g 、 51 . 34 mmol) を添加する。混合物を 1 時間攪拌し、滴下漏斗によって 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (6 . 6 g 、 57 . 34 mmol) の乾燥 T H F (75 mL) 溶液を添加する。混合物を室温に温め、 3 時間攪拌する。混合物を 5 に冷却し、 1 N H C l (250 mL) を添加して、生じる溶液を酢酸エチル (250 mL) で分割する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 mL) 、ブライン (250 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムを通して乾燥させる。濃縮して、泡を得て、最小限の塩化メチレンに溶解し、フラッシュ 65 M カートリッジを添加する。3 : 2 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出し、主要な生成物を泡として形成させ、乾燥させて (20 mm Hg 、 40) 、均一な白色固体を得る (20 . 5 g 、 85 %) ; M S (E S I) m / z 467 (m + H) 。

20

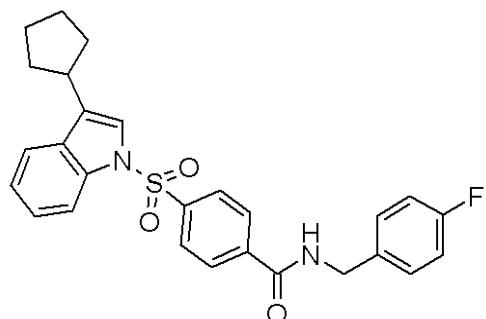
【0275】

実施例 221

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド

30

【化229】



オーバーヘッド攪拌機、温度プローブ、滴下漏斗、および N₂ 系統を備えた 500 mL の 3 首丸底フラスコを 4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (7 . 8 g 、 21 . 1 mmol) の T H F 無水物 (100 mL) 溶液で満たす。溶液を冷却し、 0 にて攪拌し、 N - メチルモルホリン (N M M 、 2 . 4 mL 、 21 . 8 mmol) および 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン (C D M T 、 3 . 7 g 、 21 . 1 mmol) を添加する。混合物を 0 にて 1 時間攪拌し、滴下漏斗を経て 10 分にわたって 4 - フルオロベンジルアミン (2 . 7 mL 、 23 . 6 mmol) の T H F 無水物 (30 mL) 溶液を添加する。生じる懸濁液を室温にして、 3 時間攪拌する。混合物を 0 に冷却し、 1 N H C l (100 mL) で処置する。酢酸エチル (100 mL) を添加し、層を分離する。硫酸ナトリウムを通して有機層を乾燥させ、残渣を濃縮し、これをこの時点でわきに保持する。

40

50

【0276】

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (8.8 g、23.82 mmol)、NMM (2.7 mL、24.5 mmol)、CDMT (4.2 g、23.9 mmol)、4 - フルオロベンジルアミン (3.1 mL、27.1 mmol) および THF 無水物 (160 mL) を使用して、上に概説したとおりに正確に反応を繰り返す。前述したとおりに反応を行い、生じさせ、初期反応からのものに対する粗製有機残渣（より純粋でないものの、同様のもの）TLC プロフィール (3:2 ヘキサン / 酢酸エチル) を得る。2つの有機抽出液（ビオタージ 65 M、5% 酢酸エチルのトルエン溶液）を独立してクロマトグラフして、主成分の両方の場合の分離を形成する。この時点で適切な画分をプールし、白い泡に濃縮する。泡 (20 mm Hg、40°) を乾燥させ、白色粉体 (14.6 g、68%) を形成させる；MS (ESI) m/z 477 (m+H)。20 mg の 4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミドをイソプロピルエーテルに溶解するが、少量の油が底面に残った。試料を蒸発が生じるまで勢いよく攪拌し、白い粉末を形成する：融解開始は、113°である。

10

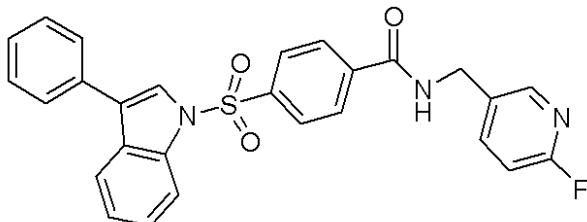
【0277】

実施例 222

N - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化230】

20



242.7 mg / mL の N - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミドのメタノール溶液を作製する。溶液を乾燥まで蒸発させる：131°にて融解開始。

30

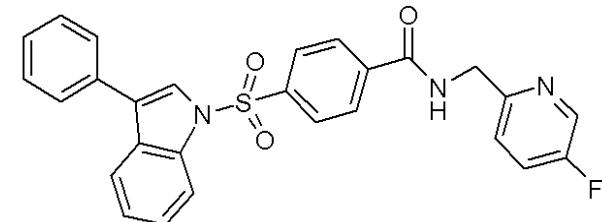
【0278】

実施例 223

(N - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化231】

40



4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (5.0 g、13.25 mmol) および 2 - アミノメチル - 5 - フルオロピリジン (ジハイドロクロライド) (2.9 g、14.57 mmol) の塩化メチレン無水物 (60 mL) の攪拌混合物に、EDCI (3.8 g、19.82 mmol) および 4 - DMAP (6.0 g、49.10 mmol) を添加する。生じる溶液を室温にて一晩攪拌し、ペーストまで濃縮して、酢酸エチル (100 mL)、水 (100 mL)、およびブライン (100 mL) 間で分割する。硫酸ナトリウムを通して有機層を乾燥させ、油まで濃縮させる。油を塩化メチレンに溶解し、ビオタージ 65 カートリッジを添加する。1:1 酢酸エチル / ヘキサンで溶出し

50

て、固体として純粋な 3-(N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミドの単離をもたらす：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.3 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.62 (dt, J = 2.9, 8.8 Hz, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (m, 4H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 486 (m+H)。

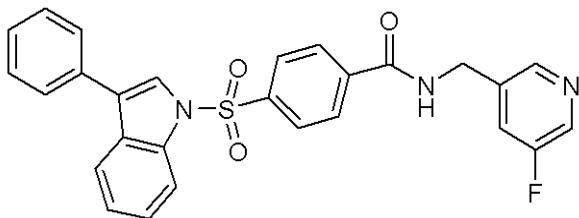
10

【0279】

実施例224

(N-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド

【化232】



20

4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸 (5.0 g, 13.2 mmol)、および2-アミノメチル-4-フルオロピリジン (2.9 g, 14.57 mmol) の塩化メチレン無水物 (60 mL) の攪拌混合物に、EDCI (3.8 g, 19.82 mmol) および4-DMAP (6.0 g, 49.10 mmol) を添加する。生じる溶液を室温にて一晩攪拌し、油まで濃縮する。油を酢酸エチル (100 mL)、水 (100 mL)、およびブライン (100 mL) 間で分割する。水層を合わせて、塩化メチレン (100 mL) で抽出し戻して、硫酸ナトリウムを通して有機物を乾燥させる。濃縮して油を得て、塩化メチレンに溶解し、ビオタージ65カートリッジを添加する。3:2酢酸エチル/ヘキサンを4:1酢酸エチル/ヘキサンまで段階的に増大させて溶出し、泡として主要な生成物を得て、これが均一な 3-(N-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-4-(3-フェニル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド 5.6 g (87%) であることが見いだされる；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.28 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 486 (m+H)。

30

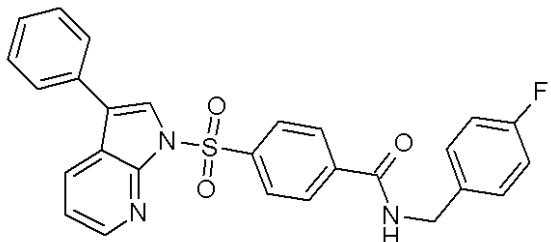
【0280】

実施例226

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-フェニル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル)-ベンズアミド

40

【化 2 3 3】



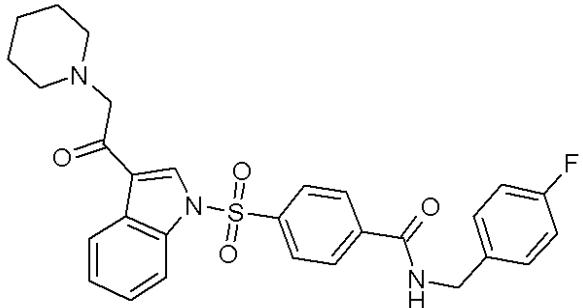
3 - フェニル - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(178 mg、0.915 mmol、1.1.0 eq)を2 ml DMF溶液として、カリウムtertブトキシド(108 mg、0.961 mmol、1.05 eq)の1 ml DMF溶液を含むフラスコにN₂下でゆっくりと添加する。5分間溶液を攪拌する。4-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-ベンゼンスルホニルクロライド(300 mg、0.915 mmol、1.0 eq)を3 ml DMF溶液としてゆっくりと添加する。反応を室温で18時間攪拌する。溶媒の反応を取り除き、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-フェニル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル)-ベンズアミドを得る(82 mg、18%収率)。質量スペクトル(m/e): 485.94(MH⁺)。

[0 2 8 1]

实施例 2 2 8

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル)
- インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミド

【化 2 3 4】



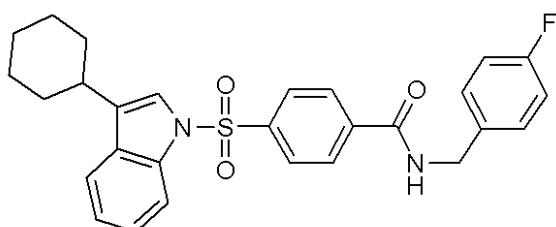
1 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エタノン (199 mg、0.821 mmol、1.0 eq) を 2 ml DMF 溶液として、水素化ナトリウム (36 mg、6.0 wt % 油状、0.903 mmol、1.1 eq) の 2 ml DMF 溶液を含むフラスコに N₂ 下でゆっくりと添加する。溶液を 5 分間攪拌する。4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド (296 mg、0.903 mmol、1.1 eq) を 3 ml DMF 溶液としてゆっくり添加する。反応を室温で 18 時間攪拌する。溶媒の反応を取り除き、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - [3 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル) - インドール - 1 - スルホニル] - ベンズアミドを得る (249 mg、57% 収率)。質量スペクトル (m / e) : 534 (MH⁺)。

【 0 2 8 2 】

実施例 2 2 9

4 - (3 - シクロヘキシル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ペンズアミド

【化235】



4 - フルオロ - ベンジルアミン (7 2 m g 、 . 5 7 4 m m o l 、 1 . 1 e q) 、 続いて
トリエチルアミン (3 4 3 m g 、 . 4 7 2 m l 、 3 . 3 9 m m o l 、 6 . 5 e q) を 4 -
(3 - シクロヘキシル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (2 0 0 m g 、 . 5 2
1 m m o l 、 1 e q) の C H₂ C L₂ 溶液 (8 m l) 溶液に添加する。ベンゾトリアゾー
ル - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸 (2 3
1 m g 、 . 5 2 1 m m o l 、 1 e q) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌する。回転蒸発で溶
媒を除去して、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4 - (3 - シク
ロヘキシル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズ
アミドを得る (2 3 2 m g 、 9 9 % 収率) 。質量スペクトル (m / e) : 4 9 0 . 9 2
(M H⁺) 。

10

20

30

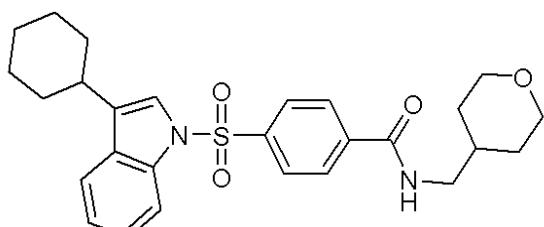
40

【0283】

実施例230

4 - (3 - シクロヘキシル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラ
ン - 4 - イルメチル) - ベンズアミド

【化236】



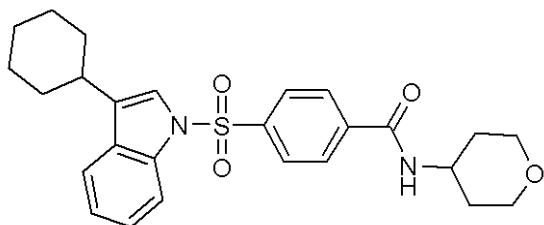
4 - (3 - シクロヘキシル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベ
ンジル) - ベンズアミドに関してと同様の手順を使用して、2 7 5 m g (1 0 0 % 収率)
の標記化合物を得る。質量スペクトル (m / e) : 4 8 0 . 9 7 (M H⁺) 。

【0284】

実施例231

4 - (3 - シクロヘキシル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラ
ン - 4 - イル) - ベンズアミド

【化237】



4 - (3 - シクロヘキシル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベ
ンジル) - ベンズアミドに関してと同様の手順を使用して、1 9 8 m g (7 1 % 収率) の
標記化合物を得る：質量スペクトル (m / e) : 4 6 6 . 9 4 (M H⁺) 。

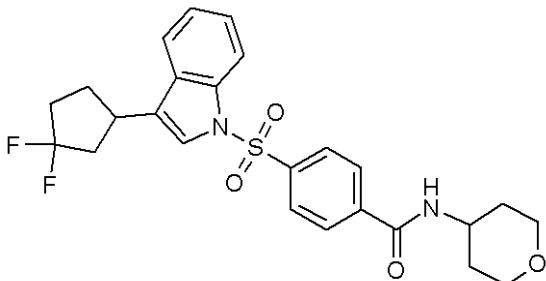
【0285】

実施例232

50

4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンチル) - インドール - 1 - スルホニル] - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 2 3 8】



10

テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミン(62mg、0.0610mmol、1.1eq)およびトリエチルアミン(365mg、3.6mmol、6.5eq)の2mlCH₂Cl₂溶液を4-[3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-安息香酸の2mlCH₂Cl₂溶液に添加する。ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸(245mg、0.555mmol、1.0eq)を添加し、反応を室温にて18時間攪拌する。回転蒸発で揮発性材料を除去して、シリカゲルクロマトグラフィー、続くSCXイオンクロマトグラフィーによって精製し、4-[3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンズアミドを得る(240mg、89%収率)。質量スペクトル(m/e): 489.71(MH⁺)。

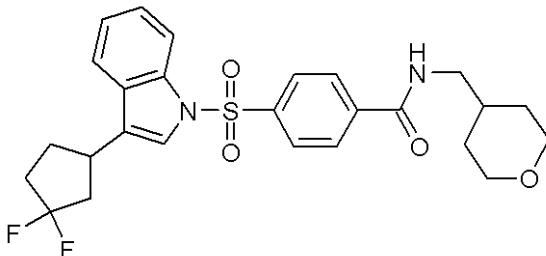
20

〔 0 2 8 6 〕

实施例 2 3 3

4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンチル) - インドール - 1 - スルホニル] - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ベンズアミド

【化 2 3 9】



30

テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミンの代わりにC-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メチルアミンを使用して、4-[3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンズアミドに関してと同様の手順を使用して4-[3-(3,3-ジフルオロ-シクロペンチル)-インドール-1-スルホニル]-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ベンズアミドを得る(280mg、100%収率)。質量スペクトル(m/e):503.98(MH⁺)。

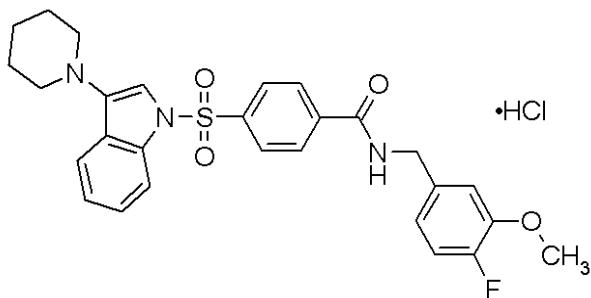
40

【 0 2 8 7 】

实施例 2 3 4

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミドハイドロクロライド

【化240】



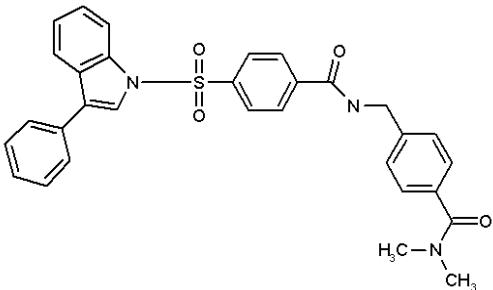
K o t B u (2 1 1 m g , 1 . 8 8 m m o l) を 3 - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - インドール (2 9 9 m g , 1 . 4 9 m m o l) の ジオキサン (1 5 m L) 溶液に 添加する。 黄色溶液を R T にて 3 0 分間 換拌し、 次いで 4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド (5 6 0 m g , 1 . 5 6 m m o l) で 処置する。 溶液を R T にてさらに 2 時間 換拌し、 次いで E t O A c (5 0 m L) で 希釀し、 飽和 N a H C O 3 (2 5 m L) で 洗浄する。 有機相を 除去し、 さらなる E t O A c (5 0 m L) で 水層を 抽出する。 有機溶液を 合わせ、 N a 2 S O 4 を 通して 乾燥させて、 濾過して、 濃縮する。 特大のシリカ・カラム および 1 0 0 % ヘキサン ~ 4 0 % E t O A c / ヘキサンの勾配を使用する フラッシュクロマトグラフィー (3 ×) によって 粗製物質を 精製する。 純粹な材料を 含む 画分を 濃縮し、 次いで C H 2 C l 2 (1 0 m L) に 再融解し、 4 M H C l / ジオキサン (0 . 5 m L) で 処置する。 オフホワイトの沈殿を 濾過し、 減圧下で 乾燥させて、 白色粉末として 標記化合物を得る (4 1 7 m g) 。 M S (E S +) 5 2 2 . 1 (M + 1) + , (E S -) 5 2 0 . 2 (M - 1) - . 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 9 . 1 9 (m , 1 H) , 8 . 0 3 (d , 2 H , J = 8 . 4) , 7 . 9 7 (m , 1 H) , 7 . 9 5 (d , 2 H , J = 8 . 4) , 7 . 6 1 (d , 1 H , J = 7 . 5) , 7 . 3 7 (t , 1 H , J = 7 . 6) , 7 . 2 6 (t , 2 H , J = 7 . 5) , 7 . 0 6 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 6 . 8 1 (m , 1 H) , 6 . 1 2 (b r s , 1 H) , 4 . 3 9 (d , 2 H , J = 5 . 7) , 3 . 7 8 (s , 3 H) , 3 . 0 6 (s , 4 H) , 1 . 7 2 (s , 4 H) , 1 . 5 6 (s , 2 H) 。 20

【0288】

実施例 240

4 - { [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } - N , N , - ジメチル - ベンズアミド

【化241】



4 - { [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } - 安息香酸 (0 . 4 8 9 m m o l e) を ジメチルアミン (0 . 5 8 7 m m o l e) 、 および E D C (0 . 7 3 3 m m o l e) の 5 m L の ジクロロメタン 溶液と 合わせて、 1 5 時間 換拌する。 反応を 希釀し、 1 N H C l で 洗浄する。 M g S O 4 を 通して 有機層を 乾燥させ、 濃縮する。 酢酸エチル および ジクロロメタンの 混合物での カラムクロマトグラフィー を 経て 残渣を 精製し、 0 4 0 g (1 5 . 2 %) の 標記化合物を 単離する : M S E 50

S + 5 3 7 . 9 5 ; M S E S - 5 3 6 . 0 8 。

【 0 2 8 9 】

一般的実施例 2 4 1

E D C カップリング

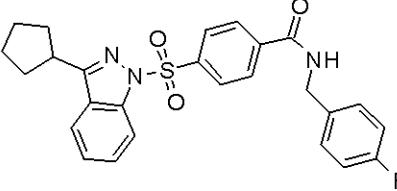
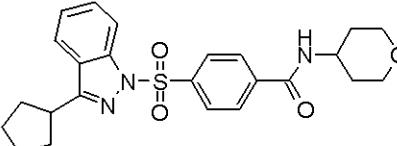
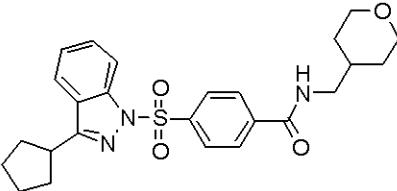
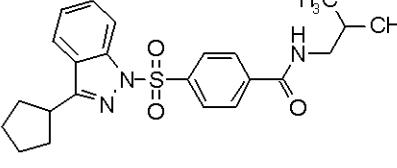
アミン (0.809 mmol)、安息香酸、たとえば4-(3-シクロペンチル-イ
ンダゾール-1-スルホニル)-安息香酸 (0.539 mmol)、E D C (0.80
9 mmol) を 5 ml のジクロロメタン中で合わせて、15時間攪拌する。反応混合物
を希釈して、1N HCl で洗浄する。MgSO₄を通して有機材料を乾燥させ、濃縮す
る。酢酸エチルおよびジクロロメタンの混合物を使用するカラムクロマトグラフィーを経
て残渣を精製する。

10

【 0 2 9 0 】

本質的に一般的実施例 2 4 1 に従うことによって、以下の化合物を調製する。

【表5-1】

実施例番号	最終化合物の構造及び名称	アミン出発物質の名称	MS ES+/MS ES-	% 収率(収量)
242	 <p>4-(3-シクロペンチル-インダゾール-1-スルホニル)-N-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンズアミド</p>	4-フルオロ-ベンジルアミン	478.30/ 476.50	60
243	 <p>4-(3-シクロペンチル-インダゾール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンズアミド</p>	テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミン	454.00/ 452.20	46
244	 <p>4-(3-シクロペンチル-インダゾール-1-スルホニル)-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ベンズアミド</p>	C-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メチルアミン	468.00/ 466.20	38
245	 <p>4-(3-シクロペンチル-インダゾール-1-スルホニル)-N-イソブチル-ベンズアミド</p>	イソブチルアミン	426.00/ 424.20	47

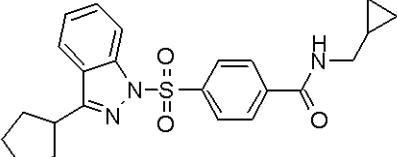
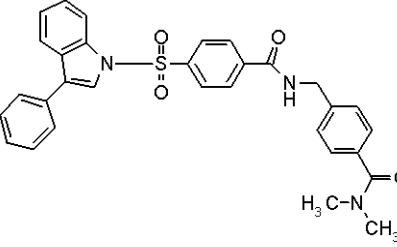
10

20

30

40

【表5-2】

246	 <p>4-(3-シクロペンチル-インダゾール-1-スルホニル)-N-シクロプロピルメチルベンズアミド</p>	C-シクロプロピル-メチルアミン	424.00 / 422.20	47	10
247	 <p>4-{[4-(3-フェニルインドール-1-スルホニル)-ベンズイルアミノ]-メチル}-N,N,-ジメチルベンズアミド</p>	ジメチルアミン	537.95 / 536.08	15.2	20

【0291】

一般的実施例248

Bopカップリング

アミン(0.525mmole)、BOP(0.421mmole)、トリエチルアミン(1.05mmole)、および適切な安息香酸(0.350mmole)を合わせて、5mlのジクロロメタン中で4時間攪拌する。反応を濃縮し、酢酸エチルおよびジクロロメタンの混合物を使用して、バイアルカラムクロマトグラフィーを経て(vial)精製する。

30

【0292】

本質的に一般実施例248に従うことによって、以下の化合物を調製する。

【表6】

実施 例番 号	最終化合物の構造及び名称	アミン出発物質の名称	MS ES+/ MS ES-	% 収率
249		I-C-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メチルアミン	454.00/ 452.20	10 80
250		(S)-C-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メチルアミン	454.00/ 452.10	20 75
252		C-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチルアミン	483.00/ 481.10	30 10.9

【0293】

一般的実施例253

E D C - D M A P

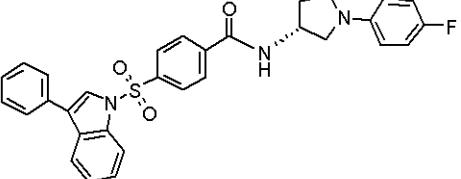
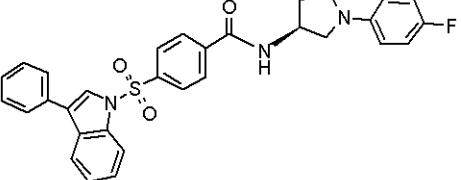
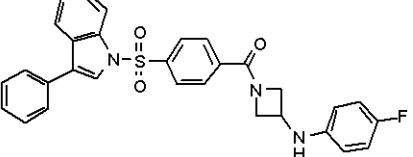
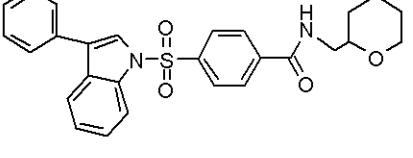
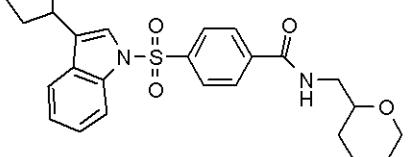
40

アミン(0.300mmole)、適切な安息香酸(0.300mmole)、DMA(0.300mmole)、およびEDC(0.450mmole)を5mlのジクロロメタン中に合わせ、反応が完了するまで攪拌する。反応を希釈し、1N HClで洗浄する。MgSO₄を通して有機層を乾燥させ、濃縮する。酢酸エチルおよびジクロロメタンの混合物でのカラムクロマトグラフィーを経て残渣を精製する。

【0294】

本質的に一般実施例253に従うことによって、以下の化合物を調製する。

【表7】

実施例番号	最終化合物の構造及び名称	アミン出発物質の名称	MS ES+/ MS ES-	% 収率
254	 I-N- [1- (4-フルオロフェニル) -ピロリジン-3-イル] -4- (3-フェニルインドール-1-スルホニル) -ベンズアミド	I-1- (4-フルオロフェニル) -ピロリジン-3-イルアミン	539.97 / 538.23	52
254a	 (S)-N- [1- (4-フルオロフェニル) -ピロリジン-3-イル] -4- (3-フェニルインドール-1-スルホニル) -ベンズアミド	(S)-1-(4-フルオロフェニル) -ピロリジン-3-イルアミン	52	20
255	 [3-(4-フルオロフェニルアミノ) -アゼチジン-1-イル] -[4- (3-フェニルインドール-1-スルホニル) -フェニル] -メタノン	アゼチジン-3-イル- (4-フルオロフェニル) -アミン	525.96	12.4
256	 4- (3-フェニルインドール-1-スルホニル) -N- (テトラヒドロピラン-2-イルメチル) -ベンズアミド	C- (テトラヒドロ -ピラン-2-イル) -メチルアミン	474.99	19
257	 4- (3-シクロペンチルインドール-1-スルホニル) -N- (テトラヒドロピラン-2-イルメチル) -ベンズアミド	C- (テトラヒドロ -ピラン-2-イル) -メチルアミン	466.94 / 465.10	81.2

【0295】

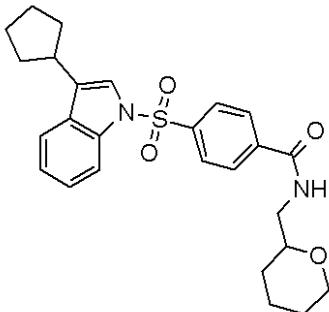
実施例 257a

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラ

50

ン - 2 - イルメチル) - ベンズアミド異性体 1

【化 2 4 2】



10

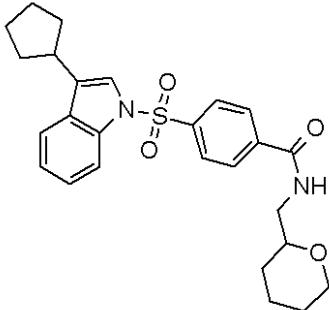
4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンズアミドのラセミ化合物を、 $8 \times 29\text{ cm}$ Chiral pak ADカラムで、移動相として 100% 3A (エタノール無水物) を使用し、300 ml / 分流速、および UV 検出として 220 nm で分離する。4.6 × 150 mm Chiral pak AD - H カラムで、移動相として 100% 3A、0.6 ml / 分流速、および 219 nm で UV 検出して解析し、12.6 分 MS ES + 466.98 MS ES - 465.07 にて溶出する異性体 1 を単離させる。

20

【0296】

実施例 257b4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンズアミド異性体 2

【化 2 4 3】



30

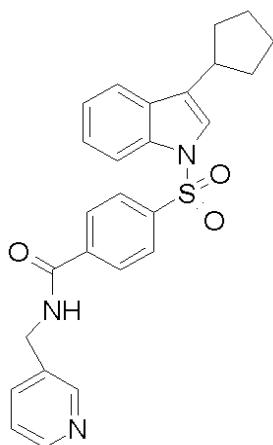
4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンズアミドのラセミ化合物を、 $8 \times 29\text{ cm}$ Chiral pak ADカラムで、移動相として 100% 3A (エタノール無水物) を使用し、300 ml / 分流速、および UV 検出として 220 nm で分離する。4.6 × 150 mm Chiral pak AD - H カラムで、移動相として 100% 3A、0.6 ml / 分流速、および 219 nm で UV 検出して解析し、18.8 分で溶出する異性体 2 MS ES + 467.0 MS ES - 465.1 を単離させる。

40

【0297】

実施例 2594 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - ピリジン - 3 イルメチル - ベンズアミド

【化244】



10

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (0 . 188 g、0 . 50 mmol)、PyBOP (0 . 0 . 288 g、0 . 50 mmol)、および3 - アミノ - ピリジン (0 . 063 g、0 . 59 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液の攪拌混合物に、 N_2 下で、Hunig's 塩基 (0 . 148 g、0 . 200 mL、1 . 11 mmol.) を添加する。反応を攪拌し (一晩外界温度である)、回転蒸発装置で蒸発させる。40 g のカラムおよびヘキサン - EtOAc 勾配系 (0 ~ 100%) を使用する ISCO 系で残渣をクロマトグラフし、白い泡として 0 . 048 g の標記化合物を得る：質量スペクトル (m/e) ($\text{M} + \text{H}$) 460 . 1697; found 460 . 1681。

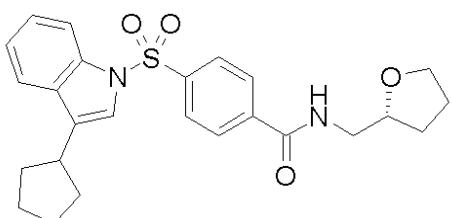
20

【0298】

実施例260

4 - (3 - シクロペンチルインドール - 1 - スルホニル) - N - [I - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル] - ベンズアミド

【化245】



30

1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドハイドロクロライド (EDC; 98 mg、0 . 51 mmol、1 . 5 equiv) および 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP; 70 mg、0 . 57 mmol、1 . 7 equiv) を 4 - (3 - シクロペンチルインドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (126 mg、0 . 341 mmol、1 equiv) および I - (-) - テトラヒドロ - フルフリル - アミン (Aldrich; 140 μ L、140 mg、1 . 4 mmol、4 . 0 equiv) の CH_2Cl_2 無水物 (1 mL) 溶液に添加する。16時間攪拌後、反応溶液をシリカゲル (80 mm × 20 mm 直径) のカラムへ移し、溶出して (10 ~ 45% EtOAc / hex)、白い泡として 24 mg (16%) の 4 - (3 - シクロペンチルインドール - 1 - スルホニル) - N - [I - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを得る。MS (m/e) : 452 . 96 ($\text{M} + 1$) ; 451 . 14 ($\text{M} - 1$)。

40

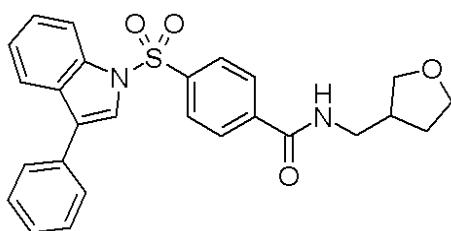
【0299】

実施例261

4 - (3 - フェニルインドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド

50

【化246】



ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸 (2.2 g、5.0 mmol、1.5 equiv) を 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (1.23 g、3.26 mmol、1 equiv)、(テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - メチルアミン (331 mg、3.27 mmol、1.0 equiv)、およびトリエチルアミン (2.3 mL、1.7 g、17 mmol、5.0 equiv) の CH_2Cl_2 無水物 (12 mL) 溶液に添加する。1時間後、反応溶液を回転蒸発させ、生じる残渣をシリカゲル (235 mm × 35 mm 直径) のカラムへ移して、溶出する (50 ~ 90% EtOAc / hex). これにより、黄色の泡として 486 mg (32.4%) の rac - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチル) - ベンズアミドを得る。MS (m/e) : 460.96 (M + 1); 459.04 (M - 1).

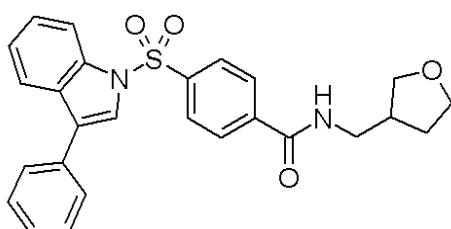
10

20

【0300】

実施例 261a4 - (3 - フェニルインドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド異性体 1

【化247】



30

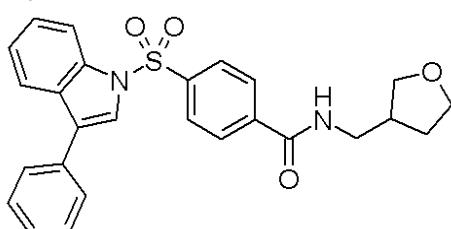
0.6 mL / 分にて 95% の EtOH / MeOH で Chiralpak AD - H カラム (4.6 × 150 mm) を使用して、rac - 4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド (470 mg) の鏡像異性体を分離する。9.8 分のピークを収集し、続いて回転蒸発して、154 mg (32.8%) の 4 - (3 - フェニルインドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) ベンズアミド異性体 1 を得る。MS (m/e) : 460.96 (M + 1); 459.03 (M - 1).

40

【0301】

実施例 261b4 - (3 - フェニルインドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) ベンズアミド異性体 2

【化248】



50

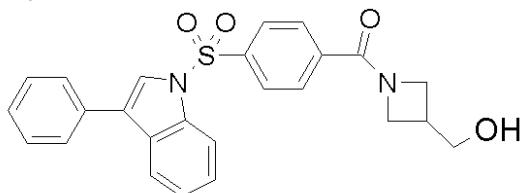
0.6 mL / 分にて 95% の EtOH / MeOH で Chiralpak AD-H カラム (4.6 × 150 mm) を使用して、rac - 4 - (3-フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド (470 mg) の鏡像異性体を分離する。12.6 分のピークを収集し、続いて回転蒸発して、156 mg (33.2%) の 4 - (3 - フェニルインドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) ベンズアミド異性体 2 を得る。MS (m/e) : 460.96 (M+1); 459.04 (M-1)。

【0302】

実施例 265

(3 - ヒドロキシメチル - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] メタノン 10

【化249】



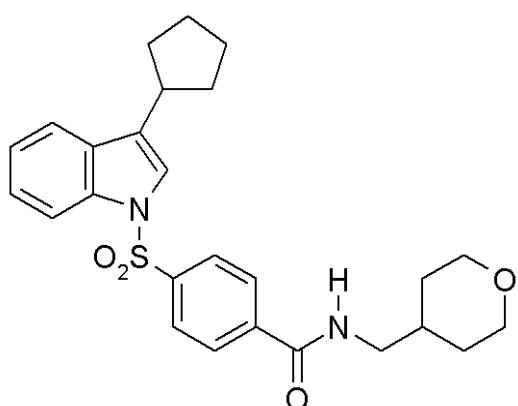
アゼチジン - 1 , 3 - ジカルボン酸モノ - tert - プチルエステル (300 mg、1.50 mmol) を THF (5.0 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (1.0 M のエーテル溶液、3.0 mL、3.0 mmol) で処置する。18 時間攪拌し、3.0 mL の 1.0 M NaOH でクエンチして、エーテルで希釈し、セライトを通して濾過し、蒸発させる。生じる 3 - ヒドロキシメチル - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルを 10 mL のトリフルオロ酢酸で 20 分間処置し、蒸発する。この材料をさらに精製することなく使用する。4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (100 mg、0.26 mmol) および生じるアゼチジン - 3 - イル - メタノールのジクロロメタン (1.0 mL) およびトリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol、過剰量) 溶液を合わせて、室温でベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸 (BOP 試薬) (150 mg、0.33 mmol、過剰量) を添加する。30 分間攪拌して、全ての反応を事前に充填されたシリカゲルカラムに直接充填して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって精製し、白色固体として 41 mg (35%) の 3 - ヒドロキシメチル - アゼチジン - 1 - イル) - [4 - (3 - フェニル - インドール - 1 - スルホニル) - フェニル] - メタノンを得る。LRMS : MH+ 447.2。 20

【0303】

実施例 266

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (テトラヒドロ - ピラノ - 4 - イルメチル) - ベンズアミド

【化250】



40

50

12 L の RBF に、4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (400 g、1.084 mol) および THF (3.6 L) を充填し、溶液を5に冷却して、4 - メチルモルホリン (121 g、1.192 mol) を添加する。5分間にわたって CDMT (209 g、1.192 mol) を添加して、5で1時間攪拌する。4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (150 g、1.300 mol) および THF (500 ml) の溶液を5で1時間にわたって液滴で添加する。冷却浴を除去して、反応を75分間攪拌する。10に溶液を冷却し、1N HCl (4 L) でクエンチする。酢酸エチル (2.5 L)、脱イオン水 (2 L) を添加し、酢酸エチル (2 L) で水層を抽出する。有機層を飽和炭酸ナトリウム (3 L)、ブライン (3 L) で洗浄し、硫酸水素ナトリウムを通して乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮し、575 g の油 / 泡を得る。シリカグラフ濾過によって粗製物質を精製し、メタノール (2 L) 中で2時間スラリーにする。スラリーを5に冷却し、2時間攪拌して、濾過して、メタノール (0.5 L) でリーンし、真空オーブン中で45にて乾燥させ、136 ~ 138のものおよび153 ~ 155の第2のものの2つの溶融を示す標記化合物の485 g の白色固体 (収率 = 96%) を形成させる。

10

20

30

40

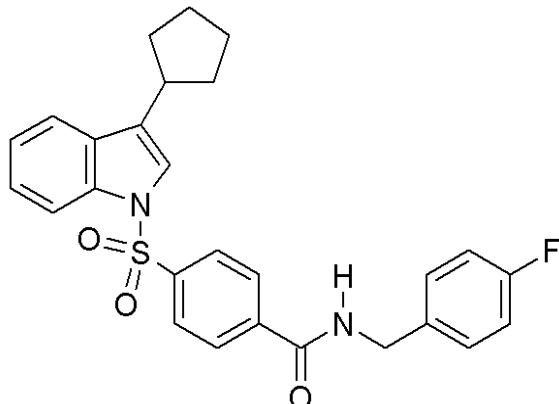
50

【0304】

実施例 267

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド

【化251】



22 L の RBF において、4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (435 g、1.177 mol) および THF (4 L) を充填し、溶液を5に冷却し、4 - メチルモルホリン (131 g、1.295 mol) を添加する。一部分に CDMT (227 g、1.295 mol) を添加して、5で1時間攪拌する。4 - フルオロベンジルアミン (162 g、1.295 mol) および THF (500 ml) の溶液を5で1時間にわたって液滴で添加する。冷却浴を除去して、反応を120分間攪拌する。10に溶液を冷却し、1N HCl (4 L) でクエンチする。酢酸エチル (3 L)、脱イオン水 (3 L) を添加し、酢酸エチル (3 L) で水層を抽出する。有機層を飽和炭酸ナトリウム (3 L)、ブライン (3 L) で洗浄し、硫酸水素ナトリウムを通して乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮し、575 g の油 / 泡を得る。シリカグラフ濾過によって粗製物質を精製し、メタノール (2 L) 中で17時間スラリーにする。スラリーを5に冷却し、1時間攪拌して、濾過して、メタノール (0.75 L) でリーンし、真空オーブン中で45にて乾燥させ、118 ~ 121の範囲で単一の融解を有する標記化合物の450 g の白色固体 (収率 = 80.2%) を形成させる；¹H NMR (DMSO)

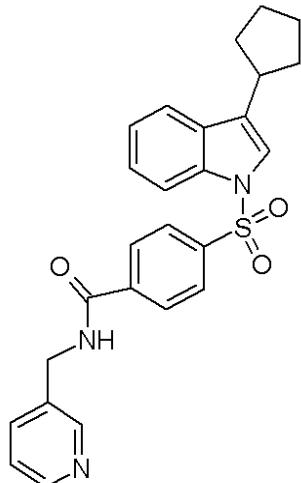
d 9.2 (t, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.95 (m, 2H),
7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (s, 1H),
7.3 (m, 4H), 7.1 (t, 2H), 4.4 (dd, 2H),
3.1 (t, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.7 (m, 6H).

% Theory C 68.0484 H 5.2876 N 5.8781 % F o
und C 68.01H 5.13N 5.88。

【0305】

実施例2684 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - ピリジン - 3 - イル -
メチル - ベンズアミド

【化252】



10

20

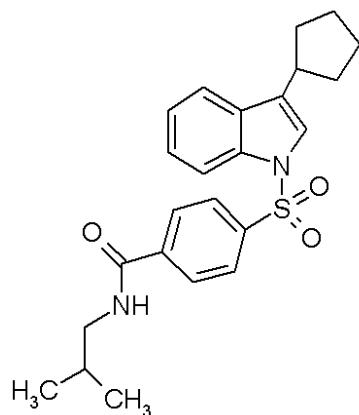
4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (0.188 g、0.50 mmol)、PyBOP (0.0.288 g、0.50 mmol)、および3 - アミノ - ピリジン (.063 g、0.59 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液の混合物を N_2 下で攪拌し、Hunig's 塩基 (0.148 g、0.200 mL、1.11 mmol) を添加する。反応を外界温度にて一晩攪拌し、回転蒸発装置で蒸発させる。40 g のカラムおよびヘキサン - EtOAc 勾配系 (0 ~ 100%) を使用する ISCO で残渣をクロマトグラフし、白い泡として 0.048 g の標記化合物を得る。質量スペクトル (m/e) ($M + H$) 460.1697; found 460.1681。

【0306】

30

実施例2694 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - n - イソブチル - ベンズア
ミド

【化253】



40

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (0.163 g、0.44 mmol)、PyBOP (0.226 g、0.51 mmol)、およびイソブチルアミン (0.038 g、0.52 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液の混合物を N_2 下で攪拌し、Hunig's 塩基 (0.148 g、0.11 mmol) を添加

50

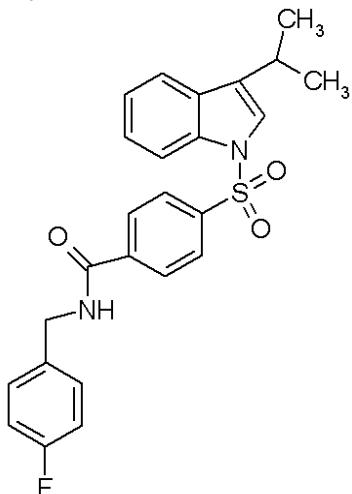
する。反応を外界温度にて一晩攪拌し、回転蒸発装置で蒸発させる。40 g のカラムおよびヘキサン - EtOAc 勾配系 (0 ~ 100 %) を使用する ISC で残渣をクロマトグラフし、白い泡として 0.110 g の標記化合物を得る。質量スペクトル (m/e) (M + H) 425.1899; found 460.1925。

【0307】

実施例 270

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - イソプロピル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化 254】



10

20

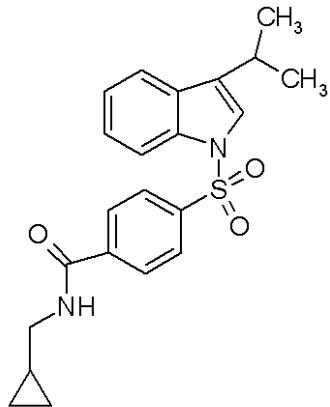
3 - イソプロピルインドールの乾燥 DMF (20 ml) 溶液の混合物を N₂ 下で攪拌し、カリウム t - プトキシド 1.0 M (1.2 ml, 1.2 mmol) を滴状に添加する。生じる溶液を外界温度にて 30 分間攪拌する。4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド (0.360 g, 1.1 mmol) を部分的に添加し、生じる混合物を一晩攪拌する。反応混合物を EtOAc - H₂O の混合物に注ぐ。EtOAc 層を分離し、H₂O で抽出し、ブラインで洗浄して、乾燥させる (MgSO₄)。濾過して蒸発させて、粗生成物を得る。ヘキサン - EtOAc で溶出する ISC でのクロマトグラフにより、白色固体を得る (0.150 g)。質量スペクトル (m/e) (M + H) 451.1492; found 451.1488。

【0308】

実施例 271

N - シクロプロピルメチル - 4 - (3 - イソプロピル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化 255】



30

40

4 - (3 - イソプロピル - インドール - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (0.181 g, 0.53 mmol)、PyBOP (0.243 g, 0.55 mmol) およびシクロブ

50

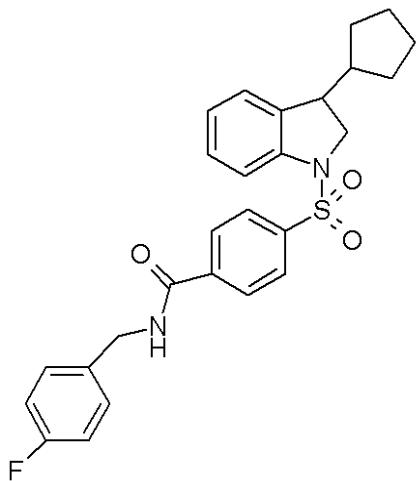
ロピルメチルアミン (. 0 6 4 g 、 0 . 5 9 m m o l) の C H₂C l₂ (2 0 m L) 溶液の混合物を攪拌し、 N₂ 下で H u n i g s 塩基 (0 . 2 8 m L 、 1 . 6 2 m m o l) を添加する。生じる混合物を外界温度にて一晩攪拌する。反応を H₂O で抽出し、 プラインで洗浄し、 乾燥させ (M g S O₄) 、 濾過して、 蒸発させ、 ヘキサン - E t O A c (0 ~ 1 0 0 %) を使用してクロマトグラフし、 オフホワイトの固体として 0 . 1 8 3 g の標記化合物を得る： 質量スペクトル (m / e) (M + H) 3 9 7 . 1 5 9 3 ; f o u n d 3 9 7 . 1 5 8 6 。

【 0 3 0 9 】

実施例 2 7 2

4 - (3 - シクロペンチル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド

【 化 2 5 6 】



20

4 - (3 - シクロペンチル - インドール - 1 - スルホニル) - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド (0 . 1 5 2 g 、 0 . 3 1 9 m m o l) を部分的に N a C N B H₃ (. 0 9 6 g 、 1 . 5 2 m m o l) の T F A 溶液の攪拌混合物に、 0 ~ 5 にて N₂ 下で添加する。混合物を 0 ~ 5 にて 1 5 分間攪拌し、 外界温度に温め、 さらなる . 0 9 6 g の N a C N B H₃ を添加する。生じる黄色溶液を外界温度にて 2 時間攪拌し、 H₂O (1 3 . 0 m L) で希釈し、 一晩攪拌する。反応混合物を E t O A c (1 0 0 m L) に注ぐ。 E t O A c を分離し、 H₂O 、 5 % N a H C O₃ で抽出して、 プラインで洗浄する。 E t O A c を分離し、 乾燥させて (M g S O₄) 、 濾過し、 蒸発させて、 ガラスを得る。 3 : 7 E t O A c - ヘキサンで溶出するクロマトトロン (c h r o m a t o t r o n) でのクロマトグラフにより、 . 0 6 0 g の標記化合物を得る： 質量スペクトル (m / e) (M + H) 4 7 9 . 1 8 0 5 ; f o u n d 4 7 9 . 1 7 8 8 。

30

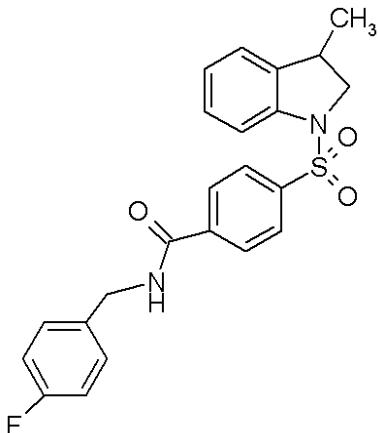
【 0 3 1 0 】

実施例 2 7 3

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

40

【化257】



10

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - メチル - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド (0 . 106 g、0 . 25 mmol) を部分的に NaCNBH₃ (0 . 074 g、1 . 2 mmol) の TFA (5 . 0 mL) 溶液の攪拌混合物に、0 ~ 5 にて N₂ 下で添加する。混合物を 0 ~ 5 にて 15 分間攪拌し、外界温度に温め、1 時間攪拌し、NaCNBH₃ (. 074 g、1 . 2 mmol) を添加して、反応を攪拌し (2 時間である)、H₂O (13 . 0 mL) で希釈して、上記実施例に記載されているように生じさせる。EtOAc - ヘキサン (0 ~ 50 %) でクロマトグラフおよび溶出し、0 . 075 g の標記化合物を得る：質量スペクトル (m / e) (M + H) 425 . 1335 ; found 425 . 1341。

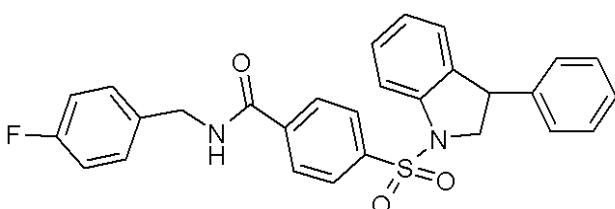
20

【0311】

実施例 274

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド

【化258】



30

3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H インドール (0 . 233 g、1 . 19 mmol) 、4 - (4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロライド (1 equiv.) 、Et₃N (0 . 50 mL、0 . 36 g、3 . 57 mmol) 、DMA P (0 . 015 g、0 . 123 mmol) を CH₂Cl₂ (45 mL) 中で一晩 N₂ 下で攪拌する。CH₂Cl₂ を 150 mL に希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) に注いで、15 分間攪拌する。150 mL まで CH₂Cl₂ 、および NaHCO₃ (50 mL) の飽和溶液に注いで、および 15 分間は、攪拌する。有機層を分離して、H₂O (100 mL) で洗浄し、1N HCl (2 × 75 mL) で抽出して、ブラインで洗浄し、分離して、乾燥させる (MgSO₄)。濾過して、蒸発させて、続いて 40 g のシリカゲルカラムを使用する ISCO でクロマトグラフィーし、EtOAc - ヘキサン 90 ~ 100 % で溶出して、0 . 33 g のラセミ化合物を得る。

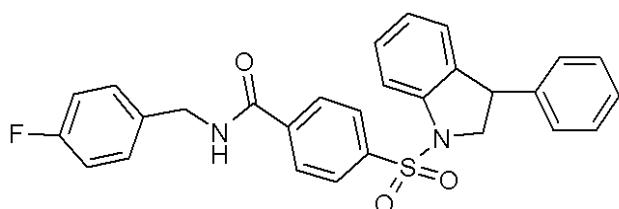
40

【0312】

実施例 274 a

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド異性体 1

【化259】



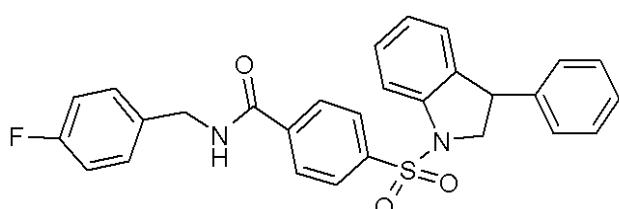
N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミドを chiralcel OD (column 90 . 46 × 25 cm) (EtOAc - ヘキサン 90 ~ 100 %) 1 . 0 mL / 分でのクロマトグラフ分離を経て分離して、(異性体 1) (0 . 60 g) 保持時間 5 . 45 分を得る。 10

【0313】

実施例 274 b

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - スルホニル) - ベンズアミド異性体 2

【化260】



20

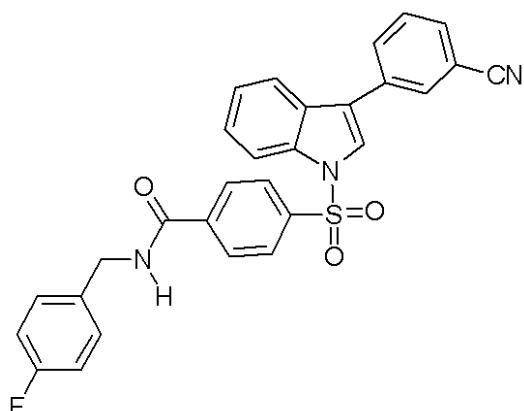
chiralcel OD (column 90 . 46 × 25 cm) (EtOAc - ヘキサン 90 - 100 %) 1 . 0 mL / 分でのクロマトグラフ分離を経て実施例 274 a を分離し、(異性体 2) (0 . 61 g) 保持時間 7 . 21 分を得る。

【0314】

実施例 275

4 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - インドール - 1 - スルホニル] - N - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンズアミド

【化261】



30

40

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - { 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 イル) - インドール - 1 - スルホニル } - ベンズアミド (0 . 267 g , 0 . 50 mmol) 、 3 - ブロモベンゾニトリル (0 . 160 g , 0 . 55 mmol) 、 PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (0 . 032 g , 0 . 039 mmol) 、 および 2 M Na₂CO₃ (0 . 50 mL , 1 . 0 mmol) を攪拌し、ジオキサン (20 mL) 中で 81 ℃ にて N₂ 下で 6 時間加熱する。反応を濃縮して、12 g のシリカゲルカラムを使用する ISCO で残渣をクロマトグラフし、ヘキサン - EtOAc (0 ~ 100 %) で溶出し、明るい黄褐色の泡として 0 . 100 g の標記化合物を得る。質量

50

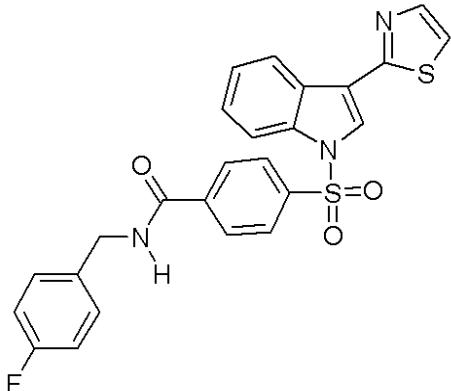
スペクトル (m/e) (M+H) 510.1288; found 510.1283。

【0315】

実施例276

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-チアゾール-2-イル-インドール-1-スルホニル)-ベンズアミド

【化262】



10

N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-{3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2イル)-インドール-1-スルホニル}-ベンズアミド (0.267g、0.50mmol)、2-ブロモチアゾール (0.090g、0.55mmol)、PdCl₂(dpbf)·CH₂Cl₂ (.032g、.039mmol)、および2M Na₂CO₃ (0.25mL、0.50mmol) を攪拌し、ジオキサン (20mL) 中で99にてN₂下で14時間加熱する。反応混合物を乾燥まで濃縮して、12gのシリカゲルカラムを使用するISCOで残渣をクロマトグラフし、ヘキサン-EtOAc (5~100%) で溶出して、白色固体として標記化合物を得る。質量スペクトル (m/e) (M+H) 492.0852; found 492.0848。

20

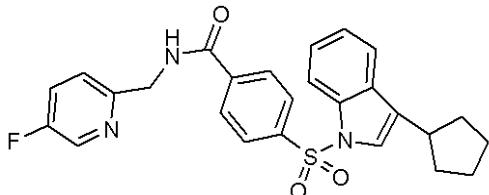
【0316】

実施例277

4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル-メチル)-ベンズアミド

30

【化263】



4-(3-シクロペンチル-インドール-1-スルホニル)-安息香酸 (0.767g、.0.21mmol)、C-(5-フルオロ-ピリジン-2イル)-メチルアミン (0.041g、0.25mmol)、およびEDC (0.063g、0.33mmol) の乾燥CH₂Cl₂ (15mL) 溶液の混合物をN₂下で攪拌し、DMAP (0.061g、.50mmol) を添加する。生じる混合物を外界温度にて72時間攪拌する。反応混合物をCH₂Cl₂で50mLまで希釈し、H₂O、1N NaOH、およびブラインで繰り返して洗浄する。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させて、0.189gの粗生成物を得る。12gのカラムを使用するISCOでクロマトグラフし、ヘキサン-EtOAc (0~100%) で溶出して、0.60gの泡として標記化合物を得る: Calcd. for: C₂₆H₂₄FN₃O₃; C, 65.39; H, 5.066, N, 8.79. Found: C, 65.50, H, 5.26, N, 8.61。

40

【0317】

実施例

50

C B 1 および C B 2 G T P ³⁵S 結合アッセイ法

C B 1 および C B 2 G T P ³⁵S 結合アッセイ法は、本質的に De Lapp et al に記載されているように、20 mM HEPES、100 mM NaCl、および 5 mM MgCl₂ (NaCl は、ラット脳膜アッセイ法から取り除いた) を含む pH 7.4において、200 μl の最終体積で、95 ウエルCoaster プレートにおいて 25 にて実行した。適切な濃度の GDP (CB1 Sf9 細胞膜について 1 μM GDP、CB2 Sf9 紡錘膜について 0.05 μM、ラット小脳系膜アッセイ法について 25 μM GDP) を含む 100 μl の膜標品 (CB1 および CB2 Sf9 細胞膜について ウエルあたり 25 μg タンパク質、ラット小脳系膜について ウエルあたり 15~18 μg) をそれぞれのウェルに添加し、続いて 50 μl の緩衝液 ± 試験化合物または対照を添加し、次いでプレートを 30 分間インキュベートした。次に、50 μl の GTP ³⁵S をそれぞれのウェルに 400 pM の終濃度に添加して、プレートをさらに 30 分間インキュベートした。その後、20 μl の 0.27% のノニデット P-40 を添加して、30 分インキュベーションした後、20 μl / ウエルの 1/400~1/100 最終希釈抗-G-I (1-3) 抗体 (BSA 抱合したペプチド KNNLKECGLY に対するウサギ抗体) 添加し、60 分インキュベーションした。次いで、20 mL のアッセイ緩衝液に再懸濁した 50 μl の SPA ビーズ (PVT; 抗ウサギ抗体) をそれぞれのウェルに添加した。180 分後、プレートを 900 g にて 10 分間遠心し、G タンパク質結合放射能を Wallac プレート・カウンターを使用して測定した。

【0318】

De Lapp NW, McKinnie JH, Sawyer BD, Vandegriff A, Falcone J, McCullure D, Felder CC. [³⁵S]グアノシン-5'-O-(3-チオ)三リン酸の結合の決定は、抗Gタンパク質シンチレーション近接アッセイ法を使用して、チャイニーズハムスター卵巣細胞およびラット線条体由来の膜におけるコリン作動性ムスカリーン受容体によって媒介した。[学術論文] Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics. 289(2):946-55, 1999 May.

【0319】

この試験では、式(I)の化合物の IC₅₀ は 5 M 以下である。

【0320】

疾患もしくは障害を処置する、または予防する際の本化合物の有用性は、文献に報告された動物疾患モデルで証明してもよい。以下は、このような動物疾患モデルの例である。
a) ラットにおける摂食抑制および結果として生じる重量減少 (Life Sciences 1998, 63, 113-117)、b) マーモセットにおける甘い餌摂取の減少 (Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181)、c) マウスにおけるショ糖およびエタノール摂取の減少 (Psychopharm. 1997, 132, 104-106)、d) ラットにおける運動活動性および場所条件付けの増大 (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30)、e) マウスにおける自発的歩行活動 (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594)、および f) マウスにおけるオピエート自己投与の減少 (Sci. 1999, 283, 401-404)。

【0321】

本治療方法を実行するための構造式 I の化合物の投与は、このような処置または予防を必要とする患者に対して、構造式 I の化合物の有効な量を投与することによって実施される。本発明の方法に従った予防的投与についての要望は、周知の危険因子を使用することによって決定される。個々の化合物の有効量は、最終的解析において、症例の担当の医師によって決定されるが、処置される正確な疾患、疾患の重症度、および患者が罹患しているその他の疾患または症状、選ばれた投与経路、他剤、並びに患者が同時に必要とする処

10

20

30

40

50

置、並びに医師の確定診断におけるその他の因子などの因子に依存する。

【0322】

式Iの化合物の予防的または治療的用量は、もちろん治療される症状の重症度の性質で、並びに式Iの特定の化合物および投与のその経路で変化する。また、これは、個々の患者の年齢、体重、および反応に従って変化する。一般に、1日量範囲は、単一または分割用量で、哺乳類の体重のkgあたり約0.001mg～約100mg、好ましくはkgあたり0.01mg～約50mg、および最も好ましくはkgあたり0.1～10mgの範囲に位置する。一方、これは、場合によっては、これらの限度外の用量を使用することが必要であってもよい。

【0323】

使用のためには、静脈内投与のための組成物を使用する場合、適切な用量範囲は、1日あたり体重のkgあたり約0.001mg～約25mg（好ましくは0.01mg～約1mg）の式Iの化合物、および細胞保護的使用のためには、1日あたり体重のkgあたり約0.1mg～約100mg（好ましくは約1mg～約100mg、およびより好ましくは、約1mg～約10mg）の式Iの化合物である。

【0324】

経口組成物が使用される場合には、適切な用量範囲は、たとえば1日あたり約0.01mg～約100mgの式Iの化合物、好ましくは1日あたり約0.1mg～約10mgである。経口投与のためには、組成物は、好ましくは、0.01～1,000mg、好ましくは0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、または1000.0mgの治療される患者に対する用量の症候調整のための活性成分を含む錠剤の形態で提供される。

【0325】

眼の疾患の治療のためには、許容される眼製剤中に0.001～1重量%の式Iの化合物の溶液または懸濁液を含む眼投与のための眼科用薬剤を使用してもよい。

【0326】

本発明のもう一つの局面は、式Iの化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物を提供する。「組成物」という用語は、薬学的組成物と同様に、活性成分（好ましくは薬学的に有効な量で存在する）、およびキャリアを構成する不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）、並びに直接または間接的に、任意の2つ以上の成分の組み合わせ、複合体形成、もしくは凝集により、または1つもしくは複数の成分の分離により、または他のタイプの1つもしくは複数の成分の反応もしくは相互作用により生じる任意の生成物を含む生成物を包含することが企図される。従って、本発明の薬学的組成物は、式Iの化合物と薬学的に許容される賦形剤とを混合することによって作製されるいずれの組成物も包含する。

【0327】

哺乳類、特にヒトに提供するために、いずれの適切な投与経路を本発明の化合物の有効な用量で使用してもよい。たとえば、経口、経直腸、局所的、非経口的、経眼、経肺、経鼻等を使用してもよい。剤形は、錠剤、トローチ、分散剤、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾル、坐薬などを含む。

【0328】

本発明の薬学的組成物は、活性成分としての式Iの化合物またはこれらの薬学的に許容される塩を含み、また、薬学的に許容されるキャリアおよびいずれの他の治療的成分を含んでいてもよい。「薬学的に許容される」は、キャリア、希釈剤、または賦形剤が製剤の他の成分に適合性でなければならず、かつこれらのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。特に、「薬学的に許容される塩」という用語は、無機塩基または酸および有機塩基もしくは酸を含む薬学的に許容される無毒の塩基または酸から調製される塩をいう。化合物は、結晶形態で存在してもよく、または非晶質固体として薬学的組成物に組み入れられてもよい。あるいは、化合物は、製造プロセスによって部分的または完全に非晶質で与えられてもよい。

10

20

30

40

50

【0329】

組成物は、経口、経直腸、局所的、非経口的（皮下、筋肉内、および経静脈のものを含む）、眼（経眼）、経肺（エアロゾル吸入法）、または経鼻の投与のために適した組成物を含むが、任意の所与の場合に最も適切な経路は、治療される症状の性質および重症度に、並びに活性成分の性質に依存する。これらは、都合よくは、単位用量形態で提示され、およびいずれの薬学分野において周知の方法によって調製されてもよい。

【0330】

吸入法による投与のためには、本発明の化合物は、都合よくは、加圧されたパックまたは噴霧器からエアゾールスプレー提示の形態で送達される。また、化合物は、処方してもよい粉末として送達してもよく、粉末組成物は、ガス注入粉末吸入器装置を使用して吸入してもよい。吸入法のための好ましいデリバリー系は、メーターで測定される用量吸入法（M D I）エアロゾルであり、これは、過フッ化炭化水素または炭化水素などの適切な噴霧剤中の式Iの化合物の懸濁液または溶液および乾燥粉末吸入法（D P I）エアロゾルとして処方してもよく、これはさらなる賦形剤の有無にかかわらず、式Iの化合物の乾燥粉末として処方してもよい。

【0331】

式Iの化合物の適切な局所製剤は、経皮装置、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤等を含む。活性薬剤成分を含む局所的な調製は、たとえばアルコール、アロエベラ・ゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンAおよびE油、鉱油、P P G 2 ミリスチルプロピオナートなどの当技術分野において周知の種々のキャリア材料と混合することができる。経皮デリバリー系の形態で投与するためには、用量投与は、もちろん投与計画の全体にわたって間欠性であるというよりむしろ連続的であると考えられる。

【0332】

本発明の化合物は、また、小さな単層小胞、大単ラメラ小胞、および多層状小胞などのリポソーム（l i p s o m e）デリバリー系の形態で投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの種々の（v a r l i e t y）リン脂質から形成することができる。

【0333】

また、本発明の化合物は、ターゲット可能な薬物キャリアとして可溶性ポリマーで結合してもよい。このような重合体は、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルアミドフェオン、またはパルミトイyl残基で置換されたポリエチレンオシドポリリジンを含むことができる。さらにまた、本発明の化合物は、薬物の徐放性を達成する際に有用な生分解性ポリマー類、たとえばポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリル酸、およびヒドロゲルの架橋されたか、または両親媒性ブロック共重合体に結合してもよい。

【0334】

また、本発明の化合物は、カカオ脂、グリセロゼラチン、水素付加した植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールとポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物などの塩基を使用する坐薬として送達してもよい。

【0335】

実際の使用において、式Iの化合物は、従来の薬学的配合技術に従って、薬学的キャリアと共に、または可溶化して、均質な混合物に活性成分として合わせることができる。キャリアは、投与のため、たとえば経口または非経口的（経静脈を含む）に要求される製剤の形態に応じて多種多様な形態をしていてもよい。経口剤形のための組成物を調製する際に、たとえば懸濁液、エリキシル、および溶液などの経口液状製剤の場合には、たとえば水、グリコール、单一油、分画されたか、もしくは化学修飾されたグリセリド、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体、アルコール、表面（s u f a c e）活性薬剤、香料、防腐剤、色素等など；またはたとえば粉末、カプセル、および錠剤などの経口固形製剤の場合には、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結

10

20

30

40

50

合剤、崩壊剤などのキャリアを、任意の通常の薬学的媒体のいずれを使用することもでき、固体経口製剤は、液状製剤以上に好ましい。キャリアは、薬剤物質の放出およびその後の吸収プロフィールを制御または修飾するための特別な特質を有していてもよく、前記特質は、自己乳化、またはインビボでの制御された崩壊、溶解、もしくは可溶化を含むが、これらに限定されるわけではない。これらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセルは、最も有利な経口投薬単位形を代表し、この場合、固体薬学的キャリアは、明らかに使用される。必要に応じて、錠剤は、標準的な水性または非水性技術によってコーティングしてもよい。

【0336】

上記一般的剤形に加えて、式Iの化合物は、また、米国特許第3,845,770号；10
第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第3,630,200号、および第4,008,719号に記載されているものなどの、制御された放出手段および／またはデリバリー装置によって投与してもよい。

【0337】

経口投与のために適した本発明の薬学的組成物は、それぞれ粉末もしくは顆粒剤として、または水性液体、非水溶液体、水中油型乳剤、もしくは油中水型液状乳剤中の溶液もしくは懸濁液として、所定量の活性成分を含むカプセル、カシェ剤、または錠剤などの別々の単位として提示してもよい。このような組成物は、薬学法のいずれによって調製してもよいが、全ての方法が、1つまたは複数の必要な成分を構成するキャリアと活性成分を結合させる工程を含む。一般に、組成物は、液体キャリアまたは微粉固体キャリアまたは両方ともと均一かつ密接に活性成分を混合し、次いで必要に応じて、生成物を所望の品に成形することによって調製される。たとえば、錠剤は、任意に1つもしくは複数の付属成分と共に圧縮または鋳造することによって調製してもよい。圧縮錠剤は、適切な機械で、粉末または顆粒などの自由に動く形態の活性成分を圧縮し、任意に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、活性表面、または分散剤と共に混合することによって調製してもよい。すりこみ錠剤は、適切な機械で、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を鋳造することによって作製してもよい。硬または柔ゼラチンカプセルは、乾燥粉末もしくは顆粒製剤のいずれかを充填することによって、またはカプセルシェルと適合性の液状製剤を充填することによって調製してもよい。望ましくは、それぞれの錠剤は、治療される患者に対する用量の症候調整のための活性成分の0.01～500mg、特に0.01、0.05、20
0.1、0.5、1.0、2.5、3.0、5.0、6.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100.0、125.0、150.0、175.0、180.0、200.0、225.0、および500ミリグラムを含む。またそれぞれのカシェ剤またはカプセルは、治療される患者に対する用量の症候調整のための活性成分の約0.01～500mg、特に0.01、30
0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、3.0、5.0、6.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100.0、125.0、150.0、175.0、180.0、200.0、225.0、および500ミリグラムを含む。

【0338】

上記した化合物のいずれかと薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物は、本発明を例示する。また、上記した化合物のいずれかと薬学的に許容されるキャリアとを合わせることによって作製される薬学的組成物は、本発明を例示する。また、上記した化合物のいずれかと薬学的に許容されるキャリアとを合わせることを含む薬学的組成物を作製するための方法は、本発明を例示する。40

【0339】

用量は、一回1日量において投与してもよく、または1日の総用量は、1日に2、3、または4回の分割量で投与してもよい。さらに、剤形の投与および／または特徴（すなわち、放出が改良されること）のために選択される個々の化合物の特質に基づいて、用量は、あまり頻繁に投与しなくてもよい（たとえば、毎週、毎週2回、毎月など）。単位用量は、あまり頻繁に投与しないために、対応してより多くしてもよい。

【0340】

10

20

30

40

50

経皮経路を経て、または継続的静脈注射用の溶液を介して投与するときには、用量投与は、もちろん投与計画の全体にわたって間欠性であるよりはむしろ連続的であると考えられる。

【0341】

以下は、式Iの化合物のための代表的な薬学的剤形の例である。

<u>注射用懸濁液 (I. M.)</u>	<u>mg / mL</u>	
式Iの化合物	10	
メチルセルロース	5.0	
Tween 80	0.5	10
ベンジルアルコール	9.0	
塩化ベンザルコニウム	1.0	
1 mLの総容積に対する注射用蒸留水		

<u>錠剤</u>	<u>mg / 錠剤</u>	
式Iの化合物	25	20
微小結晶セルロース	415	
ポビドン	14.0	
アルファ化でんぶん	43.5	
ステアリン酸マグネシウム	2.5	
	500	

<u>カプセル (乾燥充填)</u>	<u>mg / カプセル</u>	
式Iの化合物	25	30
ラクトース粉末	573.5	
ステアリン酸マグネシウム	1.5	
	600	

<u>カプセル (液状充填)</u>	<u>mg / カプセル</u>	
式Iの化合物	25	40
落花生油	575	
	600	

カプセル（半固体充填、自己乳化）

式 I の化合物
G e l u c i r e 4 4 / 1 4

m g / カプセル

2 5
5 7 5
6 0 0

カプセル（液体充填、自己乳化）

式 I の化合物
ゴマ油
C r e m o p h o r R H 4 0
ペセオール (P e c e o l)

m g / カプセル

2 5
1 2 5
3 0 0
1 5 0
6 0 0

10

エアロゾル

式 I の化合物
レシチン、濃 N F 液体
トリクロロフルオロメタン、N F
ジクロロジフルオロメタン、N F

カニスタあたり

2 4 m g
1. 2 m g
4. 0 2 5 g
1 2 . 1 5 g

20

【 0 3 4 2 】

上記の剤形例は、代表である。組成物に存在する化合物の量は、適切な用量が得られる
ような量である。本発明に従った好ましい組成物および調製は、当業者によって決定され
てもよい。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No PCT/US2004/039763
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7 C07D209/08 C07D209/10 C07D209/42 C07D231/56 C07D471/04 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/04 C07D417/04 A61K31/404 A61K31/407 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) IPC 7 C07D						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
A	WO 96/25397 A (MERCK FROSST CANADA INC; GALLANT, MICHEL; GAREAU, YVES; GUAY, DANIEL;) 22 August 1996 (1996-08-22) cited in the application examples					1-44
A	WO 03/027076 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.; KRUSE, CORNELIS, G; LANGE, JOSEPHUS, H.M;) 3 April 2003 (2003-04-03) cited in the application examples					1-44
E	EP 1 506 960 A (NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES) 16 February 2005 (2005-02-16) examples 7,14					40
A	US 2002/119972 A1 (LEFTHERIS KATERINA ET AL) 29 August 2002 (2002-08-29) examples					1-44
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.						<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 "a" document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the International search			Date of mailing of the International search report			
7 April 2005			15/04/2005			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 501B Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Menegaki, F			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/039763

Box 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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 30-33, 38, 39 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte	rnal Application No
PCT/US2004/039763	

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9625397	A	22-08-1996	US	5532237 A	02-07-1996	
			AU	703913 B2	01-04-1999	
			AU	4616696 A	04-09-1996	
			CA	2211836 A1	22-08-1996	
			WO	9625397 A1	22-08-1996	
			EP	0809630 A1	03-12-1997	
			JP	3033076 B2	17-04-2000	
			JP	10508870 T	02-09-1998	
WO 03027076	A	03-04-2003	BR	0212481 A	24-08-2004	
			CA	2457444 A1	03-04-2003	
			WO	03027076 A2	03-04-2003	
			EP	1438296 A2	21-07-2004	
			HR	20040185 A2	31-08-2004	
			HU	0402150 A2	28-02-2005	
			JP	200504805 T	17-02-2005	
			US	2004235854 A1	25-11-2004	
			US	2005054679 A1	10-03-2005	
EP 1506960	A	16-02-2005	EP	1506960 A1	16-02-2005	
US 2002119972	A1	29-08-2002	AU	3495801 A	20-08-2001	
			CA	2399791 A1	16-08-2001	
			EP	1254115 A2	06-11-2002	
			JP	2004502642 T	29-01-2004	
			WO	0158869 A2	16-08-2001	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アルバート・クゾビ・アメガジー

アメリカ合衆国46236インディアナ州インディアナポリス、カミール・コート10569番

(72)発明者 ケビン・マシュー・ガーディニア

アメリカ合衆国46037インディアナ州フィッシャーズ、グレイ・イーグル・ドライブ1187

4番

- (72)発明者 ジョージ・スチュアート・グレゴリー
アメリカ合衆国4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、パレービュー・ドライブ6 2 9 5 番
- (72)発明者 スティーブン・アンドリュー・ヒッチコック
アメリカ合衆国9 1 3 6 1 カリフォルニア州ウエストレイク・ビレッジ、キルステン・リー・ドライブ2 2 5 6 番
- (72)発明者 ポール・ジェイ・フーゲストラート
アメリカ合衆国4 6 2 0 2 インディアナ州インディアナポリス、イースト・1 0 ストリート4 5 4 番
- (72)発明者 ウィントン・デニス・ジョーンズ・ジュニア
アメリカ合衆国4 6 0 3 3 インディアナ州カーメル、イースト・1 2 6 ストリート1 2 2 7 番
- (72)発明者 ダリル・リン・スミス
アメリカ合衆国4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、アシュトン・ドライブ1 1 8 3 0 番
- F ターム(参考) 4C050 AA04 BB04 CC18 EE01 FF01 GG01 HH01
4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC06 CC07 CC10 CC12 CC14
CC22 CC28 CC29 CC34 CC62 CC73 CC75 CC78 CC92 DD02
DD06 DD10 DD22 EE01
4C065 AA04 AA05 AA16 BB04 CC01 CC09 DD02 EE02 HH01 HH09
JJ01 KK01 KK02 KK09 LL09 PP03
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC37 CB05 GA02 GA03 GA07 GA08
GA10 GA12 MA04 MA13 MA23 MA35 MA37 MA52 MA55 MA58
MA66 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA18
ZA66 ZA70 ZC42 ZC61
4C204 CB03 DB01 DB03 DB05 DB07 DB11 DB15 DB16 DB25 EB02
FB32 GB01