

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6703553号
(P6703553)

(45) 発行日 令和2年6月3日 (2020. 6. 3)

(24) 登録日 令和2年5月12日 (2020. 5. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

C O 7 D 498/06 (2006. 01)

A 6 1 K 31/553 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/454

C O 7 D 498/06

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/5383

請求項の数 14 (全 252 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-560547 (P2017-560547)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月19日 (2016. 5. 19)
 (65) 公表番号 特表2018-520105 (P2018-520105A)
 (43) 公表日 平成30年7月26日 (2018. 7. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/000761
 (87) 国際公開番号 W02016/185279
 (87) 国際公開日 平成28年11月24日 (2016. 11. 24)
 審査請求日 令和1年5月15日 (2019. 5. 15)
 (31) 優先権主張番号 62/164, 906
 (32) 優先日 平成27年5月21日 (2015. 5. 21)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 513032275
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

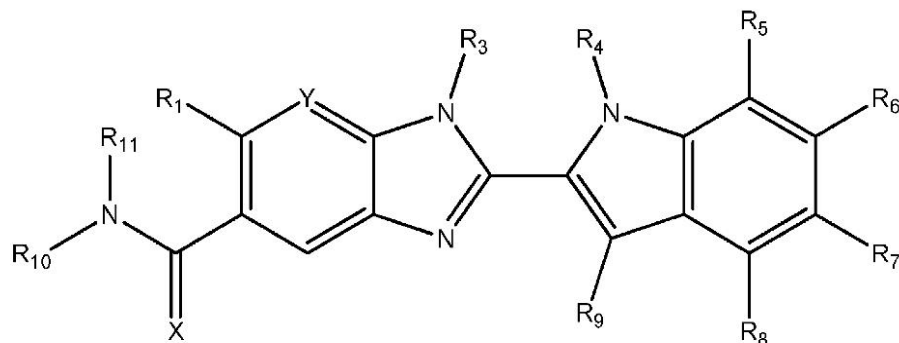
(54) 【発明の名称】 PAD4阻害剤としてのベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



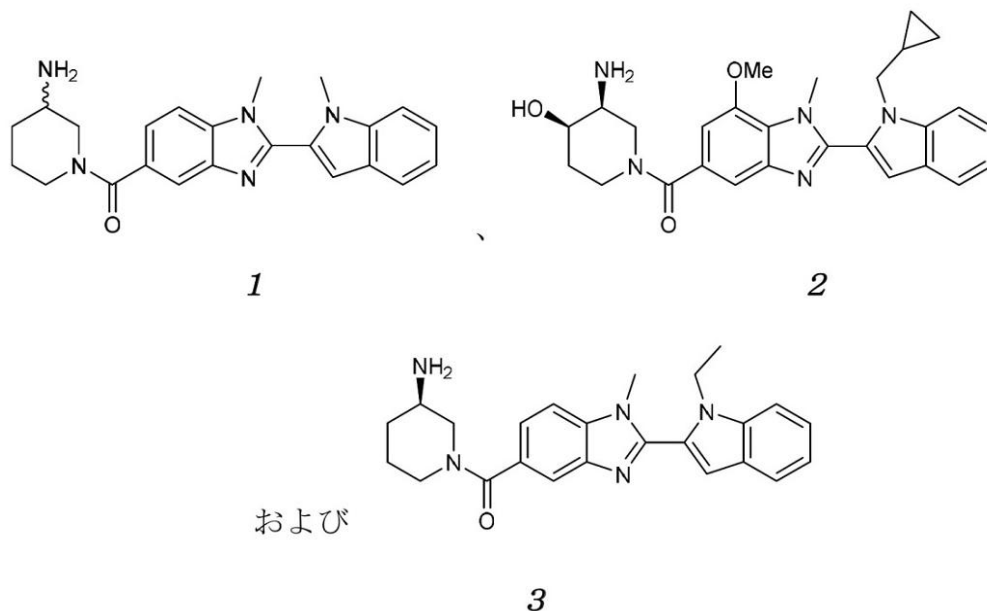
(I)

[式中、

X は、O または S であり ;

Y は、N または C R₂ でありR₁ は、- H または - C₁₋₆ アルキル であり ;R₂ は、- H、- OH、- C₁₋₆ アルキル、- O - C₁₋₆ アルキル、- CN、- 八口、-

【化 2】



の化合物ならびにそれらの塩以外である)。

【請求項 2】

Xが0である、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

Y が C R₂ である、請求項 1 または請求項 2 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R₂が、-H、-O-Me、-O-CF₃、-CN、-Br、-CF₃、-3-ピリジニル、-C(=O)NH₂、-NMe₂、-NHMe、エチル、メチル、-O-CH₂CH₂CH₂-OH、-O-Et、-O-CH₂CH₂-O-CH₃、-O-CH₂CH₂-OH、-OCH₂CN、-O-CH₂C(O)NH₂、または-OHである、請求項1～3いずれか1項記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

R₃が、-メチル、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-エチル、-CH₂CH₂OCH₃、または-イソプロピルである、請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R₄が、H、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆アルキル-ヘテロアリー
ル(1個のメチルによって置換されていてもよい)、-C₁₋₆アルキル-フェニル(C1
、I、MeおよびOMeからなる群から選択される1個または2個の置換基によって置換
されていてもよい)、-C₁₋₆アルキル-ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキル-C₃₋₆シク
ロアルキル、-C₁₋₆アルキル-OH、-C₁₋₆アルキル-CNまたは-C₁₋₆アルキル-
O-C₁₋₆アルキルである、請求項1~5いずれか1項記載の化合物またはその塩。

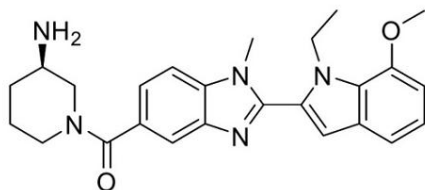
【請求項 7】

-NR₁₀R₁₁が、ピペリジニル(-NH₂、-NH-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-NH₂、-O-C₁₋₆アルキル、-OH、-C₁₋₆アルキル、ハロ、-C(=O)NH₂、および-NHC(=NH)CH₂CH₂からなる群から選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい)、ジヒドロピペリジニル(-NH₂によって置換されていてもよい)、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル(-NH₂によって置換されていてもよい)およびピロリジニル(-NH₂、-C₁₋₆アルキルおよび-C₁₋₆アルキル-NH₂からなる群から選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい)からなる群から選択される、請求項1~6いずれか1項記載の化合物またはその塩。

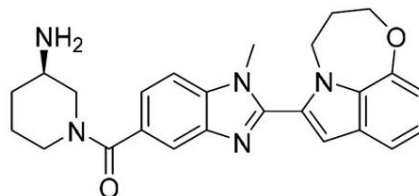
【請求項 8】

以下のものからなる群から選択される化合物：

【化 3】

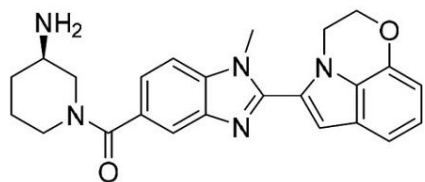


実施例 2

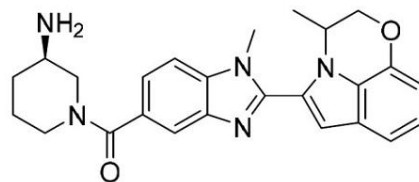


実施例 3

10

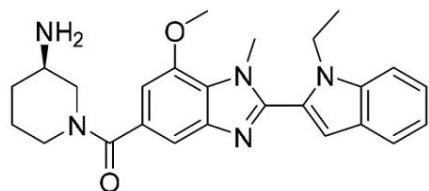


実施例 4

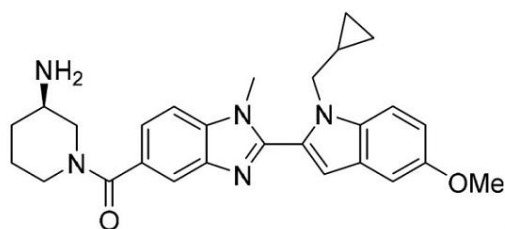


実施例 5

20

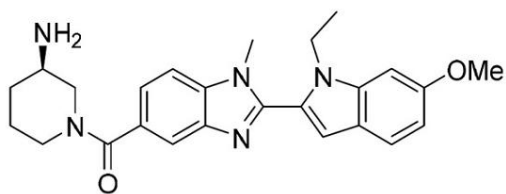


実施例 6 a

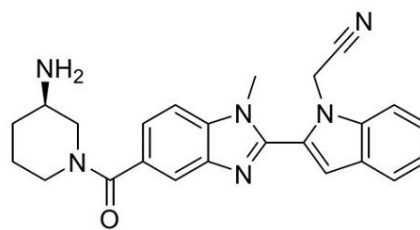


実施例 7

30

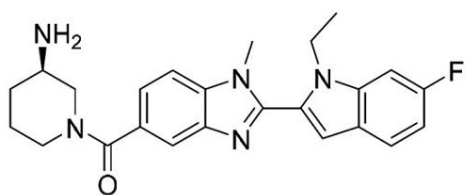


実施例 8

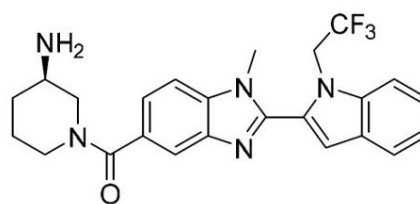


実施例 9

40

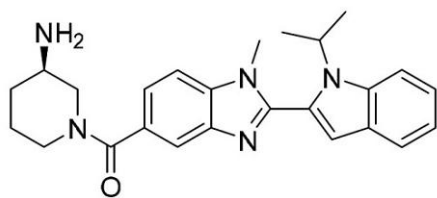


実施例 10

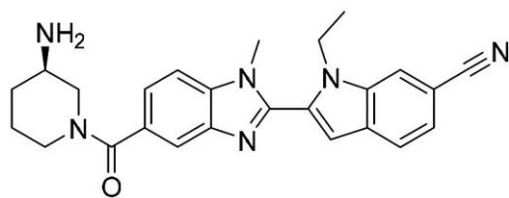


実施例 11 a

【化 4】

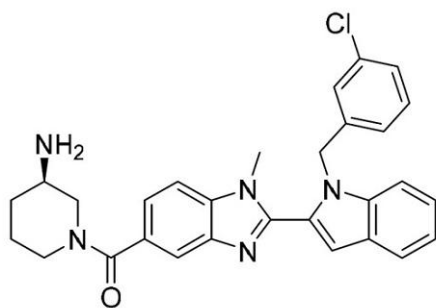


実施例 1 2

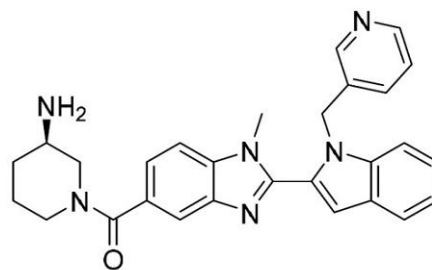


実施例 1 3

10

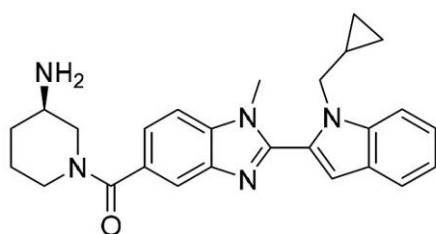


実施例 1 4

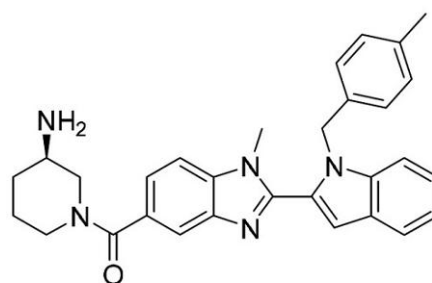


実施例 1 5

20

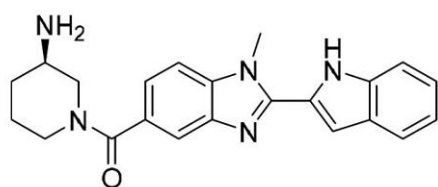


実施例 1 6

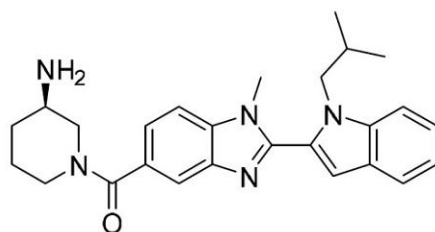


実施例 1 7

30



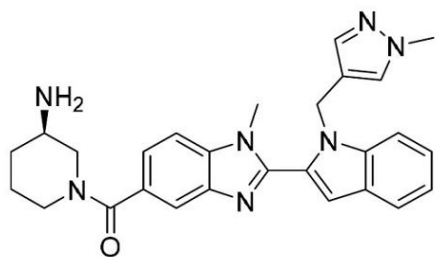
実施例 1 8



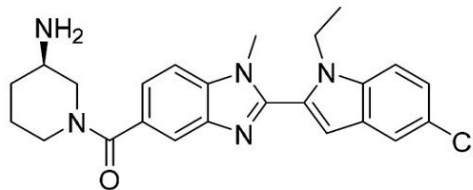
実施例 1 9

40

【化 5】

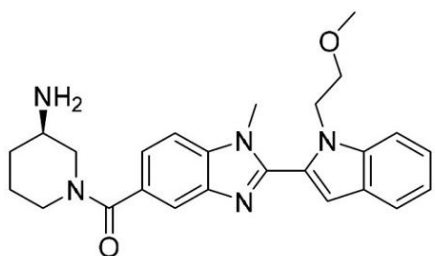


実施例 20 a

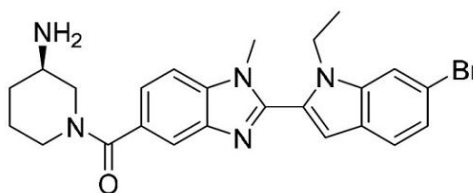


実施例 21

10

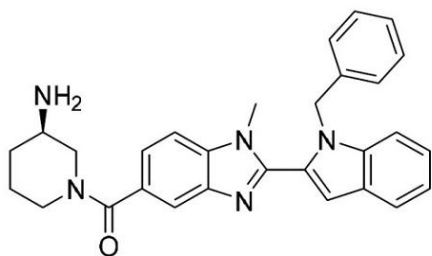


実施例 22

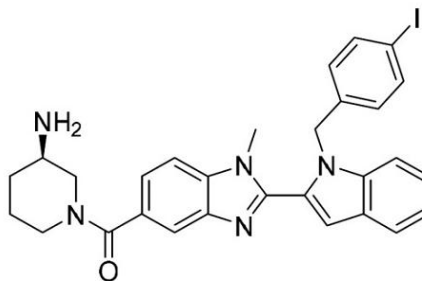


実施例 23

20

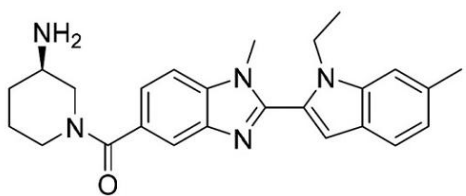


実施例 24

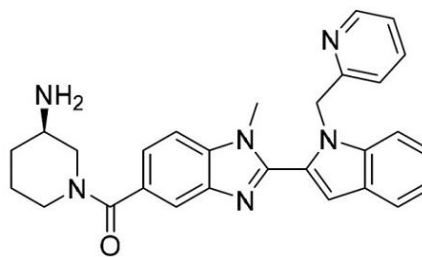


実施例 25

30



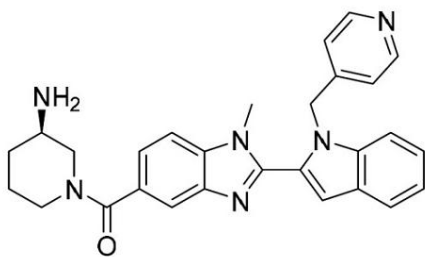
実施例 26



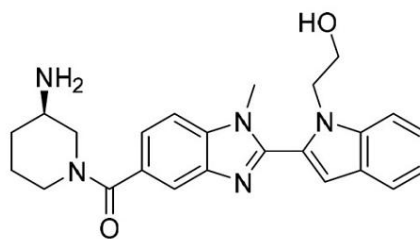
実施例 27

40

【化 6】

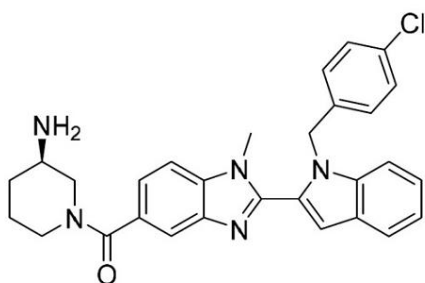


実施例 28

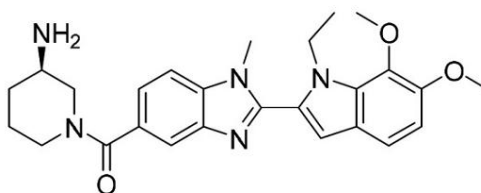


実施例 29

10

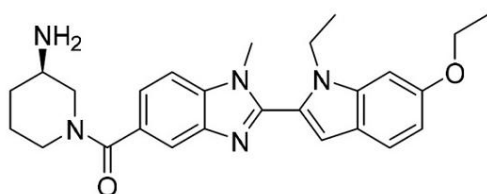


実施例 30

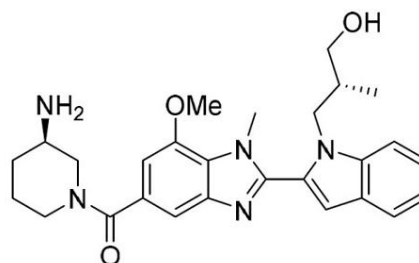


実施例 31

20

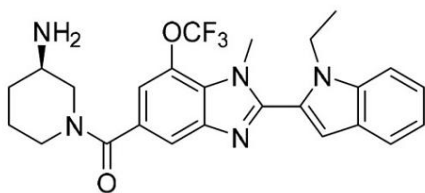


実施例 32

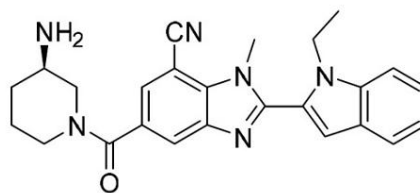


実施例 33 a

30

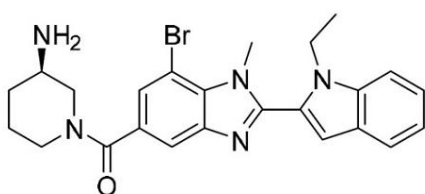


実施例 34

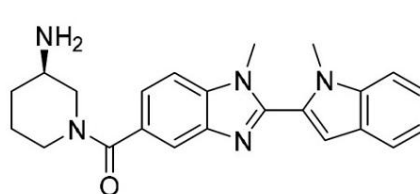


実施例 35

40

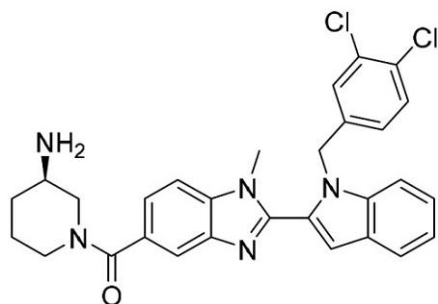


実施例 36

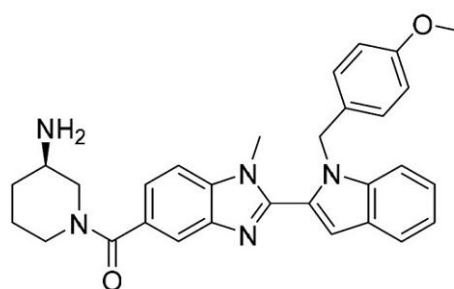


実施例 37

【化 7】

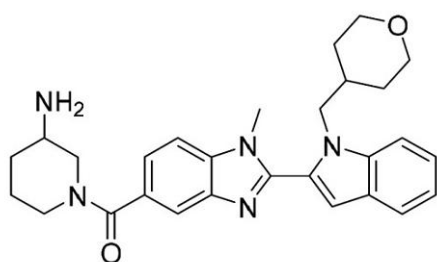


実施例 3 8

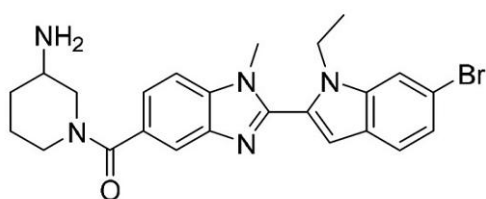


実施例 3 9

10

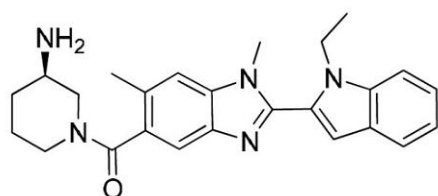


実施例 4 0

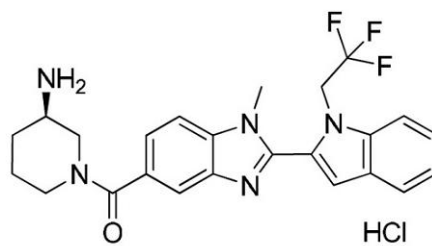


実施例 4 1

20

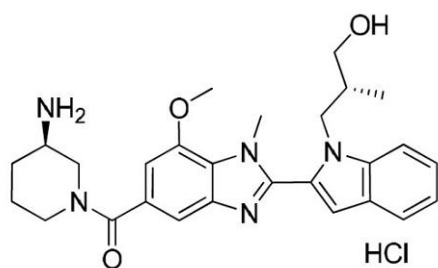


実施例 4 2

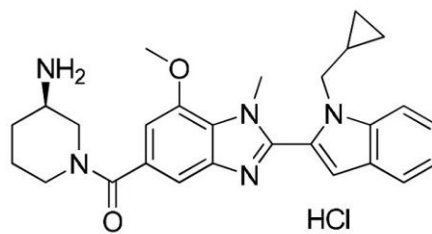


実施例 1 1 b

30



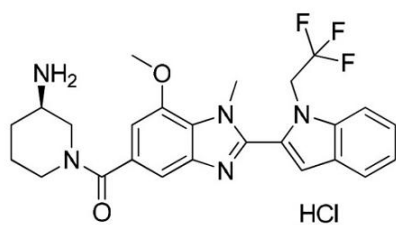
実施例 3 3 b



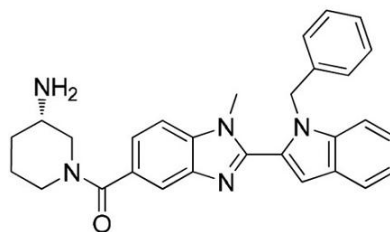
実施例 4 3

40

【化 8】

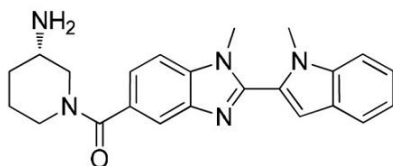


实施例 4 4

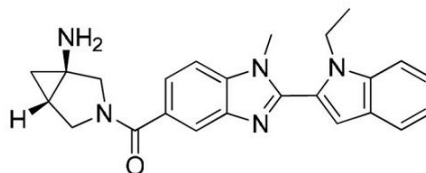


实施例 4 5

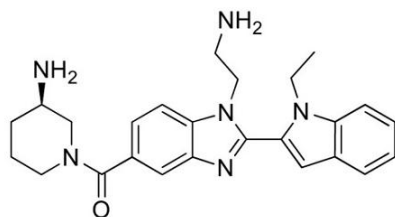
10



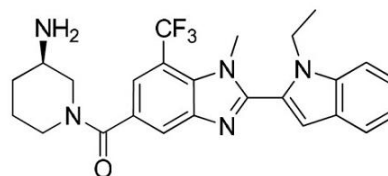
实施例 4 6



实施例 4 7

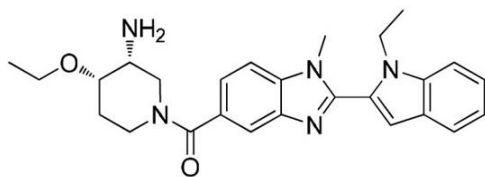


实施例 4 8

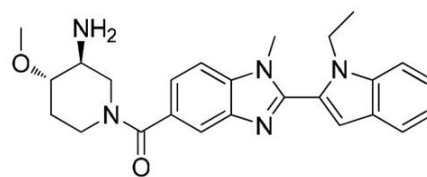


实施例 4 9

20

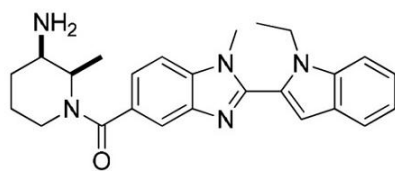


实施例 5 0

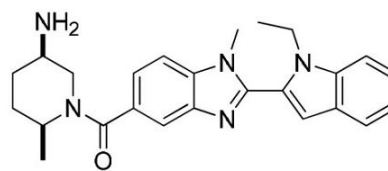


实施例 5 1

30



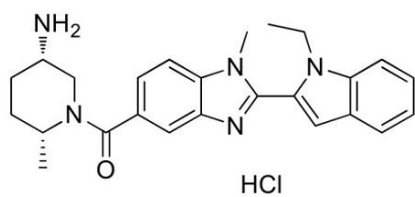
实施例 5 2



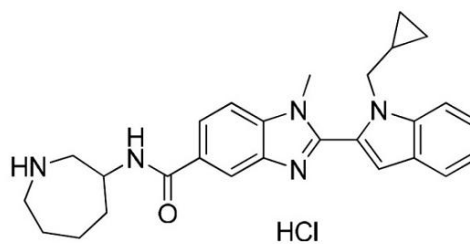
实施例 5 3

40

【化 9】

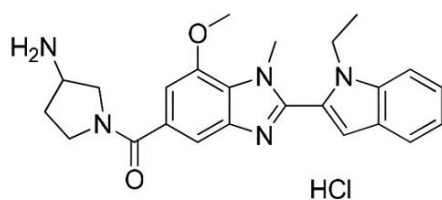


实施例 5 4

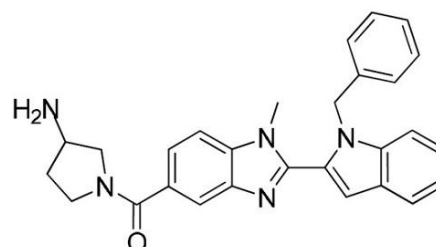


实施例 5 5

10

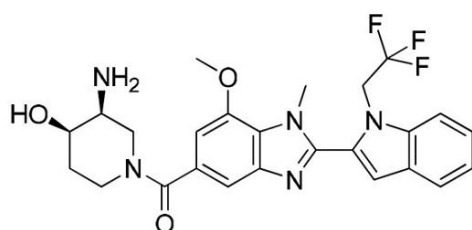


实施例 5 6

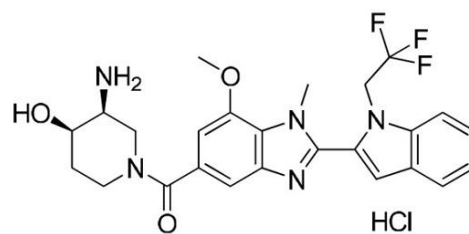


实施例 5 7

20

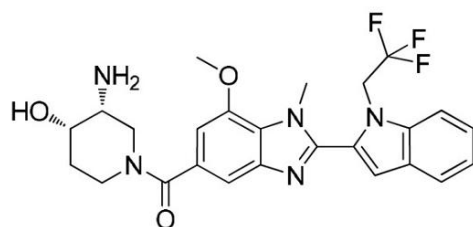


实施例 5 8 a

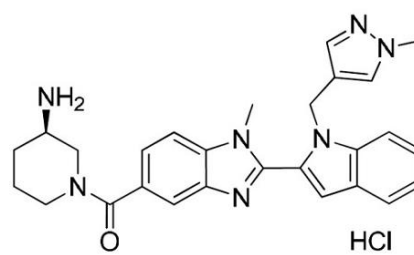


实施例 5 8 b

30

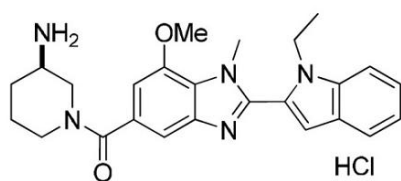


实施例 5 9

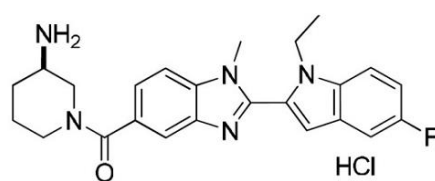


实施例 2 0 b

40

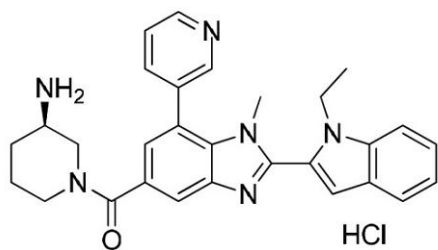


实施例 6 b

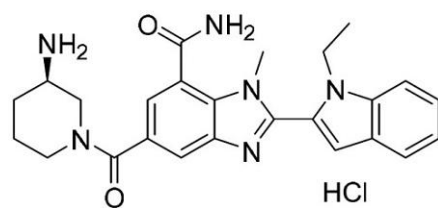


实施例 6 0

【化 10】

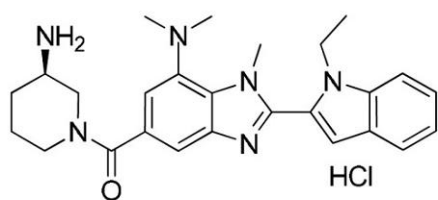


実施例 6 1

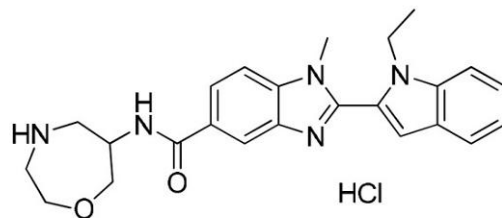


実施例 6 2

10

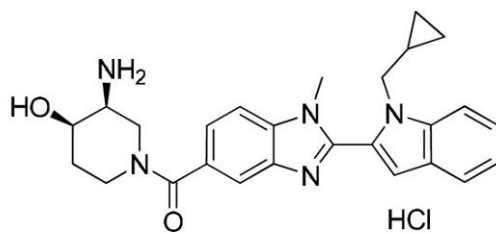


実施例 6 3

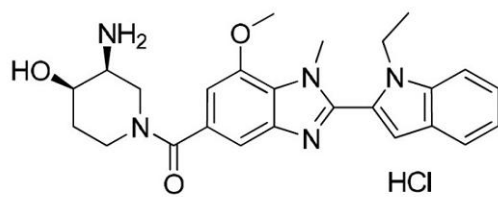


実施例 6 4

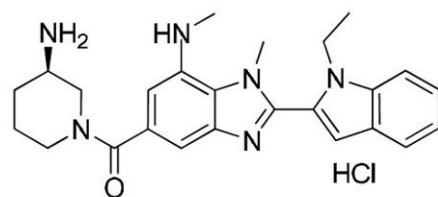
20



実施例 6 5



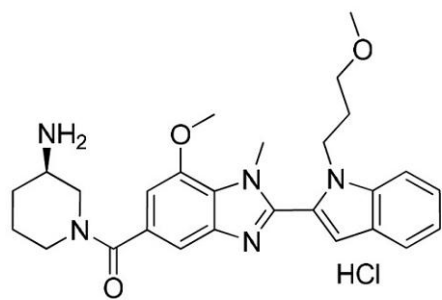
実施例 6 7



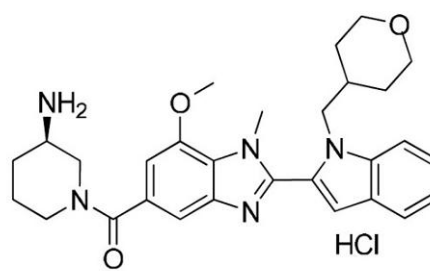
実施例 6 8

30

【化 1 1】

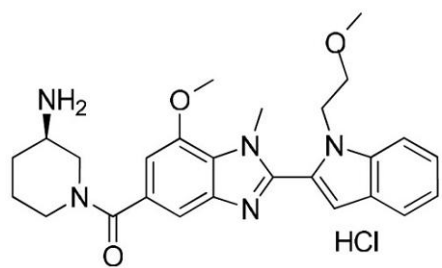


実施例 6 9

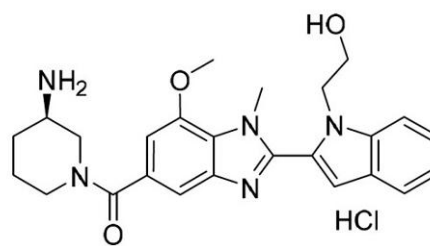


実施例 7 0

10

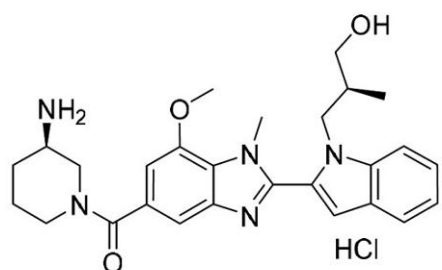


実施例 7 1

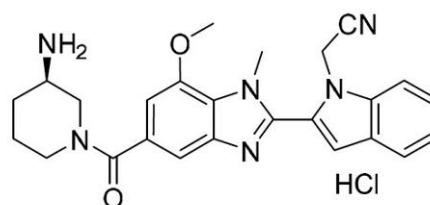


実施例 7 2

20

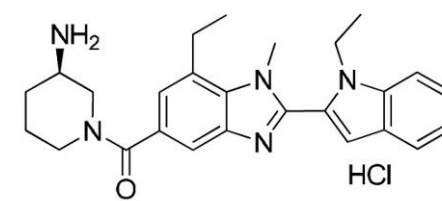


実施例 7 3

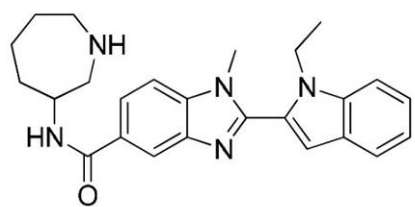


実施例 7 4

30



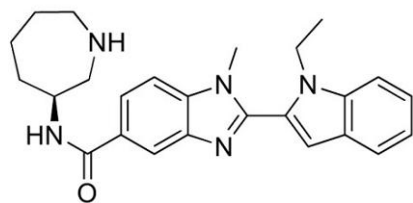
実施例 7 5



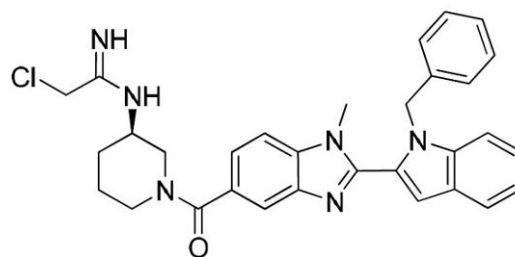
実施例 7 6

40

【化 1 2】

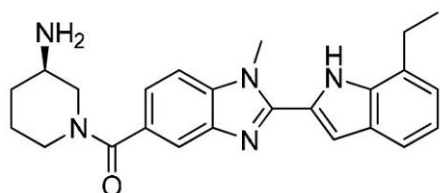


实施例 7 7

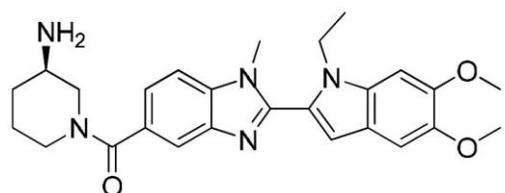


实施例 7 8

10

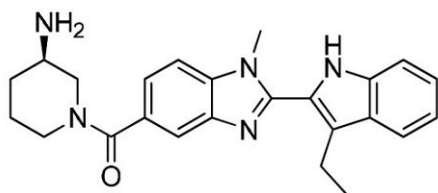


实施例 7 9

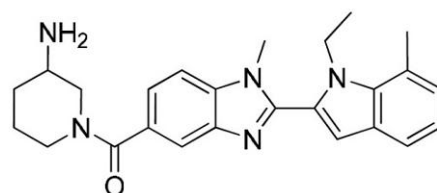


实施例 8 0

20

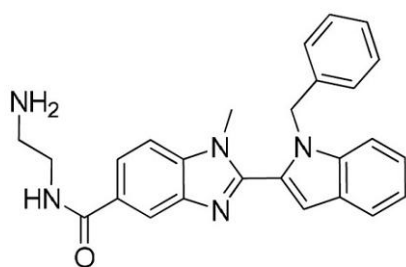


实施例 8 1

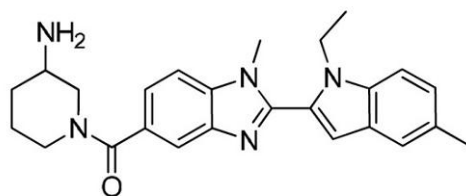


实施例 8 2

30

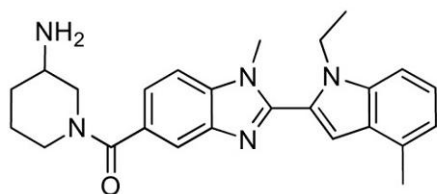


实施例 8 3

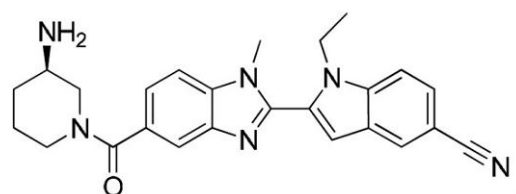


实施例 8 4

40

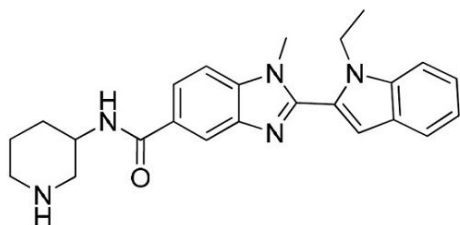


实施例 8 5

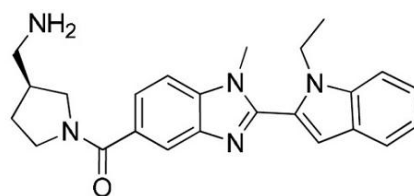


实施例 8 6

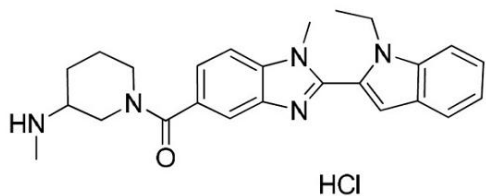
【化 1 3】



実施例 8 7

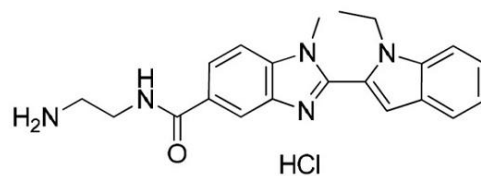


実施例 8 8



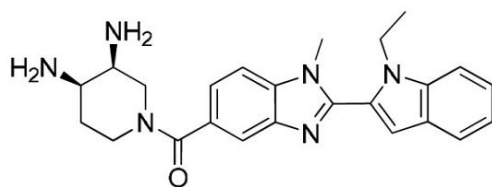
HCl

実施例 8 9

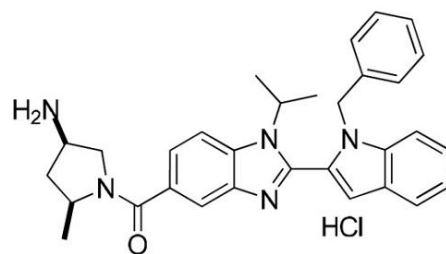


HCl

実施例 9 0

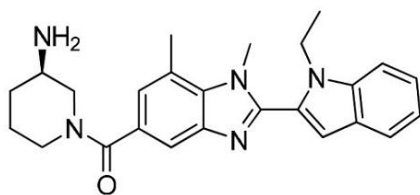


実施例 9 1

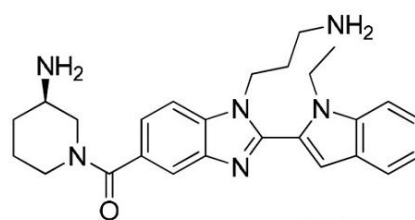


HCl

実施例 9 2

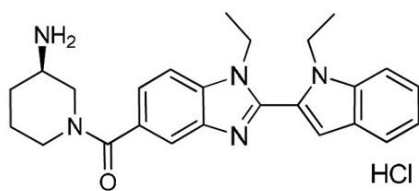


実施例 9 3



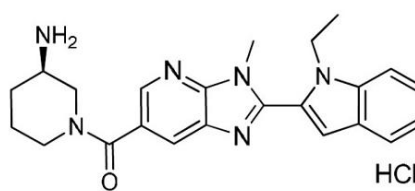
2HCl

実施例 9 4



HCl

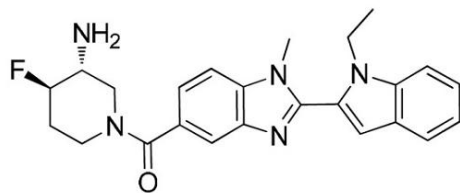
実施例 9 5



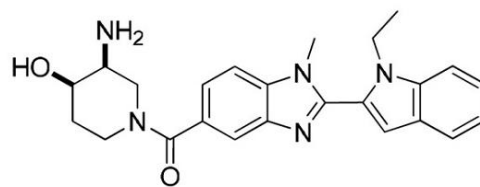
HCl

実施例 9 6

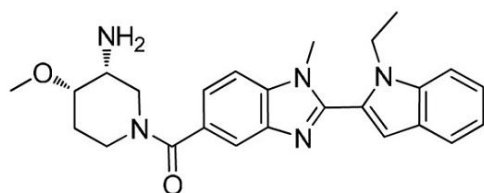
【化 1 4】



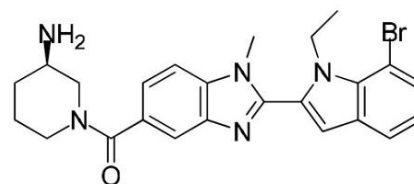
实施例 9 8



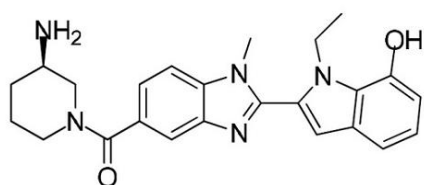
实施例 9 9



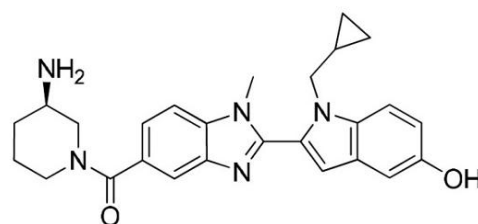
实施例 1 0 0



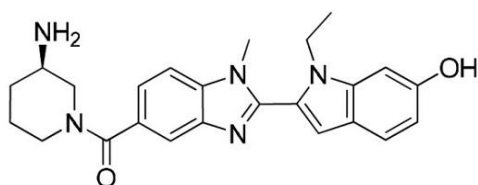
实施例 1 0 1



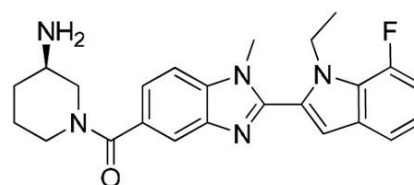
实施例 1 0 2



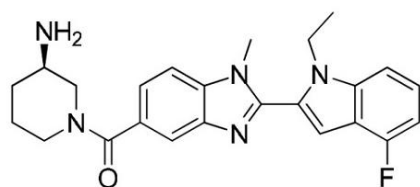
实施例 1 0 3



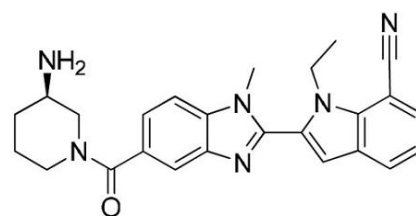
实施例 1 0 4



实施例 1 0 5



实施例 1 0 6



实施例 1 0 7

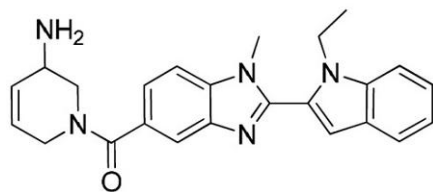
10

20

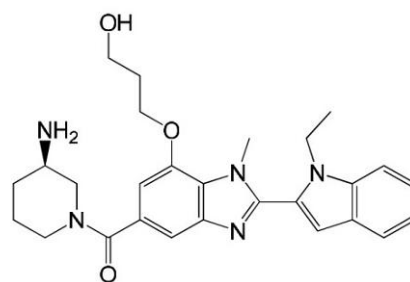
30

40

【化 1 5】

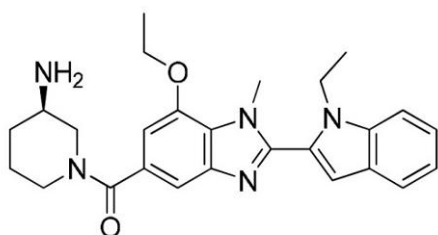


実施例 1 0 8

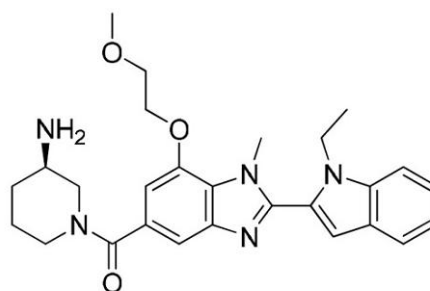


実施例 1 0 9

10

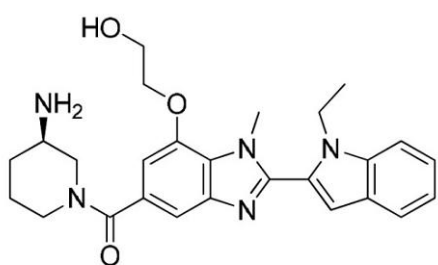


実施例 1 1 0

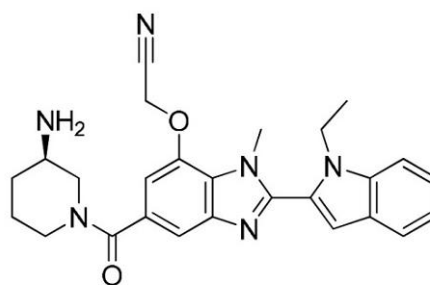


実施例 1 1 1

20

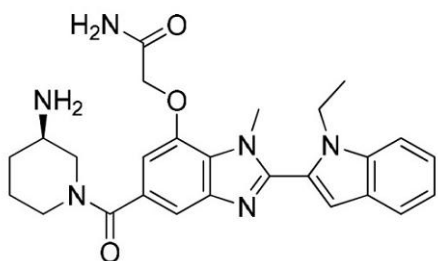


実施例 1 1 2

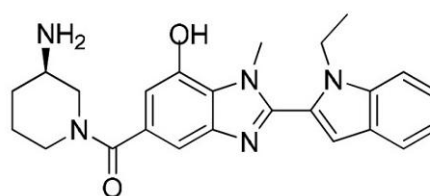


実施例 1 1 3

30



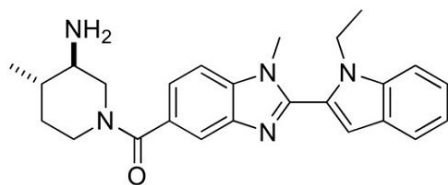
実施例 1 1 4



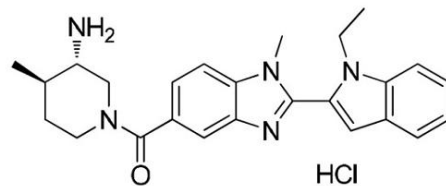
実施例 1 1 5

40

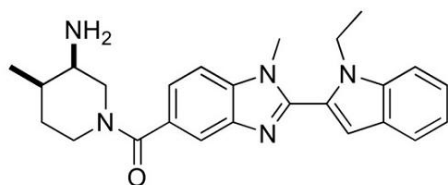
【化 1 6】



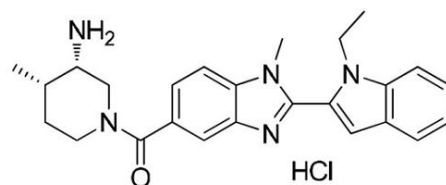
実施例 1 1 6



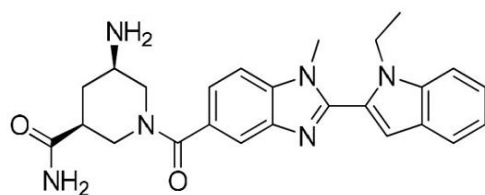
実施例 1 1 7 / 1 1 8



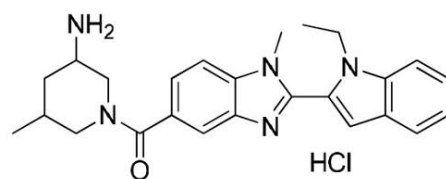
実施例 1 1 9



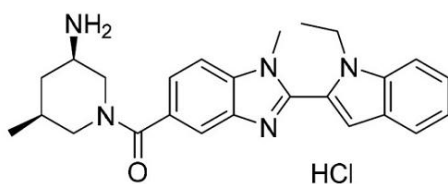
実施例 1 2 0



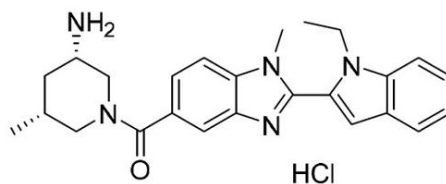
実施例 1 2 1



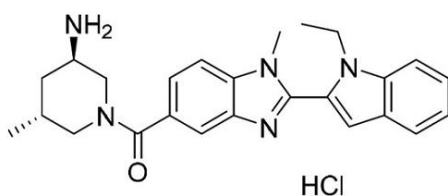
実施例 1 2 2



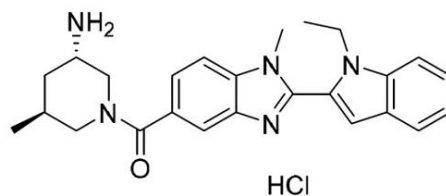
実施例 1 2 3



実施例 1 2 4



実施例 1 2 5



実施例 1 2 6

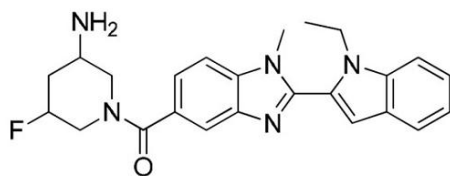
10

20

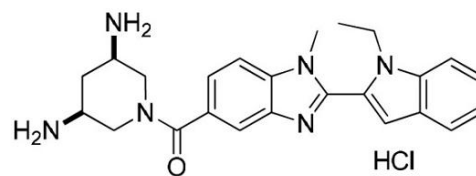
30

40

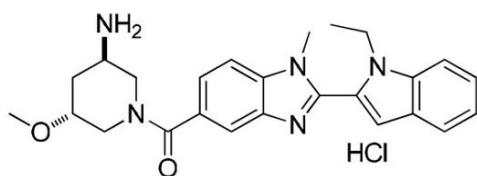
【化 1 7】



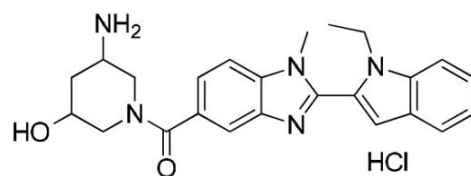
実施例 1 2 7



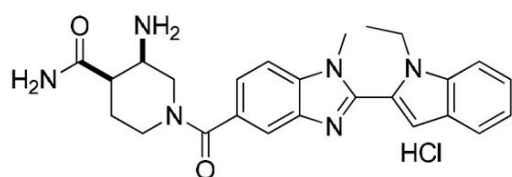
実施例 1 2 8



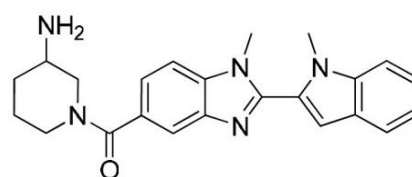
実施例 1 2 9



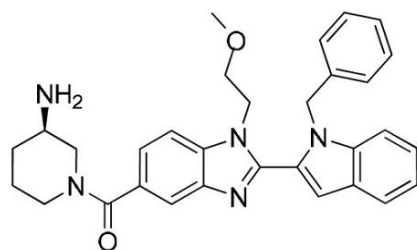
実施例 1 3 0



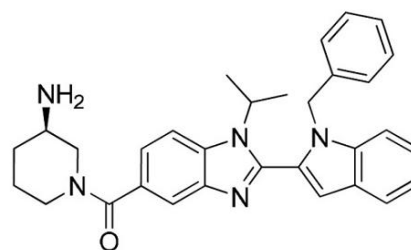
実施例 1 3 1



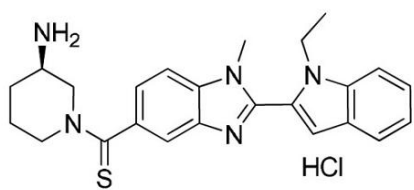
実施例 1 3 2



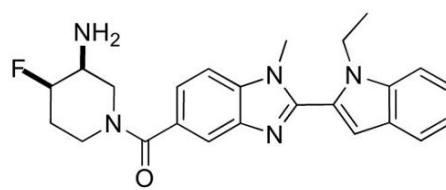
実施例 1 3 3



実施例 1 3 4



実施例 1 3 5



実施例 1 3 6

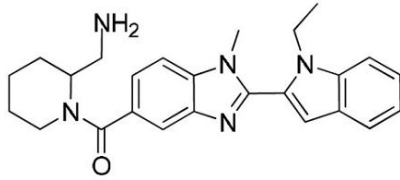
10

20

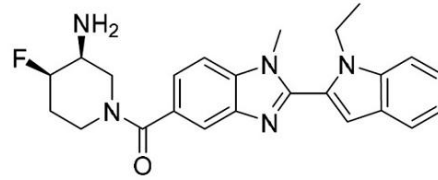
30

40

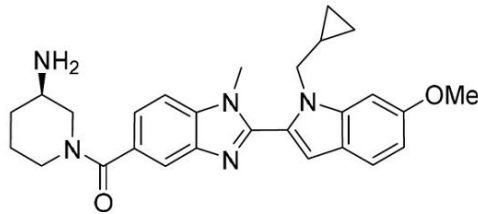
【化 18】



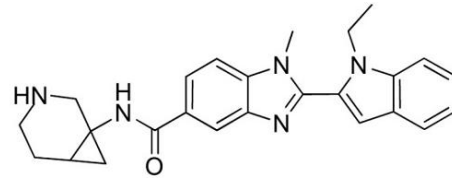
実施例 137



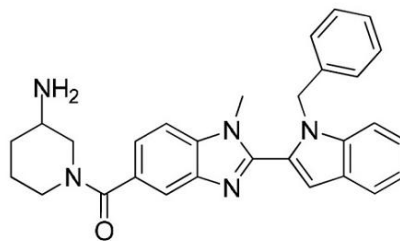
実施例 138 a / 138 b



実施例 140 a / 140 b



実施例 141



実施例 142

【請求項 9】

以下のものからなる群から選択される化合物：

(3R)-1-[2-(1-ベンジル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル]ピペリジン-3-アミン；

(3R)-1-{1-メチル-2-[1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル}ピペリジン-3-アミン；

(3R)-1-{1-メチル-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル}ピペリジン-3-アミン；

(3R)-1-{2-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル}ピペリジン-3-アミン；

(3R)-1-(1-メチル-2-{1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-アミン；

(3R)-1-[2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル]ピペリジン-3-アミン；

(3R)-1-{2-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル]-7-メトキシ-1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル}ピペリジン-3-アミン；

(3R)-1-{7-メトキシ-1-メチル-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボニル}ピ

10

20

30

40

50

ペリジン - 3 - アミン；

(3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - {7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 4 - オール；および

(3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 4 - オール；ならびに

それらの塩。

【請求項 10】

薬学的に許容される塩としての、請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物。

10

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項で定義された化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項で定義された化合物またはその薬学的に許容される塩、および 1 種類以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 13】

PAD4 活性によって媒介される障害の治療に用いるための、請求項 11 記載の医薬または請求項 12 記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデスまたは乾癬の治療に用いるための、請求項 11 記載の医薬または請求項 12 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PAD4 の阻害剤であるある種の化合物、それらの製造方法、該化合物を含む医薬組成物、および種々の障害の処置における該化合物または該組成物の使用を対象とする。PAD4 を阻害する化合物は、種々の障害、例えば、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスおよび乾癬の処置に有用であり得る。

30

【背景技術】

【0002】

PAD4 は、ペプチド配列内でのアルギニンからシトルリンへの脱イミノ化またはシトルリン化を触媒することができる酵素のペプチジルアルギニンデイミナーゼ (PAD) ファミリーのメンバーである。PAD4 は、種々の疾患における多様な機能的反応の結果を伴って、インビトロおよびインビボでの種々のタンパク質の脱イミノ化またはシトルリン化の原因である (非特許文献 1)。例示的な疾患の例としては、オンコロジー適応症に加えて、関節リウマチ、好中球の病因への寄与を伴う疾患 (例えば、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎) が挙げられる。PAD4 阻害剤はまた、エピジェネティックなメカニズムを介してヒト疾患のためのツールおよび治療薬としてより広い適用性を有し得る。

40

【0003】

PAD4 の阻害剤は、関節リウマチ (RA) に対して有用性を有し得る。RA は、人口のおよそ 1 % が罹患している自己免疫疾患である (非特許文献 2)。それは、骨および軟骨の消耗性破壊に至る関節の炎症を特徴とする。一貫性はないが、多くの集団研究において PAD4 の多型と RA に対する感受性との間の弱い遺伝子関連性が示唆されている (例えば、非特許文献 3)。PAD4 は (ファミリーメンバー PAD2 とともに)、様々な関節タンパク質の脱イミノ化の原因となる滑膜組織内で検出されている。このプロセスは、RA 関節におけるフィブリノゲン、ビメンチンおよびコラーゲンのようなシトルリン化基

50

質に対する耐性の破壊および免疫応答の開始に至ると推定される。これらの抗シトルリン化タンパク質抗体（ACPA）は、病因に寄与し、RA診断試験として用いることもできる（例えば、市販のCCP2または環状シトルリン化タンパク質2試験）。加えて、シトルリン化の増加はまた、いくつかの関節および炎症性メディエーター（例えば、フィブリノゲン、アンチトロンビン、複数のケモカイン）の機能に直接的に影響を及ぼすその能力を介して病因に対してさらなる直接的寄与をもたらし得る。より小さいサブセットのRA患者において、抗PAD4抗体を測定することができ、よりびらん性の形態の疾患と関連し得る（非特許文献4）。

【0004】

PAD4阻害剤はまた、様々な疾患における病的好中球活性の減少に有用であり得る。好中球が病原体を固定化し死滅させることができる自然防御機構（innate defence mechanism）である好中球細胞外トラップ（NET）形成のプロセスがヒストンシトルリン化に関連しており、PAD4ノックアウトマウスにおいて欠損していることを示唆する研究がある（非特許文献5および非特許文献6）。したがって、PAD4阻害剤は、組織内でのNET形成が局所的な損傷および疾患病状に寄与する疾患に対する適用性を有し得る。このような疾患としては、小型血管炎（非特許文献7；非特許文献8）、全身性エリテマトーデス（非特許文献9および非特許文献10）、潰瘍性大腸炎（非特許文献11）、嚢胞性線維症（非特許文献12）、喘息（非特許文献13）、深部静脈血栓症（非特許文献14）、歯周炎（非特許文献15）、敗血症（非特許文献16）、虫垂炎（非特許文献17）、2型糖尿病および脳卒中が挙げられるが、これらに限定されるものではない。加えて、NETが皮膚に影響を及ぼす疾患、例えば皮膚性エリテマトーデス（非特許文献10）および乾癬（非特許文献18）における病理に寄与し得るという証拠があるので、PAD4阻害剤は、全身または皮膚経路によって投与した場合、NET皮膚疾患に対処する恩恵を示し得る。PAD4阻害剤は、好中球内でのさらなる機能に影響を及ぼすことができ、好中球性疾患へのより広い適用性を有し得る。

【0005】

コラーゲン誘発関節炎（非特許文献19）、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発実験的大腸炎（非特許文献20）、ループスに罹患する傾向にあるMRL/lprマウス、アテローム性動脈硬化症および動脈血栓症（非特許文献21）、脊髄修復（非特許文献22）、ならびに実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を包含する多くの疾患動物モデルにおいてツールPAD阻害剤（例えば、クロロアミジン）の効力を示している研究がある。DSS大腸炎の報告はまた、クロロアミジンがインビトロおよびインビボの両方で炎症性細胞のアポトーシスを駆動することを示しており、これは、PAD4阻害剤が広範な炎症性疾患においてより一般的に有効であり得ることを示唆している。

【0006】

PAD4阻害剤はまた、癌の処置に有用であり得る（非特許文献23）。多数の癌においてPAD4の過剰発現が示されている（非特許文献24）。細胞周期停止およびアポトーシス誘導に関与するp21のようなp53標的遺伝子のプロモーターにおいて、PAD4がヒストン中のアルギニン残基をシトルリン化するという観察から、PAD4阻害剤についての抗増殖性役割が示唆されている（非特許文献25）。

【0007】

ヒストン中のアルギニン残基の脱イミン化におけるPAD4の上記役割は、遺伝子発現のエピジェネティック調節におけるPAD4の一般的な役割を意味し得る。PAD4は、細胞質内だけではなく核内にも存在することが観察される主要なPADファミリーメンバーである。PAD4がデイミナーゼとしてだけではなくヒストンデメチルイミナーゼとしても作用し得るという初期の証拠は、一貫性がなく、立証されていない。しかしながら、それは、シトルリンへの転換による利用可能なアルギニン残基の消耗によって間接的に、ヒストンアルギニンメチル化（故に、このマークに関連するエピジェネティック調節）を減少させ得る。したがって、PAD4阻害剤は、さらなる疾患状況における様々な標的遺伝子の発現に影響を及ぼすためのエピジェネティックツールまたは治療薬として有用であ

り得る。PAD4阻害剤はまた、シトルリン化レベルおよび幹細胞における多能性と分化との切り替えを制御するのに有効であり得（非特許文献26）、したがって、胚幹細胞、神経幹細胞、造血幹細胞および癌幹細胞を包含するがこれらに限定されるものではない多様な幹細胞の多能性状態（pluripotency status）および分化能に治療的に影響を及ぼし得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Jones J.E. et al, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009), 616-627 10

【非特許文献2】Wegner N. et al, Immunol. Rev., 233(1) (2010), 34-54

【非特許文献3】Kochi Y. et al, Ann. Rheum. Dis., 70, (2011), 512-515

【非特許文献4】Darrah E et al, Sci Transl Med. 2013 May 22;5(186)

【非特許文献5】Neeli I. et al, J. Immunol., 180, (2008), 1895-1902

【非特許文献6】Li P. et al, J. Exp. Med., 207(9), (2010), 1853-1862

【非特許文献7】Kessenbrock K. et al, Nat. Med., 15(6), (2009), 623-625

【非特許文献8】Ohlsson SM et al, Clin Exp Immunol. 2014 Jun;176(3):363-72

【非特許文献9】Hakim A. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(21), (2010), 9813-9818

【非特許文献10】Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52 20

【非特許文献11】Savchenko A. et al, Pathol. Int., 61(5), (2011), 290-7

【非特許文献12】Dwyer M et al, J Innate Immun. 2014;6(6):765-79

【非特許文献13】Dworski R. et al, J. Allergy Clin. Immunol., 127(5), (2011), 1260-6

【非特許文献14】Fuchs T. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(36), (2010), 15880-5

【非特許文献15】Vitkov L. et al, Ultrastructural Pathol., 34(1), (2010), 25-30

【非特許文献16】Clark S.R. et al, Nat. Med., 13(4), (2007), 463-9

【非特許文献17】Brinkmann V. et al, Science, 303, (2004), 1532-5

【非特許文献18】Lin A.M. et al., J. Immunol., 187(1), (2011), 490-500 30

【非特許文献19】Willis V.C. et al, J. Immunol., 186(7), (2011), 4396-4404

【非特許文献20】Chumanevich A.A. et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300(6), (2011), G929-G938

【非特許文献21】Knight JS et al, Circ Res. 2014 Mar 14;114(6):947-56

【非特許文献22】Lange S. et al, Dev. Biol., 355(2), (2011), 205-14

【非特許文献23】Slack J.L. et al, Cell. Mol. Life Sci., 68(4), (2011), 709-720

【非特許文献24】Chang X. et al, BMC Cancer, 9, (2009), 40

【非特許文献25】Li P. et al, Mol. Cell Biol., 28(15), (2008), 4745-4758

【非特許文献26】Christophorou MA et al, Nature. 2014 Mar 6;507(7490):104-8

【発明の概要】 40

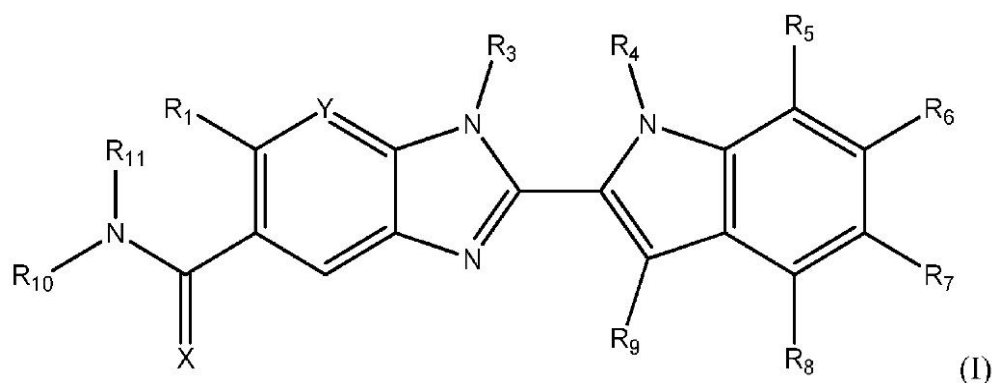
【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の概要

本発明は、式(I):

【化 1】



10

[式中、X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、以下に定義されるとおりである]

で示される化合物およびそれらの塩を対象とする。

【 0 0 1 0 】

本発明のある種の化合物は、PAD4阻害剤であることが示されており、PAD2に対してPAD4についての選択性が増強されていることを示し得る。例えば、本発明のある種の化合物は、PAD4阻害についてPAD2阻害の100倍の選択性を示す。PAD4を阻害する化合物は、種々の障害、例えば関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスおよび乾癬の処置に有用であり得る。したがって、本発明は、さらに、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象とする。本発明は、さらにまた、式(I)で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または式(I)で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を用いる、それらに関連する障害の処置の方法を対象とする。本発明は、さらに、本発明の化合物の製造方法を対象とする。

20

【 発明を実施するための形態 】

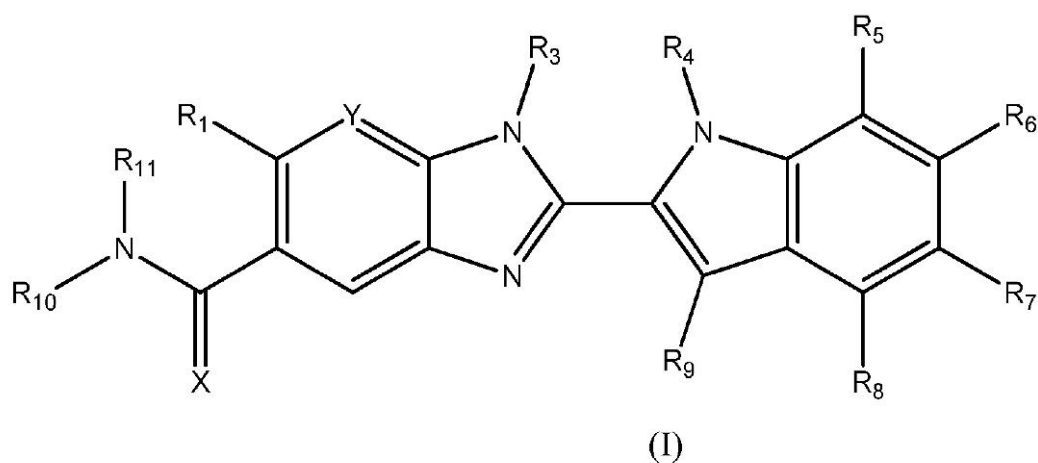
【 0 0 1 1 】

発明の詳細な説明

第1の態様において、式(I)：

30

【化 2】



40

[式中、

Xは、OまたはSであり；

Yは、NまたはCR₂であり；

R_1 は、-Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R_2 は、-H、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-CN、-ハロ、-C(=O)NH₂、-C₁₋₆ハロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₆アルキル、-O

50

- C₁₋₆アルキル - OH、- O - C₁₋₆アルキル - C(=O)NH₂、- O - C₁₋₆アルキル - CN、- O - C₁₋₆ハロアルキル、- NH - C₁₋₆アルキル、- N(C₁₋₆アルキル)₂またはヘテロアリアルであり；

R₃は、- C₁₋₆アルキル、- C₁₋₆アルキル - NH₂または- C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキルであり；

R₄は、H、- C₁₋₆アルキル、- C₁₋₆ハロアルキル、- C₁₋₆アルキル - ヘテロアリアル（ここで、該ヘテロアリアル基は、1個、2個または3個のC₁₋₆アルキル基によって置換されていてもよい）、- C₁₋₆アルキル - フェニル（ここで、該フェニル基は、ハロ、C₁₋₆アルキルおよび- O - C₁₋₆アルキルからなる群から選択される1個、2個または3個の置換基によって置換されていてもよい）、- C₁₋₆アルキル - ヘテロシクリル、
10
- C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、- C₁₋₆アルキル - OH、- C₁₋₆アルキル - CNまたは- C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキルであり；

R₅は、- H、- C₁₋₆アルキル、- O - C₁₋₆アルキル、- OH、- ハロまたは- CNであるか；または

R₄とR₅が一緒になって、- (R₄) - CH₂CH₂O - (R₅) -、- (R₄) - CH₂CH₂CH₂O - (R₅) - または- (R₄) - CH(Me)CH₂O - (R₅) - となり、ここで、- (R₄) - および- (R₅) - は、個々の環原子への該アルケニルオキシ鎖の結合位置を示し；

R₆は、- H、- ハロ、- CN、- C₁₋₆アルキル、- O - C₁₋₆アルキルまたは- OHであり；

R₇は、- H、- ハロ、- CN、- C₁₋₆アルキル、- O - C₁₋₆アルキルまたは- OH
20
であり；

R₈は、- H、- Fまたは- C₁₋₆アルキルであり；

R₉は、- Hまたは- C₁₋₆アルキルであり；

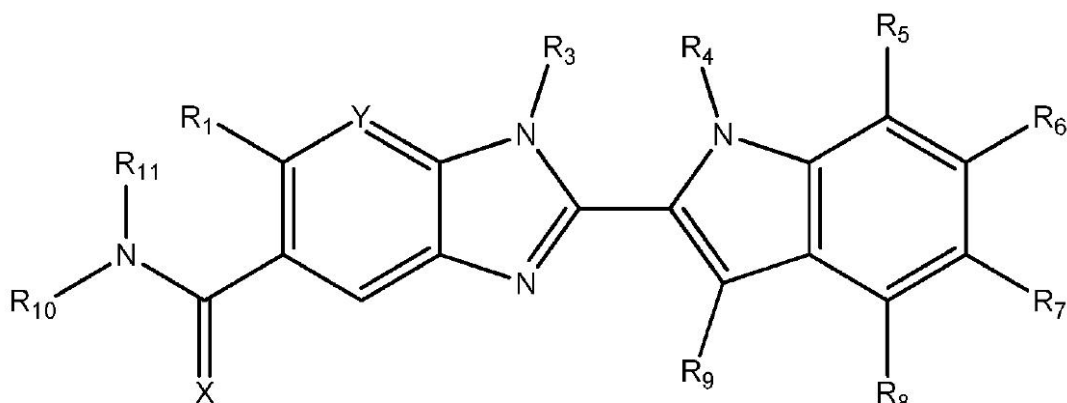
R₁₀は、- Hであり、R₁₁は、5～7員単環式飽和複素環（1個の窒素原子を含有しており、1個の酸素原子を含有していてもよい）または7員二環式複素環（1個の窒素原子を含有している）または- CH₂CH₂NH₂であるか；または

NR₁₀R₁₁は、一緒になって、1個の窒素原子を含有している5～7員の単環式または二環式の飽和または不飽和複素環を形成し、ここで、該複素環は、- NH₂、- C₁₋₆アルキル - NH₂、- NH - C₁₋₆アルキル、- NHC(=NH)CH₂CH₂、- C₁₋₆アルキル、
30
- ハロ、- O - C₁₋₆アルキル、- OHおよび- C(O)NH₂からなる群から独立して選択される1個、2個または3個の置換基によって置換されている]
で示される化合物およびそれらの塩が提供される。

【0012】

一の実施態様において、式(I)：

【化3】



(I)

[式中、

Xは、OまたはSであり；

Y は、N または $C R_2$ であり；

R_1 は、- H または $- C_{1-6}$ アルキルであり；

R_2 は、- H、- OH、 $- C_{1-6}$ アルキル、 $- O - C_{1-6}$ アルキル、- CN、- ハロ、 $- C(=O)NH_2$ 、 $- C_{1-6}$ ハロアルキル、 $- O - C_{1-6}$ アルキル - $O - C_{1-6}$ アルキル、 $- O - C_{1-6}$ アルキル - OH、 $- O - C_{1-6}$ アルキル - $C(=O)NH_2$ 、 $- O - C_{1-6}$ アルキル - CN、 $- O - C_{1-6}$ ハロアルキル、 $- NH - C_{1-6}$ アルキル、 $- N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ またはヘテロアリールであり；

R_3 は、 $- C_{1-6}$ アルキル、 $- C_{1-6}$ アルキル - NH_2 または $- C_{1-6}$ アルキル - $O - C_{1-6}$ アルキルであり；

R_4 は、H、 $- C_{1-6}$ アルキル、 $- C_{1-6}$ ハロアルキル、 $- C_{1-6}$ アルキル - ヘテロアリール（ここで、該ヘテロアリール基は、1 個、2 個または 3 個の C_{1-6} アルキル基によって置換されていてもよい）、 $- C_{1-6}$ アルキル - フェニル（ここで、該フェニル基は、ハロ、 C_{1-6} アルキルおよび $- O - C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基によって置換されていてもよい）、 $- C_{1-6}$ アルキル - ヘテロシクリル、 $- C_{1-6}$ アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、 $- C_{1-6}$ アルキル - OH、 $- C_{1-6}$ アルキル - CN または $- C_{1-6}$ アルキル - $O - C_{1-6}$ アルキルであり；

R_5 は、- H、 $- C_{1-6}$ アルキル、 $- O - C_{1-6}$ アルキル、- OH、- ハロまたは - CN であるか；または

R_4 と R_5 が一緒になって、 $-(R_4) - CH_2CH_2O - (R_5) -$ 、 $-(R_4) - CH_2CH_2CH_2O - (R_5) -$ または $-(R_4) - CH(Me)CH_2O - (R_5) -$ となり、ここで、 $-(R_4) -$ および $-(R_5) -$ は、個々の環原子への該アルケニルオキシ鎖の結合位置を示し；

R_6 は、- H、- ハロ、- CN、 $- C_{1-6}$ アルキル、 $- O - C_{1-6}$ アルキルまたは - OH であり；

R_7 は、- H、- ハロ、- CN、 $- C_{1-6}$ アルキル、 $- O - C_{1-6}$ アルキルまたは - OH であり；

R_8 は、- H、- F または $- C_{1-6}$ アルキルであり；

R_9 は、- H または $- C_{1-6}$ アルキルであり；

R_{10} は、- H であり、 R_{11} は、5 ~ 7 員単環式飽和複素環（1 個の窒素原子を含有しており、1 個の酸素原子を含有していてもよい）または 7 員二環式複素環（1 個の窒素原子を含有している）または $- CH_2CH_2NH_2$ であるか；または

$NR_{10}R_{11}$ は、一緒になって、1 個の窒素原子を含有している 5 ~ 7 員の単環式または二環式の飽和または不飽和複素環を形成し、ここで、該複素環は、 $- NH_2$ 、 $- C_{1-6}$ アルキル - NH_2 、 $- NH - C_{1-6}$ アルキル、 $- NHC(=NH)CH_2CH_2$ 、 $- C_{1-6}$ アルキル、- ハロ、 $- O - C_{1-6}$ アルキル、- OH および $- C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基によって置換されている]

で示される化合物（ただし、式（I）で示される化合物は、（3 - アミノピペリジン - 1 - イル）（1 - メチル - 2 - （1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル） - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル）メタノン、（（3 S, 4 R） - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル）（2 - （1 - （シクロプロピルメチル） - 1 H - インドール - 2 - イル） - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル）メタノンまたは（R） - （3 - アミノピペリジン - 1 - イル）（2 - （1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル） - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル）メタノンではない）およびそれらの塩が提供される。

【0013】

一の実施態様において、式（I）：

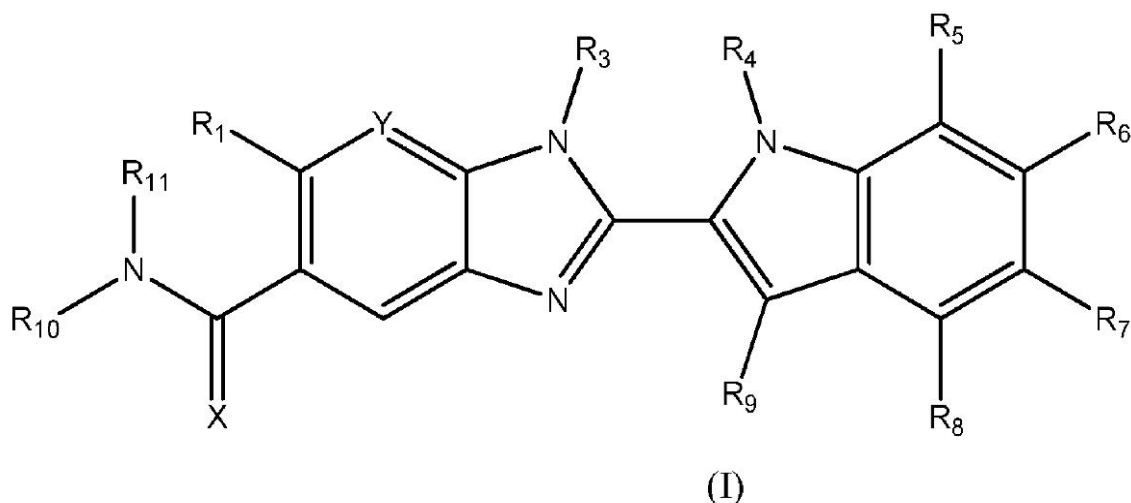
10

20

30

40

【化 4】



10

[式中、

X は、O または S であり；

Y は、N または C R₂ であり；R₁ は、- H または - C₁₋₆ アルキル であり；

R₂ は、- H、- OH、- C₁₋₆ アルキル、- O - C₁₋₆ アルキル、- CN、- ハロ、- C(=O)NH₂、- C₁₋₆ ハロアルキル、- O - C₁₋₆ アルキル - O - C₁₋₆ アルキル、- O - C₁₋₆ アルキル - OH、- O - C₁₋₆ アルキル - C(=O)NH₂、- O - C₁₋₆ アルキル - CN、- O - C₁₋₆ ハロアルキル、- NH - C₁₋₆ アルキル、- N(C₁₋₆ アルキル)₂ またはヘテロアリール であり；

20

R₃ は、- C₂₋₆ アルキル、- C₁₋₆ アルキル - NH₂ または - C₁₋₆ アルキル - O - C₁₋₆ アルキル であり；

R₄ は、H、- C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ ハロアルキル、- C₁₋₆ アルキル - ヘテロアリール（ここで、該ヘテロアリール基は、1 個、2 個または 3 個の C₁₋₆ アルキル基によって置換されていてよい）、- C₁₋₆ アルキル - フェニル（ここで、該フェニル基は、ハロ、C₁₋₆ アルキル および - O - C₁₋₆ アルキル からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基によって置換されていてよい）、- C₁₋₆ アルキル - ヘテロシクリル、- C₁₋₆ アルキル - C₃₋₆ シクロアルキル、- C₁₋₆ アルキル - OH、- C₁₋₆ アルキル - CN または - C₁₋₆ アルキル - O - C₁₋₆ アルキル であり；

30

R₅ は、- H、- C₁₋₆ アルキル、- O - C₁₋₆ アルキル、- OH、- ハロ または - CN であるか；または

R₄ と R₅ が一緒になって、- (R₄) - CH₂CH₂O - (R₅) -、- (R₄) - CH₂CH₂CH₂O - (R₅) - または - (R₄) - CH(Me)CH₂O - (R₅) - であり、ここで、- (R₄) - および - (R₅) - は、個々の環原子への該アルケニルオキシ鎖の結合位置を示し；

R₆ は、- H、- ハロ、- CN、- C₁₋₆ アルキル、- O - C₁₋₆ アルキル または - OH であり；

40

R₇ は、- H、- ハロ、- CN、- C₁₋₆ アルキル、- O - C₁₋₆ アルキル または - OH であり；

R₈ は、- H、- F または - C₁₋₆ アルキル であり；

R₉ は、- H または - C₁₋₆ アルキル であり；

R₁₀ は、- H であり、R₁₁ は、5 ~ 7 員単環式飽和複素環（1 個の窒素原子を含有しており、1 個の酸素原子を含有していてもよい）または 7 員二環式複素環（1 個の窒素原子を含有している）または - CH₂CH₂NH₂ であるか；または

NR₁₀R₁₁ は、一緒になって、1 個の窒素原子を含有している 5 ~ 7 員の単環式または二環式の飽和または不飽和複素環を形成し、ここで、該複素環は、- NH₂、- C₁₋₆ アルキル - NH₂、- NH - C₁₋₆ アルキル、- NHC(=NH)CH₂Cl、- C₁₋₆ アルキル、

50

- ハロ、- O - C₁₋₆アルキル、- OHおよび- C(O)NH₂からなる群から独立して選択される1個、2個または3個の置換基によって置換されている]
で示される化合物およびそれらの塩が提供される。

【0014】

一の実施態様において、XはOである。

【0015】

一の実施態様において、XはSである。

【0016】

一の実施態様において、YはNである。

【0017】

一の実施態様において、YはC R₂である。

【0018】

一の実施態様において、R₁は- Hまたは- メチルである。

【0019】

一の実施態様において、R₁は- Hである。

【0020】

一の実施態様において、R₂は、- H、- O - Me、- O - CF₃、- CN、- Br、- CF₃、- 3 - ピリジニル、- C(=O)NH₂、- NMe₂、- NHMe、エチル、メチル、- O - CH₂CH₂CH₂ - OH、- O - Et、- O - CH₂CH₂ - O - CH₃、- O - CH₂CH₂ - OH、- OCH₂CN、- O - CH₂C(O)NH₂または- OHである。

【0021】

一の実施態様において、R₂は、- Hまたは- O - C₁₋₆アルキルである。

【0022】

一の実施態様において、R₂は、- Hまたは- O - Meである。

【0023】

一の実施態様において、R₃は、- メチル、- CH₂CH₂NH₂、- CH₂CH₂CH₂NH₂、- エチル、- CH₂CH₂OCH₃または- イソプロピルである。

【0024】

一の実施態様において、R₃は- C₁₋₆アルキルである。

【0025】

一の実施態様において、R₃は- メチルである。

【0026】

一の実施態様において、R₄は、H、- C₁₋₆アルキル、- C₁₋₆ハロアルキル、- C₁₋₆アルキル - ヘテロアリール (1個のメチルによって置換されていてもよい)、- C₁₋₆アルキル - フェニル (Cl、I、- Meおよび- OMeからなる群から独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい)、- C₁₋₆アルキル - ヘテロシクリル、- C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、- C₁₋₆アルキル - OH、- C₁₋₆アルキル - CNまたは- C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキルである；

【0027】

一の実施態様において、R₄は、- H、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、- CH₂CN、2,2,2 - トリフルオロエチル、イソプロピル、3 - クロロベンジル、3 - ピリジニルメチル、4 - メチルベンジル、- イソブチル、(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル、- CH₂CH₂OCH₃、ベンジル、4 - ヨードベンジル、2 - ピリジニルメチル、ヒドロキシエチル、4 - クロロベンジル、(R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - イル、3,4 - ジクロロベンジル、4 - メトキシベンジル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル、- CH₂CH₂CH₂OCH₃または(S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - イルである。

【0028】

一の実施態様において、R₄は、- C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、- C₁₋₆ハロアルキル、- C₁₋₆アルキル、- C₁₋₆アルキル - ヘテロアリール (1個のメチルによって

10

20

30

40

50

置換されていてもよい)、または - C₁₋₆アルキル - フェニルである。

【0029】

一の実施態様において、R₄は、シクロプロピルメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ベンジル、3-ピリジニルメチルまたは(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルまたはエチルである。

【0030】

一の実施態様において、R₅は、-H、-O-Me、-メチル、-エチル、-Br、-OH、-Fまたは-CNである。

【0031】

一の実施態様において、R₅は-Hである。

10

【0032】

一の実施態様において、R₄とR₅が一緒になって、-(R₄)-CH₂CH₂O-(R₅)-、-(R₄)-CH₂CH₂CH₂O-(R₅)-または-(R₄)-CH(Me)CH₂O-(R₅)-である。

【0033】

一の実施態様において、R₆は、-H、-O-Me、-F、-CN、-Br、-メチルまたは-O-Etである。

【0034】

一の実施態様において、R₆は-Hである。

【0035】

一の実施態様において、R₇は、-H、-O-Me、-Cl、-F、-メチル、-CNまたは-OHである。

20

【0036】

一の実施態様において、R₇は-Hである。

【0037】

一の実施態様において、R₈は、-H、-メチルまたは-Fである。

【0038】

一の実施態様において、R₈は-Hである。

【0039】

一の実施態様において、R₉は、-Hまたは-エチルである。

30

【0040】

一の実施態様において、R₉はHである。

【0041】

一の実施態様において、R₁₀は-Hであり、R₁₁は、アゼパン-3-イル、1,4-オキサゼパン-3-イル、-CH₂CH₂NH₂、または3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタン-1-イルである。

【0042】

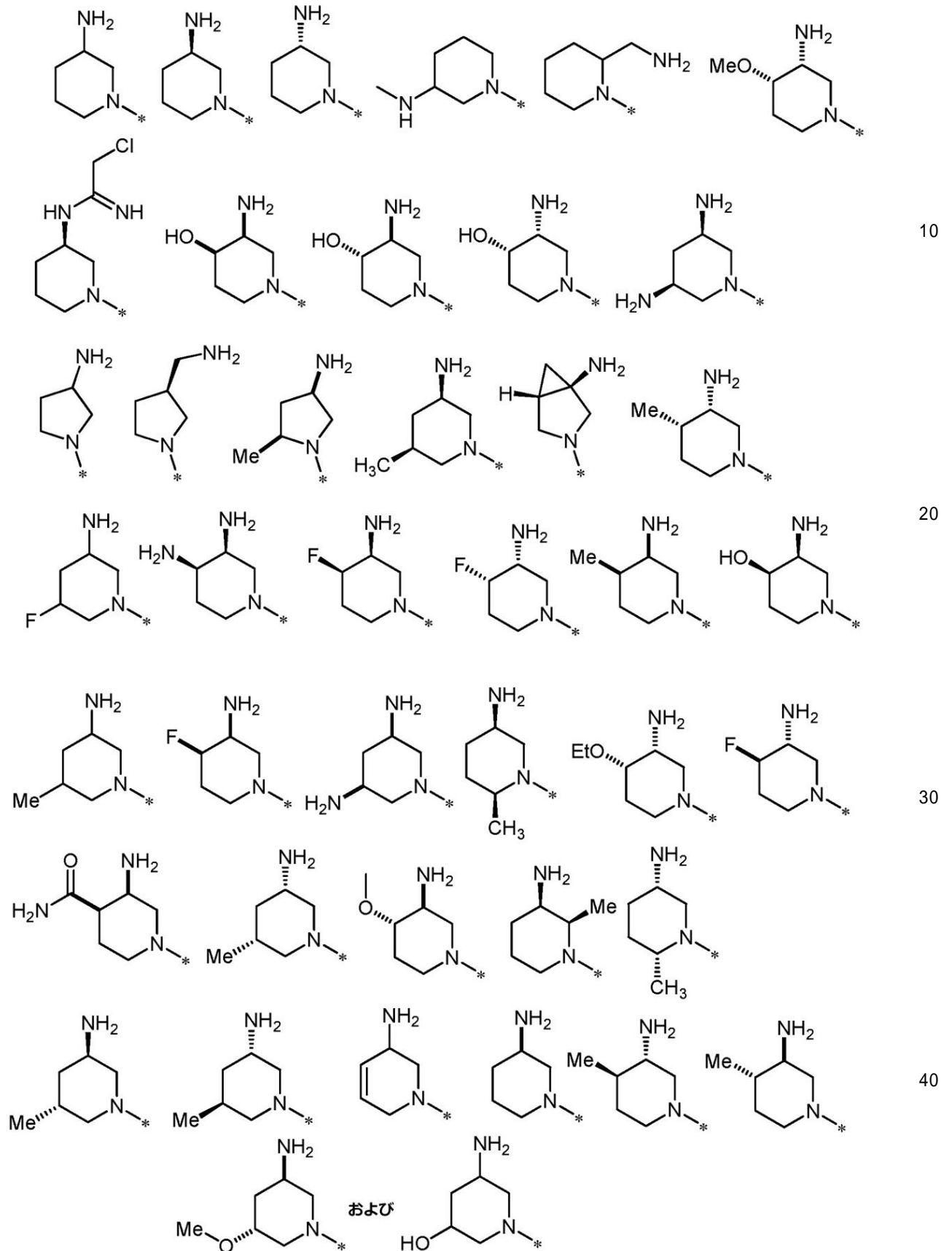
一の実施態様において、-NR₁₀R₁₁は、ピペリジニル(-NH₂、-NH-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-NH₂、-O-C₁₋₆アルキル、-OH、-C₁₋₆アルキル、-ハロ、-C(=O)NH₂および-NHC(=NH)CH₂Clからなる群から選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい)、ジヒドロピペリジニル(-NH₂によって置換されていてもよい)、アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル(-NH₂によって置換されていてもよい)およびピロリジニル(-NH₂、-C₁₋₆アルキルおよび-C₁₋₆アルキル-NH₂からなる群から選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい)からなる群から選択される。

40

【0043】

一の実施態様において、-NR₁₀R₁₁は、

【化5】

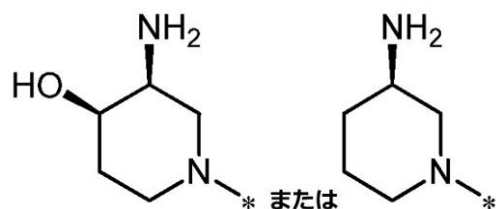


からなる群から選択される（式中、*は、カルボニルまたはチオカルボニル残基への結合点を示す）。

【0044】

一の実施態様において、 $-NR_{10}R_{11}$ は、

【化 6】



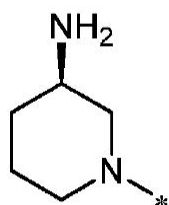
である。

【 0 0 4 5 】

10

一の実施態様において、 $-NR_{10}R_{11}$ は、

【化 7】



である。

【 0 0 4 6 】

20

一の実施態様において、本発明の化合物は、下記のものからなる群から選択される：

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - ({ 2 - [1 - エチル - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - {[2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサゼピノ[2, 3, 4 - h i]インドール - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - {[2 - (2, 3 - ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4 - h i]インドール - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

30

(3 R) - 1 - {[1 - メチル - 2 - (3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4 - h i]インドール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - ({ 2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

40

(3 R) - 1 - ({ 2 - [1 - エチル - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

[2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル]アセトニトリル；

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジ

50

ンアミン；

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；
2 - (5 - {(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル}カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル；

(3 R) - 1 - [(2 - { 1 - [(3 - クロロフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (3 - ピリジニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

10

(3 R) - 1 - ({ 2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - { 1 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - {[2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

20

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - { 1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - {[2 - (5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - { 1 - [2 - (メチルオキシ)エチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - {[2 - (6 - プロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

30

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - [(2 - { 1 - [(4 - ヨードフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (2 - ピリジニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

40

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (4 - ピリジニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン；

2 - [2 - (5 - {(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル}カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル]エタノール；

(3 R) - 1 - [(2 - { 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 6, 7 - ジメトキシ - 1

50

H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

10

(R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - カルボニトリル;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

20

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン;

1 - {[2 - (6 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

30

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン;

((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

40

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(3 S) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン;

(S) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(1 R, 5 S) - 3 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - アミン;

50

(R) - (1 - (2 - アミノエチル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)(3 - アミノピペリジン - 1 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - cis - (3 - アミノ - 4 - エトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - ((cis) - 3 - アミノ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

cis - (3 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

cis - (5 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(3 - アミノピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(3 - アミノシクロペンチル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

((3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - {1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - カルボキサミド ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - N - (1, 4 - オキサゼパン - 6 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベ

10

20

30

40

50

ンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 2 - (1 - (3 - メトキシプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - 2 - (2 - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル)アセトニトリル ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(R) - N - (1 - (2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル) - 2 - クロロアセトイミドアミド ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (7 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 5, 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (3 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

1 - {[2 - (1 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

N - (2 - アミノエチル) - 1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - {[2 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

1 - {[2 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(R) - 2 - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベン

10

20

30

40

50

ゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル
 ;
 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - N - (ピペリジン - 3
 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 (S) - (3 - (アミノメチル)ピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドー
 ル - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;
 (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イ
 ミダゾール - 5 - イル)(3 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メタノン ;
 N - (2 - アミノエチル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチ
 ル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド
 (3, 4 - cis) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1
 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3, 4 - ピペリジンジアミン ;
 (+ / -) - ((cis) - 4 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル
 - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イ
 ル)メタノン ;
 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 -
 イル) - 1, 7 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;
 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (1 - エチ
 ル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン
 ;
 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - イン
 ドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;
 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 -
 イル) - 3 - メチル - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 6 - イル)メタノン ;
 trans - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル
 - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イ
 ル)メタノン ;
 cis - ((+ / -) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチ
 ル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 -
 イル)メタノン ;
 trans - ((+ / -) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エ
 チル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5
 - イル)メタノン ;
 cis - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル -
 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)
 メタノン ;
 (3 R) - 1 - {[2 - (7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メ
 チル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;
 2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H
 - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 7 - オール ;
 2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H
 - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール -
 5 - オール ;
 2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H
 - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 6 - オール ;
 (3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 -
 メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;
 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - イン
 ドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン
 ;

10

20

30

40

50

2 - (5 - {(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル}カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル ;

5 - アミノ - 5,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (7 - エトキシ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - 2 - ((5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - イル)オキシ)アセトニトリル ;

(R) - 2 - ((5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - イル)オキシ)アセトアミド ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - (3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン、trans異性体 ;

trans - 3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - (3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン、cis異性体 ;

cis - 3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - cis - 5 - アミノ - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

(3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

cis - (3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

trans - (3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(3 - アミノ - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - ((cis) - 3,5 - ジアミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H -

10

20

30

40

50

インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - ((trans) - 3 - アミノ - 5 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - cis - 3 - アミノ - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

(3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタンチオン ;

(cis - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(+ / -) - (2 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

((3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

N - (3 - アザピシクロ[4.1.0]ヘプタン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド ; および

(3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

ならびにそれらの塩。

【0047】

一の実施態様において、本発明の化合物は、以下のものからなる群から選択される :

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン・塩酸塩 ;

(3 R) - 1 - ({2 - [1 - エチル - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - {[2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサゼピノ[2, 3, 4 - hi]インドール - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル

10

20

30

40

50

} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - {[2 - (2, 3 - ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4 - h i]インドール - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - {[1 - メチル - 2 - (3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4 - h i]インドール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

10

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン・塩酸塩 ;

(3 R) - 1 - ({2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({2 - [1 - エチル - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

[2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル]アセトニトリル ;

20

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル ;

30

(3 R) - 1 - [(2 - {1 - [(3 - クロロフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (3 - ピリジニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - {1 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン ;

40

(3 R) - 1 - {[2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - {1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - {[2 - (5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メ

50

チル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - {1 - [2 - (メチルオキシ)エチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - {[2 - (6 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - [(2 - {1 - [(4 - ヨードフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン ;

10

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (2 - ピリジニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (4 - ピリジニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン ;

2 - [2 - (5 - {(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル}カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル]エタノール ;

20

(3 R) - 1 - [(2 - {1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 6, 7 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

30

((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - カルボニトリル・塩酸塩 ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

40

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン ;

1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H

50

- インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン;

1 - {[2 - (6 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(3 R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン・塩酸塩;

((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(3 S) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン;

(S) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(1 R, 5 S) - 3 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - アミン;

(R) - (1 - (2 - アミノエチル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)(3 - アミノピペリジン - 1 - イル)メタノン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(+ / -) - cis - (3 - アミノ - 4 - エトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(+ / -) - ((cis) - 3 - アミノ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

cis - (3 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

cis - (5 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

cis - (5 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド・塩酸塩;

(3 - アミノピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル)

10

20

30

40

50

- 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(3 - アミノシクロペンチル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

((3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(3 R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - {1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - カルボキサミド・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - N - (1, 4 - オキサゼパン - 6 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド・塩酸塩；

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 2 - (1 - (3 - メトキシプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - ((トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5

10

20

30

40

50

- イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - 2 - (2 - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル)アセトニトリル・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

(S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

(R) - N - (1 - (2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル) - 2 - クロロアセトイミドアミド；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (7 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 5, 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (3 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

1 - {[2 - (1 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

N - (2 - アミノエチル) - 1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド；

1 - {[2 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

1 - {[2 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(R) - 2 - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル；

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

(S) - (3 - (アミノメチル)ピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)(3 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メタノン；

N - (2 - アミノエチル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

(3, 4 - cis) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3, 4 - ピペリジンジアミン；

(+ / -) - ((cis) - 4 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イ

10

20

30

40

50

ル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 7 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・二塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 6 - イル)メタノン・塩酸塩；

10

trans - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

cis - ((+ / -) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

trans - ((+ / -) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

20

cis - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(3 R) - 1 - {[2 - (7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 7 - オール；

2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 5 - オール；

30

2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 6 - オール；

(3 R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

2 - (5 - {[(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル]カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル；

40

5 - アミノ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - エトキシ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 -

50

イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(R) - 2 - ((5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - イル)オキシ)アセトニトリル;

(R) - 2 - ((5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - イル)オキシ)アセトアミド;

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(+ / -) - (3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン、trans異性体;

trans - 3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(+ / -) - (3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン、cis異性体;

cis - 3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(+ / -) - cis - 5 - アミノ - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - カルボキサミド;

(3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

cis - (3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

trans - (3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(3 - アミノ - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン;

(+ / -) - ((cis) - 3, 5 - ジアミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(+ / -) - ((trans) - 3 - アミノ - 5 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩;

(3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩、ジアステレオマー混合物;

(+ / -) - cis - 3 - アミノ - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド・塩酸塩；

(3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタンチオン・塩酸塩；

(cis - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(+ / -) - (2 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

((3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

((3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

((3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン；

(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩；

N - (3 - アザピシクロ[4.1.0]ヘプタン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド；および

(3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン。

【0048】

一の実施態様において、本発明の化合物以下のものからなる群から選択される：

(3 R) - 1 - [2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル]ピペリジン - 3 - アミン；

(3 R) - 1 - {1 - メチル - 2 - [1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン；

(3 R) - 1 - {1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン；

(3 R) - 1 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1

10

20

30

40

50

- メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン ;
 (3 R) - 1 - (1 - メチル - 2 - {1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - [2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル]ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - {7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - {7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 4 - オール ; および

(3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 4 - オール ;

ならびにそれらの塩。

【0049】

一の実施態様において、本発明の化合物以下のものからなる群から選択される :

(3 R) - 1 - [2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル]ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - {1 - メチル - 2 - [1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - {1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - (1 - メチル - 2 - {1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - アミン・塩酸塩 ;

(3 R) - 1 - [2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル]ピペリジン - 3 - アミン・塩酸塩 ;

(3 R) - 1 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン・塩酸塩 ;

(3 R) - 1 - {7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 3 - アミン・塩酸塩 ;

(3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - {7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 4 - オール ; および

(3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - カルボニル}ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩。

【0050】

用語および定義

式 (I) で示される化合物およびそれらの塩は、以下、「本発明の化合物」と記載される。

【0051】

「アルキル」とは、特定数の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖をいう。例えば、 C_{1-6} アルキルとは、1～6個の炭素原子、例えば1～3個の炭素原子を有するアルキル基をいう。例えば、 C_{2-6} アルキルとは、2～6個の炭素原子、例えば2～3個の炭素原子を有するアルキル基をいう。アルキル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。代表的な分枝鎖アルキル基は、1本、2本または3本の分枝を有する。「アルキル」としては、メチル、エチル、イソプロピルおよびイソブチルが挙げられる。

10

【0052】

「シクロアルキル」とは、特定数の構成原子を有する飽和炭化水素環をいう。例えば、 C_{3-6} シクロアルキルとは、3～6個の構成原子、例えば3個の構成原子を有するシクロアルキル基をいう。「シクロアルキル」としてはシクロプロピルが挙げられる。

【0053】

「エナンチオマー過剰率」(ee)は、一方のエナンチオマーの、他方のエナンチオマーに対する過剰率をパーセンテージで表したものである。ラセミ修飾体(racemic modification)において、両方のエナンチオマーが等量で存在するので、エナンチオマー過剰率は0である(0% ee)。しかしながら、一方のエナンチオマーが富んでいて生成物の95%を構成する場合、エナンチオマー過剰率は90% eeとなるであろう(富んでいるエナンチオマーの量95%から他方のエナンチオマーの量5%を差し引く)。

20

【0054】

「鏡像異性的に富んでいる」とは、エナンチオマー過剰率(ee)が0よりも大きい生成物をいう。例えば、「鏡像異性的に富んでいる」とは、エナンチオマー過剰率が50% eeよりも大きい、75% eeよりも大きい、また、90% eeよりも大きい生成物をいう。

【0055】

「鏡像異性的に純粋な」とは、エナンチオマー過剰率が99%以上の生成物をいう。

【0056】

「半減期」とは、インビトロまたはインビボである物質の半分の量が別の化学的に異なる種へ転換されるのに必要な時間をいう。

30

【0057】

「ハロ」とは、ハロゲンラジカル、例えばフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードをいう。

【0058】

「ハロアルキル」とは、水素原子の少なくとも1個がハロゲンラジカルに置き換えられている上記で定義したアルキル基をいう。「 C_{1-6} ハロアルキル」とは、水素原子の少なくとも1個がハロゲンラジカルに置き換えられている C_{1-6} アルキル基をいう。「ハロアルキル」の一例はトリフルオロメチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルである。

【0059】

40

「ヘテロサイクリック」および「ヘテロシクリル」とは、1個または2個のヘテロ原子を含む5個、6個または7個の環構成員を含有する飽和または不飽和の単環式脂肪族環をいうか、または、1個または2個のヘテロ原子を含む5個、6個または7個の環構成員を含有する飽和または不飽和の二環式脂肪族環をいう。ある実施態様において、「ヘテロシクリル」基は飽和している。別の実施態様において、「ヘテロシクリル」基は不飽和である。2個以上のヘテロ原子を含有する「ヘテロシクリル」基は異なるヘテロ原子を含有し得る。「ヘテロシクリル」基は、本明細書で定義されるように1個以上の置換基で置換され得る。「ヘテロシクリル」としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼピニル、オキサゼピニル、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルまたはアザビシクロ[4.1.0]ヘプタニルが挙げられる。

50

【 0 0 6 0 】

「ヘテロアリール」とは、環中の構成原子として 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する芳香環をいう。2 個以上のヘテロ原子を含有する「ヘテロアリール」基は、異なるヘテロ原子を含有し得る。「ヘテロアリール」基は、本明細書で定義されている場合、1 個以上の置換基で置換され得る。「ヘテロアリール」環は、5 個または 6 個の構成原子を有する。「ヘテロアリール」としては、ピリジニルおよびピラゾリルが挙げられる。

【 0 0 6 1 】

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子、例えば窒素原子または酸素原子をいう。

【 0 0 6 2 】

「構成原子」とは、鎖または環を形成する原子をいう。鎖または環内に 2 個以上の構成原子が存在する場合、該鎖または環内で、各構成原子は隣接する構成原子と共有結合している。鎖または環上で置換基を構成する原子は、該鎖または環の構成原子ではない。

【 0 0 6 3 】

基に関して「置換されている」とは、基の構成原子に結合している水素原子が置き換えられていることを示す。用語「置換されている」とは、このような置換が置換された原子および置換基の許容される結合価に従っていること、および該置換によって安定な化合物（すなわち、転位、環化または脱離などの変化を自然発生的には受けない化合物）が生じることという默示的条件を包含すると解すべきである。ある実施態様において、単一の原子が、該原子の許容される結合価に従っている限り、2 個以上の置換基で置換され得る。適切な置換基は、置換されたかまたは置換されていてもよい各基について本明細書で定義される。

【 0 0 6 4 】

「薬学的に許容される」とは、正しい医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適していて、合理的な利点／リスク比に相応している、化合物、物質、組成物および剤形をいう。

【 0 0 6 5 】

以下の記載および特許請求の範囲の全体にわたって、特に文脈により要求されない限り、語「含む (comprise)」、ならびに「含む (comprises)」および「含むこと (comprising)」などの変形形態は、言及された整数もしくはステップまたは整数の群を包含することを意味するが、その他の整数もしくはステップまたは整数もしくはステップの群も排除しないものと理解されるであろう。

【 0 0 6 6 】

本明細書において用いる場合、これらの方法、スキームおよび例で用いられる記号および慣行は、現代科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Societyにおいて使用されるものと一致している。特記しない限り、全ての出発物質は、商業的供給業者から得られ、さらなる精製なしで使用された。具体的には、例において、また明細書全体にわたって、下記の略語を使用することができる

【 0 0 6 7 】

略語

A c O H	酢酸
B H ₃ - T H F	ボランテトラヒドロフラン複合体
B O C / B o c	tert - ブトキシカルボニル
B O C ₂ O	二炭酸ジ - tert - ブチル
n B u L i	n - ブチルリチウム
B u O H	ブタノール
B z	ベンジル
C b z	カルボキシベンジル
c H e x	シクロヘキサン

10

20

30

40

50

Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
CV	カラム容積	
DCM / CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
ジオキサン	1,4 - ジオキサン	
DIPA	N,N - ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMF	N,N - ジメチルホルムアミド	
Et ₃ N	トリエチルアミン	
エーテル	ジエチルエーテル	10
EtOAc	酢酸エチル	
GC	ガスクロマトグラフィー	
h.	時間	
HATU	o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',	
N' - テトラメチルウロニウム	ヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IPA	イソプロピルアルコール	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
LiCl	塩化リチウム	20
LiOH	水酸化リチウム	
LCMS または LC / MS	液体クロマトグラフィー - 質量分析	
MDAP	質量指向型 (Mass directed) 自動分取クロマトグラフィー	
MeOH	メタノール	
MeNH ₂	メチルアミン	
min.	分間	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NMP	1 - メチル - 2 - ピロリジノン	30
テトラキスパラジウム	テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム	
Pd / C	パラジウム炭素	
PE	石油エーテル	
PTSA	p - トルエンスルホン酸	
rb	丸底フラスコ (フラスコ)	
r.t / r.t.	室温	
Rt	保持時間	
SNAP	Biotage TM フラッシュクロマトグラフィーカートリ	
ッジ		
SPE	固相抽出	40
SP4	Biotage TM フラッシュ精製システム	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	
THF / thf	テトラヒドロフラン	
TLC / tlc	薄層クロマトグラフィー	
TMEDA	テトラメチルエチレンジアミン	

【0068】

「本発明の化合物」の範囲に含まれるものは、式 (I) で示される化合物およびそれらの塩の溶媒和物 (水和物を含む)、錯体、多形、プロドラッグ、放射標識誘導体および立体異性体の全てである。

【 0 0 6 9 】

本発明の化合物は、固体形態または液体形態で存在し得る。固体状態において、本発明の化合物は、結晶性もしくは非結晶性形態で、またはそれらの混合物として存在し得る。結晶性形態である本発明の化合物については、当業者であれば、結晶化の間に溶媒分子が結晶格子中に組み込まれる薬学的に許容される溶媒和物を形成できることを理解するであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロピルアルコール、N,N-ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸、エタノールアミンおよび酢酸エチルなどの非水性溶媒を含むことができるか、または溶媒和物は、結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含むことができる。水が結晶格子中に組み込まれている溶媒である溶媒和物は、典型的には「水和物」と称される。水和物には、化学量論的水和物、および可変量の水を含有する組成物が含まれる。本発明には、このような溶媒和物すべてが含まれる。

10

【 0 0 7 0 】

さらに、種々の溶媒和物を含む、結晶性形態で存在する本発明のある種の化合物は、多形(すなわち、異なる結晶構造で生じる能力)を示すことができることが認識される。これらの異なる結晶形態は、典型的には「多形体」として知られている。本発明は、このような多形体を含む。多形体は、同一の化学組成を有するが、結晶固体状態の充填、幾何学的配列、および他の記述的特性が異なる。したがって、多形体は、形状、密度、硬度、変形能、安定性および溶解特性などの異なる物理的性質を有することができる。多形体は、典型的には、異なる融点、IRスペクトルおよびX線粉末回折パターンを呈し、これらを同定に用いることができる。例えば化合物の製造に用いる反応条件または試薬を変更または調整することにより、異なる多形体を製造し得ることが理解される。例えば、温度、圧力、または溶媒を変えることにより多形体が生じ得る。加えて、1つの多形体が特定の条件下で別の多形体に自然発生的に転換し得る。

20

【 0 0 7 1 】

本発明はまた、1個以上の原子が自然界に最も一般的に見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除けば式(I)で示される化合物およびそれらの塩と同一である同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C および ^{18}F などの水素、炭素、窒素、酸素およびフッ素の同位体が挙げられる。

30

【 0 0 7 2 】

式Iで示される化合物は、1個以上の不斉中心(キラル中心ともいう)を含み得、したがって、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、または他の立体異性体形態、またはその混合物として存在し得る。キラル炭素原子のようなキラル中心は、アルキル基のような置換基中に存在することもできる。式(I)または本明細書に記載の化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が特定されていない場合、構造は、いずれかの立体異性体およびその混合物すべてを包含することが意図される。したがって、1個以上のキラル中心を含有する式(I)で示される化合物は、ラセミ混合物およびラセミ化合物を包含するラセミ修飾体、鏡像異性的に富んでいる混合物、または鏡像異性的に純粋な個々の立体異性体として使用され得る。

40

【 0 0 7 3 】

1個以上の不斉中心を含有する式(I)で示される化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法によって分割され得る。例えば、このような分割は、(1)ジアステレオ異性体塩、錯体または他の誘導体の形成によって；(2)立体異性体特異的試薬との選択的反応によって、例えば、酵素的酸化または還元によって；または(3)キラル環境下における、例えばキラルリガンドが結合されたシリカのようなキラル支持体上またはキラル溶媒の存在下における、ガス-液体または液体クロマトグラフィーによって、行うことができる。上記の分割手順の1つによって所望の立体異性体が他の化学実体に転換される場合、所望の形態を遊離するためにさらなる工程を必要とすることが理解されるであろう。別法として、特定の立体異性体は、光学的活性試薬、基剤、触媒または溶媒を使用した不斉合成によって、または不斉転換によって一方のエナンチオマーを他方のエナンチオマー

50

に転換することによって、合成することができる。

【0074】

本明細書における式(I)で示される化合物およびそれらの塩への言及は、遊離塩基として、またはそれらの塩として、例えばそれらの薬学的に許容される塩としての式(I)で示される化合物に及ぶことが理解されるべきである。したがって、一の実施態様において、本発明は、遊離塩基としての式(I)で示される化合物を対象とする。他の実施態様において、本発明は、式(I)で示される化合物およびそれらの塩を対象とする。さらなる実施態様において、本発明は、式(I)で示される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩を対象とする。

【0075】

式(I)で示される化合物の薬学的に許容される塩が製造され得ることが認識される。実際、本発明の特定の実施態様において、式(I)で示される化合物の薬学的に許容される塩は、より大きな安定性または溶解性を分子に付与することによって剤形への形成を容易にするので、それぞれの遊離塩基よりも好ましい場合がある。したがって、本発明は、また、式(I)で示される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩を対象とする。

【0076】

本明細書で用いる場合、用語「薬学的に許容される塩」とは、対象化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒物学的影響の呈示を最小限にする塩をいう。これらの薬学的に許容される塩は、当該化合物の最終的な単離および精製の間にそのまま製造され得るか、または、別途、精製した遊離塩基形態の化合物を適切な酸と反応させることによって製造され得る。

【0077】

薬学的に許容されない対イオンまたは会合している溶媒を有する塩および溶媒和物は、例えば式(I)で示される別の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩の製造における中間体としての使用のために、本発明の範囲内である。したがって、本発明の一の実施態様は、式(I)で示される化合物およびそれらの塩を包含する。

【0078】

式(I)で示される化合物は、塩基性官能基を含有しており、したがって、適切な酸で処理することによって薬学的に許容される酸付加塩を形成することが可能である。適切な酸としては、薬学的に許容される無機酸および薬学的に許容される有機酸が挙げられる。代表的な薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p-アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ナフトエ酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストール酸塩(estolate)、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)およびナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

【0079】

化合物の製造

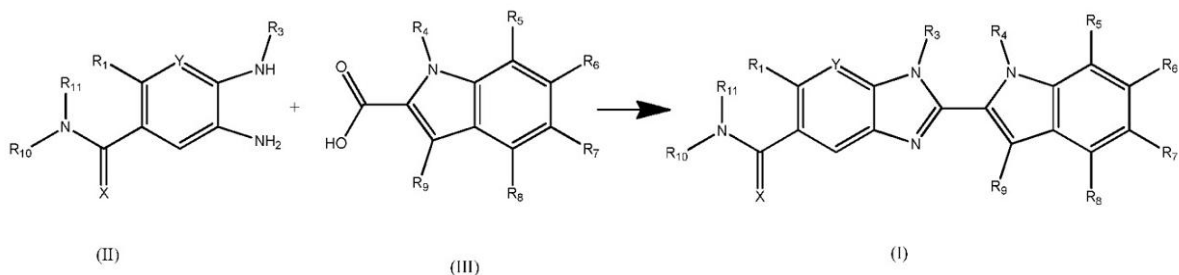
本発明の化合物は、標準的な化学を包含する種々の方法によって製造され得る。先に定義したいずれの変数も、特記しない限り、先に定義した意味を持ち続ける。下記のスキームに例示的な一般的合成方法が示されており、本発明の他の化合物を製造するのに容易に適用することができる。実施例の項目において本発明の特定の化合物が製造される。

【 0 0 8 0 】

式 (I) で示される化合物は、スキーム 1 に従って式 (I I) で示されるジアミノ - (ヘテロ)アリール化合物を式 (I I I) で示されるカルボン酸とカップリングさせることによって製造され得る。

【 0 0 8 1 】

【 化 8 】



10

スキーム 1

【 0 0 8 2 】

したがって、第 1 の態様において、式 (I I) で示される化合物を式 (I I I) で示される化合物とカップリングさせ (式中、Y、X、R₁および R₃ ~ R₁₁ は上記で定義されたとおりである)、必要に応じて、その後、そのようにして形成された化合物の塩を製造することによる式 (I) で示される化合物の製造方法が提供される。

20

【 0 0 8 3 】

例えば、式 (I I I) で示される化合物の適切な溶媒 (例えば、N,N - ジメチルホルムアミド) 中溶液にカップリング剤 (例えば、HATU) および適切な塩基 (例えば、DIPEA) を添加し、次いで、式 (I I) で示される化合物を添加し、該反応を適切な温度 (例えば、周囲温度) で適切な時間 (例えば、1 ~ 3 時間) 撹拌する。通例の精製方法を用いてアミド中間体を得る。該アミド中間体を適切な溶媒 (例えば、トルエン) に溶解し、適切な温度 (例えば、還流温度) にて適切な時間 (例えば、1.5 時間)、適切な酸 (例えば、酢酸) で処理する。標準的な精製手順により式 (I) で示される化合物が得られる。

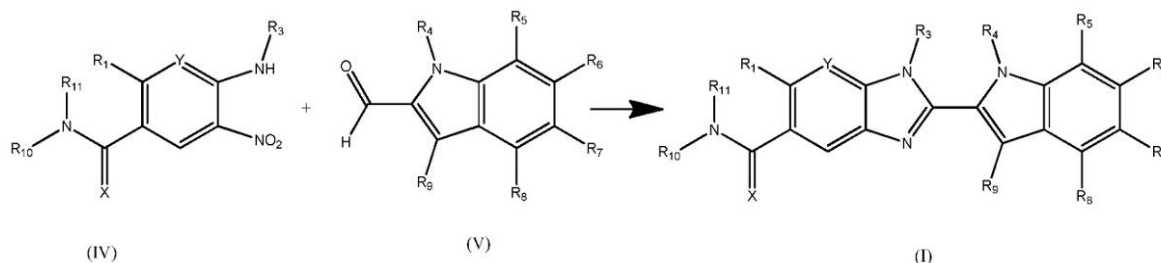
【 0 0 8 4 】

別法として、式 (I) で示される化合物は、スキーム 2 に従って式 (I V) で示されるニトロ置換アミノ - (ヘテロ)アリールを式 (V) で示されるアルデヒドとカップリングさせることによって製造され得る。

30

【 0 0 8 5 】

【 化 9 】



40

スキーム 2

【 0 0 8 6 】

したがって、さらなる態様において、式 (I V) で示される化合物を式 (V) で示される化合物とカップリングさせ (式中、Y、X、R₁および R₃ ~ R₁₁ は上記で定義されたとおりである)、必要に応じて、その後、そのようにして形成された化合物の塩を製造することによる式 (I) で示される化合物の製造方法が提供される。

【 0 0 8 7 】

50

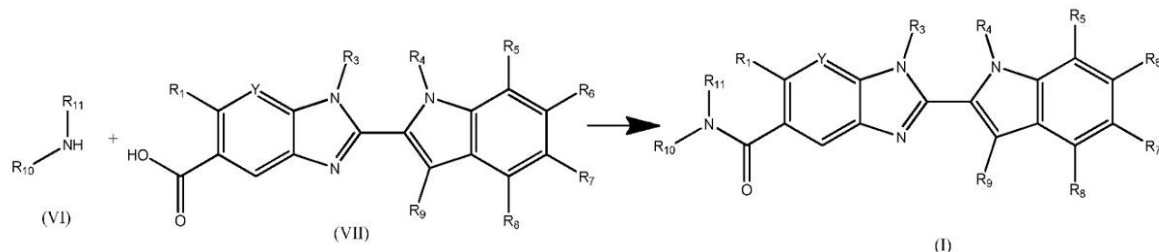
例えば、式（ⅠⅤ）で示される化合物の適切な溶媒（例えば、エタノール）中溶液に適切な溶媒（例えば、エタノール／水混合物）中のヒドロ亜硫酸ナトリウム、および式（Ⅴ）で示される化合物を添加し、該反応を適切な温度（例えば、高温、例えば、85℃）で適切な時間（例えば、一夜）撹拌する。該反応混合物に標準的な後処理および精製を施して、式（Ⅰ）で示される化合物を得る。

【0088】

別法として、XがOである式（Ⅰ）で示される化合物は、スキーム3に従って式（ⅤⅠ）で示されるアミンを式（ⅤⅠⅠ）で示されるカルボン酸とカップリングさせることによって製造され得る。

【0089】

【化10】



スキーム3

【0090】

XがSである式（Ⅰ）で示される化合物は、スキーム10に従って対応するアミド（XがOである式（Ⅰ）で示される化合物）から製造され得る。

【0091】

したがって、さらなる態様において、式（ⅤⅠ）で示されるアミンを式（ⅤⅠⅠ）で示されるカルボン酸とカップリングさせ（式中、Y、X、 R_1 および R_{11} は上記で定義されたとおりである）、必要に応じて、その後、そのようにして形成された化合物の塩を製造することによる式（Ⅰ）で示される化合物の製造方法が提供される。

【0092】

例えば、式（ⅤⅠⅠ）で示される化合物の適切な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）中溶液にペプチドカップリング剤（例えば、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU））および適切な塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン（DIEA））を添加し、次いで、式（ⅤⅠ）で示される化合物を添加し、該反応を適切な温度（例えば、周囲温度）で適切な時間（例えば、1～3時間）撹拌する。

【0093】

式（ⅠⅠ）で示される化合物は、スキーム4に従ってエステル（ⅤⅠⅠⅠ）をアミン（ⅠⅤ）で処理してエステル（ⅤⅠⅠⅠⅠ）を得、次いで、該エステル（ⅤⅠⅠⅠⅠ）をアミン（ⅤⅠ）で処理してニトロ化合物（ⅠⅤⅠ）を得、該ニトロ化合物（ⅠⅤⅠ）を還元してアミン（ⅠⅠⅠ）を得ることによって、エステル（ⅤⅠⅠⅠⅠ）から製造され得る。

【0094】

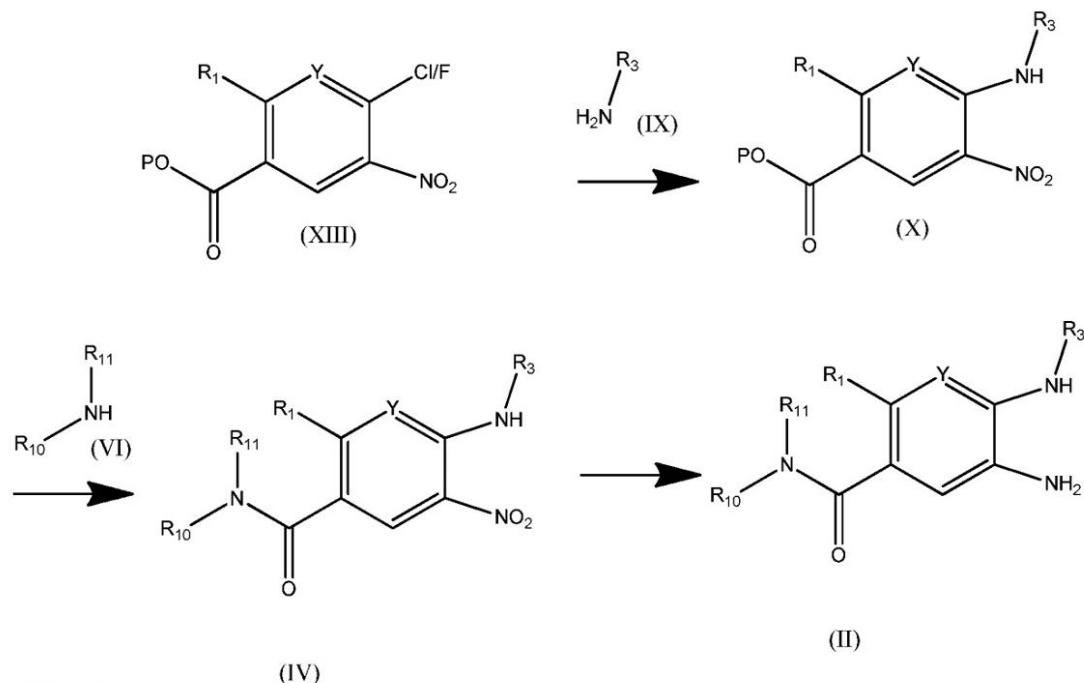
10

20

30

40

【化 1 1】



スキーム4

【0095】

例えば、式 (X I I I) で示される化合物を適切な溶媒 (例えば、DMF) に溶解し、これにアミン (IX) を添加する。該反応を適切な温度 (例えば、高温、例えば、80) で適切な時間 (例えば、3 時間) 撹拌する。標準的な精製技術を用いて式 (X) で示される化合物を単離する。該ニトロ化合物 (X) を適切な溶媒 (例えば、THF) に溶解し、例えば水酸化リチウムを用いて、鹼化し、標準的な精製技術の後に遊離酸を得る。該遊離酸および適切なペプチドカップリング剤 (例えば、HATU) を適切な溶媒 (例えば、DMF) に溶解し、適切な三級アミン (例えば、DIPEA) で処理し、次いで、アミン (VI) を添加する。該混合物を適切な温度 (例えば、周囲温度) で適切な時間 (例えば、1.5 時間) 撹拌する。標準的な精製技術を用いてカルバメート化合物 (V I) を単離する。適切な溶媒 (例えば、エタノール) 中の該カルバメート化合物 (V I) を、適切な水素化触媒 (例えば、パラジウム炭素) を入れたフラッシュ水素化フラスコに添加し、水素雰囲気下で適切な時間 (例えば、44 時間) 撹拌する。該触媒を濾去し、標準的な精製技術によりジアミン (I I) を得る。

【0096】

式 (IX) で示されるアミンは市販されている (例えば、Sigma Aldrich から)。

【0097】

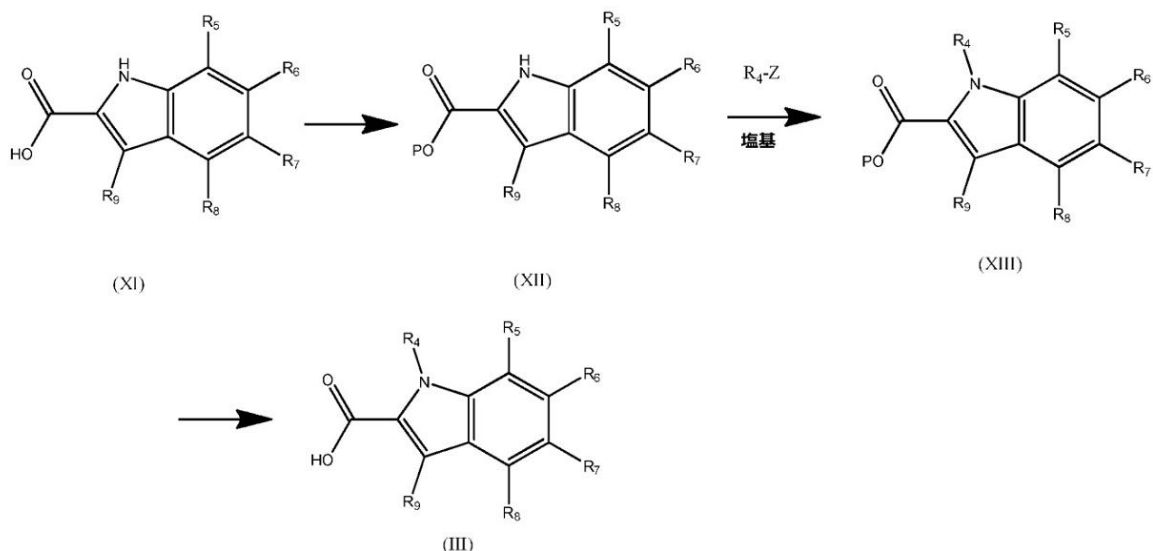
R_4 が H 以外である式 (I I I) で示される化合物は、スキーム 5 に従って、カルボン酸 (X I) (R_4 が H である式 (I I I) で示される化合物) を保護してエステル (X I I) を形成し、次いで、アルキル化して保護エステル (X I I I) を得、次いで、鹼化してカルボン酸 (I I I) を得ることによって、カルボン酸 (X I) (R_4 が H である式 (I I I) で示される化合物) から得ることができる。

【0098】

式 (X I) で示されるカルボン酸は市販されている。式 (X I I) で示されるいくつかのエステルは市販されている。

【0099】

【化 1 2】



スキーム5

【0100】

例えば、適切な溶媒（例えば、DMF）中の式（XII）で示される化合物を塩基（例えば、水酸化ナトリウム）で適切な温度（例えば、0℃）にて適切な時間（例えば、1時間）処理する。適切なアルキル化剤 R_4-Z （例えば、ヨードエタン）を添加し、該混合物を適切な温度（例えば、0℃）で適切な時間（例えば、2日間わたって）撹拌する。標準的な精製技術を用いてN-アルキル化エステル（XIII）を単離する。該エステル（XIII）を適切な溶媒（例えば、水/メタノール/THF混合物）に溶解し、塩基（例えば、水酸化リチウム・一水和物）を添加し、該混合物を適切な温度（例えば、周囲温度）で適切な時間（例えば、一夜）撹拌する。標準的な精製技術を用いてカルボン酸（III）が得られる。

【0101】

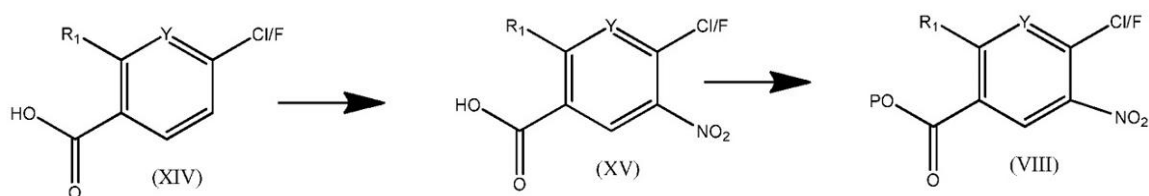
式（VII）で示される化合物は、スキーム6に従って、対応するカルボン酸（XIV）をニトロ化してニトロ-化合物（XV）を得、次いで、エステル化して（VIII）を得ることによって、対応するカルボン酸（XIV）から製造することができる。

【0102】

式（XIV）で示されるカルボン酸、ならびに多くの、式（XV）で示される酸および式（VIII）で示されるエステルは市販されている。

【0103】

【化 1 3】



スキーム6

【0104】

例えば、適切な温度（例えば、-20℃）にて式（XIV）で示される化合物を濃硫酸で処理し、煙硝酸を添加し、混合物を適切な温度（例えば、周囲温度）に適切な時間（例えば、2時間）加温する。標準的な後処理によりニトロ化カルボン酸（XV）を得る。化合物（XV）を適切なプロトン性溶媒（例えば、メタノール）に溶解し、適切な温度（例えば、高温、例えば、80℃）にて適切な時間（例えば、一夜）、酸（例えば、塩酸）で

10

20

30

40

50

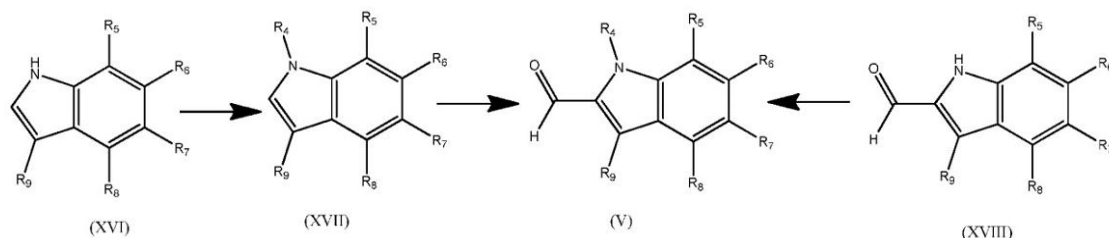
処理する。酸性化および標準的な後処理の後、エステル (V I I I) を得る。

【 0 1 0 5 】

式 (V) で示されるアルデヒドは、スキーム 7 に従って式 (X V I) で示されるインドールから得ることができる。式 (V) で示されるアルデヒドはまた、式 (X V I I I) で示される市販のアルデヒドのアルキル化によって製造することもできる。

【 0 1 0 6 】

【 化 1 4 】



10

スキーム 7

【 0 1 0 7 】

例えば、式 (X V I) で示される化合物を適切な溶媒 (例えば、D M F) に溶解し、適切な塩基 (例えば、水素化ナトリウム) で適切な温度 (例えば、周囲温度) にて適切な時間 (例えば、2 分間) 処理する。次いで、混合物を適切なアルキル化剤 (例えば、ヨウ化エチル) で適切な温度 (例えば、周囲温度) にて適切な時間 (例えば、4.5 時間) 処理する。標準的な後処理により式 (X V I I) で示されるインドールを得る。インドール (X V I I) を適切な温度 (例えば、0) で適切な溶媒 (例えば、無水 T H F) に溶解する。次いで、ヘキサン中の適切な塩基 (例えば、n - ブチルリチウム) を適切な温度 (例えば、0) で適切な時間 (例えば、10 分間) にわたって添加する。該反応を適切な温度 (例えば、周囲温度) で適切な時間 (例えば、1.5 時間) 撹拌する。該反応を適切な温度 (例えば、- 78) に冷却し、D M F を添加し、該反応をさらに適切な時間 (例えば、2.5 時間) 撹拌する。該反応を適切な試薬 (例えば、炭酸水素ナトリウム溶液) の添加によりクエンチする。標準的な精製技術を用いて式 (V) で示されるアルデヒドを得ることができる。

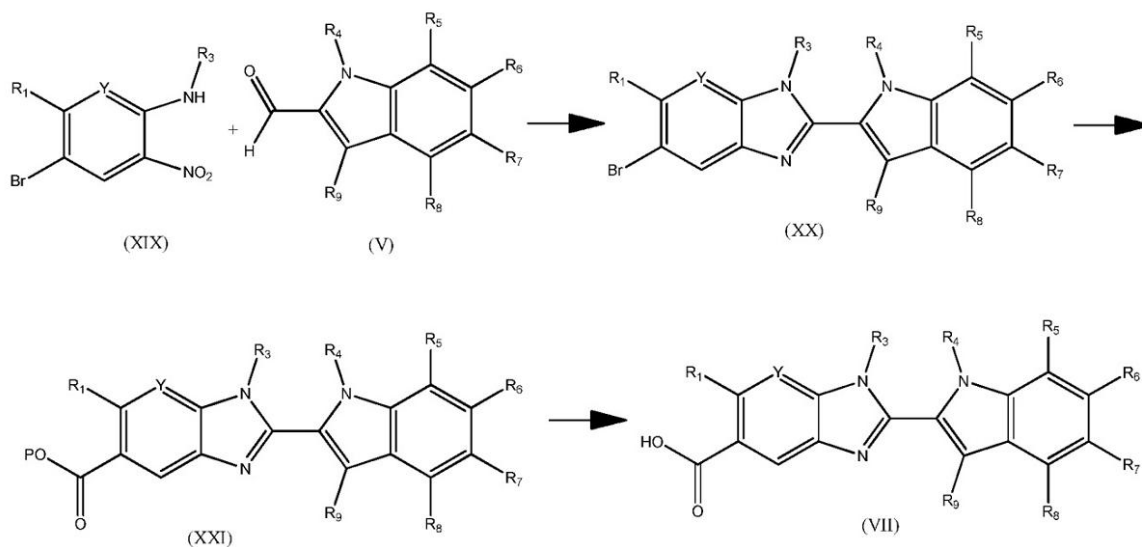
20

30

【 0 1 0 8 】

式 (V I I) で示されるカルボン酸は、スキーム 8 に従って式 (V) で示されるアルデヒドを式 (X I X) で示される臭化化合物と反応させることによって得ることができる式 (X X) で示される対応するハロ - 置換インドールから得ることができる

【化 15】



スキーム8

【 0 1 0 9 】

例えば、ジチオン酸ナトリウムの適切な溶媒（例えば、水）中溶液をマイクロ波バイアルに添加し、式（XIX）で示されるニトロ化合物および式（V）で示されるアルデヒドの適切な溶媒（例えば、エタノール）中溶液を添加する。反応容器を密封し、マイクロ波を用いて適切な温度（例えば、100）で適切な時間（例えば、5時間）加熱する。反応混合物を適切な溶媒（例えば、DCM）で希釈し、次いで、標準的な精製技術により式（XX）で示されるインドール化合物を得る。

【 0 1 1 0 】

マイクロ波容器中にて、式（XX）で示されるインドール化合物、適切な酸保護基供給剤（例えば、メタノール）、適切な塩基（例えば、DIPEA）、ならびに適切な求核触媒、例えば、DMA P）および適切な触媒（例えば、ヘキサカルボニルモリブデンおよびアセトキシ（2-（ジ-オ-トリルホスフィノ）ベンジルパラジウム）を適切な溶媒（例えば、1,4-ジオキサン）に溶解する。該容器を密封し、マイクロ波を用いて適切な温度（例えば、180）で適切な時間（例えば、3時間）加熱し、次いで、冷却する。標準的な精製技術により式（XXI）で示されるエステルが得られる。

【 0 1 1 1 】

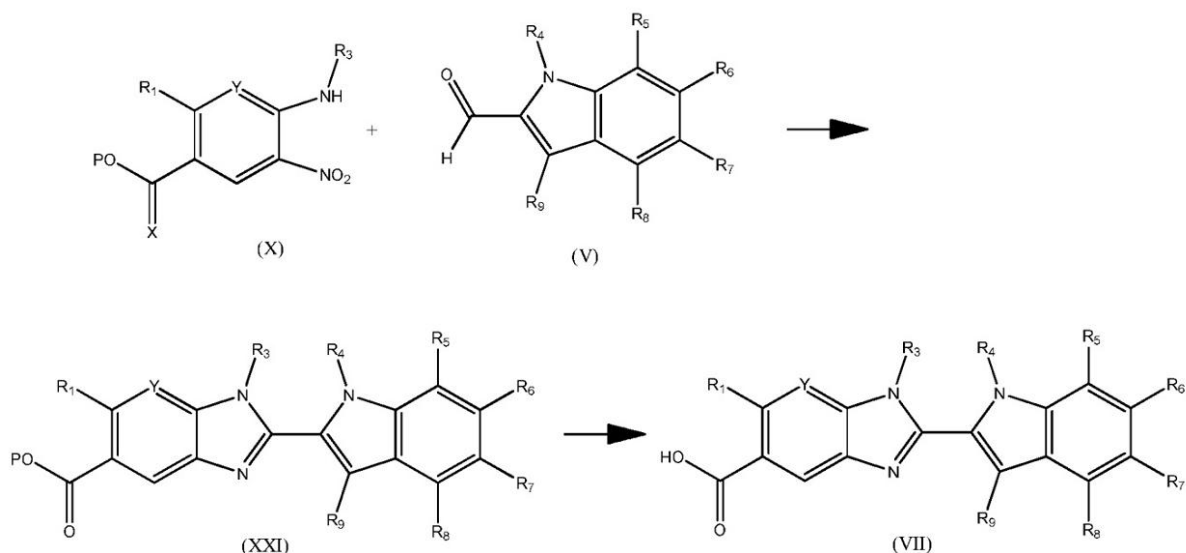
式（XXI）で示されるエステルの適切な溶媒（例えば、THF/水混合物）中溶液に適切な塩基（例えば、水酸化リチウム）を添加し、混合物を適切な温度（例えば、室温）で適切な時間（例えば、68時間）撹拌する。反応混合物を濾過し、次いで、適切な酸（例えば、塩酸）を用いて酸性化する。標準的な後処理により式（VII）で示されるカルボン酸が得られる。

【 0 1 1 2 】

別法として、式（VII）で示されるカルボン酸誘導体は、スキーム9に従って、ニトロ化合物（X）をアルデヒド（V）とカップリングさせてエステル（XXI）を得、次いで、該エステル（XXI）を鹸化してカルボン酸誘導体（VII）を得ることによって製造することができる。

【 0 1 1 3 】

【化 16】



10

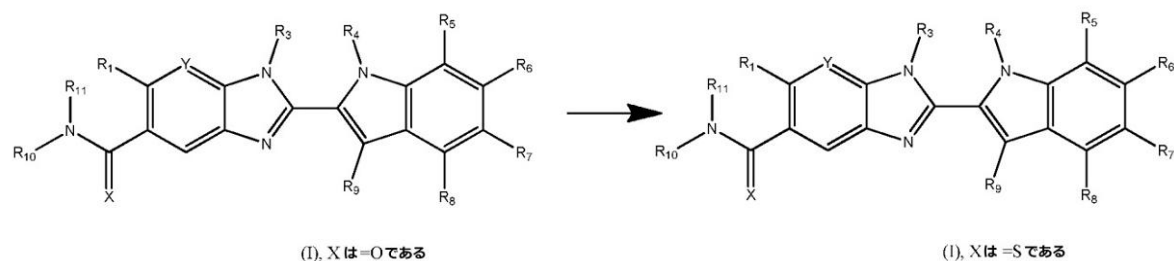
スキーム9

【 0 1 1 4 】

XがSである式(I)で示される化合物は、スキーム10に従って、対応するアミド(XがOである式(I)で示される化合物)から、適切な溶媒(例えば、ジメトキシエタン)中にて適切な温度(例えば、還流)で適切な時間(例えば、1時間)、ローソン試薬およびアセトニトリルで処理することによって得ることができる。標準的な精製によりチオアミド(XがSである式(I)で示される化合物)が得られる

20

【化 17】



30

スキーム10

【 0 1 1 5 】

したがって、さらなる態様において、XがOであり、Y、R₁およびR₃~R₁₁が上記で定義されたとおりである式(I)で示される化合物をローソン試薬で処理し、必要に応じて、その後、そのようにして形成された化合物の塩を製造することによるXがSである式(I)で示される化合物の製造方法が提供される。

40

【 0 1 1 6 】

本明細書に記載の合成経路で用いることができる他の保護基およびそれらの除去手段の例は、T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006(このような手順に関係している場合、出典明示により本明細書の一部を構成する)に見ることができる。

【 0 1 1 7 】

本明細書で前記した反応およびプロセスのいずれかについて、慣用の加熱および冷却方法、例えば、それぞれ、温度制御油浴または温度制御ホットブロック、および氷/塩浴またはドライアイス/アセトン浴を用いることができる。慣用の単離方法、例えば、水性も

50

しくは非水性溶媒からの抽出または水性もしくは非水性溶媒への抽出を用いることができる。有機溶媒、溶液または抽出物の慣用の乾燥方法、例えば、無水硫酸マグネシウムもしくは無水硫酸ナトリウムと一緒に振盪すること、または疎水性フリットに通すことを用いることができる。必要に応じて、慣用の精製方法、例えば、結晶化およびクロマトグラフィー、例えば、シリカクロマトグラフィーもしくは逆相クロマトグラフィーを用いることができる。結晶化は、慣用の溶媒、例えば酢酸エチル、メタノール、エタノールもしくはブタノール、またはそれらの水性混合物を用いて行うことができる。特定の反応時間および温度は典型的には反応モニタリング技術、例えば薄層クロマトグラフィーおよびLC-MSによって決定することができることが認識される

【0118】

10

必要に応じて、ジアステレオ誘導体の分別結晶化またはキラル高速液体クロマトグラフィー（キラルHPLC）などの慣用の手順を用いて、本発明の化合物の個々の異性体形態を個々の異性体として製造することができる。

【0119】

化合物の絶対立体化学は、X線結晶解析またはVCD（振動円偏光二色性）解析などの慣用の方法を用いて決定することができる。

【0120】

使用の方法

本発明の化合物は、PAD4の阻害剤である。PAD4を阻害する化合物は、種々の障害、例えば、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスおよび乾癬の処置に有用であり得る。

20

【0121】

本発明の処置の方法は、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の安全で有効な量を投与することを含む。本発明の個々の実施態様は、上記の障害のいずれか1つを処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の安全で有効な量を投与することによる方法を包含する。

【0122】

本明細書で用いる場合、障害に関連して「処置する」とは、(1)該障害、または該障害の生物学的症状(biological manifestation)のうち1種以上を寛解させるかまたは予防すること、(2)(a)該障害を引き起こすかまたは該障害の原因である生物学的カスケードにおける1つ以上のポイントまたは(b)該障害の生物学的症状のうち1種以上を干渉すること、(3)該障害に関連する症状または影響のうち1種以上を軽減すること、または(4)該障害、または該障害の生物学的症状のうち1種以上の進行遅延させることを意味する。

30

【0123】

上記のとおり、障害の「処置」は、該障害の予防を包含する。「予防」とは絶対的な用語ではないと認識される。医学において、「予防」とは、障害もしくはその生物学的症状の可能性または重篤度を実質的に減少させるかまたは該障害もしくはその生物学的症状の発症を遅延させる薬物の予防的投与をいうと解される。

40

【0124】

本明細書で用いる場合、式(I)で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または他の薬学的に活性な薬剤に関連して「安全で有効な量」とは、正しい医学的判断の範囲内で、患者の状態を処置するのに十分であるが重大副作用を回避するのに十分に低い(合理的な利益/リスク比における)該化合物の量を意味する。化合物の安全で有効な量は、選択される特定化合物(例えば、化合物の効力(potency)、有効性(efficacy)および半減期が考慮される);選択される投与経路;処置されている障害;処置されている障害の重篤度;患者の年齢、サイズ、体重および健康状態;処置される患者の病歴;処置期間;同時治療の性質;所望の治療効果;および同類の要因によって変動するが、それにもかかわらず、当業者がルーチン的に決定することができる。

50

【 0 1 2 5 】

本明細書で用いる場合、「患者」とは、ヒト（成人および子どもを含む）または他の動物をいう。一の実施態様において、「患者」とはヒトをいう。

【 0 1 2 6 】

式（Ⅰ）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、全身投与および局所投与のどちらも包含する適切な投与経路によって投与され得る。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与および直腸投与が挙げられる。非経口投与とは、経腸または経皮以外の投与経路をいい、典型的は注射または注入による。非経口投与としては、静脈内、筋肉内および皮下の注射または注入が挙げられる。局所投与としては、皮膚への適用、ならびに眼内投与、耳内投与、腔内投与、吸入投与および鼻腔内投与が挙げられる。吸入とは、口または鼻道のいずれかを通して吸入される患者の肺内への投与をいう。一の実施態様において、式（Ⅰ）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、経口投与することができる。別の実施態様において、式（Ⅰ）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、局所投与することができる。別の実施態様において、式（Ⅰ）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、吸入によって投与することができる。さらなる実施態様において、式（Ⅰ）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、鼻腔内投与することができる。

10

【 0 1 2 7 】

式（Ⅰ）で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、1回投与されても、または、多数の用量が所定の期間さまざまな時間間隔で投与される投与計画に従って投与されてもよい。例えば、用量は、1日1回、2回、3回または4回投与することができる。一の実施態様において、用量が1日1回投与される。さらなる実施態様において、用量が1日2回投与される。用量は、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に、投与され得る。式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の適切な投与計画は、当業者が決定することができる、吸収、分布および半減期などの該化合物の薬物動態特性に依存する。加えて、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩についての、計画実施期間を含む適切な投与計画は、当業者の知識および専門技術の範囲内で、処置される障害、処置される障害の重篤度、処置される患者の年齢および健康状態、処置される患者の病歴、同時治療の性質、所望の治療効果、および同類の要因に依存する。さらに、当業者であれば、適切な投与計画は、投与計画に対する個々の患者の応答を考慮して、または個々の患者のニーズが変化するにつれて経時的に、調節を必要とし得ることを理解する。

20

30

【 0 1 2 8 】

典型的な日用量は、選択される特定の投与経路に依存して変動し得る。経口投与のための典型的な日用量は、全体重1kgにつき0.1mg～10mg、例えば、全体重1kgにつき1mg～5mgの範囲である。例えば、経口投与の日用量は、患者1人当たり5mg～1g、例えば患者1人当たり5mg～500mg、または5mg～250mgであり得る。

【 0 1 2 9 】

さらに、式（Ⅰ）で示される化合物は、プロドラッグとして投与され得る。本明細書で用いる場合、式（Ⅰ）で示される化合物の「プロドラッグ」は、患者への投与後に最終的にインビボで式（Ⅰ）で示される化合物を遊離する、当該化合物の機能的誘導体である。式（Ⅰ）で示される化合物のプロドラッグとしての投与は、当業者が下記のうち1種以上を行うことを可能にする：（a）インビボで当該化合物の活性の発現を改善すること；（b）インビボで当該化合物の作用期間を改善すること；（c）インビボで当該化合物の輸送または分布を改善すること；（d）インビボで当該化合物の溶解性を改善すること；および（e）当該化合物によって遭遇する副作用または他の困難を克服すること。プロドラッグを製造するために使用される典型的な機能性誘導体は、インビボで化学的にまたは酵素的に切断される当該化合物の修飾を包含する。ホスフェート、アミド、エステル、チオエステル、カーボネートおよびカルバメートの製造を含むこのような修飾は当業者に周知

40

50

である。

【0130】

したがって、本発明は、PAD4活性によって媒介される障害の処置方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の安全で有効な量を投与することを含む方法を提供する。

【0131】

一の実施態様において、PAD4活性によって媒介される障害は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスおよび乾癬からなる群から選択される。さらなる実施態様において、PAD4活性によって媒介される障害は関節リウマチである。さらなる実施態様において、PAD4活性によって媒介される障害は全身性エリテマトーデスである。さらなる実施態様において、PAD4活性によって媒介される障害は血管炎である。さらなる実施態様において、PAD4活性によって媒介される障害は皮膚性エリテマトーデスである。さらなる実施態様において、PAD4活性によって媒介される障害は乾癬である。

10

【0132】

一の実施態様において、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスまたは乾癬の処置方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。

【0133】

一の実施態様において、関節リウマチの処置方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。一の実施態様において、全身性エリテマトーデスの処置方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。一の実施態様において、血管炎の処置方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。一の実施態様において、皮膚性エリテマトーデスの処置方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。一の実施態様において、乾癬の処置方法であって、該処置を必要とする患者に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。

20

30

【0134】

一の実施態様において、本発明は、処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、PAD4活性によって媒介される障害の処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスまたは乾癬の処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、関節リウマチの処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、全身性エリテマトーデスの処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、血管炎の処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、皮膚性エリテマトーデスの処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、乾癬の処置に用いるための式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、PAD4活性によって媒介される障害の処置に用いるための医薬の製造における式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。別の実施態様において、本

40

50

発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスまたは乾癬の処置に用いるための医薬の製造における式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。別の実施態様において、本発明は、関節リウマチの処置に用いるための医薬の製造における式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。別の実施態様において、本発明は、全身性エリテマトーデスの処置に用いるための医薬の製造における式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。別の実施態様において、本発明は、血管炎の処置に用いるための医薬の製造における式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。別の実施態様において、本発明は、皮膚性エリテマトーデスの処置に用いるための医薬の製造における式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。別の実施態様において、本発明は、乾癬の処置に用いるための医薬の製造における式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、PAD4 活性によって媒介される障害の処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、癌、嚢胞性線維症、喘息、皮膚性エリテマトーデスまたは乾癬の処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、関節リウマチの処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、全身性エリテマトーデスの処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、血管炎の処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、皮膚性エリテマトーデスの処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、乾癬の処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0135】

組成物

式（Ⅰ）で示される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、通常、患者への投与の前に医薬組成物に製剤化されるが、必ずしもそうではない。したがって、別の態様において、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、および1種類以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。さらなる態様において、本発明は、PAD4 活性によって媒介される障害の処置または予防のための医薬組成物であって、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象とする。

【0136】

本発明の医薬組成物は、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の安全で有効な量を抜き取り、次いで、散剤またはシロップ剤によるなどして患者に投与することができる、バルク形態で調製され、包装され得る。別法として、本発明の医薬組成物は、それぞれの物理的に別々の単位が式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含有している単位投与剤形で調製され、包装され得る。単位投与剤形で調製される場合、本発明の医薬組成物は、典型的には、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、例えば、0.25 mg ~ 1 g、または0.5 mg ~ 500 mg、または1 mg ~ 1000 mg 含有し得る。

【0137】

本発明の医薬組成物は、典型的には、1種類の式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬

学的に許容される塩を含有する。

【0138】

本明細書で用いる場合、「薬学的に許容される賦形剤」とは、医薬組成物を形作ることまたは医薬組成物に一貫性を与えることに関与する薬学的に許容される物質、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与した場合に式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の有効性を実質的に低下させる相互作用および薬学的に許容されない医薬組成物を生じる相互作用を回避するように、混合した場合に医薬組成物の残りの成分と適合しなければならない。加えて、各賦形剤は、薬学的に許容されなければならない、例えば、純度が十分に高いものでなければならない。

【0139】

式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤は、典型的には、所望の投与経路によって患者に投与するのに適した投与剤形に製剤化される。例えば、投与剤形としては、(1)経口投与に適したもの、例えば錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェ剤およびカシェ剤；(2)非経口投与に適したもの、例えば、滅菌した液剤、懸濁剤、および再構成用散剤；(3)経皮投与に適したもの、例えば、経皮パッチ剤；(4)直腸投与に適したもの、例えば、坐剤；(5)吸入に適したもの、例えば、エアゾール剤、液剤および乾燥散剤；ならびに(6)局所投与に適したもの、例えば、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、ペースト剤、スプレー剤、フォーム剤およびゲル剤が挙げられる。

【0140】

適切な薬学的に許容される賦形剤は、選択される特定の剤形に依存して変わる。加えて、適切な薬学的に許容される賦形剤は、組成物中で果たすことができる特定の機能で選ばれ得る。例えば、ある種の薬学的に許容される賦形剤は、均一な投与剤形の製造を容易にすることができるその能力で選ばれ得る。ある種の薬学的に許容される賦形剤は、安定な投与剤形の製造を容易にすることができるその能力で選ばれ得る。ある種の薬学的に許容される賦形剤は、患者に投与するとすぐに1つの臓器またはその本体の一部から別の臓器またはその本体の一部への式(I)で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の担持または輸送を容易にすることができるその能力で選ばれ得る。ある種の薬学的に許容される賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めることができるその能力で選ばれ得る。

【0141】

適切な薬学的に許容される賦形剤としては、以下の種類の賦形剤が挙げられる：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、香味マスキング剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート化剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、保存剤、安定化剤、界面活性剤および緩衝剤。当業者であれば、ある種の薬学的に許容される賦形剤が2種類以上の機能を果たすことができ、製剤中に該賦形剤がどのくらいの量存在するのか、また製剤中に他にどのような賦形剤が存在するのかに依存して、代替機能を果たすことができることが認識される。

【0142】

当業者は、本発明に用いるための適切な量の適切な薬学的に許容される賦形剤を選択することができる知識および熟練技術を有する。加えて、薬学的に許容される賦形剤を記載しており、適切な薬学的に許容される賦形剤の選択に有用であり得る当業者に入手可能なリソースが数多くある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press) が挙げられる。

【0143】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて製造される。当該技術

10

20

30

40

50

分野で一般的に用いられる方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company) に記載されている。

【0144】

したがって、別の態様において、本発明は、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、および1種類以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の調製方法であって、該成分を混合することを含む方法を対象とする。式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、例えば周囲温度および大気圧での混合によって調製され得る。

【0145】

一の実施態様において、式(I)で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、経口投与用に製剤化される。別の実施態様において、式(I)で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、吸入投与用に製剤化される。さらなる実施態様において、式(I)で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、鼻腔内投与用に製剤化される。

【0146】

一の態様において、本発明は、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の安全で有効な量および希釈剤または増量剤を含む錠剤またはカプセル剤のような固体経口投与剤形を対象とする。適切な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、シュクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン(例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン)、セルロースおよびその誘導体(例えば、微結晶セルロース)、硫酸カルシウムおよびリン酸水素カルシウムが挙げられる。該経口固体投与剤形は、さらに、結合剤を含むことができる。適切な結合剤としては、デンプン(例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン)、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカント、グアーガム、ポビドン、ならびにセルロースおよびその誘導体(例えば、微結晶セルロース)が挙げられる。該経口固体投与剤形は、さらに、崩壊剤を含むことができる。適切な崩壊剤としては、クロスポビドン、デンプングリーコール酸ナトリウム、クロスカルメロース、アルギン酸およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。該経口固体投与剤形は、さらに、滑沢剤を含むことができる。適切な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルクが挙げられる。

【0147】

必要に応じて、経口投与用投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。該組成物は、また、例えば、ポリマー、ワックスまたは同類のもので特定の物質をコーティングするかまたは埋め込むことによって、放出を長引かせるかまたは持続させるように調製することもできる。

【0148】

式(I)で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、また、目標設定可能な(targetable)薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせることもできる。このようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、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タミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを挙げることができる。さらにまた、式(I)で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、薬物制御放出の達成に有用な一群の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、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、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと結合させることができる。

【0149】

別の態様において、本発明は、液体経口投与剤形を対象とする。液剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口液剤は、所与の量が所定量の式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含有するように単位投与剤形で調製され得る。シロップ剤は

、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を適切に香味付けた水溶液に溶解することによって調製することができ、一方、エリキシル剤は、無毒性アルコールビヒクルの使用によって調製することができる。懸濁剤は、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を無毒性ビヒクルに分散させることによって製剤化することができる。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油のような香味用添加剤、または天然甘味料もしくはサッカリンまたは他の人工甘味料、ならびに同類のものを添加することもできる。

【 0 1 5 0 】

別の態様において、本発明は、例えば乾燥粉末、エアゾール、懸濁液または溶液の組成物としての、吸入による患者への投与に適した投与剤形を対象とする。

10

【 0 1 5 1 】

吸入による肺への送達のための乾燥粉末組成物は、典型的には、微粉末としての式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を微粉末としての１種類以上の薬学的に許容される賦形剤と一緒に含む。乾燥残材としての使用に特に適している薬学的に許容される賦形剤は、当業者に公知であり、ラクトース、デンプン、マンニトール、ならびに単糖、二糖および多糖を包含する。微粉末は、例えば、微粉化および微粉碎によって調製され得る。一般に、サイズを下げた（size-reduced）（例えば、微粉化した）化合物は、約１～約１０ミクロンの D_{50} 値（例えば、レーザー回折を使用して測定した）によって規定することができる。

20

【 0 1 5 2 】

乾燥散剤は、複数回投与用（非定量）医薬を乾燥粉末形態で貯蔵するのに適切なリザーバーを有するリザーバー型乾燥散剤吸入器（R D P I）を介して患者に投与することができる。R D P Iは、典型的には、リザーバーから送出し位置までの各医薬用量を計量する手段を含む。例えば、計量手段は、計量カップを含むことができ、この計量カップは、該カップにリザーバーからの医薬を充填することができる第１の位置から、計量された医薬用量を患者が吸入のために利用できる第２の位置に移動できる。

【 0 1 5 3 】

別法として、乾燥散剤は、カプセル（例えば、ゼラチンまたはプラスチック）、カートリッジ、または複数回投与用乾燥散剤吸入器（M D P I）に用いるためのプリスターパックで提供され得る。M D P Iは、複数回の規定用量（またはその一部）の医薬を含有する（さもなければ担持する）複数回投与用パック内に医薬が含まれている吸入器である。乾燥散剤がプリスターパックとして提供される場合、それは、乾燥粉末形態の医薬を封じ込めるための複数のプリスターを含む。プリスターは、典型的には、それらから医薬を放出させ易いように規則正しく配置される。例えば、プリスターは、ディスク形のプリスターパック上に概して円形に配置することができるか、または、プリスターは、例えば細片またはテープを含む形態に引き伸ばすことができる。各カプセル、カートリッジまたはプリスターは、例えば、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を $200\mu\text{g} \sim 10\text{mg}$ 含有することができる。

30

【 0 1 5 4 】

エアゾール剤は、式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を液化噴射剤に懸濁または溶解することによって形成することができる。適切な噴射剤としては、ハロカーボン、炭化水素および他の液化ガスが挙げられる。代表的な噴射剤としては、トリクロロフルオロメタン（噴射剤１１）、ジクロロフルオロメタン（噴射剤１２）、ジクロロテトラフルオロエタン（噴射剤１１４）、テトラフルオロエタン（H F A - １３４a）、１，１ - ジフルオロエタン（H F A - １５２a）、ジフルオロメタン（H F A - ３２）、ペンタフルオロエタン（H F A - １２）、ヘプタフルオロプロパン（H F A - ２２７a）、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン、ペルフルオロペンタン、ブタン、イソブタンおよびペンタンが挙げられる。式（Ⅰ）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含むエアゾール剤は、典型的には、定量型吸入器（M D I）にを介して患者に

40

50

投与される。このような装置は当業者に公知である。

【0155】

エアゾール剤は、製剤の物理的安定性の改善、バルブ性能の改善、溶解性の改善または味の改善のために、MDIと一緒に典型的に用いられる、界面活性剤、滑沢剤、共溶媒および他の賦形剤のようなさらなる薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。

【0156】

したがって、本発明のさらなる態様として、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、および噴射剤としてのフルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボンを、場合によっては界面活性剤および/または共溶媒と組み合わせて、含む医薬用エアゾール製剤が提供される。

10

【0157】

本発明の別の態様にしたがって、噴射剤が1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンおよびその混合物から選択される、医薬用エアゾール製剤が提供される。

【0158】

本発明の製剤は、適切な緩衝剤の添加によって緩衝化され得る。

【0159】

式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、およびラクトースまたはデンプンのような適切な粉末塩基の吸入用粉末ミックスを含有する、吸入器またはインサフレーターで使用するための、例えばゼラチンの、カプセル剤またはカートリッジ剤を製剤化することができる。各カプセルまたはカートリッジは、一般に、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を200 μ g~10mg含有することができる。別法として、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ラクトースのような賦形剤を用いずに提供され得る。

20

【0160】

本発明の局所組成物中の式(I)で示される活性化合物またはその薬学的に許容される塩の割合は、調製される製剤の正確なタイプに依存するが、一般に、0.01~10重量%の範囲内である。一般に、ほとんどのタイプの製剤について、用いられる該割合は、0.05~1%、例えば、0.1~0.5%の範囲内である。

【0161】

エアゾール製剤は、好ましくは、エアゾールの各定用量または「一吹き量(puff)」が式(I)で示される化合物を20 μ g~10mg、好ましくは20 μ g~5mg、より好ましくは約20 μ g~0.5mg含有するようにアレンジされる。投与は毎日1回または毎日数回、例えば2、3、4もしくは8回であり得、例えば毎回1、2または3用量を投与することができる。エアゾール剤についての全体の日用量は、100 μ g~10mg、例えば200 μ g~5mgの範囲内である。吸入器またはインサフレーターにおいてカプセルおよびカートリッジにより送達される全体の日用量および定用量は、一般にエアゾール製剤によって送達されるものの2倍である。

30

【0162】

懸濁エアゾール製剤の場合、微粒子状(例えば微粒化)薬物の粒度は、エアゾール製剤の投与時に実質的に全ての薬物を肺に吸入させるようなものであるべきであり、したがって、100ミクロン未満、望ましくは20ミクロン未満、特に1~10ミクロン、例えば1~5ミクロン、より好ましくは2~3ミクロンの範囲である。

40

【0163】

本発明の製剤は、例えば超音波処理または高せん断ミキサーの助けによる、適切な容器内における選択された噴射剤中の医薬および式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の分散または溶解によって調製することができる。この方法は、望ましくは、制御された湿度条件下で実施される。

【0164】

本発明によるエアゾール製剤の化学的および物理的安定性ならびに薬学的許容性は、当

50

業者に周知の技術によって測定できる。したがって、例えば、成分の化学的安定性は、例えば製品の長期貯蔵後に、HPLC試験によって測定できる。物理的安定性データは、他の慣用の解析技術から、例えば、リーク試験、バルブ送出アッセイ（作動当たり平均射出重量）、用量再現性アッセイ（作動当たり活性成分）およびスプレー分布解析などによって、得ることができる。

【0165】

本発明による懸濁エアゾール製剤の安定性は、慣用技術、例えば、後方光散乱装置を使用した凝塊径分布の測定、またはカスケードインパクションによる粒度分布の測定、または「ツインインピンジャー（twin impinger）」解析法によって測定できる。本明細書において用いる場合、「ツインインピンジャー」アッセイの言及は、British Pharmacopoeia 1988, pages A204-207, Appendix XVII Cにおいて規定される「装置Aを使用した、加圧吸入における放出された投与量の堆積（deposition）の測定」を意味する。このような技術により、エアゾール製剤の「吸入性画分（respirable fraction）」の計算が可能になる。「吸入性画分」を計算するのに使用される一方法は、上記のツインインピンジャー法を使用して1作動当たり送り出される全活性成分量のパーセンテージとして表される、1作動当たりの下部インピンジメントチャンバーに集められた活性成分の量である「微粒子画分」を参照することによる。

【0166】

用語「定量型吸入器」またはMDIとは、缶、該缶を覆う保護蓋、および該蓋内に配置された製剤計量バルブを含むユニットを意味する。MDIシステムには、適切なチャネリング装置が含まれる。適切なチャネリング装置は、例えば、バルブアクチュエーター、およびマウスピースアクチュエーターのような円筒形またはコーン状通路を含み、該通路を通して、薬物を、充填されたキャニスターから計量バルブを経て患者の鼻または口へ送達することができる。

【0167】

MDIキャニスターは、一般に、プラスチックもしくはプラスチック被覆ガラスビンまたは好ましくは金属缶（例えば、アルミニウムもしくはその合金）などの用いられる噴射剤の蒸気圧に耐えることが可能な容器を含んでおり、この金属缶は、陽極酸化処理、ラッカー被覆および/またはプラスチック被覆されていてもよく（例えば、参照により本明細書に組み込まれているWO 96 / 32099では、内部表面の一部もしくは全てが、1種類以上の非フルオロカーボンポリマーと組み合わせてもよい1種類以上のフルオロカーボンポリマーで被覆されている）、この容器は、計量バルブにより閉じられる。蓋は、超音波溶接、ねじ込み継ぎ手または圧着により缶上に固定できる。本明細書において教示されるMDIは、当技術分野の方法により製造できる（例えば、Byron、上記およびWO 96 / 32099を参照）。好ましくは、キャニスターに蓋アセンブリがねじ込まれており、その際、薬物計量バルブは該蓋内の配置されており、該蓋が適切に圧着される。

【0168】

本発明の一の実施態様において、缶の金属製内部表面は、より好ましくは非フルオロポリマーとブレンドした、フルオロポリマーで被覆される。本発明の別の実施態様において、缶の金属製内部表面は、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）及びポリエーテルスルホン（PES）のポリマーブレンドで被覆される。本発明のさらなる実施態様において、缶の金属製内部表面の全体が、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）およびポリエーテルスルホン（PES）のポリマーブレンドで被覆される。

【0169】

計量バルブは、1作動当たり定量の製剤を送出するように設計され、また、ガスケット（パッキン）を組み込んで、該バルブを介する噴射剤の漏れを防止している。ガスケットは、例えば低密度ポリエチレン、クロロブチル、プロモブチル、EPDM、黒色および白色ブタジエン-アクリロニトリルゴム、ブチルゴムおよびネオプレンなどの適切なエラストマー材料を含むことができる。適切なバルブは、エアゾール剤業界で周知の製造業者から、例えば、Valois, France（例えばDF10、DF30、DF60）、Bespak plc, UK（

10

20

30

40

50

例えば B K 3 0 0、B K 3 5 7) および 3M-Neotechnic Ltd, UK (例えば S p r a y m i s e R t^M) から市販されている。

【 0 1 7 0 】

種々の実施態様において、M D I は、限定されないが、M D I を貯蔵および収容するためのオーバーラップパッケージ (米国特許第 6, 1 1 9, 8 5 3 号; 第 6, 1 7 9, 1 1 8 号; 第 6, 3 1 5, 1 1 2 号; 第 6, 3 5 2, 1 5 2 号; 第 6, 3 9 0, 2 9 1 号; および第 6, 6 7 9, 3 7 4 号に記載されているものを含む)、ならびに用量計数ユニット (例えば、限定されないが、米国特許第 6, 3 6 0, 7 3 9 号および第 6, 4 3 1, 1 6 8 号に記載されているもの) などの他の構造に関連して使用することもできる。

【 0 1 7 1 】

医薬用エアゾール剤製造分野の当業者に周知の慣用のバルク製造方法および装置は、充填したキャニスターの商業生産のための大規模バッチを調製するために用いることができる。したがって、例えば、懸濁エアゾール製剤を調製する 1 つのバルク製造方法において、計量バルブがアルミニウム缶上に圧着されて、空のキャニスターが形成される。装填容器 (charge vessel) に微粒子医薬が添加され、任意の賦形剤と一緒に液化噴射剤が、装填容器を通して製造容器に加圧充填される。薬物懸濁液が混合された後、充填装置に再循環され、次いで、薬物懸濁液のアリコートが、計量バルブを通してキャニスターに充填される。溶液エアゾール製剤を調製するバルク製造方法の一例では、計量バルブがアルミニウム缶上に圧着されて、空のキャニスターが形成される。任意の賦形剤と一緒にの液化噴射剤、および溶解した医薬が、装填容器を通して製造容器に加圧充填される。

【 0 1 7 2 】

代替製造法において、液化製剤のアリコートが、確実に製剤を蒸発させないために十分に冷たい条件下で、開放キャニスターに添加され、次いで計量バルブがキャニスターに圧着される。

【 0 1 7 3 】

典型的には、医薬用として調製されたバッチにおいて、各充填キャニスターは、重量チェックが行われ、バッチ番号でコード化され、放出試験の前に貯蔵用トレイ内に包装される。

【 0 1 7 4 】

式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む懸濁剤および液剤は、ネブライザーを介して患者に投与することもできる。ネブライゼーションに利用される溶媒または懸濁剤は、薬学的に許容される液体、例えば水、水性食塩水、アルコールまたはグリコール、例えばエタノール、イソプロピルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど、またはそれらの混合物であり得る。生理食塩水は、投与後に薬理学的活性をほとんどまたは全く示さない塩を利用する。この目的のため、有機塩、例えばアルカリ金属またはアンモニウムハロゲン塩、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、または有機塩、例えばカリウム、ナトリウムおよびアンモニウム塩、または有機酸、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酢酸、酒石酸などの両方が使用できる。

【 0 1 7 5 】

他の薬学的に許容される賦形剤を該懸濁液または溶液に添加することができる。式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、無機酸、例えば塩酸、硝酸、硫酸および / またはリン酸; 有機酸、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酢酸および酒石酸など、錯化剤、例えば E D T A またはクエン酸およびそれらの塩; または酸化防止剤、例えばビタミン E またはアスコルビン酸の添加によって安定化できる。これらは、単独でまたは一緒に式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を安定化するために使用できる。塩化ベンザルコニウムまたは安息香酸およびそれらの塩などの保存剤を添加することができる。界面活性剤を、特に懸濁液の物理的安定性を向上させるために添加できる。これらには、レシチン、ジオクチルスルホコハク酸二ナトリウム、オレイン酸およびソルピタンエステルが含まれる。

【 0 1 7 6 】

さらなる態様において、本発明は、鼻腔内投与に適した投与剤形を対象とする。

【0177】

鼻への投与のための製剤としては、加圧式エアゾール製剤、および加圧ポンプによって鼻に投与される水性製剤が挙げられる。非加圧であり、鼻腔に局所的に投与するのに適した製剤が特に興味深い。この目的に適した製剤は、希釈剤または担体として水を含有する。肺または鼻に投与するための水性製剤には、慣用の賦形剤、例えば緩衝剤、等張化剤などが添加され得る。水性製剤は、ネブライゼーションによって鼻に投与することもできる。

【0178】

式(I)で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、流体ディスペンサー、例えば、ディスペンスノズルまたはディスペンスオリフィスを有する流体ディスペンサーであって、該流体ディスペンサーのポンプ機構に使用者が力を加えると該ノズルまたはオリフィスを介して定用量の流体製剤がディスペンスされる流体ディスペンサーから送達する流体製剤として製剤できる。このような流体ディスペンサーは一般に、複数の定用量の流体製剤の容器を備え、連続的にポンプ作動により用量をディスペンスできる。ディスペンスノズルまたはオリフィスは、鼻腔中に流体製剤をスプレーによりディスペンスするために使用者の鼻孔に挿入するように構成できる。上記のタイプの流体ディスペンサーは、国際公開第05/044354号に記載および例示されている(その全記載内容は出典明示により本明細書の一部を構成する)。このディスペンサーは、流体製剤を入れた容器上に圧縮ポンプを取付けた流体排出装置を覆うハウジングを有する。このハウジングは、指で操作できる少なくとも1つのサイドレバーを有し、このレバーがハウジングに対して内側方向に動くことができ、ハウジング内で容器を上方にカム作動させて、ポンプを圧縮し、定用量の製剤をポンプ軸からハウジングの鼻ノズルを通してポンプ送りする。一実施態様において、流体ディスペンサーは、国際公開第05/044354号の図30~40中に例示される一般型のものである。

【0179】

担体が固体である鼻腔内投与に適した医薬組成物は、例えば20~500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末を含み、この粉末が、鼻に密着させた粉末容器から鼻道を通して急速吸引によって投与される。担体が液体である、鼻スプレー剤または点鼻剤としての投与に適した組成物は、式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩の水性または油性溶液を含む。

【0180】

経皮投与に適した医薬組成物は、長時間患者の表皮に密着したまま残ることを意図した個別パッチ剤として提供することができる。例えば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)において一般的に記載されているように、イオントフォレーシスによって活性成分をパッチ剤から送達できる。

【0181】

局所投与に適した医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤または油剤として製剤できる。

【0182】

軟膏剤、クリーム剤およびゲル剤は、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤および/または溶媒の添加により、水性または油性基剤で製剤化できる。したがって、このような基剤としては、例えば、水および/または油、例えば液体パラフィン、または植物油、例えばラッカセイ油またはヒマシ油、または溶媒、例えばポリエチレングリコールが挙げられる。基剤の性質により使用できる増粘剤およびゲル化剤としては、軟質パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、ミツロウ、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体、および/またはモノステアリン酸グリセリンおよび/または非イオン性乳化剤が挙げられる。

【0183】

ローション剤は、水性または油性基剤を用いて製剤化でき、一般に、1種類以上の乳化

10

20

30

40

50

剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤または増粘剤も含有する。

【0184】

外用散剤は、適切な粉末基剤（例えば、タルク、ラクトースまたはデンプン）の助けにより形成できる。滴剤は、水性または非水性基剤を用いて製剤でき、1種類以上の分散剤、可溶化剤、懸濁化剤または保存剤も含む。

【0185】

局所製剤は、患部への1日1回以上の塗布によって投与できる。皮膚領域を覆って、密封包帯を有利に使用することができる。接着性リザーバーシステム（adhesive reservoir system）によって連続または長期的送達を達成することができる。

【0186】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚を治療するために、本組成物は、局所軟膏剤またはクリーム剤として塗布できる。軟膏剤として製剤化される場合、式（I）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、パラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかと一緒に用いることができる。別法として、式（I）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、水中油型クリーム基剤又は油中水型基剤と一緒にクリーム剤として製剤できる。

【0187】

非経口投与に適応させた医薬組成物としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤（bacteriostats）および意図される受容者の血液と製剤とを等張性とする溶質を含有することができる水性および非水性滅菌注射液剤、および懸濁化剤及び増粘剤を含むことができる水性および非水性無菌懸濁液が挙げられる。これらの組成物は、単位用量または多投与容器、例えば密封アンプル剤およびバイアル剤として提供でき、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用の水の添加だけを要するフリーズドライ（凍結乾燥）条件下で貯蔵できる。滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から即時調合注射液剤および懸濁液剤を調製することができる。

【0188】

ここで、以下の非限定的な例によって本発明を例示する。

【0189】

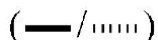
一般的な方法

特記しない限り、出発物質は市販のものであった。全ての溶媒および市販試薬は、実験用グレード（laboratory grade）のものであり、受け取ったまま使用した。

【0190】

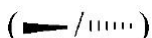
ジアステレオ異性体が表され、相対立体化学だけが言及されている場合、肉太の中実結合記号または細切れの中実結合記号

【化18】

()

が使用される。絶対立体化学が知られており、該化合物が単一のエナンチオマーである場合、必要に応じて、肉太の楔形記号または細切れの楔形記号

【化19】

()

が使用される。

【0191】

分析方法

方法A

LCMSは、Acquity UPLC BEH C₁₈カラム（50mm×2.1mm 内径1.7μmパッキング径）にて摂氏40度で行い、アンモニア溶液によりpH10に調節した水中10mM重炭酸アンモニウム（溶媒A）およびアセトニトリル（溶媒B）により、以下の溶離勾配：0 - 1.5分：B 1~97%、1.5 - 1.9分：B 97%、1.9 - 2.0分：B 100%を用いて流速1mL/分で溶離した。UV検出は、波長2

10

20

30

40

50

10 nm ~ 350 nmの合計シグナルであった。質量スペクトルは、Alternate - scan Positive and Negative Electrosprayを使用し、Waters ZQ Mass Spectrometerにて記録した。イオン化データは、直近の整数に丸めた。

【0192】

方法B

LCMSは、Acquity UPLC BEH C₁₈カラム(50 mm × 2.1 mm 内径1.7 μmパッキング径)にて摂氏40度で行い、ギ酸の水中0.1% v/v溶液(溶媒A)およびギ酸のアセトニトリル中0.1% v/v溶液(溶媒B)により、以下の溶離勾配: 0 - 1.5分: B 3 ~ 100%、1.5 - 1.9分: B 100%、1.9 - 2.0分: B 3%を用いて流速1 mL/分で溶離した。UV検出は、波長210 nm ~ 350 nmの合計シグナルであった。質量スペクトルは、Alternate - scan Positive and Negative Electrosprayを使用し、Waters ZQ Mass Spectrometerにて記録した。イオン化データは、直近の整数に丸めた。

10

【0193】

方法C

LCMSは、Acquity UPLC BEH C₁₈カラム(50 mm × 2.1 mm 内径1.7 μmパッキング径)にて摂氏40度で行い、トリフルオロ酢酸の水中0.1% v/v溶液(溶媒A)およびトリフルオロ酢酸のアセトニトリル中0.1% v/v溶液(溶媒B)により、以下の溶離勾配: 0 - 1.5分: B 3 ~ 100%、1.5 - 1.9分: B 100%、1.9 - 2.0分: B 3%を用いて流速1 mL/分で溶離した。UV検出は、波長210 nm ~ 350 nmの合計シグナルであった。質量スペクトルは、Alternate - scan Positive and Negative Electrosprayを使用し、Waters ZQ Mass Spectrometerにて記録した。イオン化データは、直近の整数に丸めた。

20

【0194】

方法D

LCMSは、HALO C₁₈カラム(50 mm × 4.6 mm 内径2.7 μmパッキング径)にて摂氏40度で行い、ギ酸の水中0.1% v/v溶液(溶媒A)およびギ酸のアセトニトリル中0.1% v/v溶液(溶媒B)により、以下の溶離勾配: 0 - 1分: B 5%、1 - 2.01分: B 95%、2.01 - 2.5分: B 5%を用いて流速1.8 mL/分で溶離した。UV検出は、波長214 nmおよび254 nmの合計シグナルであった。MS: イオン源: ESI; 乾燥ガス流: 10 L/分; ネブライザー圧: 45 psi; 乾燥ガス温度: 330; キャピラリー電圧: 4000 V。

30

【0195】

方法E

LCMSは、HALO C₁₈カラム(50 mm × 4.6 mm 内径2.7 μmパッキング径)にて摂氏40度で行い、ギ酸の水中0.1% v/v溶液(溶媒A)およびギ酸のアセトニトリル中0.1% v/v溶液(溶媒B)により、以下の溶離勾配: 0 - 1.8分: B 5%、1.8 - 2.01分: B 100%、2.01 - 2.8分: B 5%を用いて流速1.5 mL/分で溶離した。UV検出は、波長214 nmおよび254 nmの合計シグナルであった。MS: イオン源: ESI; 検出器電圧: 1.4 KV; ヒートブロック温度: 250; CDL温度: 250; ネブライザーガス流: 1.5 mL/分。

40

【0196】

一般的GCMS法

GCMSは、AgilentキャピラリーカラムHP-5(0.25 μm × 30 m、内径0.25 mm)を有するAgilent 6890/5973 GCMS装置にて行った。初期温度は50であった。平衡時間は0.50分であった。初期時間は1.00分であった。次いで、温度を速度10 °/分で180まで上昇させ、次いで、速度20 /

50

分で240 まで上昇させ、次いで、240 で5.00分間保持した。注入モードは切れ目なしであった。ガス流は1.00 mL / 分であり、全体流は23.2 mL / 分であった。平均測定は、36 cm / 秒であった。収集モードはスキャンであった。イオン化法は70 eV EI (電子イオン化) であった。

【0197】

¹H NMRスペクトルは、Bruker DPX 400 MHzを用いて記録し、テトラメチルシランを基準とした。

【0198】

シリカクロマトグラフィー技術は、自動(Flashmaster、Biotage SP4)技術、または充填済カートリッジ(SPE)もしくは手動充填式フラッシュカラムによる手動クロマトグラフィーのいずれかを含む。

10

【0199】

市販供給業者の名称が化合物または試薬の名称の後に示される、例えば、「化合物X (Aldrich)」または「化合物X / Aldrich」の場合、このことは、化合物Xを、名称を挙げた市販供給業者のような市販供給業者から得ることができることを意味する。

【0200】

同様に、化合物の名称の後に参考文献または特許文献が示される、例えば「化合物Y (EP 0123 456)」の場合、このことは、化合物の製造が、名前を挙げた文献に記載されていることを意味する。

【0201】

20

中間体及び実施例についての名称は、ChemBioDraw Ultra v12内の化合物命名プログラムを使用して、または別法として「ACD Name Pro 6.02」を使用して得られている。

【0202】

一般的MDAP精製法

以下に挙げるのは、化合物精製に使用されているかまたは使用され得る質量分析用自動分取クロマトグラフィー(MDAP)法の例である。

【0203】

MDAP(方法A)。HPLC分析は、XBridge C₁₈カラム(100 mm × 30 mm 内径 5 μm パッキング径)にて周囲温度で行い、アンモニア溶液によりpH 10に調整した水中10 mM重炭酸アンモニウム(溶媒A)およびアセトニトリル(溶媒B)により、溶媒B 0 ~ 100 %の溶離勾配を用いて15または25分間にわたって溶離した。

30

【0204】

UV検出は、波長210 nm ~ 350 nmの合計シグナルであった。質量スペクトルは、Alternate-scan Positive and Negative Electrosprayを使用し、Waters ZQ Mass Spectrometerにて記録した。イオン化データは、直近の整数に丸めた。

【0205】

MDAP(方法B)。HPLC分析は、Sunfire C₁₈カラム(150 mm × 30 mm 内径 5 μm パッキング径)にて周囲温度で行い、水中0.1 %ギ酸(溶媒A)およびアセトニトリル中0.1 %ギ酸(溶媒B)により、溶媒B 0 ~ 100 %の溶離勾配を用いて15または25分間にわたって溶離した。

40

【0206】

UV検出は、波長210 nm ~ 350 nmの平均シグナルであった。質量スペクトルは、Alternate-scan Positive and Negative Electrosprayを使用し、Waters ZQ Mass Spectrometerにて記録した。イオン化データは、直近の整数に丸めた。

【0207】

MDAP(方法C)。HPLC分析は、Sunfire C₁₈カラム(150 mm × 3

50

0 mm 内径 5 μ m パッキング径) にて周囲温度で行い、トリフルオロ酢酸の水中 0.1 % v / v 溶液 (溶媒 A) およびトリフルオロ酢酸のアセトニトリル中 0.1 % v / v 溶液 (溶媒 B) により、溶媒 B 0 ~ 100 % の溶離勾配を用いて 15 または 25 分間溶離した。

【0208】

UV 検出は、波長 210 nm ~ 350 nm の平均シグナルであった。質量スペクトルは、Alternate-scan Positive and Negative Electrospray を使用し、Waters ZQ Mass Spectrometer にて記録した。イオン化データは、直近の整数に丸めた。

【0209】

一般的キラル HPLC 法

方法 A : キラル分析クロマトグラフィー

【表 1】

カラム	Chiralpak AD-H、250×4.6mm	
移動相	A: n-ヘキサン	B: エタノール
勾配プロファイル	90:10 移動相 A:B	
流速	1 mL / 分	
カラム温度	20°C	
検出波長	215 nm または UV DAD (300 nm (帯域幅 180 nm、基準 550 nm (帯域幅 100 nm)))	

【0210】

方法 B : キラル分取クロマトグラフィー

【表 2】

カラム	Chiralpak AD-H、250×30mm、5 μ m [ADH10029-01]	
移動相	A: n-ヘキサン	B: エタノール
勾配プロファイル	段階定組成系 (Stepped Isocratic system) - 90:10 移動相 A:B	
作動時間	20 分	
流速	45 mL / 分	
カラム温度	20°C	
検出	UV DAD (300 nm (帯域幅 180 nm、基準 550 nm (帯域幅 100 nm)))	

【0211】

方法 C : キラル分取クロマトグラフィー

初期条件 :

【表 3】

カラム	Chiralpak AD、250×20mm、20 μ m[自己充填]	
移動相	A: n-ヘキサン	B: エタノール
勾配プロファイル	90:10 移動相 A:B	
流速	75mL/分	
カラム温度	20℃	
検出波長	215nm	

10

【0212】

初期条件を使用して、ピークのリーディングエッジの初期カットを行った。これにより所望の最初に溶出する異性体の豊富なカットを得、次いで、第2の条件を使用してさらに精製した。

第2の条件：

【表 4】

20

カラム	Chiralpak AD-H、250×30mm、5 μ m[ADH10029-01]	
移動相	A: n-ヘキサン	B: エタノール
勾配プロファイル	90:10 移動相 A:B	
流速	40mL/分	
カラム温度	20℃	
検出波長	215nm	

30

【0213】

キラル（分析）HPLC方法D：

分析キラルHPLCスペクトルは、25cm×0.46cm Chiralpak ICカラム[IC00CE-OG022]を装着したDAD UV検出器を用い、室温で速度1mL/分で60%イソプロパノール/ヘプタンで溶離し、波長215nmで分析して、標準Agilent 1100シリーズHPLCシステムにて記録した。

【0214】

キラル（分取）HPLC方法E：

40

IPA（2mL）およびヘプタン（1mL）に溶解した約110mgのラセミ化合物。注入；上記試料溶液1.5mLをカラム（2cm×25cm Chiralpak IC Lot No. IC00CJ-LG008）に注入し、50%IPA/ヘプタンにより速度20mL/分で溶離し、波長215nmで分析した。

【0215】

キラル（分取）HPLC方法F：

EtOH（3mL）およびヘプタン（2mL）に溶解した約95mgのラセミ化合物。注入；上記試料溶液1mLをカラム（2cm×25cm Chiralpak IC Lot No. IC00CJ-LG008）に注入し、30%EtOH/ヘプタンにより速度20mL/分で溶離し、波長215nmで分析した。

50

【0216】

キラル（分取）HPLC方法G：

EtOH（1mL）およびヘプタン（1mL）に溶解した約100mgのラセミ化合物。注入；上記試料溶液2mLをカラム（30mm×25cm Chiralpak IC Lot No. IC10028-01）に注入し、20% EtOH / ヘプタンにより速度30mL / 分で溶離し、波長215nmで分析した。

【0217】

キラル（分取）HPLC方法H1：

EtOH（1mL）およびヘプタン（1mL）に溶解した約100mgのラセミ化合物。注入；上記試料溶液2mLをカラム（2cm×25cm Chiralpak IC Lot No. IC00CJ-LG008）に注入し、30% EtOH / ヘプタンにより速度20mL / 分で溶離し、波長215nmで分析した。合計で、8回の注入を行った。画分回収：21.5 - 23分からの画分をバルク処理し、ピーク1と名前を付けた。23.5 - 26.5分からの画分をバルク処理し、ピーク2と名前を付けた。27 - 31分からの画分をバルク処理し、ピーク3と名前を付けた。次いで、バルク処理した画分を、ロータリーエバポレーターを用いて真空濃縮し、以下の分析方法（H1）に記載されるように最終分析のために重量測定済フラスコに移した。

ピーク1（36mg）

ピーク2（272mg）

ピーク3（209mg）

【0218】

分析HPLC方法H1：

50% EtOH / ヘプタン（1mL）に溶解した約0.5mgの試料。注入；上記試料溶液20μLをカラム（4.6mm×25cm Chiralpak IC Lot No. IC00CE-LI045）に注入し、50% EtOH / ヘプタンにより速度1mL / 分で溶離し、波長215nmで分析した。

【0219】

ピーク2（272mg）は、おそらく、2種類の化合物を含んでいることが分かった。第2の分析方法および分取方法を行って、この2種類の化合物を単離した（以下を参照）。

【0220】

分析HPLC方法H2：

50% IPA / ヘプタン（1mL）に溶解した約0.5mgの試料。注入；上記試料溶液20μLをカラム（4.6mm×25cm Chiralpak AD Lot No. AD00CE-KF099）に注入し、25% IPA / ヘプタンにより速度1mL / 分で溶離し、波長215nmで分析した。

【0221】

分取HPLC方法H2：

IPA（1mL）およびヘプタン（1mL）に溶解した約100mgのラセミ化合物。注入；上記試料溶液2mLをカラム（2cm×25cm Chiralpak AD Lot No. AD00CJ-JA001）に注入し、20% IPA / ヘプタンにより速度20mL / 分で溶離し、波長215nmで分析した。合計で、3回の注入を行った。画分回収：12 - 16分からの画分をバルク処理し、ピーク1と名前を付けた。18 - 30分からの画分をバルク処理し、ピーク2と名前を付けた。次いで、バルク処理した画分を、ロータリーエバポレーターを用いて真空濃縮し、上記の分析HPLC方法（H2）に記載されるように最終分析のために重量測定済フラスコに移した。

ピーク1（28mg）

ピーク2（239mg） - ピーク2は所望のエナンチオマーであり、進めた。

【0222】

キラル（分取）HPLC方法I：

E t O H (2 m L) およびヘプタン (2 m L) に溶解した約 2 4 m g のラセミ化合物。注入；上記試料溶液 4 m L をカラム (3 0 m m × 2 5 c m C h i r a l p a k A D H (5 μ m) L o t N o . A D H 1 0 0 2 9 - 0 1) に注入し、8 0 % E t O H / ヘプタンにより速度 3 0 m L / 分で溶離し、波長 2 1 5 n m で分析した。

【 0 2 2 3 】

キラル (分取) H P L C 方法 J :

E t O H (4 m L) + イソプロピルアミン (1 m L) およびヘプタン (3 m L) に溶解した約 8 0 m g のラセミ化合物。注入；上記試料溶液 0 . 2 5 m L をカラム (2 c m × 2 5 c m C h i r a l p a k I B L o t N o . I B 0 0 C J - K D 0 0 2) に注入し、1 0 % E t O H (+ 0 . 2 % イソプロピルアミン) / ヘプタンにより速度 2 0 m L / 分で溶離し、波長 2 1 5 n m で分析した。注入総数 = 2 5。

10

【 0 2 2 4 】

キラル (分取) H P L C 方法 K :

試料 (2 7 5 m g) を I P A に溶解した。次いで、1 m L プラスチックシリンジを用いて、カラム (2 c m × 2 5 c m C h i r a l p a k I A (5 μ m)) への 0 . 4 ~ 0 . 5 m L の反復注入を手動で行い、2 5 % I P A (+ 0 . 2 % イソプロピルアミン) / ヘキサンにより速度 2 0 m L / 分で溶離し、波長 3 0 0 n m で U V D A D にて分析した (帯域幅 1 8 0 n m 、基準 5 5 0 n m (帯域幅 1 0 0 n m)) 。

【 0 2 2 5 】

キラル (分取) H P L C 方法 L :

試料 (1 8 3 m g) を E t O H に溶解した。次いで、1 m L プラスチックシリンジを用いて、カラム (2 c m × 2 5 c m C h i r a l p a k I C (5 μ m)) への 0 . 7 5 m L の反復注入を手動で行い、1 0 0 % E t O H (+ 0 . 2 % イソプロピルアミン) により速度 1 5 m L / 分で溶離し、波長 3 0 0 n m で U V D A D にて分析した (帯域幅 1 8 0 n m 、基準 5 5 0 n m (帯域幅 1 0 0 n m) 、ならびに 2 1 8 n m および 2 8 0 n m (基準なし)) 。合わせた画分溶液を、ロータリーエバポレーターを用いて蒸発乾固させた。画分 2 のキラル分析は、5 % の異性体 1 の存在を示した。したがって、この試料を同一のシステム (4 m L 中約 4 0 m g 、0 . 5 m L 注入) を用いて再クロマトグラフィー処理し、分析における第 2 の溶出異性体に相当する画分をプールし、上記のように濃縮した。

20

【 0 2 2 6 】

キラル (分取) H P L C 方法 M :

試料 (4 0 m g) を E t O H (約 4 m L) に溶解した。次いで、1 m L プラスチックシリンジを用いて、カラム (2 c m × 2 5 c m C h i r a l p a k I A (5 μ m)) への 0 . 5 m L (+ 0 . 1 m L イソプロピルアミン) の反復注入を手動で行い、3 0 % E t O H (+ 0 . 2 % イソプロピルアミン) / ヘプタンにより速度 4 5 m L / 分で溶離し、波長 3 0 0 n m で U V D A D にて分析した (帯域幅 1 8 0 n m 、基準 5 5 0 n m (帯域幅 1 0 0 n m)) 。合わせた画分溶液を、ロータリーエバポレーターを用いて蒸発乾固させた。画分 2 のキラル分析は、5 % の異性体 1 の存在を示した。したがって、この試料を、以下の条件を用いて再クロマトグラフィー処理した：試料 0 . 4 5 m L をヘキサン 0 . 4 5 m L で希釈し、イソプロピルアミン 1 0 0 μ L を添加した。これを、1 m L ガラスシリンジを用いて、カラム (2 c m × 2 5 c m C h i r a l p a k I A (5 μ m)) に注入し、3 0 % 5 0 % E t O H (+ 0 . 2 % イソプロピルアミン) / ヘプタンにより速度 4 5 m L / 分で溶離し、波長 3 0 0 n m で U V D A D にて分析した (帯域幅 1 8 0 n m 、基準 5 5 0 n m (帯域幅 1 0 0 n m)) 。

30

40

【 0 2 2 7 】

キラル (分取) H P L C 方法 N :

E t O H (1 m L) およびヘプタン (1 m L) に溶解した約 1 1 0 m g のラセミ化合物。注入；上記試料溶液 1 m L をカラム (3 0 m m × 2 5 c m C h i r a l p a k A D H (5 μ m) L o t N o . A D H 1 0 0 2 9 - 0 1) に注入し、2 5 % E t O H / ヘプタンにより速度 4 0 m L / 分で溶離し、波長 2 1 5 n m で分析した。注入総数 = 2

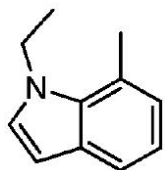
50

。

【 0 2 2 8 】

中間体 1 : 1 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール

【 化 2 0 】



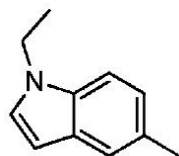
無水 D M F (2 0 m L) 中の 7 - メチルインドール (2 . 0 g 、 1 5 . 2 5 m m o l 、 例え
ば Apollo Scientific から、市販されている) を水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 0 . 6
7 g 、 1 6 . 7 5 m m o l) で処理した。該混合物を窒素下にて周囲温度で約 2 分間攪拌
し、次いで、ヨウ化エチル (1 . 3 4 m L 、 1 6 . 7 5 m m o l) で処理した。該反応を窒
素下にて周囲温度で約 4 . 5 時間攪拌し、水で希釈し、 D C M (× 3) で抽出した。合わ
せた D C M 抽出物を乾燥させ (疎水性フリット) 、真空中にて減量乾固させ、さらに、真
空下にて 5 5 ° で乾燥させて、1 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドールを薄茶色の油
状物として得た (2 . 4 7 g) 。

^1H NMR (400 MHz) : (DMSO- d_6) : H 7.35 (1H, d) , 7.29 (1H, d) , 6.89-6.83 (2H, m) , 6.4
0 (1H, d) , 4.38 (2H, q) , 2.68 (3H, s) , 1.33 (3H, t) 。

【 0 2 2 9 】

中間体 2 : 1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - インドール

【 化 2 1 】



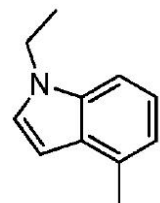
5 - メチルインドール (例え ば Lancaster Synthesis Ltd. から、市販されている) から
、中間体 1 と同様に製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6) : H 7.35-7.30 (3H, m) , 6.95 (1H, d) , 6.31 (1H, d) , 4.16 (2H, q) , 2
.37 (3H, s) , 1.33 (3H, t)

【 0 2 3 0 】

中間体 3 : 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール

【 化 2 2 】



4 - メチルインドール (例え ば Chondtech Inc. から、市販されている) から、中間体 1
と同様に製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6) : H 7.35 (1H, d) , 7.27 (1H, d) , 7.02 (1H, t) , 6.81 (1H, d) , 6.44 (1
H, d) , 4.18 (2H, q) , 2.45 (3H, s) , 1.34 (3H, t) 。

【 0 2 3 1 】

中間体 4 : 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 , 4 - h i] インドール

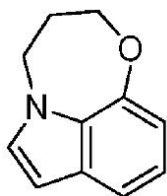
10

20

30

40

【化 2 3】



氷水浴を用いて冷却した 7 - (3 - クロロプロポキシ) - 1 H - インドール (2 . 7 1 g 、 1 2 . 9 m m o l 、この中間体の製造は、特許：米国 1 9 9 8 / 5 7 7 6 9 6 3 A に報告されている) の D M F (2 5 m L) 中溶液に水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散体、 1 . 0 3 g 、 2 5 . 8 m m o l) を 1 0 分間にわたって滴下した。反応混合物を 1 時間にわたって室温に加温し、次いで、氷水浴を用いてもう 1 度冷却した後、攪拌し続けながら H C l (1 N 、 2 5 m L) を 1 0 分間にわたって滴下した。

10

【 0 2 3 2 】

該混合物を、E t O A c (5 0 m L) を用いて分配し、有機層を単離し、次いで、水層を E t O A c (2 × 5 0 m L) で再抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、次いで、減圧濃縮して、薄茶色の液体を得た。該粗物質を、カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサンおよび 0 ~ 2 0 % の E t O A c で溶離) を用いて精製して、化合物 1 . 7 8 g (7 9 %) を白色固体として得た。

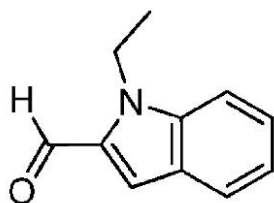
L C M S (方法 A) : R t = 1 . 0 5 分、M H + = 1 7 4 . 0 。

20

【 0 2 3 3 】

中間体 5 : 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 2 4】



窒素下にて水酸化カリウム (2 . 8 4 g 、 5 0 . 6 m m o l) を入れたフラスコにジメチルスルホキシド (D M S O) (9 1 m L) を添加し、反応混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。反応混合物に 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (2 . 0 4 g 、 1 4 . 0 5 m m o l 、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) を添加し、窒素下にて室温で 1 時間攪拌した。臭化エチル (1 . 7 9 5 m L 、 2 3 . 8 9 m m o l) を滴下し、該反応を窒素下にて室温で 1 時間攪拌した。水 (1 0 0 m L) を注意深く添加して該反応をクエンチした。E t ₂ O (1 0 0 m L) を添加し、層を分取した。水層をさらに E t ₂ O (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 × 5 0 m L) で逆抽出した。次いで、該有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空濃縮して、粗生成物を茶色の油状物として得た。該粗生成物を、0 % E t O A c / シクロヘキサン 2 5 % E t O A c / シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ (1 0 0 g) にて精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒドを黄色固体として得た (1 . 4 1 g 、 8 . 1 4 m m o l 、収率 5 7 . 9 %) 。

30

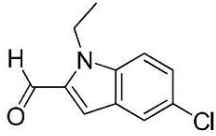
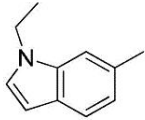
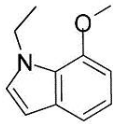
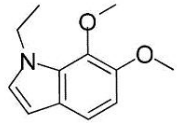
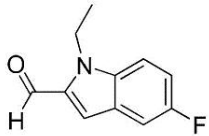
L C M S (方法 B) : R t = 1 . 0 8 分、M H + = 1 7 4 . 0

【 0 2 3 4 】

中間体 5 と同様にして、以下の表に示される他の中間体を製造した：

40

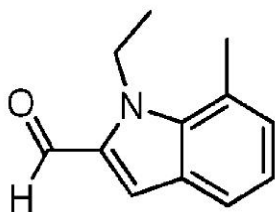
【表 5】

中間体	インドール	収率／％	LCMS
6: 5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (5-クロロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) から製造した)		21	LCMS (方法 B): Rt = 1.19分, MH+ = 207.9
7: 1-エチル-6-メチル-1H-インドール (6-メチル-1H-インドール (例えばApollo Scientificから、市販されている) から製造した)		47	LCMS (方法 B): Rt = 1.21分, MH+ = 160.0
8: 1-エチル-7-(メチルオキシ)-1H-インドール (7-メトキシ-1H-インドール (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) から製造した)		90	LCMS: (方法 B) Rt = 1.19分, MH+ = 176.1
9: 1-エチル-6,7-ジメトキシ-1H-インドール (6,7-ジメトキシ-1H-インドール (例えばJ&W Pharmlabから、市販されている) から製造した)		91	LCMS (方法 B): Rt = 1.13分, MH+ = 206.02
10: 1-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばMatrix Scientificから、入手できる) から製造した)		64	LCMS: (方法 B) Rt = 1.08分, MH+ = 192.1

【 0 2 3 5 】

中間体 11 : 1 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 2 5】



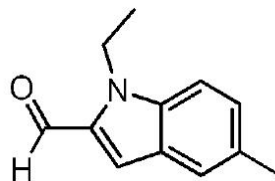
窒素下の 1 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール (1 . 5 g 、 9 . 4 2 m m o l) の無水 T H F (1 5 m L) 中溶液を氷塩浴で冷却した。n - ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中 1 . 6 M 、 7 . 4 m L 、 1 1 . 8 4 m m o l) を約 1 0 分間にわたって滴下した。n - ブチルリチウムの添加後、該反応を約 2 分間攪拌し、次いで、氷塩浴を外し、周囲温度に加温し、窒素下にて周囲温度で 1 . 5 時間攪拌した。該反応を C O ₂ / アセトン浴中で冷却し、該冷溶液に D M F (5 m L) を約 2 分間にわたって添加した。該反応を窒素下にて - 7 8 ° でさらに 2 . 5 時間攪拌した、次いで、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液の添加によってクエンチし、週末にかけて周囲温度に加温した。該反応を水で希釈し、D C M (× 2) で抽出した。合わせた D C M 抽出物を乾燥させ (疎水性フリット) 、真空中にて減量乾固させて、黄色油状物を得た。残留物をシクロヘキサンに溶解し、シリカカートリッジ (1 0 g) に負荷した。該カートリッジを酢酸エチル / シクロヘキサン勾配液 (0 ~ 1 0 %) で溶離した。適切な画分を合わせ、真空中にて減量乾固させて、1 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒドを薄黄色の油状物として得た (0 . 9 7 g) 。

L C M S (方法 B) : R t 1 . 1 5 分、M H + 1 8 8 。

【 0 2 3 6 】

中間体 1 2 : 1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 2 6】



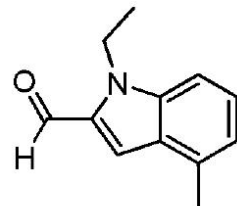
1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - インドールから、中間体 1 1 と同様に製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆) : H 9.88 (1H , s) , 7.55 (2H , m) , 7.38 (1H , s) , 7.27 (1H , dd) , 4.56 (2H , q) , 2.41 (3H , s) , 1.26 (3H , t)

【 0 2 3 7 】

中間体 1 3 : 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 2 7】



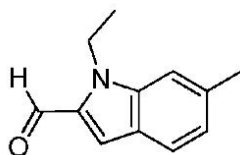
1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドールから、中間体 1 2 と同様に製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆) : H 9.91 (1H , s) , 7.54 (1H , s) , 7.47 (1H , d) , 7.33 (1H , t) , 6.98 (1H , d) , 4.58 (2H , q) , 2.55 (3H , s) , 1.27 (3H , t) 。

【 0 2 3 8 】

中間体 1 4 : 1 - エチル - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 2 8】



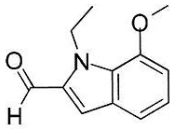
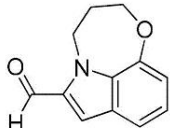
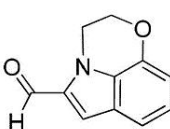
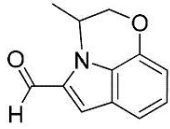
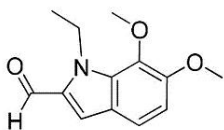
1 - エチル - 6 - メチル - 1 H - インドールから中間体 1 2 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 1 7 分、M H + = 1 8 8 . 0

【 0 2 3 9】

中間体 1 1 と同様にして以下の表における他の中間体を製造した：

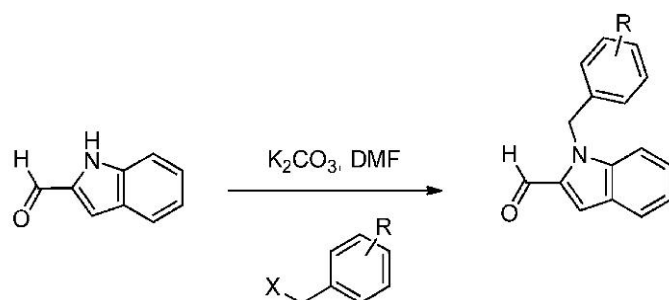
【表 6】

中間体	アルデヒド	LCMS
15: 1-エチル-7-(メチルオキシ)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1-エチル-7-(メチルオキシ)-1H-インドールから製造した)		LCMS (方法 B) Rt = 1.15分, MH+ = 204.0
16: 3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[2,3,4-hi]インドール-6-カルボアルデヒド (3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[2,3,4-hi]インドールから製造した)		LCMS (方法 B): Rt = 1.01分, MH+ = 202.0
17: 2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-カルボアルデヒド (2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール (この中間体の製造は、特許: 国際公開2000006564A1において知られている) から製造した)		LCMS (方法 B): Rt = 0.94分, MH+ = 188.0.
18: 3-メチル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-カルボアルデヒド (3-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール (この中間体の製造はJ. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1987, 9, 2079に報告されている) から製造した)		LCMS (方法 B): Rt = 1.03分, MH+ = 202.0
19: 1-エチル-6,7-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1-エチル-6,7-ジメトキシ-1H-インドールから製造した)		LCMS (方法 B): Rt = 1.08分, MH+ = 234.0

【 0 2 4 0 】

DMF 中にて K_2CO_3 および置換されていてもよい $ArCH_2X$ (ここで、 X はハロ基である) を用いるインドールのアルキル化の一般的な方法:

【化 2 9】



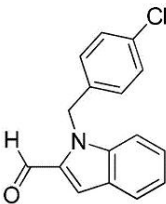
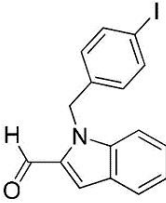
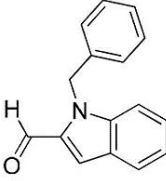
窒素下にて室温で1H-インドール-2-カルボアルデヒド(1当量)および炭酸カリウム(1当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(1.7M)中懸濁液に適切なハロゲン化ベンジル(1当量)を添加した。該反応混合物を100～110に加熱し、2～20時間撹拌した。次いで、該反応を停止させ、水の添加によりクエンチした。有機物をEtOAcまたはEt₂O(3×)に抽出し、合わせた有機物を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物を、適切な比率のEtOAc/シクロヘキサンを用いてシリカで精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、所望の生成物を得た。

10

【0241】

この方法によって以下の化合物を製造した：

【表 7 - 1】

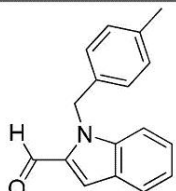
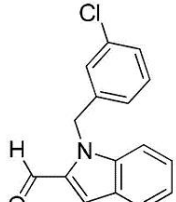
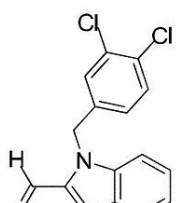
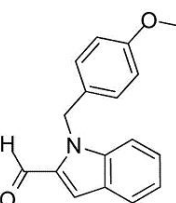
中間体	アルデヒド	収率／％	LCMS
20: 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼンから製造した)		44	LCMS (方法 B): Rt = 1.30分, MH ⁺ = 270.0
21: 1-[(4-ヨードフェニル)メチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および1-(ブロモメチル)-4-ヨードベンゼンから製造した)		59	LCMS (方法 B): Rt = 1.35分, MH ⁺ = 361.9
22: 1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および塩化ベンジルから製造した)		81	LCMS (方法 A): Rt = 1.24分, MH ⁺ = 236.1

10

20

30

【表 7 - 2】

中間体	アルデヒド	収率／％	LCMS
23: 1-[(4-メチルフェニル)メチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼンから製造した)		35	LCMS (方法B): Rt = 1.27分, MH+ = 250.1
24: 1-[(3-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および3-クロロベンジルブロミドから製造した)		78	LCMS (方法B): Rt = 1.29分, MH+ = 270.0
25: 1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および(ブロモメチル)-1,2-ジクロロベンゼンから製造した)		47	LCMS: (方法B): Rt = 1.37分, MH+ = 304.0.
26: 1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼンから製造した)		7	LCMS: (方法B): Rt = 1.20分, MH+ = 266.1.

10

20

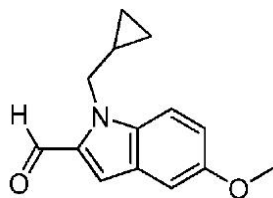
30

40

【 0 2 4 2】

中間体 2 7 : 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 30】



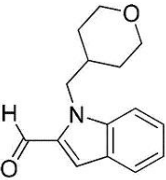
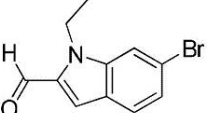
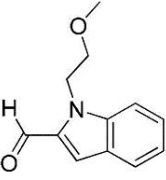
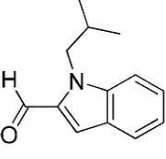
5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (4 8 9 . 1 m g 、 2 . 7 9 m m o l 、 例えばFluorochemから、市販されている) の N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) (1 2 m L) 中溶液を、水素化ナトリウム (1 2 1 . 1 m g 、 3 . 0 3 m m o l) を入れたフラスコに添加し、窒素下にて室温で撹拌した。20分後、(プロモメチル)シクロプロパン (0 . 3 5 m L 、 3 . 6 1 m m o l) を滴下した。該反応を0 で20分間撹拌し、次いで、室温に加温し、窒素下にて一夜 (1 6 時間) 撹拌した。反応混合物を水 (5 0 m L) の添加によりクエンチした。E t ₂ O (5 0 m L) を添加し、層を分取した。水層をさらにE t ₂ O (2 × 5 0 m L) で抽出した。水性混合物のL C M S は、まだ若干の生成物が残っていることを示した。水層をさらにE t ₂ O (2 × 6 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を水 (3 × 5 0 m L) で逆抽出した。有機相をN a ₂ S O ₄で乾燥させ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、茶色の油状物を得た。該粗生成物をシリカ (2 5 g) で精製した。カラムを、0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いて分離した。適切な画分を回収し、真空濃縮して、茶色の油状物 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (5 5 5 m g 、 8 7 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 1 4 分、M H + = 2 3 0 . 1

【 0 2 4 3 】

中間体 2 7 と同様にして以下の表に示される他の例を製造した。

【表 8 - 1】

中間体	アルデヒド	収率/%	LCMS
28: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および4-(プロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (例えばApollo Scientificから、市販されている) から製造した)		57	LCMS (方法 A): Rt = 1.08分, MH+ = 244.1
29: 6-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばFluorochemから、市販されている) から製造した)		90	LCMS (方法 A): Rt = 1.26分, MH+ = 252.0
30: 1-[2-(メチルオキシ)エチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および2-ブロモエチルメチルエーテルから製造した)		74	LCMS (方法 B): Rt = 0.99分, MH+ = 204.2
31: 1-(2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および1-プロモ-2-メチルプロパンから製造した)		74	LCMS (方法 B): Rt = 1.25分, MH+ = 202.0

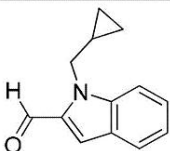

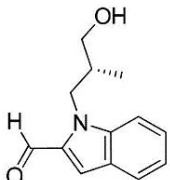
10

20

30

40

【表 8 - 2】


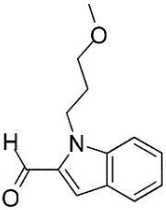
中間体	アルデヒド	収率/%	LCMS
32: 1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および(ブロモメチル)シクロプロパンから製造した)		47	LCMS (方法 A): Rt = 1.20分, MH ⁺ = 200.1
33: 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルから製造した)		52	LCMS (方法 A): Rt = 1.12分, MH ⁺ = 228.1.
34: (R)-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および(S)-3-ブロモ-2-メチルプロパン-1-オール (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) から製造した)		28	LCMS (方法 B): Rt 0.91分, MH ⁺ = 218.0.

10

20

30

【表 8 - 3】

中間体	アルデヒド	収率/%	LCMS
35: (S)-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および(R)-3-ブromo-2-メチルプロパン-1-オール (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) から製造した)		36	LCMS (方法B): Rt 0.91分, MH ⁺ = 218.2.
36: 1-(3-メトキシプロピル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および1-ブromo-3-メトキシプロパンから製造した)		86	LCMS (方法B): Rt = 1.03分, MH ⁺ = 218.1.

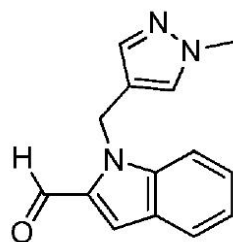
10

20

【0244】

中間体 37 : 1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 3 1】



1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (504 mg、3.47 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) の N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (12 mL) 中溶液を、水素化ナトリウム (280 mg、7.00 mmol) を入れたフラスコに添加し、窒素下にて室温で1.5時間撹拌した。4 - (ブromoメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (607.8 mg、3.47 mmol) を N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) に溶解し、次いで、0 で上記反応混合物に滴下し、窒素下にて1時間撹拌した。該反応混合物を室温にし、窒素下にて一夜 (18時間) 撹拌した。該反応混合物にさらに N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中の 4 - (ブromoメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (598.5 mg、3.42 mmol) を添加し、窒素下にて室温で4時間撹拌した。該反応混合物を水 (50 mL) の添加によりクエンチし、Et₂O (50 mL) を添加し、層を分取した。水層をさらに Et₂O (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を H₂O (2 × 50 mL) で逆抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。該粗生成物をシリカ (50 g) で精製した。カラムを、15 ~ 1

40

50

00%酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いて溶離した。適切な画分を回収し、濃縮して、所望の生成物1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒドを茶色の油状物として得た(1.27g、65%)。

LCMS(方法B): Rt = 0.90分、MH⁺ = 240.0

【0245】

中間体38: 1-(4-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド
【化32】



10

水素化ナトリウム(0.716g、17.91mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(8.00mL)中懸濁液に1H-インドール-2-カルボアルデヒド(1g、6.89mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(16mL)中溶液を窒素下にて室温で添加した。1時間後、4-クロロメチルピリジン・塩酸塩(1.356g、8.27mmol)を滴下した。該反応を0で1時間攪拌し、次いで、室温に加温し、16時間攪拌した。該反応を攪拌せずに24時間放置し、次いで、水(100mL)の添加によりクエンチした。Et₂O(100mL)を添加し、層を分取した。水層をさらにEt₂O(2×50mL)で抽出し、合わせた有機層をH₂O(2×30mL)で逆抽出した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を茶色の油状物として得た。該粗生成物を、40%酢酸エチル/シクロヘキサン100%酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ(50g)で精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物1-(4-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドを茶色の固体として得た(469mg、1.985mmol、収率28.8%)。

20

LCMS(方法B): Rt = 0.61分、MH⁺ = 237.1

30

【0246】

中間体38と同様にして、以下の表に示される他の中間体を製造した:

【表9】

中間体	アルデヒド	収率/%	LCMS
39: 1-(2-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒドおよび2-(クロロメチル)ピリジンから製造した)		56	LCMS(方法B): Rt = 0.86分, MH ⁺ = 237.1
40: 1-(3-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (1H-インドール-2-カルボアルデヒドおよび3-(クロロメチル)ピリジンから製造した)		38	LCMS(方法B): Rt = 0.66分, MH ⁺ = 237.1

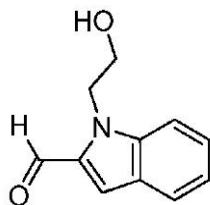
40

【0247】

中間体41: 1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-2-

50

【化 3 3】



1,3 - ジオキソラン - 2 - オン (97 mg、1.099 mmol)、1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (145 mg、0.999 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および水酸化ナトリウム (4.00 mg、0.100 mmol) (ペレットから粉砕した) の N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (1 mL) 中溶液を 140

に 16 時間加熱した。該反応を冷却し、水 (30 mL) および Et₂O (30 mL) の添加によりクエンチした。層を分取し、水層を Et₂O (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 30 mL) で逆抽出し、次いで、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を黒色の油状物として得た。該粗生成物を、100 % シクロヘキサン

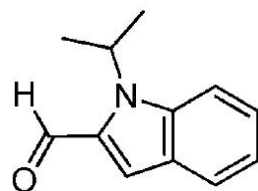
100 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ (25 g) で精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒドを茶色の油状物として得 (50 mg、0.264 mmol、収率 26.5 %)、さらなる精製を行わずに次工程で用いた。

LCMS (方法 B) : Rt = 0.77 分、MH⁺ = 190.1

【0248】

中間体 42 : 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド

【化 3 4】



室温で、1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (500 mg、3.44 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および炭酸セシウム (2245 mg、6.89 mmol) を入れたフラスコにアセトニトリル (50 mL) を添加した。次いで、メタンスルホン酸 1 - メチルエチル (1.180 mL、6.89 mmol) を滴下した。該反応を室温で 1 時間攪拌し、次いで、95 °C に加熱し、16 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、粗生成物を水 (100 mL) と Et₂O (100 mL) に分配させた。層を分取し、水層をさらに Et₂O (2 × 50 mL) で抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を茶色の油状物として得た。該粗生成物を、0 % シクロヘキサン 25 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ (25 g) で精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒドを茶色の固体として得た (219 mg、1.170 mmol、収率 34.0 %)。

LCMS (方法 B) : Rt = 1.16 分、MH⁺ = 188.1

【0249】

中間体 43 : (2 - ホルミル - 1H - インドール - 1 - イル) アセトニトリル

【化 3 5】



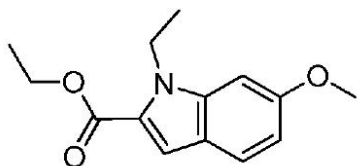
N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (8 mL) および 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (502 mg、3.46 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) にカリウムtert - ブトキシド (578 mg、5.15 mmol) を添加し、該反応混合物を窒素下にて室温で1時間撹拌した。該反応混合物に2 - クロロアセトニトリル (0.44 mL、6.95 mmol) を滴下し、該溶液を65℃に1時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、窒素下にて1時間撹拌した。該反応を65℃に再加熱し、窒素下にて1時間撹拌した。該反応混合物に2 - クロロアセトニトリル (1.1 mL) を添加し、窒素下にて65℃で30分間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、窒素下にて一夜撹拌した。該反応を水 (50 mL) でクエンチし、該生成物をジエチルエーテル (50 mL) に分取した。水層をさらにジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2 × 50 mL) で逆洗した。有機層を回収し、Na₂SO₄を用いて乾燥させ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、黒色の固体を得た。該粗生成物を最小量のDCMに溶解し、シリカ (25 g) にて精製し、0 ~ 65% 酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液で溶離した。適切な画分を回収し、真空濃縮して、茶色の油状物 (2 - ホルミル - 1H - インドール - 1 - イル) アセトニトリル (92 mg、14%) を得た。該生成物を、さらなる精製を行わずに次反応で用いた。

LCMS (方法B) : Rt = 0.87分、生成物は正しいm/zでイオン化しない

【0250】

中間体44 : 1 - エチル - 6 - (メチルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

【化 3 6】



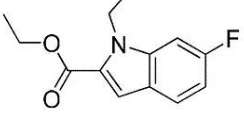
窒素下にて炭酸カリウム (1.495 g、10.82 mmol) を入れた撹拌丸底フラスコにN, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中の6 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (502 mg、2.63 mmol、例えばAmfinecom Inc.から、市販されている) を添加した。該反応混合物に臭化エチル (1 mL、13.40 mmol) を添加し、窒素下にて80℃で一夜 (15時間) 撹拌した。次いで、該混合物を100℃に加熱し、窒素下にて2時間撹拌した。該反応混合物にさらに臭化エチル (0.5 mL)、炭酸カリウム (828 mg) およびN, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) を添加し、100℃で3時間撹拌した。該反応混合物を真空濃縮して、白色の固体 (約5.2 g) を得た。該固体を真空乾燥させた。該試料は、収率 > 100% であり、所望の生成物12.5% および無機不純物を含有すると考えられた。精製を行わず、該粗生成物を次反応で用いた。

LCMS (方法A) : Rt = 1.30分、MH⁺ = 248.1

【0251】

中間体44と同様にして、以下の表に示される他の例を製造した：

【表 10】

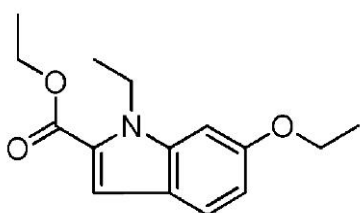
中間体	エステル	LCMS
45: 1-エチル-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (例えばApollo Scientificから、市販されている) から製造した)		LCMS (方法B): Rt = 1.32分 , MH ⁺ = 235.9

10

【0252】

中間体 46 : 6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

【化 37】



20

窒素下にて炭酸カリウム (1.461 g、10.570 mmol) に 6 - エトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (434 mg、2.115 mmol、例えばACBBLOCKSから、市販されている) の DMF (5 mL) 中溶液を添加した。臭化エチル (0.789 mL、10.570 mmol) を添加し、反応混合物を窒素下にて 80 °C で週末にかけて撹拌した。減圧下にて溶媒を蒸発させて、粗生成物 6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (4.028 g、15.420 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。これを、精製を行わずに粗製で次反応で用いた。

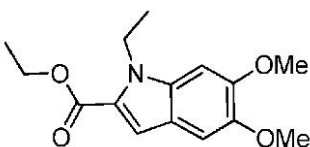
LCMS (方法A) : Rt = 1.38 分、MH⁺ = 262.11。

30

【0253】

中間体 47 : 1 - エチル - 5,6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

【化 38】



5,6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (300 mg、1.204 mmol、例えばAlfa Aesarから、市販されている) を無水N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) に溶解し、得られた溶液を氷水浴中にて冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中60%分散体) (58.6 mg、1.465 mmol) を徐々に添加した。得られた溶液を氷浴中にて1時間撹拌し、次いで、ヨードエタン (0.144 mL、1.805 mmol) を添加した。該反応を室温に一夜加温した。該反応混合物を飽和NH₄Cl (水溶液) の添加によりクエンチした。該反応混合物を水およびEtOAcで希釈した。有機相を分取し、2 M NaOH (水溶液)、次いで、水で連続洗浄した。有機相を疎水性フリットに通し、溶媒を真空除去して、粗生成物を橙色の固体として得た。これを、SP4 カラムクロマトグラフィーを用いてSNAP (20 g) シリカカートリッジにて精製し、該カラムを、シクロヘキサン中0 ~ 50 % EtOAc (10 CV)、次いで、50

40

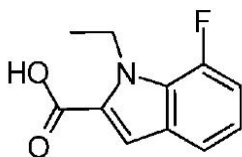
50

% EtOAc (5 CV) で溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を真空除去して、白色の固体を得た。これを真空オーブンで一夜乾燥させて、標記化合物 (305 mg) を白色固体として得た。

LCMS (方法 B) : Rt = 1.14 分、MH⁺ = 278.0。

【0254】

中間体 48 : 1 - エチル - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸
【化 39】



10

7 - フルオロインドールカルボン酸 (500 mg、2.79 mmol、例えばMatrix Scientificから、入手できる) の DMF (5 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (771 mg、11.2 mmol)、次いで、ブromoエタン (521 μ L、6.98 mmol) を添加した。該反応混合物を 60 ° で 2 時間加熱し、次いで、さらにブromoエタン (521 μ L、6.98 mmol) および炭酸カリウム (771 mg、11.2 mmol) を添加した。該反応混合物を 60 ° でさらに 2 時間加熱し、次いで、減圧濃縮して、粗物質約 2 g をベージュ色の固体として得た。

【0255】

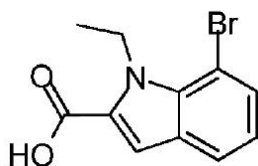
20

該物質を THF (20 mL)、水 (20 mL) および MeOH (5 mL) の溶液に懸濁し、次いで、LiOH・水和物 (401 mg、9.56 mmol) を添加した。該反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、減圧濃縮した。得られた粗生成物を 2N HCl (20 mL、水溶液) で処理し、得られたベージュ色の固体を減圧濾過し、次いで、水で洗浄し、次いで、さらに減圧乾燥させて、標記化合物をベージュ色の固体として得た (436 mg、75%)。

LCMS (ギ酸) MH⁺ = 208.0、Rt = 1.03 分

【0256】

中間体 49 : 7 - ブロモ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸
【化 40】



30

7 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (1.11 g、3.73 mmol、例えばChem-Impex International Inc.から、入手できる) の DMF (15 mL) 中溶液に炭酸カリウム (2.06 g、14.92 mmol)、次いで、ブromoエタン (1.4 mL、18.76 mmol) を添加した。該反応混合物を 60 ° で 1.5 時間加熱し、次いで、減圧濃縮した。該粗生成物に LiOH (0.844 g、35.2 mmol) を添加し、次いで、THF (20 mL)、水 (20 mL) および MeOH (5 mL) を添加した。得られた混合物を窒素下にて室温で 16 時間攪拌し、次いで、減圧濃縮した。該反応混合物に 2N HCl (水溶液) を添加し、得られた固体を減圧濾過し、次いで、2N HCl で洗浄し、次いで、水で洗浄し、減圧乾燥させて、標記化合物を白色固体として得た (905 mg、90%)。

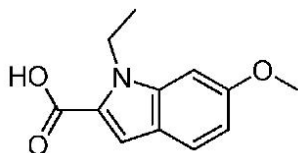
40

LCMS (ギ酸) MH⁺ = 267.3 / 270.1、Rt = 1.13 分

【0257】

中間体 50 : 1 - エチル - 6 - (メチルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

【化 4 1】



1 - エチル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (推定 6 5 7 m g の所望の出発物質、前の工程からの無機物を有する粗物約 5 . 2 g) のテトラヒドロフラン (T H F) (2 0 m L)、水 (2 0 m L) およびメタノール (5 m L) 中異種混合物に水酸化リチウム・一水和物 (3 1 6 m g 、 1 3 . 2 0 m m o l) を添加し、該混合物を室温で一夜 (約 1 8 時間) 撹拌した。該反応混合物にさらに水酸化リチウム・一水和物 (3 1 4 . 2 m g) を添加し、3 時間撹拌した。該反応混合物に蒸留水 (5 m L) および水酸化リチウム・一水和物 (3 0 2 . 3 m g) を添加し、室温で一夜撹拌した。該反応混合物を真空濃縮し、2 M H C l (2 0 m L) を添加した。得られた固体を濾過により回収し、水で洗浄した。ベージュ色の固体を回収し、高真空下で 3 時間乾燥させて、1 - エチル - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 2 9 m g 、 9 7 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 9 3 分、M H + = 2 2 0 . 1

【 0 2 5 8 】

中間体 5 0 と同様にして以下の表に示される他の例を製造した：

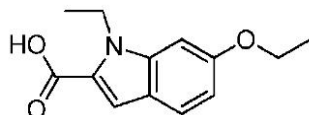
【表 1 1】

中間体	酸	LCMS
51: 1-エチル-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1-エチル-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルから製造した)		LCMS (方法 A): R _t = 0.65 分, [M-H] ⁻ = 206.1

【 0 2 5 9 】

中間体 5 2 : 6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【化 4 2】



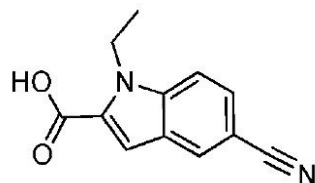
水酸化リチウム・一水和物 (3 3 1 m g 、 7 . 8 9 m m o l) を 6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (前工程からの粗物 4 . 1 g 、 推定 5 5 3 m g 、 2 . 1 1 5 m m o l の所望の出発物質) の T H F (1 0 m L)、水 (1 0 m L) および M e O H (2 . 5 m L) 中懸濁液に添加した。7 時間撹拌した後、さらに水 (5 m L) 中の水酸化リチウム・一水和物 (3 3 1 m g 、 7 . 8 9 m m o l) を添加した。該反応混合物を室温で一夜撹拌し、さらに水酸化リチウム・一水和物 (5 3 3 m g 、 1 2 . 7 0 m m o l) を添加した。室温で 5 時間撹拌した後、該反応混合物を 4 0 ° で一夜撹拌した。該反応混合物を減圧濃縮して、ベージュ色の固体を得た。撹拌下にて残留物に H C l (2 M 溶液 1 4 m L) を添加した。得られた固体を真空濾過により回収し、水で洗浄し、続いて、H V A C 下で乾燥させて、所望の生成物 6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 3 1 m g 、 1 . 8 4 8 m m o l 、 収率 8 7 %) をオフホワイト色の固体として得た。

L C M S (方法 A) : R t = 0 . 6 7 分、M H + = 2 3 4 . 1 5

【 0 2 6 0 】

中間体 5 3 : 5 - シアノ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【 化 4 3 】



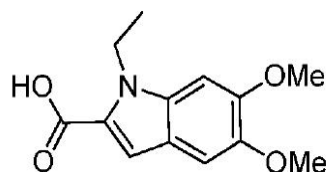
窒素下にて水酸化カリウム (4 7 1 m g 、 8 . 4 0 m m o l) を入れたフラスコにジメチルスルホキシド (D M S O) (2 0 m L) を添加し、該反応混合物を室温で 1 0 分間撹拌した。該反応混合物に 5 - シアノ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (5 0 0 m g 、 2 . 3 3 4 m m o l 、例えばACB Blocks Ltd.から、市販されている) を添加し、窒素下にて室温で 2 . 5 時間撹拌した。プロモエタン (0 . 2 9 6 m L 、 3 . 9 7 m m o l) を滴下し、該反応を窒素下にて室温で 1 時間撹拌した。該反応を、水 (5 0 m L) を注意深く添加することによってクエンチした。E t ₂ O (5 0 m L) を添加し、層を分取した。水層をさらに E t ₂ O (2 × 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機層をブライン (1 × 5 0 m L) で洗浄した。次いで、有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空濃縮して、5 - シアノ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (3 3 8 m g 、 1 . 3 9 5 m m o l 、収率 5 9 . 8 %) を白色のワックス状物として得た。該水溶液を、5 . 0 M H C l を用いて p H 4 に酸性化し、白色沈殿物を濾過し、真空オープン中にて一夜放置して、白色粉末 5 - シアノ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (3 2 8 m g 、 1 . 5 3 1 m m o l 、収率 6 5 . 6 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t 0 . 8 6 分、M H + = 2 1 4 . 9 。

【 0 2 6 1 】

中間体 5 4 : 1 - エチル - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【 化 4 4 】



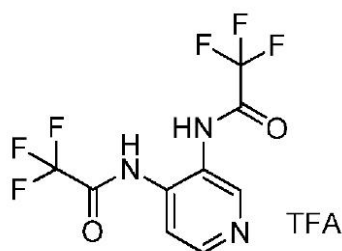
1 - エチル - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (3 0 5 m g 、 1 . 1 0 0 m m o l) を水 (2 m L) 、メタノール (1 m L) およびテトラヒドロフラン (T H F) (4 m L) の混合物に溶解した。この溶液に水酸化リチウム・一水和物 (1 3 8 m g 、 3 . 3 0 m m o l) を添加した。該溶液を一夜撹拌した。溶媒を真空除去し、得られた固体を T H F (4 m L) および水 (2 m L) の混合物に再溶解した。該反応を一夜放置した。次いで、該溶液を 4 0 ° C に 1 時間加熱した。溶媒を真空除去し、得られた固体を真空オープンで週末にかけて乾燥させた。これにより標記化合物を薄黄色の固体として得た (3 0 2 m g) 。

L C M S (方法 B) : R t 0 . 8 0 分、M H + = 2 4 9 . 9 。

【 0 2 6 2 】

中間体 5 5 : N , N ' - 3 , 4 - ピリジンジイルビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ・ トリフルオロ酢酸塩

【化 4 5】



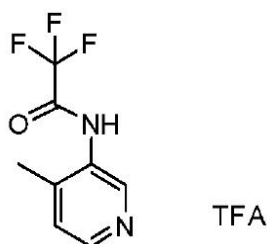
室温でピリジン - 3,4 - ジアミン (1 g、9.16 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) のジクロロメタン (DCM) (28 mL) 中溶液に TFAA (3.24 mL、22.91 mmol) を滴下した。該反応を室温で 30 分間撹拌した。約 15 分後に固体の「ボール」が形成した。リカーの LCMS 分析は主に生成物を示したが、固体の分析は主に出発物質を示した。該反応混合物を 1 時間超音波処理した。超音波処理の過程において、該反応混合物をわずかに (約 35) 加熱すると、固体は消失し、二相混合物が得られた。上相の分析は主に生成物を示し、下相は、生成物を示し、出発物質を示さず、若干の一保護ピリジンを示した。該反応混合物を真空濃縮し、一夜真空乾燥させて、なおも約 20 % の一保護ピリジンを含むしている無色の粘稠性油状物を得た。完了させるために、粗生成物をジクロロメタン (DCM) (10 mL) に溶解し、TFAA (0.647 mL、4.58 mmol) を添加した。該反応を 30 分間超音波処理し、真空濃縮して、N,N' - (ピリジン - 3,4 - ジイル)ビス(2,2,2 - トリフルオロアセトアミド)・トリフルオロ酢酸塩 (4.28 g、8.76 mmol、収率 96 %) を得た。これを、さらなる精製を行わずに次反応で用いた。

LCMS (方法 B) : $R_t = 0.82$ 分、 $MH^+ = 301.9$

【 0 2 6 3】

中間体 56 : 2,2,2 - トリフルオロ - N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化 4 6】



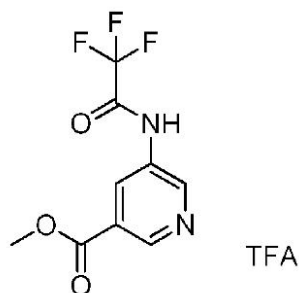
4 - メチルピリジン - 3 - アミン (1 g、9.25 mmol、例えばAtlantic SciTech Group, Inc. から、市販されている) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中溶液に 2,2,2 - トリフルオロ酢酸無水物 (1.27 mL、10.2 mmol) を注意深く添加した。得られた溶液を室温で 5 分間撹拌した。該反応混合物を真空濃縮して、所望の生成物を薄茶色の固体として得た (3.02 g、100 %)。

LCMS (方法 B) : $R_t = 0.44$ 分、 $m/z = 204.9$ (MH^+)。

【 0 2 6 4】

中間体 57 : 5 - (2,2,2 - トリフルオロアセトアミド)ニコチン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩

【化 4 7】



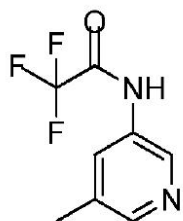
5 - アミノニコチン酸メチル（例えばSigma-Aldrichから、市販されている）から、中間体 5 6 と同様に製造した。 10

LCMS（方法 B）：Rt = 0.75 分、MH⁺ = 248.9

【0265】

中間体 5 8：2,2,2 - トリフルオロ - N - (5 - メチルピリジン - 3 - イル)アセトアミド

【化 4 8】



20

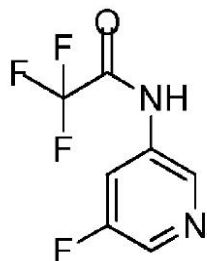
N, N - ジメチルホルムアミド（DMF）（4 mL）中の 5 - メチルピリジン - 3 - アミン（274 mg、2.53 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている）に水素化ナトリウム（304 mg、7.60 mmol）およびTFAA（0.716 mL、5.07 mmol）を添加し、該反応を窒素下にて室温で一夜撹拌した。水を添加し、生成物をDCM（×3）中に抽出した。合わせた有機層を蒸発させて、茶色の油状物を得、高真空下で乾燥させて、標記化合物を茶色の固体として得た（512 mg、79%）。 30

LCMS（方法 B）：Rt = 0.50 分、MH⁺ = 205.0.

【0266】

中間体 5 9：2,2,2 - トリフルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)アセトアミド

【化 4 9】



40

ジクロロメタン（DCM）（10 mL）中の 5 - フルオロピリジン - 3 - アミン（548 mg、4.89 mmol、例えばFluorochemから、市販されている）にTFAA（0.898 mL、6.35 mmol）を添加し、該反応を窒素下にて室温で30分間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一夜乾燥させて、標記化合物を茶色の油状物として得た（1.595 g、収率96%）。 50

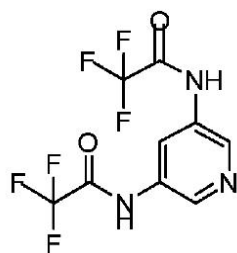
LCMS（方法 B）：Rt = 0.74 分、MH⁺ = 209.0.

【0267】

中間体 6 0：N, N' - (ピリジン - 3, 5 - ジイル)ビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセト 50

アミド)

【化50】



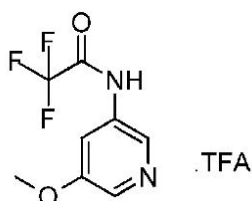
ジクロロメタン (DCM) (10 mL) 中のピリジン - 3, 5 - ジアミン (527 mg、4.83 mmol、例えば3B Scientific Corporationから、市販されている) に TFAA (1.773 mL、12.56 mmol) を添加し、該反応を窒素下にて室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残留物をメタノールで洗浄し、DCMと一緒に共沸し、高真空下で一晩乾燥させて、茶色の粘着性固体 (2.2 g、収率97%) を得た。

LCMS (方法B) : Rt = 0.80分、MH⁺ = 302.0。

【0268】

中間体61 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化51】



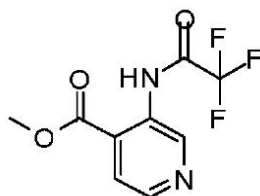
ジクロロメタン (DCM) (5 mL) 中の5 - メトキシピリジン - 3 - アミン (975 mg、7.85 mmol、例えばJ&W Pharmlabから、市販されている) に TFAA (1.442 mL、10.21 mmol) を添加し、該反応を週末にかけて撹拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一晩乾燥させて、標記化合物を茶色の固体として得た (2.0 g、収率76%)。

LCMS (方法B) : Rt = 0.65分、MH⁺ = 220.9。

【0269】

中間体62 : 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) イソニコチン酸メチル

【化52】



ジクロロメタン (DCM) (8 mL) 中の3 - アミノイソニコチン酸メチル (362 mg、2.379 mmol、例えばAtlantic Research Chemicalsから、市販されている) に TFAA (0.437 mL、3.09 mmol) を添加し、該反応を窒素下にて室温で30分間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一晩乾燥させて、ベージュ色の固体 (850 mg、収率97%) を得た。

LCMS (方法B) : Rt = 0.84分、MH⁺ = 248.9。

【0270】

中間体63 : N, N' - 3, 4 - ピペリジンジイルビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)・酢酸塩

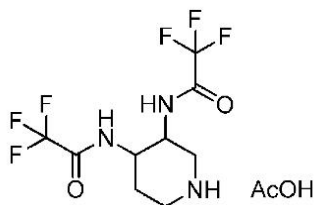
10

20

30

40

【化 5 3】



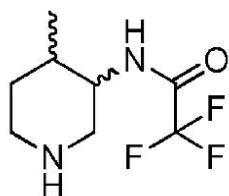
N, N' - (ピリジン - 3, 4 - ジイル)ビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)・トリフルオロ酢酸塩(780 mg、1.879 mmol)を酢酸(10 mL)に溶解し、H - cube 中にて100 および100パールで10% Pd / C 触媒カートリッジ(100 mg、0.940 mmol)を介して一夜水素添加した(反応混合物を連続的にリサイクルするためにリザーバー中に注入管を入れた)。LCMS は、出発ピリジンを示さなかった。該反応混合物を真空濃縮し、トルエン(2 x 15 mL)と一緒に共沸して、所望の生成物N, N' - (ピペリジン - 3, 4 - ジイル)ビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)・酢酸塩(686 mg、1.868 mmol、収率99%)を無色の油状物として得た。これを、さらなる精製または特徴付けを行わずに次反応で用いた。

LCMS (方法B) : Rt = 0.46 分、MH⁺ = 308.0

【0271】

中間体 64 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - メチルピペリジン - 3 - イル)アセトアミド

【化 5 4】



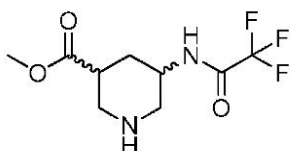
2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩(1.5 g、4.71 mmol)の酢酸(15 mL)中溶液を、H - cube 装置(流速1 mL / 分)にて10% Pd / C 触媒カートリッジを用いて80パールおよび100 で処理した。該溶液を、該装置を通して6時間リサイクルし、真空濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、アミノプロピルカートリッジ(20 g)を介してメタノールで溶離した。回収した画分を真空濃縮して、所望の生成物を無色の油状物として得た(549 mg、55%)。該生成物は、cis異性体とtrans異性体の2 : 1 混合物である。

¹H NMR (CDCl₃) : 7.42 (br. s., 1H), 6.88 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.36 - 1.18 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H)。

【0272】

中間体 65 : 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)ピペリジン - 3 - カルボン酸メチル

【化 5 5】



5 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)ニコチン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩が

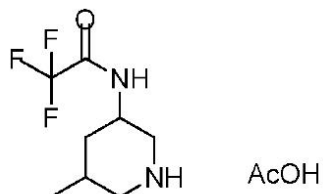
ら、中間体 6 4 と同様に製造した。該生成物は、cis異性体とtrans異性体の 1 : 1 混合物である。

^1H NMR (CDCl_3) : 7.75 (br. s., 1H), 7.08 (br. s., 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29 - 2.45 (m, 10H), 2.27- 1.74 (m, 4H)。

【 0 2 7 3 】

中間体 6 6 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (5 - メチルピペリジン - 3 - イル)アセトアミド・酢酸塩、ジアステレオマー混合物

【 化 5 6 】



10

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (5 - メチルピリジン - 3 - イル)アセトアミド (5 1 2 mg、2.508 mmol) を酢酸 (1 0 mL) に溶解し、H - c u b e にて 1 0 0 および 1 0 0 パールで 1 0 % Pd / C 触媒カートリッジ (1 0 0 mg、0.940 mmol) を介して一夜水素添加した。溶媒を除去し、残留物をトルエンと一緒に共沸した。残留物を高真空下で 1 時間乾燥させて、茶色の油状物を得 (7 4 5 mg、110 %)、次工程にて粗製で用いた。

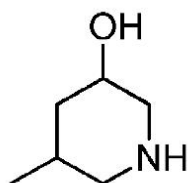
20

LCMS (方法 B) : R t = 0.35 分、MH + = 211.0。

【 0 2 7 4 】

中間体 6 7 : 5 - メチルピペリジン - 3 - オール、ジアステレオマー混合物

【 化 5 7 】



30

酢酸 (3 0 mL) (約 0.15 M 溶液) 中の 5 - メチルピリジン - 3 - オール (5 0 7 mg、4.65 mmol、例えば Alfa Aesar から、市販されている) を、H - c u b e にて、触媒として Pd / C 触媒カートリッジ (49.4 mg、0.465 mmol) を用い、100 および 100 パール圧の条件を用いて水素添加し、1 mL / 分で一夜絶えずリサイクルした。溶媒を除去し、残留物を 10 g S C X - 2 カートリッジに負荷し、メタノールで洗浄し、次いで、2 M メタノール性アンモニアで溶した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一夜乾燥させて、標記化合物を黄色油状物として得た (458 mg、86 %)。

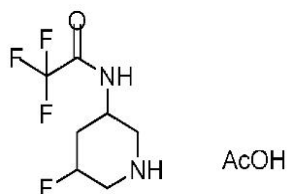
LCMS (方法 B) : R t = 0.38 分、MH + = 116.0。

40

【 0 2 7 5 】

中間体 6 8 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (5 - フルオロピペリジン - 3 - イル)アセトアミド・酢酸塩、ジアステレオマー混合物

【 化 5 8 】



50

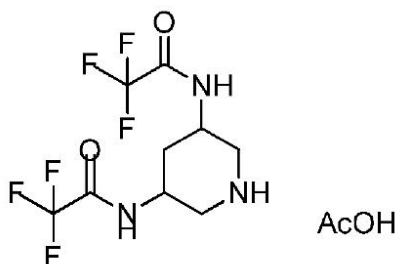
2,2,2-トリフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)アセトアミド(800 mg、3.84 mmol)を酢酸(10 mL)に溶解し、H-cubeにて100 および100バールで10% Pd/C触媒カートリッジ(100 mg、0.940 mmol)を介して3時間水素添加した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一夜乾燥させた。残留物を酢酸に再溶解し、H-cubeにて100 および100バールで10% Pd/C触媒カートリッジ(100 mg、0.940 mmol)を介して6時間水素添加した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一夜乾燥させて、茶色の油状物(331 mg、31%)を得た。

LCMS(方法B): Rt = 0.29分、MH⁺ = 215.0。

【0276】

中間体69: N,N'-(ピペリジン-3,5-ジイル)ビス(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)・酢酸塩、ジアステレオマー混合物

【化59】



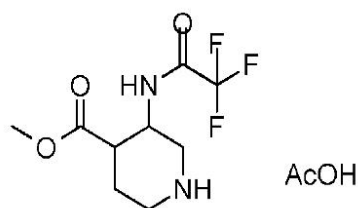
酢酸(15 mL)中のN,N'-(ピリジン-3,5-ジイル)ビス(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)(2.2 g、7.31 mmol)をH-cubeにてPd/C 10%触媒カートリッジ(30 mg、0.282 mmol)を介して、一夜リサイクルしながら水素添加した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一夜乾燥させて、オフホワイト色の固体を得(2.023 g、68%)、粗製で次に進めた。

LCMS(方法B): Rt = 0.46分、MH⁺ = 308.0。

【0277】

中間体70: 3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ピペリジン-4-カルボン酸メチル・酢酸塩、ジアステレオマー混合物

【化60】



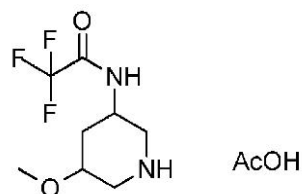
3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)イソニコチン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩から、中間体69と同様に製造した。

LCMS(方法B): Rt = 0.34分、MH⁺ = 255.0。

【0278】

中間体71: 2,2,2-トリフルオロ-N-(5-メトキシピペリジン-3-イル)アセトアミド・酢酸塩、ジアステレオマー混合物

【化61】



10

20

30

40

50

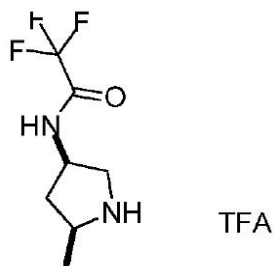
酢酸 (10 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩 (2000 mg、5.98 mmol) を H - cube にて 100 および 100 バールで 78 時間水素添加した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で週末にかけて乾燥させて、茶色の油状物 (1.985 g、116%) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0.37 分、M H + = 227.2。

【 0279 】

中間体 72 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((cis) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【 化 62 】



10

ジクロロメタン (D C M) (2 mL) 中の (cis) - 4 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (120 mg、0.599 mmol、この中間体の製造は、文献 : ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 142 に記載されている) に E t₃N (0.167 mL、1.198 mmol) および T F A A (0.085 mL、0.599 mmol) を添加し、該反応を週末にかけて撹拌した。該反応混合物を D C M と水 (× 3) に分配させた。合わせた有機層を水 (× 2) で洗浄し、溶媒を除去して、透明な油状物を得、高真空下で一夜乾燥させて、(cis) - 2 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (118 mg) を得た。

20

【 0280 】

ジクロロメタン (D C M) (1 mL) 中の (cis) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (9 mg、0.017 mmol) に T F A (0.5 mL、6.49 mmol) を添加し、該反応を 2 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で一夜乾燥させて、茶色の油状物 (120 mg) を得、精製せずに次反応で用いた。

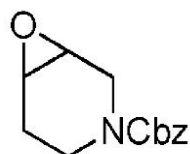
30

L C M S (方法 B) : R t = 0.30 分、M H + = 197.1。

【 0281 】

中間体 73 : 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボン酸ベンジル

【 化 63 】



40

窒素雰囲気下にて 3 - クロロ過安息香酸 (16.79 g、97 mmol) を、氷浴を用いて冷却した 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸ベンジル (15.1 g、69.5 mmol) (例えば Fluorochem から、入手できる) の無水ジクロロメタン (D C M) (100 mL) 中撹拌溶液に滴下した。得られた混合物を室温にし、18 時間撹拌した。該反応混合物に水 (100 mL) を添加し、層を分配した。有機層を N a S₂O₅ の撹拌 5% 水溶液 (200 mL) に滴下した。添加の終わりに、該混合物をさらに 1 時間撹拌し、次いで、層を分取し、水層を D C M (50 mL × 2) で逆抽出した。有機層を合わせ、5% K₂C O₃ 水溶液 (100 mL × 3) で洗浄し、次いで、ブライン (100 mL) で洗

50

浄した。この段階で、過酸化物試験は、有機層中に 25 mg/mL の過酸化物が残っていることを示した。したがって、該有機層を $5\% \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 攪拌溶液（水溶液）（ 200 mL ）に添加し、得られた二相混合物を1時間攪拌した。過酸化物試験は、ここで、 $< 0.5 \text{ mg/mL}$ の過酸化物を示した。層を分取し、水層をさらに DCM （ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）で洗浄した。次いで、合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空濃縮して、粗生成物を薄金色の油状物として得た。該粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ 340 g Si ）を用いて精製し、 $30 \sim 80\% \text{ EtOAc}$ / シクロヘキサンで溶離した。適切な画分を合わせ、真空濃縮して、標記化合物 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボン酸ベンジル（ 12.75 g 、 54.7 mmol 、収率 79% ）を無色の油状物として得た。

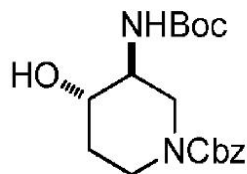
10

LCMS（方法B）：Rt = 0.88 分、MH⁺ = 234.2

【0282】

中間体 74：trans - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化64】



20

以下に概略記載する同一の反応条件下で3つの反応を行った。試薬 / 溶媒の量の変動した場合、用いた特定の量を表に概略記載する。示されたような精製のために3つの反応からの粗物質を合わせた：

【表12】

試薬/溶媒:	反応1	反応2	反応3
7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸ベンジル(A)	4.37 g, 18.73mmol	4.45 g, 19.08mmol	3.94 g, 16.89mmol
DCM(B)	120mL	100mL	100mL
トリエチルアミン(C)	2.87mL, 20.61mmol	2.92mL, 20.98mmol	2.59mL, 18.58mmol
Boc ₂ O (D)	4.35mL, 18.73mmol	4.43mL, 19.08mmol	3.92mL, 16.89mmol

30

【0283】

7 - オキサ - 3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボン酸ベンジル（A）の $25 \sim 30\%$ 水酸化アンモニウム水溶液（ 150 mL 、 3766 mmol ）およびエタノール（ 100 mL ）中溶液を HASTC alloy bomb 中にて 70°C で5時間攪拌した。該反応混合物を丸底フラスコに移し、半分に真空濃縮した（大量の NH_3 が放出することに注意）。得られた溶液をブライン（ 50 mL ）で希釈し、有機物を DCM （ 100 mL ）中に抽出した。次いで、水層をさらに $10\% \text{ MeOH} / \text{DCM}$ （ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空濃縮して、1級アミン中間体を黄色油状物として得た。油状残留物をジクロロメタン（ DCM ）（B）で希釈し、トリエチルアミン（C）および Boc_2O （D）を滴下した。該反応を2時間攪拌した。LCMSは、同様のRtを有する2つの位置異性生成物に対する完全な反応を示した。該反応混合物を飽和 NH_4Cl （水溶液）（ 100 mL ）でクエンチし、層を分取した。水

40

50

層をさらにDCM (2 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機層を、疎水性フリットを介して乾燥させ、溶媒を真空除去して、白色のガム状物を得た。

【0284】

精製のために3つの反応からの粗物質を合わせた：合わせた残留物をDCMに溶解し、2つに分け、2つの340 gシリカカートリッジによるカラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 100 % 酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いて精製した。適切な画分を合わせ、真空蒸発させて、2つの主生成物を得た：

カラムからの第1溶出ピーク：白色固体としてのtrans - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (10.492 g、29.9 mmol、収率59%) (望ましくない位置異性体)。

10

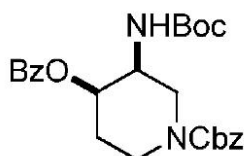
カラムからの第2溶出ピーク：白色固体としてのtrans - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (6.485 g、18.51 mmol、収率37%) (上記の望ましい位置異性体)

LCMS (方法B) : Rt = 0.96分、MH⁺ = 351.2

【0285】

中間体75 : cis - 4 - (ベンゾイルオキシ) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化65】



20

トリフェニルホスフィン (5.83 g、22.24 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) 中溶液にDIAD (4.38 mL、22.24 mmol) を添加し、該混合物を氷水浴中にて15分間攪拌し、次いで、室温に加熱した。該懸濁液にtrans - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (6.495 g、18.54 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (75 mL) 中懸濁液を添加し、次いで、安息香酸 (2.72 g、22.24 mmol) を添加した。該反応混合物は黄色溶液になり、これを2時間攪拌した。LCMS分析は、生成物の形成を示したが、SMピークは副生成物のせいではっきり見えないので、反応が完了したことを確認するのが困難であった。該反応を一夜 (20時間) 攪拌した。該反応混合物を真空濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィーによって精製した。残留物をDCM中にて340 gシリカカートリッジに負荷し、0 ~ 40 % EtOAc / シクロヘキサン勾配液を用いて精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を真空蒸発させて、粗生成物cis - 4 - (ベンゾイルオキシ) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (8.11 g、17.84 mmol、収率96%) を薄黄色の油状物として得た。

30

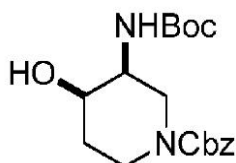
LCMS (方法B) : Rt = 1.27分、MH⁺ = 455.3。

【0286】

中間体76 : cis - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

40

【化66】

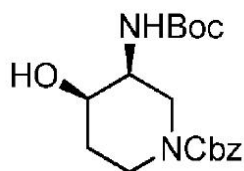


【0287】

中間体77 : (3S, 4R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

50

【化 6 7】

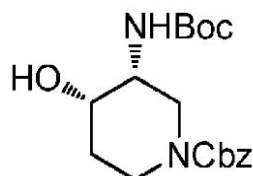


【 0 2 8 8】

中間体 78 : (3R,4S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

10

【化 6 8】



炭酸カリウム (3.70 g、26.8 mmol) の水 (80 mL) 中溶液を cis - 4 - (ベンゾイルオキシ) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (8.11 g、17.84 mmol) のエタノール (160 mL) 中溶液に添加し、該混合物を 70 で 20 時間攪拌した。該反応混合物を 1 / 3 の量まで真空濃縮し、得られた懸濁液を水 (50 mL) で希釈し、DCM (3 × 70 mL) を用いて抽出した。回収した有機層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を無色の油状物として得た。次いで、該粗生成物を、0 ~ 100 % 酢酸エチル / シクロヘキサン勾配液を用いてシリカカートリッジ (340 g) によるカラムクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を合わせ、真空蒸発させて、所望の生成物 cis - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (5.54 g、15.81 mmol、収率 89 %) を白色の泡沫体として得た。

20

LCMS (方法 B) : R_t = 0.98 分、MH⁺ = 351.2

【 0 2 8 9】

30

該ラセミ生成物 1 g を、キラル HPLC 方法 B を用いてキラル精製クロマトグラフィー処理した。該異性体は成功裏に分割された：

【 0 2 9 0】

異性体 1 を無色の油状物として得た - (3S,4R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (405 mg、1.156 mmol、収率 6.48 %)。

LCMS (方法 B) : R_t = 0.97 分、MH⁺ = 351.2

キラル HPLC (方法 A) : 100 % ee。

【 0 2 9 1】

異性体 2 を無色の油状物として得た - (3R,4S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (411 mg、1.173 mmol、収率 6.57 %)。

40

LCMS (方法 B) : R_t = 0.99 分、MH⁺ = 351.2

キラル HPLC (方法 A) : 95 % ee。

【 0 2 9 2】

残り 4.5 g のラセミ化合物もまたキラル HPLC 方法 C を用いてキラル精製処理した。該異性体は成功裏に分割された：

【 0 2 9 3】

異性体 1 を無色の油状物として得た - (3S,4R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1.94 g、5.5

50

4 mmol、収率 31.0%)。

LCMS (方法 B) : Rt = 0.98 分、MH⁺ = 351.2

キラル HPLC (方法 A) : 98.7% ee。

【0294】

異性体 2 を無色の油状物として得た - (3R, 4S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1.92 g、5.48 mmol、収率 30.7%)。

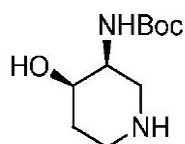
LCMS (方法 B) : Rt = 0.97 分、MH⁺ = 351.1

キラル HPLC (方法 A) : 96, 3% ee。

【0295】

中間体 79 : ((3S, 4R) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル

【化 69】



(3S, 4R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1.94 g、5.54 mmol) のエタノール (48 mL) 中溶液を、真空にした後に N₂ (×3) を充填した、10% Pd/C (0.059 g、0.554 mmol) を入れた水素添加フラスコに添加した。該フラスコを再度真空にし、次いで、H₂ (×3) を充填した。次いで、反応完了させるのに十分な H₂ をビューレットに導入し、該系を密封し、該フラスコを H₂ 雰囲気下にて一夜撹拌した。該反応混合物をセライトで濾過し、EtOH (2 × 20 mL) および酢酸エチル (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた濾液を真空濃縮して、生成物 tert - ((3S, 4R) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸ブチル (1.13 g、5.22 mmol、収率 94%) をクリーム色の油状固体として得た。

LCMS (方法 B) : Rt = 0.40 分、MH⁺ = 217.1

【0296】

中間体 80 : ((3R, 4S) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル

【化 70】



3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (141 mg、0.402 mmol) のメタノール (8.05 mL) 中溶液を H - cube (設定 : 25、フル H₂ モード、流速 1 mL / 分) および触媒として 10% Pd/C Cat Cart 30 を用いて水素添加した。溶出液を真空蒸発させて、所望の (4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (85.1 mg、0.393 mmol、収率 98%) 透明な油状物として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 393K): 5.60 (1H, br s, NH), 3.77 (1H, dt, CH), 3.45 (1H, ddd, CH), 2.80 (1H, ddd, CH_AH_B), 2.72 (1H, dd, CH_AH_B), 2.63 (1H, dd, CH_AH_B), 2.55-2.48 (1H, obs, CH_AH_B), 1.59-1.53 (2H, m, CH₂), 1.42 (9H, s, 3 × CH₃)。

【0297】

中間体 79 および 80 の絶対立体化学の証明

10

20

30

40

50

中間体 79 および 80 の絶対立体化学を、アブイニシオ VCD 分析を用いて割り当てた。この割り当ての信頼レベル (confidence level) は > 99% と推定された。

【0298】

理論解析：

- ・立体配座探索：MMFF94x 力場を用いた MOE 確率的探究
- ・モデル化学：# opt freq=(noraman,vcd)b3lyp/dgdzvp
- ・立体配座解析：ボルツマン統計を用いて推定した部分分布 (fractional populations)
- ・ローレンツ帯域幅：6 cm⁻¹
- ・振動数倍率：0.975
- ・信頼限界 (confidence limit) の推定：CompareVOA (BioTools, Inc.) 解析

【0299】

実験的：

- ・分光計：BioTools ChiralIR-2X FT-VCD 分光計を 4 cm⁻¹ で操作
- ・振動数範囲：2000 - 800 cm⁻¹
- ・PEM 較正：PEM を 1400 cm⁻¹ で較正
- ・PEM 遅延設定：PEM1 = 0.250 * ; PEM2 = 0.260 *
- ・スキャン法：単独 4 時間スキャン；合計 # = 3120 × 4 = 12480 スキャン) スキャン；t 約 6 時間)
- ・溶媒：CDCl₃
- ・濃度：約 10 mg / 250 μL
- ・ベースライン補正法：修正された半差 (modified half-difference) (VCDE1 (補正) = VCDE1 - VCDE2 ; VCDE2 (補正) = VCDE2 - VCDE1)
- ・さらなる処理：Savitsky-Golay 9 点平滑法

【0300】

推定信頼性レベル (estimated level of reliability)

本研究における信頼限界は、2 組の分光データ間の一致度を定量化する自動化ツールである CompareVOATM (BioTools, Inc.) を用いて推定した。

【0301】

信頼性度 (degree of reliability) (信頼限界) は、2 つのパラメーター：VCD 相関性についての全隣接物類似性 (TNS (VCD)) および鏡像異性体類似性指数 (enantiomeric similarity index) (ESI) の絶対値を用いて評価される。

【0302】

CompareVOA 解析に基づく信頼度は下記のとおりである：

【表 13】

信頼性	*TNS (VCD) (範囲)	*ESI (範囲)	信頼限界 (CL) (範囲)
高い	≥ 70	≥ 60	> 99%
中等度	60 - 70	50 - 60	95 - 99%
低い	50 - 60	40 - 50	90 - 95%
信頼性がない	< 50	< 40	< 90%

* 絶対値

【0303】

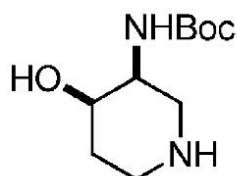
CompareVOA結果：分光範囲：1760～950 cm⁻¹

- ・省略した領域：なし
- ・統計解析の範囲（最小400 cm⁻¹）：810 cm⁻¹
- ・三角重み関数（triangular weighting function）の幅：20 cm⁻¹
- ・TNS（VCD）：85.1（絶対値）
- ・ESI：82.8（絶対値）
- ・最適倍率：0.975
- ・推定信頼レベル：>99%

【0304】

中間体81：(+/-)-(cis-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化71】



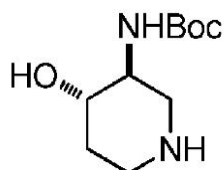
cis-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルから、中間体80と同様に製造した。

¹H NMR (CDCl₃): 5.31 (1H, br s, NH), 4.00-3.75 (2H, m, 2 x CH), 3.04-2.89 (2H, m, 2 x CH_AH_B), 2.81 (1H, dd, CH_AH_B), 2.64 (1H, ddd, CH_AH_B), 1.83-1.60 (2H, m, CH₂), 1.50 (9H, s, 3 x CH₃).

【0305】

中間体82：(+/-)-(trans-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化72】



trans-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルから、中間体80と同様に製造した。

¹H NMR (CDCl₃): 4.74 (1H, br d, NH), 3.48 (1H, ddd, CH), 3.42-3.31 (1H, m, CH), 3.24 (1H, dd, CH_AH_B), 3.04 (1H, dt, CH_AH_B), 2.58 (1H, ddd, CH_AH_B), 2.38 (1H, dd, CH_AH_B), 2.02 (1H, dq, CH_AH_B), 1.53-1.40 (10H, m, CH_AH_B, 3 x CH₃).

【0306】

中間体83：(+/-)-(cis)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-エトキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

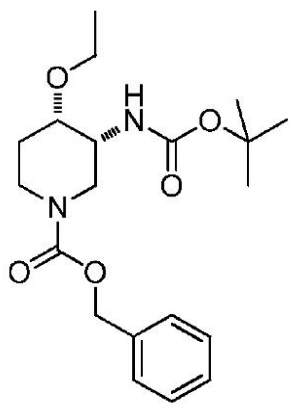
10

20

30

40

【化 7 3】



10

水素化ナトリウム (32.3 mg、1.346 mmol) の THF (9 mL) 中懸濁液を窒素下にて氷水浴中にて 0℃ で撹拌した。3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (393 mg、1.122 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を添加し、該反応混合物を 0℃ で 45 分間撹拌した。該反応混合物を - 25℃ の氷 - NaCl 浴中に置いた後、トリフルオロメタンスルホン酸エチル (0.159 mL、1.234 mmol) を滴下した。10 分後、氷 - NaCl 浴を氷水浴に置き換え、反応混合物を 1.5 時間撹拌した。次いで、該反応混合物を室温で 4.5 時間撹拌し、冷凍庫内に一夜保持した。該反応混合物を氷酢酸 (15 滴) で中和し、減圧下にて溶媒を蒸発させて、透明な油状物を得た。

20

【0307】

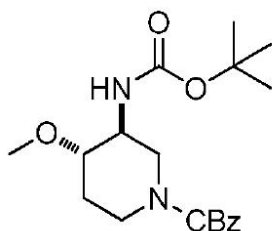
残留物を EtOAc (50 mL) に溶解し、NaHCO₃ (3 × 70 mL) で抽出し、ブライン (70 mL) で洗浄した。有機抽出物を合わせ、疎水性フリットを介して乾燥させた。減圧下にて溶媒を蒸発させて、透明な油状物を得た。残留物を 50 g SNAP シリカカラムに負荷し、SP4 によって精製し、シクロヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc の勾配液 (15 CV) で溶離した。適切な画分を合わせ、減圧濃縮して、粗生成物 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - エトキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (60 mg、0.159 mmol、収率 14.14 %) を透明な油状物として得た。これを、さらなる精製を行わずに次反応で用いた。

30

【0308】

中間体 84 : (+ / -) - (trans) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - メトキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化 7 4】



40

(trans) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (553 mg、1.578 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中氷冷溶液に水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) (76 mg、1.894 mmol) を数回に分けて添加した。添加後、得られた混合物を 0℃ で 1 時間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル (0.118 mL、1.894 mmol) を 0℃ で滴下した。添加後、該混合物を室温に加温し、20 時間撹拌し、次いで、該混合物を真空濃縮した。残留物を DCM に溶解し、Biotage SNAP カートリッジ (100 g) に負荷した。これを 20 CV の 0 ~ 60 % シクロヘキサン中 EtOAc で溶離した。1 種類の主生成物、およびわずかに高い極性の副生成物 - 両者を、バニリンをスプレーする TLC によ

50

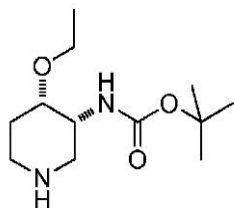
って可視化した。主生成物を回収して、所望の生成物 (3 3 6 . 3 m g) を白色固体として得た。

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 1 1 分、M H + = 3 6 5 . 1

【 0 3 0 9 】

中間体 8 5 : (+ / -) - (cis) - (4 - エトキシピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【 化 7 5 】



10

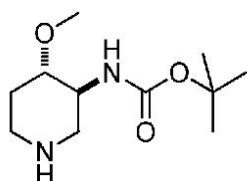
3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - エトキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (5 4 m g 、 0 . 1 4 3 m m o l) の M e O H (3 m L) 中溶液を H - c u b e (設定 : 2 5 、フル H₂ モード、流速 1 m L / 分) および 1 0 % P d / C C a t C a r t 3 0 カートリッジを用いて水素添加した。減圧下にて溶媒を蒸発させて、所望の生成物 (4 - エトキシピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (3 0 m g 、 0 . 1 2 3 m m o l 、 収率 8 6 %) を透明な油状物として得た。これを精製せずに次工程で用いた。

20

【 0 3 1 0 】

中間体 8 6 : (+ / -) - ((trans) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル

【 化 7 6 】



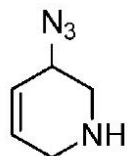
30

(3 S , 4 S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - メトキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルから、中間体 8 5 と同様に製造した

【 0 3 1 1 】

中間体 8 7 : (R) - 3 - アジド - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

【 化 7 7 】



40

窒素下にて室温で 5 - アジド - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (この中間体の製造は Synlett , 2006 , 13 , 2109-2113 に報告されている) (5 6 m g 、 0 . 2 5 0 m m o l) の D C M (5 m L) 中溶液にトリフルオロ酢酸 (1 m L 、 1 2 . 9 8 m m o l) を添加した。該混合物を 4 0 分間攪拌し、次いで、真空濃縮した。残存した残留物を D C M に溶解し、N a H C O₃ (飽和) で洗浄した。有機層を乾燥させ (N a₂S O₄) 、濾過し、濃縮して少量にした。このようにして得た物質をさらなる精製を行わずに次工程に用いた。

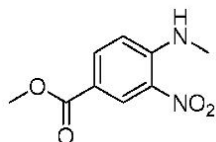
L C M S (方法 B) : R t = 0 . 2 1 分、M H + = 1 2 5 . 0

【 0 3 1 2 】

中間体 8 8 : 4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロ安息香酸メチル

50

【化 78】



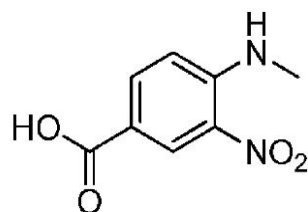
窒素下にて室温で4-クロロ-3-ニトロ安息香酸メチル(5 g、23.19 mmol)(例えばLancaster Synthesis Ltd.から、入手できる)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(8 mL)中溶液にメチルアミン(THF中2 M)(23.19 mL、46.4 mmol)を添加した。該反応混合物を80 に加熱し、一夜撹拌した。LCMSは、主ピーク生成物を示したが、反応は完了していなかった。さらにメチルアミン(THF中2 M、10 mL)を添加し、該反応を90 に6時間加熱した。さらにメチルアミン(THF中2 M、6 mL)を添加し、該反応を室温で1時間撹拌し、70 で72時間撹拌した。さらにメチルアミン(THF中2 M、10 mL)を添加し、該反応を80 に3時間加熱した。該反応を室温に冷却し、次いで、水(50 mL)を添加して生成物を沈殿させた。得られた懸濁液を0 に冷却し、次いで、濾過した。残留物をさらに水(3 x 25 mL)で洗浄し、濾過パッド上で約15分間乾燥させた。固体を回収し、真空乾燥させて、標記化合物を黄色固体として得た(4.54 g、21.60 mmol、収率93%)。

LCMS(方法B): Rt = 0.69分、MH⁺ = 197.2

【0313】

中間体89: 4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸

【化 79】



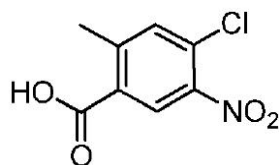
4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル(1.82 g、8.66 mmol)を比率1:1のテトラヒドロフラン(THF)(41.4 mL)および水(41.4 mL)に溶解した。これに水酸化リチウム(1.817 g、43.3 mmol)を添加し、該反応を室温で16時間撹拌した。該反応混合物を0 に冷却し、5 M HCl(約20 mL、pHが約5に達するまで)の添加により酸性化し、山吹色(bright yellow)の沈殿物が生じ、該スラリーを濾過し、残留物を蒸留水(2 x 30 mL)で洗浄した。残留物を回収し、50 で真空乾燥させて、生成物4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸(1.43 g、7.29 mmol、収率84%)を黄色固体として得た。これを、さらなる精製を行わずに次反応で使用した。

LCMS(ギ酸): Rt = 0.69分、MH⁺ = 197.2

【0314】

中間体90: 4-クロロ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸

【化 80】



4-クロロ-2-メチル安息香酸(2.4 g、14.07 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている)に濃硫酸(12 mL、225 mmol)を添加し、反応混合物を-20 に冷却した。この温度で発煙硝酸(0.754 mL、16.88 mmol)を添加し、次いで、反応混合物を室温に加温した。撹拌を室温でさらに2時間撹拌した。該反

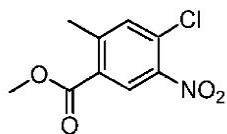
応混合物を水 (5 0 m L) と酢酸エチル (2 × 5 0 m L) に分配させた。酢酸エチル層を一夜放置し、結晶が生じた。これらを濾過により除去して、4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸 (3 8 9 m g 、 1 . 8 0 4 m m o l 、 収率 1 2 . 8 3 %) を得た。

L C M S (方法 C) : R t 0 . 9 1 分、M H + は見られなかった。

【 0 3 1 5 】

中間体 9 1 : 4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸メチル

【 化 8 1 】



10

メタノール (1 0 m L) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸 (4 3 0 m g 、 1 . 9 9 5 m m o l) に 2 M 塩酸水溶液 (1 0 m L 、 2 0 . 0 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 8 0 ° で一夜加熱した。濃塩酸 (2 0 0 μ L) を添加し、該反応を 8 0 ° で 1 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却した。水 (1 0 0 m L) を添加し、水層を、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いて p H 1 4 に塩基性化し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。これらの有機層を片側に維持し、後で使用した。

【 0 3 1 6 】

水層を濃塩酸で酸性化し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出し、これらの有機層を合わせ、疎水性フリットを用いて乾燥させ、真空下にて蒸発させて、出発物質を回収した。メタノール (1 0 m L) 中の該回収出発物質に 2 M 塩酸水溶液 (1 0 m L 、 2 0 . 0 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 8 0 ° で 1 時間撹拌し、次いで、室温で週末にかけて放置した。該反応混合物を室温に冷却した。水 (1 0 0 m L) を添加し、水層を、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いて p H 1 4 に塩基性化し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。

20

【 0 3 1 7 】

有機層を合わせ、先に得た有機層を添加し、疎水性フリットを用いて乾燥させ、真空下にて蒸発させて、4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸メチル (3 2 6 m g 、 1 . 4 2 0 m m o l 、 収率 7 1 . 2 %) を得た。

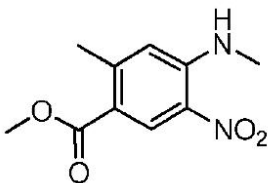
L C M S (方法 B) : R t 1 . 1 1 分、M H + は見られなかった。

30

【 0 3 1 8 】

中間体 9 2 : 2 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル

【 化 8 2 】



N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 m L) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸メチル (3 2 1 m g 、 1 . 3 9 8 m m o l) に T H F 中 2 M メチルアミン (2 . 8 0 m L 、 5 . 5 9 m m o l) を添加し、反応混合物を 8 0 ° で一夜撹拌した。該反応混合物を窒素流下でブローダウンした。メタノール (5 m L) および水 (5 m L) を添加し、生じた固体を濾過により除去し、真空オーブン下にて乾燥させて、2 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル (2 6 4 m g 、 1 . 1 7 7 m m o l 、 収率 8 4 %) を黄色固体として得た。

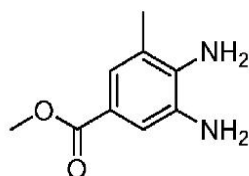
40

L C M S (方法 B) : R t 1 . 0 2 分、M H + = 2 2 5 。

【 0 3 1 9 】

中間体 9 3 : 3 , 4 - ジアミノ - 5 - メチル安息香酸メチル

【化 8 3】



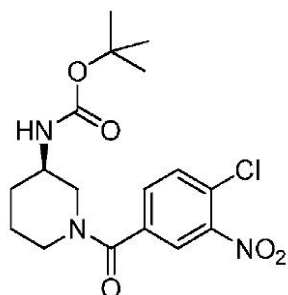
メタノール (3 0 m L) 中の 3 , 4 - ジアミノ - 5 - メチル安息香酸 (1 g 、 6 . 0 2 m m o l) (例えばParkway Scientific LLCから、入手できる) に 2 M 塩酸水溶液 (3 0 . 1 m L 、 6 0 . 2 m m o l) を添加し、反応混合物を 6 5 ° で二晩加熱した。該反応混合物を減圧濃縮し、2 × 2 g I s o l u t e S o r b e n t 1 0 3 カートリッジに負荷した。カートリッジを水で洗浄し、メタノールを用いて溶離した。メタノール画分を減圧下にて蒸発させた。残留物をジクロロメタン / メタノール中にて負荷し、S P E (アミノプロピル、2 0 g) により精製し、ジクロロメタン中 1 0 % メタノールを用いて溶離した。適切な画分を合わせ、減圧下にて蒸発させて、所望の生成物 3 , 4 - ジアミノ - 5 - メチル安息香酸メチル (6 2 0 m g 、 3 . 4 4 m m o l 、 収率 5 7 . 2 %) をオフホワイト色の固体として得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 5 0 分、M H + = 1 8 1 .

【 0 3 2 0 】

中間体 9 4 : (R) - (1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 8 4】



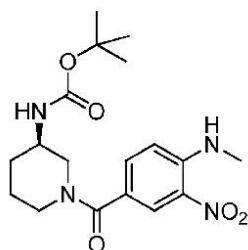
4 - クロロ - 3 - ニトロ安息香酸 (3 0 g 、 1 4 9 m m o l 、 例えばApollo Scientificから、入手できる) を S O C l 2 (2 0 0 m L 、 2 7 5 6 m m o l) と混合し、8 0 ° で 2 時間撹拌した。トルエン (5 0 0 m L) を添加した。溶媒を蒸発させた後、生成物を含む溶液を直接次工程で用いた。4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイルクロリド (2 9 g 、 1 3 2 m m o l) 、 (R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (2 5 g 、 1 2 4 m m o l) および D I P E A (6 6 g 、 5 1 2 m m o l) を D C M (3 0 0 m L) 中にて N 2 下にて 0 ~ 2 0 ° で 3 時間撹拌した。該反応を氷 / H 2 O (約 1 0 0 g) 中にクエンチし、H C l を添加した (p H 1 まで) 。有機相を N a H C O 3 (水溶液、1 0 0 m L 、 p H 8 まで) で洗浄し、乾燥させ (N a 2 S O 4) 、真空蒸発させた。該粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製し、D C M / M e O H = 8 0 : 1 で溶離した。これにより標記化合物 (3 0 g) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 0 6 分、M + H + = 3 8 4 . 1

【 0 3 2 1 】

中間体 9 5 : ((3 R) - 1 - { [4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル] カルボニル } - 3 - ピペリジニル) カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル

【化 8 5】



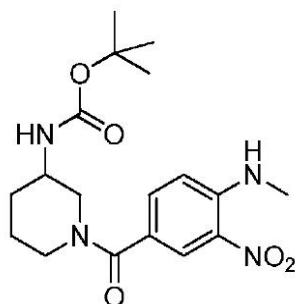
(3R)-3-ピペリジニルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (1.460 g、7.29 mmol、例えばApollo Scientific Ltd.から、入手できる)、4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸 (1.43 g、7.29 mmol) および HATU (2.77 g、7.29 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (50 mL) 中溶液に DIPEA (2.55 mL、14.58 mmol) を添加し、該反応を室温で 16 時間撹拌した。水 (200 mL) および Et₂O (200 mL) を添加し、層を分取した。水層をさらに Et₂O (2 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、山吹色の油状物を得た。該粗生成物をシリカ (100 g) にて 40% EtOAc / シクロヘキサン - 100% 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いて精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物 ((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (2.76 g、7.29 mmol、収率 100%) を橙 - 金色の固体として得た

LCMS (方法 B) : R_t = 0.96 分、MH⁺ = 379.3

【0322】

中間体 96 : (1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル

【化 8 6】



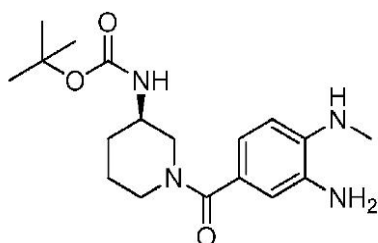
(+/-)-3-ピペリジニルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (1.460 g、7.29 mmol、例えばApollo Scientific Ltd.から、入手できる) および 4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸から、中間体 95 と同様にして収率 57% で製造した。

LCMS (方法 B) : R_t = 0.96 分、MH⁺ = 379.2

【0323】

中間体 97 : (R)-(1-(3-アミノ-4-(メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 8 7】



10

20

30

40

50

この中間体は、以下の方法 A または B の一方に従って製造した：

【0324】

方法 A：

(R) - (1 - (4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (400 mg) をメタノール (約 18 mL) に溶解し、該溶液をフローハイドレーション装置 (H - Cube、設定：フル水素、大気圧、周囲温度) を用いて 5 % パラジウム - 炭素 Cat Cart または 10 % パラジウム - 炭素 Cat cart で 1 回または 2 回水素添加した。該溶液をさらにメタノール (60 mL) で洗浄し、該溶液を真空中にて減量乾固させて、(R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチルを薄茶色のガム状物として得た (360 mg)。

L C M S (方法 B) : R t = 0.71 分、M H + = 349

【0325】

方法 B：

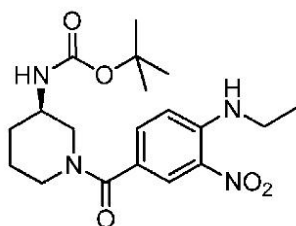
エタノール (30 mL) 中の (R) - (1 - (4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (2 g、5.29 mmol) を、パラジウム - 炭素 (0.400 g、3.76 mmol) を入れたフラッシュ水素化フラスコに添加し、得られた混合物を窒素 / 真空で 3 回フラッシュし、次いで、水素雰囲気下で 44 時間撹拌した。該反応混合物を水素雰囲気から窒素 / 真空で 3 回フラッシュし、充填剤 10 g セライトで濾過した (深緑色の溶液を得た)。適切な画分を減圧濃縮して、深緑色の固体 1.955 g を得た。残留物を D C M に溶解し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、D C M 中 0 % ~ 6 % 2 M N H ₃ / M e O H 勾配液 (24 C V) で溶離した。適切な画分を合わせ、真空濃縮した後、共沸させて、所望の生成物 1.916 g を灰色の固体として得た。

L C M S (方法 A) : R t = 0.85 分、M H + = 349

【0326】

中間体 98 : (R) - (1 - (4 - (エチルアミノ) - 3 - ニトロベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル

【化 88】



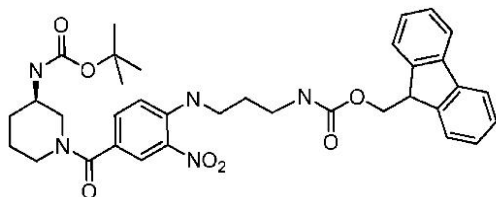
T H F 中 2 M エチルアミン (5.21 mL、10.42 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の {(3 R) - 1 - [(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル)カルボニル] - 3 - ピペリジニル}カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (500 mg、1.303 mmol) に添加し、該反応を窒素下にて 80 ° で撹拌した。30 分後、さらに T H F 中 2 M エチルアミン (5.21 mL、10.42 mmol) を添加し、該反応を窒素下にて 80 ° で 24 時間撹拌した。該反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (70 mL) と D C M (3 x 70 mL) に分配させた。有機層を合わせ、水性フリットを用いて乾燥させ、窒素流下にて乾燥させた。該試料をジクロロメタン中にて負荷し、0 ~ 100 % シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配液を用いて B i o t a g e S P 4 クロマトグラフィー (S N A P 100 g シリカ) によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、所望の生成物 (R) - (1 - (4 - (エチルアミノ) - 3 - ニトロベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (225 mg、0.573 mmol、収率 44.0 %) を山吹色のガラス状物として得た。

L C M S (方法 B) : R t = 1.04 分、M H + = 393。

【0327】

中間体99: {(3R)-1-[(4-{[3-({[(9H-フルオレン-9-イルメチル)オキシ]カルボニル}アミノ)プロピル]アミノ}-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

【化89】



10

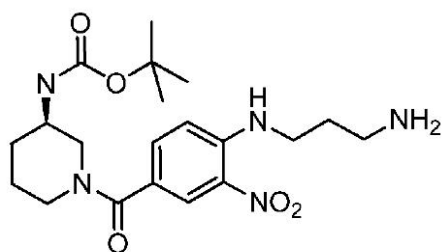
(R)-(1-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2.1g、4.98mmol)、DIPEA(1.740mL、9.96mmol)およびDCM(20mL)の混合物に、攪拌および氷浴冷却しながら、DCM(10mL)中のクロロギ酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1.289g、4.98mmol)を30分間にわたって添加した。次いで、該反応を窒素下にて周囲温度で15分間攪拌した。該反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、2M塩酸水溶液(40mL)で洗浄し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(50mL)およびブライン(40mL)で洗浄した後、疎水性フリットで乾燥させ、真空下にて蒸発させた。該試料をジクロロメタン中にて負荷し、0~100%シクロヘキサン-酢酸エチル 20
勾配液(10カラム量)を用いた後に100%シクロヘキサン-酢酸エチル(5カラム量)で保持してBiotage SP4(2xSNAP 100g シリカ)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、所望の生成物を{(3R)-1-[(4-{[3-({[(9H-フルオレン-9-イルメチル)オキシ]カルボニル}アミノ)プロピル]アミノ}-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチル(3.09g、4.80mmol、収率96%)を黄色の泡沫体として得た。

LCMS(方法B): Rt 1.27分、MH⁺ 644。

【0328】

中間体100: (R)-(1-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル 30

【化90】



プロパン-1,3-ジアミン(10.97mL、130mmol)を{(3R)-1-[(4-クロロ-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチル(2g、5.21mmol)に添加し、混合物を窒素下にて100℃で1時間攪拌しながら加熱した。該反応混合物を真空濃縮した。次いで、該試料を2M塩酸の添加によりpH6に酸性化し、水(40mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウムでpH12に塩基性化した。次いで、混合物をDCM(3x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、疎水性フリットを用いて乾燥させ、真空下にて蒸発させて、(R)-(1-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2.18g、5.17mmol、収率99%)を得た。

40

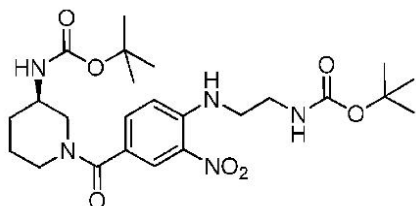
LCMS(方法B): Rt 0.71分、MH⁺ 422

【0329】

50

中間体 101 : {(3R)-1-[(4-{[2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]アミノ}-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル

【化 9 1】



10

(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(2.06 mL、13.03 mmol)を{(3R)-1-[(4-クロロ-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル(500 mg、1.30 mmol)の1,4-ジオキサン(5 mL)中溶液に添加した。100 で21時間撹拌した後、該反応混合物を減圧濃縮して、粗生成物を濃橙色の油状物として得た。残留物をDCM中にて100 g SNAPシリカカラム上に負荷し、SP4によって精製し、DCM中0~5% MeOHの勾配液(15 CV)で溶離した。適切な画分を合わせ、減圧下にて蒸発させて、粗生成物{(3R)-1-[(4-{[2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]アミノ}-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル(682.4 mg、1.344 mmol、収率103%)を暗黄色の固体として得た。これを、さらなる精製を行わずに次反応で使用した。

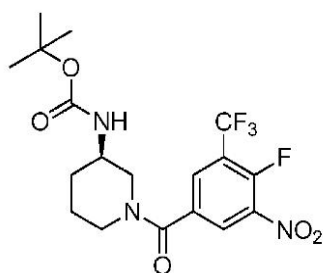
20

LCMS(方法B): Rt = 1.06分、MH⁺ = 508.3

【0330】

中間体 102 : (R)-(1-(4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 9 2】



30

4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(300 mg、1.185 mmol、例えばFluorochemから、市販されている)のDCM(12 mL)中溶液を9回エバキュエートした後、塩化オキサリル(0.208 mL、2.371 mmol)を滴下し、次いで、DMF(0.075 mL、0.968 mmol)を滴下した。該反応混合物の最初の泡立ちを観察した。窒素下にて4.5時間撹拌した後、該反応混合物に塩化オキサリル(0.052 mL、0.593 mmol)を添加し、次いで、DMF(18 µL、0.232 mmol)を添加した。室温で2時間撹拌した後、該反応混合物を減圧濃縮して、オフホワイト色の固体を得た。残留物をDCM(12 mL)に溶解し、(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(261 mg、1.304 mmol、例えばApollo Scientificから、市販されている)およびDIPEA(0.414 mL、2.370 mmol)を添加した。室温18時間撹拌した後、該反応混合物に(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(119 mg、0.593 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.104 mL、0.593 mmol)を添加した。室温で1時間撹拌した後、該反応混合物をDCM(20 mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム(50 mL)を添加し、層を分取した。有機層を重炭酸ナトリウム(3×50 mL)で洗浄し、疎水性フリットに通し、減圧下にて溶媒を蒸発させて、濃橙色の油状物を得た。残留物をDCM中にて25

40

50

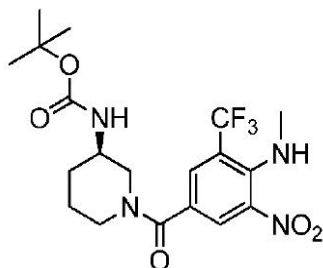
g SNAPシリカカラムに負荷し、SP4によって精製し、シクロヘキサン中0～50% EtOAcの勾配液(15 CV)で溶離した。適切な画分を合わせ、減圧下にて蒸発させて、所望の生成物(R)-(1-(4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(419 mg、0.962 mmol、収率81%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法A): Rt = 1.21分、MH⁺ = 436.0

【0331】

中間体103: (R)-(1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化93】



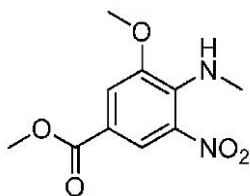
メタンアミン(THF中2 M溶液1.925 mL、3.85 mmol)を(R)-(1-(4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(419 mg、0.96 mmol)のDMF(15 mL)中溶液に添加した。80℃で2時間撹拌した後、該溶液を室温に冷却した。該反応混合物を減圧濃縮し、残留物を水(50 mL)に溶解した。EtOAc(50 mL)を添加し、層を分取した。水層をさらにEtOAc(4×50 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、疎水性フリットに通し、溶媒を減圧除去した。残留物をDCM中にて50 g SNAPシリカカラムに負荷し、SP4によって精製しシクロヘキサン中0～50% EtOAcの勾配液(15 CV)で溶離した。適切な画分を合わせ、減圧下にて蒸発させて、所望の生成物(R)-(1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(400 mg、0.90 mmol、収率93%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法A): Rt = 1.15分、MH⁺ = 447.05。

【0332】

中間体104: 3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル

【化94】



4-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル(例えばApollo Scientific Ltdから、入手できる)(14 g、57.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(140 mL)に溶解し、氷/水浴中にて約0℃に冷却した。撹拌しながら滴下漏斗を用いてメタンアミン(THF中2 M)(114 mL、228 mmol)を滴下し、該混合物を窒素でフラッシュし、80℃で3時間加熱した。該混合物を週末にかけて室温に冷却した。該反応混合物を水(500 mL)で希釈し、真空下にて濾過して、標記化合物を橙色の固体として得た(13.69 g)。

LCMS(方法A): Rt = 1.04分、MH⁺ = 241.05

【0333】

中間体105: 3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸

10

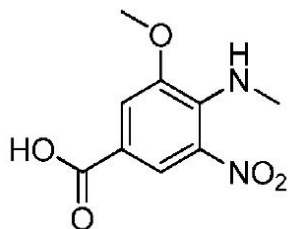
20

30

40

50

【化 9 5】



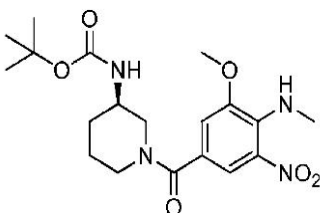
3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル (13.69 g、57.0 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (100 mL) および水 (50.0 mL) 中溶液に水酸化リチウム (4.09 g、171 mmol) を一度に添加した。得られた懸濁液を室温で 19 時間撹拌した。該反応を 2 N HCl 水溶液 (約 50 mL) で、pH が約 4 になるまで酸性化した。得られた懸濁液を濾過し、橙色の固体を高真空ラインで一夜乾燥させて、標記化合物を橙色の固体として得た (11.09 g)。

LCMS (方法 A) : Rt = 0.51 分、MH⁺ = 227.0

【 0334】

中間体 106 : (R) - (1 - (3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロベンゾイル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 9 6】



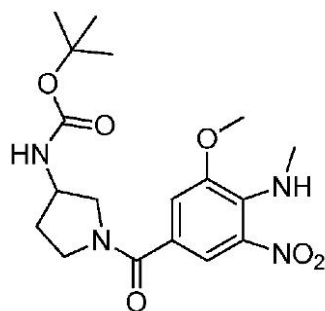
3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸 (11.09 g、49.0 mmol) および HATU (18.64 g、49.0 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (300 mL) 中溶液に DIPEA (17.13 mL、98 mmol) を添加し、該混合物を 30 分間撹拌した。DIPEA を添加後、撹拌しながら 1 分後に該混合物は濁った。次いで、(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (9.82 g、49.0 mmol) を添加し、1.5 時間撹拌した後、LCMS は、該反応の慣用を示した。該反応混合物 5 mL に LiCl 飽和水溶液 (5 mL) および Et₂O (10 mL) を添加し、層を分取した。水層を Et₂O (2 × 10 mL) で再抽出し、合わせた有機層を水 (10 mL) で逆洗し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗生成物を橙色のガム状物として得た。該ガム状物を最小量の DCM に溶解し、50 ~ 100 % 酢酸エチル / シクロヘキサンを用いて Si SNAP 25 g カラムにより精製した。適切な画分を合わせ、真空蒸発させた後、シクロヘキサンと一緒に共沸し、真空乾燥させて、所望の生成物 281 mg を橙色の固体として得た。残存反応混合物を真空濃縮して、若干の DMF を除去した。LiCl 飽和水溶液 (300 mL) および Et₂O (700 mL) を添加し、混合物を分取した。水層を Et₂O (2 × 700 mL) で逆抽出し、合わせた有機層を水 (1 L) で逆洗し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗生成物を橙色のガム状物として得た。これを、340 g SNAP シリカカートリッジにて精製し、シクロヘキサン中 30 % ~ 60 % 酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、真空濃縮して、標記化合物を橙色の固体として得た (19.4 g)。

LCMS : (方法 B) : Rt = 1.02 分、MH⁺ = 409.1

【 0335】

中間体 107 : (1 - (3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロベンゾイル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 9 7】



10

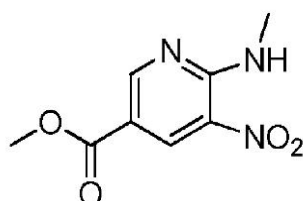
3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸およびピロリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (例えばTCI Europeから、市販されている) から、中間体 106 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0.98 分、M H + = 395.2、

【0336】

中間体 108 : 6 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロニコチン酸メチル

【化 9 8】



20

6 - クロロ - 5 - ニトロニコチン酸メチル (500 mg、2.309 mmol、例えばB uttParkから、市販されている) の無水 D M F (2.5 mL) 中溶液をメチルアミン (T H F 中 2 M、2.5 mL、5 mmol) で処理した - 瞬間的に暗黄色に色づき、加温およびppt。該反応を周囲温度で約 20 分間攪拌した (空気雰囲気 - ゆるく栓をしたバイアル)。さらなるメチルアミン (T H F 中 2 M、1.0 mL、2 mmol) を添加し、攪拌を約 40 分間続けた。窒素下にてほとんどの溶媒を蒸発させ、残留物 (半固体) を水で希釈し、D I P E A (約 2 mL) で処理した。該混合物を酢酸エチルで反復抽出した (特に酢酸エチルに溶けない固体)。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (疎水性フリット)、窒素流下にて減量乾固させて、黄色の結晶性固体 (436 mg) を得た。

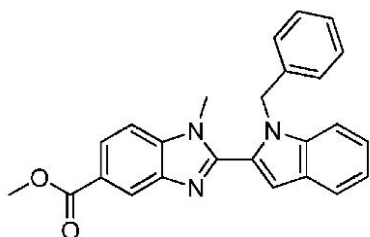
30

L C M S (方法 B) : R t = 0.84 分、M H + = 212.1。

【0337】

中間体 109 : 1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化 9 9】



40

窒素下にて室温で、水 (4.0 mL) に溶解したハイドロサルファイトナトリウム (2339 mg、11.42 mmol) を 4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロ安息香酸メチル (800 mg、3.81 mmol) および 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (896 mg、3.81 mmol) のエタノール (8 mL) 中溶液に添加した。該反応混合物を 80 に加熱し、一夜攪拌した。該反応を室温に冷却した。水 (50 mL) および D C M (50 mL) を添加し、このようにして得られた分離できない懸

50

濁液に1N HCl (20 mL)を添加し、層を分取した。水層をさらに10% MeOH / DCM (2 × 25 mL)で抽出し、合わせた有機層をMeOH (20 mL)で希釈し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮して、粗生成物を橙色の固体として得た。該粗生成物を、シクロヘキサン 50%酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ(100 g)で精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル(621 mg、1.570 mmol、収率41.3%)を黄色固体として得た。

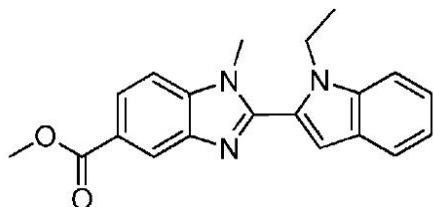
LCMS (方法B): Rt = 1.30分、MH⁺ = 396.2

【0338】

10

中間体110: 2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル

【化100】



1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドおよび4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル(8 g、38.1 mmol)から、中間体109と同様に製造した。

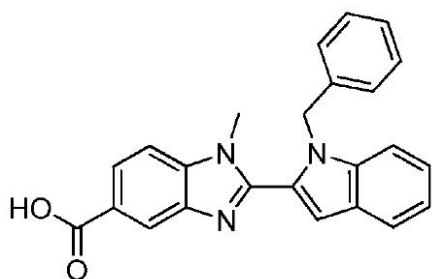
20

LCMS (方法B): Rt: 1.20分、MH⁺ = 334。

【0339】

中間体111: 1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

【化101】



30

1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル(621 mg、1.570 mmol)を比率1:1のテトラヒドロフラン(THF)(7.5 mL)および水(7.5 mL)に溶解した。これに水酸化リチウム(329 mg、7.85 mmol)を添加し、該反応を室温で1時間攪拌した。該反応を室温でさらに16時間攪拌した。該反応混合物を2M HCl (20 mL)の添加により酸性化し、有機物を10% MeOH / DCM (20 mL)に抽出した。水層を10% MeOH / DCM (2 × 20 mL)で洗浄し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空濃縮して、黄色の固体1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(607 mg、1.591 mmol、収率101%)を得た。これを、さらなる精製を行わずに次反応で使用した。

40

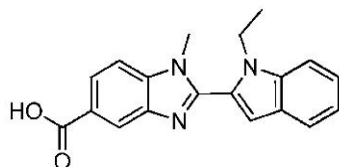
LCMS (方法B): Rt = 1.13分、MH⁺ = 382.2

【0340】

中間体112: 2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

50

【化 102】



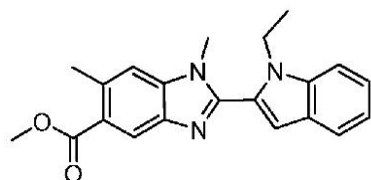
2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (8 g、24.00 mmol) の THF (50 mL) 中溶液に水酸化リチウム・一水和物 (5 g、119 mmol) を添加し、次いで、水 (50 mL) を添加した。該混合物を、ストップ付容器中にて室温で 16 時間撹拌した。次いで、該反応混合物を 80 で 8 時間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、揮発物質を真空下にて蒸発させた。残存するわずかな懸濁液を 2 M HCl (水溶液) で pH = 1 に酸性化した。生じた沈殿物を濾過し、固体を水 (400 mL) で洗浄した。固体を真空オーブン中にて乾燥させて、標記化合物を灰色の固体として得た (7.4 g、23.17 mmol、97%)。

LCMS (方法 B) : Rt 1.02 分; MH⁺ 320。

【0341】

中間体 113 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化 103】



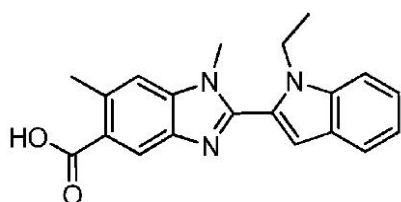
2 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル (260 mg、1.160 mmol)、1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (201 mg、1.160 mmol) およびハイドロサルファイトナトリウム (606 mg、3.48 mmol) をエタノール (3 mL) および水 (1.5 mL) 中にて合わせ、該反応混合物を 80 で 2 時間加熱した。該反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (75 mL) と酢酸エチル (3 x 75 mL) とに分配させた。有機層を合わせ、疎水性フリットを用いて乾燥させ、真空下にて蒸発させた。該試料をメタノール/ジクロロメタン中にて負荷し (該カラムを真空オーブン中にて乾燥させ)、0 ~ 50 % 酢酸エチル/シクロヘキサンを用いて SPE (シリカ、50 g) によって精製した。適切な画分を合わせ、窒素流下にて乾燥させて、所望の生成物を 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (249 mg、0.717 mmol、収率 61.8%) を黄色固体として得た。

LCMS (方法 B) : Rt 1.25 分、MH⁺ = 348。

【0342】

中間体 114 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化 104】



2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイ

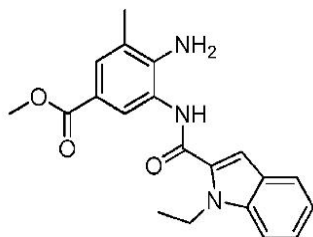
ミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (2 4 5 m g 、 0 . 7 0 5 m m o l) および水酸化リチウム・一水和物 (3 4 m g) をメタノール (2 m L) および水 (1 m L) 中にて室温で一夜撹拌した。さらに水酸化リチウム・一水和物 (3 4 m g) を添加し、該反応混合物を 7 0 ° で 2 . 5 日間加熱した。該反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (1 5 m L) とジクロロメタン (3 × 1 5 m L) に分配させた。有機層を合わせ、疎水性フリットを用いて乾燥させ、窒素流下にて乾燥させて、2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 4 2 m g 、 0 . 7 2 6 m m o l 、 収率 1 0 3 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t 1 . 0 5 分、M H + = 3 3 4 。

【 0 3 4 3 】

中間体 1 1 5 : 4 - アミノ - 3 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) - 5 - メチル安息香酸メチル

【 化 1 0 5 】



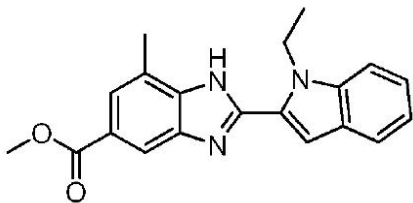
1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (3 5 8 m g 、 1 . 8 9 2 m m o l 、 例えばEnamine building blocksから、市販されている) および H A T U (7 8 5 m g 、 2 . 0 6 4 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) (2 m L) 中混合物に D I P E A (0 . 9 0 1 m L 、 5 . 1 6 m m o l) を添加し、該反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。3 , 4 - ジアミノ - 5 - メチル安息香酸メチル (3 1 0 m g 、 1 . 7 2 0 m m o l) を添加し、撹拌をさらに 2 時間続けた。該反応混合物を窒素流下でブローダウンし、残留物をジクロロメタン中にて負荷し、S P E (アミノプロピル、2 0 g) によって精製し、ジクロロメタン中 1 0 % メタノールを用いて溶離した。適切な画分を合わせ、窒素流下にて乾燥させた。該試料をジクロロメタン中にて負荷し、メタノール - ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % 2 M アンモニアの勾配液を用いて B i o t a g e S P 4 (S N A P 1 0 0 g シリカ) によって精製した。適切な画分を合わせ、減圧下にて蒸発させて、所望の生成物 4 - アミノ - 3 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) - 5 - メチル安息香酸メチル (3 7 9 m g 、 1 . 0 7 9 m m o l 、 収率 6 2 . 7 %) を茶色の固体として得た。

L C M S (方法 B) : R t 1 . 1 0 分、M H + 3 5 2 。

【 0 3 4 4 】

中間体 1 1 6 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【 化 1 0 6 】



4 - アミノ - 3 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) - 5 - メチル安息香酸メチル (3 7 5 m g 、 1 . 0 6 7 m m o l) および p - トルエンスルホン酸・一水和物 (2 2 3 m g 、 1 . 1 7 4 m m o l) をトルエン (3 0 m L) 中にて合わせ、該反応混合物を 1 0 0 ° で一夜加熱した。該反応混合物を真空下にて蒸発させ、残留物をメタノール / ジクロロメタン中にて負荷し (該カラムを真空オープン中にて乾燥させ) 、 0 ~

10

20

30

40

50

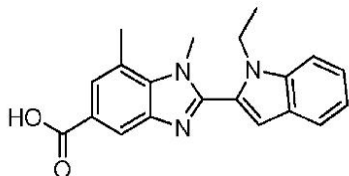
100%シクロヘキサン-酢酸エチルの勾配液(10カラム量)を用い、次いで、100%シクロヘキサン-酢酸エチル(5カラム量)で保持してBiotage SP4(SNAP 50g シリカ)によって精製した。適切な画分を合わせ、減圧下にて蒸発させて、所望の生成物2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(105mg、0.315mmol、収率29.5%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法B): Rt 1.27分、MH⁺ 334。

【0345】

中間体117: 2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【化107】

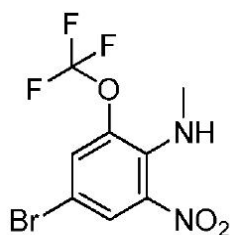


N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(101mg、0.303mmol)に鉱油中60%水素化ナトリウム(18.18mg、0.454mmol)を添加し、該反応混合物を氷/水浴中にて冷却し、90分間撹拌した。ヨウ化メチル(0.022mL、0.348mmol)を添加し、該反応混合物を室温に加温し、一夜撹拌した。さらに鉱油中60%水素化ナトリウム(18.18mg、0.454mmol)を添加し、次いで、ヨウ化メチル(0.022mL、0.348mmol)を添加し、該反応混合物を一夜撹拌した。水酸化リチウム(14.51mg、0.606mmol)および水(0.5mL)を添加し、該反応混合物を一夜撹拌した。該反応混合物を窒素流下でブローダウンした。得られた固体にHATU(173mg、0.454mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)を添加し、次いで、DIPEA(0.159mL、0.909mmol)を添加し、室温で10分間撹拌した後、(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(91mg、0.454mmol)を添加した。該反応混合物を室温で一夜撹拌した。該反応混合物を窒素流下でブローダウンし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(10mL)と酢酸エチル(3×10mL)に分配させた。有機層を合わせ、疎水性フリットを用いて乾燥させ、窒素流下にて乾燥させた。アミド形成は生じなかったが、代わりに、所望のカルボン酸生成物およびそのアルキル化ベンゾイミダゾール位置異性体を単離した:したがって、残留物をDMSO(2×1mL)に溶解し、MDAP(方法B)によって精製した。窒素流下で溶媒を乾燥させて、所望の生成物(6mg)および位置異性体生成物(26mg)を得た。所望の生成物を、この段階でさらなる精製を行わずに、次反応で用いた。

【0346】

中間体118: 4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【化108】



4-ブロモ-2-ニトロ-6-(トリフルオロメトキシ)アニリン(1g、3.32mmol、例えばApollo Scientificから、市販されている)のDMF(40mL)中溶液を

、氷／水浴を用いて１０分間冷却し、次いで、炭酸セシウム（２．１７ｇ、６．６４ｍｍｏｌ）を添加した。該反応混合物を１０分間攪拌し、次いで、ヨードメタン（０．２０８ｍＬ、３．３２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素下にて６７時間にわたって室温に加温した。該反応混合物にさらにヨードメタン（０．２０８ｍＬ、３．３２ｍｍｏｌ）を添加し、さらに６時間攪拌し、次いで、ＥｔＯＡｃおよび水（各々２００ｍＬ）を用いて分配させた。水層をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で再抽出し、次いで、合わせた有機層を水（２００ｍＬ）で洗浄し、次いで、疎水性フリットに通し、減圧濃縮して、粗生成物を茶色のガム状物として得た。該物質をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／シクロヘキサン溶媒系（０～３０％）で溶離して、標記生成物を橙色の固体として得た（４０４ｍｇ、収率３９％）。

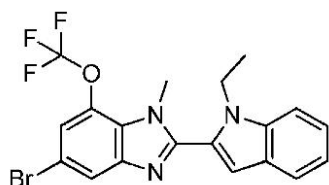
10

ＬＣＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．３３分、 $M + NH_4^+ = 332.7$

【０３４７】

中間体１１９：５－ブromo－２－（１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－メチル－７－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

【化１０９】



20

スターラーおよび４－ブromo－N－メチル－２－ニトロ－６－（トリフルオロメトキシ）アニリン（４００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）および１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボアルデヒド（２２０ｍｇ、１．２７０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２ｍＬ）中溶液を装備したマイクロ波バイアルにジチオン酸ナトリウム（７８０ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の水（６．０ｍＬ）中溶液を添加した。該反応容器を密封し、マイクロ波を用いて１００に５時間加熱し、次いで、冷却した。該反応混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、次いで、硫酸ナトリウムを添加し、該混合物を濾過し、次いで、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィーを用いてＤＣＭ／シクロヘキサン溶媒系（４０～１００％）で溶離することによって精製して、標記化合物を無色のガム状物として得た（３０９ｍｇ、収率５６％）。

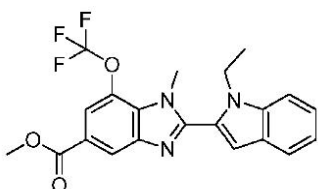
30

ＬＣＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．５８分、 $MH^+ = 438.1 / 440.1$

【０３４８】

中間体１２０：２－（１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－メチル－７－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸メチル

【化１１０】



40

マイクロ波バイアル中にて５－ブromo－２－（１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－メチル－７－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール（１４９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（０．２０６ｍＬ、５．１０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１１９ｍＬ、０．６８０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（８３ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）、ヘキサカルボニルモリブデン（４７ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）およびアセトキシ（２－（ジ－o－トリルホスフィノ）ベンジル）パラジウム（１７ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）に溶解した。反応容器を密封し、マイクロ波を用いて１８０に３時間加熱し、次いで、冷却した。該反応混合物を減圧濃縮して、粗標記化合物（

50

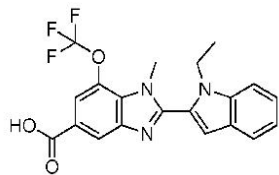
210 mg、収率 > 99%) を得た。

LCMS (方法A) : Rt = 1.46 分、MH⁺ = 418.2

【0349】

中間体 121 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化111】



10

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (444 mg、1.06 mmol) の THF (12 mL) および水 (6 mL) の混合物中撹拌溶液に水酸化リチウム (76 mg、3.19 mmol) を添加した。該混合物を窒素下にて室温で 68 時間撹拌し、次いで、疎水性フリットで濾過し、HCl (2 N) を用いて約 pH 4 に酸性化した。該反応混合物を EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分配させ、層を分取し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で再抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットに通し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。該物質を IPA 中にて 10 g アミノプロピル SPE カラムに負荷し、IPA で溶離し、次いで、IPA 中 10% HCl で溶離した。生成物を含む画分を合わせ、次いで、減圧濃縮して、粗標記化合物を茶色の固体として得た (121 mg、収率 28%)。

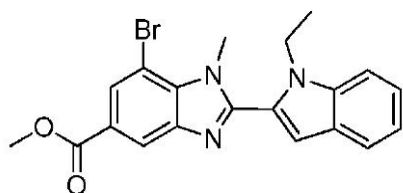
20

LCMS (方法A) : Rt = 0.93 分、MH⁺ = 404.1

【0350】

中間体 122 : 7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化112】



30

3 - ブロモ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル (2.65 g、9.17 mmol、製造は、国際出願公開 WO 2010034796 A1 に記載) および 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (2.16 g、12.5 mmol、例えば Sigma Aldrich から、市販されている) の EtOH (70 mL) 中溶液にジチオン酸ナトリウム (3.4 g、16.6 mmol) の水 (35.0 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を窒素でフラッシュし、次いで、100 °C で一夜 16 時間加熱した。該反応混合物を減圧濃縮し、次いで、DCM (100 mL) と水 (100 mL) に分配させた。層を約 1 時間放置して分離させた後、有機層を単離し、次いで、水層を DCM (3 × 100 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、疎水性フリットで濾過し、次いで、減圧濃縮した。得られた茶色の固体をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、EtOAc / シクロヘキサン溶媒系 (0 ~ 20%) で溶離して、標記化合物を黄色固体として得た (1.2 g、収率 32%)。

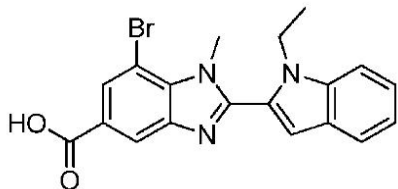
40

LCMS (方法B) : Rt = 1.40 分、MH⁺ = 412.0 / 414.0

【0351】

中間体 123 : 7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化 1 1 3】



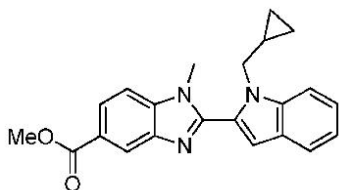
7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (1.97 g、4.78 mmol) の THF (40 mL) および水 (20 mL) の混合物中撹拌懸濁液に水酸化リチウム (229 mg、9.56 mmol) を添加した。該混合物を室温で週末にかけて撹拌し、次いで、HCl (2 M、40 mL) の添加により酸性化した。該混合物を 10 % MeOH / 90 % DCM (50 mL) に分配させ、次いで、水層を 10 % MeOH / 90 % DCM (50 mL) で再抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、疎水性フリットに通し、減圧濃縮して、標記化合物を黄色 / 白色の固体として得た (1.67 g、収率 88 %)。

LCMS (方法 B) : Rt = 1.20 分、MH⁺ = 398.0 / 400.1

【 0 3 5 2】

中間体 124 : 2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化 1 1 4】



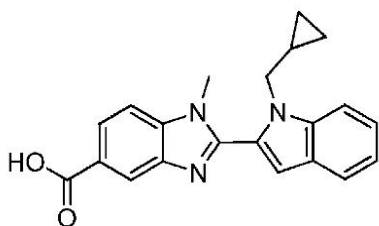
4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロ安息香酸メチル (6.6 g、31.4 mmol) および 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (7.0 g、35.2 mmol) の EtOH / H₂O (100 mL / 50 mL) 中溶液に Na₂S₂O₄ (16.4 g、94.2 mmol) を添加し、該混合物を N₂ 下にて 80 ° で一夜撹拌し、該混合物を LCMS によってモニタリングし、4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロ安息香酸メチルが完全に消耗されたことが示された。水および DCM を添加し、得られた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、シリカクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1 で溶離した。これにより標記化合物 (7.0 g、62 %) が得られた。

LCMS (方法 D) : Rt = 1.78 分、MH⁺ = 360.2

【 0 3 5 3】

中間体 125 : 2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化 1 1 5】



2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (7.0 g、19.5 mmol) の TH

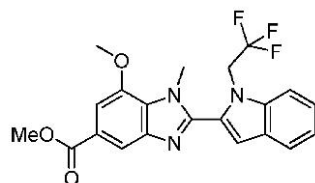
F / 水 (1 5 0 m L / 1 5 0 m L) 中溶液に L i O H (4 . 1 0 g 、 9 7 5 m m o l) を添加した。該混合物を 5 0 で一夜攪拌し、次いで、濃縮し、水 (1 0 m L) を添加した。該混合物を 2 N H C l (5 0 m L) で中和し、濾過し、水および E t ₂ O で洗浄した。固体を乾燥させて、標記化合物 (5 . 2 g 、 7 8 %) を得た。

L C M S (方法 D) : R t = 1 . 6 2 分、M H + = 3 4 6 . 2 。

【 0 3 5 4 】

中間体 1 2 6 : 7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【 化 1 1 6 】



5 m L マイクロ波バイアル中にて 3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル (2 3 5 m g 、 0 . 9 7 8 m m o l) および 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (2 0 0 m g 、 0 . 8 8 0 m m o l) のエタノール (3 . 5 m L) 中溶液にハイドロサルファイトナトリウム (5 4 1 m g 、 2 . 6 4 m m o l) の水 (1 . 5 m L) 中懸濁液を添加した。該反応混合物をマイクロ波にて 1 0 0 で 5 時間加熱した。該反応混合物を真空濃縮した。薄黄色の残留物をジエチルエーテルに溶解した。得られた懸濁液を真空濾過した。回収した固体の N M R および L C M S 分析は、主成分として生成物を示した。該固体を真空ラインで一夜乾燥させて、粗生成物 7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (7 0 0 m g 、 0 . 7 5 5 m m o l 、 収率 8 6 %) をオフホワイト色の固体として得、これは次反応に適切であった。

【 0 3 5 5 】

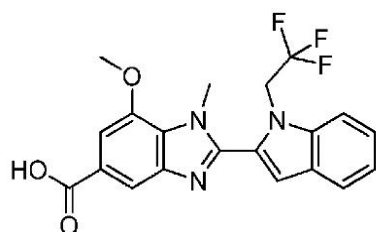
しかしながら、濾液の L C M S および N M R は、若干の生成物と不純物の存在を示した。濾液を真空濃縮した。残留物をジクロロメタン中にて負荷し、0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / シクロヘキサン勾配液を用いてシリカ (1 0 g) によるカラムクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を合わせ、真空蒸発させて、所望の生成物 7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (4 9 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l 、 収率 1 3 . 3 5 %) を黄色固体として得た。

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 2 9 分、M H + = 4 1 8 . 1

【 0 3 5 6 】

中間体 1 2 7 : 7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【 化 1 1 7 】



7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (3 1 8 m

10

20

30

40

50

g、0.762 mmol) および水酸化リチウム・一水和物 (63.9 mg、1.524 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) および水 (3 mL) 中混合物を室温で2時間撹拌した。LCMS分析は、生成物が形成されていないことを示した。したがって、水酸化リチウム・一水和物 (63.9 mg、1.524 mmol) を添加し、該反応混合物をさらに2時間撹拌した。LCMSによって示されるように生成物の形成が生じていなかった。したがって、該反応混合物にさらに水酸化リチウム・一水和物 (128 mg、3.05 mmol) を添加した。該反応混合物を室温で一夜撹拌した。LCMS分析は、反応が進んでいないことを示した。したがって、該反応混合物を濃縮し、残留物を水 (40 mL) に溶解した。DCM (4 × 40 mL) を用いて有機物を抽出した。水層を、10 % MeOH / DCM 溶液 (3 × 30 mL) を用いてさらに抽出した。合わせた回収DCM層およびMeOH / DCM層を個々に濃縮した。NMR分析は、DCMバッチおよび10 % MeOH / DCMバッチがともに主成分として未反応の出発物質エステルを含有することを示した。2つのバッチを合わせ、真空オープン中にて週末にかけて乾燥させた。

【0357】

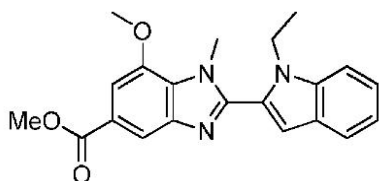
加水分解反応を再開した：7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (230 mg、0.551 mmol) および水酸化リチウム・一水和物 (46.2 mg、1.102 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) および水 (3 mL) 中混合物を室温で一夜24時間撹拌した。LCMS分析は、反応の完了を示した。該反応混合物を真空濃縮した。残留物を水 (7 mL) に溶解し、pH 2になるまで2 M HCl (水溶液) を滴下した。得られた固体を真空濾過により回収し、水で洗浄し、次いで、真空オープンで乾燥させて、所望の生成物 7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (210.5 mg、0.522 mmol、収率68.5%) をオフホワイト色の固体として得た。

LCMS (方法B) : Rt = 1.13分、MH⁺ = 404.1。

【0358】

中間体 128 : 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化118】



10 ~ 20 mL マイクロ波バイアル中にて3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル (610 mg、2.54 mmol) および1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (440 mg、2.54 mmol) のエタノール (12 mL) 中懸濁液にハイドロサルファイトナトリウム (1.56 g、7.62 mmol) の水 (6 mL) 中溶液を添加した。該反応混合物を100 °Cに5時間加熱した。該反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、粗生成物をオフホワイト色の固体として得た。該粗生成物をシリカ (100 g) によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、60% ~ 100% 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶離した。生成物は、最初に溶媒表面の近くで溶出し、次いで、多数の画分を通して尾を引いた。これは低溶解性を示唆している。50% (20% MeOH / DCM) / DCMでさらに溶離して、生成物を含有する画分をさらに得た。両方のカラムからの適切な画分を一緒に合わせ、真空濃縮して、生成物 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (761 mg、2.094 mmol、収率82%) をオフホワイト色の固体として得、これをさ

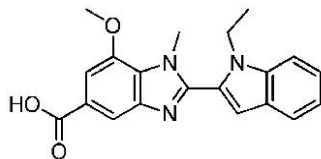
らなる精製を行わずに用いた。

L C M S (方法 B) : R t = 1.26 分、M H + = 364.3。

【0359】

中間体 129 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 -
メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化119】



10

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H -
ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (761 mg、2.094 mmol) を
比率 1 : 1 のテトラヒドロフラン (T H F) (12 mL) および水 (12 mL) に溶解し
た。これに水酸化リチウム (60.2 mg、2.51 mmol) を添加し、該反応を室温で
16 時間撹拌した。L C M S は、少量の転換を示しただけであった。さらに水酸化リチウ
ム (60.2 mg、2.51 mmol) を添加し、該反応をさらに 24 時間撹拌した。該反
応はゆっくりと進んだ。さらに水酸化リチウム (180 mg、7.53 mmol) を添加
し、該反応をさらに 24 時間撹拌した。反応はまだ完了していなかったため、さらに水酸
化リチウム (180 mg、7.53 mmol) を添加し、反応混合物を週末にかけて撹拌
した。L C M S によると反応はここで完了した。該反応混合物を 2 M H C l (約 2
0 mL) の添加により酸性化し (約 pH 5 まで)、有機物を 10 % M e O H / D C M (2
0 mL) 中に抽出した。水層を 10 % M e O H / D C M (2 x 20 mL) で洗浄し、合わ
せた有機層 (懸濁液として) を真空濃縮して、黄色の固体 2 - (1 - エチル - 1 H - イン
ドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 -
カルボン酸 (728 mg、2.084 mmol、収率 100 %) を得た。これを、さらなる
精製を行わずに次反応で使用した。

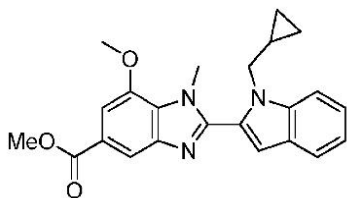
20

L C M S (方法 B) : R t = 1.08 分、M H + = 350.3。

【0360】

中間体 130 : 2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7
- メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化120】



30

3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸メチル (2.06 g、8.58
mmol) および 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒ
ド (1.709 g、8.58 mmol) のエタノール (65 mL) 中懸濁液にハイドロサル
ファイトナトリウム (5.27 g、25.7 mmol) の水 (32.5 mL) 中溶液を添加
した。該反応混合物を 16 時間加熱還流した。該反応混合物を D C M (100 mL) で希
釈し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濾過し、真空濃縮して、粗生成物を橙色の固体として得
た。該粗生成物を、60 % E t O A c / シクロヘキサン 100 % E t O A c / シクロヘ
キサンの勾配液を用いてシリカカートリッジ (100 g) によるカラムクロマトグラフィー
によって精製した。該生成物は非常に素早く溶出し、次いで、多数の画分を通して尾を
引いた。これは E t O A c / シクロヘキサン混合物への難溶解性を示唆している。適切な
画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物を橙色の固体として得、これはまだ不純物
含んでいた。次いで、該粗生成物を、0 % E t O A c / D C M 10 % E t O A c / D C

40

50

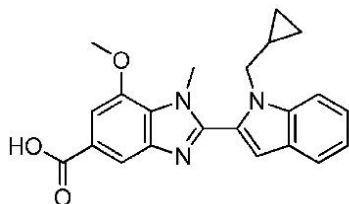
Mの勾配液を用いてシリカカートリッジ(100g)によるカラムクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を回収し、真空濃縮して、所望の生成物2-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(2.185g、5.61mmol、収率65.4%)をクリーム色の固体として得た。

LCMS(方法B): $R_t = 1.29$ 分、 $MH^+ = 390.1$ 。

【0361】

中間体131: 2-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化121】



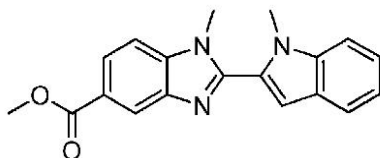
2-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(2.185g、5.61mmol)を比率1:1のテトラヒドロフラン(THF)(32mL)および水(32.0mL)に溶解した。これに水酸化リチウム無水物(1.177g、28.1mmol)を添加し、該反応を室温で16時間撹拌した。該反応混合物を2M HCl(水溶液)(50mL)の添加により酸性化し、有機物を10%MeOH/DCM(20mL)中に抽出した。水層を10%MeOH/DCM(2×20mL)で洗浄し、合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空濃縮した。LCMSは、生成物の存在を確認した。水層にはまだ大量の不溶物質が残っており、これを濾過し、残渣を分析した。LCMSによるとこれもまた純粋な生成物であった。2つのバッチを合わせて、生成物2-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(1.86g、4.95mmol、収率88%)をオフホワイト色の固体として得た。

LCMS(方法B): $R_t = 1.12$ 分、 $MH^+ = 376.1$

【0362】

中間体132: 1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル

【化122】



窒素下にて室温で4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル(200mg、0.952mmol)および1-メチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(151mg、0.952mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている)のエタノール(2mL)中溶液に、水(1mL)に溶解したハイドロサルファイトナトリウム(585mg、2.85mmol)を添加した。該反応混合物を80℃に加熱し、一夜撹拌した。該反応を室温に冷却した。水(50mL)およびDCM(50mL)を添加し、層を分取した。水層をさらにDCM(2×25mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、真空濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た。該粗生成物を、シクロヘキサン

50%酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いてSNAP 25g シリカカートリッジによるBiota SP4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物1-メチル-2-(1-メチル-

10

20

30

40

50

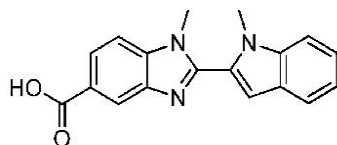
1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (1 3 3 m g 、 0 . 4 1 6 m m o l 、 収率 4 3 . 8 %) を黄色固体として得た。

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 1 2 分、M H + = 3 2 0 . 1 。

【 0 3 6 3 】

中間体 1 3 3 : 1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【 化 1 2 3 】



10

1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (1 3 3 m g 、 0 . 4 1 6 m m o l) を比率 1 : 1 のテトラヒドロフラン (T H F) (2 m L) および水 (2 m L) に溶解した。これに水酸化リチウム (8 7 m g 、 2 . 0 8 2 m m o l) を添加し、該反応を室温で 1 時間撹拌した。L C M S は、ほとんど出発物質を示した。該反応を室温でさらに 1 6 時間撹拌した。該反応混合物を 2 M H C l (2 0 m L) の添加により酸性化し、有機物を E t O A c (2 0 m L) 中に抽出した。所望の生成物は、E t O A c にやや溶けにくいと思われ、該層を懸濁液として回収した。水層を D C M (2 × 2 0 m L) で洗浄し、合わせた有機層 (懸濁液として

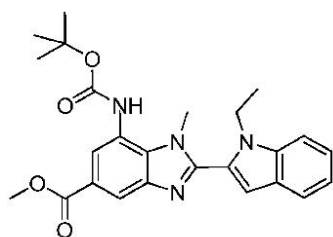
20

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 9 4 分、M H + = 3 0 6 . 1 。

【 0 3 6 4 】

中間体 1 3 4 : 7 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【 化 1 2 4 】



30

隔壁 (septa) を装備したマイクロ波バイアルに 7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (5 0 0 m g 、 1 . 2 1 3 m m o l) 、カルバミン酸tert - ブチル (1 7 0 m g 、 1 . 4 5 5 m m o l) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (4 4 . 4 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) 、キサントホス (1 1 2 m g 、 0 . 1 9 4 m m o l) および炭酸セシウム (5 5 3 m g 、 1 . 6 9 8 m m o l) を添加した。1 , 4 - ジオキサン (5 m L) を添加し、得られた懸濁液に N ₂ を 2 分間通気した。該バイアルを密封し、マイクロ波にて 1 1 0 ° で 5 時間加熱した。該反応を H ₂ O (5 0 m L) の添加によりクエンチした。E t O A c (4 0 m L) を添加し、層を分取した。水層をさらに E t O A c (2 × 4 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空濃縮して、粗生成物を橙色の油状物として得た。該粗生成物を、0 % E t O A c / シクロヘキサン 3 0 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いて S N A P 2 5 g シリカカートリッジによる B i o t a g e S P 4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物 7 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2

40

50

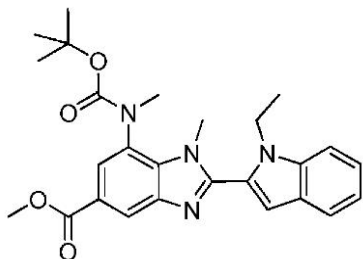
-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(398 mg、0.887 mmol、収率73.2%)をクリーム色の泡沫体として得た。

L C M S (方法B) : R t = 1.27分、M H + = 449.3

【0365】

中間体135 : 7-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル

【化125】



10

乾燥フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(4 mL)中の7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(398 mg、0.887 mmol)を添加し、該反応混合物を0 に冷却した。水素化ナトリウム(鉱油中60%分散体)(39.0 mg、0.976 mmol)を添加し、得られた懸濁液を0 で30分間攪拌し、次いで、室温で30分間攪拌した。該溶液を0 に再冷却し、ヨウ化メチル(0.083 mL、1.331 mmol)を添加した。該反応を室温に加温し、約1時間攪拌した。さらにMeI(40 μL)を添加し、該反応をさらに15分間攪拌した。さらにNaH(10 mg、油中60%分散体)を添加し、該反応をさらに15分間攪拌した。該反応を水(10 mL)の添加によりクエンチし、有機物をEt₂O(20 mL)中に抽出した。水層をさらにEt₂O(2 x 20 mL)で洗浄し、次いで、合わせた有機層を水(2 x 20 mL)で逆抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物をオフホワイト色のガラス状物として得た。該粗生成物を、0% EtOAc/シクロヘキサン 30% 酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いてSNAP 25 g シリカカートリッジによるBiotage SP4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物7-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(324 mg、0.700 mmol、収率79%)を白色の泡沫体として得た。

20

30

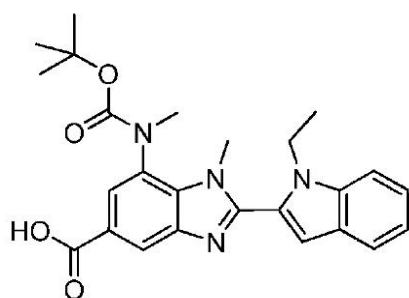
L C M S (方法B) : R t = 1.37分、M H + = 463.3

【0366】

中間体136 : 7-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

40

【化126】



50

7 - ((tert - ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (170 mg、0.368 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) / 水 (1 mL) 中撹拌懸濁液に水酸化リチウム (17.60 mg、0.735 mmol) を添加し、該反応を室温で一夜撹拌した。該反応混合物を 2 M HCl (5 mL) の添加により酸性化し、有機物を 10 % MeOH / DCM (10 mL) 中に抽出した。水層を 10 % MeOH / DCM (2 × 10 mL) で洗浄し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、7 - ((tert - ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (162 mg、0.361 mmol、収率 98 %) を得た。

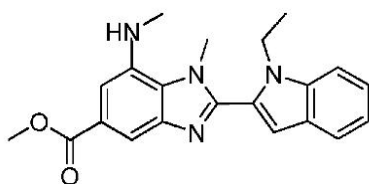
10

LCMS (方法 B) : Rt = 1.22 分、MH⁺ = 449.2。

【0367】

中間体 137 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化 127】



20

ジクロロメタン (DCM) (2 mL) 中の 7 - ((tert - ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (154 mg、0.333 mmol) を入れたフラスコに TFA (0.410 mL、5.33 mmol) を添加し、該反応を 30 分間撹拌した。該反応をさらに 1.5 時間撹拌した。該反応混合物を NaHCO₃ 撹拌溶液 (50 mL) 中に注意深く添加することによって、該反応をクエンチした。DCM (30 mL) を添加し、層を分取した。水層をさらに DCM (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を白色固体として得た。該粗生成物を、5 % EtOAc / シクロヘキサン 40 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いて SNAP 25 g シリカカートリッジによる Biotage SP4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を合わせ、真空蒸発させて、生成物 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (120 mg、0.331 mmol、収率 99 %) をクリーム色の固体として得た。

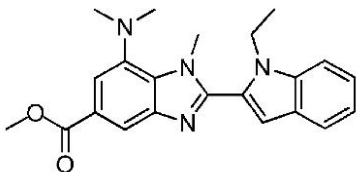
30

LCMS (方法 B) : Rt = 1.13 分、MH⁺ = 363.2。

【0368】

中間体 138 : 7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化 128】



40

MeI (58 μL、0.93 mmol) の DMF (1 mL) 中原液を乾燥フラスコ中に製造した。別の乾燥フラスコに室温で N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (0.7 mL) 中の 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (30.5 mg、0.084 mmol) を添加した。水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散体) (6.73 mg、

50

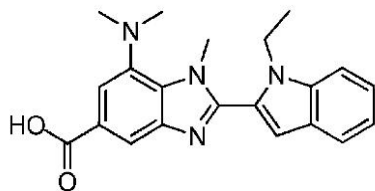
0.168 mmol) を添加し、得られた橙色の溶液を室温で 20 分間攪拌し、それにより、溶液は茶色に変わった。MeI 原液のアリコート (100 μ L、0.093 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。MeI 原液のさらなるアリコート (20 μ L) および該反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。少量の NaH (2 mg) を添加し、該反応をさらに 1 時間攪拌した。該反応を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、有機物を Et₂O (20 mL) 中に抽出した。水層をさらに Et₂O (2 \times 20 mL) で洗浄し、次いで、合わせた有機層を水 (2 \times 20 mL) で逆抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を白色固体として得た。これを、別の精製実験からの同化合物の第 2 バッチと合わせた：合わせた粗生成物を、5% EtOAc / シクロヘキサン 60% 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いて SNAP 10 g シリカカートリッジによる Biotage SP4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、適切な画分を合わせ、真空蒸発させ、所望の生成物 7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (38 mg、0.101 mmol) を白色固体として得た。両方の反応に基づいた収率 = 67%。

LCMS (方法 B) : Rt = 1.32 分、MH⁺ = 377.2。

【0369】

中間体 139 : 7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化 129】



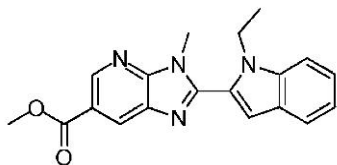
7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (49 mg、0.130 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (1 mL) / 水 (0.5 mL) 中攪拌懸濁液に水酸化リチウム (6.23 mg、0.260 mmol) を添加し、該反応を室温で一夜攪拌した。次いで、該反応混合物を 72 時間攪拌し、その間に若干の THF が蒸発した。2M HCl (水溶液) (10 mL) および 10% MeOH / DCM (10 mL) を添加し、層を分取した。水層をさらに 10% MeOH / DCM (2 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。LCMS は、ほんの 30% の生成物と 70% の SM を示した。該粗生成物をテトラヒドロフラン (THF) (1 mL) / 水 (0.5 mL) に再溶解し、水酸化リチウム (6.23 mg、0.260 mmol) を添加し、得られた懸濁液を 3 時間攪拌した。該反応を一夜攪拌し、次いで、LCMS は、SM が 7% だけ残っていることを示した。該反応を 2M HCl (水溶液) (10 mL) の添加によりクエンチし、有機物を 10% MeOH / DCM (3 \times 20 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、生成物 7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (48 mg、0.132 mmol、収率 102%) を薄黄色の固体として得た。

LCMS (方法 B) : Rt = 1.13 分、MH⁺ = 363.2。

【0370】

中間体 140 : 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 6 - カルボン酸メチル

【化 1 3 0】



6 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロ - 3 - ピリジンカルボン酸メチル (400 mg、1.894 mmol) および 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (328 mg、1.894 mmol) をエタノール (4.0 mL) に懸濁した。該懸濁液をハイドロサルファイトナトリウム (1.16 g、5.66 mmol) および水 (2.0 mL) で処理し、得られた懸濁液を 80 で約 48 時間加熱した (熱、空気雰囲気)。該反応を冷却し、水と DCM に分配させた。水層を DCM (× 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (疎水性フリット)、窒素流下にて減量乾固させて、粗生成物を橙色の油状物として得た。これをジエチルエーテルと一緒にトリチュレートし、濾過により固体を単離した (なおも粘着性)。該固体を酢酸エチルと一緒に再トリチュレートした。LCMS によると 3 つの画分 (エーテル溶液、固体および酢酸エチル溶液) の全てが所望の生成物を含んでいる。したがって、これらの画分を酢酸エチル/アセトンに溶解し、真空中にてシリカに吸収させた。該シリカを 1 × 20 g シリカカートリッジに適用し、酢酸エチル/シクロヘキサン勾配液 (0 ~ 16 %) で溶離した。生成物画分を合わせ、真空中にて減量乾固させて、所望の生成物をクリーム色の固体として得た (110 mg)。

10

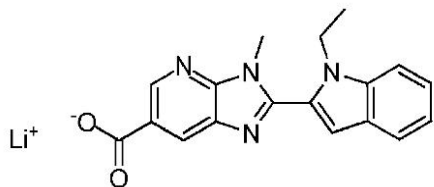
20

LCMS (方法 B) : Rt = 1.21 分、MH⁺ = 335.1。

【0371】

中間体 141 : 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 6 - カルボン酸、リチウム塩

【化 1 3 1】



30

THF (10.0 mL) および水 (3.0 mL) 中にて 3 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 6 - カルボン酸メチル (275 mg、0.822 mmol) および水酸化リチウム・H₂O (20 mg、0.477 mmol) を合わせ、得られた懸濁液を周囲温度で (空気雰囲気) 約 4 時間撹拌した。LCMS によると 50 % の反応。2.5 時間試料から変化なし。さらに水酸化リチウム・H₂O (20 mg、0.477 mmol) を添加し、撹拌を約 2 時間続けた (LCMS によると 87 %)。窒素流下で溶媒を蒸発させて、標記化合物を薄黄色の固体として得た (314 mg)。

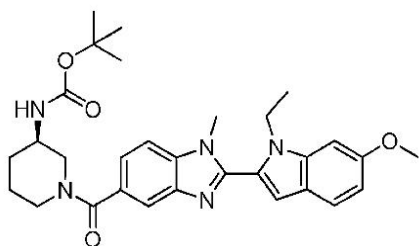
LCMS (方法 B) : Rt = 1.02 分、MH⁺ = 321.1。

40

【0372】

中間体 142 : [(3R) - 1 - ({2 - [1 - エチル - 6 - (メチルオキシ) - 1H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジニル]カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル

【化 1 3 2】



1 - エチル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (2 0 1 . 8 m g 、 0 . 7 9 2 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) (5 m L) 中溶液に H A T U (8 6 0 m g 、 1 . 3 9 7 m m o l) を添加し、室温で 5 分間撹拌した。該反応混合物に D I P E A (0 . 4 1 m L 、 2 . 3 5 4 m m o l) および (R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (4 5 7 . 5 m g 、 1 . 3 1 3 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) (5 m L) 中溶液を添加し、窒素下にて室温で一夜 (1 6 時間) 撹拌した。該反応混合物に (R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (1 4 8 . 3 m g) を添加し、窒素下にて室温で 2 時間撹拌した。該反応混合物に D I P E A (0 . 5 m L) を添加し、窒素下にて室温で 1 . 5 時間撹拌した。該反応混合物を窒素下にて室温で一夜撹拌した。該反応混合物に蒸留水 (4 0 m L) を添加し、有機生成物を、E t ₂O (4 0 m L) を用いて抽出し、層を分取した。水層をさらに E t ₂O (2 × 4 0 m L) で抽出した。有機層を回収し、水 (2 × 3 0 m L) を用いて逆抽出した。有機層を回収し、N a ₂S O₄で乾燥させ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、青色の固体を得た。この青色の固体を高真空下で一夜乾燥させて、所望のアミド中間体を得た。

L C M S (方法 A) R t = 1 . 2 0 分、M H + = 5 5 0 . 3 。

【 0 3 7 3 】

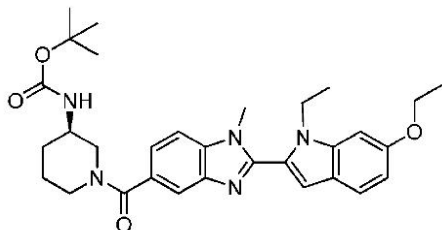
該アミド中間体をトルエン (1 0 m L) に溶解した。該溶液に酢酸 (0 . 0 4 m L 、 0 . 6 9 9 m m o l) を添加し、1 . 5 時間還流した。該反応混合物に重炭酸ナトリウム (4 0 m L) を添加し、層を分取した。水層をさらにトルエン (3 × 3 0 m L) で洗浄した。有機層を回収し、N a ₂S O₄で乾燥させ、疎水性フリットに通し、真空濃縮した。該生成物をシリカ (2 5 g) で精製した。該カラムを 6 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液で溶離した。適切な画分を回収し、真空濃縮して、[(3 R) - 1 - ({ 2 - [1 - エチル - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } カルボニル) - 3 - ピペリジニル]カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (1 0 2 m g 、 2 4 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 1 0 分、M H + = 5 3 2 . 3

【 0 3 7 4 】

中間体 1 4 3 : (R) - (1 - (2 - (6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 3 3】



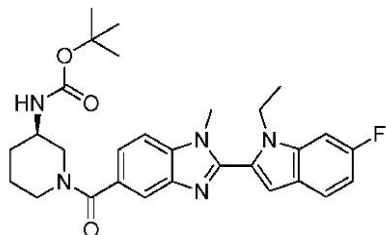
6 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸および (R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチルから、中間体 1 4 2 と同様に製造した。

LCMS (方法B) : $R_t = 1.17$ 分、 $MH^+ = 546.4$

【0375】

中間体144 : ((3R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸1,1 - ジメチルエチル

【化134】



10

1 - エチル - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸および(R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、中間体142と同様に製造した。

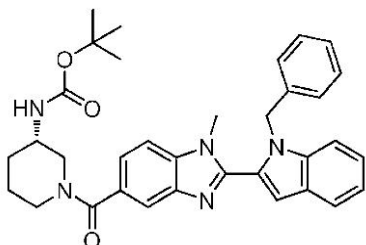
LCMS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分、 $MH^+ = 520.2$

【0376】

中間体145 : [(3S) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジニル]カルバミン酸1,1 - ジメチルエチル

20

【化135】



(S) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (47.3 mg、0.236 mmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている)、1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (90 mg、0.236 mmol) およびHATU (90 mg、0.236 mmol) のN,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) 中溶液にDIPEA (0.082 mL、0.472 mmol) を添加し、該反応を室温で16時間撹拌した。水 (20 mL) およびEtOAc (20 mL) を添加し、層を分取した。水層をさらにEtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮して、黄色油状物を得た。該粗生成物を、40% EtOAc / シクロヘキサン 100% 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ (25 g) で精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物[(3S) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジニル]カルバミン酸1,1 - ジメチルエチル (115 mg、0.204 mmol、収率86%) を黄色油状物として得た。

30

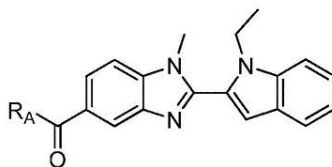
40

LCMS (方法B) : $R_t = 1.25$ 分、 $MH^+ = 564.3$

【0377】

中間体145と同様にして以下の表に示される他の例を製造した：

【表 1 4 - 1】



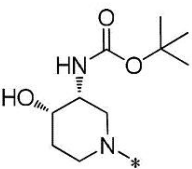
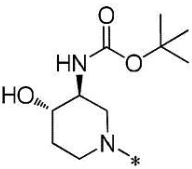
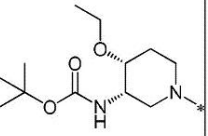
中間体	R _A	収率/%	LCMS
146: ((1R,5S)-3-{[2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((1R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル (例えばChemstepから、市販されている) および2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸から製造した)		96	LCMS (方法B): Rt = 1.14分, MH ⁺ = 500.3
147: trans (+/-)(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸およびtrans-(+/-)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (この中間体は特許: Fink, B. E. et al. WO 2005/066176において製造されている) から製造した)		43	. LCMS (方法B): Rt: 1.15分 MH ⁺ 520.

10

20

30

【表 1 4 - 2】

中間体	R _A	収率/%	LCMS
148: cis (+/-)-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸およびcis(+/-)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルから製造した)		74	LCMS (方法 B): Rt: 1.03分, MH ⁺ 518.
149: (trans(+/-))-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸およびtrans(+/-)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルから製造した)		100	LCMS (方法 B): Rt = 1.02分s, MH ⁺ = 518.4
150: cis (+/-)-(4-エトキシ-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸および(+/-)-((trans)-4-エトキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		45	LCMS (方法 B): Rt = 1.23分, MH ⁺ = 546.4

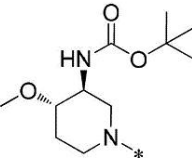
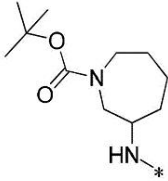
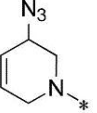
10

20

30

40

【表 1 4 - 3】

中間体	R _A	収率/%	LCMS
151: (+/-)-((trans)-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-4-メトキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸および(+/-)-((trans)-4-メトキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		54	LCMS (方法 B): Rt = 1.14分, MH ⁺ = 532.32
152: 3-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸および3-アミノアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル (例えばArk Pharm Incから、市販されている) から製造した)		64	LCMS (方法 A): Rt = 1.36分s, MH ⁺ = 516.34.
153: (R)-(5-アジド-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸および(R)-3-アジド-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンから製造した)		38	LCMS (方法 B): Rt = 1.12分, MH ⁺ = 426.1

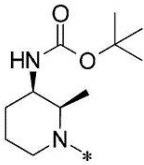
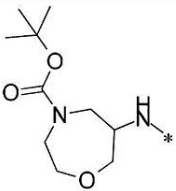
10

20

30

40

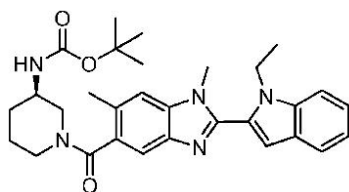
【表 1 4 - 4】

中間体	R _A	収率/%	LCMS
154: cis-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-2-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル、既知の相対立体化学を有する道の単一のエナンチオマー (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸および(2-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (例えばISPharmから、市販されている) から製造した)		5	LCMS (方法 B): R _t =1.17分, MH ⁺ =516.3.
155: 6-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)-1,4-oxアゼパン-4-カルボン酸tert-ブチル (2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸および6-アミノ-1,4-oxアゼパン-4-カルボン酸tert-ブチル (例えばAmatek Chemicalから、市販されている) から製造した)		82	LCMS (方法 B): MH ⁺ = R _t =1.17分, 518.4.

【 0 3 7 8】

中間体 1 5 6 : (R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【 化 1 3 6】



2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸および (R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

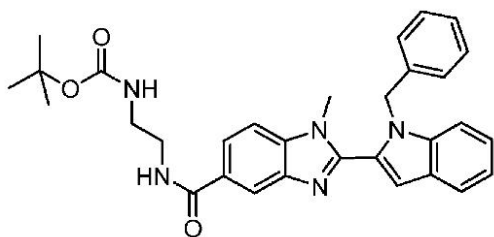
LCMS (方法 B) : R_t 1.15 分、MH⁺ = 516.4

【 0 3 7 9】

中間体 1 5 7 : { 2 - [({ 1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] エチル } カルバ

ミン酸 1, 1 - ジメチルエチル

【化 1 3 7】



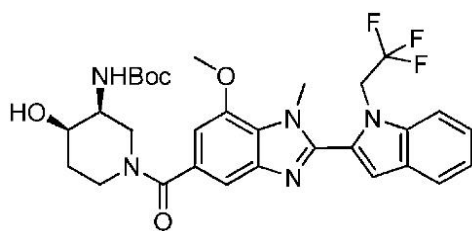
1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸および (2 - アミノエチル) カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) から、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t 1.20 分、M H + 524

【 0 3 8 0】

中間体 1 5 8 : ((3 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 3 8】



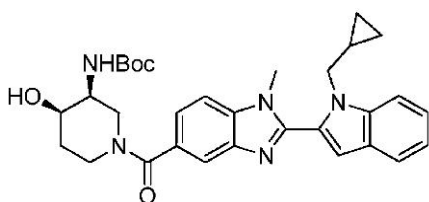
7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸および ((3 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1.15 分、M H + = 602.5。

【 0 3 8 1】

中間体 1 5 9 : ((3 S , 4 R) - 1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 3 9】



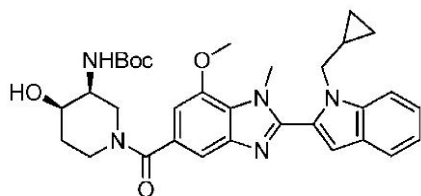
2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸および ((3 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1.07 分、M H + = 544.2

【 0 3 8 2】

中間体 1 6 0 : ((3 S , 4 R) - 1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 4 0】



2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および((3S, 4R) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

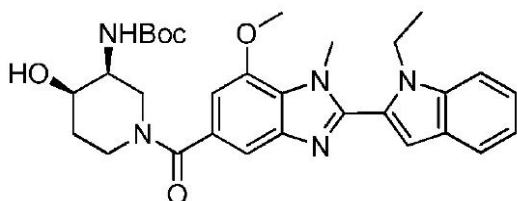
10

LCMS (方法 B) : R_t = 1.13 分、MH⁺ = 574.2

【0383】

中間体 1 6 1 : ((3S, 4R) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 4 1】



20

2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および((3S, 4R) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

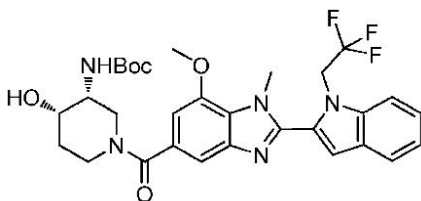
LCMS (方法 B) : R_t = 1.09 分、MH⁺ = 548.4

【0384】

中間体 1 6 2 : ((3R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

30

【化 1 4 2】



7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および(4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

40

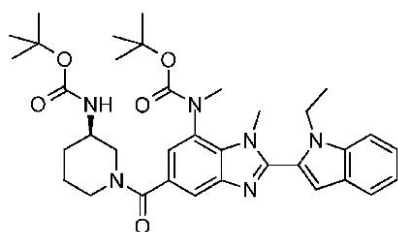
LCMS (方法 B) : R_t = 1.15 分、MH⁺ = 602.5

【0385】

中間体 1 6 3 : (S) - (1 - (1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - イル)(メチル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 4 6】



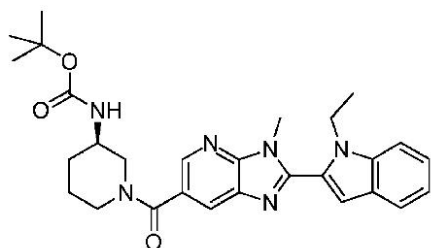
7 - ((tert - ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (例えばApollo Scientificから、市販されている) から、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1.3 0 分、M H + = 6 3 1.5

【0 3 8 9】

中間体 1 6 7 : (R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 6 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 4 7】



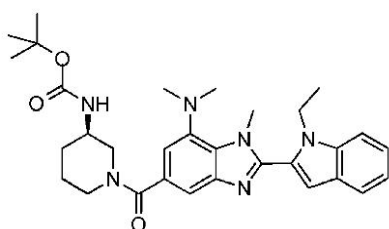
2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 6 - カルボン酸リチウムおよび(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (例えばApollo Scientificから、市販されている) から、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1.1 6 分、M H + = 5 0 3.3。

【0 3 9 0】

中間体 1 6 8 : (R) - (1 - (7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 4 8】



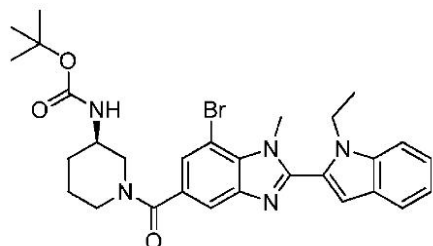
7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (例えばApollo Scientificから、市販されている) から、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1.2 5 分、M H + = 5 4 5.5。

【0 3 9 1】

中間体 1 6 9 : (R) - (1 - (7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 -

イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 -
イル)カルバミン酸tert - ブチル
【化 1 4 9】



10

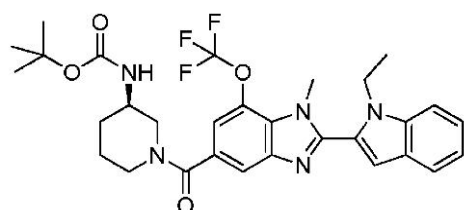
7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1.32 分、M H + = 580.3 / 582.3

【0 3 9 2】

中間体 1 7 0 : (R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 5 0】



20

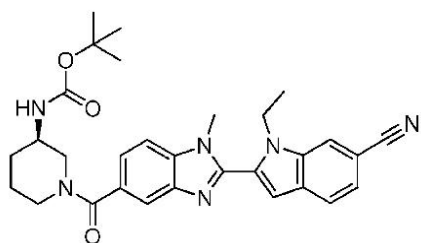
2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチルから、中間体 1 4 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 A) : R t = 1.40 分、M H + = 586.4

【0 3 9 3】

中間体 1 7 1 : ((3 R) - 1 - {[2 - (6 - シアノ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル

【化 1 5 1】



40

2 mL 乾燥マイクロ波バイアル中で窒素下にて(R) - (1 - (2 - (6 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (50.2 mg、0.086 mmol) のN,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (1 mL) 中攪拌溶液にシアン化亜鉛 (9.1 mg、0.078 mmol) を添加し、20 分間攪拌した。該反応混合物にテトラキスパラジウム (5.6 mg、4.85 μmol) を添加し、該バイアルをマイクロ波にて95 °C で1時間加熱した。該反応混合物をマイクロ波にて105 °C に1時間加熱した。該反応混合物にさらにシアン化亜鉛 (10.5 mg) を添加し、次いで、これを窒素下にて15分間攪拌した。テトラキスパラジウム (10.2 mg) を添加し、該反応をマ

50

マイクロ波にて 95 で加熱した。

【0394】

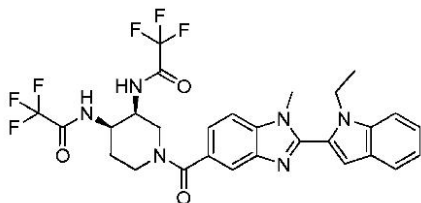
該反応をマイクロ波にて 95 にさらに 2 時間再加熱した。該反応混合物を Na_2CO_3 飽和水溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL) で抽出した。水層をさらに EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機画分を水 (50 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄した。洗浄した有機画分を、 Na_2SO_4 を用いて乾燥させ、疎水性フリットに通した。合わせた有機層を真空濃縮して、黄色油状物を得た。該粗生成物をシリカ (25 g) で精製した。カラムを 50 ~ 100 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液で溶離した。適切な画分を回収し、真空濃縮して、所望の生成物を 2 つのパッチとして得た。これらはともにまだ不純物を含んでいた。これらをさらに MDAP (方法 A) を用いて精製した。生成物画分を回収し、真空濃縮して、((3R) - 1 - {[2 - (6 - シアノ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル (19.2 mg、42 %) を得た。これは NMR によるとなおも不純物含んでいたが、そのまま次反応で使用した。

LCMS (方法 B) : Rt = 1.12 分、MH⁺ = 527.3

【0395】

中間体 172 : N, N' - ((3,4 - cis) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3,4 - ピペリジンジイル)ビス(2,2,2 - トリフルオロアセトアミド)

【化152】



2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (200 mg、0.626 mmol) および HATU (238 mg、0.626 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (4 mL) 中溶液に DIPEA (0.547 mL、3.13 mmol) を添加し、該反応を室温で 30 分間撹拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中の N, N' - (ピペリジン - 3,4 - ジイル)ビス(2,2,2 - トリフルオロアセトアミド)・酢酸塩 (402 mg、1.096 mmol) を添加し、該反応を室温で 1 時間撹拌した。該反応を一夜撹拌した。水 (50 mL) および Et₂O (50 mL) を添加し、層を分取した。水層をさらに Et₂O (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空濃縮して、茶色の油状物を得た。該粗生成物を、0 % EtOAc / シクロヘキサン 100 % 酢酸エチル / シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ (100 g) で精製した。ジアステレオマーの若干の分離が見られた。3 組の画分を回収し、真空濃縮して、以下のものを得た : trans - ジアステレオマー (ラセミ) - (20.4 mg、5 %) ; ジアステレオマー混合物 - (119 mg、31 %) ; cis - ジアステレオマー (ラセミ) - (55.3 mg、14 %)

【0396】

分離していないジアステレオマー混合物 (119 mg) を分取キラル HPLC (方法 E) に負荷して、4 種類の成分に分割した。これにより以下のものを得た :

【0397】

N, N' - ((3,4 - trans) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3,4 - ジイル)ビス(2,2,2 - トリフルオロアセトアミド) (11 mg、0.018 mmol、収率 2.89 %) ; 単一エナンチオマー、trans - ジアステレオマー ;

キラルHPLC (方法D) : R_t = 6.55分。

【0398】

N, N' - ((3, 4 - trans) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3, 4 - ジイル)ビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) (10 mg、0.016 mmol、収率2.62%) ;

単一エナンチオマー、trans - ジアステレオマー ;

キラルHPLC (方法D) : R_t = 8.58分。

【0399】

N, N' - ((3, 4 - cis) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3, 4 - ジイル)ビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) (37 mg、0.061 mmol、収率9.71%) ;

単一エナンチオマー、cis - ジアステレオマー ;

キラルHPLC (方法D) : R_t = 14.24分。

【0400】

N, N' - ((3, 4 - cis) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3, 4 - ジイル)ビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) (37 mg、0.061 mmol、収率9.71%) ;

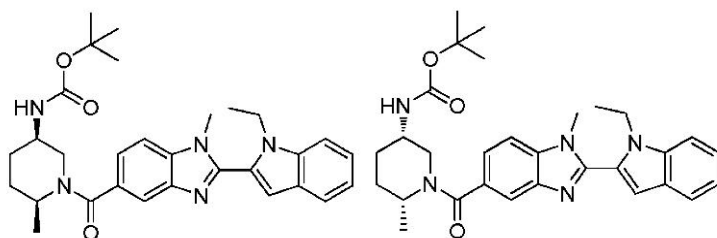
単一エナンチオマー、cis - ジアステレオマー ;

キラルHPLC (方法D) : R_t = 23.14分。

【0401】

中間体173および174 : ((cis) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル、既知の相対立体化学を有する未知の単一エナンチオマー

【化153】



N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) 中の(6 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (512 mg、2.389 mmol、例えばISPharmから、市販されている) および2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (763 mg、2.389 mmol) にHATU (908 mg、2.389 mmol) およびEt₃N (0.666 mL、4.78 mmol) を添加し、該反応を周囲温度で48時間撹拌した。次いで、該反応をマイクロ波にて60 °Cで1時間加熱した。次いで、さらなるHATU (908 mg、2.389 mmol) を添加し、該反応を60 °Cで1時間マイクロ波処理し、次いで、100 °Cで1時間マイクロ波処理した。該反応混合物をDCMと水 (×3) に分配させ、合わせた有機層を水で洗浄し、次いで、蒸発させた。残留物をDCMに再溶解し、25 g シリカSNAPカラムに負荷し、SP4により精製し、DCM中0 ~ 10 % メタノールで溶離した。蒸発させた後、該物質をMDAP (方法B) によりさらに精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去した。残留物を高真空下で一晩乾燥させて、黄色のフィルムを得、次いで、キラル分取HPLC (方法F) によって分取して、標記化合物を得た。

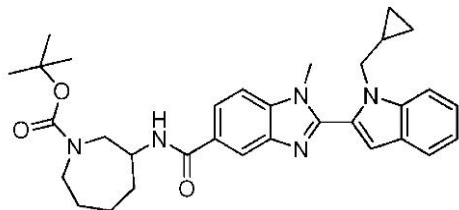
中間体173 : LCMS (方法B) : R_t = 1.20分、MH⁺ = 516.3。

中間体 174 : LCMS (方法 B) : $R_t = 1.19$ 分、 $MH^+ = 516.3$ 。

【0402】

中間体 175 : 3 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド)アゼパン - 1 - カルボン酸tert - ブチル

【化154】



10

N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (6 mL) 中の 2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (200 mg、0.579 mmol) に 3 - アミノアゼパン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (124 mg、0.579 mmol、例えばJ&W Pharmlabから、市販されている) および HATU (264 mg、0.695 mmol) および Et_3N (0.242 mL、1.737 mmol) を添加し、該反応を室温で週末にかけて撹拌した。さらなる 3 - アミノアゼパン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (50 mg、0.23 mmol)、 Et_3N (0.2 mL、1.44 mmol) および HATU (200 mg、0.53 mmol) を添加し、該反応を 4 時間撹拌した。該反応混合物を DCM と水 (×3) に分配させ、次いで、合わせた有機層を水 (×2) で洗浄し、溶媒を除去した。残留物を DCM に溶解し、25 g シリカ SNAP カラムに負荷し、SP4 によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、シクロヘキサン中 0 ~ 50 % 酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、透明なフィルム残留物を得た (123 mg、39%)。

20

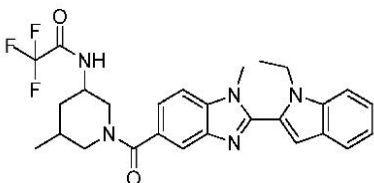
LCMS (方法 B) : $R_t = 0.84$ 分、 $MH^+ = 442.3$ 。

【0403】

中間体 176 : N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 2,2,2 - トリフルオロアセトアミド、ジアステレオマー混合物

30

【化155】



N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (6 mL) 中の 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (185 mg、0.579 mmol) に HATU (264 mg、0.695 mmol) および Et_3N (0.404 mL、2.90 mmol) を添加し、次いで、2,2,2 - トリフルオロ - N - (5 - メチルピペリジン - 3 - イル)アセトアミド・酢酸塩 (220 mg、0.814 mmol) を添加し、該反応を窒素下に室温で一晩撹拌した。さらに DMF (1 mL) 中の Et_3N (1 mL) および 2,2,2 - トリフルオロ - N - (5 - メチルピペリジン - 3 - イル)アセトアミド (220 mg、1.047 mmol) を添加し、該反応を 1 時間撹拌した。さらに HATU (264 mg、0.695 mmol) を添加し、該反応を 90 分間撹拌した。次いで、2,2,2 - トリフルオロ - N - (5 - メチルピペリジン - 3 - イル)アセトアミド (約 100 mg) を添加し、該反応を一晩放置した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で 1 時間乾燥させた。HATU (1 g)、 Et_3N (1 mL) および DMF (6 mL) を添加し、該反応を一晩撹拌した。水を添加し、有機物を DCM (×3) 中に抽

40

50

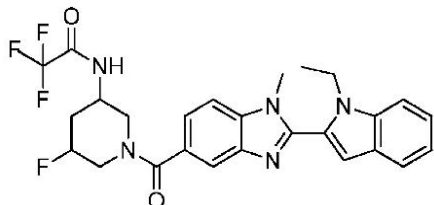
出した。合わせた有機層を水で洗浄し、溶媒を除去した。残留物をDCMに溶解し、シリカで精製し、シクロヘキサン中0～100%酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、標記化合物を茶色の油状物として得た(42mg、11%)。

LCMS(方法B): $R_t = 1.14$ 分、 $MH^+ = 512.2$ 。

【0404】

中間体177: N-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、ジアステレオマー混合物

【化156】



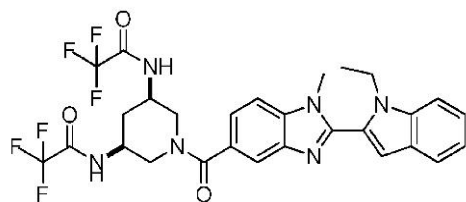
N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(12mL)中の2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(522mg、1.636mmol)にHATU(745mg、1.961mmol)およびEt₃N(1.139mL、8.20mmol)を添加した。該反応を15分間放置した。次いで、2,2,2-トリフルオロ-N-(5-フルオロピペリジン-3-イル)アセトアミド・酢酸塩(567mg、2.07mmol)を添加し、反応混合物を窒素下にて室温で一晩攪拌した。水を添加し、混合物をDCMと水(×3)に分配させた。合わせた有機層を蒸発させて、ページュ色の固体を得、DCM/MeOHに溶解し、シリカに負荷し、真空オーブンで1時間乾燥させた後、シクロヘキサン中0～100%酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、ページュ色の固体を得、メタノール(2mL)に懸濁し、沈殿物を濾過した。濾液をMDAP(方法B)によって精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、白色の固体を得、高真空下で3時間乾燥させて、標記化合物(11mg、1%)を得た。

LCMS(方法B): $R_t = 1.10$ 分、 $MH^+ = 516.2$ 。

【0405】

中間体178: cis-N,N'-(-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3,5-ジイル)ビス(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)

【化157】



N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(6mL)中の2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(0.870g、2.72mmol)にHATU(1.242g、3.27mmol)およびEt₃N(1.898mL、13.61mmol)を添加し、該反応を1時間攪拌した。N,N'-(ピペリジン-3,5-ジイル)ビス(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)・酢酸塩(1g、2.72mmol)を添加し、該反応を一晩攪拌した。溶液をDCMと水(×3)に分配させ、合わせた有機層を水(×2)で洗浄し、溶媒を除去した。該粗生成物をシリカで精製し、シクロヘキサン中0～100%酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、黄色油状物を得、高真空下で一晩乾燥させ、次いで、キラル分取HPLC(方法G)によって分取して、標記化合物を白色固体として得た(413mg、24%)

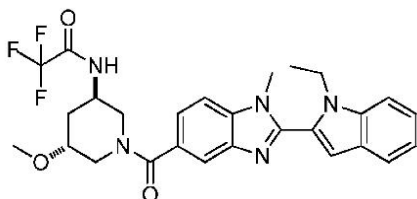
）。

LCMS（方法B）：Rt = 1.11分、MH⁺ = 609.4。

【0406】

中間体179：(+/-)-N-((trans)-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-5-メトキシピペリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【化158】



10

N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(6mL)中の2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(1116mg、3.49mmol)にHATU(1594mg、4.19mmol)およびEt₃N(2.435mL、17.47mmol)を添加し、該反応を1時間撹拌した。2,2,2-トリフルオロ-N-(5-メトキシピペリジン-3-イル)アセトアミド・酢酸塩(1000mg、3.49mmol)を添加し、該反応を一夜撹拌した。残留物をDCMと水(×3)に分配させ、合わせた有機層を水(×2)で洗浄した。溶媒を除去し、残留物をDCMに溶解し、シリカに負荷し、シクロヘキサン中0~100%酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去した。MDAP(方法B)によってさらなる精製を行った。適切な画分を合わせ、溶媒を除去した。残留物を高真空下で一夜乾燥させて、生成物を黄色のフィルムとして得た(13mg、1%)(および副生成物、中間体180)。

20

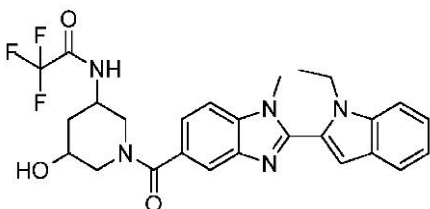
LCMS（方法B）：Rt = 1.05分、MH⁺ = 528.3。

【0407】

中間体180：N-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

30

【化159】



中間体179の製造における副生成物として製造した(6mg、0.3%)。

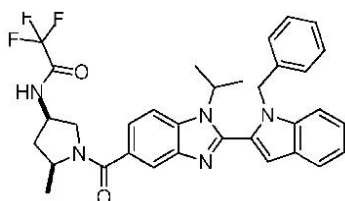
LCMS（方法B）：Rt = 0.99分、MH⁺ = 514.3。

【0408】

40

中間体181：(+/-)-N-((cis)-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-5-メチルピペリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【化160】



50

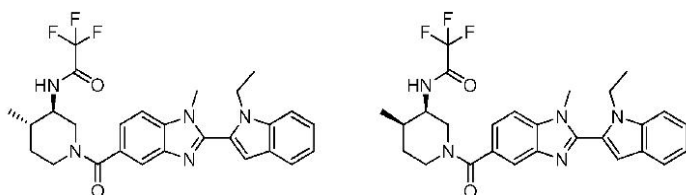
N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (6 mL) 中の 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (98 mg、0.307 mmol) および 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((cis) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩 (60 mg、0.193 mmol) に HATU (140 mg、0.368 mmol) および Et₃N (0.128 mL、0.919 mmol) を添加し、該反応を窒素下にて週末にかけて攪拌した。次いで、該反応を DCM と水 (×3) に分配させ、合わせた有機層を水 (×2) で洗浄し、溶媒を除去した。残留物を DCM に溶解し、10 g シリカ SNAP カラムに負荷し、SP4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去し、残留物を高真空下で一夜乾燥させて、透明な油状物 (33 mg) を得た。

10

LCMS (方法 B) : R_t = 1.07 分、MH⁺ = 498.2。

【0409】

中間体 182 および中間体 183 : N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド、trans および cis 異性体
【化 161】



20

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (400 mg、1.25 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に T3P (1.12 mL、1.88 mmol、酢酸エチル中 50 %) および DIPEA (0.436 mL、2.51 mmol) を添加した。5 分後、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - メチルピペリジン - 3 - イル)アセトアミド (263 mg、1.25 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。さらに 1 当量の T3P (0.746 mL、1.25 mmol、酢酸エチル中 50 %) および DIPEA (0.218 mL、1.25 mmol) を添加し、該反応を室温で一夜放置した。T3P および DIPEA の添加を 2 回繰り返し、48 時間後、該反応を停止した。該反応混合物を水と酢酸エチルに分配させ、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、疎水性カートリッジに通し、真空濃縮した。残留物を 25 g シリカ SNAP カートリッジによる Biota SP4 クロマトグラフィーによって精製し、DCM 中 0 ~ 3 % メタノール (20 カラム量) で溶離した。

30

【0410】

先の画分を合わせ、真空濃縮して、N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを得る：

40

中間体 182 : trans 異性体を薄黄色の油状物として得た (143 mg、22 %)。

LCMS (方法 B) : R_t 1.12 分、m/z 512.2 (MH⁺)。

【0411】

後の画分を合わせ、真空濃縮して、N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを得る。

中間体 183 : cis 異性体を黄色油状物として得た (524 mg、82 %)。

LCMS (方法 B) : R_t 1.14 分、m/z 512.2 (MH⁺)。

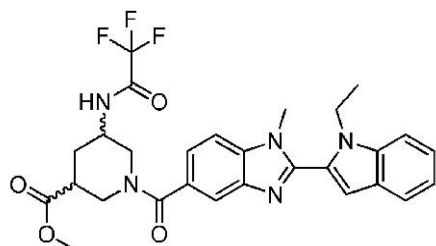
【0412】

中間体 184 : 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル -

50

1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセト
アミド)ピペリジン - 3 - カルボン酸メチル

【化 1 6 2】



10

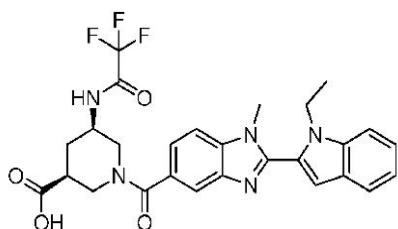
5 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルおよび
2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダ
ゾール - 5 - カルボン酸から、中間体 1 8 2 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 1.09 分、M H + = 556.2

【0 4 1 3】

中間体 1 8 5 : (+ / -) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1
- メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - (2, 2, 2 - トリフル
オロアセトアミド)ピペリジン - 3 - カルボン酸、cis異性体

【化 1 6 3】



20

1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]
イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)ピペリジ
ン - 3 - カルボン酸メチル (ジアステレオ異性体の混合物) (1.61 g、2.90 mmol)
をテトラヒドロフラン (10 mL) および水 (5 mL) 中にて水酸化リチウム (0.
083 g、3.48 mmol) と一緒に 40 °C で 70 時間攪拌した。該混合物を真空濃縮
し、残留物を 100 g シリカゲル SNAP カートリッジによる biotage SP4 ク
ロマトグラフィーによって精製し、DCM 中 0 ~ 20 % の 2 M NH₃ / MeOH (20
カラム量) で溶離し、次いで、DCM 中 20 % の 2 M NH₃ / MeOH (10 カラム量
) で溶離して、所望の cis 生成物を無色の油状物として得た (237 mg、15 %)。

30

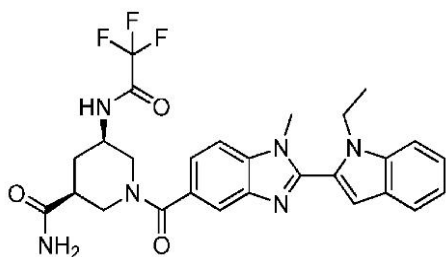
L C M S (方法 B) : R t = 1.00 分、m / z = 542.2 (M H +)

【0 4 1 4】

中間体 1 8 6 : (+ / -) - cis - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル)
- 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - (2, 2, 2 - トリ
フルオロアセトアミド)ピペリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 1 6 4】



cis - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベン

50

ゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-5-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ピペリジン-3-カルボン酸(230 mg、0.425 mmol)の1,4-ジオキサン(3 ml)中懸濁液にDIEA(0.222 mL、1.274 mmol)およびアンモニア(2.55 mL、1.27 mmol、1,4-ジオキサン中0.5 M)をT3P(0.506 mL、0.85 mmol、酢酸エチル中50%)と一緒に添加した。得られた混合物を70

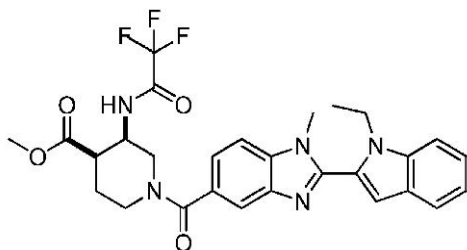
で2時間攪拌し、次いで、さらなる当量のDIEA(0.074 mL、0.425 mmol)および酢酸エチル中50%T3P(0.253 mL、0.425 mmol)を添加した。1時間後、DIEAおよびT3Pの添加を繰り返し、該反応を70で20時間放置した。該反応を冷却し、該混合物を酢酸エチルと水に分配させた。水層をさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、疎水性カートリッジに通し、真空濃縮した。残留物を25 gシリカゲルSNAPカートリッジによるBiota SP4クロマトグラフィーによって精製し、DCM中0~20%の2M NH₃/MeOH(15カラム量)で溶離し、次いで、DCM中20%2M NH₃/MeOH(5カラム量)で溶離して、所望の生成物を薄黄色の油状物として得た(128 mg、56%)。

LCMS(方法B): Rt 0.95分、m/z 541.3(MH⁺)

【0415】

中間体187: cis-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ピペリジン-4-カルボン酸メチル、未知の単一エナンチオマー

【化165】



N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中の2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(900 mg、2.821 mmol)にHATU(1286 mg、3.384 mmol)およびEt₃N(1.964 mL、14.1 mmol)を添加した。該反応を15分間攪拌した。3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ピペリジン-4-カルボン酸メチル・酢酸塩(850 mg、2.707 mmol)を添加し、該反応を窒素下にて3時間攪拌した。水を添加し、クリーム色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、高真空下で一夜乾燥させた(放置すると薄黄色の固体から黄金色の油状物に変わった)。これをDCMに溶解し、シリカに負荷し、シクロヘキサン中0~100%酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、透明なフィルムを得、高真空下で一夜乾燥させた。4種類の成分をキラル分取HPLC(方法H1/H2)によって分離して、標記化合物(239 mg、16%)を得た。

LCMS(方法B): Rt = 1.10分、MH⁺ = 556.4。

【0416】

中間体188: cis-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ピペリジン-4-カルボン酸、未知の単一エナンチオマー

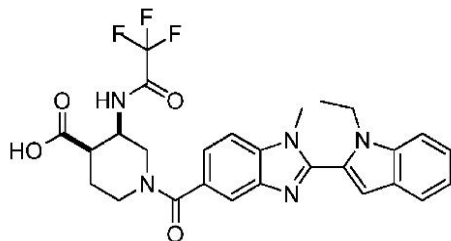
10

20

30

40

【化 1 6 6】



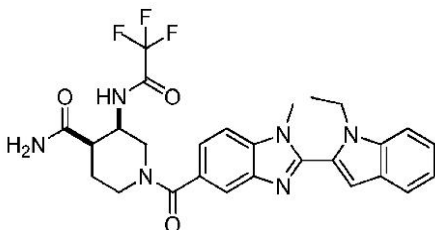
テトラヒドロフラン (THF) (2 mL) および水 (1 mL) 中の cis - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ピペリジン - 4 - カルボン酸メチル (160 mg、0.288 mmol) に LiOH (6.90 mg、0.288 mmol) を添加し、該反応を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残留物を DCM / MeOH に溶解し、シリカに負荷し、DCM 中 0 ~ 20 % メタノールで溶離し、次いで、DCM 中 20 ~ 50 % メタノールで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、透明なフィルムを得、高真空下で一晩乾燥させて、オフホワイト色の固体を得た (46 mg、30 %)。

LCMS (方法 B) : Rt = 0.99 分、MH⁺ = 542.4。

【0 4 1 7】

中間体 189 : cis - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、未知の単一エナンチオマー

【化 1 6 7】



1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中の cis - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (46 mg、0.085 mmol) および HATU (38.8 mg、0.102 mmol) に Et₃N (0.036 mL、0.255 mmol) を添加し、次いで、ジオキサン中 0.5 M アンモニア (1 mL、0.500 mmol) を添加し、該反応を一晩撹拌した。さらに HATU (38.8 mg、0.102 mmol)、Et₃N (0.036 mL、0.255 mmol) およびジオキサン中 0.5 M アンモニア (1 mL、0.500 mmol) を添加し、該反応を 70 °C で一晩撹拌した。さらに HATU (38.8 mg、0.102 mmol)、Et₃N (0.036 mL、0.255 mmol) およびジオキサン中 0.5 M アンモニア (1 mL、0.500 mmol) を添加し、該反応を 70 °C で一晩撹拌した。該反応混合物を冷却し、溶媒を除去した。該粗生成物を酢酸エチルと水 (× 3) に分配させ、合わせた有機層を水 (× 2) で洗浄した。溶媒を除去し、残留物を DCM に溶解し、シリカに負荷し、DCM 中 0 ~ 10 % の 2 M メタノール性アンモニアで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去した。残留物を高真空下で 3 時間乾燥させて、白色の固体を得た (8 mg、17 %)。

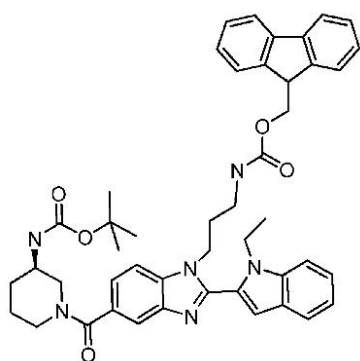
LCMS (方法 B) : Rt = 0.94 分、MH⁺ = 541.3。

【0 4 1 8】

中間体 190 : [(3R) - 1 - ({2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - [3 - ({[9 H - フルオレン - 9 - イルメチル]オキシ}カルボニル)アミノ}プロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジニル]カルバミン酸 1,

1 - ジメチルエチル

【化 1 6 8】



10

2つの等しいバッチ中、エタノール(40 mL)および水(20 mL)中で{(3R)-1-[(4-{[3-({[(9H-フルオレン-9-イルメチル)オキシ]カルボニル}アミノ)プロピル]アミノ}-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(6 g、9.32 mmol)、1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(7.844 g、27.96 mmol)およびハイドロサルファイトナトリウム(4.868 g、27.96 mmol)を合わせ、100 に6時間設定した初期高吸収を用いてBiotage Initiatorマイクロ波にて加熱した。反応混合物を合わせ、次いで、DCM(150 mL)と水(150 mL)に分配させた。反応混合物からのエタノールは二つの層の分離を不十分にしたので、混合物全体を真空下にて蒸発させた(エタノールがほとんど蒸発してしまって水層だけが残ると推定されるまで)。次いで、水層をDCM(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、疎水性フリットを用いて乾燥させ、真空下にて蒸発させた。該試料をジクロロメタン中にて負荷し、50~100%シクロヘキサン-酢酸エチルの勾配液を用いてBiotage SP4(2×SNAP 100 gシリカ)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、所望の生成物[(3R)-1-({2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-[3-({[(9H-フルオレン-9-イルメチル)オキシ]カルボニル}アミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル}カルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(1.83 g、2.386 mmol、収率51.2%)をオフホワイト色の泡沫体として得た。

20

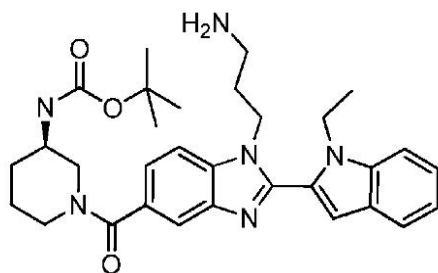
30

LCMS(方法B): Rt 1.37分、MH⁺ 767。

【0419】

中間体191: (R)-(1-(1-(3-アミノプロピル)-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 1 6 9】



40

ジクロロメタン(2 mL)中にて[(3R)-1-({2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-[3-({[(9H-フルオレン-9-イルメチル)オキシ]カルボニル}アミノ)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル}カルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(112 mg、0.146 mmol)およびピペリジン(0.289 mL、2.92 mmol)を合わせ、周囲温度で20分間撹拌した。該反

50

応混合物を真空下にて蒸発乾固させた。ピペリジンが全て蒸発してしまったことを確認した後、該試料をジクロロメタン中にて負荷し、メタノール - ジクロロメタン中 0 ~ 5 % の 2 M アンモニアの勾配液 (10 カラム量) を用い、次いで、メタノール - ジクロロメタン中 5 % の 2 M アンモニア (5 カラム量) で保持して B i o t a g e S P 4 (S N A P 25 g シリカ) によって精製した。生成物がカラムに残っていたので、該カラムを、メタノール - ジクロロメタン中 0 ~ 20 % の 2 M アンモニアの勾配液 (10 カラム量) を用いて洗浄し、次いでメタノール - ジクロロメタン中 20 % の 2 M アンモニア (5 カラム量) で保持した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、所望の生成物 (R) - (1 - (1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (79 mg、0.145 mmol、収率 99 %) を無色のガラス状物として得た。

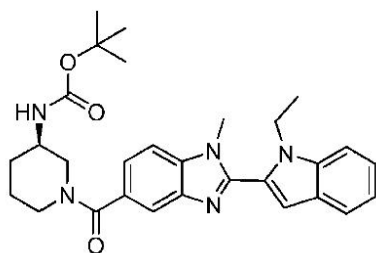
10

L C M S (方法 B) : R t 0.83 分、M H + 545。

【 0 4 2 0 】

中間体 192 : ((3 R) - 1 - { [2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } - 3 - ピペリジニル) カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル

【 化 170 】



20

((3 R) - 1 - { [4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル] カルボニル } - 3 - ピペリジニル) カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル (26.56 g、70.2 mmol) および 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (13.51 g、70.2 mmol) の E t O H (487 mL) 中異種混合物に硫酸水素ナトリウム (14.38 g、70.2 mmol) の水 (244 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を窒素でフラッシュし、次いで、90 ° で 16 時間加熱した。さらに硫酸水素ナトリウム (8 g、39.1 mmol) を一度に添加し、反応混合物を 100 ° でさらに 16 時間加熱した。該混合物を冷却し、次いで、減圧濃縮し、D C M (1 L) で希釈し、水 (1 L) に分配させ、次いで、セライトのショートパッドで濾過した。有機層を単離し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。水相をさらに D C M (1 L x 2) で抽出し、有機層を個々に硫酸ナトリウムで乾燥させた。合わせた有機層を初期量のほぼ半分に減圧濃縮した。このとき、2つの液相はなおも明白であった。有機層をもう一度単離し、次いで、水層を D C M (2 x 600 mL) で抽出した。U V 活性物質が溶出しなくなるまでセライトパッドを M e O H で洗浄し、洗液を減圧濃縮した。得られた残留物を D C M (500 mL) に再溶解し、先に単離した D C M 有機層と合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、濾過し、減圧濃縮して、粗生成物 (36 g) をベージュ色の固体として得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % のシクロヘキサンおよび E t O A c による溶離) で精製して、標記化合物 (14 g) を薄黄色の固体として得た。該物質をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % のシクロヘキサンおよび E t O A c による溶離) で再精製して、標記化合物を薄黄色の固体として得た (11.7 g、33 %)。

30

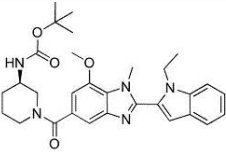
40

L C M S (方法 B) : R t = 1.15 分、M H + = 502.3。

【 0 4 2 1 】

中間体 192 と同様にして、以下の中間体を製造した：

【表 15】

中間体	構造	収率/%	LCMS
193: ((3R)-1-{[2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-7-(メチルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		100	LCMS (方法B): Rt = 1.21分, MH ⁺ = 532.5

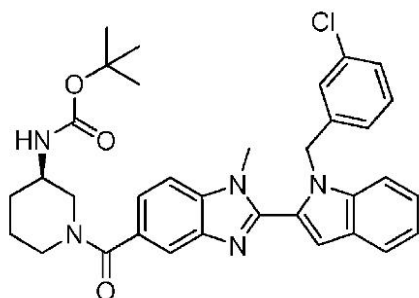
10

【0422】

中間体 194: {(3R)-1-[(2-{1-[(3-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

20

【化171】



30

9 mL Reacti-vial 中、窒素下にて室温で、((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル (150 mg、0.396 mmol) および 1-[(3-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (107 mg、0.396 mmol) のエタノール (4 mL) 中溶液に、水 (2 mL) に溶解したハイドロサルファイトナトリウム (162 mg、0.793 mmol) を添加した。該反応混合物を 80 °C に加熱し、一夜 (18 時間) 撹拌した。該反応混合物にメタノールを添加し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させた。次いで、該反応混合物を疎水性フリットで重力濾過し、真空濃縮した。

40

【0423】

精製のために、該反応混合物を 1 : 1 の DMSO / メタノールに溶解し、MDAP (方法 A) を用いて精製した。生成物画分を回収し、真空濃縮して、白色の固体 {(3R)-1-[(2-{1-[(3-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチル (97 mg、41%) を得た。

LCMS (方法 B) : Rt = 1.30 分、MH⁺ = 598.5

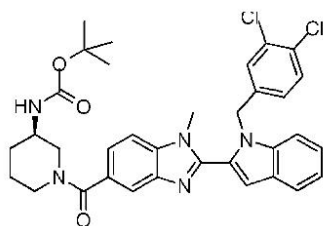
【0424】

中間体 195: (R)-(1-(2-(1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン

50

- 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 7 2】



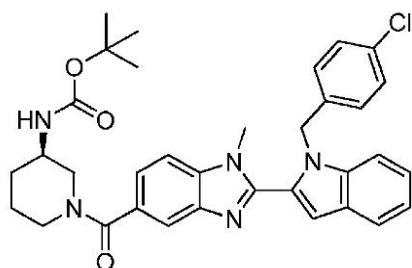
((3R) - 1 - {[4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチルおよび 1 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒドから、中間体 194 と同様に製造した。

LCMS (方法 B) : R_t = 1.38 分、MH⁺ = 632.5。

【0425】

中間体 196 : {(3R) - 1 - [(2 - {1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジニル}カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル

【化 1 7 3】



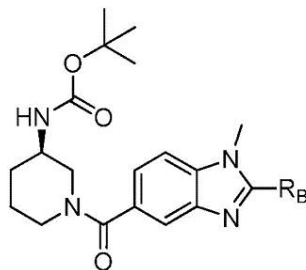
窒素下にて室温で、((3R) - 1 - {[4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (100 mg、0.264 mmol) および 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (0.105 mL、0.396 mmol) のエタノール (2.7 mL) 中用液に、水 (1.35 mL) に溶解したハイドロサルファイトナトリウム (162 mg、0.793 mmol) を添加した。該反応混合物を 80 に加熱し、一夜攪拌した。該反応をさらに 4 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。該反応混合物を MeOH (20 mL) で希釈し、Na₂SO₄ を添加し、得られた懸濁液を濾過し、真空濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。該粗生成物を、50% 酢酸エチル/シクロヘキサン 100% 酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ (25 g) で精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物を得た。これはなおも不純物を含んでいた。該生成物を MDAP (方法 B) によって 2 つのバッチでさらに精製した。適切な画分を合わせて、所望の生成物 {(3R) - 1 - [(2 - {1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1H - インドール - 2 - イル} - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジニル}カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (61 mg、0.102 mmol、収率 38.6%) を白色固体として得た。

LCMS (方法 B) : R_t = 1.31 分、MH⁺ = 598.5

【0426】

中間体 196 と同様にして、以下の表に示される他の中間体を製造した。

【表 16】

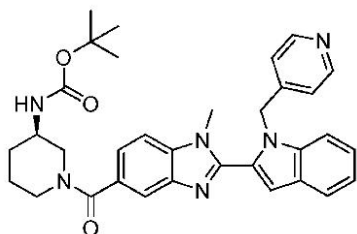


中間体	R _B	収率/%	¹ H NMR
197: {(3R)-1-[(1-メチル-2-{1-[(4-メチルフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (({(3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルおよび1-[(4-メチルフェニル)メチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		35	¹ H NMR (400 MHz) CDCl ₃ δ 7.82 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.40-7.35 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.22 (1H, dt), 7.12 (1H, dt), 6.86-6.81 (3H, m), 6.67 (2H, d), 5.69 (2H, s), 4.80-4.40 (1H, m), 3.88-3.20 (8H, m), 2.13 (3H, s), 1.97-1.45 (4H, m), 1.34 (9H, br s)

【0427】

中間体 198 : [(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(4-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピ

【化174】



室素下にて室温で、((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (150 mg、0.396 mmol) および 1-(4-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (103 mg、0.436 mmol) のエタノール (4 mL) 中溶液に、水 (2.0 mL) に溶解したハイドロサルファイトナトリウム (162 mg、0.793 mmol) を添加した。該反応混合物を 85 に加熱し、一夜撹拌した。さらに水 (2.0 mL) 中のハイドロサルファイトナトリウム (162 mg、0.793 mmol) を添加し、該反応を 85 にさらに約 3 時間加熱した。次いで、該反応を 95 でさらに約 3 時間加熱した。さらにハイドロサルファイトナトリウム (81 mg、0.396 mmol) を添加し、該反応を 95 で一夜加熱した。該反応混合物を MeOH (20 mL) で希釈し、Na₂S O₄ を添加し、得られた懸濁液を濾過し、真空濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得

た。該粗生成物を、0% (20% MeOH / DCM) / DCM 100% (20% MeOH / DCM) / DCMの勾配液を用いてシリカ(10g)によるBiotage SP4によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下にて蒸発させて、生成物を得た。これはなおも不純物を含有していた。該生成物を2つのバッチでMDAP(方法B)によってさらに精製した。適切な画分を合わせて、所望の生成物[(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(4-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル(107mg、0.189mmol、収率47.8%)を白色固体として得た。

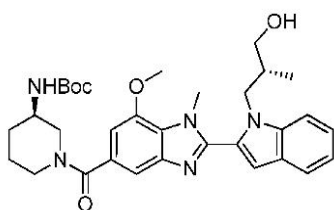
LCMS(方法B): Rt = 0.91分、MH⁺ = 565.5

【0428】

10

中間体199: ((R)-1-(2-(1-((R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化175】



20

(R)-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(210mg、0.967mmol)のエタノール(10mL)中溶液に(R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(395mg、0.967mmol)を添加し、次いで、ジチオン酸ナトリウム(269mg、1.547mmol)の水(5.00mL)中溶液を添加した。これを95℃で18時間加熱した。該反応混合物を酢酸エチルと水に分配させた。水層を酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を疎水性フリットに通した。有機層を真空濃縮して、粗生成物を得た。これをDCMに溶解し、シリカ(20g)で精製し、DCM中0~100%酢酸エチル勾配液で溶離した。適切な画分を合わせ、真空濃縮して、標記化合物をクリーム色のガム状物として得、放置して固化した(310mg)。

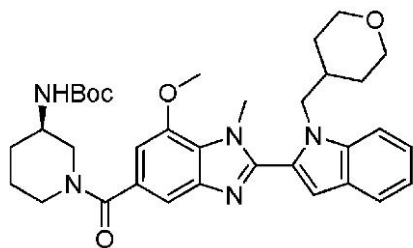
30

LCMS(方法B): Rt = 1.13分、MH⁺ = 576.3。

【0429】

中間体200: (R)-(1-(7-メトキシ-1-メチル-2-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化176】



40

(R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから、中間体199と同様に製造した。

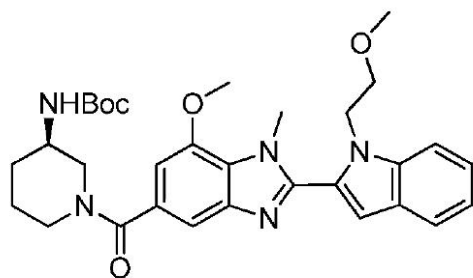
LCMS(方法B): Rt = 1.16分、MH⁺ = 602.3。

【0430】

中間体201: (R)-(1-(7-メトキシ-2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-

50

インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)
 ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル
 【化 1 7 7】



10

(R) - (1 - (3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロベンゾイル)ピペリジン
 - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルおよび1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インド
 ール - 2 - カルボアルデヒドから、中間体 1 9 9 と同様に製造した。

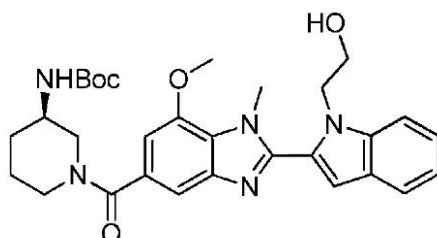
L C M S (方法 B) : R t 1.15 分、M H + = 562.3。

【0431】

中間体 2 0 2 : (R) - (1 - (2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール -
 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニ
 ル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 7 8】

20



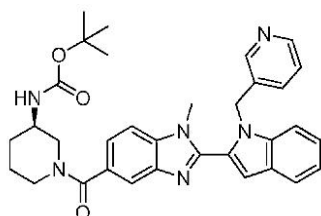
(R) - (1 - (3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロベンゾイル)ピペリジン
 - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルおよび1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イ
 ンドール - 2 - カルボアルデヒドから、中間体 1 9 9 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t 1.02 分、M H + = 548.3。

【0432】

中間体 2 0 3 : [(3R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (3 - ピリジニルメチル) - 1 H
 - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピ
 ペリジニル]カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル

【化 1 7 9】



40

5 mL マイクロ波バイアル中、室温で、((3R) - 1 - {[4 - (メチルアミノ) - 3 - ニ
 トロフェニル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル (1
 48.6 mg、0.393 mmol) および 1 - (3 - ピリジニルメチル) - 1 H - インド
 ール - 2 - カルボアルデヒド (159.2 mg、0.404 mmol) のエタノール (3.5
 mL) 中攪拌溶液に、水 (1.5 mL) に溶解したヒドロサルファイトナトリウム (2
 44.3 mg、1.193 mmol) を添加した。次いで、該反応混合物をマイクロ波にて
 85 で 2 時間加熱した。該反応混合物をマイクロ波にて 90 で 1 時間再加熱した。該
 反応混合物にさらにヒドロサルファイトナトリウム (80 mg、0.393 mmol)

50

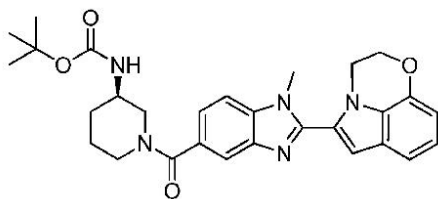
を添加し、マイクロ波にて100℃で45分間加熱した。該反応混合物にメタノールを添加し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させた。次いで、該反応混合物を疎水性フリットで濾過し、真空濃縮した。濃縮した反応混合物を、40～100%酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配液を用いてシリカ(25g)で精製した。生成物の極性に起因して、次いで、カラムを0～100%(DCM中20%メタノール)/DCMの勾配液で溶離した。2回目の精製から適切な画分を回収し、真空濃縮して、黄色/白色の固体[(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(3-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル(133mg、60%)を得た。

LCMS(方法B): $R_t = 0.96$ 分、 $MH^+ = 565.3$

【0433】

中間体204: ((3R)-1-{[2-(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

【化180】



亜硫酸水素ナトリウム(657mg、3.21mmol)を水(3mL)に溶解し、次いで、室温で((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル(404mg、1.07mmol)および2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-カルボアルデヒド(200mg、1.07mmol)のEtOH(12mL)中溶液に添加した。該反応混合物を、マイクロ波を用いて100℃で5時間加熱し、次いで、室温に冷却した。次いで、該反応混合物をDCM(40mL)で希釈し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、粗生成物610mgを黄色固体として得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(40～100%のシクロヘキサンおよびEtOAcで溶離)で精製して、標記化合物を薄黄色の固体として得た(286mg、52%)。

LCMS(方法B): $R_t = 1.10$ 分、 $MH^+ = 516.5$ 。

【0434】

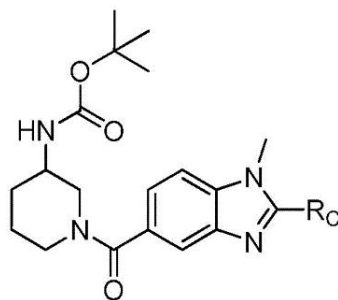
中間体204と同様にして、以下の表に示される他のラセミ中間体を製造した。

10

20

30

【表 17】

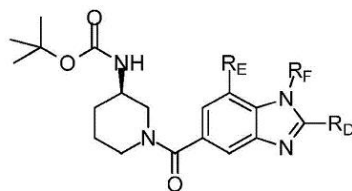


中間体	R _C	収率/%	LCMS
205: [1-(1-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		64	LCMS (方法B): Rt = 1.15分, MH ⁺ = 572.5
206: (1-{[2-(6-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび6-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		32	LCMS (方法B): Rt = 1.36分, MH ⁺ = 582.4

【0435】

中間体 204 と同様にして以下の表における他の中間体を製造した：

【表 18 - 1】



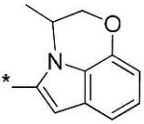
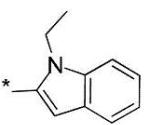
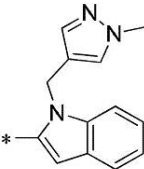
中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
207: [(3R)-1-({2-[1-エチル-7-(メチルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((3R)-1-{4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル}カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル および1-エチル-7-(メチルオキシ)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 A) Rt = 1.24分, MH ⁺ = 532.3
208: ((3R)-1-{[2-(3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[2,3,4-hi]インドール-6-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((R)-1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[2,3,4-hi]インドール-6-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.16分, MH ⁺ = 530.2

10

20

30

【表 18 - 2】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
209: ((3R)-1-{[1-メチル-2-(3-メチル-2,3-ジヒドロ [1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-イル)-1H- ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペ リジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((R)- (1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピ ペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび 3-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi] インドール-5-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方 法 B): Rt = 1.17分, MH+ = 530.3
210: (R)-1-(1-エチル-2-(1-エチル-1H-インドール -2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニ ル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-1-(4-(エチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル) ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよ び1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒド から製造した)		H	Et	LCMS (方 法 B): Rt = 1.21分, MH+ 516。
211: {(3R)-1-[(1-メチル-2-{1-[(1-メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル}- 1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3- ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((R)-1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル) ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよ び1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]- 1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造し た)		H	Me	LCMS: (方 法 B) Rt = 1.03分, MH+ = 568.3

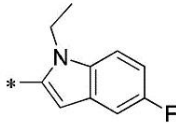
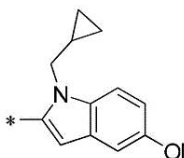
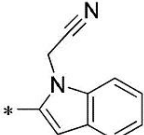
10

20

30

40

【表 18 - 3】

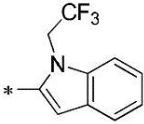
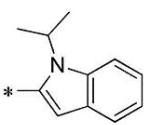
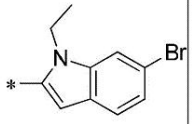
中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
212: (R)-(1-(2-(1-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル ((R)-(1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルおよび1-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS: (方法 B) Rt = 1.17分, MH+ = 520.3
213: [(3R)-1-({2-[1-(シクロプロピルメチル)-5-(メチルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((R)-(1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルおよび1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B) Rt = 1.16分, MH+ = 558.3
214: [(3R)-1-({2-[1-(シアノメチル)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((R)-(1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルおよび2-(2-ホルミル-1H-インドール-1-イル)アセトニトリルから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.09分, MH+ = 513.2

10

20

30

【表 18 - 4】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
215: [(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.20分, MH+ = 556.2
216: [(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.18分, MH+ = 516.4
217: ((3R)-1-{[2-(6-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび6-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.26分, MH+ = 582.2

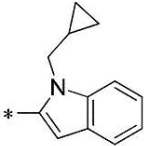
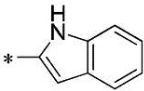
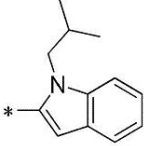
10

20

30

40

【表 18 - 5】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
218: [(3R)-1-({2-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((3R)-1-{{4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル}カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル および1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.19分, MH+ = 528.4
219: ((3R)-1-{{2-(1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((3R)-1-{{4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル}カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル および1H-インドール-2-カルボアルデヒド (例えばSigma-Aldrichから、市販されている) から製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.01分, MH+ = 474.2
220: [(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ((3R)-1-{{4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル}カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル および1-イソブチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.27分, MH+ = 530.3

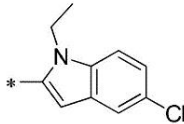
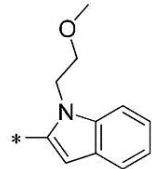
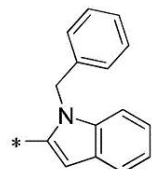
10

20

30

40

【表 18 - 6】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
221: ((3R)-1-{[2-(5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル および 5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.30分, MH+ = 536.2
222: {(3R)-1-[(1-メチル-2-{1-[2-(メチルオキシ)エチル]-1H-インドール-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル および 1-[2-(メチルオキシ)エチル]-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.07分, MH+ = 532.4
223: [(3R)-1-[(1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル および 1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.30分, MH+ = 564.4

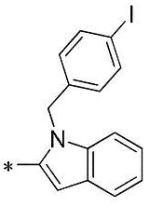
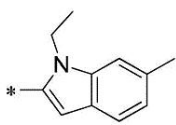
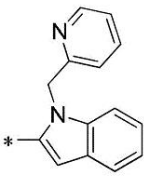
10

20

30

40

【表 18 - 7】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
224: {(3R)-1-[(2-{1-[(4-ヨードフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチル (((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-(4-ヨードベンジル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.35分, MH+ = 690.4
225: ((3R)-1-{[2-(1-エチル-6-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル (((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-エチル-6-メチル-1H-インドール)-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.21分, MH+ = 516.3
226: [(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル (((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-(2-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.01分, MH+ = 565.6

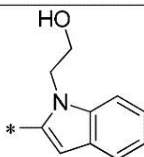
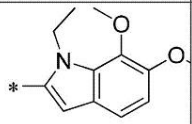
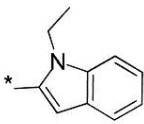
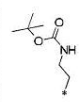
10

20

30

40

【表 18 - 8】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
227: [(3R)-1-({2-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル (((3R)-1-{{4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル}カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 0.98分, MH+ = 518.5
228: (R)-(1-(2-(1-エチル-6,7-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-(1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-エチル-6,7-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 A): Rt = 1.21分, MH+ = 562.33
229: ((3R)-1-{{1-[2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル ({(3R)-1-[[4-{{2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル}アミノ]-3-ニトロフェニル}カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H		LCMS (方法 B): Rt = 1.23分, MH+ = 631.5.

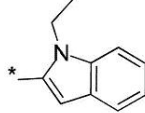
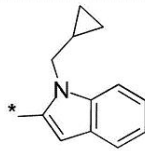
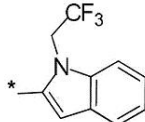
10

20

30

40

【表 18 - 9】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
230: (R)-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-(1-(4-(メチルアミノ)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-エチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		CF ₃	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.35分, MH ⁺ = 570.5.
231: (R)-(1-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.51 分, MH ⁺ = 558.4
232: (R)-(1-(7-メトキシ-1-メチル-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.51 分 s, MH ⁺ = 586

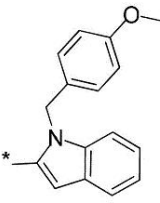
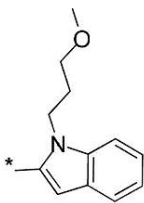
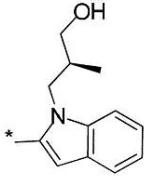
10

20

30

40

【表 18 - 10】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
233: (R)-(1-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (((3R)-1-{[4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルおよび1-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		H	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.22分, MH+ = 594.5.
234: (R)-(1-(7-メトキシ-2-(1-(3-メトキシプロピル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび1-(3-メトキシプロピル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.18分, MH+ = 576.3.
235: ((R)-1-(2-(1-((S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび(S)-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから製造した)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.13分, MH+ = 576.4.

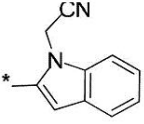
10

20

30

40

【表 18 - 11】

中間体	R _D	R _E	R _F	LCMS
236: (R)-(1-(2-(1-(シアノメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル ((R)-(1-(3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび2-(2-ホルミル-1H-インドール-1-イル)アセトニトリルから製造した)		OMe	Me	LCMS (方法 B): Rt = 1.16分, MH+ = 543.3.

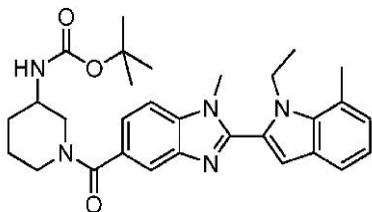
10

【0436】

中間体 237: (1 - {[2 - (1 - エチル - 7 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル

20

【化181】



(1 - {[4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチルおよび 1 - エチル - 7 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒドから、中間体 204 と同様に製造した。

30

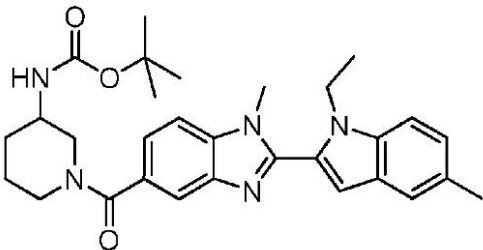
VT ¹H NMR (400 MHz): (DMSO-d₆): H 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.52 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.05-7.01 (2H, m), 6.97 (1H, s), 6.28 (1H, bd), 4.66 (2H, q), 4.01 (1H, d), 3.91 (3H, s), 3.82 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.78 (3H, s), 1.93 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.22 (3H, t)。

【0437】

中間体 238: (1 - {[2 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル

【化182】

40



(1 - (4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルおよび 1 - エチル - 5 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒドから、中間体 204 と同様に製造した。

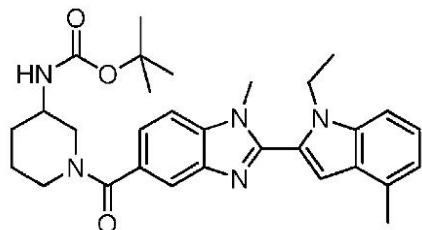
50

LCMS (方法B) : R t = 1.22分、MH + 516

【0438】

中間体239 : (1 - {2 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸1,1 - ジメチルエチル

【化183】



10

(1 - {[4 - (メチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸1,1 - ジメチルエチルおよび1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒドから、中間体204と同様に製造した。

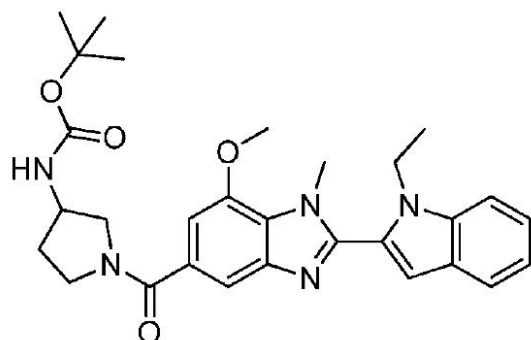
LCMS (方法B) : R t = 1.21分、MH + 516

【0439】

中間体240 : (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピロリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

20

【化184】



30

(1 - (3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロベンゾイル)ピロリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルおよび1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒドから、中間体204と同様に製造した。

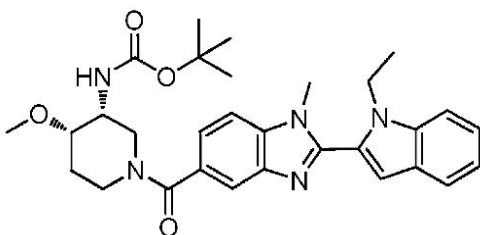
LCMS (方法B) : R t = 1.17分、MH + = 518.3。

【0440】

中間体241 : cis - (+ / -) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

40

【化185】



窒素下にて室温で、cis - (+ / -) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシ

50

ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (5 3 m g、0 . 1 0 2 m m o l) の無水DMF (0 . 4 m L) 中撹拌溶液に鉱油中 6 0 % NaH (7 . 1 7 m g、0 . 1 7 9 m m o l) を添加した。該混合物を 1 0 分間撹拌し、ヨードメタン (7 μ L、0 . 1 1 2 m m o l) を添加した。該混合物を 2 時間撹拌し続けた。該反応混合物を飽和NH₄Cl (水溶液) (1 m L) およびEtOAc (1 m L) で希釈した。有機層を分取し、水 (2 × 1 m L) で洗浄した。有機層を、疎水性フリットを介して乾燥させ、溶媒を真空除去した。残留物をMDAP (方法B) によって精製した。適切な画分を合わせ、窒素流下で溶媒を蒸発させて、標記化合物を無色のガム状物として得た (2 7 m g、0 . 0 5 1 m m o l、5 0 %)。

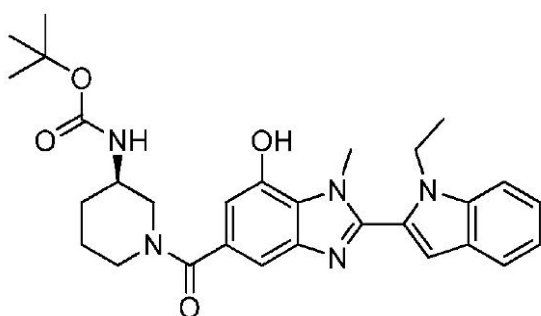
LCMS (方法B) : R_t : 1 . 1 7 分、MH⁺ 5 3 2。

10

【 0 4 4 1 】

中間体 2 4 2 : (R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【 化 1 8 6 】



20

スターラーを装備した丸底フラスコに(R) - (1 - (7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (5 0 0 m g、0 . 8 6 1 m m o l) を添加し、次いで、ジ - tert - ブチル (2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル)ホスフィン (3 0 m g、0 . 0 7 1 m m o l) を添加し、次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (3 5 m g、0 . 0 4 4 m m o l) およびKOH (2 9 m g、2 . 5 8 m m o l) を添加した。該混合物を 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) に溶解し、次いで、水 (5 m L) を添加し、混合物を窒素でフラッシュし、次いで、1 0 0 ° で 1 6 時間加熱した。該混合物を減圧濃縮し、次いで、水 (1 0 m L) と EtOAc (2 0 m L) に分配させ、次いで、有機層を単離した。水層を EtOAc (2 × 2 0 m L) で再抽出し、次いで、合わせた有機層を疎水性フリットに通し、次いで、減圧濃縮して、粗物質を橙色のガム状物として得た。該物質をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、アセトン/シクロヘキサン溶媒系 (0 ~ 6 0 %) で溶離して、標記化合物を白色固体として得た (2 5 0 m g、収率 5 6 %)。

30

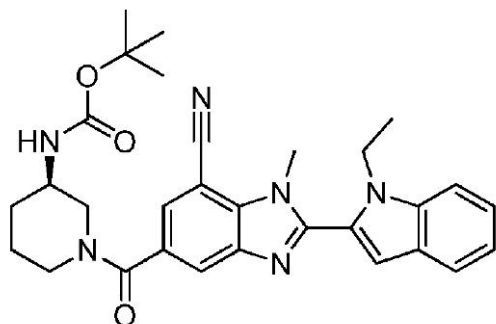
LCMS (方法B) : R_t = 1 . 0 7 分、MH⁺ = 5 1 8 . 4

【 0 4 4 2 】

40

中間体 2 4 3 : (R) - (1 - (7 - シアノ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 8 7】



10

Biotage initiatorマイクロ波リアクター中にてN,N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中で(R) - (1 - (7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (50 mg、0.086 mmol) をテトラキスパラジウム (4.98 mg、4.31 μ mol) およびジシアノ亜鉛 (10.11 mg、0.086 mmol) と一緒に150 °Cで4時間15分撹拌した。該反応混合物を水と酢酸エチルに分配させた。水層をさらに酢酸エチル (×2) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、疎水性カートリッジに通し、真空濃縮して、薄黄色の油状物を得た。該油状物を10 gシリカSNAPカートリッジによるBiotage SP4クロマトグラフィーによって精製し、シクロヘキサン中0 ~ 50 %酢酸エチル (10カラム量) で溶離し、次いで、シクロヘキサン中50 %酢酸エチル (5カラム量) で溶離した。関連画分を合わせ、真空濃縮して、標記生成物を無色の油状物として得た (40 mg、88 %)。

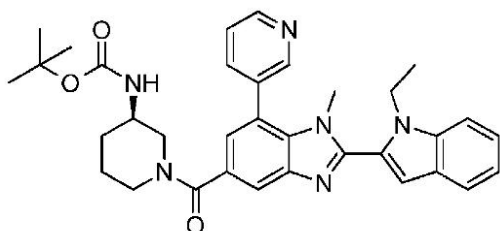
20

LCMS (方法B) : Rt = 1.24分、MH⁺ = 527.4

【0443】

中間体244 : (R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 8 8】



30

1,4 - ジオキサン (0.9 mL) および水 (0.3 mL) 中で(R) - (1 - (7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (50 mg、0.086 mmol) をピリジン - 3 - イルボロン酸 (11.65 mg、0.095 mmol)、テトラキスパラジウム (9.95 mg、8.61 μ mol) および炭酸カリウム (23.81 mg、0.172 mmol) と一緒にBiotage initiatorマイクロ波にて100 °Cで30分間撹拌した。該反応混合物を水と酢酸エチルに分配させた。水層をさらに酢酸エチル (×2) で抽出し、疎水性カートリッジに通し、減圧濃縮した。残留物を10 gシリカゲルSNAPカートリッジによるBiotage SP4クロマトグラフィーによって精製し、DCM中0 ~ 7 %メタノール (15カラム量) で溶離した。関連画分を合わせ、真空濃縮して、標記生成物を無色の油状物として得た (45 mg、90 %)。

40

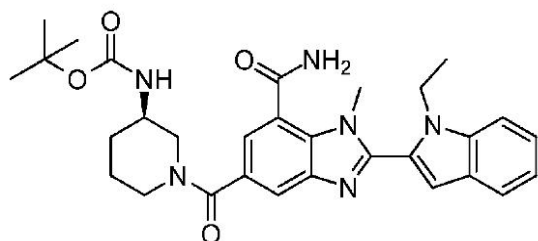
LCMS (方法B) : Rt = 1.09分、MH⁺ = 579.5

【0444】

中間体245 : (R) - (1 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール

50

- 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル
【化 1 8 9】



10

窒素下にて氷水浴で冷却した(R) - (1 - (7 - シアノ - 2 - (1 - エチル - 1 H - イン
ドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペ
リジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (40 mg、0.076 mmol) および炭
酸カリウム (20.99 mg、0.152 mmol) のジメチルスルホキシド (3 mL) 中
攪拌溶液に過酸化水素 (0.067 mL、0.760 mmol、水中35%) を滴下した。
該混合物を室温にし、窒素下にて室温で1時間攪拌した。該反応混合物を水と酢酸エチル
に分配させた。水層をさらに酢酸エチル (×2) で抽出し、疎水性カートリッジに通し、
減圧濃縮して、標記生成物を薄黄色の油状物として得た (48 mg)。

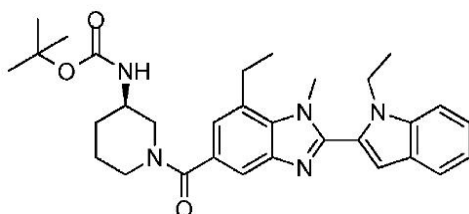
LCMS (方法B) : Rt = 1.05分、MH⁺ = 545.4

【0445】

20

中間体246 : (R) - (1 - (7 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - イン
ドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペ
リジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化 1 9 0】



30

窒素雰囲気下にて、(R) - (1 - (7 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1 H - イン
ドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペ
リジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (150 mg、0.258 mmol)、Pd(dpp
f)Cl₂ (5.28 mg、6.46 μmol) および炭酸セシウム (253 mg、0.77
5 mmol) の混合物に乾燥テトラヒドロフラン (THF) (4 mL) を添加した。攪拌
した懸濁液にトリエチルボラン (THF中1M溶液) (0.8 mL、0.800 mmol)
を一度に添加し、該混合物を2時間還流した。該反応を室温に冷却し、50%酢酸水溶液
(4 mL) を添加した。該溶液を1時間還流し、室温で一夜放置した。該溶液をジエチル
エーテル (×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、疎水性フリットを用
いて乾燥させ、真空蒸発させて、橙色の油状物 (149 mg) を得た。残留物をジクロロ
メタン中にて負荷し、0~5%ジクロロメタン - メタノール勾配液 (17 CV) を用いて
Biota[®] SP4シリカ (Si) SNAP 10gカラムで精製した。大きいUV
ピークの画分を合わせ、蒸発させて、黄色油状物 (136 mg) を得た。

40

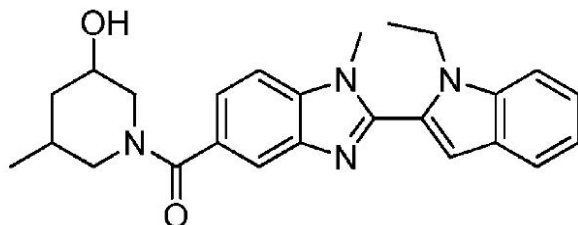
LCMS (方法B) : Rt = 1.21分、MH⁺ = 530.3。

【0446】

中間体247 : (2 - (1 - エチル - 1 H - イン
ドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H
- ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)(3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イ
ル)メタノン、ジアステレオマー混合物

【0447】

【化 1 9 1】



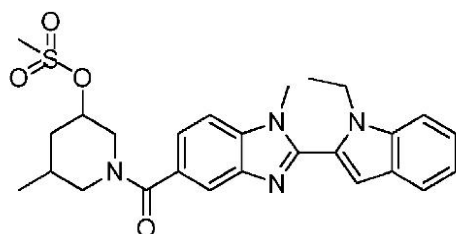
N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(4 mL)中の2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(200 mg、0.626 mmol)にHATU(238 mg、0.626 mmol)およびEt₃N(0.175 mL、1.253 mmol)を添加し、次いで、5-メチルピペリジン-3-オール(72.1 mg、0.626 mmol)を添加し、該反応混合物を一夜撹拌した。該混合物をDCMとクエン酸飽和水溶液(×3)に分配させた。合わせた有機層をクエン酸(×2)で洗浄し、溶媒を除去した。残留物をDCMに溶解し、シリカに負荷し、シクロヘキサン中0~100%酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、残留物を得、高真空下で週末にかけて乾燥させて、白色の泡沫体(94 mg、35%)を得た。

LCMS(方法B): R_t = 0.97分、MH⁺ = 417.2

【0448】

中間体248:メタンスルホン酸1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-5-メチルピペリジン-3-イル、ジアステレオマー混合物

【化 1 9 2】



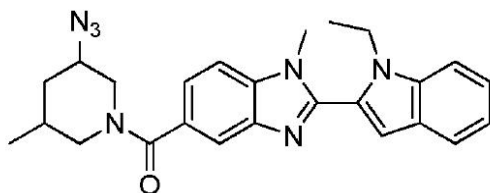
ジクロロメタン(DCM)(10 mL)中の(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)メタノン(92 mg、0.221 mmol)に塩化メシル(0.021 mL、0.265 mmol)およびEt₃N(0.037 mL、0.265 mmol)を添加し、該反応を窒素下に一夜撹拌した。さらにEt₃N(0.037 mL、0.265 mmol)および塩化メシル(0.021 mL、0.265 mmol)を添加し、該反応を3時間放置した。残留物をDCMと水(×3)に分配させた。合わせた有機層を水で洗浄し、溶媒を除去した。残留物を高真空下で1時間乾燥させて、生成物(148 mg、127%)を黄色油状性固体として得、粗物を進めた。

LCMS(方法B): R_t = 1.11分、MH⁺ = 495.2、

【0449】

中間体249:(3-アジド-5-メチルピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン、ジアステレオマー混合物

【化 193】



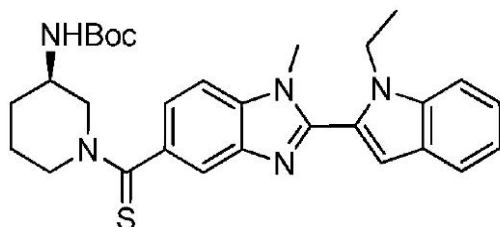
N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) (5 mL) 中のメタンスルホン酸 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル (109 mg、0.221 mmol) にアジ化ナトリウム (28.7 mg、0.442 mmol) を添加し、該反応を窒素下にて 90 で一夜撹拌した。さらに NaN₃ (20 mg) を添加し、該反応を一夜放置した。該溶液を酢酸エチルと水 (×3) に分配させ、合わせた有機層を水で洗浄し、溶媒を除去した。残留物を DCM に溶解し、シリカに負荷し、シクロヘキサン中 0 ~ 50 % 酢酸エチルで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、白色の針状物を得、高真空下で 2 時間乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得 (104 mg、107%)、粗物を進めた。

LCMS (方法 B) : R_t = 1.19 分、MH⁺ = 442.1。

【0450】

中間体 250 : (R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボノチオニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル

【化 194】



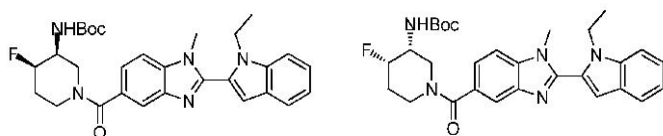
((3R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル (36 mg、0.072 mmol) の溶液にローソン試薬 (17.42 mg、0.043 mmol) を連続添加した。該反応混合物を 1 時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮し、直接次反応で用いた。

LCMS (方法 B) : R_t = 1.24 分、MH⁺ = 518.3。

【0451】

中間体 251 および 252 : ((3S, 4R) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチルおよび ((3R, 4S) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル、未知の単一エナンチオマー

【化 195】



cis - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル -

1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン (85.2 mg、0.203 mmol) の DCM (5 mL) 中攪拌溶液に二炭酸ジ - tert - ブチル (48.8 mg、0.223 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.043 mL、0.244 mmol) を添加した。得られた懸濁液を室温で3時間攪拌し、次いで、16時間 (一夜) 放置した。該粗生成物を、10 g Si SNAPカートリッジを用いてBiotage SP4によるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、シクロヘキサン中1~100% EtOAc 勾配液 (10 CV) で溶離した。適切な画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、粗ラセミ生成物 (110 mg) を得た。該混合物をキラル分離 (方法N) のために送った。異性体1 (45 mg) および異性体2 (36 mg) を別々に単離した。

10

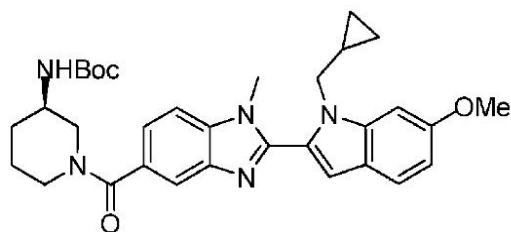
異性体1 : LCMS (方法B) : Rt = 1.16分、MH⁺ = 520.3。

異性体2 : LCMS (方法B) : Rt = 1.17分、MH⁺ = 520.3。

【0452】

中間体253 : (R) - (1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル

【化196】



20

1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (169 mg、0.517 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、この溶液に HATU (216 mg、0.568 mmol) および DIPEA (0.271 mL、1.550 mmol) を添加した。該反応を室温で30分間攪拌し、次いで、(R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (180 mg、0.517 mmol) を添加した。該反応を45℃で5.5時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、水 (10 mL) の添加によりクエンチし、次いで、EtOAc (10 mL) に分配させた。該混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、NaHCO₃ で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、濃紺色 (dark blue) の粗生成物 (324 mg) を得た。該粗生成物を、25 g Si SNAPカートリッジを用いてBiotage SP4によるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、シクロヘキサン中0~100% EtOAc 勾配液 (15 CV) で溶離した。適切な画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、所望の中間体207 mgを薄橙色の油状物として得た。これをトルエン (10 mL) に溶解し、酢酸 (0.030 mL、0.517 mmol) を添加し、該溶液を4時間還流し、次いで、16時間寝かせ (left ageing)、次いで、さらに24時間還流した。さらに酢酸30 μLを添加し、混合物をさらに1時間還流した。該反応混合物を冷却し、揮発物質を減圧除去して、粗生成物180 mgを明るい橙色の油状物として得た。該粗生成物を、10 g Si SNAPカートリッジを用いてBiotage SP4によるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、シクロヘキサン中0~100% EtOAc 勾配液 (10 CV) で溶離した。適切な画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、(R) - (1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (147 mg、0.264 mmol、収率51.0%) を橙色の油状物として得た。

30

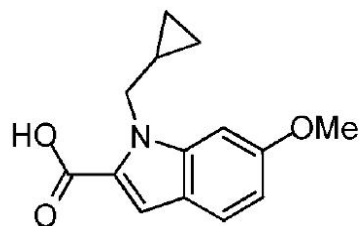
40

LCMS (方法B) : Rt = 1.16分、MH⁺ = 558.4。

【0453】

50

中間体 254 : 1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
【化 197】

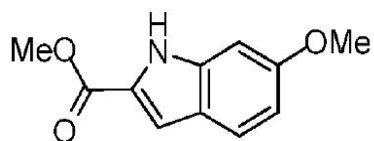


6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル (243 mg、1.101 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、この溶液に水素化ナトリウム (44.0 mg、1.101 mmol、鉱油中 60 % 分散体) を添加した。該反応を 5 分間攪拌し、次いで、(プロモメチル)シクロプロパン (0.107 mL、1.101 mmol) を添加した。40 分後、LCMS は、出発物質 53 % および所望の生成物のメチルエステル 28 % を示した。該反応を週末にかけて攪拌した。LCMS は、所望の生成物のメチルエステルの増加を示した。さらに (プロモメチル)シクロプロパン (0.5 mL、5.16 mmol) を添加し、該反応をさらに 40 分間攪拌した。LCMS は、該生成物のメチルエステルの増加 (39 %) を示した。該反応をさらに 3 時間攪拌した。LCMS は、ほとんど変化を示さなかった。水素化ナトリウムのさらなるアリコートを追加し、該反応を 1 時間攪拌した。プロモメチルシクロプロパンのさらなるアリコートを追加した。さらに水素化ナトリウム (44.0 mg、1.101 mmol) を添加し、該反応を一夜攪拌した。該反応混合物にプロモメチルシクロプロパンのさらなるアリコート (0.5 mL、5.16 mmol) を添加した。該溶液をさらに 2.5 時間攪拌した。該溶液にさらに水素化ナトリウム (44.0 mg、1.101 mmol) を添加し、該反応を室温で一夜攪拌した。該反応混合物にプロモメチルシクロプロパンのさらなるアリコート (0.5 mL、5.16 mmol) を添加し、該溶液を 1 時間攪拌した。LCMS は、出発物質 13 %、所望の生成物のメチルエステル 33 % および所望の生成物 39 % を示した。該反応混合物にプロモメチルシクロプロパンのさらなるアリコート (0.5 mL、5.16 mmol) を添加し、該溶液を 4 時間攪拌した。該反応に水素化ナトリウム (44 mg、1.101 mmol) を添加し、該溶液を 30 分間攪拌した。LCMS は、所望の生成物への 64 % 転換を示した。該反応に NaOH (1 mL、2 mmol、2 M) を注意深く添加し、該溶液を 1.5 時間攪拌した。該反応に NaOH のさらなるアリコート (1 mL、2 mmol) を添加し、該溶液をさらに 30 分間攪拌した。LCMS は、所望の生成物への 78 % 転換を示した。水層を NH₄Cl (飽和) で酸性化し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、疎水性フリットに通し、溶媒を真空除去して、粗生成物 (366 mg) を茶色の固体として得た。これを、粗物のまま次反応で用いた。

LCMS (方法 B) : R_t = 1.01 分、MH⁺ = 246.0。

【0454】

中間体 255 : 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチル
【化 198】



6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (1 g、5.23 mmol、例えば Amfinecom Inc. から、市販されている) をメタノール (16 mL) に溶解し、この溶液に HCl (12.39 M、1.689 mL、20.92 mmol) を添加した。該反応を窒素下にて 65 °C で 3 時間攪拌した。該反応を窒素下にて 65 °C で一夜攪拌し、LCMS は、

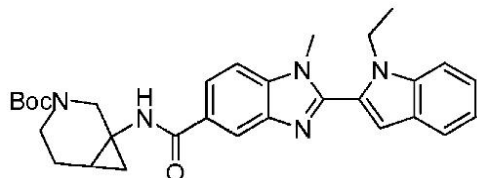
所望の生成物への43%の転換を示した。該反応を窒素下にて65℃でさらに4.5時間撹拌した。次いで、該溶液を冷却し、NaOH(2M)を用いてpH14にした。所望の生成物を濾過して、所望の生成物(328mg)を茶色の固体として得た。

LCMS(方法B): Rt = 0.92分、MH⁺ = 442.1。

【0455】

中間体256: 1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)-3-アザビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【化199】



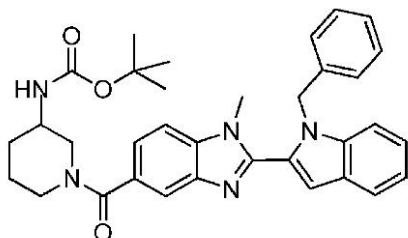
トリエチルアミン(0.191mL、1.399mmol)および1-アミノ-3-アザビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル(99mg、0.466mmol)のDMF(5mL)中混合物に2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(149mg、0.466mmol)およびHATU(213mg、0.560mmol)を添加した。次いで、該反応を窒素下にて室温で4時間撹拌した。該反応混合物をDCMと水(x3)に分配させ、得られた有機層を合わせ水(x2)で洗浄した。次いで、溶媒を蒸発させて、茶色の油状物を得、LCMSは、反応混合物中に保持時間1.22および1.26を有する2つの主成分があることを示した。シクロヘキサン中0~50%酢酸エチルと一緒に25gシリカカラムを用いて、分離を部分的に成功させた。生成物を含有する適切な画分を合わせて、より純粋な生成物を得た。乾燥後、白色の固体1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)-3-アザビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル(144mg、0.255mmol、54.7%)を得、それを、さらなる精製を行わずに次化学で用いた。

LCMS(方法B): Rt = 1.22分、MH⁺ = 514.4。

【0456】

中間体257: (1-(2-(1-ベンジル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化200】



1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸およびピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルから、中間体145と同様に製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 393 K) ppm 7.76 - 7.69 (m, 2 H) 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.19 - 7.08 (m, 5 H) 7.00 - 6.93 (m, 2 H) 6.17 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 5.84 (s, 2 H) 3.99 (dd, J=12.7, 3.9 Hz, 1 H) 3.87 - 3.74 (m, 4 H) 3.52 - 3.39 (m, 1 H) 3.12 (ddd, J=13.2, 9.9, 3.1 Hz, 1 H) 3.04 (dd, J=12.7, 8.9 Hz, 1 H) 1.97 - 1.89 (m,

10

20

30

40

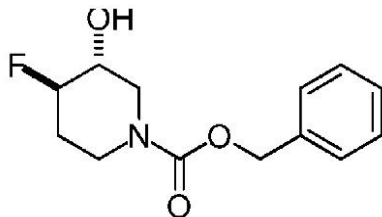
50

1 H) 1.79 - 1.71 (m, 1 H) 1.59 - 1.46 (m, 2 H) 1.35 (s, 9 H)。

【0457】

中間体258：(+/-)-(trans)-4-フルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【化201】



10

トリエチルアミン・フッ化水素酸(2.502 mL、15.35 mmol)をクランプ付ピンから、7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸ベンジル(3.58 g、15.35 mmol)を予め移しておいたPTFE管中に移した。得られた混合物を100℃で加熱した。4時間後、該混合物を冷却した。該混合物(透明な薄黄色の油状物)を100℃でさらに90分間再加熱し、次いで、室温にし、14時間寝かせた。混合物(透明な薄黄色の油状物)をNaHCO₃(25 mL)の攪拌飽和溶液の注意深い滴下によってクエンチし、次いで、DCM(50 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、疎水性フリットで乾燥させ、濃縮して、ライトオレンジ色の油状物4.35 g(112%)を得た。該粗生成物をBiotage SP4によるシリカゲルクロマトグラフィー(100 g Si SNAPカートリッジ)によって精製し、シクロヘキサン中0~50% EtOAc勾配液(30 CV)で溶離した。適切な画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、標記化合物(2.78 g、10.98 mmol、収率71.5%)を得た。

20

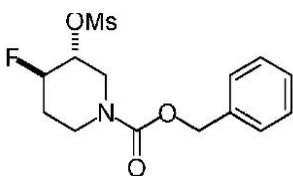
LCMS(方法B): Rt = 0.85分、MH⁺ = 254

【0458】

中間体259：(+/-)-(trans)-4-フルオロ-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

30

【化202】



窒素下にて、氷浴を用いて冷却した(+/-)-(trans)-4-フルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(2.78 g、10.98 mmol)およびトリエチルアミン(3.82 mL、27.4 mmol)の乾燥DCM(40 mL)中攪拌溶液に、メタンサルホン酸無水物(3.82 g、21.95 mmol)の乾燥DCM(20 mL)中溶液を滴下した(3~4のわずかな発熱が見られた)。添加の終わりに、該混合物を室温にし、1時間攪拌した。該反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(水溶液)(50 mL)およびブライン(50 mL)で処理した。有機層を疎水性フリットを介して乾燥させ、真空濃縮して、標記化合物を濃橙色の油状物として得た(4.51 g、124%)。

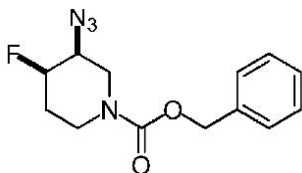
40

LCMS(方法B): Rt = 0.97分、MH⁺ = 332

【0459】

中間体260：(+/-)-(cis)-3-アジド-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【化 203】



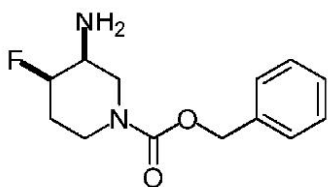
窒素下に、(+/-)-(cis)-4-フルオロ-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(2.9 g、8.75 mmol)の乾燥DMF(11 mL)中攪拌溶液にアジ化ナトリウム(2.086 g、32.1 mmol)を添加した。得られた混合物を90℃で加熱し、次いで、週末にかけて(57時間)寝かせた。LCMSは、
 10 出発物質を示した。得られた混合物を120℃で20時間加熱した。該混合物を冷却し、水(30 mL)の添加によりクエンチし、EtOAc(3×60 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(3×60 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、揮発物質を減圧除去して、粗生成物1.9 gを得た。該粗生成物をBiotaGel SP4によるシリカゲルクロマトグラフィー(100 g Si SNAPカートリッジ)によって精製し、シクロヘキサン中0~50% EtOAc勾配液(20 CV)で溶離した。適切な画分を合わせ、揮発物質を減圧除去し、高真空ラインに一夜放置した後、標記化合物(888 mg、3.19 mmol、収率36.5%)を薄黄色の油状物として得た。

LCMS(方法B): Rt = 1.07分、MH⁺ = 279

【0460】

中間体261: (+/-)-(cis)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【化 204】



窒素下に、(+/-)-(cis)-3-アジド-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(888 mg、3.19 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(25 mL)および水(0.625 mL)中攪拌溶液にトリフェニルホスフィン(1256 mg、4.79 mmol)を添加した。得られた混合物を35℃で2時間加熱し、次いで、50℃でさらに2時間加熱し、次いで、室温で16時間寝かせた。該混合物を10 g 事前平衡化SCXカートリッジに負荷し、MeOH(3 CV)で溶離し、次いで、MeOH中2M NH₃(3 CV)で溶離した。塩基性画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、所望の生成物およびトリフェニルホスフィンオキシドを含む粗混合物を得た。該混合物を10% KH₂PO₄溶液で希釈し、pHを測定し、さらに固体KH₂PO₄を添加してpH = 4とした(溶解性限界まで)。溶液のpHが5にとどまっていたので、該溶液を固体NaHCO₃で再度中和し(発泡!)、水中10%クエン酸を用いて、pH = 4に酸性化しようとした。
 40 うまくいかず、pHはpH = 5のままであった。得られた溶液をEtOAcで抽出し、分析は、所望の生成物とトリフェニルホスフィンオキシドとが分離していないことを示した。2回目の抽出時に間違えてEtOAcの代わりにメタノールを用いた。メタノール水溶液を真空減量させ、有機層と合わせ、次いで、真空減少させた。得られた混合物を、1.0 M HClを用いてpH = 2に酸性化し、EtOAc(×3)で抽出し、次いで、粉末NaHCO₃で中和した(発泡に注意!)。中和水溶液をEtOAc(×3)で抽出し、有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、揮発物質を減圧除去して、標記化合物(523 mg、2.074 mmol、収率65.0%)をオフホワイト色の固体として得た。

LCMS(方法B): Rt = 0.53分、MH⁺ = 253.1

10

20

30

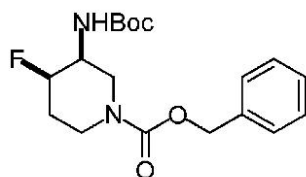
40

50

【 0 4 6 1 】

中間体 2 6 2 : (+ / -) - (cis) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【 化 2 0 5 】



10

窒素下にて (+ / -) - (cis) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (5 2 3 m g 、 2 . 0 7 4 m m o l) のクロロホルム (6 m L) およびトリエチルアミン (0 . 3 4 7 m L 、 2 . 4 8 9 m m o l) 中撹拌溶液に二炭酸ジ - tert - ブチル (4 9 8 m g 、 2 . 2 8 2 m m o l) を添加した。得られた混合物を 3 時間撹拌した。次いで、該混合物を D C M の添加により希釈し、 NaHCO_3 (3 × 6 0 m L) で抽出し、疎水性フリットで乾燥させ、揮発物質を減圧除去して、粗生成物 0 . 8 7 g を得た。該粗生成物を、B i o t a g e S P 4 を用いてシリカゲルクロマトグラフィー (2 5 g S N A P S i カートリッジ) によって精製し、シクロヘキサン中 0 ~ 5 0 % E t O A c 勾配液 (1 0 C V) で溶離した。適切な画分を合わせ、揮発物質を減圧除去し、高真空ラインにて約 2 時間後、標記化合物 (7 0 0 m g 、 1 . 9 8 6 m m o l 、 9 6 %) を無色の油状物として得た。

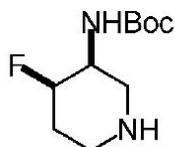
20

L C M S (方法 B) : R t = 1 . 1 4 分、M H + = 3 5 3

【 0 4 6 2 】

中間体 2 6 3 : (+ / -) - ((cis) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【 化 2 0 6 】



30

メタノール (4 0 m L) 中の (+ / -) - (cis) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (7 0 0 m g 、 1 . 9 8 6 m m o l) を、フロー装置 (H - c u b e 、 設定、流速 1 m L / 分、フル水素、1 気圧、周囲温度) を用いて水素添加した。約 1 0 分後の該試料の T L C および N M R は、完全な転換を示した。揮発物質を減圧除去して、標記化合物 (4 5 7 m g 、 2 . 0 9 4 m m o l 、 収率 1 0 5 %) を白色の粉末として得た。

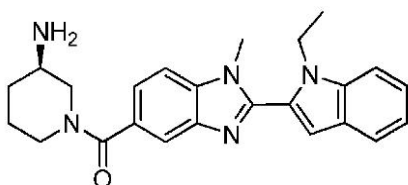
^1H NMR (400 MHz, 393 K, DMSO- d_6) ppm 5.90 (br. s., 1 H) 4.76 (ddt, J=50.1, 6.0, 2.9, 2.9 Hz, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 1 H) 2.58 - 2.79 (m, 4 H) 1.60 - 1.89 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H)

40

【 0 4 6 3 】

実施例 1 a : (3 R) - 1 - { [2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } - 3 - ピペリジンアミン

【 化 2 0 7 】



50

(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (874 mg、1.742 mmol) のジクロロメタン (DCM) (7 mL) 中溶液に TFA (1.879 mL、24.39 mmol) を添加し、該反応を室温で2時間撹拌した。該反応混合物を真空濃縮して、黄色油状物を得た。これをメタノールに溶解し、SCX カートリッジ (10 g) に負荷した。それをメタノール (3 カラム量) で溶離し、生成物を遊離塩基としてメタノール中 2 M アンモニアで溶離した。アンモニア画分からの濾液を真空濃縮して、黄色の固体 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン (652 mg、1.624 mmol、収率 93%) を得た。

10

LCMS (ギ酸) : Rt = 0.79 分、MH⁺ = 402.2

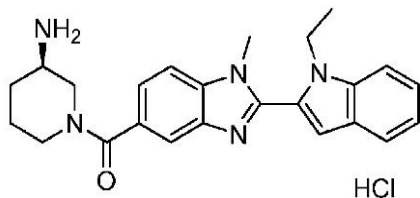
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.61 (q, 2H), 4.35-4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75-3.35 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.79 - 2.58 (m, 2H), 1.93- 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.54 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.28 (t, 3H)。

【0464】

実施例 1 b : (3R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン・塩酸塩

【化208】

20



20 mL バイアル中にて (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン (214 mg、0.533 mmol) のジクロロメタン (DCM) (5 mL) 中溶液に HCl (Et₂O 中 1.0 M) (0.533 mL、0.533 mmol) を添加し、該反応を室温で15分間撹拌した。HCl の添加後に最初の沈殿物が現れたが、これは撹拌により消失した。正の窒素圧下にて溶媒を除去し、該試料を真空乾燥させて、生成物 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン・塩酸塩 (231 mg、0.527 mmol、収率 99%) を薄黄色の固体として得た。

30

LCMS (ギ酸) : Rt = 0.78 分、MH⁺ = 402.2

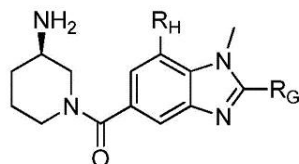
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.28 (br. s, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 4.58 (q, 2H), 4.32-4.05 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75-3.35 (m, 1H), 3.35-3.03 (m, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.27 (t, 3H)。

40

【0465】

実施例 1 a と同様にして、以下の表に示される他の実施例を製造した。いくつかの場合、標準的な手順を用いて Mass Directed Autoprep によるさらなる精製が必要であった。

【表 19 - 1】



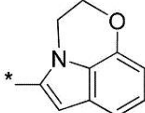
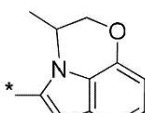
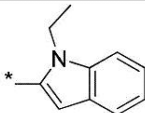
実施例	R _G	R _H	LCMS
2: (3R)-1-({2-[1-エチル-7-(メチルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1-エチル-7-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A) Rt = 1.00分, MH ⁺ = 432.2
3: (3R)-1-{{2-(3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[2,3,4-hi]インドール-6-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[2,3,4-hi]インドール-6-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.91分, MH ⁺ = 430.2

10

20

30

【表 19 - 2】

実施例	R _G	R _H	LCMS
<p>4: (3R)-1-{[2-(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((3R)-1-{[2-(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)</p>		H	LCMS (方法 B): MH ⁺ = 416.3, Rt = 0.74分
<p>5: (3R)-1-{[1-メチル-2-(3-メチル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((3R)-1-(1-メチル-2-(3-メチル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)</p>		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.77分, MH ⁺ = 430.1
<p>6a: (3R)-1-{[2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-7-(メチルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)</p>		OMe	LCMS (方法 A): Rt = 1.07分, MH ⁺ = 432.1

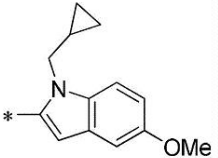
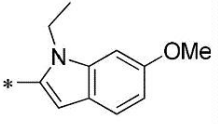
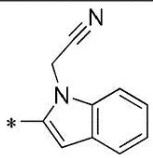
10

20

30

40

【表 19 - 3】

実施例	R _G	R _H	LCMS
7: (3R)-1-({2-[1-(シクロプロピルメチル)-5-(メチルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.83分, MH ⁺ = 458.3
8: (3R)-1-({2-[1-エチル-6-(メチルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.95分, MH ⁺ = 432.2
9: [2-(5-{{(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル}カルボニル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトニトリル ((R)-(1-(2-(1-(シアノメチル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.90分, MH ⁺ = 413.2

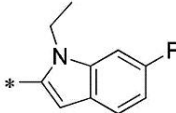
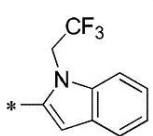
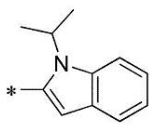
10

20

30

40

【表 19 - 4】

実施例	R _G	R _H	LCMS
10: (3R)-1-{[2-(1-エチル-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((R)-1-(2-(1-エチル-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.99分, MH ⁺ = 420.2
11a: (3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ([(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.85分, MH ⁺ = 456.4
12: (3R)-1-({1-メチル-2-[1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ([(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.82分, MH ⁺ = 416.4

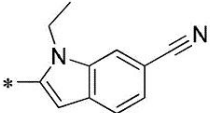
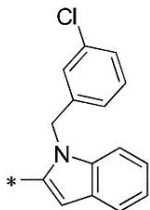
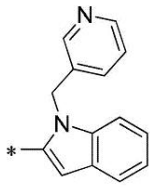
10

20

30

40

【表 19 - 5】

実施例	R _G	R _H	LCMS
13: 2-(5-{{(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル}カルボニル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-エチル-1H-インドール-6-カルボニトリル ((R)-(1-(2-(6-シアノ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	. LCMS (方法A): Rt = 0.91分, MH ⁺ = 427.2
14: (3R)-1-[(2-{1-[(3-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジンアミン ({(3R)-1-[(2-{1-[(3-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法B): Rt = 0.94分, MH ⁺ = 498.4
15: (3R)-1-({1-メチル-2-[1-(3-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ([{(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(3-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法A): Rt = 0.90分, MH ⁺ = 465.2

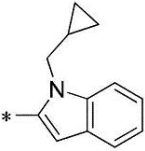
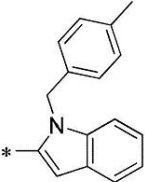
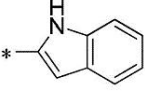
10

20

30

40

【表 19 - 6】

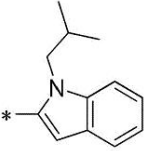
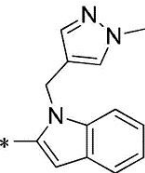
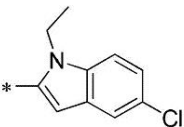
実施例	R _G	R _H	LCMS
16: (3R)-1-({2-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ([(3R)-1-({2-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジン]カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.83分, MH ⁺ = 428.2
17: (3R)-1-[(1-メチル-2-{1-[(4-メチルフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジンアミン ({ (3R)-1-[(1-メチル-2-{1-[(4-メチルフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジン}カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.94分, MH ⁺ = 478.4
18: (3R)-1-{{2-(1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.89分, MH ⁺ = 374.2

10

20

30

【表 19 - 7】

実施例	R _G	R _H	LCMS
19: (3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2-メチルプロピラゾール-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1-イソブチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 1.08分, MH ⁺ = 430.4
20a: (3R)-1-[(1-メチル-2-{1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(1-メチル-2-(1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 0.86分, MH ⁺ = 468.2
21: (3R)-1-{[2-(5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 A): Rt = 1.07分, MH ⁺ = 436.2

10

20

30

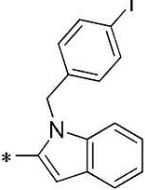
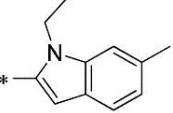
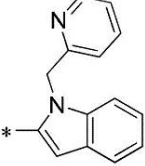
40

10

20

30

【表 19 - 9】

実施例	R _G	R _H	LCMS
25: (3R)-1-[(2-{1-[(4-ヨードフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1-(4-ヨードベンジル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 1.00分, MH ⁺ = 590.3
26: (3R)-1-[[2-(1-エチル-6-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル]-3-ピペリジンアミン ((R)-(1-(2-(1-エチル-6-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.84分, MH ⁺ = 416.1
27: (3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン [(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(2-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.72分, MH ⁺ = 465.2

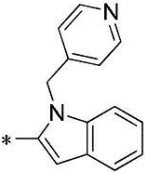
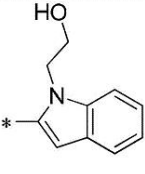
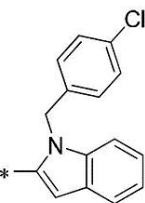
10

20

30

40

【表 19 - 10】

実施例	R _G	R _H	LCMS
28: (3R)-1-({1-メチル-2-[1-(4-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニンアミン ([(3R)-1-({1-メチル-2-[1-(4-ピリジニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法B): Rt = 0.61分, MH ⁺ = 465.2
29: 2-[2-(5-{{(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル}カルボニル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-インドール-1-イル]エタノール ([(3R)-1-({2-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-2-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法B): Rt = 0.67分, MH ⁺ = 418.2
30: (3R)-1-[(2-{1-[(4-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジンアミン ({(3R)-1-[(2-{1-[(4-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法B): Rt = 0.96分, MH ⁺ = 498.4

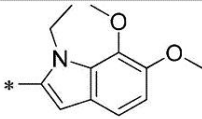
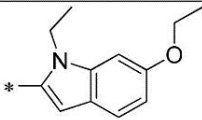
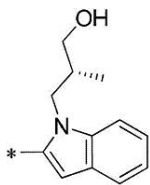
10

20

30

40

【表 19 - 11】

実施例	R _G	R _H	LCMS
31: (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-6,7-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン ((R)-(1-(2-(1-エチル-6,7-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法A): Rt = 0.97分, MH ⁺ = 462.29
32: (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン ((R)-(1-(2-(6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		H	LCMS (方法B): Rt = 0.83分, MH ⁺ = 446.25
33a: ((R)-3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-((R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン ((R)-1-(2-(1-((R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		OMe	LCMS (方法B) Rt 0.79分, MH ⁺ = 476.3.

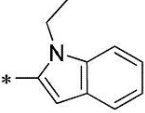
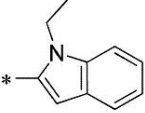
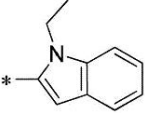
10

20

30

40

【表 19 - 12】

実施例	R _G	R _H	LCMS
34: (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン ((R)-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		OCF ₃	LCMS (方法A): Rt = 1.17分, MH ⁺ = 486.3
35: (R)-5-(3-アミノピペリジン-1-カルボニル)-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボニトリル・塩酸塩 ((R)-(1-(7-シアノ-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		CN	LCMS (方法B): Rt = 0.84分s, MH ⁺ = 427.2
36: (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(7-ブromo-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン ((R)-(1-(7-ブromo-2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		Br	LCMS (方法B): Rt = 0.88分s, MH ⁺ = 480.2

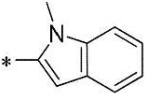
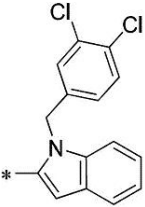
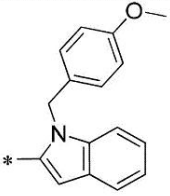
10

20

30

40

【表 19 - 13】

実施例	R _G	R _H	LCMS
37: (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン ((3R)-1-[[1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル]-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.69分, MH ⁺ = 388.2
38: (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン ((3R)-1-[(2-{1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 1.00分, MH ⁺ = 532.2.
39: (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン (((3R)-1-[[1-メチル-2-(1-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル]-3-ピペリジニル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルから製造した)		H	LCMS (方法 B): Rt = 0.89分, MH ⁺ = 494.4

【0466】

実施例 1 a と同様にして以下の表に示される例を製造した。いくつかの場合、Mass Directed Autoprepによるさらなる精製を行った。

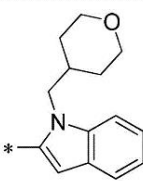
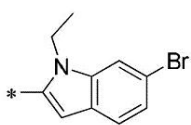
10

20

30

40

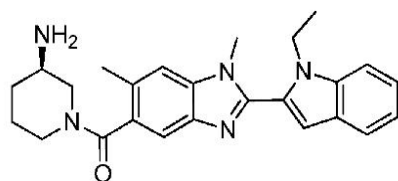
【表 20】

実施例	R _J	収率/%	
40: 1-({1-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピペリジンアミン ((1-(1-メチル-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		89	LCMS (方法B) Rt = 0.81分, MH ⁺ = 472.4
41: 1-{{2-(6-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル}-3-ピペリジンアミン ((1-(2-(6-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから製造した)		95	LCMS (方法A) Rt = 1.11分, MH ⁺ = 480.1

【0467】

実施例 42 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 209】



(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

LCMS (方法B) : Rt 0.83分、MH⁺ = 416。

【0468】

実施例 11 b : (3R) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル

10

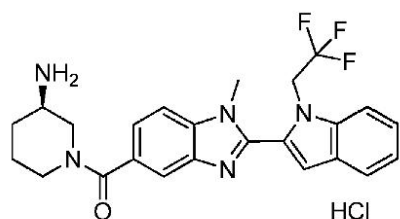
20

30

40

50

) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン・塩酸塩
【化 2 1 0】



10

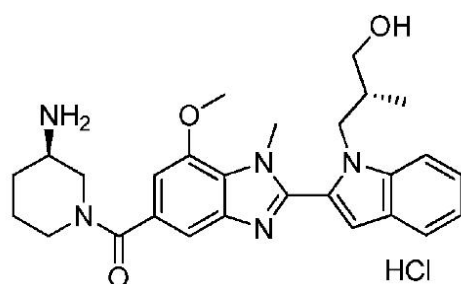
(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノンから、実施例 1 b と同様に製造した。

LCMS (方法 A) : R t = 1.01 分、MH + = 456.2

【0469】

実施例 33b : ((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 1 1】



20

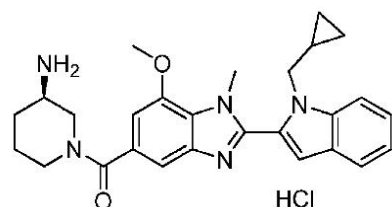
((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノンから、実施例 1 b と同様に製造した。

LCMS (方法 C) : R t = 0.76 分、MH + = 476.3。

【0470】

実施例 43 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 1 2】



40

(R) - (1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 1 b と同様に製造した。

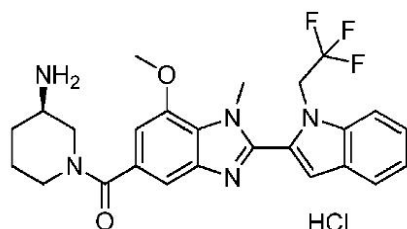
LCMS (方法 B) : R t = 0.89 分、MH + = 458.3

【0471】

実施例 44 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

50

【化 2 1 3】



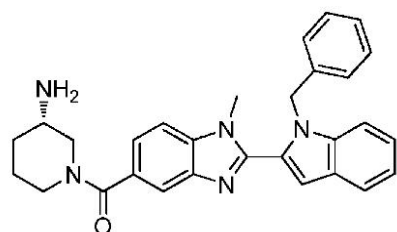
(R) - (1 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル から、実施例 1 b と同様に製造した。 10

LCMS (方法 B) : R t = 0.89 分、MH + = 458.3

【0472】

実施例 45 : (3S) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル} カルボニル) - 3 - ピペリジン アミン

【化 2 1 4】



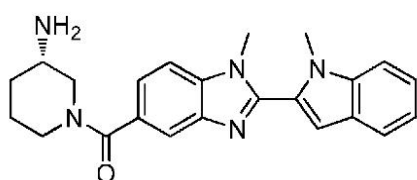
[(3S) - 1 - ({1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル} カルボニル) - 3 - ピペリジニル] カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル から、実施例 1 a と同様に製造した。

LCMS (方法 B) : R t = 0.88 分、MH + = 464.4。

【0473】

実施例 46 : (S) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン 30

【化 2 1 5】



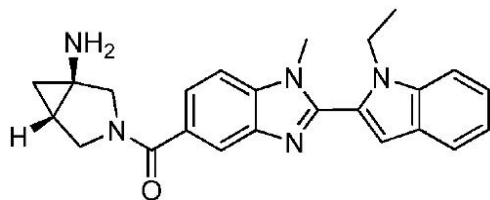
((3S) - 1 - {[1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] カルボニル} - 3 - ピペリジニル) カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル から、実施例 1 a と同様に製造した。 40

LCMS (方法 B) : R t = 0.69 分、MH + = 388.2

【0474】

実施例 47 : (1R, 5S) - 3 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] カルボニル} - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - アミン

【化 2 1 6】



((1R, 5S) - 3 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ - 1 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

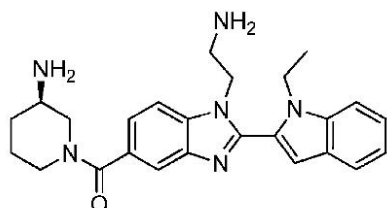
10

L C M S (方法 B) : R t = 0.77 分、M H + = 400.1

【0 4 7 5】

実施例 48 : (R) - (1 - (2 - アミノエチル) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)(3 - アミノピペリジン - 1 - イル)メタノン

【化 2 1 7】



20

((3R) - 1 - {[1 - [2 - ({[(1, 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル] - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル}カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸1, 1 - ジメチルエチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

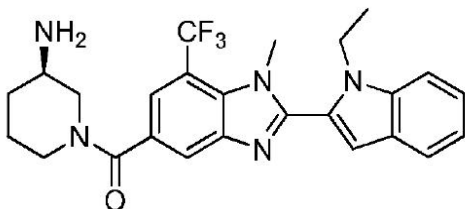
L C M S (方法 A) : R t = 0.80 分、M H + = 431.24

【0 4 7 6】

実施例 49 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

30

【化 2 1 8】



(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

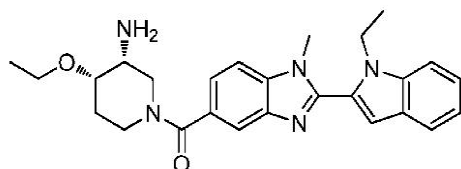
40

L C M S (方法 B) : R t = 0.92 分、M H + = 470.3

【0 4 7 7】

実施例 50 : (+ / -) - cis - (3 - アミノ - 4 - エトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 2 1 9】



(+ / -) - cis - (4 - エトキシ - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

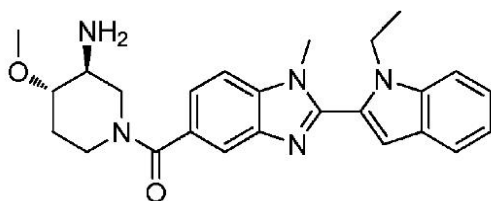
L C M S (方法 B) : R t = 0.86 分、M H + = 446.3。

10

【0478】

実施例 51 : (+ / -) - ((trans) - 3 - アミノ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 2 2 0】



20

(+ / -) - ((cis) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

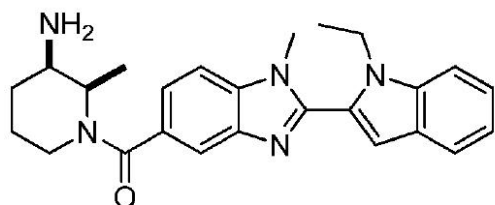
L C M S (方法 A) : R t = 0.97 分、M H + = 432.22

【0479】

実施例 52 : cis - (3 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩、既知の相対立体化学を有する未知の単一エナンチオマー

30

【化 2 2 1】



cis - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

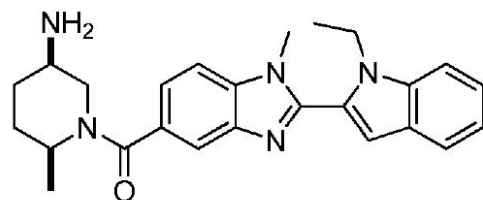
40

L C M S (方法 B) : R t = 0.80 分、M H + = 416.2。

【0480】

実施例 53 : cis - (5 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩、既知の相対立体化学を有する未知の単一エナンチオマー

【化 2 2 2】



((cis)-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-6-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例1aと同様に製造した。

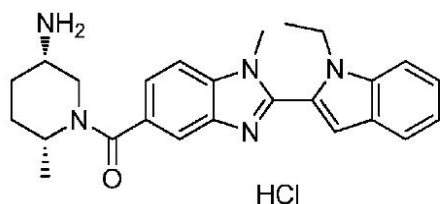
10

LCMS(方法B): Rt = 0.81分、MH⁺ = 416.1。

【0481】

実施例54: cis-(5-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン・塩酸塩、既知の相対立体化学を有する未知の単一エナンチオマー

【化 2 2 3】



20

((cis)-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-6-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例1aと同様に製造した。

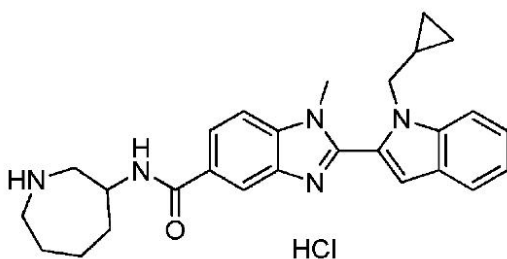
LCMS(方法B): Rt = 0.81分、MH⁺ = 416.1。

【0482】

実施例55: N-(アゼパン-3-イル)-2-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド・塩酸塩

30

【化 2 2 4】



3-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルから、実施例1aと同様に製造した。

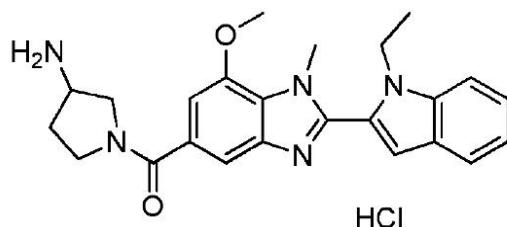
40

LCMS(方法B): Rt = 0.84分、MH⁺ = 442.3。

【0483】

実施例56: (3-アミノピロリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 2 5】



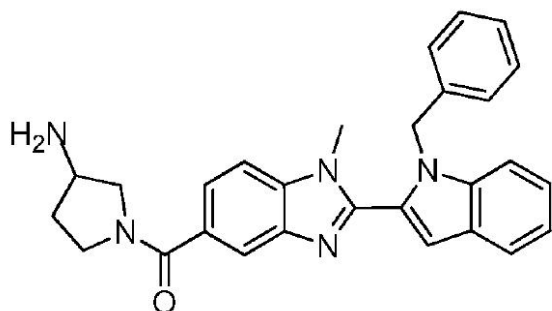
(1-((2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例1aと同様に製造した。

LCMS(方法B): $R_t = 0.81$ 分、 $MH^+ = 418.3$ 。

【0484】

実施例57: ((3-アミノピロリジン-1-イル)(2-(1-ベンジル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン

【化 2 2 6】

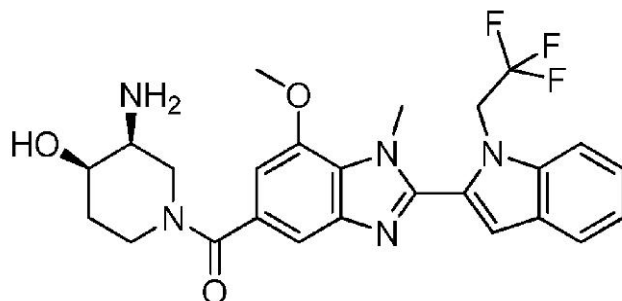


[1-((1-メチル-2-[[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピロリジニル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルから、実施例1aと同様に製造した。LCMS(方法B): $R_t = 0.86$ 分、 $MH^+ = 450.4$

【0485】

実施例58a: ((3S,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(7-メトキシ-1-メチル-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン

【化 2 2 7】



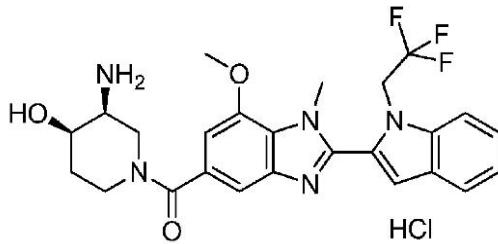
(4-ヒドロキシ-1-(7-メトキシ-1-メチル-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例1aと同様に製造した。。

LCMS(方法B): $R_t = 0.88$ 分、 $MH^+ = 502.3$

【0486】

実施例58b: ((3S,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(

7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩
【化 2 2 8】



10

((3S, 4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノンから、実施例 1 b と同様に製造した。

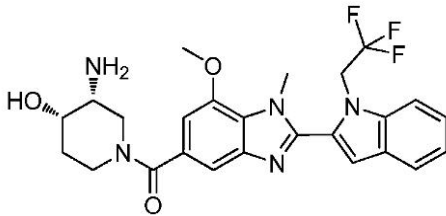
LCMS (方法 B) : R_t = 0.86 分、MH⁺ = 502.1。

【0487】

実施例 59 : ((3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 2 2 9】

20



((3R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 1 a と同様に製造した。

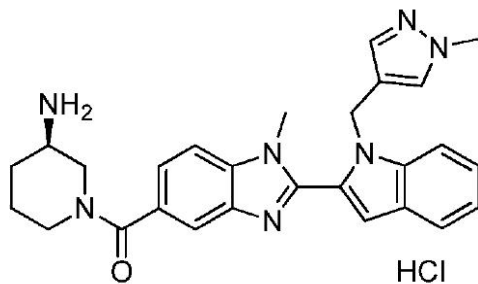
30

LCMS (方法 B) : R_t = 0.82 分、MH⁺ = 502.3。

【0488】

実施例 20 b : (3R) - 1 - [(1 - メチル - 2 - {1 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 3 - ピペリジンアミン・塩酸塩

【化 2 3 0】



40

(R) - (1 - (1 - メチル - 2 - (1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (144 mg、0.254 mmol) のジクロロメタン (DCM) (6 mL) 中溶液に TFA (0.6 mL、7.79 mmol) を添加し、室温で 40 分間攪拌した。該反応混合物を真空濃縮し、次いで、MeOH に溶解

50

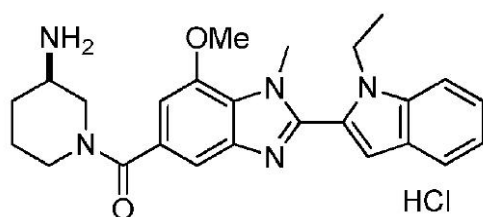
し、5 g S C Xカートリッジに負荷した。該カートリッジをMeOH(3カラム量)で溶離し、MeOH中2 Mアンモニア(4カラム量)を用いて、該生成物を遊離塩基として溶出させた。生成物画分を回収し、真空濃縮して、黄色の固体を得た。該生成物を最小量のDCMに溶解し、塩酸(ジエチルエーテル中1 M)(0.178 mL、0.178 mmol)を添加して、対応するHCl塩を得た。窒素下で溶媒を除去し、次いで、真空乾燥させて、(3R)-1-[(1-メチル-2-{1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピペリジンアミン・塩酸塩(64 mg、50%)を得た。

L C M S (方法A) : R t = 0.86分、M H + = 468.2

【0489】

実施例6b : (3R)-1-{[2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-7-(メチルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン・塩酸塩

【化231】



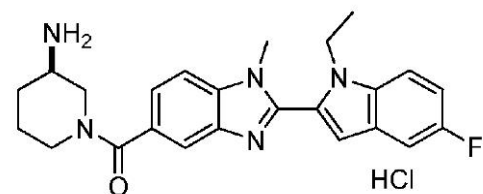
(R)-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例20bと同様に製造した。

L C M S (方法B) : R t 0.80分、M H + = 432.3

【0490】

実施例60 : (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン・塩酸塩

【化232】



(R)-(1-(2-(1-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例20bと同様に製造した。

L C M S (方法B) : R t 0.79分、M H + = 420.1

【0491】

実施例61 : (R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン・塩酸塩

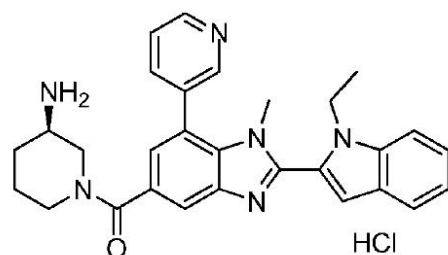
10

20

30

40

【化 2 3 3】



(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (ピ
リジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 -
イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 2 0 b と同様に製造した。。

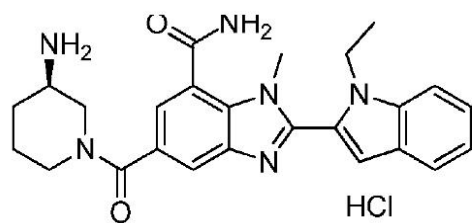
L C M S (方法 B) : R t = 0.84 分、M H + = 479.3

【0 4 9 2】

実施例 6 2 : (R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル
- 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - カ
ルボキサミド・塩酸塩。

【0 4 9 3】

【化 2 3 4】



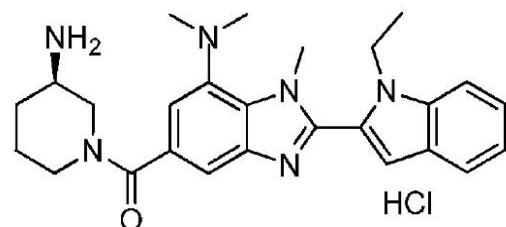
(R) - (1 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1
- メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カル
バミン酸tert - ブチルから、実施例 2 0 b と同様に製造した。。

L C M S (方法 B) : R t = 0.72 分、M H + = 445.2

【0 4 9 4】

実施例 6 3 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1
- エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾー
ル - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 3 5】



(R) - (1 - (7 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル)
- 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)
カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 2 0 b と同様に製造した。

L C M S (方法 A) : R t = 1.09 分、M H + = 445.4。

【0 4 9 5】

実施例 6 4 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - N - (1,
4 - オキサゼパン - 6 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド・
塩酸塩

10

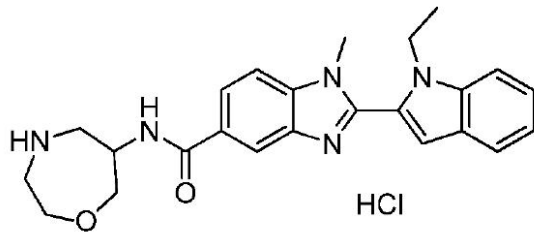
20

30

40

50

【化 2 3 6】



6 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド) - 1,4 - オキサゼパン - 4 - カルボン酸tert - ブチルから、実施例 20 b と同様に製造した。

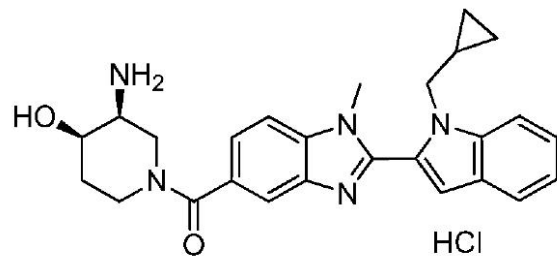
10

LCMS (方法 B) : R t = 0.79 分、MH + = 418.3。

【0496】

実施例 65 : ((3S,4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 3 7】



20

((3S,4R) - 1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20 b と同様に製造した。

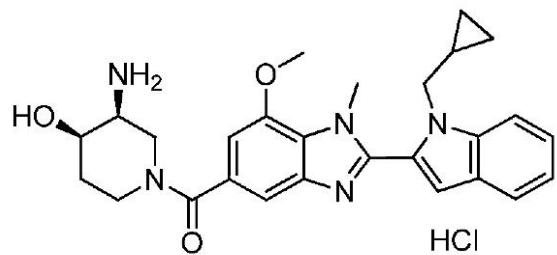
LCMS (方法 B) : R t = 0.83 分、MH + = 444.3

【0497】

30

実施例 66 : ((3S,4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 3 8】



40

((3S,4R) - 1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20 b と同様に製造した。

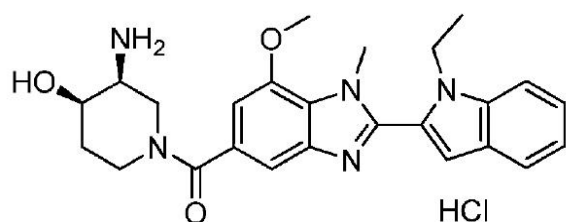
LCMS (方法 B) : R t = 0.85 分、MH + = 474.2

【0498】

実施例 67 : ((3S,4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベン

50

ゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩
【化 2 3 9】



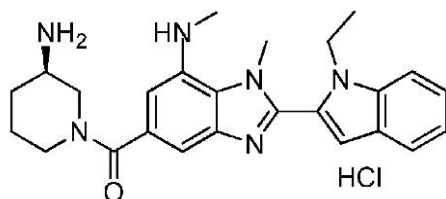
((3S, 4R) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20 b と同様に製造した。

LCMS (方法 B) : R t = 0.82 分、MH + = 448.3

【0499】

実施例 68 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 4 0】



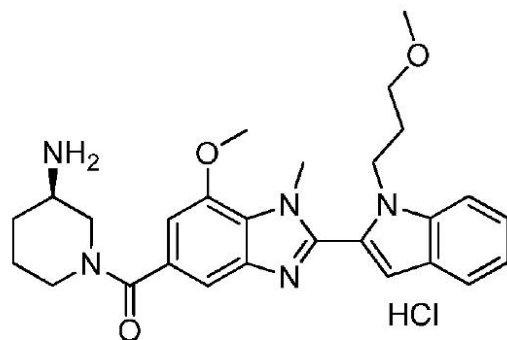
(R) - (5 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - イル)(メチル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20 b と同様に製造した。

LCMS (方法 B) : R t = 0.71 分、MH + = 431.2

【0500】

実施例 69 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 2 - (1 - (3 - メトキシプロピル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 4 1】



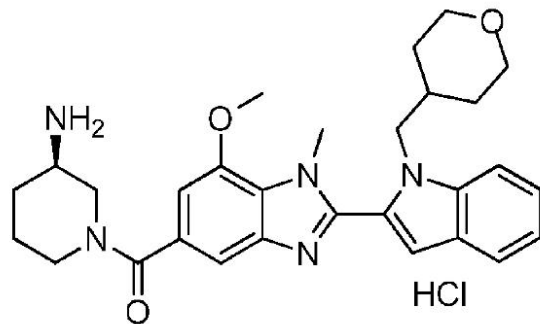
(R) - (1 - (7 - メトキシ - 2 - (1 - (3 - メトキシプロピル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20 b と同様に製造した。

LCMS (方法 A) : R t = 1.03 分、MH + = 476.3。

【0501】

実施例 70 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 1 - メチル -

2 - (1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩
【化 2 4 2】



10

(R) - (1 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - (1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 2 0 b と同様に製造した。

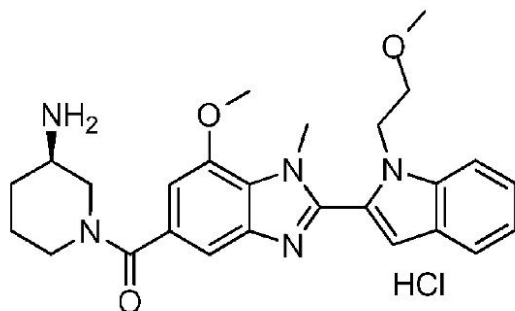
L C M S (方法 B) : R t = 0 . 8 8 分、M H + = 5 0 2 . 4。

【0 5 0 2】

実施例 7 1 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - メトキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

20

【化 2 4 3】



30

(R) - (1 - (7 - メトキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 2 0 b と同様に製造した。

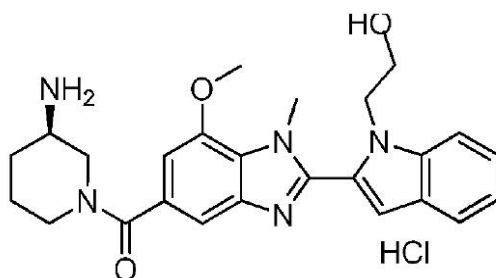
L C M S (方法 C) : R t = 0 . 7 3 分、M H + = 4 6 2 . 3。

【0 5 0 3】

実施例 7 2 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 4 4】

40



(R) - (1 - (2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン -

50

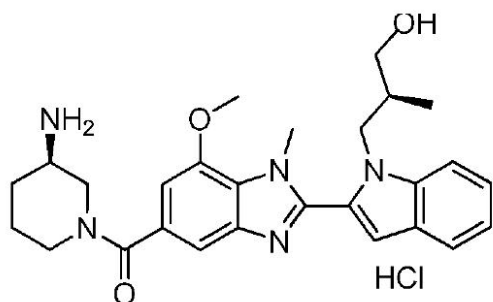
3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20bと同様に製造した。

LCMS (方法B) : R_t = 0.76分、MH⁺ = 448.4。

【0504】

実施例 73 : ((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化245】



10

((R) - 1 - (2 - (1 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20bと同様に製造した。

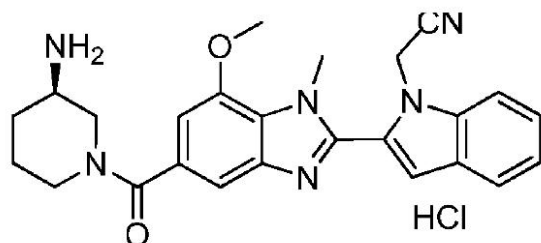
20

LCMS (方法B) : R_t = 0.84分、MH⁺ = 476.3。

【0505】

実施例 74 : (R) - 2 - (2 - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - イル)アセトニトリル・塩酸塩

【化246】



30

(R) - (1 - (2 - (1 - (シアノメチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20bと同様に製造した。

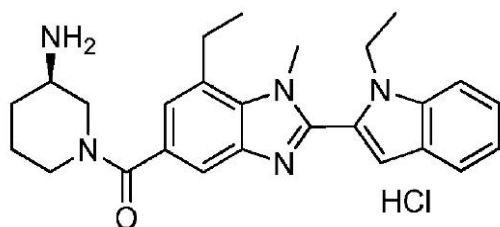
LCMS (方法B) : R_t = 0.81分、MH⁺ = 443.2。

【0506】

実施例 75 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

40

【化247】



(R) - (1 - (7 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチ

50

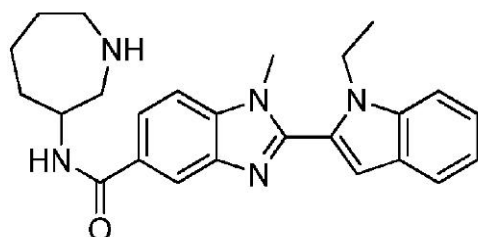
ル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 20 bと同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0.85 分、M H + = 430.3。

【0507】

実施例 76 : N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 248】



10

3 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド)アゼパン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (103 mg、0.20 mmol) の D C M (1 mL) 中撹拌溶液にトリフルオロ酢酸 (0.223 mL、3.00 mmol) を添加した。室温で 17 時間撹拌した後、R a d l e y s プロードダウン装置中にて該反応混合物を窒素流下で濃縮して、黄色油状物を得た。残留物を M e O H 中にて 5 g S C X カラムに負荷し、M e O H で前調整した。該カラムを M e O H (4 C V) で洗浄し、該生成物を、メタノール性アンモニア (2 M) (4 C V) を用いて溶出させた。適切な画分を合わせ、溶媒を減圧除去して、粗生成物を得た。残留物を M e O H / D M S O (1 : 1) (1 mL) に溶解し、M D A P (方法 A) によって精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を減圧除去して、所望の生成物 N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド (59 mg、0.14 mmol、収率 71.1%) を白色固体として得た。

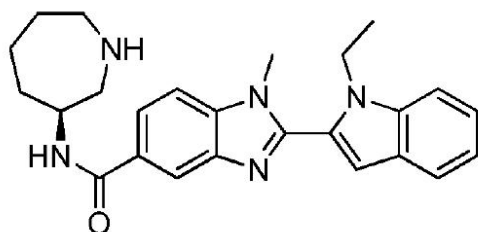
20

L C M S (方法 B) : R t = 0.84 分、M H + = 416.2

【0508】

実施例 77 : (S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 249】



40

キラル精製クロマトグラフィー (方法 I) によって、N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミドから製造した。最初に溶出する異性体からの適切な画分を合わせ、減圧濃縮して、(S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド (9 mg、0.022 mmol) を透明な油状物として得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0.84 分、M H + = 416.2

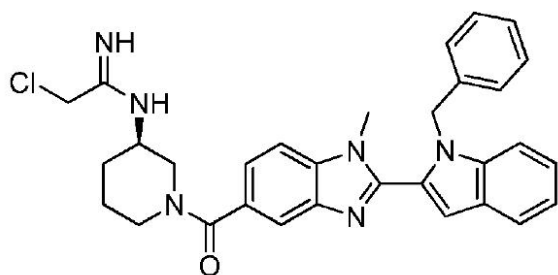
【0509】

実施例 78 : (R) - N - (1 - (2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル) - 2

50

- クロロアセトイミドアミド

【化 2 5 0】



10

(3 R) - 1 - ({ 1 - メチル - 2 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 2 - イ
ル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン (2 1
mg、0.045 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (1 mL) を
入れたフラスコに 2 - クロロエタンイミド酸エチル (10.74 mg、0.068 mmol
、製造法は、Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 156に報告されている) を添加した。次いで
、トリエチルアミン (0.019 mL、0.136 mmol) を添加し、該反応を室温で合
計 40 時間撹拌した。正の室素圧下にて溶媒をブローオフして、粗生成物を黒色の固体と
して得た。該粗生成物を MDA P (方法 A) によって精製して 2 つの画分中にて該生成物
を得、そのうち 2 番目の画分が純粋な精製バットを含有した。この画分を真空濃縮して、
無色のガム状物 (R) - N - (1 - (2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1
- メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) - 2
- クロロアセトイミドアミド (3.1 mg、5.75 μmol、収率 12.69%) を得た
。

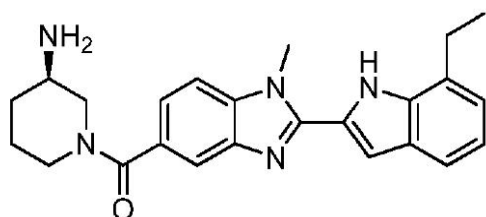
20

LCMS (方法 A) : R t = 1.17 分、MH + = 539.2

【 0 5 1 0 】

実施例 79 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (7 - エチル - 1 H - イン
ドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン

【化 2 5 1】



30

7 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (41 mg、0.217 mmol、例
えば ACB Blocks から、市販されている) および HATU (90 mg、0.237 mmol
) を DMF (1.0 mL) 中にて混合して、黄色溶液を得た。該溶液を周囲温度で約 5 分
間放置し、次いで、(R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル) ピペリジ
ン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (75 mg、0.215 mmol) および DIPEA (112 μL、0.237 mmol) の DMF (1.0 mL) 中溶液に添加した。得ら
れた黄色溶液を周囲温度で (空気雰囲気) 約 4 時間放置した。該反応を水で希釈し、DC
M (× 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (疎水性フリット)、室素流下
にて減量乾固させて、茶色の油状物を得た。該油状物をトルエン (5.0 mL) 中の p - ト
ルエンスルホン酸 (45 mg、0.237 mmol) で処理し、約 6 時間加熱還流した。
該反応を周囲温度で一晩放置し、メタノールで希釈し、アミノプロピル SPE (5 g) で
濾過した。該 SPE をメタノールで洗浄し、合わせた濾液および洗液を室素流下にて減
量乾固させた。残留物を DMSO / メタノール (1 : 1、1 mL) に溶解し、MDA P (方
法 A) によって精製した。適切な画分を室素流下にて減量乾固させた。残留物を DC
M に溶解し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ (疎水性フリット)、室素流下にて減量乾固さ

40

50

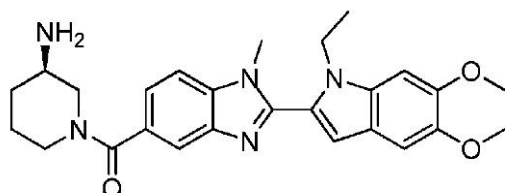
せて、(R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(7-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン(24mg)をガラス状物として得た。

LCMS(方法B): Rt 0.80分、MH⁺ 402

【0511】

実施例80:(R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン

【化252】



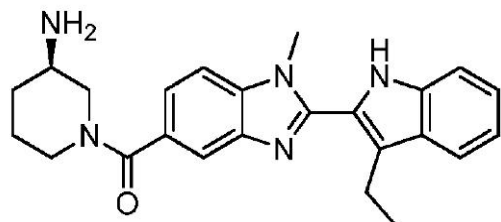
1-エチル-5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸リチウム塩および(R)-(1-(3-アミノ-4-(メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルから、実施例79と同様に製造した。

LCMS(方法B): Rt = 0.68分、MH⁺ = 462.2

【0512】

実施例81:(R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(3-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン

【化253】



3-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸(41mg、0.217mmol、例えばABCR Product Listから、市販されている)およびHATU(90mg、0.237mmol)をDMF(1mL)中にて混合して、茶色の溶液を得た。該混合物を周囲温度で約5分間攪拌し、次いで、(R)-(1-(3-アミノ-4-(メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(75mg、0.215mmol)およびDIPEA(112μL、0.646mmol)のDMF(1mL)中溶液で処理した。得られた茶色の溶液を周囲温度で(空気雰囲気)約1時間攪拌し、次いで、周囲温度で週末にかけて放置した。該反応を水で希釈し、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(疎水性フリット)、窒素流下にて減量乾固させて、茶色の油状物を得た。

【0513】

この油状物の一部(60mg)をトルエン(5mL)中のp-トルエンスルホン酸・一水和物(30mg、0.158mmol)で処理し、混合物を約4時間加熱還流し、次いで、周囲温度で一夜放置した。該反応をメタノールで希釈して、溶液を得、アミノプロピルSPE(5g)で濾過した。該SPEをメタノールで洗浄し、合わせた濾液および洗液を窒素流下にて減量乾固させて、薄茶色のガラス状物(26mg)を得た。

【0514】

残りの油状物をトルエン(5mL)中のp-トルエンスルホン酸・一水和物(30mg、0.158mmol)で処理し、混合物を約4時間加熱還流し、周囲温度に一夜冷却した。該反応をメタノールで希釈して、溶液を得、アミノプロピルSPE(5g)で濾過し

10

20

30

40

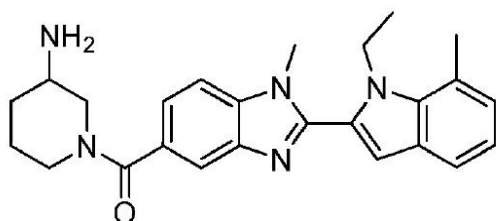
50

た。該SPEをメタノールで洗浄し、濾液および洗液を、先に製造したガラス状物と合わせ、得られた溶液を窒素流下にて減量乾固させた。残留物をDMSO/メタノール(1:1、1mL)に溶解し、MDAP(方法A)によって精製した。適切な画分を窒素流下にて減量乾固させた。残留物をDCMに溶解し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ(疎水性フリット)、窒素流下にて減量乾固させて、(R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(3-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン(10mg)を得た。

LCMS(方法B): Rt = 0.74分、MH⁺ = 402

【0515】

実施例82: 1-{[2-(1-エチル-7-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン
【化254】

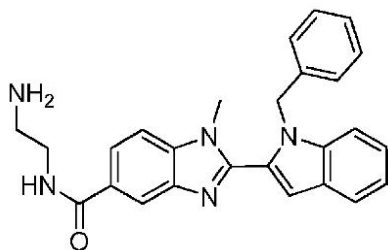


(1-{[2-(1-エチル-7-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジニル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(105mg、0.204mmol)を1,4-ジオキサン中の塩化水素(4M、2mL、8.0mmol)で処理し、混合物を周囲温度で約2時間撹拌した。揮発物質を窒素流下にて蒸発させ、得られたピンク色の固体をメタノールに溶解した。該溶液をアミノプロピルSPE(2g)で濾過した。該SPEをメタノールで洗浄し、合わせた濾液および洗液を窒素流下にて減量乾固させて、1-{[2-(1-エチル-7-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミンを薄茶色のガム状物として得た。

LCMS(方法B): Rt = 0.82分、MH⁺ = 416

【0516】

実施例83: N-(2-アミノエチル)-1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド
【化255】



{2-[(1-メチル-2-[1-(フェニルメチル)-1H-インドール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルから、実施例82と同様に製造した。

LCMS(方法B): Rt = 0.97分、MH⁺ = 424

【0517】

実施例84: 1-{[2-(1-エチル-5-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルボニル}-3-ピペリジンアミン

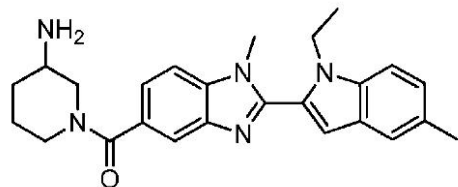
10

20

30

40

【化 2 5 6】



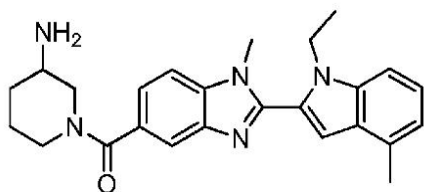
(1 - {[2 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチルから、実施例 8 2 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0.87 分、M H + = 416

【0 5 1 8】

実施例 8 5 : 1 - {[2 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン

【化 2 5 7】



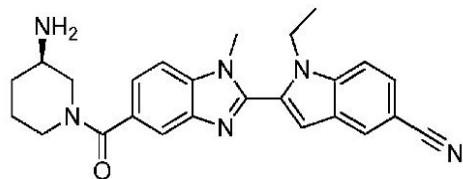
(1 - {[2 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチルから、実施例 8 2 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0.85 分、M H + = 416

【0 5 1 9】

実施例 8 6 : (R) - 2 - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

【化 2 5 8】



5 - シアノ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (61.5 mg、0.287 mmol)、H A T U (120 mg、0.316 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に D I P E A (0.150 mL、0.861 mmol) を添加し、次いで、(R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (100 mg、0.287 mmol) を添加し、得られた溶液を窒素下にて室温で 2 時間攪拌した。さらに 5 - シアノ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (13.2 mg) を添加し、該混合物を 16 時間 (一夜) 寝かせた。該反応混合物を水で希釈し、D C M (× 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (× 3) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、揮発物質を減圧除去して、暗黄色の油状物 150 mg を得た。該油状物をトルエン (10 mL) 中の p - トルエンスルホン酸・一水和物 (60 mg、0.315 mmol) で処理し、得られた溶液を 6 時間還流し、次いで、室温にし、一夜寝かせた。該混合物を 20 g 事前平衡化 N H₂ カートリッジに負荷し、M e O H (3 C V) で溶離した。メタノール性画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、粗物 66 mg を得た。該粗物を、D C M 中 20 % の M e O H 中 2 M N H₃ 勾配液 (2

10

20

30

40

50

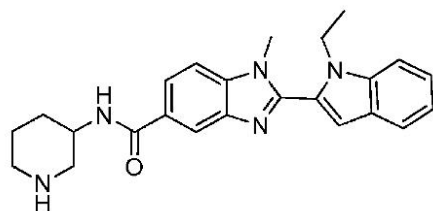
0 C V) を用いて 10 g S i S N A P カートリッジによるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。関連画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、不純物を含む物質 35 mg を得た。この物質を M D A P (方法 A) によって精製した。関連画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、(R) - 2 - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル (4.1 mg、9.61 μ mol、収率 3.35%) を得た。

L C M S : (方法 B) R t 0.73 分、M H + = 427.1。

【 0520 】

実施例 87 : 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド
【 化 259 】

10



H A T U (385 mg) および 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (294 mg) の混合物を無水 D M F (4.5 mL) に懸濁し、D I P E A (0.324 mL) で処理した。該混合物を超音波処理し、溶液を得、ストップ付容器中に室温で 15 分間放置した。該反応混合物を 6 つの容器に均等に (0.8 mL) 分配した。1 つの容器には 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (62 mg、0.310 mmol、例えば ABCR から、市販されている) が入っており、該反応をストップ付容器中にて 15 時間放置した。該反応混合物を真空遠心分離器にて蒸発させた。ガム状物を E t O A c (1.0 mL) に溶解し、0.5 M H C l 水溶液 (1 mL)、N a H C O₃ 飽和水溶液 (1 mL) および水 (1 mL) で連続して洗浄した。有機層を、疎水性フリットを介して乾燥させ、窒素流下で溶媒を蒸発させた。ガム状物を M D A P (方法 B) によって精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を真空蒸発させた。ガム状物を無水 1,4 - ジオキサン (0.3 mL) に溶解し、H C l (1, 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、0.7 mL) で処理した。該反応混合物をストップ付容器中にて 1 時間放置し、窒素流下にて蒸発させた。固体を M e O H (0.5 mL) に溶解し、M e O H 前調整 1 g S C X - 2 カートリッジに負荷した。該カートリッジを M e O H (5 mL) で洗浄し、次いで、M e O H 中 2 M アンモニア溶液 (5 mL) で洗浄し、塩基性の画分を窒素流下にて蒸発させて、標記化合物 (44 mg、0.110 mmol、68%) を得た。

20

30

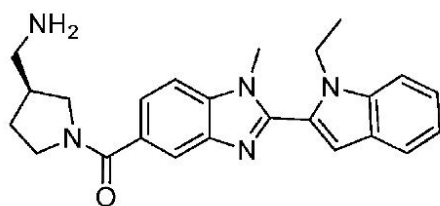
L C M S (方法 B) : R t : 0.80 分、M H + 402。

【 0521 】

実施例 88 : (S) - (3 - (アミノメチル)ピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

40

【 化 260 】



2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸および (R) - (ピロリジン - 3 - イルメチル)カルバミン酸 tert

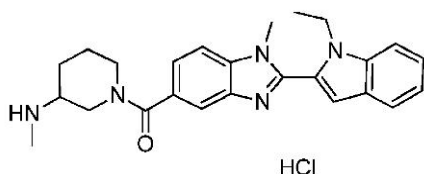
50

- ブチル (例えばAstatechから、市販されている) から、実施例 87 と同様に製造した。
LCMS (方法 B) : R t : 0.76 分、MH + 402。

【0522】

実施例 89 : (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)(3 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メタノン

【化261】



10

2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (210 mg、0.658 mmol)、HATU (275 mg、0.723 mmol) および DIPEA (0.345 mL、1.973 mmol) を丸底フラスコに添加した。次いで、DMF (3.5 mL) を添加し、該反応混合物を窒素下にて室温で20分間撹拌した。該反応溶液を3つの容器に均等に分配した。1つの容器にはメチル(3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (51.7 mg、0.241 mmol、例えばActivate Scientificから、市販されている) が入っており、室温で2時間反応させた。該試料を H₂O (1 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 1 mL) で抽出し、
有機物を合わせ、窒素流下にてブローダウンして溶媒を蒸発させた。該試料を 1 : 1 の MeOH : DMSO (1 mL) に溶解し、MDAP (方法 B) によって精製した。溶媒を真空蒸発させた。1, 4 - ジオキサン中 4 M HCl (0.5 mL) を添加し、室温で30分間反応させた。窒素下でブローダウンして溶媒を除去して、塩酸塩としての標記化合物 (6 mg、6%) を得た。

20

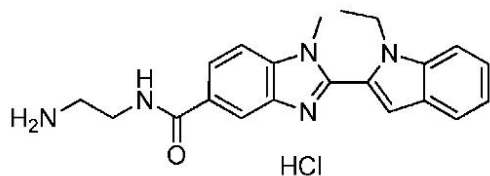
LCMS (方法 B) : R t : 0.81 分、MH + 416。

【0523】

実施例 90 : N - (2 - アミノエチル) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【0524】

【化262】



30

2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸および(2 - アミノエチル)カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (例えばFluorocemから、市販されている) から、実施例 89 と同様に製造した。

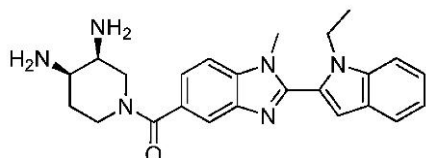
LCMS (方法 B) : R t : 0.78 分、MH + 362。

40

【0525】

実施例 91 : (3, 4 - cis) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3, 4 - ピペリジンジアミン (cis相対立体化学および未知の絶対立体化学を有する単一エナンチオマー)

【化 2 6 3】



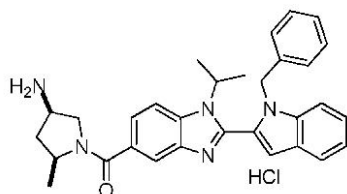
N, N' - ((3, 4 - cis) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3, 4 - ジイル)ビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) (31 mg、0.051 mmol) のメタノール (1.2 mL) / 水 (0.4 mL) 中溶液に炭酸カリウム (34.8 mg、0.252 mmol) を添加し、該反応を窒素下にて 60 で一夜撹拌した。該反応混合物を 5 g S C X カートリッジに直接添加した。該カラムを MeOH (3 カラム量) で溶離し、該生成物を遊離塩基としてメタノール中 2 M アンモニア (3 カラム量) で溶出させた。生成物画分を真空濃縮し、次いで、最小量の MeOH に溶解し、バイアルに移した。窒素下で溶媒を除去し、一夜真空乾燥させて、(3, 4 - cis) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3, 4 - ピペリジンジアミン (20 mg、93%) を得た。

LCMS (高 pH) : R_t = 0.87 分、MH⁺ = 417.2。

【0526】

実施例 92 : (+ / -) - ((cis) - 4 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 6 4】



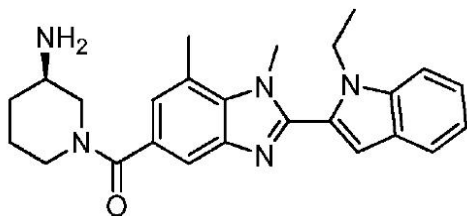
N - ((cis) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (33 mg、0.066 mmol) のメタノール (5 mL) および水 (2.5 mL) 中溶液に K₂CO₃ (44.4 mg、0.33 mmol) を添加し、該反応を 60 で 3 時間加熱した。次いで、溶媒を真空濃縮し、得られた残留物を DCM と水 (×3) に分配させた。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮して、粗生成物を得た。これを MDAP (方法 A) によって精製した。適切な画分を真空濃縮して、所望の遊離塩基を得た。これを DCM (1 mL) に溶解し、HCl (18 μL、0.036 mmol、Et₂O 中 2 M) を添加した。該懸濁液を 5 分間超音波処理し、15 分間放置した後、N₂ 流下で溶媒を除去して、標記化合物 (17.1 mg) を得た。

LCMS (方法 B) : R_t = 0.74 分、MH⁺ = 402.2。

【0527】

実施例 93 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,7 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 2 6 5】



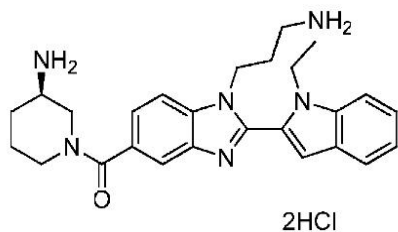
2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 7 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (6 mg、0.018 mmol)、(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (33.9 mg、0.169 mmol) および HATU (25.3 mg、0.067 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中混合物に DIPEA (39.2 μ L、0.225 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。該反応混合物を窒素流下でブローダウンし、残留物をジクロロメタン中にて負荷し、SPE (アミノプロピル、2 g) によって精製し、ジクロロメタン中 10 % メタノールを用いて溶離した。適切な画分を合わせ、窒素流下にて乾燥させて、茶色のガム状物を得た。該ガム状物を DMSO (0.5 mL) に溶解し、MDAP (方法 B) によって精製した。窒素流下にて溶媒を乾燥させて、無色のガム状物を得た。ジクロロメタン (0.8 mL) を添加し、次いで、トリフルオロ酢酸 (200 μ L、2.60 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。該反応混合物を窒素流下でブローダウンし、残留物をジクロロメタン中にて負荷し、SPE (アミノプロピル、2 g) によって精製し、ジクロロメタン中 10 % メタノールを用いて溶離した。適切な画分を合わせ、窒素流下にて乾燥させて、所望の生成物 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 7 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン (4.3 mg、10.35 μ mol、収率 57.5 %) を無色のガム状物として得た。

LCMS (方法 B) : Rt 0.79 分、MH⁺ 416。

【0528】

実施例 94 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・二塩酸塩

【化 2 6 6】



(R) - (1 - (1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (25 mg、0.046 mmol) に 1, 4 - ジオキサン中 4 M 塩酸 (918 μ L、3.67 mmol) を添加し、該混合物を室温で約 6 時間撹拌した後、窒素流下にて蒸発乾固させて、所望の生成物 (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・二塩酸塩 (15 mg、0.029 mmol、収率 63.2 %) を得た。

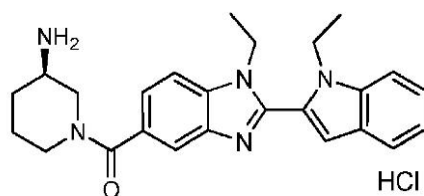
LCMS (方法 A) : Rt = 0.80 分、MH⁺ = 445。

【0529】

実施例 95 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (1 - エチル - 2 - (1 - エチル

- 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 6 7】



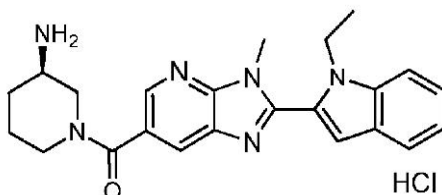
1, 4 - ジオキサン (3 m L) 中の (R) - (1 - (1 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (1 4 0 m g 、 0 . 2 7 2 m m o l) に 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 塩酸 (1 m L 、 4 . 0 0 m m o l) を 2 時間添加した。該反応混合物を窒素流下で蒸発乾固させ、エーテル (2 m L) と一緒にトリチュレートし、濾過し、真空オーブン中にて乾燥させて、(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩 (9 8 m g 、 0 . 2 1 7 m m o l 、 収率 8 0 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 8 4 分、M H + 4 1 6 。

【 0 5 3 0 】

実施例 9 6 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 6 - イル)メタノン・塩酸塩

【化 2 6 8】



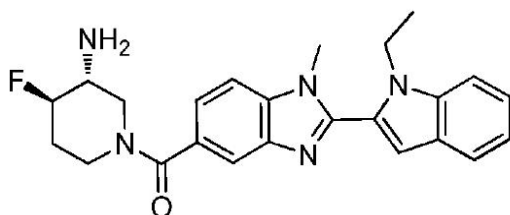
(R) - (1 - (1 - エチル - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例 9 5 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 7 9 分、M H + 4 0 3 . 3 。

【 0 5 3 1 】

実施例 9 7 : trans - (+ / -) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 2 6 9】



trans(+ / -)(1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (4 5 m g 、 0 . 0 8 7 m m o l) の無水 1 , 4 - ジオキサン (0 . 4 m L) 中溶液を H C l (1 , 4 - ジオキサン中 4 M) (0 . 4 m L 、 1 . 6 0 0 m m o l) で処理し、ストップ付容器中にて室温で 1 時間撹拌した。該反応混合物を真空下にて

10

20

30

40

50

蒸発させ、固体をMeOH(1mL)に溶解した。該溶液をMeOH事前調整1g SCX-2カートリッジに負荷し、MeOH(6mL)で洗浄し、次いで、MeOH中2Mアンモニア溶液(6mL)で洗浄した。窒素流下にて塩基性の洗液を蒸発させ、ガム状物をエーテルに溶解した。窒素流下で溶媒を除去し、固体を真空オープン中に一夜乾燥させて、標記化合物を白色の粉末として得た(33mg、0.079mmol、91%)。

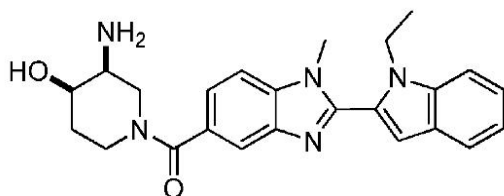
LCMS(方法B): Rt: 0.82分、MH⁺ 420

【0532】

実施例98: cis-((+/-) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

10

【化270】



cis-((+/-) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例97と同様に製造した。

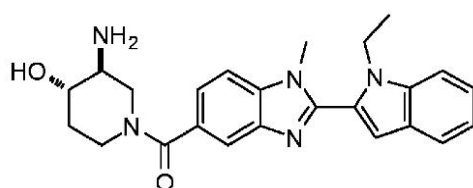
20

LCMS(方法B): Rt = 0.79分、MH⁺ = 418.2

【0533】

実施例99: trans-((+/-) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化271】



30

trans-((+/-) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例97と同様に製造した。

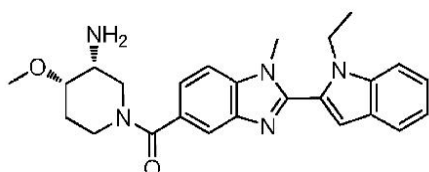
LCMS(方法B): Rt = 0.74分、MH⁺ = 418.2

【0534】

実施例100: cis-((+/-) - 3 - アミノ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

40

【化272】



cis-((+/-) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例97と同様に製造した。

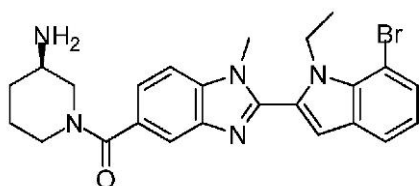
LCMS(方法B): Rt: 0.84分、MH⁺ 432。

50

【 0 5 3 5 】

実施例 1 0 1 : (3 R) - 1 - { [2 - (7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } - 3 - ピペリジンアミン

【 化 2 7 3 】



10

7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (3 0 0 m g 、 1 . 1 2 m m o l) および H A T U (4 6 8 m g 、 1 . 2 3 m m o l) の D M F (2 m L) 中溶液を室温で約 5 分間撹拌した。これに ((3 R) - 1 - { [3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) フェニル] カルボニル } - 3 - ピペリジニル) カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (3 9 0 m g 、 1 . 1 2 m m o l) および D I P E A (0 . 5 8 6 m l 、 3 . 3 6 m m o l) の D M F (5 m L) 中溶液を添加し、該混合物を窒素下にて室温で 1 6 時間撹拌した。該混合物を E t O A c (5 0 m L) と水 (4 0 m L) に分配させ、有機層を単離し、次いで、水層を E t O A c (2 × 5 0 m L) で再抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットに通し、次いで、減圧濃縮し、トルエンと一緒に共沸して、粗アミド中間体を得た。該粗物質をトルエン (1 2 . 5 m L) に溶解し、酢酸 (0 . 0 7 0 m L 、 1 . 2 3 m m o l) を添加した。該反応混合物を 5 時間還流し、次いで、さらに 4 8 時間撹拌し、次いで、減圧濃縮した。該粗物質を M e O H 中にて S C X - I I S P E カラムに負荷し、M e O H で溶離し、次いで、M e O H 中 2 M アンモニアで溶離した。所望の生成物がアンモニア画分中に溶出しており、これを合わせ、次いで、減圧濃縮して、粗生成物 6 1 0 m g を茶色のガム状物として得た。該粗物質をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 5 % の M e O H 中 2 N アンモニア / 1 0 0 ~ 8 5 % E t O A c で溶離した) を用いて精製して、標記化合物を薄黄色の固体として得た (3 0 0 m g 、 5 6 %) 。

20

L C M S (方法 B) : M H + = 4 8 0 . 1 / 4 8 2 . 1 、 R t = 0 . 8 8 分

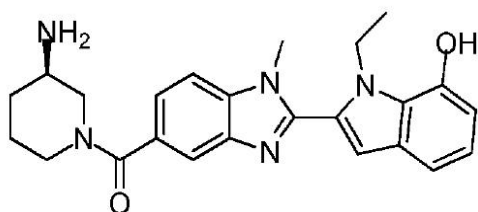
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.86 (br. s., 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.75 (q, 2H), 4.41 - 4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.48 (m, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 1H), 1.24 (t, 3H)

30

【 0 5 3 6 】

実施例 1 0 2 : 2 - (5 - { [(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル] カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 7 - オール

【 化 2 7 4 】



40

窒素下にて約 0 ℃ に冷却した (3 R) - 1 - ({ 2 - [1 - エチル - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } カルボニル) - 3 - ピペリジンアミン (6 1 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の D C M (1 . 5 m L) 中溶液に三臭化フッ素 (D C M 中 1 M 、 0 . 1 4 m L 、 0 . 1 4 m m o l) を滴下した。該

50

反応混合物を氷水浴中にて15分間攪拌し、次いで、室温に1.5時間加温した。MeOH(5mL)を添加し、次いで、該混合物を減圧濃縮した。該混合物をMeOH中にてSCX SPEカラムに負荷し、次いで、MeOHで洗浄し、生成物をMeOH中10%アンモニアで溶離し、次いで、質量特異的(mass directed)autoprepにより精製して、標記化合物を茶色の固体として得た(21mg、36%)。

LCMS：(方法A) Rt = 0.83分、MH⁺ = 418.3

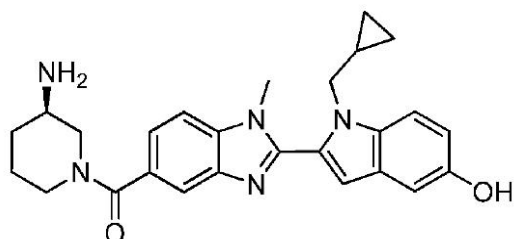
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.86 (br. s., 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.75 (q, 2H), 4.41 - 4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.48 (m, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 1H), 1.24 (t, 3H)

10

【0537】

実施例103：2-(5-{[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]カルボニル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-5-オール

【化275】



20

ジクロロメタン(DCM)(1mL)に(R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン(56mg、0.122mmol)を溶解し、-78℃に冷却した。三臭化ホウ素(0.122mL、0.122mmol)を滴下し、該反応を1時間攪拌した。該反応を0℃に加温し、さらに1時間攪拌した。三臭化ホウ素のさらなるアリコート(0.244mL、0.244mmol)を添加し、該反応を室温に加温し、さらに1時間攪拌した。三臭化ホウ素のさらなるアリコート(0.244mL、0.244mmol)を添加し、該反応をさらに1時間攪拌した。該反応をMeOH(5mL)でクエンチし、反応混合物を真空濃縮した。さらにMeOH(5mL)を添加し、再度溶媒を真空除去した。該粗生成物をMeOHに溶解し、2g SCXカートリッジに直接添加した。それをメタノール(3カラム量)で溶離し、生成物を遊離塩基としてメタノール中2Mアンモニアで溶出させた。該アンモニア画分からの濾液を真空濃縮して、粗生成物を緑色の油状物として得た。該粗生成物をMDAP(方法A)によってさらに精製した。MDAPからの適切な画分を合わせ、真空濃縮して、生成物(R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン(32mg、0.072mmol、収率58.9%)をベージュ色の固体として得た。

30

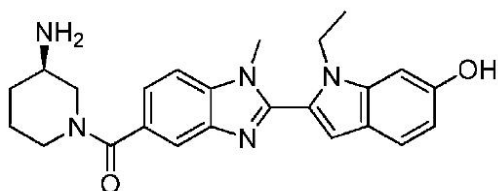
40

LCMS(方法B)：Rt = 0.64分、MH⁺ = 444.2

【0538】

実施例104：2-(5-{[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]カルボニル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-エチル-1H-インドール-6-オール

【化 2 7 6】



(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノンから、収率 86% で、実施例 103 と同様に製造した。

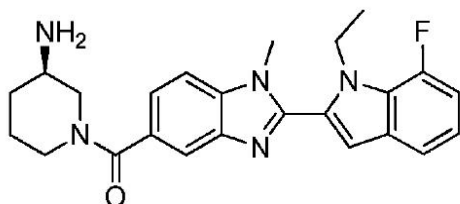
10

LCMS (方法 A) : R_t = 0.78 分、MH⁺ = 418.2

【0539】

実施例 105 : (3R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピペリジンアミン

【化 2 7 7】



20

室温で約 5 分間撹拌した 1 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (89 mg、0.43 mmol) および HATU (180 mg、0.47 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に ((3R) - 1 - {[3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ)フェニル]カルボニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル (150 mg、0.43 mmol) および DIPEA (0.225 mL、1.29 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を添加した。該反応混合物を窒素下にて室温で 2 時間撹拌し、次いで、さらに 1 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (89 mg、0.43 mmol) および HATU (180 mg、0.47 mmol) を添加し、反応混合物をさらに 17 時間撹拌し、次いで、減圧濃縮した。該粗物質を SCX SPE カラムに負荷し、MeOH で溶離し、次いで、MeOH 中 2 N アンモニアで溶離した。所望のアミド中間体がアンモニア画分中に溶出しており、これを合わせ、次いで、減圧濃縮し、次いで、シクロヘキサンと一緒に共沸して、粗アミド中間体をクリーム色の固体として得た。

30

【0540】

該粗中間体を 4 - メチルベンゼンスルホン酸・一水和物の酢酸 (0.056 mL、0.32 mmol) および トルエン (10.0 mL) 中溶液に添加し、該混合物を 5 時間還流し、室温に一夜冷却した。

【0541】

40

該混合物を減圧濃縮し、DCM (3 mL) および TFA (3 mL) を添加した。該反応混合物を窒素下にて室温で 40 分間撹拌し、減圧濃縮した。該混合物を MeOH 中にて SCX SPE カラムに負荷し、MeOH で溶離し、次いで、MeOH 中 2 M アンモニアで溶離した。所望の生成物がアンモニアベース画分に溶出しており、これを合わせ、次いで、減圧濃縮して、粗生成物を茶色の油状物として得、放置して固化した。該物質を MDAP (方法 A) によって精製して、標記化合物をオフホワイト色の固体として得た (63 mg)。不純物が残っていたので、物質を MDAP (方法 C) によってもう一度精製した。物質を MeOH 中にて SCX SPE カラムに負荷し、MeOH で溶離し、次いで、MeOH 中 2 M アンモニアで溶離した。所望の生成物がアンモニア画分に溶出しており、これを合わせ、次いで、減圧濃縮して、標記化合物を無色の油状物として得た (37 mg、1

50

8 %)

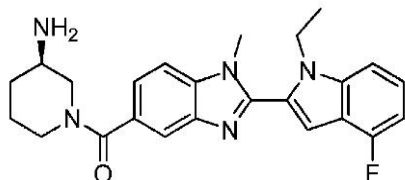
L C M S (方法 C) : M H + = 4 2 0 . 1 、 R t = 0 . 7 7 分

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 4.63 (q, 2H), 4.43 - 4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 - 3.21 (m, 2H), 3.07 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H), 1.34 (t, 3H)

【 0 5 4 2 】

実施例 1 0 6 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン

【 化 2 7 8 】



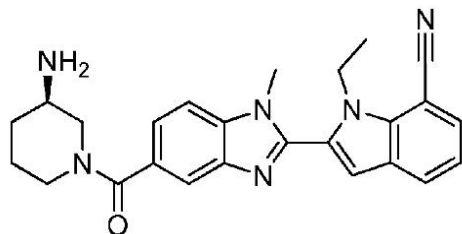
H A T U (5 0 . 5 m g 、 0 . 1 3 3 m m o l) および D I P E A (0 . 0 6 3 m L 、 0 . 3 6 2 m m o l) を 1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (2 5 m g 、 0 . 1 2 1 m m o l 、 例えば Apollo Scientific から、市販されている) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 中溶液に添加した。該混合物を数分間攪拌し、次いで、(R) - (1 - (3 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) ベンゾイル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (4 2 . 0 m g 、 0 . 1 2 1 m m o l) を添加した。該反応を室温で一晩放置し、次いで、減圧濃縮した。残留物を D M F (2 m L) に溶解し、4 - トルエンスルホン酸・一水和物 (2 7 . 3 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l) を添加した。該反応を 1 1 0 に 3 時間加熱した後、減圧濃縮した。残留物を M D A P (方法 B) によって精製して、無色の油状物 (1 4 m g 、 2 8 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 8 0 分、M H + = 4 2 0 . 2

【 0 5 4 3 】

実施例 1 0 7 : 2 - (5 - { [(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル] カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル

【 化 2 7 9 】



2 m L 乾燥マイクロ波バイアル中で窒素下にて (3 R) - 1 - { [2 - (7 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] カルボニル } - 3 - ピペリジンアミン (5 0 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l) の D M F (1 m L) 中攪拌溶液にシアン化亜鉛 (1 0 0 m g 、 0 . 8 5 m m o l) を添加し、次いで、該混合物を 2 0 分間攪拌した。該反応混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1 5 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) を添加し、該バイアルを、マイクロ波を用いて 1 1 0 で 2 時間加熱した。さらにテトラキスパラジウム (1 5 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) を添加し、次いで、該反応混合物を 1 1 0 でさらに 2 時間加熱した。粗混合物を M e O H 中にて S C X - I I S P E カラムに負荷し、M e O H で洗浄し、次いで、M e O H 中 2 N アンモニアで溶離した。所望の生成物がアンモニア / M e O H 画分に溶出してお

10

20

30

40

50

り、これを合わせ、次いで、減圧濃縮して、粗生成物を得、MDAP（方法A）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、次いで、減圧濃縮して、標記化合物を薄黄色の固体として得た（15.4 mg、35%）。

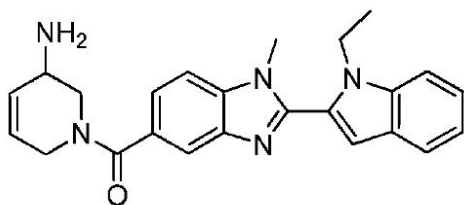
LCMS（方法B）：MH⁺ = 427.2、Rt = 0.79分

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.10 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.79 - 7.68 (m, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 2 H), 4.81 (q, 2 H), 4.43 - 4.01 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.75 - 3.45 (m, 1 H), 3.03 - 2.86 (m, 1 H), 2.81 - 2.58 (m, 2 H), 1.93 - 1.81 (m, 1 H), 1.78 - 1.57 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H), 1.37 - 1.12 (m, 1 H)

【0544】

実施例108：（5-アミノ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル）（2-（1-エチル-1H-インドール-2-イル）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）メタノン

【化280】



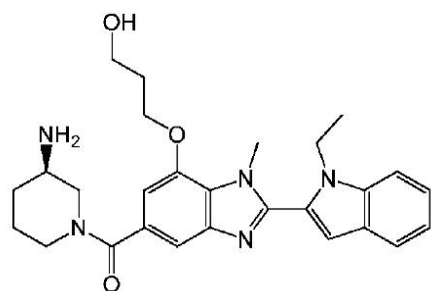
（5-アジド-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル）（2-（1-エチル-1H-インドール-2-イル）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）メタノン（71.4 mg、0.168 mmol）のTHF（8 mL）中撹拌溶液にトリフェニルホスフィン（66 mg、0.252 mmol）を添加し、次いで、水（0.2 mL）を添加した。66時間後、該混合物を2分間加熱還流し、次いで、室温に冷却した。さらに21時間後、該混合物を真空濃縮した。残留物に水を添加し、オルトリン酸二水素カリウムを添加して、該溶液をpH4にした。該混合物をEtOAc（×3）で抽出した。次いで、水層をNaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出した。次いで、該DCM抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空濃縮して、残留物を得た。この残留物をDCMに溶解し、シリカカートリッジ（25 g）に負荷し、DCM中0～10%の（MeOH中2 M NH₃）で溶離して、標記化合物を無色のガム状物として得た（52 mg）。

LCMS（方法B）：Rt = 0.78分、MH⁺ = 400.1

【0545】

実施例109：（R）-（3-アミノピペリジン-1-イル）（2-（1-エチル-1H-インドール-2-イル）-7-（3-ヒドロキシプロポキシ）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）メタノン

【化281】



（R）-（1-（2-（1-エチル-1H-インドール-2-イル）-7-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル）ピペリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（50 mg、0.097 mmol）のTHF（2 mL）中溶液に3-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン-1-オール（0.041 mL、0.194 mmol）およびトリフェニルホスフィン（51 mg、0.194 mmol）を添加し

た。該混合物を窒素でフラッシュし、次いで、氷/水浴を用いて約 0℃ に冷却し、次いで、ジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (45 mg、0.195 mmol) の THF (2 mL) 中溶液を滴下した。該混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで、さらに THF (4 mL) を添加した。さらに 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン - 1 - オール (0.041 mL、0.194 mmol) を添加し、次いで、トリフェニルホスフィン (51 mg、0.194 mmol) およびアゾジカルボン酸ジ - tert - ブチル (45 mg、0.195 mmol) を添加し、該混合物を 4.5 時間攪拌した。該混合物を減圧濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。該物質を DCM (3 mL) に溶解し、次いで、TFA (3 mL) を滴下した。該混合物を 30 分間攪拌し、次いで、減圧濃縮し、得られた残留物を DMSO (3 mL) に溶解し、次いで、MDAP (方法 A) によって 3 回に分けて精製して、標記化合物およびトリフェニルホスフィンの混合物を得た。該混合物を SCX SPE カラムに負荷し、メタノールで溶離し、次いで、メタノール中 2 M アンモニアで溶離した。所望の生成物を含む画分を合わせ、次いで、減圧濃縮し、得られた物質を DMSO (1 mL) に再溶解し、次いで、さらに MDAP (方法 A) によって精製して、標記化合物を白色固体として得た (7 mg、15%)。

10

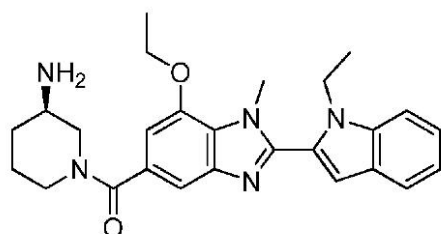
LCMS (方法 B) : Rt = 0.95 分、MH⁺ = 476.3

【0546】

実施例 110 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(7 - エトキシ - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

20

【化282】



(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル (50 mg、0.097 mmol) の THF (2 mL) 中溶液に無水 EtOH (11 μL、0.195 mmol) を添加し、次いで、トリフェニルホスフィン (51 mg、0.194 mmol) を添加した。該混合物を窒素でフラッシュし、次いで、氷/水浴を用いて約 0℃ に冷却し、次いで、該混合物にジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (45 mg、0.195 mmol) の THF (2 mL) 中溶液を滴下した。該反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、さらにジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (45 mg、0.195 mmol)、トリフェニルホスフィン (51 mg、0.194 mmol) および EtOH (11 μL、0.195 mmol) を添加し、該混合物を窒素下にてさらに 16 時間攪拌した。該反応混合物を減圧濃縮し、得られた物質を DCM (2 mL) に溶解し、TFA (2 mL) を添加した。該反応混合物を窒素下にて 2 時間攪拌し、次いで、減圧濃縮した。該物質を DMSO および MeOH の 1 : 1 混合物に溶解し、次いで、MDAP (方法 A) によって 2 回に分けて精製して、標記化合物 (45 mg、89%) を得た。

30

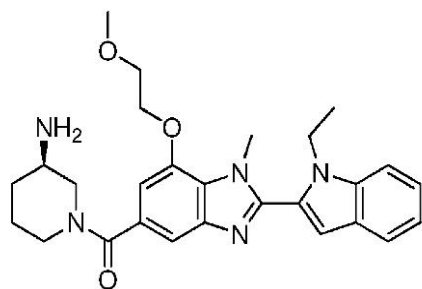
40

LCMS (方法 B) : Rt = 0.90 分、MH⁺ = 446.2

【0547】

実施例 111 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 2 8 3】



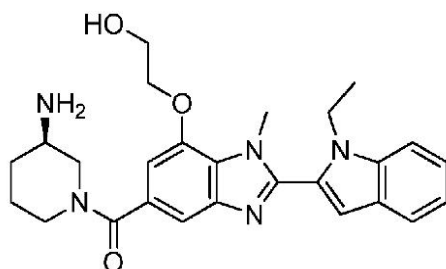
(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 -
メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバ
ミン酸tert - ブチルおよび2 - メトキシエタノールから、実施例 1 1 0 と同様に製造した
。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 8 4 分、M H + = 4 7 6 . 3

【0 5 4 8】

実施例 1 1 2 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - イ
ンドール - 2 - イル) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]
イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 2 8 4】



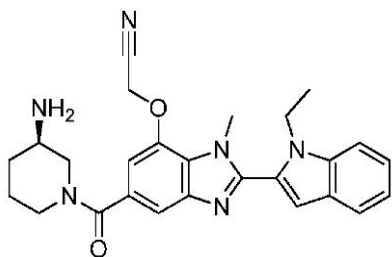
(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 -
メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバ
ミン酸tert - ブチル (5 0 m g、0 . 0 9 7 m m o l) の D M F (5 m L) 中溶液に(2 -
プロモエトキシ)(tert - ブチル)ジメチルシラン (2 1 μ L、0 . 0 9 8 m m o l) および
炭酸セシウム (6 3 m g、0 . 1 9 3 m m o l) を添加した。該混合物を窒素でフラッシ
ュし、次いで、室温で 1 7 時間撹拌した。該反応混合物を減圧濃縮し、次いで、水 (1 5
m L) と E t O A c (1 5 m L) に分配させ、層を分取した。水層を E t O A c (2 × 1
5 m L) で再抽出し、次いで、合わせた有機層を水 (2 0 m L) で逆洗した後、疎水性フ
リットに通し、減圧濃縮した。得られた物質を D C M (2 m L) に溶解し、次いで、T F
A (2 m L) を滴下し、該反応を室温で 1 8 時間撹拌した。該反応混合物を減圧濃縮し、
次いで、M e O H 中にて S C X S P E カラムに負荷し、粗生成物を、M e O H 中 2 M ア
ンモニア溶液を用いて溶離した。生成物を含有する画分を合わせ、次いで、減圧濃縮し、
次いで、該物質を D M S O (1 m L) に溶解し、M D A P (方法 A) によって精製して、
標記化合物を白色固体として得た (1 2 m g、収率 2 7 %)。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 9 1 分、M H + = 4 6 2 . 4

【0 5 4 9】

実施例 1 1 3 : (R) - 2 - ((5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1
- エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール
- 7 - イル)オキシ)アセトニトリル

【化 2 8 5】



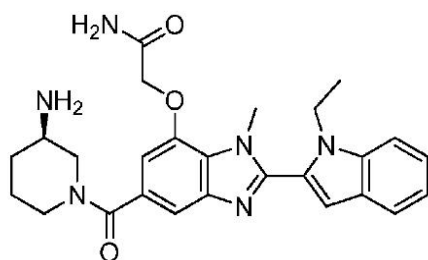
(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 -
メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバ
ミン酸tert - ブチルおよび2 - プロモアセトニトリルから、実施例112と同様に製造し
た。

L C M S (方法A) : R t = 1.02分、M H + = 457.3

【0550】

実施例114 : (R) - 2 - ((5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (1
- エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール
- 7 - イル)オキシ)アセトアミド

【化 2 8 6】



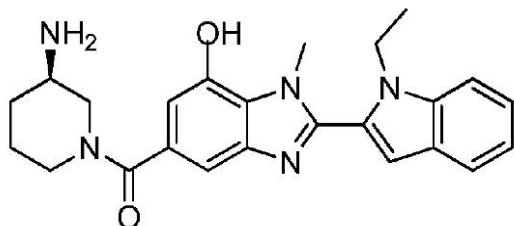
(R) - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 -
メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバ
ミン酸tert - ブチルおよび2 - プロモアセトアミドから、実施例112と同様に製造した
。

L C M S (方法A) : R t = 0.88分、M H + = 475.3

【0551】

実施例115 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - イ
ンドール - 2 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール -
5 - イル)メタノン

【化 2 8 7】



3口フラスコを4時間乾燥させた(132)。該フラスコを窒素下にて冷却し、エバ
キューションおよび充填を4回行い、次いで、(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イ
ル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H
- ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン(59mg、0.137mmol)を充填
し、ジクロロメタン(2mL)に溶解した。この溶液を0℃に冷却し、次いで、三臭化ホ
ウ素(0.137mL、0.137mmol)を滴下した。該反応混合物を氷浴中にて20

10

20

30

40

50

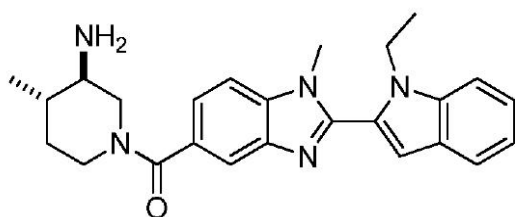
分間放置し、次いで、室温に加温した。LCMS分析は部分転換を示したので、該溶液を0℃に冷却し、三臭化ホウ素(0.137 mL、0.137 mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加温した。副生成物の増加が見られるまで、さらに三臭化ホウ素(0.137 mL、0.137 mmol)を同圧下で連続5回添加した。該反応をメタノール(5 mL)のゆっくりとした添加によってクエンチした。さらにメタノール5 mLを添加し、溶媒を真空除去した。粗混合物をMDAP(方法A)によって精製して、無色の油状物を得、これを真空オープン中にて一夜乾燥させて、標記生成物を無色の油状物として得た(22 mg、39%)。

LCMS(方法B): Rt = 0.74分、MH⁺ = 418.1

【0552】

実施例116: (+/-)-(3-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン、trans異性体

【化288】



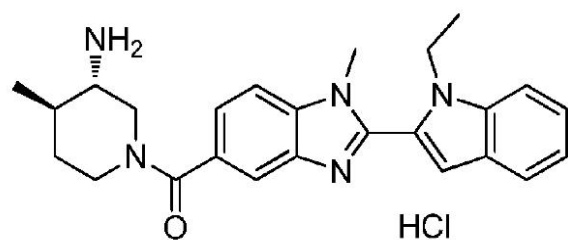
N-(1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-4-メチルピペリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、trans異性体(140 mg、0.274 mmol)をメタノール(4 mL)および水(1 mL)中にて炭酸カリウム(76 mg、0.547 mmol)と一緒に50℃で20時間撹拌した。該反応混合物をブラインとDCMに分配させた。水層をさらにDCMで抽出した。有機層を合わせ、疎水性カートリッジに通し、真空濃縮した。残留物を10 gシリカSNAPカートリッジによるBiotage SP4クロマトグラフィーによって精製し、DCM中0~10%の2 M NH₃/MeOH(12カラム量)で溶離して、所望の生成物を無色の油状物として得た(74 mg、65%)。

LCMS(方法B): Rt = 0.82分、m/z = 416.1 (MH⁺)

【0553】

実施例117および118: trans-3-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン・塩酸塩、未知の単一エナンチオマー

【化289】



trans-3-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノンの両方のエナンチオマーを混合物80 mgからキラル的に分離して(方法J)、二つのエナンチオマーを得た:

【0554】

・エナンチオマーA: キラル分離からの20 mg(25%)、次いでHCl塩形成(1

10

20

30

40

50

5 mg、69%)。

LCMS (方法B) : Rt = 0.81分、MH⁺ = 416.3

【0555】

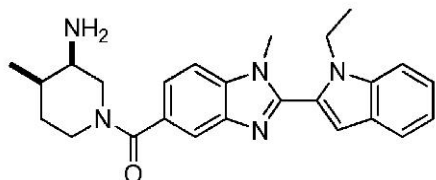
・エナンチオマーB : キラル分離からの10mg (13%)、次いで、HCl塩形成 (10.3mg、95%)。

LCMS (方法B) : Rt = 0.82分、MH⁺ = 416.4

【0556】

実施例119 : (+/-) - (3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン、cis異性体

【化290】



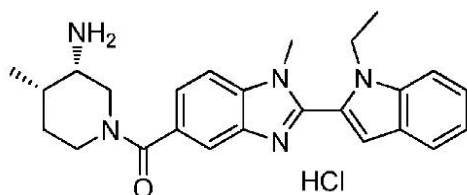
N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 2,2,2 - トリフルオロアセトアミド、cis異性体から、実施例116と同様に製造した。

LCMS (方法B) : Rt = 0.81分、MH⁺ = 416.2

【0557】

実施例120 : cis - 3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩、未知の単一エナンチオマー

【化291】



cis - 3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノンの両方のエナンチオマーをキラル的に分離して(方法K)、2番目に溶出した異性体を無色の油状物として得た(77mg、28%)。該油状物をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、これにジエチルエーテル中1M塩化水素溶液(0.185ml、0.185mmol)を添加した。該懸濁液を室温で5分間攪拌し、次いで、濃縮して、白色の固体(73mg、87%)を得た。

LCMS (方法B) : Rt = 0.80分、MH⁺ = 416.3

【0558】

実施例121 : (+/-) - cis - 5 - アミノ - 1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - カルボキサミド

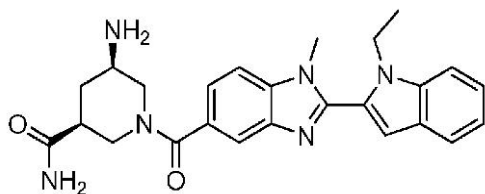
10

20

30

40

【化 2 9 2】



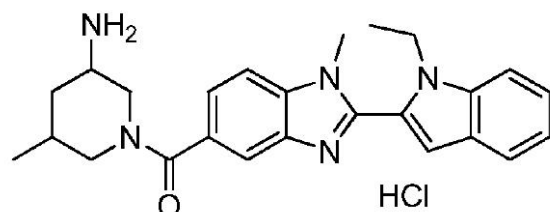
cis - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ピペリジン - 3 - カルボキサミドから、実施例 1 1 6 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 7 1 分、M H + = 4 4 5 . 1

【 0 5 5 9】

実施例 1 2 2 : (3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン・塩酸塩、ジアステレオマー混合物

【化 2 9 3】



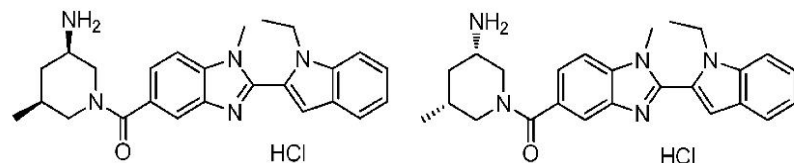
メタノール (5 m L) および水 (2 . 5 m L) 中の N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (4 2 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) に K₂CO₃ (5 6 . 7 m g 、 0 . 4 1 1 m m o l) を添加し、該反応を 6 0 に 2 時間加熱した。該溶液を真空濃縮し、D C M と水 (× 2) に分配させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、溶媒を除去し、粗有機物を D C M に再溶解し、シリカで精製し、D C M 中 0 ~ 1 0 % 2 M メタノール性アンモニアで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去した。残留物を高真空下で一晩乾燥させて、透明な油状物を得、D C M (1 m L) に溶解し、1 . 0 M エーテル性 H C l (1 2 μ L) を添加した。溶媒を除去して、標記化合物 (5 m g 、 1 4 %) を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0 . 8 2 分、M H + = 4 1 6 . 2 、

【 0 5 6 0】

実施例 1 2 3 および実施例 1 2 4 : cis - (3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) メタノン・塩酸塩、未知の単一エナンチオマー

【化 2 9 4】



メタノール (1 0 m L) および水 (5 m L) 中の N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (3 1 0 m g 、 0 . 6 0 6 m m o l) に K₂CO₃ (4 1 9 m g 、 3 . 0 3 m m o l) を添加し、該反応を 6 0 に 4 時間加熱した。該混合物を真空濃縮し、D C M およびブライン (× 2) に分配させた。有機層を合わせ、溶媒を除去して、白色の泡沫状固体を得た。これをキラル分

取 H P L C (方法 L) によって分取した。残留物を D C M (1 m L) に溶解し、1.0 M エーテル性 H C l (0.099 m L および 0.084 m L) を添加し、溶媒を除去して、標記化合物をオフホワイト色の固体として得た (45 m g、16%、および 30 m g、11%)。

実施例 123: L C M S (方法 B): M H + = 416.3、R t = 0.81 分。

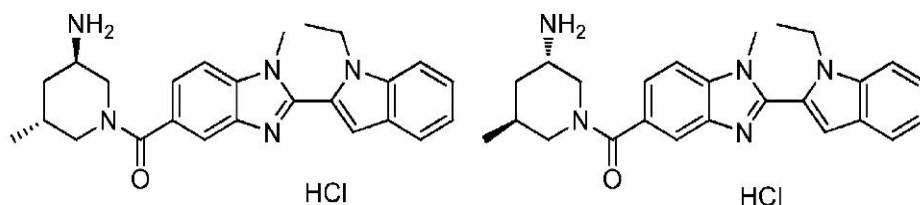
実施例 124: L C M S (方法 B): M H + = 416.3、R t = 0.80 分。

【0561】

実施例 125 および実施例 126: trans - (3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩、未知の相対立体化学を有する単一エナンチオマー

10

【化295】



エタノール (10 m L) 中の (3 - アジド - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン (104 m g、0.236 m m o l) に P d(OH)₂ (16.54 m g、0.024 m m o l) を添加し、該反応を水素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。該懸濁液をセライトで濾過し、エタノールで洗浄し、次いで、溶媒を除去した。残留物を D C M に溶解し、シリカに負荷し、D C M 中 0 ~ 10% 2 M メタノール性アンモニアで溶離した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、透明な油状物を得た。次いで、キラル分取 H P L C (方法 M) によってエナンチオマーを分取し、D C M (1 m L) に溶解し、エーテル性 H C l (1.0 M、36 μ L または 31 μ L) を添加した。溶媒を除去して、ベージュ色の固体 (9 m g、8%、および 10 m g、9%) を得た。

20

実施例 125: L C M S (方法 B): R t = 0.82 分、M H + = 416.2。

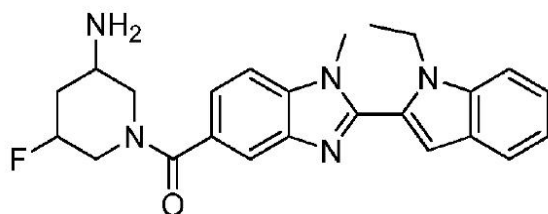
実施例 126: L C M S (方法 B): R t = 0.81 分、M H + = 416.2。

30

【0562】

実施例 127: (3 - アミノ - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン、ジアステレオマー混合物

【化296】



40

メタノール (10 m L) および水 (5 m L) 中の N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) - 2,2,2 - トリフルオロアセトアミド (11 m g、0.021 m m o l) に K₂C O₃ (14.75 m g、0.107 m m o l) を添加し、該反応を 60 に 4 時間加熱した。該溶液を真空濃縮し、D C M と水 (× 2) に分配させた。合わせた有機層を蒸発させ、残留物をメタノールに溶解し、M D A P (方法 A) によって精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、白色のフィルムを得た (5.1 m g、57%)。

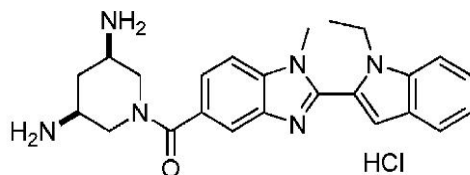
50

LCMS (方法B) : $R_t = 0.78$ 分、 $MH^+ = 420.1$ 。

【0563】

実施例 128 : (+/-) - ((cis) - 3,5 - ジアミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化297】



10

メタノール (10 mL) および水 (5 mL) 中の cis - N,N' - (- 1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3,5 - ジイル)ビス(2,2,2 - トリフルオロアセトアミド) (413 mg、0.679 mmol) に K_2CO_3 (469 mg、3.39 mmol) を添加し、該反応を 60 で 3 時間撹拌した。該溶液を真空濃縮し、DCM に懸濁し、DCM と水 (×3) に分配させ、合わせた有機層を水 (×2) で洗浄し、蒸発させた。残留物を高真空下で一夜乾燥させ、DCM (1 mL) に溶解し、次いで、1.0 M エーテル性 HCl (0.353 mL、1 当量) を添加した。溶媒を除去して、薄黄色の固体 (148 mg、48%) を得た。

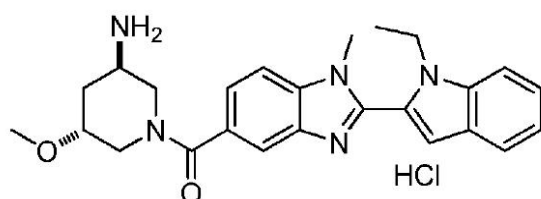
20

LCMS (方法B) : $R_t = 0.70$ 分、 $MH^+ = 417.2$ 。

【0564】

実施例 129 : (+/-) - ((trans) - 3 - アミノ - 5 - メトキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化298】



30

N - ((trans) - 1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メトキシピペリジン - 3 - イル) - 2,2,2 - トリフルオロアセトアミドから、実施例 128 と同様に製造した。

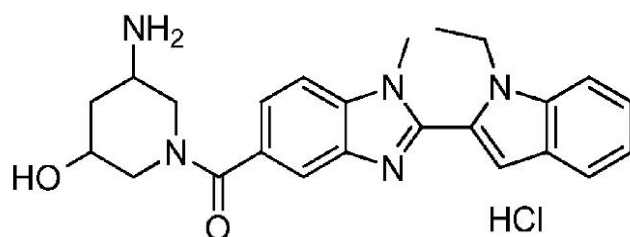
LCMS (方法B) : $R_t = 0.79$ 分、 $MH^+ = 432.3$ 。

【0565】

実施例 130 : (3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩、ジアステレオマー混合物

40

【化299】



N - (1 - (2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベン

50

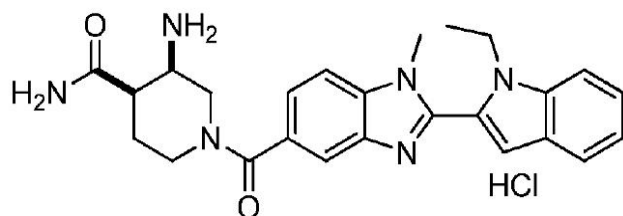
ゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドから、実施例 128 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0.73 分、M H + = 418.3。

【0566】

実施例 131 : (+ / -) - cis - 3 - アミノ - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド・塩酸塩

【化300】



10

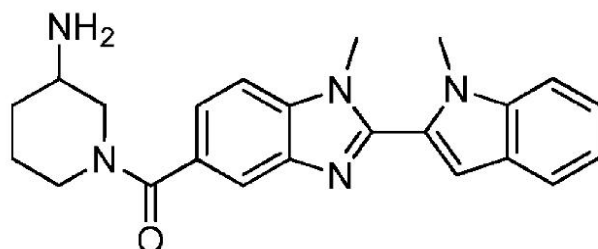
cis - 1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)ピペリジン - 4 - カルボキサミドから、実施例 128 と同様に製造した。

L C M S (方法 B) : R t = 0.77 分、M H + = 445.3。

【0567】

実施例 132 : (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化301】



30

4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (18.51 mg、100 μmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) の E t O H (1 mL) 中溶液にメチルアミン・塩酸塩 (6.75 mg、100 μmol) および D I P E A (52.4 μL、300 μmol) を添加した。該反応混合物を 80 で 6 時間攪拌し、次いで、濃縮した。それを D M F (1 mL) に再溶解し、ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (20.03 mg、100 μmol) および H A T U (38.0 mg、100 μmol) で処理した。該反応混合物を室温で一夜攪拌した。標準的な後処理により、該アミドを得、これを E t O H (1 mL) に溶解し、水 (0.5 mL) 中の 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (15.92 mg、100 μmol、例えばSigma-Aldrichから、市販されている) および

40

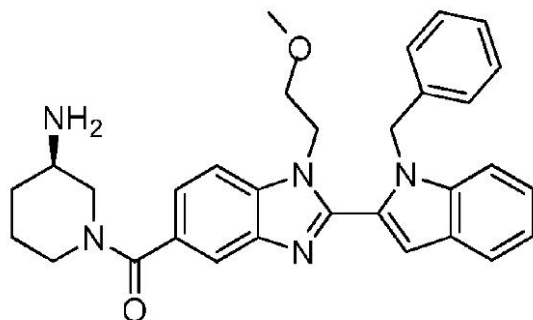
ハイドロサルファイトナトリウム (0.3 μmol、65 mg) で処理した。該反応混合物を 85 で一夜攪拌し、室温に冷却し、濃縮し、E t O A c / N a H C O₃ に分配させた。有機物を乾燥させ、濃縮し、D C M 中 50 % T F A で 3 時間処理し、濃縮し、H P L C によって精製して、標記化合物を得た。

L C M S (方法 B) : R t = 0.64 分、M H + = 388.1。

【0568】

実施例 133 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化 3 0 2】



10

4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (18.51 mg、100 μ mol) の DMF (1 mL) 中溶液に HATU (38.0 mg、100 μ mol) および DIPEA (52.4 μ L、300 μ mol) を添加し、次いで、(3R) - 3 - ピペリジニルカルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル (20.03 mg、100 μ mol、例えば Apollo Scientific から、市販されている) を添加した。該反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、標準的な後処理により (R) - (1 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロベンゾイル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチルを得た。EtOH (1 mL) 中の上記で製造したアミドに 2 - メトキシエタンアミン (7.51 mg、100 μ mol) および DIPEA (52.4 μ L、300 μ mol) を添加した。該反応混合物を 60 で一夜攪拌し、濃縮し、EtOH (1 mL) に再溶解し、水 (0.5 mL) 中の 1 - ベンジル - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (23.53 mg、100 μ mol) および ハイドロサルファイトナトリウム (0.3 μ mol、65 mg) で処理した。該反応混合物 85 で一夜攪拌し、室温に冷却し、濃縮し、EtOAc / NaHCO₃ に分配させた。有機物を乾燥させ、濃縮し、DCM 中 50 % TFA で 3 時間処理し、濃縮し、HPLC により精製して、所望の生成物を得た。

20

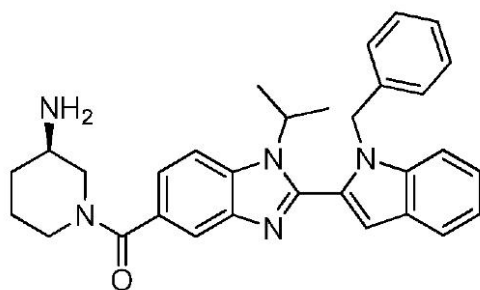
LCMS (方法 B) : Rt = 0.83 分、MH⁺ = 508.3。

【 0 5 6 9】

実施例 134 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

30

【化 3 0 3】



4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (18.51 mg、100 μ mol) の DMF (1 mL) 中溶液に HATU (45.6 mg、120 μ mol) および DIPEA (52.4 μ L、300 μ mol) を添加した。該反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、(R) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (20.03 mg、100 μ mol) を添加し、該反応混合物をさらに室温で 3 時間攪拌した。標準的な後処理により、該アミド (1 / 3 の二付加が見られた) を得た。該粗アミドを EtOH (1 mL) に溶解し、プロパン - 2 - アミン (29.6 mg、500 μ mol) を添加し、該反応混合物を 80 で一夜攪拌し、濃縮し、EtOH (1 mL) に再溶解し、水 (0.5 mL) 中の 1 - ベンジル - 1H - インドール - 2 - カルボアルデヒド (23.53 mg、100 μ mol) および ハイドロサルファイトナトリウム (0.3 μ mol、65 mg) で処理した。該反応混合物を 85 で一夜攪拌し、室温に冷却し、濃縮し、EtOAc / NaHCO₃ に分配させた。有

40

50

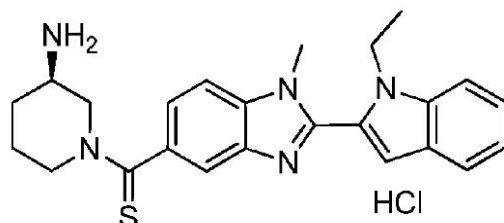
機物を乾燥させ、濃縮し、DCM中50% TFAで3時間処理し、濃縮し、HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

LCMS (方法B) : $R_t = 0.87$ 分、 $MH^+ = 492.3$ 。

【0570】

実施例135 : (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタンチオン・塩酸塩

【化304】



10

ジオキサン中4N HCl溶液を((3R) - 1 - {[2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]カルボノチオニル} - 3 - ピペリジニル)カルバミン酸1,1 - ジメチルエチル (81 mg、0.156 mmol) に添加し、得られた混合物を室温で1時間撹拌した。該反応混合物を真空濃縮し、残留物にEt₂Oを添加した。得られた沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、真空乾燥させて、

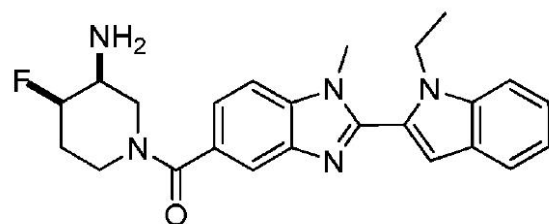
20

LCMS (方法A) : $R_t = 1.03$ 分、 $MH^+ = 418.2$ 。

【0571】

実施例136 : (cis - (+/-) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

【化305】



30

2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (110 mg、0.344 mmol) のDMF (2 mL) 中撹拌溶液にHATU (157 mg、0.413 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.072 mL、0.413 mmol) を添加した。室温で30分間撹拌した後、該反応混合物に(cis - (+/-) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (150 mg、0.344 mmol) を添加し、これを2時間室温で撹拌し、撹拌せずに64時間放置した。溶媒を減圧除去し該残留物に水 (10 mL) を添加した。乳白色の沈殿物を濾過し、水 (2 x 5 mL) ですすいだ。該沈殿物を真空オーブン中にて2時間乾燥させて、クリーム色の固体 (Boc保護生成物) 220 mg (123%) を得た。少量のクリーム色の固体をMDAP (方法A) によって精製した。適切な画分をバイアルに移し、揮発物質を減圧除去して、Boc保護されている所望の中間体アミド (3.2 mg) を得、これをキラル分取のために送った。次いで、Boc保護生成物が残っているバルクをDCM (5 mL) に溶解し、TFA (1.5 mL、19.47 mmol) で処理した。室温で30分間撹拌した後、溶媒を減圧除去し、濃い紫色の残留物をMeOH中にて2 g SCXカラム (MeOHで予め調整しておいた) に負荷した。該カラムをMeOH (3 CV) で洗浄し、該生成物をメタノール性アンモニア (2 N) (3 CV) で溶離した。アンモ

40

50

ニア画分を合わせ、減圧下にて蒸発させた。該残留物 (189 mg) を DCM 中にて 10 g SNA P シリカカラムに負荷し、SP4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、DCM 中 0 ~ 10 % メタノール性アンモニア (2 N) (10 CV) で溶離した。適切な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物 (98 mg、0.234 mmol、収率 67.8 %) を固体として得た。

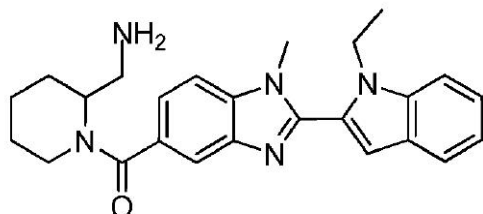
LCMS (方法 B) : Rt = 0.78 分、MH⁺ = 420.2。

【0572】

実施例 137 : (+/-) - (2 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

10

【化306】



2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (110 mg、0.344 mmol) の DMF (2 mL) 中攪拌溶液に HATU (157 mg、0.413 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.072 mL、0.413 mmol) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、該反応混合物に (+/-) - (ピペリジン - 2 - イルメチル)カルバミン酸 tert - ブチル (81 mg、0.379 mmol) を添加し。これを室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、該残留物に水 (10 mL) を添加した。乳白色の沈殿物を濾過し、水 (2 x 5 mL) ですすいだ。該沈殿物を真空オーブン中にて 2 時間乾燥させ、クリーム色の固体 (Boc 保護生成物) 220 mg (113 %) を得た。次いで、該 Boc 保護生成物を DCM (5 mL) に溶解し、TFA (1.5 mL、19.47 mmol) で処理した。室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧除去し、濃い紫色の残留物を MeOH 中にて 2 g SCX カラム (MeOH で予め調整しておいた) に負荷した。該カラムを MeOH (3 CV) で洗浄し、メタノール性アンモニア (2 N) (3 CV) で溶離した。該アンモニア画分を合わせ、減圧下にて蒸発させた。残留物 (189 mg) を DCM 中にて 10 g SNA P シリカカラムに負荷し、SP4 フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、DCM 中 0 ~ 10 % メタノール性アンモニア (2 N) (10 CV) で溶離した。適切な画分を合わせ、真空蒸発させて、(+/-) - (2 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン (11.4 mg、0.027 mmol、収率 7.97 %) を白色固体として得た。

20

30

LCMS (方法 B) : Rt = 0.80 分、MH⁺ = 416.2。

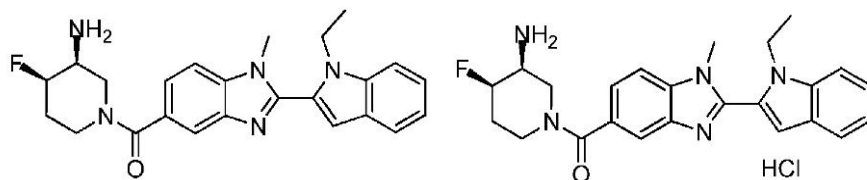
【0573】

実施例 138 a : ((3S, 4R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン、未知の単一のエナンチオマー

40

実施例 138 b : ((3S, 4R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩、未知の単一のエナンチオマー

【化 3 0 7】



((3S, 4R)-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(45mg、0.087mmol)のDCM(5mL)中撹拌溶液にTFA(6.67μL、0.087mmol)を添加した。得られた溶液を室温で3時間撹拌した。該混合物を2g事前平衡化SCXカートリッジに負荷し、MeOH(3CV)で溶離し、次いで、MeOH中2M NH₃(3CV)で溶離した。塩基性画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、((3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン(26.3mg、0.063mmol、収率72.4%)を得た。

LCMS(方法B): Rt = 0.78分、MH⁺ = 420.2。

【0574】

該遊離塩基3mgをアッセイのために取り出し、残りの物質に1.1当量のエーテル中1.0M HClを添加し、最小量のDCMに溶解した。該混合物をエーテルと一緒にトリチュレートし、N₂流下にて乾燥させて、((3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン・塩酸塩(23.6mg、0.052mmol、収率59.8%)を黄色/白色の固体/粉末として得た。

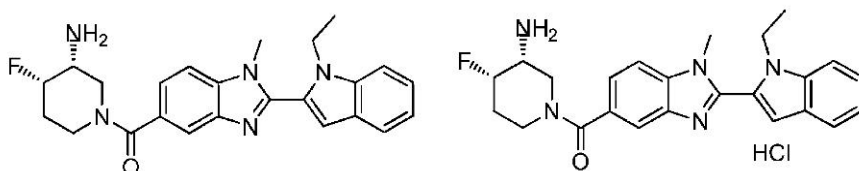
LCMS(方法B) Rt = 0.79、MH⁺ = 420.2

【0575】

実施例139a: ((3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン、未知の単一のエナンチオマー

実施例139b: ((3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン・塩酸塩、未知の単一のエナンチオマー

【化 3 0 8】



((3R, 4S)-1-(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(36mg、0.069mmol)のDCM(5mL)中撹拌溶液にTFA(5.34μL、0.069mmol)を添加した。得られた溶液を室温で撹拌3時間した。該混合物を2g事前平衡化SCXカートリッジに負荷し、MeOH(3CV)で溶離し、次いで、MeOH中2M NH₃(3CV)で溶離し。塩基性画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、((3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)(2-(1-エチル-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン(24mg、0.057mmol、収率83%)を得た。

LCMS(方法B): Rt = 0.79分、MH⁺ = 420.1。

【0576】

2.5 mg をアッセイのために取り出し、残りの物質に 1.1 当量のエーテル中 1.0 M HCl を添加し、最小量の DCM に溶解した。該混合物をエーテルと一緒にトリチュレートし、N₂ 流下で乾燥させて、((3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩 (18.8 mg、0.041 mmol、収率 59.5%) を黄色 / 白色の固体 / 粉末として得た。

LCMS (方法 B) Rt = 0.79、MH⁺ = 420.2

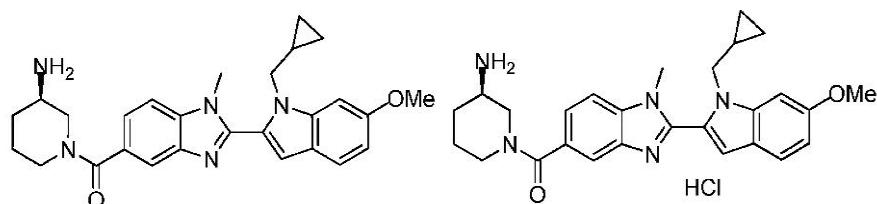
【0577】

実施例 140a: (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン

10

実施例 140b: (R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩

【化309】



20

(R) - (1 - (2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチル (147 mg、0.264 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に TFA (1 mL、12.98 mmol) を添加した。該反応を室温で 90 分間撹拌した。揮発物質を減圧除去して、濃橙色の油状物を得た。該粗混合物を 5 g 事前平衡化 SCX カートリッジに負荷し、MeOH (3 CV) で溶離し、次いで、MeOH 中 2 M NH₃ (3 CV) で溶離した。塩基性画分を合わせ、揮発物質を減圧除去して、(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン (113 mg、0.247 mmol、収率 94%) を橙色の油状物として得た。

30

LCMS (方法 A): Rt = 1.00 分、MH⁺ = 458.3。

【0578】

5.0 mg をアッセイのために取り出し、残りの物質に 1.1 当量のエーテル中 1.0 M HCl を添加し、最小量の DCM に溶解した。該混合物をエーテルと一緒にトリチュレートし、N₂ 流下で乾燥させて、(R) - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン・塩酸塩 (110 mg、0.223 mmol、収率 84%) を茶色の固体として得た。

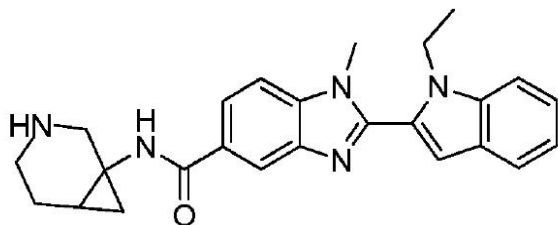
40

LCMS (方法 A) Rt = 1.00、MH⁺ = 458.3

【0579】

実施例 141: N - (3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 3 1 0】

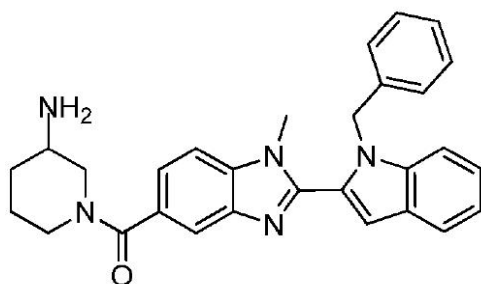


1 - (2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド) - 3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボン酸tert - ブチル (128 mg、0.249 mmol) のDCM (5 mL) 中懸濁液に 2,2,2 - トリフルオロ酢酸 (1 mL、12.98 mmol) を添加し、一夜撹拌した。次いで、該反応混合物を蒸発させ、メタノールに再溶解した後、10 g SCX - 2 カートリッジに負荷し、メタノールで洗浄して、TFAを除去した。該生成物を2 Mメタノール性アンモニアで溶離し、次いで、蒸発させた。該生成物を1 : 1のDMSOおよびメタノールに溶解し、MDAP (方法B) によって精製した。適切な画分を合わせ、10 g SCX - 2 カートリッジに負荷した。メタノールを用いて該酸を溶離し、該生成物を2 Mメタノール性アンモニアで溶離した。次いで、溶媒を蒸発させた。高真空下で4時間放置し、黄色の粘着性固体N - (3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド (64 mg、0.155 mmol、収率62.1%) を得た。

LCMS (方法B) : Rt = 0.83分、MH⁺ = 414.2。

【0580】

実施例142 : (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)(2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)メタノン
【化 3 1 1】



(1 - (2 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルから、実施例82と同様に製造した。

LCMS (方法B) : Rt 0.91分、MH⁺ 464.3

【0581】

生物学的データ

PAD4 酵素発現

組換えヒトPAD4 (残基1 - 663) をN - 末端GST - タグ付き融合タンパク質として大腸菌 (E. coli) において発現させた。このタンパク質の精製中に、Precission Protease (GE Healthcare) による開裂によってGSTタグを除去した。最終PAD4 酵素の活性およびバッチのコンシステンシーは、FLINT NH₃ 放出アッセイにおいてN - α - ベンゾイル - L - アルギニンエチルエステル (BAEE) 基質の存在下で該酵素を用い、既知の基質 / 酵素濃度でNH₃ 放出のレベルを測定することによって測定した。

【0582】

PAD4 酵素アッセイ : 条件A

PAD4 酵素 8 μ l をアッセイ緩衝液 (a) (100 mM HEPES、50 mM NaCl、2 mM DTT および 0.6 mg/ml BSA pH 8) またはアッセイ緩衝液 (b) (100 mM HEPES、50 mM NaCl、2 mM DTT、7.5 % グリセロール および 1.5 mM CHAPS pH 8) でアッセイ濃度 75 nM まで希釈し、Greiner 高容量 384 ウェルブラックプレートにおいて、種々の濃度の化合物または DMSO ビヒクル (最終 0.8 %) 0.1 μ l を入れたウェルに添加した。室温で 30 分間ブレインキューベートした後、3 mM N - a - ベンゾイル - L - アルギニンエチルエステル (BAEE)、100 mM HEPES、50 mM NaCl、600 μ M CaCl₂ (2 H₂O) および 2 mM DTT を含有する pH 8.0 基質緩衝液 4 μ l の添加により反応を開始した。100 分後、50 mM EDTA、2.6 mM フタルアルデヒド および 2.6 mM DTT を含有する停止 / 検出緩衝液 38 μ l の添加により該反応を停止させた。アッセイを室温で 90 分間インキューベートした後、Envision プレートリーダー (Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, USA) で蛍光シグナル (λ_{ex} 413 / λ_{em} 476) を測定した。

10

【0583】

PAD4 酵素アッセイ：条件 B

PAD4 酵素 8 μ l をアッセイ緩衝液 (100 mM HEPES、50 mM NaCl、2 mM DTT および 0.6 mg/ml BSA pH 8) でアッセイ濃度 30 nM まで希釈し、Greiner 高容量 384 ウェルブラックプレートにおいて、種々の濃度の化合物または DMSO ビヒクル (最終 0.8 %) 0.1 μ l を入れたウェルに添加した。室温で 30 分間ブレインキューベートした後、3 mM N - a - ベンゾイル - L - アルギニンエチルエステル (BAEE)、100 mM HEPES、50 mM NaCl、600 μ M CaCl₂ (2 H₂O) および 2 mM DTT を含有する pH 8.0 基質緩衝液 4 μ l の添加により反応を開始した。60 分後、50 mM EDTA、2.6 mM フタルアルデヒド および 2.6 mM DTT を含有する停止 / 検出緩衝液 38 μ l の添加により該反応を停止させた。

20

アッセイを室温で 90 分間インキューベートした後、Envision プレートリーダー (Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, USA) で蛍光シグナル (λ_{ex} 405 / λ_{em} 460) を測定した。

30

【0584】

PAD2 酵素発現

組換えヒト PAD2 (残基 1 - 665) を N - 末端 6 His - FLAG - タグ付き融合タンパク質としてバキュロウィルス感染 Sf9 昆虫細胞において発現させた。最終生成物の活性は、FLINT NH₃ 放出アッセイを使用して測定した。

【0585】

PAD2 酵素アッセイ

PAD2 酵素 8 μ l をアッセイ緩衝液 (100 mM HEPES、50 mM NaCl、2 mM DTT、7.5 % グリセロール および 1.5 mM CHAPS pH 8) でアッセイ濃度 30 nM まで希釈し、Greiner 高容量 384 ウェルブラックプレートにおいて、種々の濃度の化合物または DMSO ビヒクル (最終 0.8 %) 0.1 μ l を入れたウェルに添加した。室温で 30 分間ブレインキューベートした後、180 μ M N - a - ベンゾイル - L - アルギニンエチルエステル (BAEE)、100 mM HEPES、50 mM NaCl、240 μ M CaCl₂ (2 H₂O) および 2 mM DTT を含有する pH 8.0 基質緩衝液 4 μ l の添加により反応を開始した。90 分後、50 mM EDTA、2.6 mM フタルアルデヒド および 2.6 mM DTT を含有する停止 / 検出緩衝液 38 μ l の添加により該反応を停止させた。アッセイを室温で 90 分間インキューベートした後、Envision プレートリーダー (Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, USA) で蛍光シグナル (λ_{ex} 405 / λ_{em} 460) を測定した。

40

【0586】

50

本質的に上記に従って実施例 1 a ~ 1 4 2 の化合物を試験した。当業者は、インビボ結合アッセイおよび機能性活性についての細胞ベースアッセイは実験的変動性の影響を受けることになることを認識する。したがって、下記の pIC_{50} 値は例示に過ぎないと解すべきである。

【 0 5 8 7 】

結果

実施例 1 a ~ 1 4 2 は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、5.1 ~ 7.4 の範囲の平均 pIC_{50} 値を有していた。

【 0 5 8 8 】

実施例 6、1 1 a、1 5、1 6、2 0 b、2 4、4 3、4 4、5 8 a および 6 5 は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、6.4 ~ 7.4 の範囲の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 1 5 および 2 0 b は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、6.4 の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 1 1 a、2 4 および 6 5 は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、6.8 の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 1 6 は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、6.9 の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 6 は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、7.0 の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 5 8 a は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、7.1 の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 4 4 は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、7.3 の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 4 3 は、上記の PAD 4 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、7.4 の平均 pIC_{50} 値を有していた。

【 0 5 8 9 】

PAD 2 に優る PAD 4 に対する選択性を評価するために、以下の実施例 1 a、2、1 2、1 6、1 8、1 9、2 0 a、2 0 b、2 2、2 9、3 2、3 4、3 7、4 3 ~ 4 5、4 8、5 1、5 4、5 8 a、5 8 b、5 9、6 3、6 5 ~ 6 8、7 0、7 4、7 5、9 5、9 6、1 1 1、1 1 3、1 1 4、1 2 4 および 1 3 5 は、PAD 2 酵素アッセイまたは同様のアッセイで試験され、< 4.1 ~ 5.0 の範囲の平均 pIC_{50} 値を有していた。実施例 2 2、2 9、3 7、5 1、5 4、6 3、6 5、6 7、6 8、7 0、9 5、9 6、1 1 4 および 1 2 4 の平均 pIC_{50} 値は全て < 4.1 であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
A 6 1 K 31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	

(72)発明者 ドミニク・アマンズ

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ステイーブン・ジョン・アトキンソン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マイケル・デイビッド・バーカー

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マシュー・キャンベル

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ハワ・ディアロ

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 クレメント・ドゥオー

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ニール・スチュアート・ガートン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョン・リドル

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジェシカ・ファニー・ルノー

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ロバート・ジョン・シェパード

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

- (72)発明者 アン・ルーズ・ウォーカー
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、フ
ァイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 クリストファー・ローランド・ウェラウェイ
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、フ
ァイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 デイビッド・マシュー・ウィルソン
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 - 3 3 9 8 ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、フ
ァイブ・ムーア・ドライブ、ピー・オー・ボックス 1 3 3 9 8、グラクソスミスクライン

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特表 2 0 1 9 - 5 0 5 5 6 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 1 5 9 0 5 (WO , A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 0 9 6 3 3 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 0 2 7 6 1 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 2 4 7 1 5 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 6 3 8 2 2 (US , A 1)
特表 2 0 1 3 - 5 1 5 0 6 2 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)