

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-510184

(P2010-510184A)

(43) 公表日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06	4 C O 6 3
C O 7 D 403/06 (2006.01)	C O 7 D 403/06 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C O 7 D 413/06 (2006.01)	C O 7 D 413/06	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 58 頁) 最終頁に続く

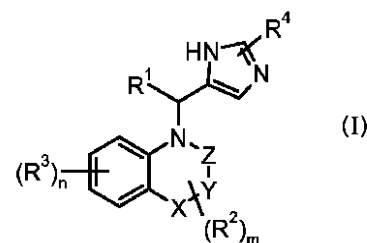
(21) 出願番号	特願2009-536701 (P2009-536701)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成19年11月6日 (2007.11.6)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月9日 (2009.7.9)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/061921		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02008/058867		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成20年5月22日 (2008.5.22)		グレンツァーヘルストラッセ124
(31) 優先権主張番号	06124182.4	(74) 代理人	100078662
(32) 優先日	平成18年11月16日 (2006.11.16)		弁理士 津国 肇
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100113653
			弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換4-イミダゾール類

(57) 【要約】

本発明は、式 I (式中、 R^1 は、水素または低級アルキルであり； R^2 は、水素または低級アルキルであり； R^3 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ハロゲン、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり； R^4 は、水素または低級アルキルであり；Xは、 $-CH_2-$ 、 $-CH-$ 又は $-O-$ であり；Yは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH-$ 又は結合であり；Xが $-O-$ である場合、Yは $-CH_2-$ であり；Zは、 $-CH_2-$ 又は $-CH-$ であり；mは、1又は2であり；mが2である場合、 R^2 は同じであるか又は異なってもよく；nは、1又は2であり；nが2である場合、 R^3 は同じであるか又は異なってもよい) で示される化合物及び薬学的に許容される酸付加塩に関する。式 I の化合物が、微量アミン関連受容体 (TAAR) に対して、特に TAAR1 に関して良好な親和性を有することが見出されている。本化合物は、うつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、ストレス関連障害、精神障害、例えば統合失調症、神経障害、例えばパーキンソン病

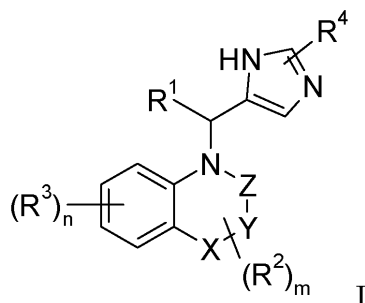


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 9 1】



10

〔式中、

R¹ は、水素又は低級アルキルであり；R² は、水素又は低級アルキルであり；R³ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ハロゲン、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；R⁴ は、水素又は低級アルキルであり；

20

X は、-CH₂-、-CH-又は-O-であり；Y は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH-又は結合であり；X が-O-である場合、Y は、-CH₂-であり；Z は、-CH₂-又は-CH-であり；m は、1 又は 2 であり；m が 2 である場合、R² は、同じであるか又は異なっているてもよく；n は、1 又は 2 であり；n が 2 である場合、R³ は、同じであるか又は異なっているてもよい〕で示される化合物、及び薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項 2】

X が CH₂ であり、Y が結合である、請求項 1 記載の式 I の化合物。

30

【請求項 3】

化合物が、

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

5-プロモ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

(RS)-5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

40

7-エチル-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

4-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1

50

H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール 10

5-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

6-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

5,6-ジフルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

(RS)-5-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール、又は 20

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

である、請求項2記載の式Iの化合物。

【請求項4】

XがCH₂であり、YがCH₂である、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項5】

化合物が、

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 30

(RS)-6-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

6-プロモ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(-)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

5-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 40

7-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、又は

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

である、請求項4記載の式Iの化合物。

【請求項6】

XがOであり、YがCH₂である、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項7】

化合物が、

4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1 50

, 4] オキサジン

(R S) - 4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン、又は

(-) - 4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

である、請求項 6 記載の式 I の化合物。

【請求項 8】

X が CH_2 であり、Y が CH_2CH_2 である、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

化合物が、

10

1 - (3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン、又は

1 - (3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン

である、請求項 6 記載の式 I の化合物。

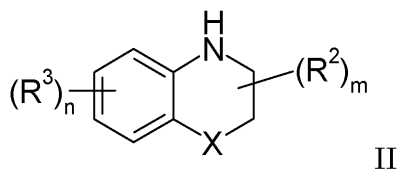
【請求項 10】

式 I の化合物の製造方法であって、該工程が：

a) 式 II：

【化 9 2】

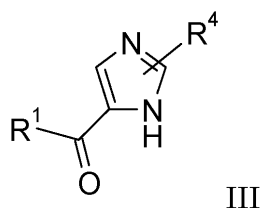
20



で示される化合物及び、式 III：

【化 9 3】

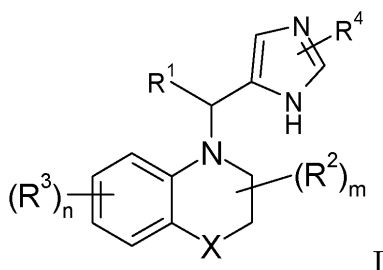
30



で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I：

【化 9 4】

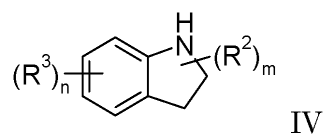
40



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、n 及び m は、請求項 1 と同義である) で示される化合物を得るか、又は

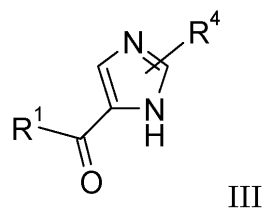
b) 式 IV：

【化 9 5】



で示される化合物及び、式III：

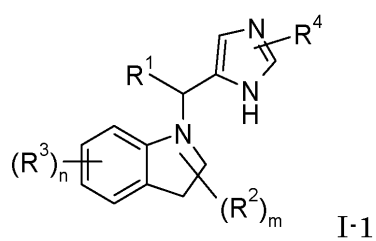
【化 9 6】



10

で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I - 1：

【化 9 7】

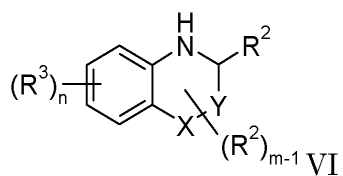


20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は、請求項1と同義である)で示される化合物を得るか、又は

c) 式VI：

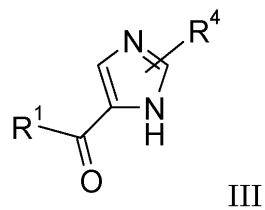
【化 9 8】



30

で示される化合物及び、式III：

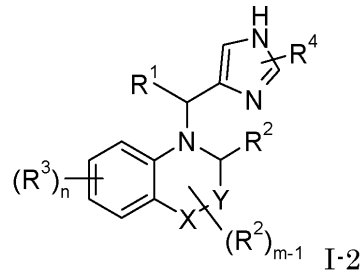
【化 9 9】



40

で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I - 2：

【化 1 0 0】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 m 及び n は、請求項1と同義である)で示される化合物を得て；そして、
 所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容される酸付加塩に変換する工程を含む方法。

【請求項 1 1】

請求項10記載の方法、又は同等の方法により製造される、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項 1 2】

請求項1記載の式Iの1個以上の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬。

20

【請求項 1 3】

うつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害、ストレス関連障害、精神障害、統合失調症、神経障害、パーキンソン病、神経変性障害、アルツハイマー病、てんかん、偏頭痛、高血圧症、物質乱用及び代謝障害、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満症、脂質代謝異常、エネルギーの消費及び吸収の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠障害及びサーカディアンリズム障害ならびに心血管障害の処置のための、請求項12記載の医薬。

【請求項 1 4】

うつ病、精神障害、パーキンソン病、不安症及び注意欠陥多動性障害（ADHD）の処置のための請求項1～9のいずれか1項記載の1個以上の化合物を含有する、請求項13記載の医薬。

30

【請求項 1 5】

うつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害、ストレス関連障害、精神障害、統合失調症、神経障害、パーキンソン病、神経変性障害、アルツハイマー病、てんかん、偏頭痛、高血圧症、物質乱用及び代謝障害、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満症、脂質代謝異常、エネルギーの消費及び吸収の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠障害及びサーカディアンリズム障害ならびに心血管障害の処置のための医薬の製造のための、請求項1記載の式Iの化合物の使用。

【請求項 1 6】

明細書中に記載された発明。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式I：

【0002】

それらの調節異常症は、統合失調症及びうつ病のような様々な精神疾患〔7〕、ならびに注意欠陥多動性障害、偏頭痛、パーキンソン病、物質乱用及び摂食障害のような他の病状〔8、9〕と関連づけられている。

【0008】

長い間、TAに特異的な受容体は、ヒト及び他の哺乳類のCNSにおける解剖学的に分離した高親和性TA結合部位に基づいてのみ仮説が立てられていた〔10、11〕。したがって、TAの薬理学的効果は、古典的な生体アミンの周知の機構、それらの放出を誘発すること、それらの再取り込みを阻害すること又はそれらの受容体システムと「交差反応する」ことのいずれかにより媒介されると考えられてきた〔9、12、13〕。この見解は、新規なGPCRファミリーのいくつかのメンバー、微量アミン関連受容体(TAAR)の最近の同定によって著しく変化した〔7、14〕。ヒトには9種のTAAR遺伝子が存在して(3種の偽遺伝子を含む)、マウスには16種の遺伝子(1種の偽遺伝子を含む)が存在する。TAAR遺伝子はイントロンを含有せず(一つだけ例外として、TAAR2はイントロン1個を含有する)、同じ染色体セグメント上で互いに隣り合うように位置している。受容体遺伝子の系統的関連性は、綿密なGPCR薬理作用団の類似性比較及び薬理学的データと一致して、これらの受容体が3種の異なるサブファミリーを形成することを示唆する〔7、14〕。TAAR1は、4種の遺伝子(TAAR1-4)の第一のサブクラスにあり、ヒトとげっ歯類の間で高度に保存されている。TAはG α を經由してTAAR1を活性化する。TAの調節異常症は、うつ病、精神病、注意欠陥多動性障害、物質乱用、パーキンソン病、偏頭痛、摂食障害、代謝障害のような様々な疾患の病因論に貢献することが示され、そのためTAAR1リガンドはこれらの疾患の処置に対して高い可能性を有する。

10

20

【0009】

そのため、微量アミン関連受容体に関する知識を増やすことに対して広範な興味がある。

【0010】

使用した参考文献：

【0011】

【表 1】

- 1 Deutch, A.Y. and Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In *Fundamental Neuroscience* (2nd edn) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, and Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- 2 Wong, M.L. and Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
- 3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260; 10
- 4 Tuite, P. and Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
- 5 Castellanos, F.X. and Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
- 6 Usdin, E. and Sandler, M. eds. (1984), *Trace Amines and the brain*, Dekker;
- 7 Lindemann, L. and Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281; 20
- 8 Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
- 9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;
- 10 Mousseau, D.D. and Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;
- 11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101; 30
- 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;
- 13 Parker, E.M. and Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210; 40
- 14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

【0012】

本発明の目的は、式（I）の新規な化合物、それらの製造、本発明による化合物に基づく医薬及びそれらの生産、ならびに、例えばうつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害、ストレス関連障害、精神障害、例えば統合失調症、神経障害、例えばパーキンソン病、神経変性障害、例えばアルツハイマー病、てんかん、偏頭痛、高血圧症、物質乱用、及び代謝障害、例えば摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満症、脂質代謝異常、エ

エネルギーの消費及び吸収の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠障害及びサーカディアンリズム障害及び心血管障害のような疾病の制御又は予防における式（I）の化合物の使用である。

【0013】

本発明の化合物を使用する好ましい適応症は、うつ病、精神病、パーキンソン病、不安神経症及び注意欠陥多動性障害（ADHD）である。

【0014】

本明細書中で使用されるように、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含む飽和の直鎖又は分岐鎖基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチルなどを意味する。好ましいアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する基である。

10

【0015】

本明細書中で使用されるように、用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上記と同義であり、酸素原子を介して結合している基を意味する。

【0016】

本明細書中で使用されるように、用語「ハロゲンにより置換されている低級アルキル」は、上記と同義のアルキル基を意味し、ここで、少なくとも1個の水素原子が、ハロゲンにより置き換えられており、例えば CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 等である。

20

【0017】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【0018】

用語「薬学的に許容される酸付加塩」は、例えば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のような無機酸及び有機酸との塩を包含する。

【0019】

式Iの好ましい化合物は、Xが CH_2 であり、Yが結合であるものである。そのような化合物は、

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

30

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

5-ブロモ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

(RS)-5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

7-エチル-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

4-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

40

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1

50

H-インドール

7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

5-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

6-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール 10

5,6-ジフルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

(RS)-5-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール、又は

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

である。 20

【0020】

式Iの好ましい化合物は、XがCH₂であり、YがCH₂であるものである。そのような化合物は、

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(RS)-6-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

6-ブロモ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 30

(-)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

5-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

7-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、又は

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

である。 40

【0021】

式Iの好ましい化合物は、XがOであり、YがCH₂であるものである。そのような化合物は、

4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

(RS)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン、又は

(-)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

である。 50

【0022】

式 I の好ましい化合物は、X が CH_2 であり、Y が CH_2CH_2 であるものである。そのような化合物は、

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン、又は

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン

である。

【0023】

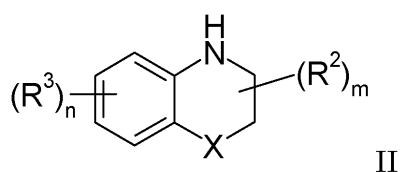
式 I の本化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、当技術分野で既知の方法により、例えば、下記に記載される工程により調製することができ、該工程は：

10

a) 式 II：

【0024】

【化 2】

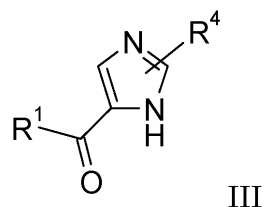


20

で示される化合物及び、式 III：

【0025】

【化 3】

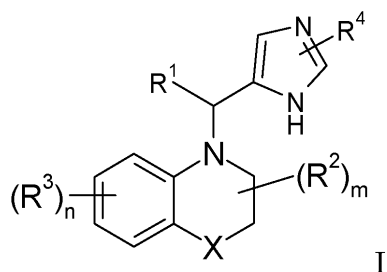


30

で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I：

【0026】

【化 4】



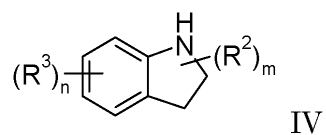
40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、n 及び m は、上記と同義である) で示される化合物を得るか、又は

b) 式 IV：

【0027】

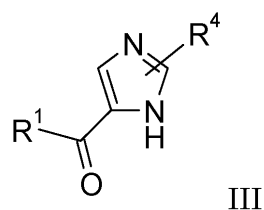
【化 5】



で示される化合物及び、式III：

【0028】

【化 6】

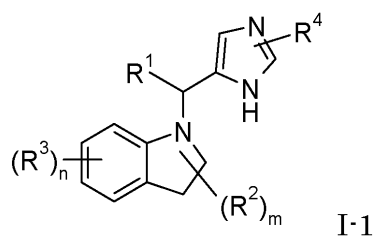


10

で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I - 1：

【0029】

【化 7】



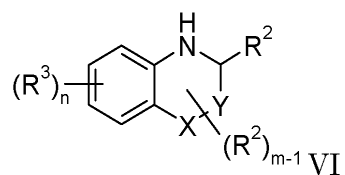
20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は、上記と同義である)で示される化合物を得るか、又は

c) 式VI：

【0030】

【化 8】

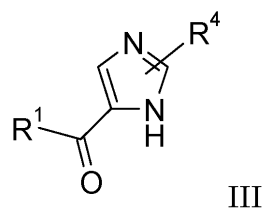


30

で示される化合物及び、式III：

【0031】

【化 9】



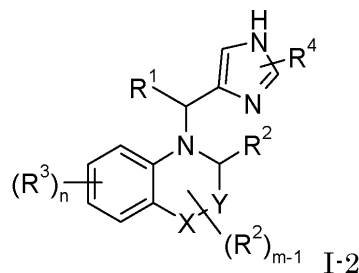
40

で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I - 2：

【0032】

50

【化 1 0】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 m 及び n は、上記と同義である)で示される化合物を得る工程；そして、
 所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容される酸付加塩に変換する工程を含む。

【0033】

式 I の化合物は、上記の工程の変形及び以下のスキーム 1～4 に従って調製することができる。出発物質は、市販されているか、そうでなければ化学文献において既知であるか、又は当該技術分野において周知の方法のいずれかに従って調製することができる。

【0034】

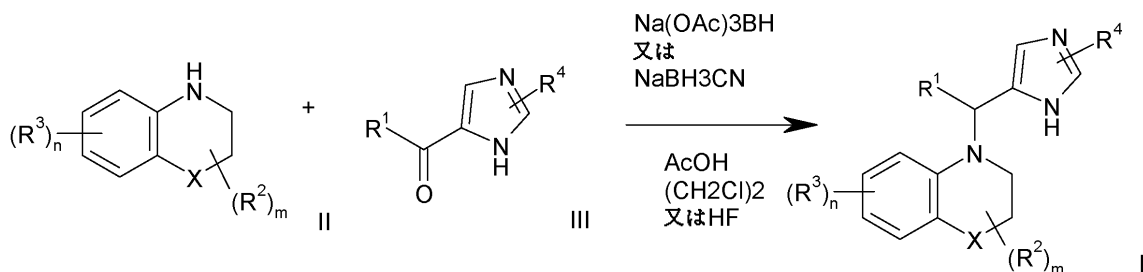
方法 1

【0035】

20

【化 1 1】

スキーム 1



30

【0036】

スキーム 1 は、アミン成分としての式 II の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン ($X = CH_2$) 又は 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン ($X = O$)、及びカルボニル成分としての式 III のイミダゾール-4-カルボキシアレヒド又は (イミダゾール-4-イル) -アルキル-ケトンを使用する、還元的アミノ化について記載する。

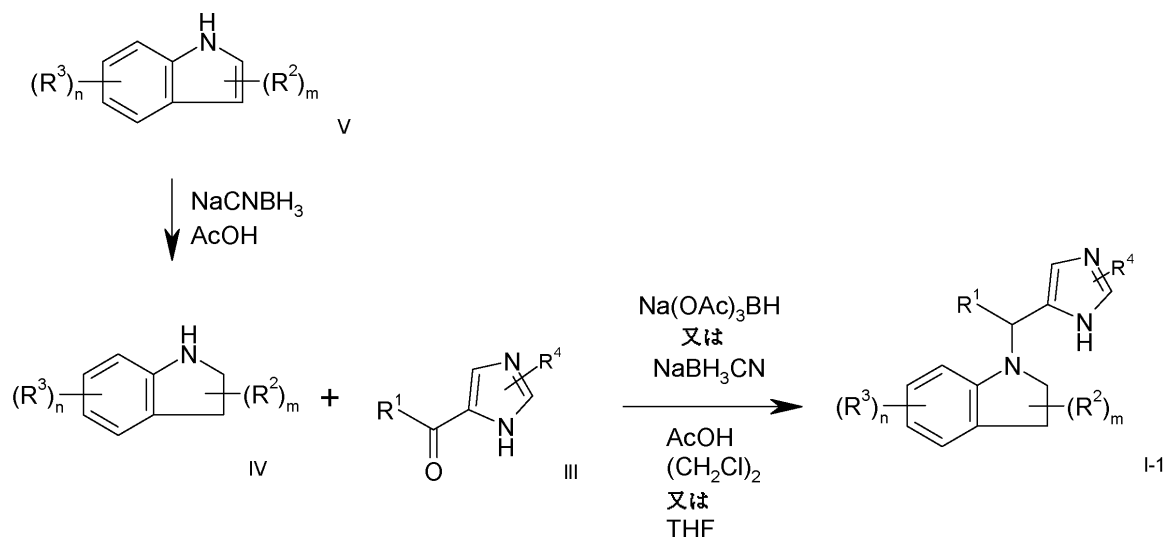
【0037】

方法 2

【0038】

【化 1 2】

スキーム 2



【0039】

スキーム 2 は、式IVのアミン成分としてのインドリン化合物、及びカルボニル成分としての式IIIのイミダゾール-4-カルボキシアレヒド又は（イミダゾール-4-イル）-アルキル-ケトンを使用する、還元的アミノ化について記載する。インドリン化合物は、式Vの対応するインドール類似物の還元により調製することができる。

20

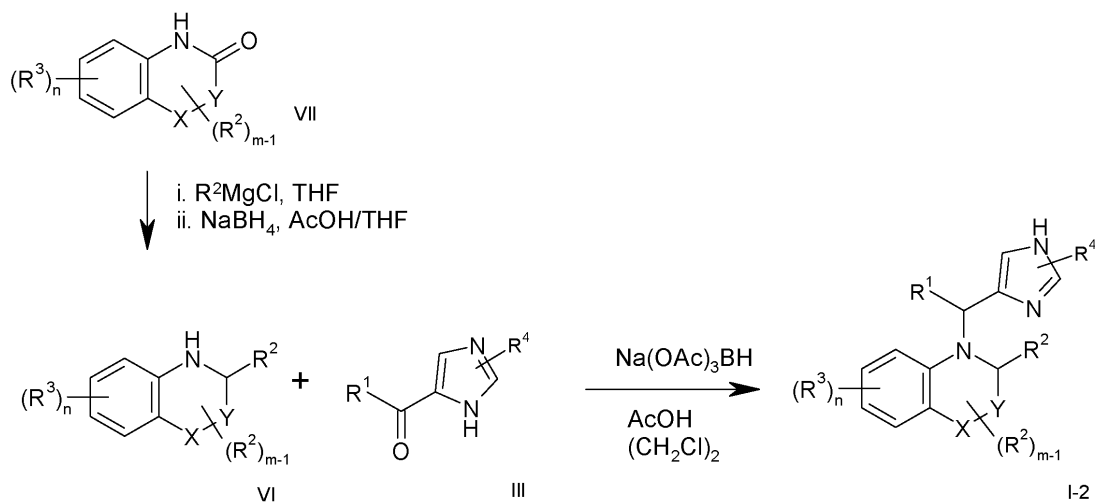
【0040】

方法 3

【0041】

【化 1 3】

スキーム 3



【0042】

スキーム 3 は、アミン成分としての式VIのインドリン化合物（-X-Y-=-CH₂-）又は 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン化合物（-X-Y-=-CH₂-CH₂-）又は 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン化合物（-X-Y-=-O-CH₂-）、及びカルボニル成分としての式IIIのイミダゾール-4-カルボキシアレヒド又は（イミダゾール-4-イル）-アルキル-ケトンを使用する、還元的アミノ化について記載する。アミノ化合物は、グリニャール試薬の添加、その後の還元により、式VIIの対応する 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン化合物（-X-Y-=-CH₂-

50

ー) 又は 3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キノリノン化合物 ($-X-Y-=-CH_2-C H_2-$) 又は 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H)-オン化合物 ($-X-Y-=-O-CH_2-$) から調製することができる。

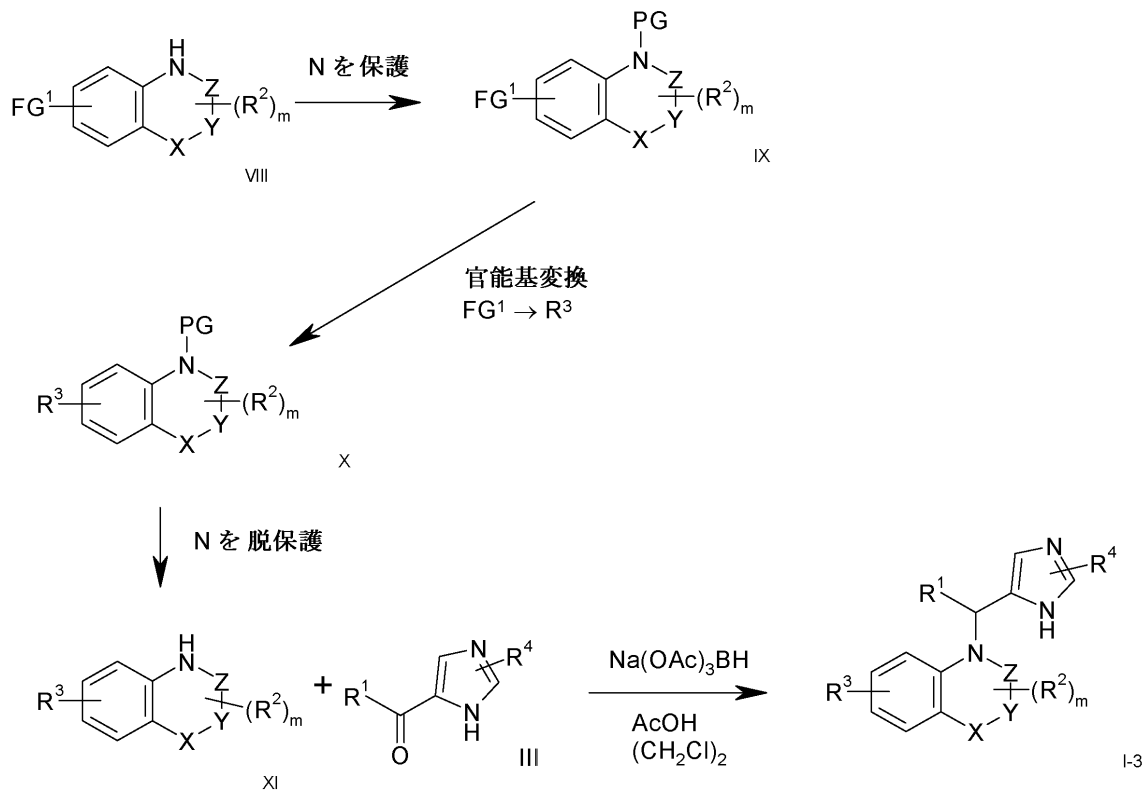
【0043】

方法 4

【0044】

【化14】

スキーム 4



PG = FG¹をR³に変換するために使用する条件に安定な窒素保護基
例えば、tert-ブトキシカルボニル(BOC)

【0045】

出発物質がアリール環上に反応性官能基(例えば、遊離ヒドロキシ基)を有する場合、還元的アミノ化工程を実施する前に官能基変換を行うことが可能であり得る。所望の官能基変換を実施するために、その後に還元的アミノ化工程への関与が必要である窒素原子を最初に保護することはしばしば有利であることがわかる。例えば、この窒素原子は、tert-ブチルカルバマート部分への変換により保護することができる。官能基変換の例は、水素化ナトリウムのような塩基及びハロゲン化アルキルのようなアルキル化剤での処理により、FG¹=ヒドロキシからR³=アルキルエーテルへの変換のような化学文献に既に記載されている一般的な官能基変換を含む。もう一つの可能な官能基変換は、Evansら(Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2937-2940)の方法に従ってアリールボロン酸及び酢酸銅(II)での処理により、FG¹=ヒドロキシからR³=アリールエーテルへの変換である。

40

【0046】

化合物の単離及び精製

本明細書に記載される化合物及び中間体の単離及び精製は、所望ならば、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、分取の低圧若しくは高圧液体クロマトグラフィー又はこれらの手法の組み合わせ

50

せのような任意の適切な分離及び精製手法により達成することができる。適切な分離及び単離手法の具体的な説明は、以下の調製及び明細書中の実施例を参照することにより得ることができる。しかしながら、他の同等の分離又は単離手法もまた、当然のことながら使用することができる。式 I のキラル化合物のラセミ混合物は、キラル H P L C を使用して分離することができる。

【0047】

式 I の化合物の塩類

式 I の化合物は塩基性であり、対応する酸付加塩に変換することができる。変換は、少なくとも化学量論量の適切な酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などによる処理により成し遂げられる。典型的には、遊離塩基を不活性有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール又はメタノールなどに溶解させて、酸を類似の溶媒中に加える。温度は 0 ~ 50 °C の間に維持する。得られた塩は、自然に沈殿するか、又はより極性の低い溶媒を用いて溶液から取り出してもよい。

【0048】

式 I の塩基性化合物の酸付加塩は、少なくとも化学量論量の適切な塩基、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、アンモニアなどによる処理によって、対応する遊離塩基に変換することができる。

【0049】

式 I の化合物及びその薬学的に使用され得る付加塩は、有益な薬理的性質を有する。具体的には、本発明の化合物が、微量アミン関連受容体 (T A A R)、特に T A A R 1 に対して良好な親和性を有することが見出されている。

【0050】

本化合物を、以下に示される試験に従って調べた。

【0051】

材料及び方法

T A A R 発現プラスミド及び安定にトランスフェクトされた細胞株の構築

発現プラスミドの構築のために、ヒト、ラット及びマウスの T A A R 1 のコード配列を、実質的には Lindemann ら [14] により記載されているようにして、ゲノム DNA から増幅した。Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) を 1.5 mM Mg²⁺ と共に使用し、精製された PCR 生成物を、製造者の使用説明書に従って p C R 2.1-TOPO クローニングベクター (Invitrogen) にクローン化した。PCR 生成物を、p I R E S n e o 2 ベクター (BD Clontech, Palo Alto, California) にサブクローン化して、発現ベクターを、細胞株に導入する前に配列検証した。

【0052】

H E K 2 9 3 細胞 (ATCC#CRL-1573) を、実質的には Lindemann ら (2005) が記載したようにして培養した。安定的にトランスフェクトされた細胞株の生成のために、H E K 2 9 3 細胞を、T A A R コード配列 (上記) を含有する p I R E S n e o 2 発現プラスミドと共に、Lipofectamine 2000 (Invitrogen) を用いて、製造者の使用説明書に従ってトランスフェクトし、24 時間のトランスフェクション後、培地に 1 mg/ml G 4 1 8 (Sigma, Buchs, スイス) を補充した。約 10 日の培養期間の後、クローンを単離し、増幅して、cAMP Biotrak Enzyme immunoassay (E I A) System (Amersham) を用いて、製造者により提供された非アセチル化 E I A 手法に従って微量アミン (化合物はすべて Sigma から購入) に対する応答性に関して試験した。15 継代に亘る培養期間において安定な E C₅₀ を示した単クローンの細胞株を、以降のすべての試験に使用した。

【0053】

膜の調製及び放射性リガンド結合

コンフルエンス状態にある細胞を、Ca²⁺ 及び Mg²⁺ なしに、10 mM E D T A を

含有する氷冷リン酸緩衝生理食塩水ですすぎ、1000rpmで5分間、4℃で遠心分離によりペレット化した。次に、ペレットを氷冷リン酸緩衝生理食塩水で2回洗浄し、細胞ペレットを液体窒素に浸すことにより直ちに凍結させ、使用するまで-80℃で保存した。次に、細胞ペレットを、10mM EDTAを含有するpH7.4のHEPES-NaOH (20mM) 20mlに懸濁し、Polytron (PT 3000, Kinematica) を用いて10,000rpmで10秒間ホモジナイズした。ホモジネートを48,000xgで30分間、4℃で遠心分離して、ペレットを、0.1mM EDTAを含有するpH7.4のHEPES-NaOH (20mM) (緩衝液A) 20mlに再懸濁し、Polytronを用いて10,000rpmで10秒間ホモジナイズした。次に、ホモジネートを48,000xgで30分間、4℃で遠心分離し、ペレットを緩衝液A 20mlに再懸濁し、Polytronを用いて10,000rpmで10秒間ホモジナイズした。タンパク質濃度を、Pierce (Rockford, IL) の方法により決定した。次に、ホモジネートを48,000xgで10分間、4℃で遠心分離し、1ml当りMgCl₂ (10mM) 及びCaCl₂ 1gタンパク質を含むpH7.0のHEPES-NaOH (20mM) 及び200において(2mM) (緩衝液B) に再懸濁し、Polytronを用いて10,000rpmで10秒間ホモジナイズした。

10

【0054】

結合アッセイは、最終容量1mlにおいて4℃で、30分間のインキュベーション時間で行った。放射性リガンド [³H] -rac-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)-2-イミダゾリンを、計算したK_d値60nMと同等の濃度で使用して、添加した放射性リガンド総濃度のおよそ0.1%の結合、及び結合全体の約70~80%に相当する特異的結合を得た。非特異的結合は、適切な非ラベル化リガンド(10μM)の存在下で結合した [³H] -rac-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)-2-イミダゾリンの量として規定した。競合リガンドを、広い濃度範囲(10pM~30μM)で試験した。アッセイにおける最終ジメチルスルホキシド濃度は2%であり、放射性リガンド結合には影響しなかった。各実験は重複して行った。すべてのインキュベーションは、UniFilter-96プレート(Packard Instrument Company)及びガラスフィルターGF/Cによる高速濾過、少なくとも2時間の0.3%ポリエチレンイミンへの予備浸漬、そしてFiltermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company)を使用することにより終了した。次に、チューブ及びフィルターを、冷緩衝液Bの1mlアリコートで3回洗浄した。フィルターは乾燥させず、Ultima gold (45μl/ウェル、Packard Instrument Company)に浸漬して、結合放射活性をTopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company)により数えた。

20

30

【0055】

好ましい化合物は、下記の表に示されるように、0.001~0.100の範囲でマウスのTAAR1におけるK_i値(μM)を示す。

【0056】

【表 2】

実施例	Ki (μM) マウス	実施例	Ki	実施例	Ki
1	0.0688	27	0.0389	40	0.0405
2	0.0104	28	0.0409	41	0.0104
3	0.0258	29	0.0115	43	0.0538
4	0.0091	31	0.0243	44	0.0151
6	0.0598	32	0.0403	45	0.017
7	0.0264	33	0.003	47	0.0872
14	0.0102	34	0.0133	49	0.0573
16	0.0345	35	0.0323	55	0.0046
18	0.0578	36	0.0277	57	0.0702
23	0.0042	37	0.0106	61	0.0027
25	0.0016	38	0.0144		
26	0.0834	39	0.0493		

10

20

【0057】

式 I の化合物及び式 I の化合物の薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で 사용할 ことができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することができる。しかしながら、投与はまた、例えば、坐剤の剤形で直腸内に、又は、例えば、注射液の剤形で非経口的に行うこともできる。

【0058】

式 I の化合物は、医薬製剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機担体と共に製剤化することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤のための適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール類等である。しかしながら、活性物質の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤の場合は、通常担体が必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体は、例えば、水、ポリオール類、グリセリン、植物油等である。坐剤に適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオール等である。

30

【0059】

更に、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。それらはまた、その他の治療上有益な物質も更に含有することができる。

40

【0060】

式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び治療上不活性な担体を含有する医薬もまた、式 I の化合物及び／又は薬学的に許容される酸付加塩の 1 種以上と、所望ならば、他の治療上有益な物質の 1 種以上とを、1 種以上の治療上不活性な担体と一緒に、ガレヌス製剤の投与形態にすることを含みそれらの生産方法と同様に、本発明の目的でもある。

【0061】

本発明の最も好ましい適応症は、中枢神経系の疾患を含むものであり、例えば、うつ病、精神病、パーキンソン病、不安神経症及び注意欠陥多動性障害 (ADHD) の治療又は

50

予防である。

【0062】

用量は、広い範囲内で変えることができ、当然のことながら、それぞれの特定の症例における個別の要求に適合させなければならない。経口投与の場合、成人用の用量は、一般式 I の化合物 1 日当たり約 0.01 mg～約 1000 mg、又は薬学的に許容されるその塩の対応する量で変えることができる。1 日量を、1 回量として又は分割量として投与してよく、加えて、必要性が示される場合、上限を超えることもできる。

【0063】

錠剤の処方（湿式顆粒化）

品目	成分	mg／錠剤				
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg	
1. 式 I の化合物		5	25	100	500	
2. 無水乳糖 DTG		125	105	30	150	
3. Sta-Rx 1500		6	6	6	30	
4. 微晶質セルロース		30	30	30	150	
5. ステアリン酸マグネシウム		1	1	1	1	
合計		167	167	167	831	10

【0064】

製造手順

1. 品目 1、2、3 及び 4 を混合し、精製水と共に造粒する。
2. 顆粒を 50℃ で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な微粉碎装置に通す。
4. 品目 5 を加え、3 分間混合し、適切な成形機で圧縮する。

【0065】

カプセルの処方

品目	成分	mg／カプセル				
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg	
1. 式 I の化合物		5	25	100	500	
2. 含水乳糖		159	123	148	---	
3. トウモロコシデンプン		25	35	40	70	
4. タルク		10	15	10	25	
5. ステアリン酸マグネシウム		1	2	2	5	
合計		200	200	300	600	30

【0066】

製造手順

1. 品目 1、2 及び 3 を適切なミキサーで 30 分間混合する。
2. 品目 4 及び 5 を加え、3 分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0067】

実験

下記の実施例は本発明を説明するが、本発明の範囲を制限するものではない。

【0068】

実施例 1

(RS) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール

【0069】

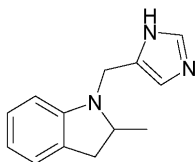
10

20

30

40

【化 15】



【0070】

1, 2-ジクロロエタン (12 ml) 中の 2-メチルインドリン (0.50 g、5.20 mmol) の溶液に、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド (0.75 g、7.81 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.31 g、15.6 mmol) 及び酢酸 (0.06 ml、1.04 mmol) を順次加えた。反応混合物を 40 °C で 16 時間振とうし、次にトリエチルアミン (0.5 ml) を加え、混合物をさらに 5 分間振とうした。得られた懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: メタノール/ジクロロメタンの勾配) により精製して、標記化合物を白色の固体 (0.28 g、25%) として得た; MS (ISP): 214.1 ($[M+H]^+$)。 10

【0071】

実施例 1 と同様にして下記を得た:

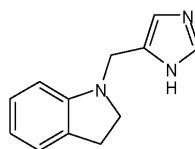
【0072】

実施例 2

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール 20

【0073】

【化 16】



【0074】

1, 2-ジクロロエタン中のインドリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP): 200.1 ($[M+H]^+$)。 30

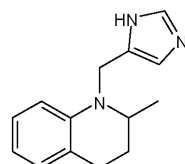
【0075】

実施例 3

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0076】

【化 17】



【0077】

1, 2-ジクロロエタン中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナルジン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP): 228.4 ($[M+H]^+$)。 40

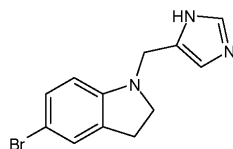
【0078】

実施例 4

5-ブロモ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール 50

【0079】

【化18】



【0080】

1, 2-ジクロロエタン中の5-ブロモインドリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 280. 1 ([^{81}Br] M+H⁺)、278. 1 ([^{79}Br] M+H⁺)。

10

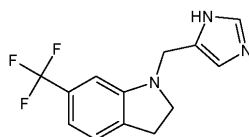
【0081】

実施例5

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0082】

【化19】



20

【0083】

1, 2-ジクロロエタン中の6-(トリフルオロメチル)インドリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 268. 3 ([M+H]⁺)。

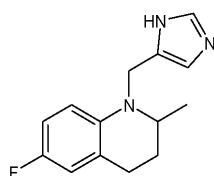
【0084】

実施例6

(RS)-6-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0085】

【化20】



30

【0086】

1, 2-ジクロロエタン中の6-フルオロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 246. 3 ([M+H]⁺)。

40

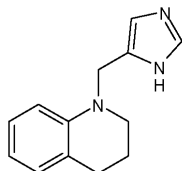
【0087】

実施例7

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0088】

【化 2 1】



【0089】

1, 2-ジクロロエタン中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 214.4 ([M+H]⁺)。 10

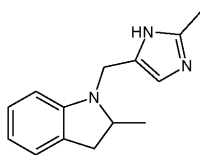
【0090】

実施例 8

(RS)-2-メチル-1-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0091】

【化 2 2】



20

【0092】

1, 2-ジクロロエタン中の2-メチルインドリン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 228.4 ([M+H]⁺)。 30

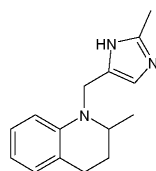
【0093】

実施例 9

2-メチル-1-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0094】

【化 2 3】



【0095】

1, 2-ジクロロエタン中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナルジン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 242.3 ([M+H]⁺)。 40

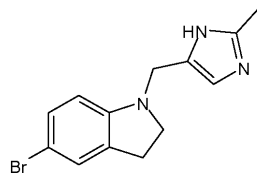
【0096】

実施例 10

5-ブromo-1-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0097】

【化 2 4】



【0098】

1, 2-ジクロロエタン中の5-ブロモインドリン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 294.0 ([^{81}Br] M+H)⁺、292.0 ([^{79}Br] M+H)⁺。

10

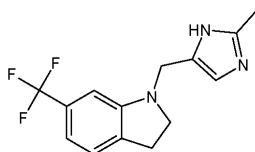
【0099】

実施例 11

1-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0100】

【化 2 5】



20

【0101】

1, 2-ジクロロエタン中の6-(トリフルオロメチル)インドリン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 282.3 ([M+H]⁺)。

【0102】

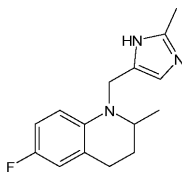
実施例 12

(RS)-6-フルオロ-2-メチル-1-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

30

【0103】

【化 2 6】



【0104】

1, 2-ジクロロエタン中の6-フルオロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 260.3 ([M+H]⁺)。

40

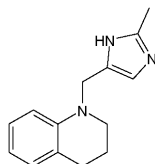
【0105】

実施例 13

1-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0106】

【化 2 7】



【0 1 0 7】

1, 2-ジクロロエタン中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 228. 6 ([M+H]⁺)。

10

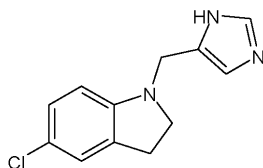
【0 1 0 8】

実施例 1 4

5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 0 9】

【化 2 8】



20

【0 1 1 0】

1, 2-ジクロロエタン中の 5-クロロインドリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 236. 2 ([{^{3 7}C 1} M+H]⁺), 234. 2 ([{^{3 5}C 1} M+H]⁺)。

【0 1 1 1】

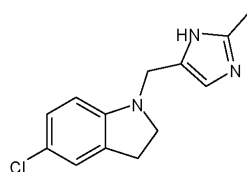
実施例 1 5

5-クロロ-1-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 1 2】

30

【化 2 9】



【0 1 1 3】

1, 2-ジクロロエタン中の 5-クロロインドリン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 250. 1 ([{^{3 7}C 1} M+H]⁺), 248. 2 ([{^{3 5}C 1} M+H]⁺)。

40

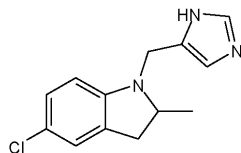
【0 1 1 4】

実施例 1 6

(RS)-5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 1 5】

【化 3 0】



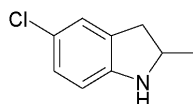
【0 1 1 6】

(a) (R,S) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール

【0 1 1 7】

【化 3 1】

10



【0 1 1 8】

酢酸 (7 ml) 中の 5 - クロロ - 2 - メチルインドール (1.00 g、6.04 mmol) の溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.76 g、12.1 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ヘプタン/酢酸エチルの勾配) により精製して、標記化合物を無色の油状物 (1.00 g、100%) として得た; MS (ISP): 170.2 ([³⁷C1] M+H)⁺、168.3 ([³⁵C1] M+H)⁺。

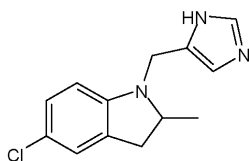
20

【0 1 1 9】

(b) (R,S) - 5 - クロロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール

【0 1 2 0】

【化 3 2】



30

【0 1 2 1】

1, 2 - ジクロロエタン中の (R,S) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール、イミダゾール - 4 - カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から、実施例 1 と同様にして調製した。MS (ISP): 250.2 ([³⁷C1] M+H)⁺、248.3 ([³⁵C1] M+H)⁺。

【0 1 2 2】

実施例 16 と同様にして下記を得た:

40

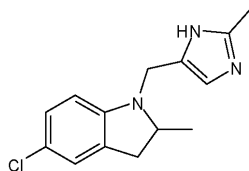
【0 1 2 3】

実施例 17

(R,S) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール

【0 1 2 4】

【化 3 3】



【0 1 2 5】

1, 2-ジクロロエタン中の (RS) - 5-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 264. 2 ([{ ^{3 7} C 1 } M+H] ⁺)、262. 2 ([{ ^{3 5} C 1 } M+H] ⁺)。

10

【0 1 2 6】

実施例 1 と同様にして下記を得た：

【0 1 2 7】

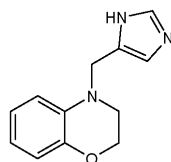
実施例 1 8

4 - (1H-イミダゾール-4-イルメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

【0 1 2 8】

【化 3 4】

20



【0 1 2 9】

1, 2-ジクロロエタン中の 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 216. 4 ([M+H] ⁺)。

【0 1 3 0】

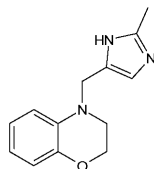
30

実施例 1 9

4 - (2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

【0 1 3 1】

【化 3 5】



40

【0 1 3 2】

1, 2-ジクロロエタン中の 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、2-メチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 230. 4 ([M+H] ⁺)。

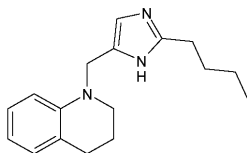
【0 1 3 3】

実施例 2 0

1 - (2-ブチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 1 3 4】

【化 3 6】



【0 1 3 5】

THF中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-n-ブチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、シアノ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP): 270.4 ([M+H]⁺)。

10

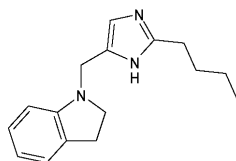
【0 1 3 6】

実施例 2 1

1-(2-ブチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 3 7】

【化 3 7】



20

【0 1 3 8】

THF中のインドリン、2-n-ブチル-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、シアノ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP): 256.4 ([M+H]⁺)。

【0 1 3 9】

実施例 1 6と同様にして下記を得た：

【0 1 4 0】

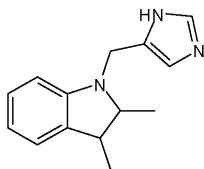
実施例 2 2

(2RS, 3RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

30

【0 1 4 1】

【化 3 8】



【0 1 4 2】

酢酸中の2, 3-ジメチルインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP): 228.6 ([M+H]⁺)。

40

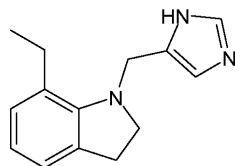
【0 1 4 3】

実施例 2 3

7-エチル-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 4 4】

【化 3 9】



【0 1 4 5】

酢酸中の7-エチルインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 228.6 ($[M+H]^+$)。

10

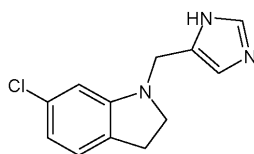
【0 1 4 6】

実施例 2 4

6-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 4 7】

【化 4 0】



20

【0 1 4 8】

酢酸中の6-クロロインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 236.2 ($[^{37}C] M+H^+$)、234.1 ($[^{35}C] M+H^+$)。

【0 1 4 9】

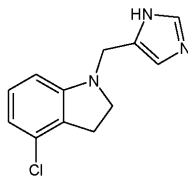
実施例 2 5

4-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

30

【0 1 5 0】

【化 4 1】



【0 1 5 1】

酢酸中の4-クロロインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 236.2 ($[^{37}C] M+H^+$)、234.1 ($[^{35}C] M+H^+$)。

40

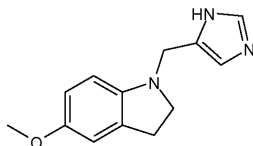
【0 1 5 2】

実施例 2 6

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 5 3】

【化 4 2】



【0 1 5 4】

酢酸中の5-メトキシインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1,2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 230.4 ([M+H]⁺)。

10

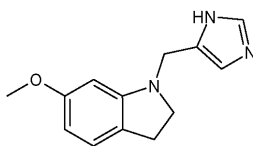
【0 1 5 5】

実施例 2 7

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 5 6】

【化 4 3】



20

【0 1 5 7】

酢酸中の6-メトキシインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1,2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 230.4 ([M+H]⁺)。

【0 1 5 8】

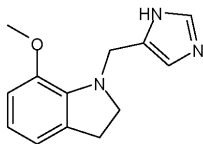
実施例 2 8

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

30

【0 1 5 9】

【化 4 4】



【0 1 6 0】

酢酸中の7-メトキシインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1,2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 230.4 ([M+H]⁺)。

40

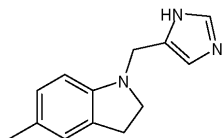
【0 1 6 1】

実施例 2 9

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 6 2】

【化 4 5】



【0 1 6 3】

酢酸中の 5-メチルインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 214.3 ([M+H]⁺)。

10

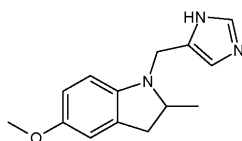
【0 1 6 4】

実施例 3 0

(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 6 5】

【化 4 6】



20

【0 1 6 6】

酢酸中の 5-メトキシ-2-メチルインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 244.4 ([M+H]⁺)。

【0 1 6 7】

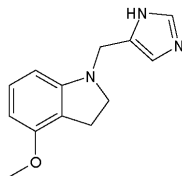
実施例 3 1

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

30

【0 1 6 8】

【化 4 7】



【0 1 6 9】

酢酸中の 4-メトキシインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 230.4 ([M+H]⁺)。

40

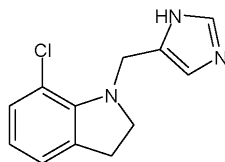
【0 1 7 0】

実施例 3 2

7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 7 1】

【化 4 8】



【0 1 7 2】

酢酸中の7-クロロインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 236. 2 ([{ ^{3 7} C 1 } M+H] ⁺)、234. 1 ([{ ^{3 5} C 1 } M+H] ⁺)。 10

【0 1 7 3】

実施例 1 と同様にして下記を得た：

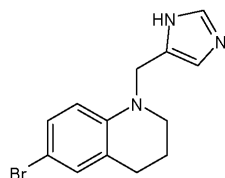
【0 1 7 4】

実施例 3 3

6-ブロモ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 1 7 5】

【化 4 9】



20

【0 1 7 6】

1, 2-ジクロロエタン中の6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 294. 1 ([{ ^{8 1} B r } M+H] ⁺)、292. 1 ([{ ^{7 9} B r } M+H] ⁺)。 30

【0 1 7 7】

実施例 1 6 と同様にして下記を得た：

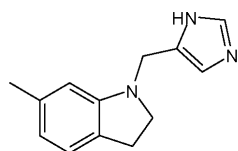
【0 1 7 8】

実施例 3 4

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0 1 7 9】

【化 5 0】



40

【0 1 8 0】

酢酸中の6-メチルインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 214. 1 ([M+H] ⁺)。

【0 1 8 1】

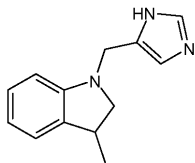
実施例 3 5

50

(R S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール

【0182】

【化51】



【0183】

10

酢酸中の3-メチルインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 214. 1 ([M+H]⁺)。

【0184】

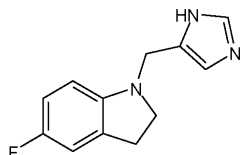
実施例36

5-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0185】

【化52】

20



【0186】

酢酸中の5-フルオロインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 218. 3 ([M+H]⁺)。

30

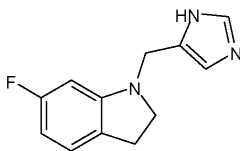
【0187】

実施例37

6-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0188】

【化53】



40

【0189】

酢酸中の6-フルオロインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 218. 3 ([M+H]⁺)。

【0190】

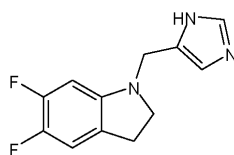
実施例38

5, 6-ジフルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

50

【0191】

【化54】



【0192】

酢酸中の5, 6-ジフルオロインドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 236.4 ([M+H]⁺)。

10

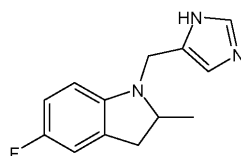
【0193】

実施例39

(RS)-5-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0194】

【化55】



20

【0195】

酢酸中の5-フルオロ-2-メチル-インドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 232.1 ([M+H]⁺)。

【0196】

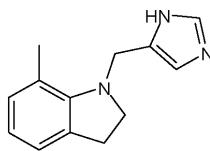
実施例40

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

30

【0197】

【化56】



【0198】

酢酸中の7-メチル-インドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 214.1 ([M+H]⁺)。

40

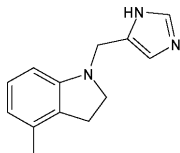
【0199】

実施例41

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

【0200】

【化 5 7】



【0 2 0 1】

酢酸中の4-メチル-インドール及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムから出発し、次に1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 214. 1 ([M+H]⁺)。

10

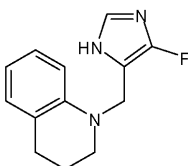
【0 2 0 2】

実施例 4 2

1-(5-フルオロ-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 2 0 3】

【化 5 8】



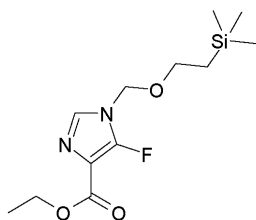
20

【0 2 0 4】

(a) 5-フルオロ-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0 2 0 5】

【化 5 9】



30

【0 2 0 6】

アルゴン雰囲気下、0℃でDMF (15ml) 中のNaH (276mg; 鉱油中55%分散体) の攪拌した懸濁液に、5-フルオロ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.0g) を10分 (激しい泡立ち!) かけて少量ずつ加えた。氷浴を取り外し、混合物 (ほぼ清澄な明褐色の溶液) を室温で1時間30分間攪拌した。混合物を氷浴で再び冷却し、2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルクロリド (1.24ml) を5分間かけて加えた。次に混合物 (室温にゆっくり温めた) を16時間攪拌した。オフホワイトのスラリーをEtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄した。水相をEtOAc (25ml) で逆抽出した。合わせた有機物をH₂O及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン→シクロヘキサン/EtOAc 3:2) により精製して、5-フルオロ-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.57g) を明黄色の油状物として得た。MS (ISP) : 288. 9 ([M+H]⁺)。

40

【0 2 0 7】

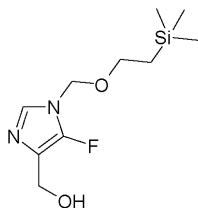
(b) [5-フルオロ-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-イミ

50

ダゾール-4-イル]-メタノール

【0208】

【化60】



【0209】

10

アルゴン雰囲気下、 -78°C でトルエン (10 ml) 中の5-フルオロ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (400 mg) の攪拌した溶液に、DIBAL (1.72 ml; トルエン中20重量%溶液) を10分間 (添加の間、温度は -75°C 未満) 滴下した。 -78°C で2時間攪拌した後、エステルの変換が不完全であるとわかった。さらなるDIBAL溶液 (1.17 ml) を5分かけて加え、 -78°C で攪拌を1時間30分間続けた。酒石酸ナトリウムカリウム濃水溶液10 mlを加えることにより混合物をクエンチした。水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機物を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、[5-フルオロ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-メタノール (346 mg) をオフホワイトの固体として得た。粗生成物をさらに精製しないで次の反応工程に使用した。MS (ISP): 247.3 ([M+H]⁺)。

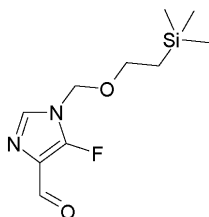
20

【0210】

(c) 5-フルオロ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

【0211】

【化61】



30

【0212】

アルゴン雰囲気下、室温でジクロロメタン (15 ml) 中の[5-フルオロ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-メタノール (339 mg) の攪拌した溶液に、 MnO_2 (1.20 g) を加えた。黒色の懸濁液を加熱還流し、その温度で攪拌を18時間続け、次に室温に冷まし、濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮すると、5-フルオロ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (262 mg) が明黄色で粘性の油状物として残った。粗生成物をさらに精製しないで次の反応工程に使用した。MS (EI): 171.1 ([M-Si(Me)₃])。

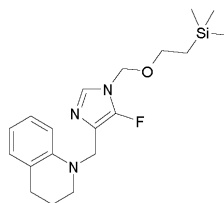
40

【0213】

(d) 1-[5-フルオロ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【0214】

【化 6 2】



【0 2 1 5】

アルゴン雰囲気下、室温でメタノール（10ml）中の5-フルオロ-1-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド（202mg）の攪拌した溶液に、塩化亜鉛（409mg）及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（100mg）を加えた。清澄な明黄色の溶液を4時間半攪拌した。次に、 NaBH_3CN （141mg）を一度に加えた。混合物を60℃に加熱し、その温度で攪拌を22時間続けた。反応物をシリカゲルに直接吸着させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；勾配：シクロヘキサン→シクロヘキサン/EtOAc 65：35）により単離して、1-〔5-フルオロ-1-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-1H-イミダゾール-4-イルメチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（238mg）を無色で粘性の油状物として得た。MS（ISP）：362.3（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

10

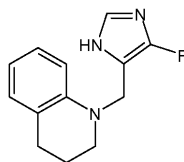
【0 2 1 6】

（e）1-（5-フルオロ-1H-イミダゾール-4-イルメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

20

【0 2 1 7】

【化 6 3】



【0 2 1 8】

アルゴン雰囲気下、室温でTHF（5ml）中の1-〔5-フルオロ-1-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-1H-イミダゾール-4-イルメチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（103mg）の攪拌した溶液に、TBAF（1.1ml；THF中1M溶液）を加えた。混合物を60℃に加熱し、その温度で攪拌を20分間続け、次に混合物をシリカゲルに直接吸着させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；勾配：シクロヘキサン→EtOAc）により単離して、1-（5-フルオロ-1H-イミダゾール-4-イルメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（32mg）を明黄色の固体として得た。（MS（ISP）：232.1（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ））。

30

【0 2 1 9】

実施例1と同様にして下記を得た：

【0 2 2 0】

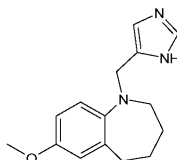
実施例43

1-（3H-イミダゾール-4-イルメチル）-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕アゼピン

40

【0 2 2 1】

【化 6 4】



50

【0222】

1, 2-ジクロロエタン中の7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン塩酸塩 (CAS:23561-82-2)、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 258.3 ([M+H]⁺)。

【0223】

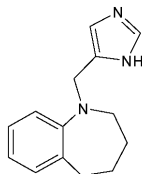
実施例44

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン

【0224】

10

【化65】



【0225】

1, 2-ジクロロエタン中の2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 228.1 ([M+H]⁺)。

20

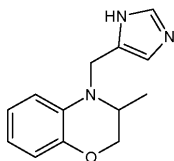
【0226】

実施例45

(RS)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

【0227】

【化66】



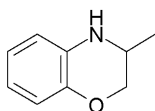
30

【0228】

(a) (RS)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

【0229】

【化67】



40

【0230】

テトラヒドロフラン (20 ml) 中の2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H)-オン (2.00 g、13.4 mmol) の溶液に、メチルマグネシウムクロリド (17.9 ml、3M、53.7 mmol) のTHF溶液を5℃で滴下し、次に反応混合物を50℃で90分間攪拌した。次に反応混合物を5℃に冷却し、酢酸20 mlを滴下することによりクエンチした。次に水素化ホウ素ナトリウム (1.27 g、33.5 mmol) を少量ずつ加え、混合物を室温で一晩攪拌した。次に得られた懸濁液を0℃に冷却し、混合物がpH10になるまで、3N水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。次に酢酸エチルを加え、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ヘプタン/酢酸エチルの勾配) により精製して、標記化合物を無色の油

50

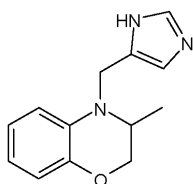
状物 (0.92 g、46%) として得た; MS (ISP) : 150.3 ($[M+H]^+$)。

【0231】

(b) (RS)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

【0232】

【化68】



10

【0233】

1,2-ジクロロエタン中の (RS)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から、実施例1と同様にして調製した。MS (ISP) : 230.4 ($[M+H]^+$)。

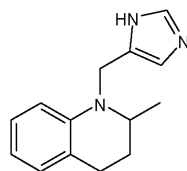
【0234】

実施例46

(+)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【0235】

【化69】



30

【0236】

キラルHPLC (Chiracel OD カラム; 溶離剤 イソプロパノール/ヘプタン 10:90; 流速 35 ml min^{-1} ; 圧力 15 bar; 保持時間 6.5分) で、(RS)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (実施例3) の鏡像異性体を分離した。MS (ISP) : 228.4 ($[M+H]^+$)。 $[\alpha]_D^{20} = +6.54^\circ$ ($c = 0.52$, MeOH)。

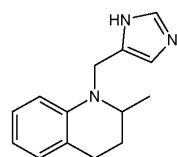
【0237】

実施例47

(-)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【0238】

【化70】



40

【0239】

キラルHPLC (Chiracel ODカラム; 溶離剤 イソプロパノール/ヘプタン 10:90; 流速 35 ml min^{-1} ; 圧力 15 bar; 保持時間 8.7分) で、(RS)-1-(

50

1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(実施例3)の鏡像異性体を分離した。MS (ISP): 228.4 ([M+H]⁺)。[α]_D²⁰ = -6.28° (c = 0.52、MeOH)。鏡像体過剰率96%。

【0240】

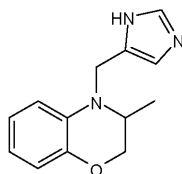
実施例48

(+)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

【0241】

【化71】

10



【0242】

キラルHPLC (Chiracel OD カラム; 溶離剤 イソプロパノール/ヘプタン 10:90; 流速 35 ml min⁻¹; 圧力 15 bar; 保持時間 59分)で、(RS)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン(実施例45)の鏡像異性体を分離した。MS (ISP): 228.4 ([M+H]⁺)。[α]_D²⁰ = +31.8° (c = 0.60、MeOH)。

20

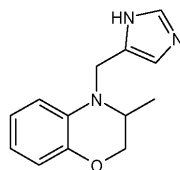
【0243】

実施例49

(-)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

【0244】

【化72】



30

【0245】

キラルHPLC (Chiracel OD カラム; 溶離剤 イソプロパノール/ヘプタン 10:90; 流速 35 ml min⁻¹; 圧力 15 bar; 保持時間 67分)で、(RS)-4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン(実施例45)の鏡像異性体を分離した。MS (ISP): 228.4 ([M+H]⁺)。[α]_D²⁰ = -24.4° (c = 0.58、MeOH)。鏡像体過剰率76%。

40

【0246】

実施例45と同様にして下記を得た:

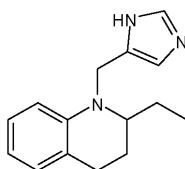
【0247】

実施例50

(RS)-2-エチル-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【0248】

【化 7 3】



【0 2 4 9】

テトラヒドロフラン中の 3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キノリノン及びエチルマグネシウムクロリドから出発し、次に酢酸及びテトラヒドロフラン中の水素化ホウ素ナトリウムで処理し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 242.3 ([M+H]⁺)。 10

【0 2 5 0】

実施例 1 と同様にして下記を得た：

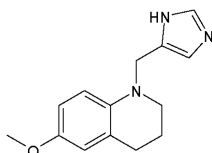
【0 2 5 1】

実施例 5 1

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 2 5 2】

【化 7 4】 20



【0 2 5 3】

1, 2-ジクロロエタン中の 6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から得た。MS (ISP) : 244.4 ([M+H]⁺)。 30

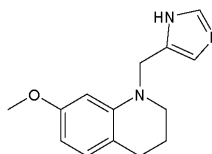
【0 2 5 4】

実施例 5 2

1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 2 5 5】

【化 7 5】

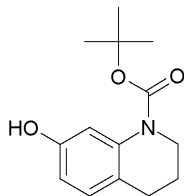


【0 2 5 6】

(a) 7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0 2 5 7】 40

【化 7 6】



【0 2 5 8】

ジクロロメタン（40ml）中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-オール（0.50g、3.35mmol）の懸濁液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート（1.54g、7.04mmol）及びトリエチルアミン（1.86ml、13.4mmol）を加え、反応混合物を45℃で48時間撹拌した。次に10%クエン酸水溶液を加えて混合物をpH6に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール（40ml）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（6.70ml、13.4mmol、2M）を加えた。60℃で16時間撹拌した後、混合物を室温に冷まし、10%クエン酸水溶液を加えてpH6に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物として得て、それをさらに精製しないで次の工程で利用した（0.33g、40%）；MS（ISP）：250.3（ $[M+H]^+$ ）、194.4（ $[M+H-Me_2C=CH_2]^+$ ）。

10

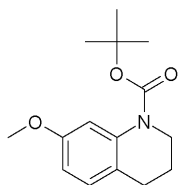
20

【0 2 5 9】

（b）7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0 2 6 0】

【化 7 7】



30

【0 2 6 1】

N, N-ジメチルホルムアミド（6ml）中の7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（120mg、0.48mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（23mg、0.57mmol、油中60%分散体）を加え、反応混合物を室温で10分間撹拌した。次に混合物を0℃に冷却し、ヨウ化メチル（0.04ml、0.64mmol）を滴下した。室温で16時間撹拌した後、水（10ml）を加えることにより混合物をクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ヘプタン／酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物を無色の油状物（52mg、41%）として得た；MS（ISP）：264.0（ $[M+H]^+$ ）、208.1（ $[M+H-Me_2C=CH_2]^+$ ）。

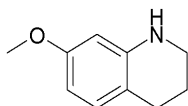
40

【0 2 6 2】

（c）7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 2 6 3】

【化 7 8】



50

【0264】

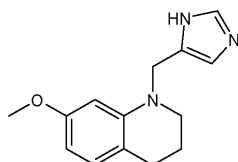
0℃でジクロロメタン（7ml）中の7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（52mg、0.20mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（0.23ml、3.01mmol）を滴下し、次に反応混合物を室温で24時間撹拌した。次に炭酸ナトリウム飽和水溶液を滴下することにより混合物をpH9に塩基性化した。混合物を酢酸エチルとテトラヒドロフランの1：1の混合物で3回抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物を明褐色の油状物（37mg、92%）として得た；MS（ISP）：164.4（[M+H]⁺）。

【0265】

(d) 1-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-メトキシ-1,2,3,4-10

【0266】

【化79】



【0267】

1,2-ジクロロエタン中の7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から、実施例1と同様にして調製した。MS（ISP）：244.4（[M+H]⁺）。

20

【0268】

実施例52と同様にして下記を得た：

【0269】

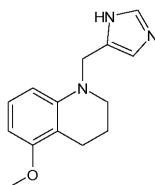
実施例53

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラ

30

【0270】

【化80】



【0271】

ジクロロメタン中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-オール、ジ-tert-ブチルジカルボナート及びトリエチルアミンから出発し、次にメタノール中の水酸化ナトリウムで処理し、次にN,N-ジメチルホルムアミド中のヨウ化メチル及び水素化ナトリウムで処理し、次にトリフルオロ酢酸で処理し、次に1,2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS（ISP）：244.4（[M+H]⁺）。

40

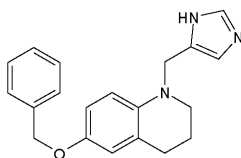
【0272】

実施例54

6-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-

【0273】

【化 8 1】



【0 2 7 4】

ジクロロメタン中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-オール、ジ-tert-ブチルジカルボナート及びトリエチルアミンから出発し、次にメタノール中の水酸化ナトリウムで処理し、次に N, N-ジメチルホルムアミド中の臭化ベンジル及び水素化ナトリウムで処理し、次にトリフルオロ酢酸で処理し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 320.3 ([M+H]⁺)。 10

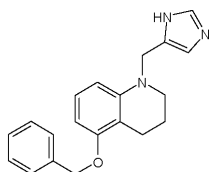
【0 2 7 5】

実施例 5 5

5-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 2 7 6】

【化 8 2】



20

【0 2 7 7】

ジクロロメタン中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-オール、ジ-tert-ブチルジカルボナート及びトリエチルアミンから出発し、次にメタノール中の水酸化ナトリウムで処理し、次に N, N-ジメチルホルムアミド中の臭化ベンジル及び水素化ナトリウムで処理し、次にトリフルオロ酢酸で処理し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 320.3 ([M+H]⁺)。 30

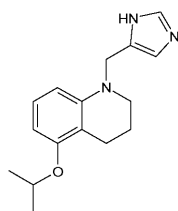
【0 2 7 8】

実施例 5 6

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-イソプロポキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【0 2 7 9】

【化 8 3】



40

【0 2 8 0】

ジクロロメタン中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-オール、ジ-tert-ブチルジカルボナート及びトリエチルアミンから出発し、次にメタノール中の水酸化ナトリウムで処理し、次に N, N-ジメチルホルムアミド中のイソプロピルブロミド及び水素化ナトリウムで処理し、次にトリフルオロ酢酸で処理し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 50

及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 272.3 ($[M+H]^+$)。

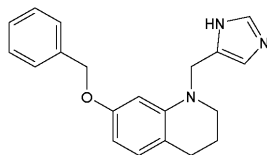
【0281】

実施例 57

7-ベンジルオキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【0282】

【化84】



10

【0283】

ジクロロメタン中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-オール、ジ-tert-ブチルジカルボナート及びトリエチルアミンから出発し、次にメタノール中の水酸化ナトリウムで処理し、次にN,N-ジメチルホルムアミド中の臭化ベンジル及び水素化ナトリウムで処理し、次にトリフルオロ酢酸で処理し、次に1,2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 320.3 ($[M+H]^+$)。

【0284】

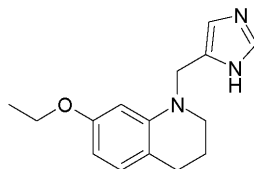
20

実施例 58

7-エトキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【0285】

【化85】



30

【0286】

ジクロロメタン中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-オール、ジ-tert-ブチルジカルボナート及びトリエチルアミンから出発し、次にメタノール中の水酸化ナトリウムで処理し、次にN,N-ジメチルホルムアミド中のヨードエタン及び水素化ナトリウムで処理し、次にトリフルオロ酢酸で処理し、次に1,2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 258.0 ($[M+H]^+$)。

【0287】

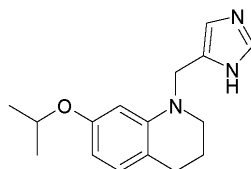
実施例 59

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-7-イソプロポキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

40

【0288】

【化86】



【0289】

ジクロロメタン中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-オール、ジ-tert

50

ーブチルジカルボナート及びトリエチルアミンから出発し、次にメタノール中の水酸化ナトリウムで処理し、次にN，N－ジメチルホルムアミド中の2－ブロモプロパン及び水素化ナトリウムで処理し、次にトリフルオロ酢酸で処理し、次に1，2－ジクロロエタン中のイミダゾール－4－カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS（ISP）：272.5（ $[M+H]^+$ ）。

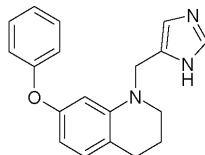
【0290】

実施例60

1－（1H－イミダゾール－4－イルメチル）－7－フェノキシ－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン

【0291】

【化87】

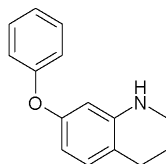


【0292】

(a) 7－フェノキシ－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン

【0293】

【化88】



【0294】

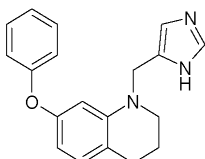
ジクロロメタン 10ml中の1，2，3，4－テトラヒドロキノリン－7－オール 0.15g（1.01mmol）の溶液に、フェニル硼酸 0.19g（1.56mmol）、酢酸銅（II）0.27g（1.49mmol）、スパーテル量の4 Åモレキュラーシーブ及びトリエチルアミン 0.64ml（5.03mmol）を加えた。反応混合物を室温で72時間攪拌し、次にセライトを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘプタンの勾配）により精製して、標記化合物15mg（7%）を明黄色の油状物として得た。MS（ISP）：226.3（ $[M+H]^+$ ）。

【0295】

(b) 1－（1H－イミダゾール－4－イルメチル）－7－フェノキシ－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン

【0296】

【化89】



【0297】

1，2－ジクロロエタン中の7－フェノキシ－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン、イミダゾール－4－カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸から、実施例1と同様にして調製した。MS（ISP）：306.4（ $[M+H]^+$ ）。

【0298】

10

20

30

40

50

実施例 60 と同様にして下記を得た：

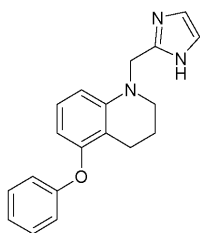
【0299】

実施例 61

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【0300】

【化90】



10

【0301】

ジクロロメタン中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-オール、フェニルボロン酸、酢酸銅 (I I) 及びトリエチルアミンから出発し、次に 1, 2-ジクロロエタン中のイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸で処理した。MS (ISP) : 306.1 ([M+H]⁺)。

【手続補正書】

20

【提出日】平成20年9月15日(2008.9.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

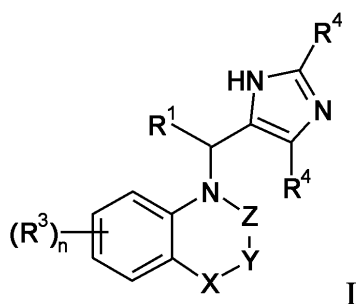
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

[式中、

R¹ は、水素又は C₁ - 7 - アルキルであり；

R² は、C₁ - 7 - アルキルであり；

R³ は、C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルコキシ、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ハロゲン、又はハロゲンにより置換された C₁ - 7 - アルキルであり；

R⁴ は、水素又は C₁ - 7 - アルキルであり；

X は、-CH₂-、-CHR²-又は-O-であり；

Y は、-CH₂-、-CH₂CH₂-又は結合であり；Xが-O-である場合、Yは-CH₂-であり；

Z は、-CH₂-又は-CHR²-であり；

C H R²であるX及びZについて、R²が同時に2回生じる場合、R²は、同じアルキルであるか又は異なってもよく；

nは、0、1又は2であり；nが2である場合、R³は、同じであるか又は異なってもよい]で示される化合物及び薬学的に許容される酸付加塩〔但し、下記化合物：

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン及び

1－(3H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドールを除く〕。

【請求項2】

XがC H₂であり、Yが結合である、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項3】

化合物が、

(R S)－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(3H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

5－プロモ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

5－クロロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

(R S)－5－クロロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

7－エチル－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

4－クロロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－5－メトキシ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－6－メトキシ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－7－メトキシ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－5－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－4－メトキシ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

7－クロロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－6－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

(R S)－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－3－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

5－フルオロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

6－フルオロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

5, 6－ジフルオロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

(R S)－5－フルオロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－7－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H

ーインドール、又は

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－4－メチル－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール

である、請求項2記載の式Iの化合物。

【請求項4】

XがCH₂であり、YがCH₂である、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項5】

化合物が、

(RS)－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン

(RS)－6－フルオロ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン

1－(3H－イミダゾール－4－イルメチル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン

6－ブロモ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン

(-)－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン

5－ベンジルオキシ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン

7－ベンジルオキシ－1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン、又は

1－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－5－フェノキシ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン

である、請求項4記載の式Iの化合物。

【請求項6】

XがOであり、YがCH₂である、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項7】

化合物が、

4－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[1, 4]オキサジン

(RS)－4－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－3－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[1, 4]オキサジン、又は

(-)－4－(1H－イミダゾール－4－イルメチル)－3－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[1, 4]オキサジン

である、請求項6記載の式Iの化合物。

【請求項8】

XがCH₂であり、YがCH₂CH₂である、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項9】

化合物が、

1－(3H－イミダゾール－4－イルメチル)－7－メトキシ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[b]アゼピン、又は

1－(3H－イミダゾール－4－イルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[b]アゼピン

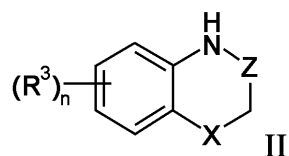
である、請求項6記載の式Iの化合物。

【請求項10】

式Iの化合物の製造方法であって、該工程が：

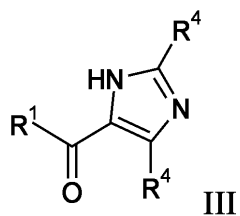
a) 式II：

【化 2】



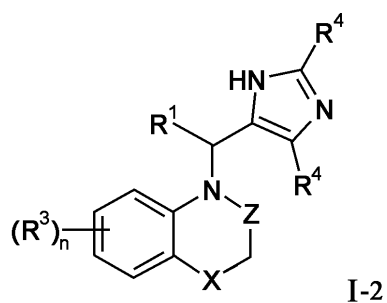
で示される化合物及び、式III：

【化 3】



で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I - 2：

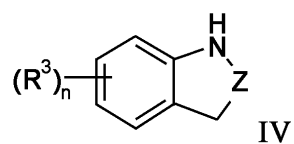
【化 4】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、X、Z 及び n は、請求項 1 と同義である) で示される化合物を得るか、又は

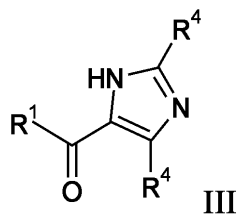
b) 式IV：

【化 5】



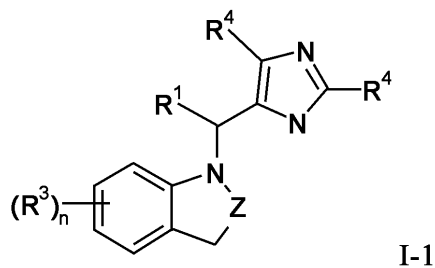
で示される化合物及び、式III：

【化 6】



で示される化合物を還元的にアミノ化して、式 I - 1：

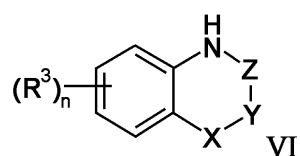
【化 7】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z 及び n は、請求項1と同義である)で示される化合物を得るか、又は

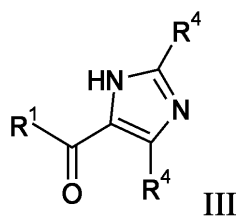
c) 式VI:

【化 8】



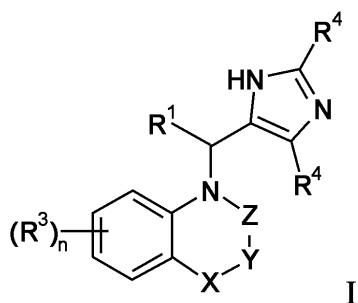
で示される化合物及び、式III:

【化 9】



で示される化合物を還元的にアミノ化して、式I:

【化 10】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 Z 及び n は、請求項1と同義である)で示される化合物を得る工程;そして、
所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容される酸付加塩に変換する工程を含む方法。

【請求項 11】

請求項10記載の方法により製造される、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項 12】

請求項1記載の式Iの1個以上の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬。

【請求項 1 3】

うつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害、ストレス関連障害、精神障害、統合失調症、神経障害、パーキンソン病、神経変性障害、アルツハイマー病、てんかん、偏頭痛、物質乱用、ならびに睡眠障害及びサーカディアンリズム障害の処置のための、請求項 1 2 記載の医薬。

【請求項 1 4】

うつ病、精神障害、パーキンソン病、不安症及び注意欠陥多動性障害（A D H D）の処置のための請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項記載の 1 個以上の化合物を含有する、請求項 1 3 記載の医薬。

【請求項 1 5】

うつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害、ストレス関連障害、精神障害、統合失調症、神経障害、パーキンソン病、神経変性障害、アルツハイマー病、てんかん、偏頭痛、物質乱用ならびに睡眠障害及びサーカディアンリズム障害の処置のための医薬の製造のための、請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/061921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/06 C07D401/06 C07D413/06 A61K31/4178		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 289 365 A (MITSUI PETROCHEMICAL IND [JP]) 2 November 1988 (1988-11-02) example 3, intermediate; compound 1; page 3, lines 32-46	1,4,5, 11-13, 15,16
X	BAGLEY ET AL: "SYNTHESIS AND .ALPHA.2-ADRENERGETIC ACTIVITIES OF IMIDAZOLE AND IMIDAZOLIDINE ANALOGS" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKHAUSER, BOSTON, US, vol. 4, no. 5, 1994, pages 346-364, XP008071818 ISSN: 1054-2523 compounds 22,23	1-3, 11-13, 15,16
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 May 2008		Date of mailing of the international search report 14/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/061921

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/28300 A (ALLERGAN SALES INC [US]) 10 June 1999 (1999-06-10) abstract; claims	1-16
Y	WO 01/00586 A (ALLERGAN SALES INC [US]; CHOW KEN [US]; GIL DANIEL W [US]; BURKE JAMES) 4 January 2001 (2001-01-04) abstract; claims	1-16
Y	WO 02/076950 A (ALLERGAN INC [US]) 3 October 2002 (2002-10-03) abstract; claims	1-16
X	EP 0 717 037 A (UCB SA [BE]) 19 June 1996 (1996-06-19) compounds 1.4a-j; page 2	1,4,12, 13,15
Y	WO 01/51472 A (ORION CORP [FI]; HUHTALA PAAVO [FI]; KARJALAINEN ARTO [FI]; HAAPALINNA) 19 July 2001 (2001-07-19) page 14, 2nd par.; claims	1-16
Y	WO 97/12874 A (ORION YHTYMAE OY [FI]; KARJALAINEN ARTO [FI]; HUHTALA PAAVO [FI]; SAVO) 10 April 1997 (1997-04-10) page 1, lines 10-14; page 12, lines 15-19; claims	1-16
Y	EP 0 424 059 A (ORION YHTYMAE OY [FI]) 24 April 1991 (1991-04-24) page 2, line 17 - line 25	1-16
Y	KITBUNNADAJ ET AL: "New high affinity H3 receptor agonists without a basic side chain" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 13, no. 23, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 6309-6323, XP005129305 ISSN: 0968-0896 page 6314; table 1; compound 13	1-16
X,P	WO 2007/024949 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY [US]; MCCORMICK KEVIN) 1 March 2007 (2007-03-01) preparation example 1; example 9, table 3; compounds 101, 124	1,6,7, 11-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/061921

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0289365	A	02-11-1988	CN 88102448 A	16-11-1988
			JP 1833258 C	29-03-1994
			JP 5044942 B	07-07-1993
			JP 63270678 A	08-11-1988
			US 4962200 A	09-10-1990
WO 9928300	A	10-06-1999	AT 266643 T	15-05-2004
			AU 744798 B2	07-03-2002
			AU 1802599 A	16-06-1999
			BR 9813381 A	03-10-2000
			CA 2312334 A1	10-06-1999
			CN 1284066 A	14-02-2001
			DE 69823868 D1	17-06-2004
			DE 69823868 T2	21-04-2005
			DK 1036065 T3	30-08-2004
			EP 1036065 A1	20-09-2000
			ES 2216339 T3	16-10-2004
			HU 0004557 A2	28-02-2002
			JP 2001524542 T	04-12-2001
			NO 20002773 A	02-08-2000
			NZ 504667 A	28-03-2003
			PL 341009 A1	12-03-2001
			PT 1036065 T	30-09-2004
			RU 2235092 C2	27-08-2004
			SK 8542000 A3	12-03-2001
			TW 577878 B	01-03-2004
WO 0100586	A	04-01-2001	AT 283843 T	15-12-2004
			AU 773668 B2	03-06-2004
			AU 5474900 A	31-01-2001
			CZ 20010864 A3	12-09-2001
			DE 60016359 D1	05-01-2005
			DE 60016359 T2	01-12-2005
			EP 1104407 A1	06-06-2001
			ES 2228544 T3	16-04-2005
			HK 1035724 A1	13-05-2005
			HU 0104390 A2	29-04-2002
			RU 2232154 C2	10-07-2004
WO 02076950	A	03-10-2002	CA 2441410 A1	03-10-2002
			CZ 20032471 A3	18-02-2004
			EP 1370533 A2	17-12-2003
			HU 0303634 A2	28-04-2004
			JP 2004528313 T	16-09-2004
EP 0717037	A	19-06-1996	AR 002257 A1	11-03-1998
			AU 693614 B2	02-07-1998
			AU 4036895 A	20-06-1996
			BG 63043 B1	28-02-2001
			BG 100208 A	31-07-1996
			BR 9505815 A	06-01-1998
			CA 2165133 A1	15-06-1996
			CN 1133837 A	23-10-1996
			CZ 9503271 A3	17-07-1996
			EE 9500064 A	17-06-1996
			FI 955927 A	15-06-1996
			HU 73980 A2	28-10-1996
			IL 116325 A	28-10-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/061921

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0717037	A	IS 4311 A	15-06-1996
		JP 8208622 A	13-08-1996
		NO 955034 A	17-06-1996
		NZ 280646 A	27-08-1996
		PL 311736 A1	24-06-1996
		RO 113346 B1	30-06-1998
		RU 2156239 C2	20-09-2000
		SK 155095 A3	05-02-1997
		US 5658938 A	19-08-1997
		ZA 9510554 A	13-06-1996
WO 0151472	A 19-07-2001	AR 029432 A1	25-06-2003
		AT 280161 T	15-11-2004
		AU 769896 B2	05-02-2004
		AU 2853201 A	24-07-2001
		BR 0107644 A	08-10-2002
		CA 2397283 A1	19-07-2001
		CN 1395567 A	05-02-2003
		DE 60106572 D1	25-11-2004
		DE 60106572 T2	09-02-2006
		EE 200200389 A	15-10-2003
		EP 1261588 A1	04-12-2002
		ES 2228884 T3	16-04-2005
		GC 0000218 A	29-03-2006
		HK 1049999 A1	13-05-2005
		HU 0301008 A2	28-10-2003
		JP 2003519688 T	24-06-2003
		MX PA02006872 A	28-01-2003
		NO 20023298 A	06-09-2002
		NZ 519919 A	31-10-2003
		PL 356884 A1	12-07-2004
		PT 1261588 T	28-02-2005
		SK 9982002 A3	04-03-2003
		ZA 200205301 A	02-10-2003
WO 9712874	A 10-04-1997	AT 234819 T	15-04-2003
		AU 708002 B2	29-07-1999
		AU 7132796 A	28-04-1997
		BG 63916 B1	30-06-2003
		BG 102324 A	29-01-1999
		CA 2231535 A1	10-04-1997
		CN 1198741 A	11-11-1998
		CZ 9801018 A3	16-09-1998
		DE 69626862 D1	24-04-2003
		DE 69626862 T2	24-12-2003
		DK 888309 T3	22-04-2003
		EE 9800101 A	15-10-1998
		EP 0888309 A1	07-01-1999
		ES 2195013 T3	01-12-2003
		HK 1014951 A1	12-04-2002
		HU 9802927 A2	28-10-1999
		IL 123721 A	25-07-2004
		JP 2000507914 T	27-06-2000
		LT 98057 A	25-09-1998
		LV 12108 A	20-08-1998
		NO 981496 A	02-04-1998
		NZ 319169 A	29-07-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/061921

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9712874 A		PL 328167 A1	18-01-1999
		PT 888309 T	31-07-2003
		RO 120409 B1	30-01-2006
		RU 2188194 C2	27-08-2002
		SI 9620111 A	31-10-1998
		SK 43998 A3	07-10-1998
		US 6313311 B1	06-11-2001
EP 0424059 A	24-04-1991	AU 624028 B2	28-05-1992
		AU 6464290 A	26-04-1991
		CA 2027876 A1	18-04-1991
		DE 69001006 D1	08-04-1993
		DE 69001006 T2	08-07-1993
		DK 424059 T3	05-04-1993
		HU 55228 A2	28-05-1991
		IE 903710 A1	24-04-1991
		JP 2950597 B2	20-09-1999
		JP 3133921 A	07-06-1991
		NZ 235716 A	24-04-1997
		US 5091402 A	25-02-1992
		ZA 9008301 A	25-09-1991
WO 2007024949 A	01-03-2007	AR 057771 A1	19-12-2007
		AU 2006283109 A1	01-03-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	

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

(72)発明者 ガレイ, グウィード
ドイツ国、7 9 6 1 8 ラインフェルデン、カッツェンブッケルヴェーク 1 4
(72)発明者 グレープケ, ツビンデン・カトリン
スイス国、ツェーハー 4 4 1 0 リースタル、ラウビベルクシュトラーセ 6 1
(72)発明者 ノークロス, ロジャー
スイス国、ツェーハー 4 3 0 5 オルスベルク、ラインフェルダーシュトラーセ 2
(72)発明者 スタルダー, ヘンリ
スイス国、ツェーハー 4 0 5 5 バーゼル、シュトラスブルガーアレー 8 3
F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC25 CC54 DD06 DD14 DD25 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 BC74 GA07 GA09 MA01 MA04
NA14 ZA03 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZC02
ZC39 ZC54

【要約の続き】

、神経変性障害、例えばアルツハイマー病、てんかん、偏頭痛、高血圧症、物質乱用、及び代謝障害、例えば摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満症、脂質代謝異常、エネルギーの消費及び吸収の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠障害及びサーカディアンリズム障害ならびに心血管障害の処置に使用することができる。