

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-501629
(P2025-501629A)

(43)公表日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	C 0 7 D	491/048	C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全245頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-538674(P2024-538674)			(71)出願人	524238741
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)				サイロ プロプライエタリ リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月22日(2024.8.22)				オーストラリア連邦 2 0 0 0 ニューサ
(86)国際出願番号	PCT/AU2022/051592				ウスウェールズ、シドニー、ヨーク ス
(87)国際公開番号	WO2023/115166				トリート 1 1 - 3 1、レベル 2
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)			(74)代理人	110000855
(31)優先権主張番号	2021904274				弁理士法人浅村特許事務所
(32)優先日	令和3年12月24日(2021.12.24)			(72)発明者	バニスター、サミュエル
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)				オーストラリア連邦 2 0 0 0 ニューサ
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV			(72)発明者	ヨルゲンセン、ウィリアム
	最終頁に続く				オーストラリア連邦 2 0 0 0 ニューサ
					ウスウェールズ、シドニー、ヨーク ス
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化合物

(57)【要約】

本開示は、概して、化合物、それらの合成方法、及び精神病又は中枢神経系障害の治療におけるそれらの使用に関する。

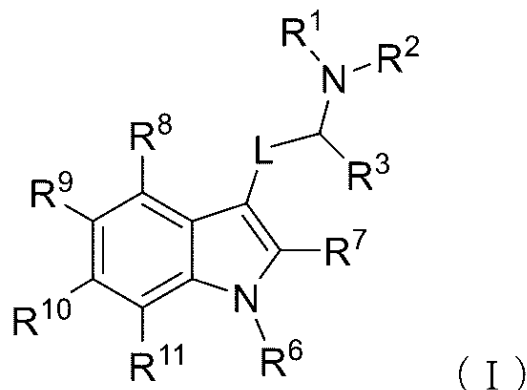
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグであって、

式中

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

20

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

40

前記 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意選択的に置換されており、

50

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

10

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

20

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

L が、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキ

50

ル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結

10

20

30

40

50

合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

10

各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

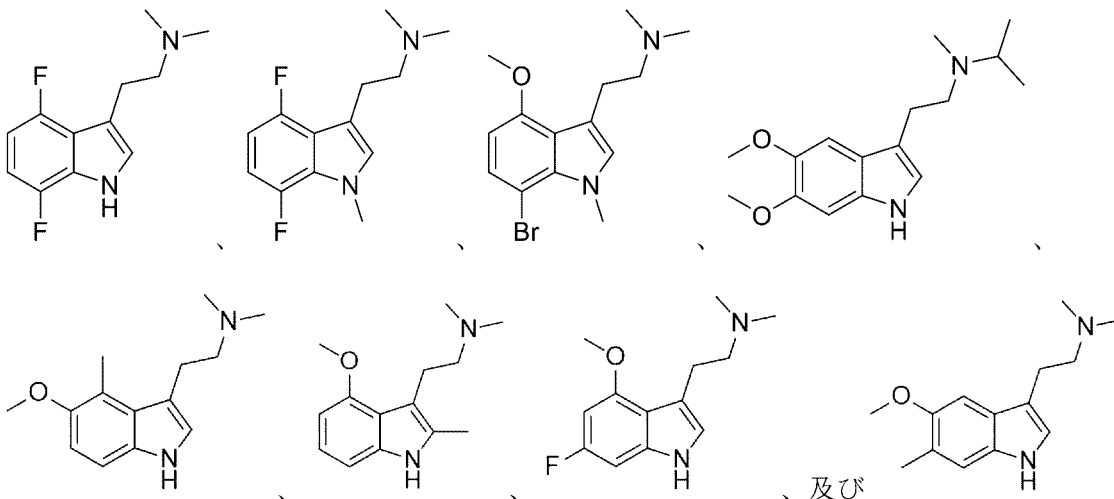
20

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、又はOBnからは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、及びOBnからは選択されず、

30

前記化合物が、以下：

【化2】



40

からは選択されない、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互

50

変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項2】

R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレンP(O)($OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4\sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4\sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシ

クロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、 R^8 及び R^9 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4\sim 8$ シクロアルキル、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、又は $C_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4\sim 8$ シクロアルキル、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^8 及び R^9 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成し、前記 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1\sim 6$ アルキル、C

10

20

30

40

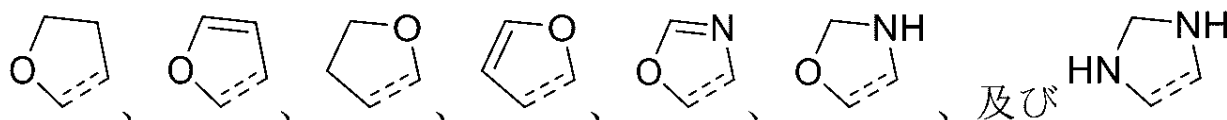
50

1～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R⁸及びR⁹が組み合わされて、以下：

【化3】



10

から選択されるC₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合が、R⁸及びR⁹が結合している芳香族環と共有された結合を示し、

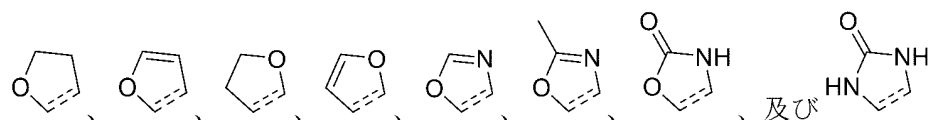
前記C₅～8ヘテロシクロアルキル及びC₅～10ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている、請求項3に記載の化合物。

20

【請求項5】

R⁸及びR⁹が組み合わされて、以下：

【化4】



から選択されるC₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合が、R⁸及びR⁹が結合している芳香族環と共有された結合を示す、請求項4に記載の化合物。

30

【請求項6】

R⁷、R¹⁰、及びR¹¹が、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₁～6アルキルアミン、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁～6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、NO₂、C₃～8シクロアルキル、C₃～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、C₄～16アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

40

前記C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₁～6アルキルアミン、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₃～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₄～16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、及びSOCH₃から独立的选择される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

50

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

R^{13} が、請求項 1 に定義されている通りである、請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} が、各々水素である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

20

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$

50

アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、
各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、又は R^{11} のうちの1つが、フルオ

10

20

30

40

50

口であり、 R^9 、 R^{10} 、又は R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及びOBnからは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及びOBnからは選択されない、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及びSOCH₃から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

R^{13} が、請求項9に定義されている通りであり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択される場合、並びに R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、又はOBnからは選択されず、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及びOBnからは選択されない、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} が、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつR⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの1つが、フルオロであり、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの他のものが水素である場合、R⁸が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及びOCH₂CH₂CH₃からは選択されず、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、R⁹が、フルオロであり、かつR¹¹が水素である場合、R¹⁰が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及びOCH₂CH₂CH₃からは選択されない、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

10

R⁸が、ハロゲン、C₁～6アルキル、及びOR¹³から選択され、R¹³が、水素、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R⁹が、ハロゲン、C₁～6アルキル、及びOR¹³から選択され、R¹³が、水素、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹が、実施形態1～18のいずれか1つによって定義されている、請求項1に記載の化合物：

【表1】

20

番号	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
1	H	C ₁ ～6アルキル	OR ¹³	H	H
2	H	H	OR ¹³	C ₁ ～6アルキル	H
3	C ₁ ～6アルキル	OR ¹³	H	H	H
4	H	OR ¹³	C ₁ ～6アルキル	H	H
5	H	OR ¹³	H	C ₁ ～6アルキル	H
6	H	OR ¹³	H	H	C ₁ ～6アルキル
7	H	OR ¹³	H	ハロ	H
8	H	H	OR ¹³	H	C ₁ ～6アルキル
9	H	OR ¹³	ハロ	H	H
10	H	OR ¹³	H	H	ハロ
11	H	ハロ	OR ¹³	H	H
12	H	H	OR ¹³	H	ハロ
13	H	ハロ	ハロ	H	H
14	H	ハロ	H	ハロ	H
15	H	ハロ	H	H	ハロ
16	H	H	ハロ	ハロ	H
17	H	H	ハロ	H	ハロ
18	H	H	H	ハロ	ハロ

30

【請求項15】

40

R¹及びR²が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～8シクロアルキル、及びC₄～14アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

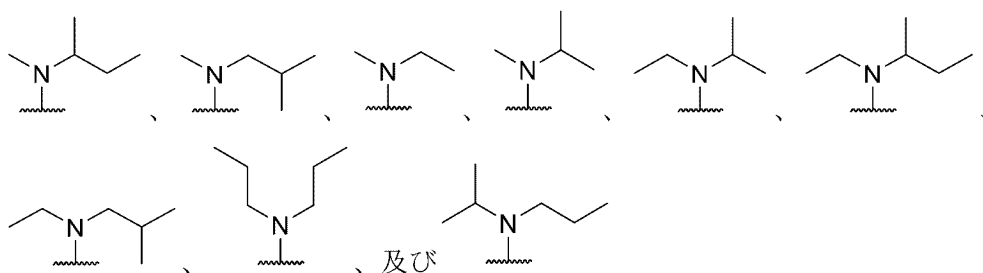
R¹及びR²が、C₁～4アルキルから各々独立的に選択される、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

R¹及びR²が、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

50

【化 5】



のうちのいずれか 1 つを形成する、請求項 16 に記載の化合物。

10

【請求項 18】

R^3 が水素である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

L が $C_{1 \sim 4}$ アルキレンである、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

L がメチレンである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^6 が、水素及び $C_{1 \sim 6}$ アルキルから選択される、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^6 が水素である、請求項 26 に記載の化合物。

20

【請求項 23】

化合物 P-1 ～ P-161 のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬品。

【請求項 25】

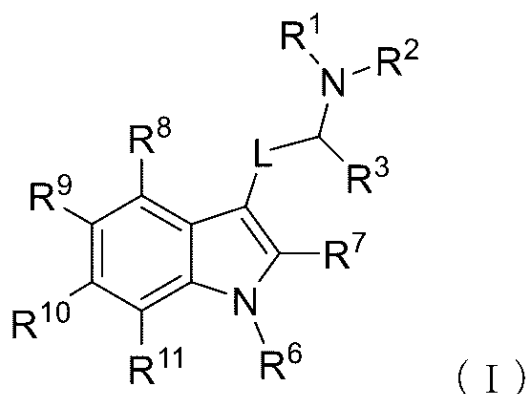
請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

30

【請求項 26】

セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、式 (I)：

【化 6】



40

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、

式中

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、

50

C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、及びSO₂R⁴から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
あるいは、R¹及びR²が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁴から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含むC₃~8ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記C₃~8ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R³が、水素、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、又はC₄~14アルキレンシクロアルキルから選択され、
あるいは、R³、並びにR¹及びR²のうちの一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₃~12ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記C₃~12ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴が、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

前記C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(

10

20

30

40

50

R^5)₂、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR¹²)₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O)R¹²及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、OR¹²、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$

アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR^{13})₂、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキ

ル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

10

あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

20

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim$

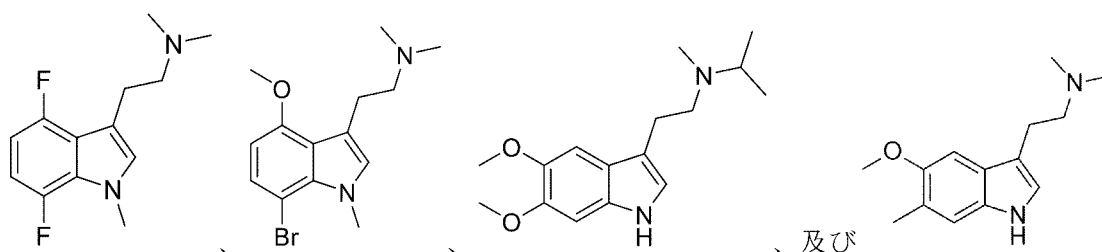
50

6 ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、又はOBnからは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及びOBnからは選択されず、

前記化合物が、以下：

【化7】



からは選択されない、方法。

【請求項27】

セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、請求項26に定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項28】

精神病を治療する方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、請求項26に定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項29】

前記精神病が、不安障害；うつ病；気分障害；精神病性障害；衝動制御及び依存症障害；薬物依存症；強迫性障害（OCD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群；解離性障害；離人症；虚偽性障害；性的及び性別障害；身体症状障害；幻覚；妄想；精神異常；及びそれらの組み合わせから選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

中枢神経系（CNS）の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、請求項26若しくは27に定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項31】

前記CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態が、神

経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される、請求項30に記載の方法。

10

【請求項32】

神経可塑性を増加させるための及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、前記方法が、神経細胞を、請求項26に定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、前記神経細胞の神経可塑性を増加させるのに及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法。

【請求項33】

前記式(I)の化合物が、請求項24に記載の医薬品又は請求項25に記載の医薬組成物の形態で任意選択的に投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグである、請求項26～32のいずれか一項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、オーストラリア仮出願第2021／904274号（2021年12月24日に出願）の優先権を主張するものであり、これは、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、新規の化合物、それらの合成方法、及び精神病又は中枢神経系障害の治療におけるそれらの使用に関する。

30

【背景技術】

【0003】

精神病は、それらの罹患者の生活に多大な負担をかける多くの神経精神障害を包含する。治療抵抗性うつ病、大うつ病性障害、摂食障害、物質乱用障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、注意欠陥障害、統合失調症などの診断は、多くの罹患者が通常の生活を送る能力を失うような壊滅的な症状を引き起こす可能性がある。

【0004】

抗うつ剤、セロトニン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤などの様々なセロトニン作動性薬物は、精神病を治療するために市販されている。残念なことに、多くの適応症において、これらの治療薬は、プラセボと比較して、限られた利益しかもたらさない。追加的に、これらの治療薬は、リビドーの喪失、不眠症、疲労、体重増加などを含む幅広い副作用をもたらす可能性がある。それらの有効性が限られているにもかかわらず、これらの薬物は、神経精神病態、及び広範囲の補助的な医学的適応症を治療するために使用され続けている。これらの薬物の多くが発売されて以来、新たな治療選択肢の進歩は限られており、製薬業界は、神経科学プログラムを完全に強調しないようにするための財政的圧力が高まっている。より効果的な精神的健康治療に対する満たされていないニーズが高まっており、世界的なCOVID-19パンデミックは、世界中の疾患負担を増加させる可能性がある。

40

50

【0005】

1950年代から1960年代に、様々な精神病を治療するためのサイケデリック薬の使用が広く研究され、これらの物質は、中枢神経系（CNS）の多くの疾患の治療として有望性を示した。数十年の禁止の後に、精神病のための治療としてのサイケデリックスの応用に関する科学研究が勢いを増している。セロトニン作動性サイケデリック剤シロシピンは、大うつ病性障害（2019）及び治療抵抗性うつ病（2018）の治療のためにFDAによって画期的な治療に指定されている。シロシピンは、シロシピンマッシュルーム又は「マジックマッシュルーム」として集合的に知られているより多くの種類のキノコによって産生されるプロドラッグ化合物である。シロシピンは、知覚の変化、視覚的幻覚、並びに空間、時間及び自己の歪んだ感覚を含む変化した意識の状態をもたらす生体活性化合物サイロシンに急速に代謝される。多くの患者は、患者の気分及び挙動に深刻かつ永続的な影響を与える精神的又は「神秘的な」経験を報告している。シロシピンは、数多くの不安障害、強迫性障害、神経性無食欲症、アルコール依存症、及びタバコ依存症を含む、神経精神的適応症の50超の臨床試験で有望性を示している。シロシピン、並びにN，N-ジメチルトリプタミン（DMT）及び5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）などの他のサイケデリック化合物は、精神状態に対する即時的かつ持続的な効果の両方を有し、後者は、おそらく、脳内で神経可塑性の増加を誘発し、神経増殖を促進し、かつシナプスニューロンの脊椎密度を増加させるそれらの能力の結果として、作用の持続時間をはるかに超えて継続する。

10

【0006】

20

今日まで、シロシピンは、国の薬物法の下で、ほとんどの国において規制物質及び／又は乱用薬物として分類されている。しかしながら、最近では、臨床研究は、巨大な満たされていない医療ニーズのCNS疾患を治療するための画期的な治療としてのサイケデリック薬物の可能性の意識を高めることにつながっている。

【0007】

その治療上の可能性にもかかわらず、シロシピン及び他のサイケデリックスは、ほとんどの国で乱用薬物と予定されたままであり、薬としてのこれらの薬物の市場への商業的な経路は不確実である。心理療法の補助として、シロシピン及びLSDの作用の持続時間が長いことから、治療セッションが高費用になり、幅広い実装にとっては実用的ではない。安全なヒト使用の長い歴史にもかかわらず、いくつかの有害事象が臨床試験で報告されており、これらは、5-HT_{2A}（主要標的）におけるシグナル伝達バイアスに、又は例えば、5-HT_{2B}受容体（心臓責任抗標的（cardiac liability anti-target））若しくは5-HT_{1A}（抗不安標的）若しくは5-HT_{2C}受容体（例えば、肥満及びいくつかの遺伝性てんかんの疾患関連標的）におけるオフ標的活性に起因し得る。自然発生性のサイケデリックスは、新規の作用機序及び／又は現在入手可能な神経精神薬品よりも優れた臨床有効性を有する新世代の神経治療薬にとって重要なリード構造を提供する。

30

【0008】

前述のことを考慮すると、精神病又は中枢神経系障害の治療に有用であり得る新たな化合物を開発する必要性が継続的にある。

40

【0009】

本明細書における任意の先行技術への言及は、この先行技術が任意の法域において共通の一般知識の一部を形成すること、又はこの先行技術が、当業者によって理解される、関連すると考えられる、及び／若しくは先行技術の他の部分と組み合わせられると合理的に予想され得ることを承認又は提示するものではない。

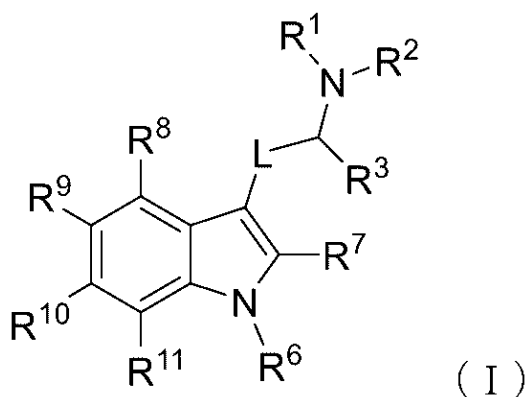
【発明の概要】

【0010】

一態様では、本開示は、式（I）：

50

【化 1】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、及び／若しくはプロドラッグであって、

式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立

20

的に選択され、
当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立

30

的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立

40

的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

50

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み

50

合わされて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR¹²)₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O)R¹²及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、

10

20

30

40

50

及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

10

20

30

40

50

)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃~₈シクロアルキル、C₃~₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃~₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄~₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、C₇~₁₈アルキレンアリール、C₅~₁₀ヘテロアリール、及びC₄~₁₆アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹³が、水素、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆ハロアルキル、C₃~₈シクロアルキル、C₄~₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃~₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄~₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、C₇~₁₈アルキレンアリール、C₅~₁₀ヘテロアリール、及びC₆~₁₆アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆ハロアルキル、C₃~₈シクロアルキル、C₄~₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃~₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄~₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、C₇~₁₈アルキレンアリール、C₅~₁₀ヘテロアリール、及びC₆~₁₆アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~₈アルコキシ、C₁~₈アルキルアミノ、C₁~₈アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁶及びR⁷が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~₁₀ヘテロシクロアルキル又はC₅~₁₀ヘテロアリールを形成し、

当該C₄~₁₀ヘテロシクロアルキル及びC₅~₁₀ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~₈アルコキシ、C₁~₈アルキルアミノ、C₁~₈アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁷、及びR¹、R²又はR³のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₅~₈ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₅~₈ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~₈アルコキシ、C₁~₈アルキルアミノ、C₁~₈アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁸及びR⁹、又はR⁹及びR¹⁰、又はR¹⁰及びR¹¹が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~₈シクロアルキル、C₅~₈ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、又はC₅~₁₀ヘテロアリールを形成し、

当該C₄~₈シクロアルキル、C₅~₈ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、及び

10

20

30

40

50

C₅~10ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

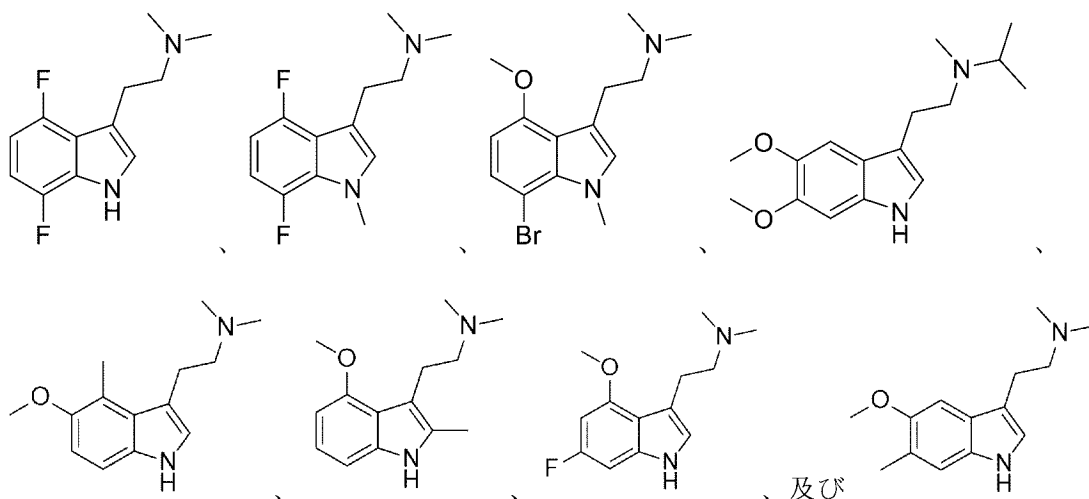
各々のR¹⁴が、水素、C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつR⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの1つが、フルオロであり、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの他のものが水素である場合、R⁸が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、又はOBnからは選択されず、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、R⁹が、フルオロであり、かつR¹¹が水素である場合、R¹⁰が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、及びOBnからは選択されず、

化合物が、以下：

【化2】



からは選択されない、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、及び／若しくはプロドラッグを提供する。

【0011】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬品が提供される。

【0012】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

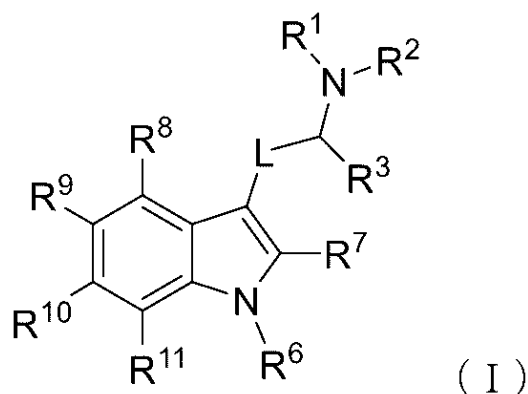
【0013】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

【0014】

本開示の別の態様では、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、式(I)：

【化3】



の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、
式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 C

2～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R¹及びR²が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁴から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含むC₃～8ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₃～8ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R³が、水素、C₁～6アルキル、C₃～8シクロアルキル、又はC₄～14アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、R³、並びにR¹及びR²のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₃～12ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₃～12ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴が、水素、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～7シクロアルキル、及びC₃～7ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃～C₇シクロアルキル及びC₃～7ヘテロシクロアルキルが、(O)、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵が、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₅～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、C₅～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR¹²)₂、C(O)R¹²、CO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、S(O)R¹²及びSO₂R¹²、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、CO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、OR¹²、N(R¹²)₂、NO₂、SR¹²、及びSO₂R¹²から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹²から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹²が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹が、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルア

10

20

30

40

50

ミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

10

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

20

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

30

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハ

50

ロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^8 及び R^9 、又は R^9 及び R^{10} 、又は R^{10} 及び R^{11} が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、又はOBnからは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、及びOBnからは選択されず、

化合物が、以下：

10

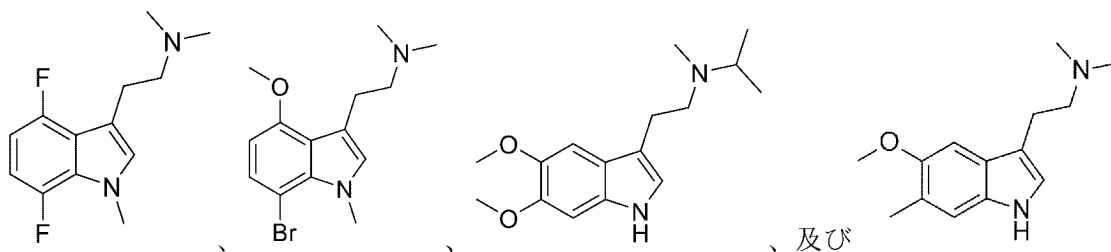
20

30

40

50

【化 4】



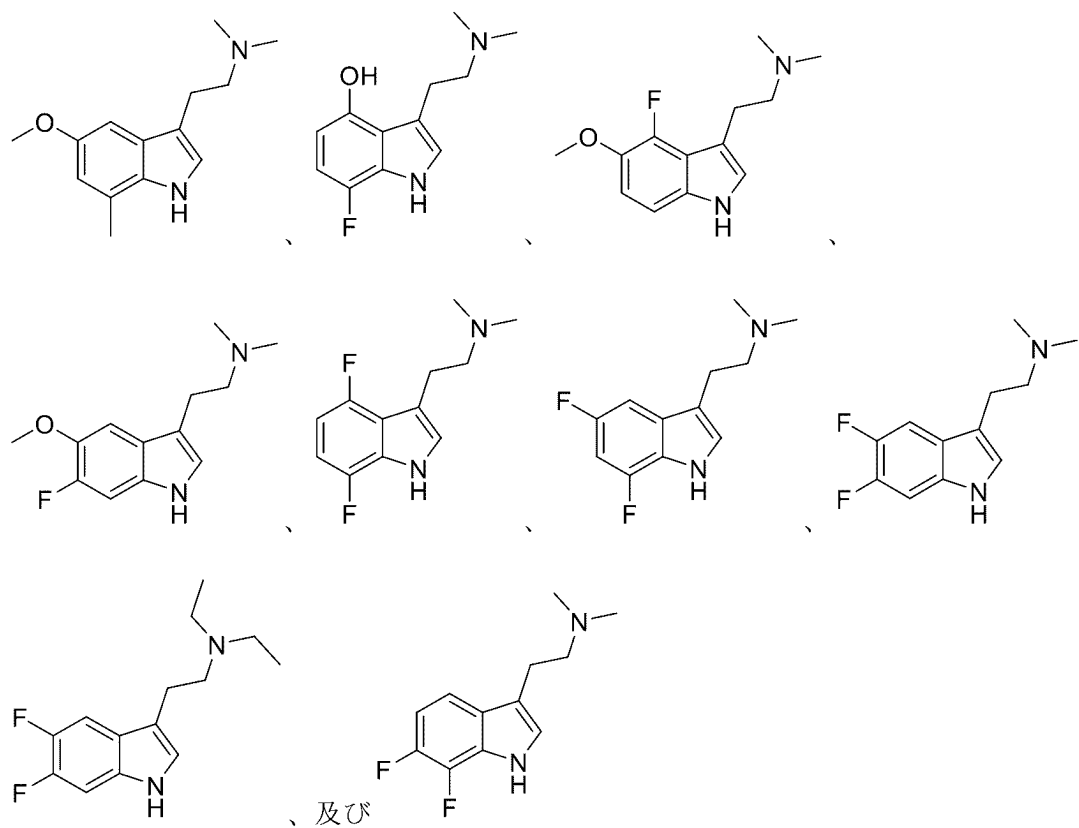
からは選択されない、方法が提供される。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：

【化 5】



20

30

からは選択されない。

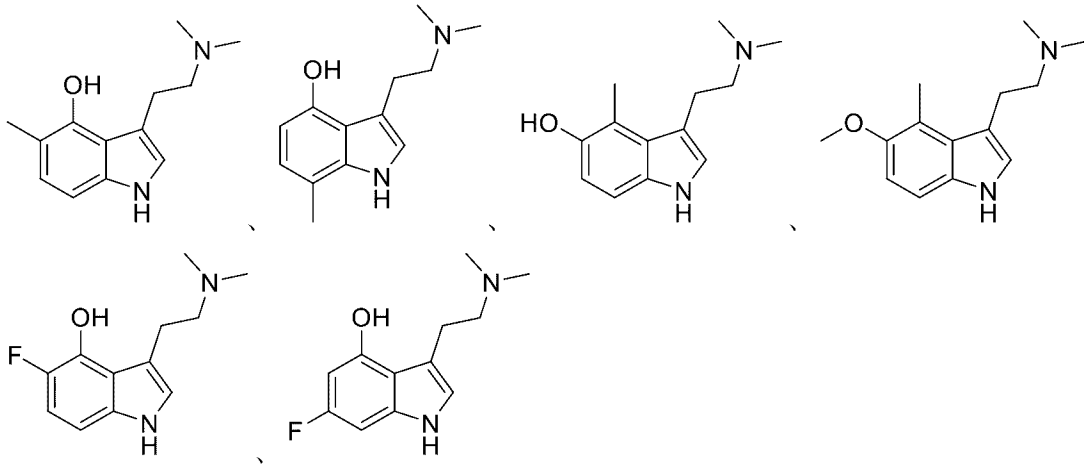
【0016】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：

40

50

【化 6】



10

からは選択されない。いくつかの実施形態では、この実施形態の化合物は、本明細書に記載されている医薬組成物又は治療若しくは使用の方法に含まれ得る。

【0017】

本発明の更なる態様及び前の段落に記載されている態様の更なる実施形態は、以下の記載から明らかになり、例として、かつ添付の図面を参照して与えられる。

【図面の簡単な説明】

20

【0018】

【図1】10mg/kgでのIP投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-37、P-42、及びP-51のサブセットの血漿濃度

【図2】いくつかの用量にわたるSC投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-42及びP-51のサブセットの時間ビンギ及び平均±SD (n=3) HTRカウント。Glatfelter, et al. "Structure-Activity Relationships for Psilocybin, Baeocystin, Aeruginascin, and Related Analogues to Produce Pharmacological Effects in Mice." ACS Pharmacology & Translational Science 5, no. 11 (November 2022): 1181-96からのサイロシンデータ。

30

【図3】いくつかの用量にわたるSC投与後の雄C57BL/6マウスにおける例示的な化合物P-42及びP-51の平均±SD (n=3) HTRカウントとして示される温度及び自発運動結果。Glatfelter, et al. "Structure-Activity Relationships for Psilocybin, Baeocystin, Aeruginascin, and Related Analogues to Produce Pharmacological Effects in Mice." ACS Pharmacology & Translational Science 5, no. 11 (November 2022): 1181-96からのサイロシンデータ。

40

【図4】選択されたいくつかの例示的な化合物P-42及びP-52の投与後の雄ICRマウスにおけるうつ病のASR-TSTモデルにおける不動で費やした平均時間。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書に開示及び定義されている本発明は、本文又は図面から言及又は明らかにされた個別の特徴のうちの2つ以上の全ての代替的な組み合わせに及ぶと理解されるであろう。これらの異なる組み合わせは全て、本発明の様々な代替的な態様を構成する。

【0020】

本開示の第1の態様は、本明細書に定義されている式(I)の化合物を提供する。

【0021】

50

実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^6 及び R^7 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4\sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5\sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4\sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^8 及び R^9 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4\sim 8$ シクロアル

キル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。

【0022】

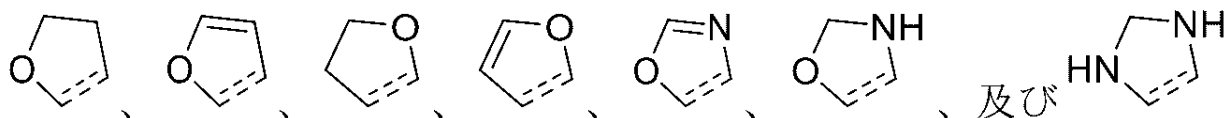
いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO

、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0023】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わされて、以下：

【化7】



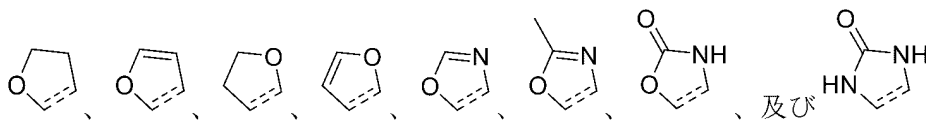
10

から選択されるC₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、R⁸及びR⁹が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該C₅～8ヘテロシクロアルキル及びC₅～10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

【0024】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わされて、以下：

【化8】



20

から選択されるC₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、R⁸及びR⁹が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

【0025】

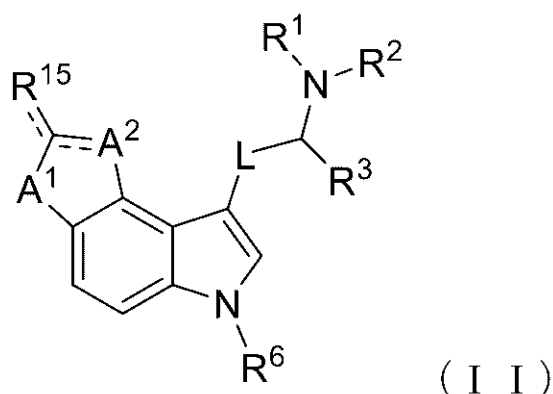
典型的には、R⁸及びR⁹が、これらが結合している原子と一緒にあって、C₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリール部分、描かれている部分、及び式(I)を形成している場合の実施形態について描かれている部分は、両方の式について描かれているような方向で接続されている。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹は、これらが結合している原子と一緒にあって、C₅ヘテロシクロアルキル又はC₅ヘテロアリール部分を形成する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)：

【化9】



40

の化合物であり得、L、R¹、R²、R³、及びR⁶は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りであり、

50

A^1 及び A^2 は、 O 、 NR^{16} 、 $C(H)_m$ から独立的に選択され、
 R^{15} は、水素、オキソ ($=O$)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、
 【化 10】

は、単一又は二重共有結合を示し、
 R^{16} は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、
 m は、1 又は 2 であり、原子価要件に従って選択される。

【0027】

いくつかの実施形態では、 A^1 は、 O である。

【0028】

いくつかの実施形態では、 A^2 は、 $C(H)_m$ 、 N 、又は NH である。

【0029】

いくつかの実施形態では、 A^1 は、 O であり、 A^2 は、 NH であり、 R^{15} は、オキソである。

【0030】

いくつかの実施形態では、 A^1 は、 O であり、 A^2 は、 N であり、 R^{15} は、 H である。

【0031】

いくつかの実施形態では、 A^1 は、 O であり、 A^2 は、 N であり、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、好ましくはメチルである。

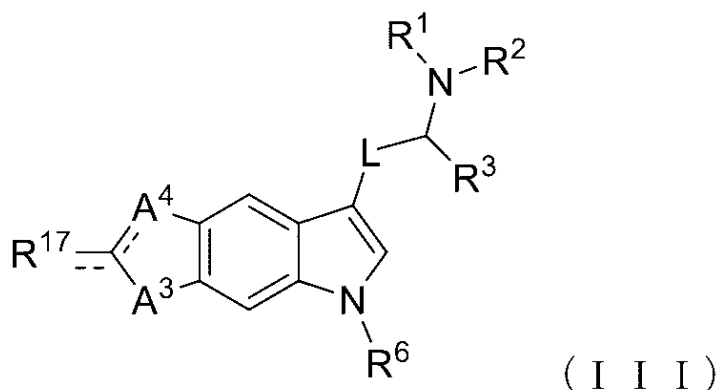
【0032】

いくつかの実施形態では、 A^1 は、 NH であり、 A^2 は、 NH であり、 R^{15} は、オキソである。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^9 及び R^{10} は、これらが結合している原子と一緒にあって、 C_5 ヘテロシクロアルキル又は C_5 ヘテロアリール部分を形成する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (III) :

【化 11】



の化合物であり得、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^6 は、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りであり、

A^1 及び A^2 は、 O 、 NR^{18} 、 $C(H)_m$ から独立的に選択され、

R^{17} は、水素、オキソ ($=O$)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

【化 12】

は、単一又は二重共有結合を示し、

R^{18} は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

mは、1又は2であり、原子価要件に従って選択される。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミン、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_{1\sim6}$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリー

10

ル、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、
当該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミン、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール、及び $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_{1\sim8}$ アルコキシ、 $C_{1\sim8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim8}$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

20

当該 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール、及び $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_{3\sim6}$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

30

R^{13} は、本明細書の任意の態様又は実施形態に定義されている通りである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択される。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、各々水素である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{2\sim6}$ ハロアルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミン、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_{1\sim6}$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim14}$ アルキレンシクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{4\sim16}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim12}$ アリール、 $C_{7\sim18}$ アルキレンアリール、 $C_{5\sim10}$ ヘテロアリール

40

50

、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、
 当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 R^6 及び R^7 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、

50

C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、各々のR¹⁴は、水素、C₁～6アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールから独立的に選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの少なくとも2つ以上は、水素ではなく、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつR⁹、R¹⁰、又はR¹¹のうちの1つが、フルオロであり、R⁹、R¹⁰、又はR¹¹のうちの他のものが水素である場合、R⁸は、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、及びOBnからは選択されず、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、R⁹が、フルオロであり、かつR¹¹が水素である場合、R¹⁰は、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、及びOBnからは選択されない。

【0038】

いくつかの実施形態では、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～C₆ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₁～6アルキルアミン、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁～6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、NO₂、C₃～8シクロアルキル、C₃～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、C₄～16アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～C₆ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₁～6アルキルアミン、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₃～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～18アルキレンアリール、C₅～10ヘテロアリール、及びC₄～16アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、及びSOCH₃から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃～8シクロアルキル、C₃～14アルキレンシクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₄～16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、C₇～

18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₄~16 アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₃~6 シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO₂、N、NH、及び NCH₃ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む C₃~6 ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

R¹³ は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りであり、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの少なくとも 2 つ以上は、水素ではなく、R¹ 及び R² が、各々メチルであり、R³ が、水素であり、R⁶ が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択される場合、並びに R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの 1 つが、フルオロであり、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの他のものが水素である場合、R⁸ は、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、又は OBn からは選択されず、

R¹ 及び R² が、各々メチルであり、R³ が、水素であり、R⁶ が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、R⁹ が、フルオロであり、かつ R¹¹ が水素である場合、R¹⁰ は、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、及び OBn からは選択されない。

【0039】

いくつかの実施形態では、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ は、水素、ハロゲン、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、及び OR¹³ から各々独立的に選択され、R¹³ は、水素、C₁~6 アルキル、及び C₁~6 ハロアルキルから選択され、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの少なくとも 2 つ以上は、水素ではなく、R¹ 及び R² が、各々メチルであり、R³ が、水素であり、R⁶ が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの 1 つが、フルオロであり、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの他のものが水素である場合、R⁸ は、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及び OCH₂CH₂CH₃ からは選択されず、

R¹ 及び R² が、各々メチルであり、R³ が、水素であり、R⁶ が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、R⁹ が、フルオロであり、かつ R¹¹ が水素である場合、R¹⁰ は、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、及び OCH₂CH₂CH₃ からは選択されない。

【0040】

いくつかの実施形態では、R⁸ は、ハロゲン、C₁~6 アルキル、及び OR¹³ から選択され、R¹³ は、水素、C₁~6 アルキル、及び C₁~6 ハロアルキルから選択される。

【0041】

いくつかの実施形態では、R⁹ は、ハロゲン、C₁~6 アルキル、及び OR¹³ から選択され、R¹³ は、水素、C₁~6 アルキル、及び C₁~6 ハロアルキルから選択される。

【0042】

いくつかの実施形態では、R⁶ は、水素である。

【0043】

いくつかの実施形態では、R⁷ は、水素である。

【0044】

いくつかの実施形態では、R⁷ は、水素及びメチルから選択され、R⁸、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの 2 つも H であり、他のものは、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。いくつかの実施形態では、R⁷ は、水素であり、R⁸、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ のうちの 2 つも H であり、他のものは、本明細書の任意の態様又は実施形態について定義されている通りである。

【0045】

いくつかの実施形態では、R⁸ は、水素である。

【0046】

いくつかの実施形態では、R⁹ は、水素である。

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、水素である。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^{11} は、水素である。

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、各々水素である。

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、実施形態 1 ～ 18 のいずれか 1 つによって定義されている：

【表 1】

10

番号	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
1	H	$C_{1\sim6}$ アルキル	OR^{13}	H	H
2	H	H	OR^{13}	$C_{1\sim6}$ アルキル	H
3	$C_{1\sim6}$ アルキル	OR^{13}	H	H	H
4	H	OR^{13}	$C_{1\sim6}$ アルキル	H	H
5	H	OR^{13}	H	$C_{1\sim6}$ アルキル	H
6	H	OR^{13}	H	H	$C_{1\sim6}$ アルキル
7	H	OR^{13}	H	ハロ	H
8	H	H	OR^{13}	H	$C_{1\sim6}$ アルキル
9	H	OR^{13}	ハロ	H	H
10	H	OR^{13}	H	H	ハロ
11	H	ハロ	OR^{13}	H	H
12	H	H	OR^{13}	H	ハロ
13	H	ハロ	ハロ	H	H
14	H	ハロ	H	ハロ	H
15	H	ハロ	H	H	ハロ
16	H	H	ハロ	ハロ	H
17	H	H	ハロ	H	ハロ
18	H	H	H	ハロ	ハロ

20

30

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 のうちの一方は、 OR^{13} である。

【0052】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちのいずれか 1 つ以上は、 OR^{13} ではない。

【0053】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、H 又は $C_{1\sim6}$ アルキルである。実施形態では、 R^{13} は、H である。実施形態では、 R^{13} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、好ましくは $C_{1\sim4}$ アルキル、より好ましくはメチルである。

【0054】

40

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つ又は 2 つは、ハロ、好ましくはフルオロである。いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つは、ハロ、好ましくはフルオロである。いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 2 つは、ハロ、好ましくはフルオロであり、他のものは、H である。

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のいずれか 1 つは、 $C_{1\sim6}$ アルキル、好ましくは $C_{1\sim4}$ アルキル、より好ましくはメチルである。

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、

50

C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₈シクロアルキル、及びC₄~₁₄アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

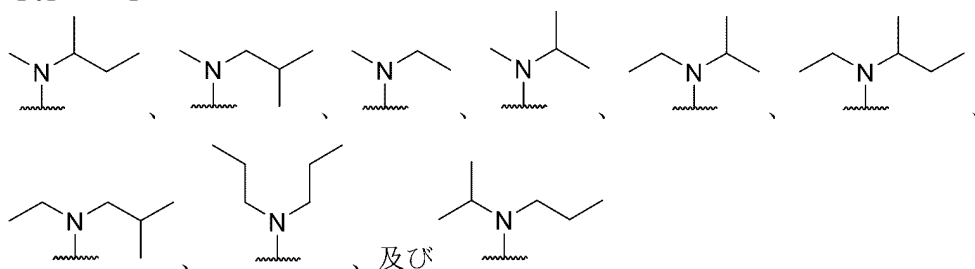
【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方は、メチルではない。
いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 の両方がメチルではない。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に
、以下：

【化 1 3】

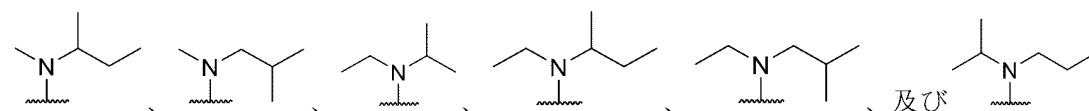


のうちのいずれか1つを形成する。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に
、以下：

【化 1 4】



のうちのいずれか1つを形成する。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、 R^4 は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、C

2～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、R⁴は、前述の段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0064】

いくつかの実施形態では、Lは、C₁～4アルキレンである。

【0065】

いくつかの実施形態では、Lは、メチレンである。

【0066】

いくつかの実施形態では、R⁶は、水素及びC₁～6アルキルから選択される。

【0067】

いくつかの実施形態では、R⁶は、水素である。

【0068】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、本明細書に記載されている化合物P-1～P-161、例えば、化合物P-1～P-7及びP-37～P-161のいずれか1つから選択される。

【0069】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物P1～P4及びP-125～P-135のいずれか1つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。

【0070】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物P-5～P-7、P-37～P-124、及びP-136～P-161のいずれか1つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。

【0071】

いくつかの実施形態では、化合物は、P1～P3、P7～P9、P11～P14及びP-37～P49、P51～P-152、P-153～P-155、P-157～P-158及びP-160～P-161のいずれか1つから選択される。

【0072】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬品が提供される。

【0073】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0074】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

【0075】

本開示の別の態様では、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、式(I)：

10

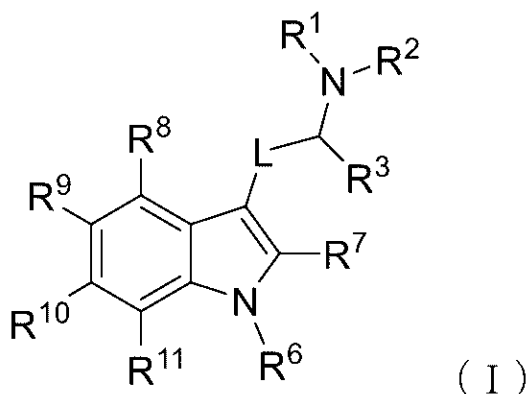
20

30

40

50

【化 15】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、

式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立

20

的に選択され、
 当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立

30

的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
 当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立

40

的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
 あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

50

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み

50

合わされて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR¹²)₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O)R¹²及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、

10

20

30

40

50

及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

10

20

30

40

50

)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃~₈シクロアルキル、C₃~₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃~₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄~₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、C₇~₁₈アルキレンアリール、C₅~₁₀ヘテロアリール、及びC₄~₁₆アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹³が、水素、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆ハロアルキル、C₃~₈シクロアルキル、C₄~₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃~₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄~₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、C₇~₁₈アルキレンアリール、C₅~₁₀ヘテロアリール、及びC₆~₁₆アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆ハロアルキル、C₃~₈シクロアルキル、C₄~₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃~₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄~₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、C₇~₁₈アルキレンアリール、C₅~₁₀ヘテロアリール、及びC₆~₁₆アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~₈アルコキシ、C₁~₈アルキルアミノ、C₁~₈アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁶及びR⁷が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~₁₀ヘテロシクロアルキル又はC₅~₁₀ヘテロアリールを形成し、

当該C₄~₁₀ヘテロシクロアルキル及びC₅~₁₀ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~₈アルコキシ、C₁~₈アルキルアミノ、C₁~₈アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁷、及びR¹、R²又はR³のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₅~₈ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₅~₈ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~₈アルコキシ、C₁~₈アルキルアミノ、C₁~₈アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆ハロアルケニル、C₂~₆アルキニル、C₂~₆ハロアルキニル、C₃~₆シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~₆ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁸及びR⁹、又はR⁹及びR¹⁰、又はR¹⁰及びR¹¹が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~₈シクロアルキル、C₅~₈ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、又はC₅~₁₀ヘテロアリールを形成し、

当該C₄~₈シクロアルキル、C₅~₈ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₂アリール、及び

10

20

30

40

50

C₅~10ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

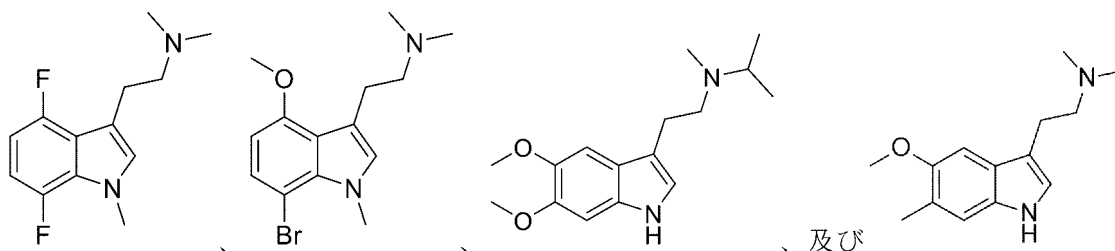
各々のR¹⁴が、水素、C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつR⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの1つが、フルオロであり、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの他のものが水素である場合、R⁸が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、又はOBnからは選択されず、R¹及びR²が、各々メチルであり、R³が、水素であり、R⁶が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、R⁹が、フルオロであり、かつR¹¹が水素である場合、R¹⁰が、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、及びOBnからは選択されず、

化合物が、以下：

【化16】



からは選択されない、方法が提供される。

【0076】

この方法のいくつかの実施形態では、化合物は、以下：

10

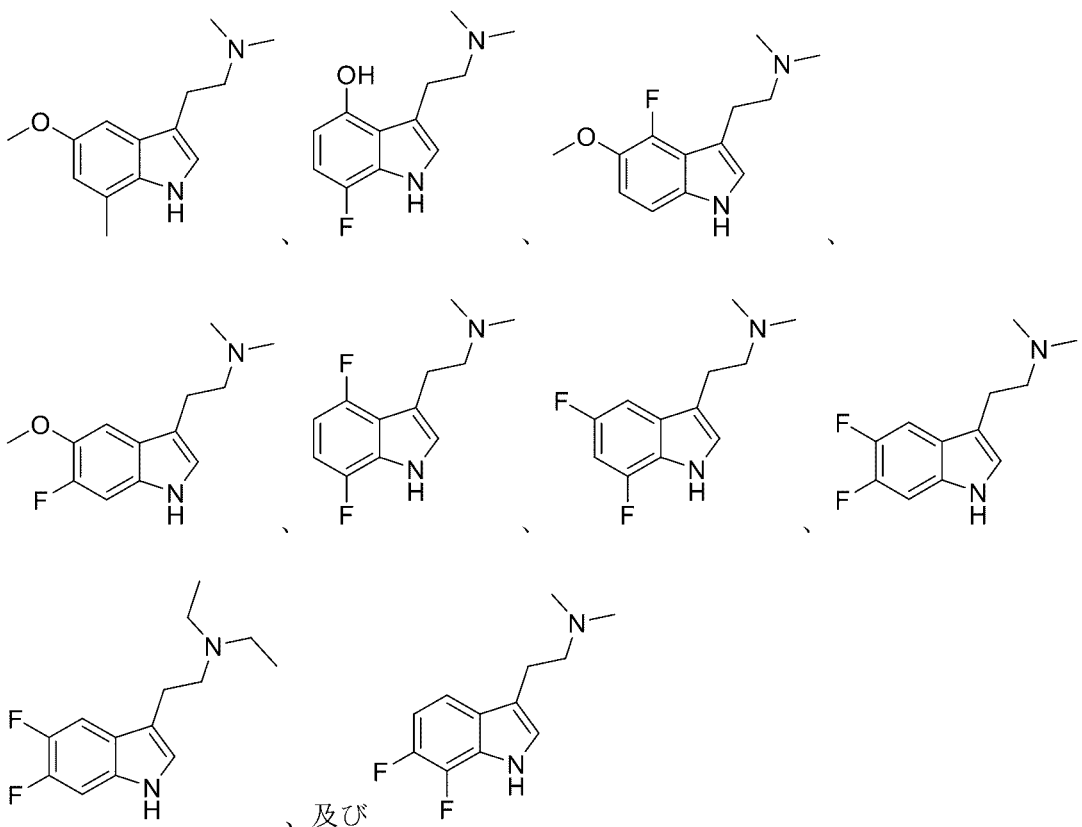
20

30

40

50

【化 17】



10

20

からは選択されない。

【0077】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

30

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロア

50

リールは、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁶及びR⁷は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~10ヘテロシクロアルキル又はC₅~10ヘテロアリールを形成し、

当該C₄~10ヘテロシクロアルキル及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁷、及びR¹、R²又はR³のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₅~8ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₅~8ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

R⁸及びR⁹は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~8シクロアルキル、C₅~8ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、又はC₅~10ヘテロアリールを形成し、

当該C₄~8シクロアルキル、C₅~8ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂R¹⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹³は、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択され

10

20

30

40

50

る1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

各々のR¹⁻⁴は、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₆～12アリール、及びC₅～10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されている。

10

【0078】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、当該C₅～8ヘテロシクロアルキル及びC₅～10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、C₁～8アルコキシ、C₁～8アルキルアミノ、C₁～8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6ハロアルケニル、C₂～6アルキニル、C₂～6ハロアルキニル、C₃～6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

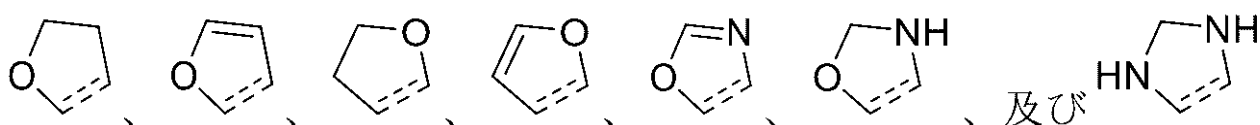
20

【0079】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わせられて、以下：

30

【化18】



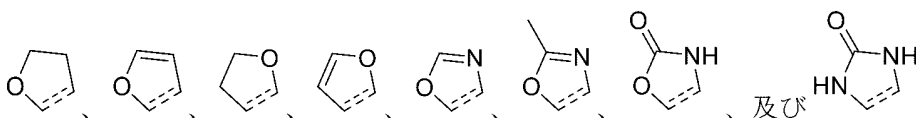
から選択されるC₅～8ヘテロシクロアルキル又はC₅～10ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、R⁸及びR⁹が結合している芳香族環と共有された結合を示し、当該C₅～8ヘテロシクロアルキル及びC₅～10ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されている。

40

【0080】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁸及びR⁹が組み合わせられて、以下：

【化19】



50

から選択される $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、式中、破線結合は、 R^8 及び R^9 が結合している芳香族環と共有された結合を示す。

【0081】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

R^{13} は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

【0082】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0083】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^{10} 、及び R^{11} は、各々水素である。

【0084】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテ

ロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

10

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

あるいは、 R^6 及び R^7 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

50

4) 2 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、
各々の R^{14} は、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、
当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

10

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上は、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 は、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、又は OBn からは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} は、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及び OBn からは選択されない。

20

【0085】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

30

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシ

50

クロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

R^{13} は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りであり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも 2 つ以上は、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 は、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、又は OB_n からは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} は、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及び OB_n からは選択されない。

10

【0086】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも 2 つ以上は、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 は、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及び $OCH_2CH_2CH_3$ からは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} は、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及び $OCH_2CH_2CH_3$ からは選択されない。

20

30

【0087】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び OR^{13} から選択され、 R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0088】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び OR^{13} から選択され、 R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0089】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

40

【0090】

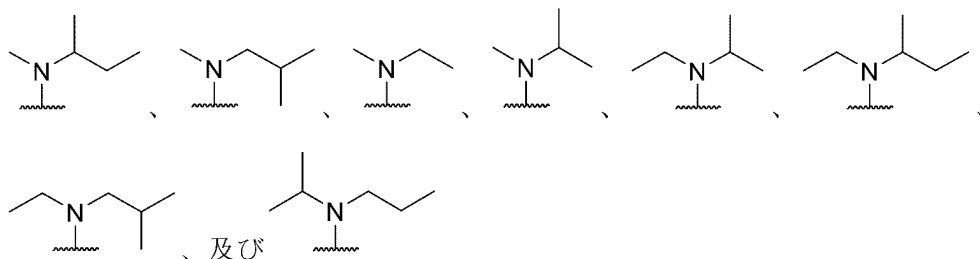
この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0091】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

50

【化 20】



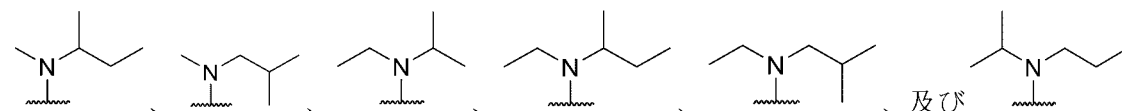
のうちのいずれか 1 つを形成する。

10

【0092】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

【化 21】



のうちのいずれか 1 つを形成する。

20

【0093】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、 R^4 は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

30

【0094】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0095】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、 R^4 は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

40

【0096】

この方法のいくつかの実施形態では、 L は、 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。

【0097】

この方法のいくつかの実施形態では、 L は、メチレンである。

【0098】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

50

【0099】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素である。

【0100】

この方法のいくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、本明細書の任意の態様又は実施形態に定義されている通りである。

【0101】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、請求項1～3、6～14、及び37～161のいずれか一項から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、1～3、7～9、11～14及び37～49、51～152、153～155、157～158及び160～161のいずれか1つから選択される。

10

【0102】

本開示の別の態様では、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む、方法が提供される。

【0103】

本開示の別の態様では、精神病を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

20

【0104】

実施形態では、精神病は、不安障害；うつ病；気分障害；精神病性障害；衝動制御及び依存症障害；薬物依存症；強迫性障害（OCD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群；解離性障害；離人症；虚偽性障害；性的及び性別障害；身体症状障害；幻覚；妄想；精神異常；及びそれらの組み合わせから選択される。

【0105】

本開示の別の態様では、中枢神経系（CNS）の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

30

【0106】

実施形態では、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態は、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される。

40

【0107】

本開示の別の態様では、神経可塑性を増加させるための及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒

50

和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、神経細胞の神経可塑性を増加させるのに及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法が提供される。

【0108】

別の態様では、本開示は、体重を治療する方法であって、有効量の本発明の化合物をそれを必要としている対象に投与することを含む、方法を提供する。体重の治療は、体重増加；体重減少；代謝障害；医薬的介入に関連する体重増加；精神病（本明細書に記載されているものを含む）に関連する体重増加；拒食症、過食症、悪液質などの摂食障害；摂食行動；肥満；糖尿病；インスリン抵抗性；前糖尿病；グルコース非忍容性；高脂血症；及び心血管疾患の治療を含み得る。

【0109】

別の態様では、本開示は、生体サンプル又は患者のいずれかの細胞内のセロトニン受容体を活性化するための方法であって、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物を細胞に投与することを含む、方法を提供する。

【0110】

本明細書における任意の実施形態は、特に明記されない限り、その他の実施形態において準用されるべきである。

【0111】

本開示は、例示のみを意図する本明細書に記載されている特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。機能的に等価な生成物、組成物、及び方法は、本明細書に記載されているように、明らかに本発明の範囲内である。

【0112】

定義

本明細書を解釈する目的で、単数形で使用される用語は、複数形も含み、その逆も同様である。

【0113】

本明細書で使用される場合、文脈から別途必要とされる場合を除いて、「含む（comprise）」という用語、並びに「含む（comprising）」、「含む（comprises）」及び「含まれる（comprised）」などの変形形態の用語は、更なる添加剤、成分、整数、又はステップを除外することを意図していない。

【0114】

対象の「治療（treatment）」又は「治療すること（treating）」という用語は、疾患若しくは病態、疾患若しくは病態の徴候若しくは症状、又は疾患若しくは病態のリスク（若しくは感受性）を遅延すること、減速すること、安定化すること、治すこと、治療すること、軽減すること、緩和すること、変更すること、修復すること、それほど悪くなくすること、向上させること、改善すること、又はそれに影響を及ぼすことを含む。「治療すること」という用語は、減退；寛解；悪化速度の低下；疾患の重症度の低下；安定化；徴候又は症状の低減又は傷害を個体にとってより忍容性の高いものにする；変性又は低下の速度の減速；変性の最終点をより衰弱しないものにする；ことなどの任意の客観的又は主観的パラメータを含む、傷害、病状、又は病態の治療又は向上における成功の任意の兆候を指す。

【0115】

特に好ましい実施形態では、本発明の方法は、本明細書に記載されている疾患又は病態の徴候又は症状の重症度を予防若しくは軽減すること、又はその進行を阻害すること若しくは最小限に抑えることであり得る。したがって、本発明の方法は、治療及び予防としての有用性を有する。

【0116】

本明細書で使用される場合、「予防すること」又は「予防」は、疾患又は障害を獲得するリスク（又はその感受性）の可能性の低減（すなわち、疾患の臨床徴候又は症状のうちの少なくとも1つを、疾患に曝露される可能性又はそれにかかりやすい可能性があり得る

10

20

30

40

50

が疾患の徴候又は症状をまだ経験していない若しくは示していない個体において発症しないようにすること)を少なくとも指すことを意図している。そのような患者を識別するための生物学的及び生理学的パラメータが本明細書で提供されており、医師にも周知である。

【0117】

本明細書では、「対象」又は「患者」という用語は、互換的に使用することができる。「個体」又は「患者」という用語は、それぞれ、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ウシなど、並びにヒト、非ヒト霊長類を含むがこれらに限定されることはない、化合物及び／又は方法によって治療可能な動物を指す。特に指定されていない限り、「対象」又は「患者」は、男性及び女性の両方の性別を含み得る。更に、これは、本発明の医薬組成物及び／又は方法による治療を受けるのに好適な対象又は患者、好ましくはヒトも含む。

10

【0118】

「選択的」という用語は、第2の標的（例えば、第2の5-HT受容体サブタイプ）に比べて、第1の標的（例えば、5-HT受容体サブタイプ）に対するより高い活性を意味する。いくつかの実施形態では、化合物は、第2の標的に比べて、第1の標的に対して、少なくとも1.25倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも10倍、又は少なくとも100倍高い選択率を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、5-HT_{2B}及び／又は5-HT_{2C}、好ましくは5-HT_{2B}などの1つ以上の他の5-HT受容体サブタイプに比べて、5-HT_{2A}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、5-HT_{2A}及び／又は5-HT_{2B}、好ましくは5-HT_{2B}などの1つ以上の他の5-HT受容体サブタイプに比べて、5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。

20

【0119】

量、時間的な持続性などの測定可能な値を参照するときに本明細書で使用される場合、「約」は、指定された値からの±20%又は±10%、いくつかの例では±5%、いくつかの例では±1%、いくつかの例では±0.1%の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示されている方法を実施するのに適切である。

【0120】

範囲：本開示全体を通して、本発明の様々な態様は、範囲形式で提示することができる。範囲形式での説明は単に便宜上及び簡潔にするためのものであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない制限として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、その範囲内の全ての可能性のある部分範囲及び個々の数値を具体的に開示していると考えられるべきである。例えば、1～6などの範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの具体的に開示されている部分範囲、並びにその範囲内の個々の数、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、及び6を有すると考慮されるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

30

【0121】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、1～12個、又はその間の任意の範囲の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状鎖炭化水素ラジカルを指し、すなわち、これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12個の炭素原子を含有する。アルキル基は、置換基で任意選択的に置換されている。本明細書で使用される場合、「アルキル」の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

【0122】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₂アルキル」、「C₁～C₃アルキル」、及び「C₁～C₆アルキル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキル基も、C₁～C

50

6 の範囲内である) の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキル基を指す。

【0123】

「アルキレン」という用語は、示される炭素原子の数を有し、かつ少なくとも2個の他の基、すなわち、二価炭化水素ラジカルを連結する直鎖状又は分岐状飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキレンに連結している2つの部分は、アルキレン基の同じ原子に連結していても異なる原子に結合していてもよい。例えば、直鎖状アルキレンは、 $-(CH_2)_n-$ の二価ラジカルであり得、 n は、1、2、3、4、5、又は6である。代表的なアルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、ペンチレン、及びヘキシレンが挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

【0124】

「アルケニル」という用語は、これが単独で使用されるか又は別の基の一部として使用されるかにかかわらず、直鎖状又は分岐鎖状の飽和アルキレン基、すなわち、その末端の2つに置換基を含有する飽和炭素鎖を意味する。参照されるアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_2 \sim 6$ アルキレンという用語は、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。アルケニル基の例としては、ビニル(エテニル)、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、イソペンテニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,5-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル、又は1,3,5-ヘキサトリエニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

【0125】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、これが単独で使用されるか又は別の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも1つの三重結合を含有する直鎖状又は分岐鎖状不飽和アルキニル基を意味する。参照されるアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_2 \sim 6$ アルキニルという用語は、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基の例としては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、ブタジニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、イソペンチニル、1,3-ペンタジイニル、1,4-ペンタジイニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、1,3-ヘキサジイニル、1,4-ヘキサジイニル、1,5-ヘキサジイニル、2,4-ヘキサジイニル、又は1,3,5-ヘキサトリイニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0126】

「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、又は三環式アルキル基を含むことを意図する。参照されるシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルという用語は、3、4、5、6、7、又は8個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、環において3~12個、3~10個、3~8個、3~6個、3~5個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5又は6個の環炭素原子を有する。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~8個、3~7個、3~6個、4~6個、3~5個、又は4~5個の環炭素原子を有する。二環式及び三環式環系は、架橋、スピロ、及び縮合シクロアルキル環系を含む。二環式及び三環式シクロアルキル系の例としては、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンチル、及びデカリニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

50

【0127】

「アルキレンシクロアルキル」という用語は、アルキル成分及びシクロアルキル成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、シクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、シクロアルキル成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。シクロアルキル成分は、本明細書に定義されている通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンシクロアルキル」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びシクロアルキル環原子の総数に
10 関係する。例示的なアルキレンシクロアルキル基としては、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチル、及びメチレンシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0128】

「アリール」という用語は、任意の好適な数の環原子及び任意の好適な数の環を有する芳香族環系を指す。参照されるアリール基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n_1 \sim n_2}$ 」で示される。例えば、 $C_{6 \sim 12}$ アリールという用語は、6、7、8、9、10、11、又は12個の炭素原子を有するアリール基を意味する。アリール基は、任意の好適な数の環原子、例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は
20 16個の環原子、並びに6～10個、6～12個、又は6～14個の環メンバーを含み得る。アリール基は、単環式であり得、縮合して、二環式又は三環式基を形成し得るか、又は結合によって連結して、ビアリール基を形成し得る。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、及びビフェニルが挙げられる。他のアリール基としては、メチレン連結基を有するベンジルが挙げられる。いくつかのアリール基は、フェニル、ナフチル、又はビフェニルなどの6～12個の環メンバーを有する。他のアリール基は、フェニル又はナフチルなどの6～10個の環メンバーを有する。いくつかの他のアリール基は、フェニルなどの6個の環メンバーを有する。

【0129】

「アルキレンアリール」という用語は、アルキル成分がアリール成分を結合点に連結している、アルキル成分及びアリール成分を有するラジカルを指す。アルキル成分は、アル
30 キル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、アリール成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。アルキル成分は、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アリール成分は、先に定義した通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンアリール」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びアリール環原子の総数に
関係する。アルキレンアリール基の例としては、ベンジル及びエチレンフェニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0130】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、O連結部を介して共有結合している本明細書に定義されているアルキル基を指す。アルコキシ基は、置換基で任意選
40 択的に置換されている。本明細書で使用される場合、「アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、及びペントキシが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0131】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ」、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ」、及び「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルコキシ基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルコキシ基を指す。
50

【0132】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミン」という用語は、1個以上のアミノ基を有する本明細書に定義されているアルキル基を指す。アミノ基は、一級、二級、又は三級であり得る。アルキルアミンは、ヒドロキシ基で更に置換されて、アミノ-ヒドロキシ基を形成することができる。アルキルアミンの例としては、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、エチレンジアミン、及びエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されることはない。アミノ基は、アルキルアミンを化合物の残りとの結合点に連結していても、アルキル基のオメガ位にあってもよいが、又はアルキル基の少なくとも2個の炭素原子を1つに連結していてもよい。

【0133】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ アルキルアミン」、「 $C_1 \sim C_3$ アルキルアミン」、及び「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキルアミン基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキルアミン基を指す。

【0134】

本明細書で使用される場合、「アルキルスルホニル」という用語は、1個以上のスルホニル基を有する本明細書に定義されているアルキル基を指す。スルホニル基は、アルキルスルホニルを化合物の残りとの結合点に連結していても、アルキル基のオメガ位にあってもよいが、又はアルキル基の少なくとも2個の炭素原子を1つに連結していてもよい。

【0135】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ アルキルスルホニル」、「 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル」、及び「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキルスルホニル基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキルスルホニル基を指す。

【0136】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、及びリンが挙げられる。好ましいヘテロ原子としては、N、O、及びS、好ましくは、N及びOが挙げられる。

【0137】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ部分」という用語は、ヘテロ原子を含む化学基を意味する。ヘテロ部分の例としては、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNHが挙げられる。

【0138】

本明細書で使用される場合、「置換基」は、目的の分子内の原子に共有結合されている分子部分を指す。例えば、「環置換基」は、ハロゲン、アルキル基、又は環メンバーである原子、好ましくは炭素原子又は窒素原子に共有結合している本明細書に記載されている他の置換基などの部分であり得る。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定された原子の通常の原子価を上回らないことを条件として、指定された原子上の任意の1個以上の水素が、指定された置換基からの選択で置き換えられること、及び置換が、安定した化合物、すなわち、生物学的活性について単離、特徴付け、及び試験することが可能な化合物をもたらすことを意味する。

【0139】

「任意選択的に置換された」又は「置換され得る」などの用語は、本明細書全体を通して使用されるように、基が、（多環式系を形成するように）1個以上の非水素置換基で更に置換又は縮合されていても又はそうでなくてもよいことを示す。特定の官能基の好適な化学的に実行可能な置換基は、当業者に明らかであろう。

【0140】

置換基の例としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホノアミノ (arylsulfonoamino)、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アシル、カルボキシ、カルバモイル、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アロイル、アロイルアミノ、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロ、ウレイド、 $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルが挙げられるが、これらに限定されることはない。好ましくは、置換基は、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミド、ヒドロキシルを含む。

10

【0141】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br)、又はヨウ素 (I) を指し、「ハロ」という用語は、ハロゲンラジカルであるフルオロ (-F)、クロロ (-Cl)、ブromo (-Br)、及びヨウ素 (-I) を指す。好ましくは、「ハロ」は、フルオロ又はクロロである。

【0142】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1個以上 (最大全て) がハロゲンで置き換えられている、本明細書に定義されているアルキル基を指す。いくつかの事例では、「ペルフルオロ」という用語は、全ての水素がフッ素に置き換えられている化合物又はラジカルを定義するために使用され得る。例えば、ペルフルオロメチルは、1, 1, 1-トリフルオロメチルを指す。

20

【0143】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル」、「 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル」、及び「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲 (例えば、2~5個の炭素原子を含有するハロアルキル基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である) の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているハロアルキル基を指す。

【0144】

例えば、 C_1 ハロアルキル基は、フルオロメチル、又はジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり得るが、これらに限定されることはない。

30

【0145】

本明細書で使用される場合、「ハロアルケニル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、先に定義されているアルケニル基を指す。したがって、例えば、「 $C_1 \sim 6$ ハロアルケニル」 (又は「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルケニル」) は、1個以上のハロゲン置換基を有する先に定義されている $C_1 \sim C_6$ 線状又は分岐状アルケニル基を指す。

【0146】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキニル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、先に定義されているアルキニル基を指す。したがって、例えば、「 $C_1 \sim 6$ ハロアルキニル」 (又は「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキニル」) は、1個以上のハロゲン置換基を有する先に定義されている $C_1 \sim C_6$ 線状又は分岐状アルキニル基を指す。

40

【0147】

本明細書で使用される場合、ハロアルコキシという用語は、少なくとも1個のハロゲンで置換された本明細書に定義されているアルコキシ基を指す。

【0148】

「アミノ」又は「アミン」という用語は、基 $-NH_2$ を指す。

【0149】

「置換アミノ」又は「二級アミノ」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキ

50

ル基（「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ」）、アリアル又はアラルキル基（「アリアルアミノ」、「アラルキルアミノ」）などで置換された、アミノ基を指す。例えば、メチルアミノ（ $NHMe$ ）、エチルアミノ（ $NHEt$ ）、及びプロピルアミノ（ $NHPr$ ）などの $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ基が好ましい。

【0150】

「二置換アミノ」又は「三級アミノ」という用語は、2個の水素が、例えば、同じであり得る又は異なり得る $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「ジアルキルアミノ」）、アリアル及びアルキル基（「アリアル（アルキル）アミノ」）などで置換された、アミノ基を指す。例えば、ジメチルアミノ（ NMe_2 ）、ジエチルアミノ（ NEt_2 ）、ジプロピルアミノ（ NPr_2 ）、及びそれらの変形形態（例えば、 $N(Me)(Et)$ など）などのジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミノ基が好ましい。

10

【0151】

「ニトロ」という用語は、基- NO_2 を指す。

【0152】

「シアノ」及び「ニトリル」という用語は、基- CN を指す。

【0153】

「アミド（amido）」又は「アミド（amide）」という用語は、基- $C(O)NH_2$ を指す。

【0154】

「置換アミド（substituted amido）」又は「置換アミド（substituted amide）」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミド」又は「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミド」）、アリアル（「アリアルアミド」）、アラルキル基（「アラルキルアミド」）などで置換された、アミド基を指す。例えば、メチルアミド（ $-C(O)NHMe$ ）、エチルアミド（ $-C(O)NHEt$ ）、及びプロピルアミド（ $-C(O)NHPr$ ）などの $C_1 \sim C_3$ アルキルアミド基が好ましく、それらの逆アミド（例えば、 $NHMeC(O)-$ 、 $-NHEtC(O)-$ 、及び $-NHPrC(O)-$ ）を含む。

20

【0155】

「二置換アミド（disubstituted amido）」又は「二置換アミド（disubstituted amide）」という用語は、2個の水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「ジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミド」又は「ジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミド」）、アラルキル及びアルキル基（「アルキル（アラルキル）アミド」）などで置き換えられた、アミド基を指す。例えば、ジメチルアミド（ $-C(O)NMe_2$ ）、ジエチルアミド（ $-C(O)NEt_2$ ）及びジプロピルアミド（ $-C(O)NPr_2$ ）、並びにそれらの変形形態（例えば、 $C(O)N(Me)Et$ など）などのジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミド基が好ましく、それらの逆アミドを含む。

30

【0156】

「スルホニル」という用語は、基- SO_2H を指す。

【0157】

「置換スルホニル」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「スルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」）、アリアル（「アリアルスルホニル」）、アラルキル（「アラルキルスルホニル」）などで置換された、スルホニル基を指す。例えば、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、及び $-SO_2Pr$ などのスルホニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基が好ましい。

40

【0158】

「スルホニルアミド（sulfonylamido）」又は「スルホンアミド（sulfonamide）」という用語は、基- SO_2NH_2 を指す。

【0159】

「置換スルホンアミド」又は「置換スルホンアミド」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「スルホニルアミド $C_1 \sim C_6$ アルキル」）、アリアル（「アリアルスルホンアミド」）、アラルキル（「アラルキルスルホンアミド」）などで置換され

50

た、スルホニルアミド基を指す。例えば、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH Et}$ 、及び SO_2NHPr などのスルホニルアミド $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル基が好ましく、それらの逆スルホンアミド（例えば、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{Et}$ 、及び $-\text{NH}\text{SO}_2\text{Pr}$ ）を含む。

【0160】

「二置換スルホンアミド (disubstituted sulfonamido)」又は「二置換スルホンアミド (disubstituted sulphonamide)」という用語は、2個の水素が、例えば、同じであり得る又は異なり得る $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基（「スルホニルアミドジ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)」）、アラルキル、及びアルキル基（「スルホンアミド (アラルキル) アルキル」）などで置換された、スルホニルアミド基を指す。例えば、 $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$ 及び $-\text{SO}_2\text{NPr}_2$ 、並びにそれらの変形形態（例えば、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{Me})\text{Et}$ など）などのスルホニルアミドジ ($\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル) 基が好ましく、それらの逆スルホンアミド（例えば、 $-\text{N}(\text{Me})\text{SO}_2\text{Me}$ など）を含む。

10

【0161】

「スルフェート」という用語は、基 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ を指し、水素が、例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基（「アルキルスルフェート」）、アリアル（「アリアルスルフェート」）、アラルキル（「アラルキルスルフェート」）などで置き換えられた、基を含む。例えば、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OMe}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OEt}$ 、及び $\text{OS}(\text{O})_2\text{OPr}$ などの $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルスルフェートが好ましい。

20

【0162】

「スルホネート」という用語は、基 SO_3H を指し、水素が、例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基（「アルキルスルホネート」）、アリアル（「アリアルスルホネート」）、アラルキル（「アラルキルスルホネート」）などで置き換えられた、基を含む。例えば、 SO_3Me 、 SO_3Et 、及び SO_3Pr などの $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルスルホネートが好ましい。

【0163】

本明細書に定義されている「アミノ酸」という用語は、少なくとも1個の炭素によって連結されたアミノ基及びカルボキシル基を含有する部分を指す。アミノ酸は、天然又は非天然アミノ酸、好ましくは、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンなどの天然アミノ酸を指し得、好ましくは、アミノ酸は、アルギニン、リシン、又はヒスチジン、最も好ましくは、リシンである。

30

【0164】

「カルボキシレート」又は「カルボキシル」という用語は、基 $-\text{COO}-$ 又は $-\text{COOH}$ を指す。

【0165】

「カルバメート」又は「カルボミル」という用語は、基 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ を指す。カルバメートは、例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルなどのアルキル基であるがこれに限定されることはないもので置換され得るか、又は二置換され得る。

40

【0166】

「カーボネート」という用語は、基 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 又は $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ を指す。

【0167】

本明細書に定義されている「アルキルカーボネート」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、アリアル又はアラルキル基（「アリアルカーボネート」又は「アラルキルカーボネート」）などで置き換えられた、カーボネート基を指す。例えば、メチルカーボネート (CO_3Me)、エチルカーボネート (CO_3Et)、及びプロピルカーボネート (CO_3Pr) などの $\text{CO}_3\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル基が好ましい。

【0168】

「エステル」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基（「カルボキシル

50

C₁～C₆アルキル」又は「アルキルエステル」）、アリール又はアラルキル基（「アリールエステル」又は「アラルキルエステル」）などで置き換えられた、カルボキシル基を指す。例えば、メチルエステル（C O₂ Me）、エチルエステル（C O₂ Et）、及びプロピルエステル（C O₂ Pr）などのC O₂ C₁～C₃アルキル基が好ましく、それらの逆エステル（例えば、－O C（O）Me、－O C（O）Et、及び－O C（O）Pr）を含む。

【0169】

「ヘテロシクリル」という用語は、（特に指定されていない限り）部分が3～12個の環原子（そのうちの1、2、3、4個以上は、例えば、O、S、及びNから独立的に選択される環ヘテロ原子、又は例えば、O、S、S（O）、S O₂、N、及びNHから独立的に選択される環ヘテロ部分から選択される環ヘテロ原子である）を有する複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる部分を指す。ヘテロシクリル基が接頭辞C_{n1}～n₂又は「n₁～n₂」を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子又はヘテロ部分で置き換えられている。

10

【0170】

この文脈では、接頭辞3－、4－、5－、6－、7－、8－、9－、及び10－は、炭素原子又はヘテロ原子にかかわらず、環原子の数、又は環原子の範囲を示す。例えば、本明細書で使用される場合、「C₃～10ヘテロシクリル」又は「3～10員ヘテロシクリル」という用語は、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の環原子を有するヘテロシクリル基に関する。ヘテロシクリル基の例としては、5～6員単環式ヘテロシクリル及び9～10員縮合二環式ヘテロシクリルが挙げられる。

20

【0171】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、アジリジン（3員環）、アゼチジン（4員環）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）、ピロリン（例えば、3－ピロリン、2、5－ジヒドロピロール）、2H－ピロール又は3H－ピロール（イソピロール、イソアゾール）又はピロリジノン（5員環）、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン（6員環）、及びアゼピン（7員環）などの1個の窒素原子を含有するもの；イミダゾリン、ピラゾリジン（ジアゾリジン）、イミダゾリン、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（5員環）、ピペラジン（6員環）などの2個の窒素原子を含有するもの；オキシラン（3員環）、オキセタン（4員環）、オキソラン（テトラヒドロフラン）、オキソール（ジヒドロフラン）（5員環）、オキサン（テトラヒドロピラン）、ジヒドロピラン、ピラン（6員環）、オキセピン（7員環）などの1個の酸素原子を含有するもの；ジオキソラン（5員環）、ジオキサン（6員環）、及びジオキセパン（7員環）などの2個の酸素原子を含有するもの；トリオキサン（6員環）などの3個の酸素原子を含有するもの；チイラン（3員環）、チエタン（4員環）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（5員環）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（6員環）、チエパン（7員環）などの1個の硫黄を含有するもの；テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール（5員環）、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、オキサジン（6員環）などの1個の窒素及び1個の酸素原子を含有するもの；チアゾリン、チアゾリジン（5員環）、チオモルホリン（6員環）などの1個の窒素及び1個の硫黄原子を含有するもの；オキサジアジン（6員環）などの2個の窒素及び1個の酸素原子を含有するもの；オキサチオール（5員環）及びオキサチアン（チオキサン）（6員環）などの1個の酸素及び1個の硫黄を含有するもの；並びにオキサチアジン（6員環）などの1個の窒素、1個の酸素及び1個の硫黄原子を含有するものが挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

40

【0172】

ヘテロシクリルは、ヘテロアリール（芳香族ヘテロシクリル）及びヘテロシクロアルキル（非芳香族ヘテロシクリル）も包含する。そのような基は、置換されていてもよい、又は置換されていなくてもよい。

50

【0173】

「芳香族ヘテロシクリル」という用語は、「ヘテロ芳香族」という用語、又は「ヘテロアリール」若しくは「ヘタリール」という用語と互換的に使用することができる。芳香族ヘテロシクリル基におけるヘテロ原子は、N、S、及びOから独立的に選択され得る。芳香族ヘテロシクリル基は、1、2、3、4個以上の環ヘテロ原子を含み得る。ヘテロアリール基が接頭辞 $C_{n1 \sim n2}$ 又は「 $n1 \sim n2$ 」を含む場合、この接頭辞は、対応するアリール基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子で置き換えられている。縮合芳香族ヘテロシクリル基の場合、環のうちの1個のみがヘテロ原子を含有していてもよく、全ての環が芳香族である必要はない。

10

【0174】

本明細書では、「ヘテロアリール」は、芳香族特性を有する複素環を示すように使用され、芳香族単環式環系、及び1個以上の芳香族環を含有する多環式（例えば、二環式）環系を包含する。芳香族ヘテロシクリルという用語は、擬芳香族ヘテロシクリルも包含する。「疑芳香族」という用語は、厳密には芳香族ではないが、電子の脱局在化によって安定化しており、芳香族環と同様の形式で作用する、環系を指す。したがって、芳香族ヘテロシクリルという用語は、少なくとも1個の環が芳香族であることを条件として、縮合環の全てが芳香族である多環式環系、並びに1個以上の環が非芳香族である環系を包含する。一緒に縮合した芳香族及び非芳香族環の両方を含有する多環系において、基は、芳香族環によって、又は非芳香族環によって、別の部分に結合されていてもよい。

20

【0175】

ヘテロアリール基の例は、5～10個の環メンバーを含有する単環式及び二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5員若しくは6員単環式環であり得るか、又は縮合5員及び6員環、若しくは2個の縮合6員環、若しくは2個の縮合5員環から形成された二環式構造であり得る。各々の環は、典型的には窒素、硫黄、及び酸素から選択される最大約4個のヘテロ原子を含有し得る。ヘテロアリール環は、最大4個のヘテロ原子、より典型的には最大3個のヘテロ原子、より通常は最大2個のヘテロ原子、例えば、単一のヘテロ原子を含有する。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環における窒素原子は、イミダゾール又はピリジンの場合のように塩基性であり得るか、又はインドール若しくはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満である。

30

【0176】

芳香族ヘテロシクリル基は、5員又は6員単環式芳香族環系であり得る。

【0177】

5員単環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル（1，2，3及び1，2，4オキサジアゾリル及びフラザニル、すなわち、1，2，5-オキサジアゾリルを含む）、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル（1，2，3、1，2，4、及び1，3，4トリアゾリルを含む）、オキサトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル（1，2，3及び1，3，4チアジアゾリルを含む）などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

【0178】

6員単環式ヘテロアリール基の例としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、チアジアジニルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。窒素を含有する6員芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピリジル（1個の窒素）、ピラジニル、ピリミジニル、及びピリダジニル（2個の窒素）が挙げられる。

【0179】

芳香族ヘテロシクリル基はまた、二環式又は多環式ヘテロ芳香族環系、例えば、縮合環

50

系（プリン、プテリジニル、ナフチリジニル、1Hチエノ〔2, 3-c〕ピラゾリル、チエノ〔2, 3-b〕フリルなどを含む）又は連結環系（オリゴチオフエン、ポリピロールなど）であり得る。縮合環系は、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した5員又は6員ヘテロシクリル、例えば、フェニル環に縮合した窒素を含有する5員芳香族ヘテロシクリル、フェニル環に縮合した1若しくは2個の窒素を含有する5員芳香族ヘテロシクリルも含み得る。

【0180】

二環式ヘテロアリアル基は、例えば、a) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したベンゼン環、b) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したピリジン環、c) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したピリミジン環、d) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したピロール環、e) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したピラゾール環、f) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したイミダゾール環、g) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したオキサゾール環、h) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したイソオキサゾール環、i) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したチアゾール環、j) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したイソチアゾール環、k) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したチオフエン環、l) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したフラン環、m) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したシクロヘキシル環、及びn) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したシクロペンチル環であり得る。

【0181】

別の5員環に縮合した5員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール）及びイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ〔1, 2-a〕イミダゾール）が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0182】

5員環に縮合した6員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン）、ベンゾジオキサソール、及びピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン）基が挙げられるが、これらに限定されることはない。5員環に縮合した6員環の更なる例は、ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン基などのピロロピリジン基である。

【0183】

2個の縮合6員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、イソクロマン、ベンゾジオキササン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、及びプテリジン基が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0184】

芳香族環及び非芳香族環を含有するヘテロアリアル基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロベンゾフラン、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ〔1, 4〕ジオキシン、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサソール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリン（indoline）、イソインドリン、及びインダン基が挙げられる。

【0185】

したがって、炭素環式芳香族環に縮合した芳香族複素環の例としては、ベンゾチオフェニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、カルボリニルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0186】

「ヘテロシクロアルキル」又は「非芳香族ヘテロシクリル」という用語は、N、S、及びOなどの少なくとも1個のヘテロ原子、又はO、S、S(O)、SO₂、N、及びNHなどのヘテロ部分を含む、任意選択的に置換された飽和及び不飽和環を包含する。環は、1、2、3、4個以上のヘテロ原子又はヘテロ部分を含むし得る。ヘテロシクロアルキル基が接頭辞C_{n1~n2}又は「n1~n2」を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子又はヘテロ部分で置き換えられている。環は、単環式環であり得るか、又は多環式環系の一部であり得る。多環式環系は、縮合環及びスピロ環を含む。非芳香族複素環式多環系における全ての環がヘテロ原子を含むしなければならないわけではないが、ただし、少なくとも1個の環が1個以上のヘテロ原子を含む。

10

【0187】

非芳香族ヘテロシクリルは、3～8員単環式環であり得る。

【0188】

5員非芳香族ヘテロシクリル環の例としては、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピラゾリニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、3-ジオキサラニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、2-イミダゾリニルなどが挙げられる。

20

【0189】

6員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピラニル、ジヒルドピラニル、テトラヒドロピラニル、2Hピラニル、4Hピラニル、チアニル、チアニルオキシド、チアニルジオキシド、ピペラジニル、ジオザニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジチアニル、1,3,5-トリオザラニル、1,3,5-トリチアニル、1,4-モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-オキサチアニル、トリアジニル、1,4-チアジニルなどが挙げられる。

30

【0190】

7員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルなどが挙げられる。

【0191】

非芳香族ヘテロシクリル環はまた、連結環系（例えば、ウリジニルなど）又は縮合環系などの二環式ヘテロシクリル環であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香環に縮合した非芳香族の5員、6員、又は7員ヘテロシクリルが挙げられる。炭素環式芳香環に縮合した非芳香族の5員、6員、又は7員ヘテロシクリルの例としては、インドリニル、ベンゾジアゼピニル、ベンズアゼピニル、ジヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。

40

【0192】

「アルキレンヘテロアリール」という用語は、アルキル成分及びヘテロアリール成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、ヘテロアリール成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、ヘテロアリール成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、C_{1~6}、C_{1~2}、C_{1~3}、C_{1~4}、C_{1~5}、C_{2~3}、C_{2~4}、C_{2~5}、C_{2~6}、C_{3~4}、C

50

3～5、C₃～6、C₄～5、C₄～6、及びC₅～6などの任意の数の炭素を含み得る。ヘテロアリール成分は、本明細書に定義されている通りである。「C_x～yアルキレンシクロアルキル」のx～yの数値範囲は、アルキル炭素及びヘテロアリール環原子（炭素及びヘテロ原子が一緒になったもの）の総数に関係する。

【0193】

「アルキレンヘテロシクロアルキル」という用語は、アルキル成分及びヘテロシクロアルキル成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、ヘテロシクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、ヘテロシクロアルキル成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、C₁～6、C₁～2、C₁～3、C₁～4、C₁～5、C₂～3、C₂～4、C₂～5、C₂～6、C₃～4、C₃～5、C₃～6、C₄～5、C₄～6、及びC₅～6などの任意の数の炭素を含み得る。ヘテロシクロアルキル成分は、本明細書に定義されている通りである。「C_x～yアルキレンヘテロシクロアルキル」のx～yの数値範囲は、アルキル炭素及びヘテロシクロアルキル環原子（炭素及びヘテロ原子が一緒になったもの）の総数に関係する。

10

【0194】

本明細書で使用される場合、溶媒和物という用語は、化合物と化学量論的又は非化学量論的のいずれかの量の溶媒との複合体を指す。溶媒和物は、多くの場合、水、エタノールなどの医薬的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水であるときに形成されるか、又はアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。

20

【0195】

本明細書で使用される場合、多型体という用語は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を指す。多型体は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、並びに溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化の速度、及び保管温度などの様々な要因によって、単結晶形態が支配的になり得る。

【0196】

本明細書で使用される場合、「代謝物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の誘導体を指す。「活性代謝物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書で使用される場合、「代謝される」という用語は、特定の物質が生物によって変化するプロセス（加水分解反応及び酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されることはない）の合計を指す。したがって、酵素は、化合物に対して特定の構造変化をもたらす得る。本明細書に開示されている化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び宿主からの組織サンプルの分析、又はインビトロでの肝細胞を用いた化合物のインキュベーション及び得られる化合物の分析のいずれかによって任意選択的に同定される。

30

【0197】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣例は、概して、S. P. Parker, E. d., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、及びElieil, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、非対称又はキラル中心を含み得、したがって、異なる立体異性体形態で存在する。「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが空間内の原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、ジアステレオマー、鏡像異性体、及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むが、これらに限定されることはない。

40

50

【0198】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしでヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合った、塩を指す。医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences 1977, 66, 1-19に、医薬的に許容される塩を詳細に記載している。この発明の化合物の医薬的に許容される塩としては、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが挙げられる。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸を用いて、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸を用いて、又はイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩としては、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、カンフォレート、カンフォルスルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコネート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクチオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルスルフェート、マレート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、スクシネート、スルフェート、タルトレート、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、ウンデカノエート、バレエート塩などが挙げられる。

10

20

【0199】

化合物の形態

固体である化合物の場合、本発明の化合物、薬剤、及び塩は、異なる結晶又は多型形態で存在し得、それらの全てが、本発明及び指定された式の範囲内であることを意図すると当業者によって理解されるであろう。

【0200】

本発明は、無水結晶形態、水和物、溶媒和物、及び混合溶媒和物を含む、式(I)の化合物の全ての結晶形態を含む。これらの結晶形態のいずれかが多型を示す場合、全ての多型体がこの発明の範囲内である。

30

【0201】

式(I)は、該当する場合、化合物の溶媒和形態及び非溶媒和形態を包含することを意図する。したがって、式(I)は、水和形態又は溶媒和形態、並びに非水和形態及び非溶媒和形態を含む、示された構造を有する化合物を含む。

【0202】

式(I)の化合物、又はその塩、互変異性体、N-酸化物、多型体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態で提供され得る。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的のいずれかの量の溶媒を含有し、水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコールなどのアルコール、DMSO、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸などの医薬的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成されてよく、溶媒和物は、非共有結合によって又は結晶格子の穴の占有によってのいずれかで、結晶格子の一部を形成する。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、アルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。本発明の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されているプロセス中に調製又は形成されることが都合が良いであろう。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的について、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

40

【0203】

塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物、及び

50

ヨウ化物などの $C_{1\sim 6}$ アルキルハロゲン化物；ジメチル及びジエチルスルフェートのようなジアルキルスルフェートなどの薬剤で四級化され得る。

【0204】

窒素含有基も酸化されて、N-酸化物を形成し得る。

【0205】

結晶性固体を形成する式 (I) の化合物、又はその塩、互変異性体、N-酸化物、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、多型を示し得る。化合物、塩、互変異性体、N-酸化物、溶媒和物、及び／又はプロドラッグの全ての多型形態は、本発明の範囲内である。

【0206】

式 (I) の化合物は、互変異性を示し得る。互変異性体は、典型的には平衡内で存在する分子の2つの交換可能な形態である。式 (I) の化合物の任意の互変異性体は、本発明の範囲内であると理解されるべきである。

【0207】

式 (I) の化合物は、1つ以上の立体中心を含有し得る。式 (I) の化合物の全ての立体異性体は、本発明の範囲内である。立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体 (E 及び Z オレフィン形態、並びにシス及びトランス置換パターン)、及びアトロプ異性体が挙げられる。いくつかの実施形態では、化合物は、任意の立体中心における式 (I) の化合物の立体異性体的に濃縮された形態である。化合物は、ある立体異性体において、別の立体異性体よりも、少なくとも約 60、70、80、90、95、98、又は 99 % 濃縮されていてもよい。

【0208】

式 (I) の化合物、又はその塩、互変異性体、溶媒和物、N-酸化物、及び／若しくは立体異性体は、化合物に存在する原子の同位体のうちの1つ以上で同位体的に濃縮されていてもよい。例えば、化合物は、以下のマイナー同位体のうちの1つ以上で濃縮されていてもよい： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、及び／又は ^{17}O 、好ましくは ^2H 。同位体は、その存在度がその自然な存在度よりも大きい場合、濃縮されていると考慮することができる。

【0209】

「プロドラッグ」は、本明細書で提供される化合物の構造的要件を完全には満たさない場合があるが、対象又は患者への投与後にインビボで修飾されて、本明細書で提供される式 (I) の化合物を生成する、化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書で提供される化合物のアシル化誘導体であり得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン、又はスルフヒドリル基が、哺乳動物対象に投与されたときに開裂して遊離ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基をそれぞれ形成する任意の基に結合された、化合物を含む。プロドラッグの例としては、本明細書で提供される化合物内のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート、ホスフェート、及びベンゾエート誘導体が挙げられるが、これらに限定されることはない。本明細書で提供される化合物のプロドラッグは、修飾がインビボで開裂されて親化合物を生成するような手法で、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。

【0210】

プロドラッグは、アミノ酸残基、又は2個以上 (例えば、2個、3個、若しくは4個) のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、遊離アミノ、及び式 (I) の化合物のアミド基に共有結合している、化合物を含む。アミノ酸残基は、3つの文字記号によって一般に指定される20種の天然に存在するアミノ酸を含み、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルブリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンも含む。プロドラッグは、カーボネート、カルバメート、アミド、及びアルキルエステルが、カルボニルカーボンプロドラッグ側鎖を介して式 (I) の先の置換基に共有結合している、化合物も含む。

【0211】

組成物、製剤、及び投与モード

本明細書に記載されている任意の化合物は、医薬品としての使用のためのものであり得る。したがって、化合物は、本明細書に開示されている任意の適応症の治療における使用のためのものであり得る。

【0212】

式(I)の化合物は、単独で、又は医薬組成物の形態で投与され得る。実際には、式(I)の化合物は、通常、医薬組成物の形態で、すなわち、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と混合して投与される。任意の医薬的に許容される賦形剤の割合及び性質は、発明の選択された化合物の特性、選択された投与経路、及び標準的な医薬的実践によって決定される。

10

【0213】

別の実施形態では、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、若しくは多型体と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【0214】

本開示の医薬組成物は、典型的には、治療有効量の1つ以上の有効成分を1つ以上の医薬的及び生理学的に許容される製剤材料と混合して含む。好適な製剤材料としては、酸化防止剤、保存剤、着色剤、香味剤及び希釈剤、乳化剤、懸濁剤、溶媒、充填剤、増量剤、緩衝剤、送達ビヒクル、希釈液、賦形剤、及び／又は医薬アジュバントが挙げられるが、これらに限定されることはない。例えば、好適なビヒクルは、非経口投与のための組成物に共通する他の材料で場合によって補充された、注射用水、生理学的生理食塩水溶液、又は人工ペリリンフであり得る。中性緩衝生理食塩水、又は血清アルブミンと混合された生理食塩水が更なる例示的なビヒクルである。

20

【0215】

本開示の医薬組成物は、所望の特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、希釈液、又は他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などを本明細書で使用されるように含む、医薬的に許容される担体を更に含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)には、医薬組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための既知の技術が開示されている。任意の従来の担体媒体が、任意の不所望な生物学的効果をもたらすこと又はそうでなければ医薬組成物のその他の成分と有害な形で相互作用することなどによって、本発明の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内であると想定される。医薬的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例としては、糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、エチルオレエート及びエチルラウレート；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、及びホスフェート緩衝液、並びに他の非毒性適合性潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び賦香剤が挙げられるが、これらに限定されることはなく、保存剤及び酸化防止剤も、調合者の判断に従って、組成物に存在し得る。

30

40

【0216】

様々な投薬単位は、好ましくは、別個の投薬錠剤、カプセル、トローチ、糖衣錠、ガム

50

、又は他のタイプの固体製剤として各々提供される。カプセルは、粉末、液体、又はゲルをカプセル化し得る。固体製剤は、嚥下されてもよいか、又は吸引可能若しくは咀嚼可能なタイプ（脆い又はガム状のいずれか）であり得る。本発明は、ブリスターパック以外の投薬単位保持デバイス、例えば、ボトル、チューブ、キャニスター、パッケージなどのパッケージを想定している。投薬単位は、医薬製剤の実践において周知の従来賦形剤、例えば、結合剤、ゲル化剤、充填剤、錠剤化潤滑剤、崩壊剤、界面活性剤、及び着色剤、並びに吸引可能又は咀嚼可能な製剤を更に含み得る。

【0217】

式（I）の化合物は、化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態及び経路で投与され得る。

【0218】

本明細書に開示されている組成物は、病態又は疾患の部位に全身的に又は直接的に投与され得る。

【0219】

本明細書に記載されている組成物は、例えば、経口、直腸、経鼻、経膈、局所（経皮、経頬、経眼、及び舌下を含む）、非経口（皮下、腹腔内、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑膜内、及び腹腔内注射、槽内注射、並びにその他の同様の注射、又は注入技術）、吸入、送気、注入、又は移植技術（例えば、無菌の注射可能な水性又は非水性の溶液又は懸濁液として）を含む任意の適切な投与経路のために、式（I）による化合物から製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、経口、経鼻、静脈内、筋肉内、局所、皮下、直腸的、経膈的に、又は尿道的適用によって投与され得る。

【0220】

経口使用を意図した組成物は、魅力的かつ口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び／又は保存剤などの1つ以上の成分を更に含み得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な生理学的に許容される賦形剤との混合で、活性成分を含有する。そのような賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈液、トウモロコシデンプン又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤、デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤、並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいか、又は消化管における崩壊及び吸収を遅らせ、それによって、より長い期間にわたって持続的な作用を提供するための既知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。

【0221】

経口使用のための製剤は、有効成分が、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリンなどの不活性固体希釈液と混合される、硬質ゼラチンカプセルとして、又は有効成分が、水と、又はピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒体と混合される、軟質ゼラチンカプセルとしても提示され得る。

【0222】

油性懸濁液は、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油などの植物油、又は液体パラフィンなどの鉱物油中に有効成分を懸濁することによって製剤化され得る。油性懸濁液は、蜜蝋、硬質パラフィン、又はセチルアルコールなどの増粘剤を含有し得る。先に記載されているものなどの甘味剤、及び／又は香味剤を添加して、口当たりの良い経口調製物を提供してもよい。そのような懸濁液は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

【0223】

水の添加によって水性懸濁液を調製するのに好適な分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存剤との混合で、活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、先にすでに言及されたものによって例示される。甘味剤、香味

10

20

30

40

50

剤、及び着色剤などの追加の賦形剤も存在し得る。

【0224】

医薬組成物は、水中油型エマルションの形態でもあり得る。油相は、オリーブ油又はアラキス油などの植物油、液体パラフィンなどの鉱物油、又はそれらの混合物であり得る。好適な乳化剤としては、アカシアガム又はトラガカントガムなどの天然に存在するガム、大豆レシチンなどの天然に存在するホスファチド、並びに脂肪酸及びヘキシトールに由来するエステル又は部分エステル、ソルビタンモノオレエートなどの無水物、並びに脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキシドとの縮合生成物が挙げられる。エマルションは、1つ以上の甘味剤及び／又は香味剤も含み得る。

10

【0225】

シロップ及びエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はスクロースなどの甘味剤と一緒に製剤化され得る。そのような製剤は、1つ以上の鎮痛剤、保存剤、香味剤、及び／又は着色剤も含み得る。

【0226】

組成物は、安定剤、懸濁剤、乳化剤、粘度調整剤、ゲル化剤、保存剤、酸化防止剤、皮膚浸透促進剤、保湿剤、及び徐放性材料などの、適用される製剤の安定性又は有効性を改善するように適合された1つ以上の成分を更に含む得る。そのような成分の例は、Martindale-The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) and Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。製剤は、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル、リポソーム、アルブミン微粒子、マイクロエマルション、ナノ粒子、又はナノカプセルなどのマイクロカプセルを含む得る。

20

【0227】

保存剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸、及びホルムアルデヒドなどの抗菌剤、並びにビタミンE、アスコルビン酸ナトリウム／アスコルビン酸及び没食子酸プロピルなどの物理的安定剤及び酸化防止剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。好適な保湿剤としては、乳酸及び他のヒドロキシ酸、並びにそれらの塩、グリセリン、プロピレングリコール、並びにブチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されることはない。好適な皮膚軟化剤としては、ラノリンアルコール、ラノリン、ラノリン誘導体、コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル、及び鉱油が挙げられる。好適なフレグランス及び色としては、FD&C Red No. 40及びFD&C Yellow No. 5が挙げられるが、これらに限定されることはない。局所製剤に含まれ得る他の好適な追加の成分としては、研磨剤、吸収剤、凝固防止剤、消泡剤、帯電防止剤、収斂剤（ウィッチヘーゼルなど）、アルコール及びハーブ抽出物、例えば、カモミール抽出物、結合剤／賦形剤、緩衝剤、キレート剤、フィルム形成剤、コンディショニング剤、推進剤、不透明化剤、pH調整剤、及び保護剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0228】

経口投与のための液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈液、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈液に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、

40

50

乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、並びに賦香剤も含み得る。

【0229】

注射可能な調製物、例えば、無菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術によって製剤化され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1、3-ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容される希釈液又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液、又はエマルションであり得る。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌固定油は、従来的には、溶媒又は懸濁培地として用いられている。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

10

【0230】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通じた濾過によって、又は使用前に無菌水若しくは他の無菌の注射可能な媒体に溶解又は分散され得る無菌固体組成物の形態で殺菌剤を組み込むことによって殺菌され得る。

【0231】

医薬組成物は、スプレー、ミスト、又はエアロゾルを含む吸入製剤として製剤化され得る。吸入製剤の場合、本明細書に提供される組成物又は組み合わせは、当業者に既知の任意の吸入方法を介して送達され得る。そのような吸入方法及びデバイスとしては、CFC若しくはHFAなどの推進剤又は生理学的及び環境的に許容される推進剤を有する定量用量吸入器が挙げられるが、これらに限定されることはない。他の好適なデバイスは、呼吸作動吸入器、複数回用量乾燥粉末吸入器、及びエアロゾルネブライザーである。主題の方法における使用のためのエアロゾル製剤は、典型的には、推進剤、界面活性剤、及び共溶媒を含み、好適な計量バルブによって閉じられる従来のエアロゾル容器に充填され得る。

20

【0232】

吸入剤組成物は、噴霧及び気管支内使用に好適な活性成分を含有する液体若しくは粉末組成物、又は定量用量を分配するエアロゾルユニットを介して投与されるエアロゾル組成物を含み得る。好適な液体組成物は、等張生理食塩水又は静菌水などの水性の医薬的に許容される吸入剤溶媒中に活性成分を含む。溶液は、ポンプ若しくは押し込み作動式噴霧スプレーディスペンサーによって、又は液体組成物の必要な投薬量を患者の肺に吸入させることをもたらす若しくは可能にするためのその他の従来の手段によって投与される。例えば、経鼻スプレー又は経鼻滴剤としての投与のための、担体が液体である好適な製剤は、活性成分の水性又は油性溶液を含む。

30

【0233】

直腸投与に好適な組成物は、好ましくは、単位用量坐薬として提示されている。これらは、活性物を1つ以上の親油性塩基中に少なくとも部分的に分散させ、次いで、混合物を形成することによって調製され得る。

【0234】

医薬組成物は、投与後に活性物の徐放を創出するカプセルなどの徐放性製剤として製剤化され得る。そのような製剤は、概して、周知の技術を使用して調製することができ、例えば、経口、直腸、若しくは皮下移植によって、又は所望の標的部位における移植によって投与され得る。そのような製剤内での使用のための担体は、生体適合性であり、また、生分解性であり得る。好ましくは、製剤は、比較的一定レベルの活性物放出を提供する。徐放性製剤内に含有される活性物の量は、例えば、移植部位、放出の速度及び予想される持続時間、並びに治療すべき病態の性質に応じる。

40

【0235】

当業者であれば、選択される化合物の特定の特徴、治療すべき疾患又は病態、疾患又は病態の段階、及び他の関連する状況に応じて、適切な投与形態及び投与経路を容易に選択することができる。

【0236】

50

任意の特定の患者についての特定の用量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、用量回数、及び排泄速度、薬物併用（すなわち、患者を治療するために使用される他の薬物）、並びに治療を受ける特定の障害の重症度を含む様々な要因に応じると理解されるであろう。

【0237】

「治療有効量」という語句は、概して、（i）特定の疾患、病態、若しくは障害を治療する、（ii）特定の疾患、病態、若しくは障害のうちの1つ以上の徴候若しくは症状を減弱、改善、若しくは排除する、又は（iii）本明細書に記載されている特定の疾患、病態、若しくは障害のうちの1つ以上の徴候若しくは症状の発症を遅延させる、本発明の1つ以上の活性成分の量を指す。

10

【0238】

典型的には、治療有効投薬は、少なくとも約0.1%～最大約50%以上の濃度（重量）、並びにその中の範囲の全ての組み合わせ及び部分組み合わせを含むように製剤化される。組成物は、約0.1～約50%未満、例えば、約49、48、47、46、45、44、43、42、41又は40%の濃度で本明細書に記載されている1つ以上の活性物を含むように製剤化され得、濃度は、約0.1%超、例えば、約0.2、0.3、0.4又は0.5%～約40%未満、例えば、約39、38、37、36、35、34、33、32、31又は30%である。例示的な組成物は、約0.5%～約30%未満、例えば、約29、28、27、26、25、25、24、23、22、21又は20%を含み得、濃度は、約0.5%超、例えば、約0.6、0.7、0.8、0.9又は1%～約20%未満、例えば、約19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10%である。組成物は、約1%超、例えば、約2%～約10%未満、例えば、約9又は8%を含み得、これは、約2%超、例えば、約3又は4%～約8%未満、例えば、約7又は6%の濃度を含む。活性剤は、例えば、約5%の濃度で存在し得る。全ての場合において、量は、治療された細胞又は組織に実際に送達される活性成分の量における差を補償するように調整され得る。

20

【0239】

投与の頻度は、1日1回、1日2、3、又は4回であり得る。治療期間は、検出可能な疾患の持続時間中であり得る。

【0240】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む。

30

【0241】

追加の薬剤は、本明細書に記載されている任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、精神活性薬である。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用である。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、以下のうちのいずれか1つから選択される：精神病及び／又は神経精神病態のための薬剤；精神異常及び／又は精神病症状のための薬剤；注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害のための薬剤；認知症及び／又はアルツハイマー病のための薬剤；並びに依存症障害のための薬剤。

40

【0242】

用途

本開示は、前述の段落のいずれか1つに記載されている式（I）の化合物及び組成物を使用する方法を提供する。本開示は、送達することを必要としている対象に、本開示の式（I）の化合物又は組成物（例えば、有効量の化合物又は組成物）を送達する方法も提供する。

【0243】

50

別の態様では、本開示は、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の化合物又は組成物（例えば、医薬組成物）を投与することを含む、方法を提供する。

【0244】

別の態様では、本開示は、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の式（I）の化合物又は組成物（例えば、医薬組成物）を投与することを含む、方法を提供する。

【0245】

本明細書において、別の態様では、本開示の方法（例えば、活性剤を送達することを必要としている対象に活性剤を送達する方法、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予防する方法）における使用のための医薬品の製造における、本開示の式（I）の化合物又は組成物の使用が提供される。

【0246】

本明細書において、別の態様では、本開示の方法（例えば、活性剤を送達することを必要としている対象に活性剤を送達する方法、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予防する方法）における、本開示の式（I）の化合物又は組成物の使用が提供される。

【0247】

ある特定の実施形態では、有効量は、疾患の治療において有効である。ある特定の実施形態では、有効量は、疾患の予防において有効である。

【0248】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0249】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0250】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む。セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な他の既知の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。

【0251】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む。

【0252】

ある特定の実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2A}である。

【0253】

ある特定の実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}のうち的一方又は両方である。追加的に又は代替的には、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2B}ではない。

10

20

30

40

50

【0254】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I）の化合物は、5-HT_{2C}受容体及び5-HT_{2B}受容体のうち的一方又は両方に比べて、好ましくは5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2A}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{2B}受容体のうち的一方又は両方に比べて、好ましくは5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。

【0255】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I）の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1mM未満、約100μM未満、約10μM未満、約1μM未満、又は約100nM未満、又は約10nM未満の5-HT_{2A}受容体についてのEC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、カルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1mM未満、約900μM未満、約800μM未満、約700μM未満、約600μM未満、約500μM未満、約400μM未満、約300μM未満、約200μM未満、約100μM未満、約90μM未満、約80μM未満、約70μM未満、約60μM未満、約50μM未満、約40μM未満、約30μM未満、約20μM未満、約10μM未満、約9μM未満、約8μM未満、約7μM未満、約6μM未満、約5μM未満、約4μM未満、約3μM未満、約2μM未満、約1μM未満、約900nM未満、約800nM未満、約700nM、約600nM未満、約500nM未満、約400nM未満、約300nM未満、約200nM未満、若しくは約100nM未満、又は任意の等価測定単位（例えば、mol/L）の5-HT_{2A}受容体についてのEC₅₀を呈する。

【0256】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I）の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1mM未満、約100μM未満、約10μM未満、約1μM未満、又は約100nM未満、又は約10nM未満の5-HT_{2C}受容体についてのEC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、カルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1mM未満、約900μM未満、約800μM未満、約700μM未満、約600μM未満、約500μM未満、約400μM未満、約300μM未満、約200μM未満、約100μM未満、約90μM未満、約80μM未満、約70μM未満、約60μM未満、約50μM未満、約40μM未満、約30μM未満、約20μM未満、約10μM未満、約9μM未満、約8μM未満、約7μM未満、約6μM未満、約5μM未満、約4μM未満、約3μM未満、約2μM未満、約1μM未満、約900nM未満、約800nM未満、約700nM、約600nM未満、約500nM未満、約400nM未満、約300nM未満、約200nM未満、若しくは約100nM未満、又は任意の等価測定単位（例えば、mol/L）の5-HT_{2C}受容体についてのEC₅₀を呈する。

【0257】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I）の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1μM超、約10μM超、又は約100μM超の5-HT_{2B}受容体についてのEC₅₀値を呈する。

【0258】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神病又は神経精神病態である。したがって、本出願は、精神病又は神経精神病態を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、精神病又

10

20

30

40

50

は神経精神病態を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、及び精神病又は神経精神病態を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、精神病又は神経精神病態の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。

【0259】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神病又は神経精神病態であり、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、精神病又は神経精神病態のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。精神病又は神経精神病態のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、精神病又は神経精神病態のための追加の薬剤は、典型的な抗精神病薬及び非定型的な抗精神病薬を含む抗精神病薬；選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及び選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）を含む抗うつ剤、三環系抗うつ剤及びモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）（例えば、ブプロピオン）；アルプラゾラムなどのベンゾジアゼピンを含む抗不安薬品；アルコール依存症（例えば、ジスルフィラム）、ニコチン依存症（例えば、バレニクリン）及びオピオイド使用障害（例えば、メタドン、ブプレノルフィン、ブプレノルフィン-ナロキソン、及びブプレノルフィン長時間作用注射）などの依存症障害のための薬剤；気分安定薬、例えば、リチウム及び鎮痙薬、例えば、カルバマゼピン、ジバルプロエクス（バルプロ酸）、ラモトリギン、ガバペンチン、及びトピラマートなどから選択される。

10

20

【0260】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、神経変性である。したがって、本出願は、神経変性を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、神経変性を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、及び神経変性を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、神経変性の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、脳由来神経栄養因子（BDNF）、ラパマイシン（mTOR）活性化の哺乳動物標的、及び／又は炎症の軽減である。

30

【0261】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知障害；脳卒中を含む虚血；神経変性；難治性物質使用障害；睡眠障害；疼痛、例えば、社会性疼痛、急性疼痛、がん疼痛、慢性疼痛、ブレイクスルー疼痛、骨痛、軟組織痛、神経痛、関連疼痛、幻覚痛、神経因性疼痛、クラスター性頭痛及び片頭痛；肥満及び摂食障害；てんかん及び発作障害、神経細胞死；興奮性毒性細胞死；又はそれらの組み合わせを含む。

【0262】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神異常又は精神病症状である。したがって、本出願は、精神異常又は精神病症状を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、精神異常又は精神病症状を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、及び精神異常又は精神病症状を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、精神異常又は精神病症状の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。

40

【0263】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神異常又は精神病症状であり、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、精神異常又は精神病症状のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。精神異常又は精

50

神病症状のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、精神異常又は精神病症状のための追加の薬剤は、典型的な抗精神病薬及び非定型的な抗精神病薬から選択される。典型的な抗精神病薬は、アセプロマジン、アセトフェナジン、ベンペリドール、ブロムペリドール、ブタペラジン、カルフェナジン、クロルプロエタジン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロペンチキソール、シアメマジン、ジキシラジン、ドロペリドール、フルアニゾン、フルペンチキソール、フルフェナジン、フルスピリレン、ハロペリドール、レボメプロマジン、レンペロン、ロキサピン、メソリダジン、メチテピン、モリンドン、モペロン、オキシペルチン、オキシプロテピン、ペンフルリドール、ペラジン、ペリシアジン、ペルフェナジン、ピモジド、ピパンペロン、ピペラセタジン、ピボチアジン、プロクロルペラジン、プロマジン、プロチペンジル、スピペロン、スルホリダジン、チオプロパゼート、チオプロペラジン、チオリダジン、チオチキセン、チミペロン、トリフルオペラジン、トリフルペリドール、トリフルプロマジン、及びズクロペンチキソール、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。非定型的な抗精神病薬は、アモキサピン、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ブロナンセリン、ブレックスピプラゾール、カリブラジン、カルピプラミン、クロカプラミン、クロロテピン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、レボスルピリド、ルラシドン、メルペロン、モサプラミン、ネモナプリド、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、レセルピン、リスベリドン、セルチンドール、スルピリド、スルトプリド、チアプリド、ベラリプリド、ジブラシドン、及びゾテピン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。

10

20

【0264】

いくつかの実施形態では、当該それを必要としている対象に、治療有効量の本開示の式(I)の化合物を投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されることはない精神異常又は精神病症状の悪化をもたらさない。いくつかの実施形態では、当該それを必要としている対象に、治療有効量の式(I)の化合物を投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されることはない精神異常又は精神病症状の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、当該それを必要としている対象に、治療有効量の式(I)の化合物を投与することは、精神異常又は精神病症状の改善をもたらす。

【0265】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、中枢神経系(CNS)疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態である。したがって、本出願は、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療する方法であって、本開示の治療有効量の式(I)の化合物又は組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む、方法も含む。本出願は、CNS疾患、障害若しくは病態及び／若しくは神経系の疾患、障害若しくは病態の治療のための本開示の式(I)の化合物の使用、並びにCNS疾患、障害若しくは病態及び／若しくは神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための医薬品の調製のための本開示の式(I)の化合物の使用も含む。本出願は、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態の治療における使用のための本出願の本開示の式(I)の化合物を更に含む。

30

40

【0266】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、中枢神経系(CNS)疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態であり、本開示の式(I)の化合物は、中枢神経系(CNS)疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。中枢神経系(CNS)疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、中枢神経系(CNS)の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若

50

しくは病態のための追加の薬剤は、リチウム、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、アリプラゾール、ジプラシドン、クロザピン、ジバルプロエクスナトリウム、ラモトリジン、バルプロ酸、カルバマゼピン、トピラマート、レボミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン、シタロプラム、フルボキサミン、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、ジアゼパム、アルプラゾラム、クロナゼパム、又はそれらの任意の組み合わせから選択される。うつ病の標準的なケア療法の非限定的な例は、セルトラリン、フルオキセチン、エスシタロプラム、ベンラファキシン、又はアリピプラゾールである。うつ病の標準的なケア療法の非限定的な例は、シトラロプラム (c i t r a l o p r a m)、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、ジアゼパム、又はセルトラリンである。

10

【0267】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害、並びにそれらの組み合わせから選択される。したがって、本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療するための本開示の式 (I) の化合物の使用、並びに注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療するための医薬品の調製のための本開示の式 (I) の化合物の使用も含む。本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害の治療における使用のための本開示の式 (I) の化合物を更に含む。

20

【0268】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、注意欠陥多動障害及び／又は注意欠陥障害、並びにそれらの組み合わせであり、本開示の式 (I) の化合物は、注意欠陥多動障害及び／又は注意欠陥障害、並びにそれらの組み合わせのための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野において既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害、並びにそれらの組み合わせのための追加の薬剤は、メチルフェニデート、デキサンフェタミン、リスデキサンフェチン、アトモキセチン、及びアンフェタミン、並びにそれらの組み合わせから選択される。

30

【0269】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知症及びアルツハイマー病、並びにそれらの組み合わせから選択される。したがって、本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病を治療するための本開示の式 (I) の化合物の使用、並びに認知症及び／又はアルツハイマー病を治療するための医薬品の調製のための本開示の式 (I) の化合物の使用も含む。本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病の治療における使用のための本開示の式 (I) の化合物を更に含む。

40

【0270】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知症又はアルツハイマー病であり、本開示の式 (I) の化合物は、認知症又はアルツハイマー病のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。認知症又はアルツハイマー病のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、認知症及びアルツハイマー病のための追加の薬剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDAアンタゴニスト、及びニコチン性アゴニストから選択される。アセチルコリンエ

50

ステラーゼ阻害剤は、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、及びフェンセリン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。NMDAアンタゴニストは、MK-801、ケタミン、フェンシクリジン、及びメマンチン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。ニコチン性アゴニストは、ニコチン、ニコチン酸、ニコチン性アルファ7アゴニスト、若しくはアルファ2ベータ4アゴニスト、又はそれらの組み合わせから選択され得る。

【0271】

別の態様では、本開示は、精神病を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。別の態様では、本開示は、精神病を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。精神病は、神経精神病態であり得る。

10

【0272】

ある特定の実施形態では、精神病は、全般性不安障害、パニック障害、社会不安障害、及び特定の恐怖症などの不安障害；絶望、快楽の喪失、疲労、及び自殺念慮などのうつ病；うつ病、双極性障害、がん関連のうつ病、不安、及び気分循環性障害などの気分障害；幻覚、妄想、躁病、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症型障害などの精神病性障害；放火症（放火癖）、クレプトマニア（窃盗症）及び強迫賭博などの衝動制御及び依存症障害；アルコール依存症；オピオイド依存症／依存などの薬物依存症、ニコチン依存、コカイン依存、マリファナ乱用など；禁煙；反社会的パーソナリティ障害、攻撃性、強迫性パーソナリティ障害、及び妄想性パーソナリティ障害などのパーソナリティ障害；対象に特定の慣習的行為又はルーチンを実施させる思考又は恐怖などの強迫性障害（OCD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群（以前は、適応障害と呼ばれていた）；以前は多重人格障害、又は「分割性パーソナリティ」と呼ばれていた解離性障害、及び離人症；虚偽性障害；性機能障害、性同一性障害、及びパラフィリアなどの性的及び性別障害；以前は心身障害又は身体表現性障害として知られていた身体症状障害から選択される。

20

【0273】

ある特定の実施形態では、精神病は、幻覚及び妄想、並びにそれらの組み合わせから選択される。これらの実施形態では、幻覚は、視覚幻覚、聴覚幻覚、嗅覚幻覚、味覚幻覚、触覚幻覚、固有受容性幻覚、平衡受容性幻覚（*equilibrioceptive hallucinations*）、侵害受容性幻覚（*nociceptive hallucinations*）、熱受容性幻覚、及び時間受容性幻覚、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。

30

【0274】

別の態様では、本開示は、中枢神経系（CNS）疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0275】

別の態様では、本開示は、中枢神経系（CNS）疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を予防するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0276】

いくつかの実施形態では、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態は、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン

50

病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；チック障害；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される。

【0277】

別の態様では、本開示は、神経可塑性を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物と、神経細胞の神経可塑性を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法を提供する。「神経可塑性」は、被験者の生涯を通してその構造及び／又は機能を継続的に変化させる脳の能力を指す。脳への変化の例としては、損傷などを理由とする内部及び／又は外部刺激に適応又は応答する能力、並びに新しい神経突起、樹状突起スパイン、及びシナプスを産生する能力が挙げられるが、これらに限定されることはない。神経可塑性の増加としては、神経成長の促進、神経突起形成の促進、シナプス形成の促進、樹状突起形成の促進、樹状突起分枝の複雑性（*dendritic arbor complexity*）の増加、樹状突起スパイン密度の増加、及び脳における興奮性シナプスの増加が挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの実施形態では、神経可塑性の増加は、神経成長の促進、神経突起形成の促進、シナプス形成の促進、樹状突起形成の促進、樹状突起分枝の複雑性の増加、及び樹状突起スパイン密度の増加を含む。

10

20

【0278】

いくつかの実施形態では、神経可塑性を増加させることによって、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、心理的障害、うつ病、依存症、不安、心的外傷後ストレス障害、治療抵抗性うつ病、自殺念慮、大うつ病障害、双極性障害、統合失調症、脳卒中、外傷性脳損傷、又は物質使用障害を治療することができる。

【0279】

別の態様では、本開示は、体重を治療する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要としている対象に投与することを含む、方法を提供する。体重の治療は、体重増加；体重減少；代謝障害；医薬的介入に関連する体重増加；精神病（本明細書に記載されているものを含む）に関連する体重増加；拒食症、過食症、悪液質などの摂食障害；摂食行動；肥満；糖尿病；インスリン抵抗性；前糖尿病；グルコース非忍容性；高脂血症；及び心血管疾患の治療を含み得る。

30

【0280】

別の態様では、本開示は、樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物と、神経細胞の樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法を提供する。

【0281】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、シヨル分析によって1.0倍超の増加を伴う樹状交差の最大数を生成する。

40

【0282】

別の態様では、本開示は、生体サンプル又は患者のいずれかの細胞内のセロトニン受容体を活性化するための方法であって、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式（I）の化合物を細胞に投与することを含む、方法を提供する。セロトニン受容体は、5-HT受容体サブタイプであってもよく、好ましくは、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}のうち的一方又は両方であってもよい。

【0283】

いくつかの実施形態では、有効量は、対象又は種の疾患状態、年齢、性別、及び／又は体重などの要因に応じて変化する。いくつかの実施形態では、有効量に対応する1つ以上

50

の所与の化合物の量は、所与の薬物又は化合物、医薬製剤、投与経路、病態、疾患又は障害のタイプ、治療される対象の同一性などの要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。

【0284】

いくつかの実施形態では、本開示の式(I)の化合物は、年に1、2、3、又は4回投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、週に少なくとも1回投与される。しかしながら、別の実施形態では、化合物は、2週間、3週間、又は1ヶ月に約1回、対象に投与される。別の実施形態では、化合物は、1週間に約1回～1日に約1回投与される。別の実施形態では、化合物は、1日に1、2、3、4、5、又は6回投与される。治療期間の長さは、疾患、障害、若しくは病態の重症度、対象の年齢、濃度、及び／若しくは本出願の化合物の活性、並びに／又はそれらの組み合わせなどの様々な要因に応じる。治療に使用される化合物の有効投薬は、特定の治療レジームの経過にわたって増加又は減少し得るとも理解されるであろう。投薬における変化は、当技術分野で既知の標準的な診断アッセイによって生じ、明らかになり得る。いくつかの事例では、慢性投与が必要とされる。例えば、化合物は、対象を治療するのに十分な量及び持続時間で対象に投与される。

10

【0285】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、幻覚性のある又は精神異常をもたらす用量で投与され、心理療法又は治療と併用され、年に1回、2回、3回、又は4回生じ得る。しかし、いくつかの実施形態では、化合物は、幻覚性のない又は精神異常をもたらさない用量で、対象に、1日1回、2日に1回、3日に1回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、又は3ヶ月に1回投与される。

20

【0286】

本開示の式(I)の化合物は、単独、又は本開示の化合物などのセロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、若しくは病態を治療するのに有用な他の既知の薬剤との組み合わせのいずれかで使用され得る。セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害を治療するのに有用な他の既知の薬剤と組み合わせて使用される場合、これは、式(I)の化合物がそれらの薬剤と同時に投与される実施形態である。本明細書で使用される場合、対象への2種の物質の「同時投与」は、2種の物質の両方が個体において同時に活性であるようにこれらを各々提供することを意味する。投与の正確な詳細は、互いの存在下での2種の物質の薬物動態に応じ、薬物動態が好適である場合、2種の物質を互いに数時間以内に投与することを含み得るか、又は一方の物質を他方の投与から24時間以内に投与することさえ含み得る。好適な投与レジメンの設計は、当業者にとって日常的である。特定の実施形態では、2種の物質は、実質的に同時に、すなわち、互いに数分以内に、又は両方の物質を含有する単一の組成物中に投与される。本出願の更なる実施形態は、薬剤の組み合わせが、非同時的に対象に投与されることである。いくつかの実施形態では、本開示の式(I)の化合物は、別個の単位剤形で同時若しくは連続的に、又は単一の単位剤形で一緒に、別の治療剤と一緒に投与される。したがって、本出願は、本明細書に記載されている1つ以上の式(I)の化合物と、追加の治療剤と、薬的に許容される担体と、を含む、単一の単位剤形を提供する。

30

40

【0287】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、臨床的に意味のあるサイケデリック／精神異常をもたらす作用のない用量又は投薬レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、4 ng/mL以下のヒト血漿サイロシンC_{max}及び／若しくは40%以下のヒト5-HT_{2A}ヒトCNS受容体占有率によって呈されるもの、又は1 ng/mL以下のヒト血漿サイロシンC_{max}及び／若しくは30%以下のヒト5-HT_{2A}ヒトCNS受容体占有率によって呈されるものに類似した臨床効果をもたらす用量又は用量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、ヒト血漿サイロシンT_{max}によって呈されるものに類似した臨床効果を、60分過剰に、120分過剰に、又は180分過剰に提供

50

する用量又は用量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。

【0288】

キット

別の実施形態では、上記のような1つ以上の化合物、医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、若しくは多型体、及び／若しくは医薬組成物を含む、キット又は製造物品が提供される。

【0289】

他の実施形態では、上述の治療用途における使用のためのキットであって、キットが、本明細書に記載されている、1つ以上の化合物、医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、又は多型体、及び／又は医薬組成物を保持する容器、使用説明書付きのラベル又は添付文書、を含む、キットが提供される。

10

【0290】

本明細書に開示及び定義されている本発明は、本文又は図面から言及又は明らかにされた個々の特徴のうちの2つ以上の全ての代替的な組み合わせに及ぶと理解されるであろう。これらの異なる組み合わせは全て、本発明の様々な代替的な態様を構成する。

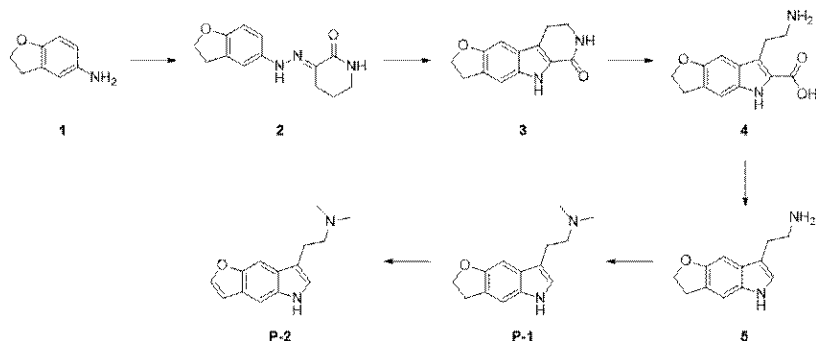
【実施例】

【0291】

スキーム1：一般式(I)の化合物は、スキーム1における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアニリンから合成され得る。適切に置換されたアニリンを利用するフィッシャーインドール合成によって、四環式中間体の入手手段が可能になり、これによって、その後の開環及び脱カルボキシル化後に、中間体5の形成が可能になった。ペンダントアミンの還元アルキル化によって、一般式(I)の化合物(P-1及びP-2によって例示される)の入手手段が提供された。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

20

【化22】

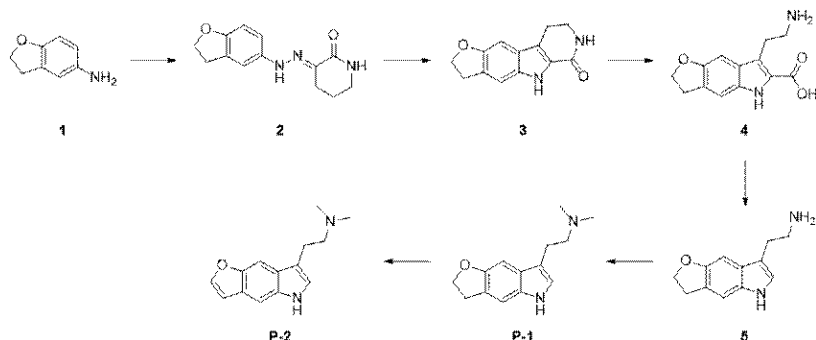


30

【0292】

実施例1：2-(1,6-ジヒドロ-2H-フロ[3,2-e]インドール-8-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-1)

【化23】



40

50

ステップ1：(E)-3-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ヒドラジンイリデン)ピペリジン-2-オン(2)

H₂O(120mL)中のエチル2-オキソピペリジン-3-カルボキシレート(12.7g、74mmol)の溶液を、KOH(4.15g、74mmol)で処理し、周囲温度で16時間攪拌した。別個のフラスコ内で、H₂O(120mL)及び12Mの水性HCl(21.5mL)中の2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン(10.0g、74mmol)を、0℃に冷却し、H₂O(10mL)中のNaNO₂(5.1g、74mmol)の溶液で滴下処理した。この混合物を、0℃で30分間攪拌し、それから、10%w/vの水性Na₂CO₃でpH4に調整し、次いで、オキソピペリジンを含む第1の溶液に添加した。組み合わせた反応混合物のpHを、AcOHでpH4に調整し、0℃で16時間攪拌した。完了したら、不溶性材料を、濾過によって回収し、水(200mL)で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、赤色の固体としての粗(E)-3-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ヒドラジンイリデン)ピペリジン-2-オン(10g)を得、これを更なる精製なしで使用した。

10

【0293】

ステップ2：2,3,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-フロ[2,3-f]ピリド[3,4-b]インドール-6-オン(3)

HCOOH(120mL)中の粗(E)-3-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ヒドラジンイリデン)ピペリジン-2-オン(20.0g)の溶液を105℃で1時間攪拌した。反応混合物を、H₂O(200mL)で希釈し、EtOAc(200mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の固体としての粗2,3,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-フロ[2,3-f]ピリド[3,4-b]インドール-6-オン(8.00g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0294】

ステップ3：7-(2-アミノエチル)-3,5-ジヒドロ-2H-フロ[2,3-f]インドール-6-カルボン酸(4)

EtOH(20mL)中の粗2,3,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-フロ[2,3-f]ピリド[3,4-b]インドール-6-オン(7.50g)の溶液に、KOH(18.4g、328mmol)及びH₂O(20mL)を添加した。混合物を90℃で12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、H₂O(25mL)で希釈し、次いで、濾過した。濾液をAcOHで酸性化して、沈殿物を生成し、これを、収集し、H₂Oで洗浄し、乾燥させて、褐色の固体としての粗7-(2-アミノエチル)-3,5-ジヒドロ-2H-フロ[2,3-f]インドール-6-カルボン酸(5.00g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0295】

ステップ4：2-(3,5-ジヒドロ-2H-フロ[2,3-f]インドール-7-イル)エタン-1-アミン(5)

HCl(12Mの水性、10mL)中の粗7-(2-アミノエチル)-3,5-ジヒドロ-2H-フロ[2,3-f]インドール-6-カルボン酸(5.00g、20.3mmol)の溶液に、H₂O(20mL)を添加し、得られた混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物を30%の水性NaOHでpH10に調整した。H₂Oを凍結乾燥によって除去して、褐色の固体としての粗2-(3,5-ジヒドロ-2H-フロ[2,3-f]インドール-7-イル)エタン-1-アミン(3.00g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

40

【0296】

ステップ5：2-(3,5-ジヒドロ-2H-フロ[2,3-f]インドール-7-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-1)

MeOH(15mL)中の粗2-(3,5-ジヒドロ-2H-フロ[2,3-f]イン

50

ドール-7-イル) エタン-1-アミン (3.00 g) の溶液に、AcOH (3.56 g、59.3 mmol、3.39 mL)、NaBH₃CN (1.86 g、29.6 mmol)、及び37% w/wの水性ホルムアルデヒド (3.01 g、37.0 mmol) を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、飽和水性NaHCO₃でpH8に調整し、CH₂Cl₂ (50 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 (250×50 mm×10 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN] ; B: 1~40%、10分) によって精製した残渣を得て、トリフルオロ酢酸塩 (0.75 g、5つのステップにわたって3%) としての2-(3, 5-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-f] インドール-7-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.70 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z = 231.0 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm): 98.2%。

10

【0297】

ステップ6: 2-(5H-フロ[2, 3-f] インドール-7-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-2)

20

ジオキサン (3 mL) 中の2-(3, 5-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-f] インドール-7-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (0.50 g、2.17 mmol) の溶液に、DDQ (591 mg、2.61 mmol) を添加した。混合物を105℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相: [水 (NH₃+NH₄HCO₃) - ACN] ; B: 1~45%、8分) によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5H-フロ[2, 3-f] インドール-7-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (68 mg、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN-d₃): δ 8.93 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.84-6.83 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.25 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z = 229.1 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm): 99.7%。

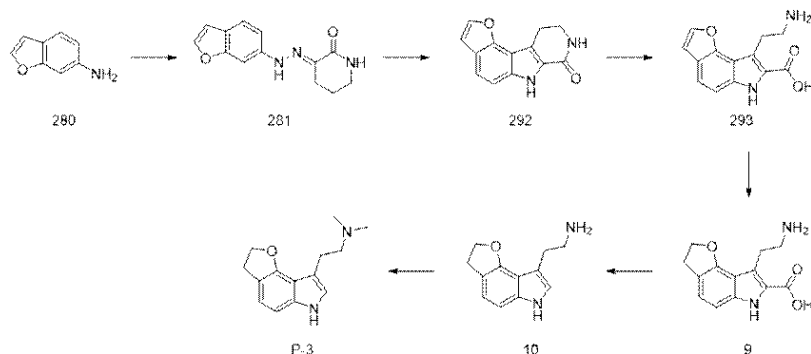
30

【0298】

スキーム2: 一般式(I)の化合物は、スキーム2における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアニリンから合成され得る。適切に置換されたアニリンを利用したフィッシャーインドール合成によって、四環式中間体292の入手手段が可能になり、これによって、その後の開環及び水素化後に、中間体9が生成された。脱カルボキシル化によって、中間体10が生成された。ペンダントアミンの還元アルキル化によって、一般式(I)の化合物(P-3によって例示される)の入手手段が提供された。当業者であれば、交互にアルデヒド又はケトンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

40

【化 2 4】

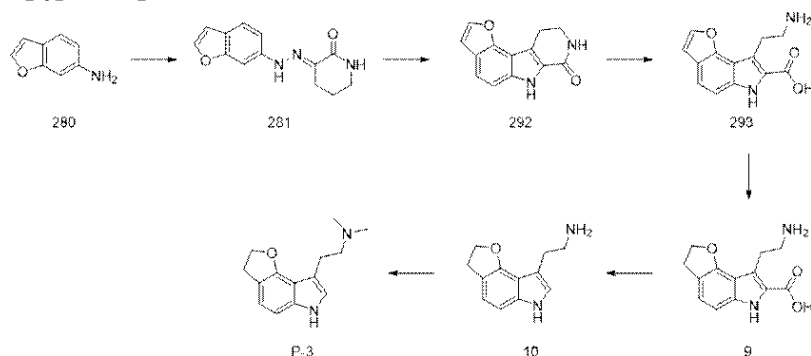


10

【 0 2 9 9 】

実施例 2：2-（3，6-ジヒドロ-2H-フロ[2，3-e]インドール-8-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-3）

【化 2 5】



20

ステップ 1：（E）-3-（2-（ベンゾフラン-6-イル）ヒドラジンイリデン）ピペリジン-2-オン（281）

H₂O（11 mL）中のエチル 2-オキソピペリジン-3-カルボキシレート（6.43 g、37.6 mmol）の溶液を、KOH（2.11 g、37.6 mmol）で処理し、周囲温度で 16 時間攪拌した。別個のフラスコにおいて、H₂O（11 mL）及び 12 M の水性 HCl（2.74 g、2 当量、75.1 mmol）中の 1-ベンゾフラン-6-アミン（5 g、37.6 mmol）の溶液を、0℃に冷却し、H₂O（11 mL）に予め溶解した NaNO₂（2.59 g、37.6 mmol）で処理した。この混合物を、0℃で 30 分間攪拌し、それから、10% w/v の水性 Na₂CO₃ で pH 4 に調整し、次いで、オキソピペリジンを含有する第 1 の溶液に添加した。得られた混合物の pH を、AcOH で pH 5 に調整し、0℃で 16 時間攪拌した。完了したら、不溶性材料を、濾過によって回収し、H₂O（30 mL）で洗浄した。固体を、真空中で乾燥させて、褐色の固体としての粗（E）-3-（2-（ベンゾフラン-6-イル）ヒドラジンイリデン）ピペリジン-2-オン（5 g）を得、これを更なる精製なしで使用した。

30

【 0 3 0 0 】

ステップ 2：6，8，9，10-テトラヒドロ-7H-フロ[2，3-e]ピリド[3，4-b]インドール-7-オン（292）

EtOH（17.5 mL）中の粗（E）-3-（2-（ベンゾフラン-6-イル）ヒドラジンイリデン）ピペリジン-2-オン（5.0 g）の溶液を、MeOH（17.5 mL）中の 3 M の HCl の溶液で処理し、80℃で 3 時間攪拌した。反応混合物の pH を飽和水性 Na₂CO₃ で 8 に調整し、有機溶媒を減圧下で除去した。残渣を、H₂O（20 mL）で希釈し、次いで、CH₂Cl₂（30 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての粗 6，8，9，10-テトラヒドロ-7H-フロ[2，3-e]ピリド[3，4-b]インドール-7-オン（4.00 g）を得、これを更なる精

40

50

製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0301】

ステップ3：8-(2-アミノエチル)-6H-フロ[2, 3-e]インドール-7-カルボン酸(293)

EtOH(14mL)中の粗6, 8, 9, 10-テトラヒドロ-7H-フロ[2, 3-e]ピリド[3, 4-b]インドール-7-オン(4.0g)の溶液に、KOH(19.8g、353mmol)及びH₂O(14mL)を添加した。混合物を90℃で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、H₂O(25mL)で希釈し、MTBE(30mL×2)で抽出した。次いで、水性層を濾過し、濾液をAcOHで酸性化して、沈殿物を生成し、これを、収集し、H₂Oで洗浄し、次いで、乾燥させて、褐色の固体としての粗8-(2-アミノエチル)-6H-フロ[2, 3-e]インドール-7-カルボン酸(4.0g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0302】

ステップ4：8-(2-アミノエチル)-3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-7-カルボン酸(9)

MeOH(10mL)中の粗8-(2-アミノエチル)-6H-フロ[2, 3-e]インドール-7-カルボン酸(200mg)の溶液を10%のPd/C(87.1mg、0.82mmol)で処理した。得られた混合物を、30℃で36時間、50PSI、H₂の雰囲気下で攪拌した。次いで、懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(5mL×3)で溶出した。組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、褐色の油としての粗8-(2-アミノエチル)-3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-7-カルボン酸(200mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0303】

ステップ5：2-(3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン(10)

H₂O(6mL)中の粗8-(2-アミノエチル)-3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-7-カルボン酸(200mg)の溶液に、HCl(12Mの水性、2mL)を添加した。混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物を10%の水性NaOHでpH13に調整した。次いで、H₂Oを凍結乾燥によって除去して、褐色の固体としての粗2-(3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン(100mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0304】

ステップ6：2-(3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-8-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン(P-3)

MeOH(3mL)中の粗2-(3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン(100mg)の溶液に、AcOH(118mg、1.98mmol)、NaBH₃CN(62.1mg、0.99mmol)及び37%w/wの水性ホルムアルデヒド(100mg、1.24mmol)を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。次いで、反応混合物のpHを飽和水性NaHCO₃で8に調整し、次いで、メタノールを減圧下で除去した。水性残渣をCH₂Cl₂(3mL×2)で抽出した。有機層を、ブライン(1mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10µm; 移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]; B%：1%~35%、8分)によって精製して、黄色の固体としての2-(3, 6-ジヒドロ-2H-フロ[2, 3-e]インドール-8-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン(9.34mg、6つのステップにわたって0.1%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃CN-d₃): δ 8.89-8.93(br. s, 1H), 6.97-6.92(m, 2H), 6.85(d, J=8.0

40

50

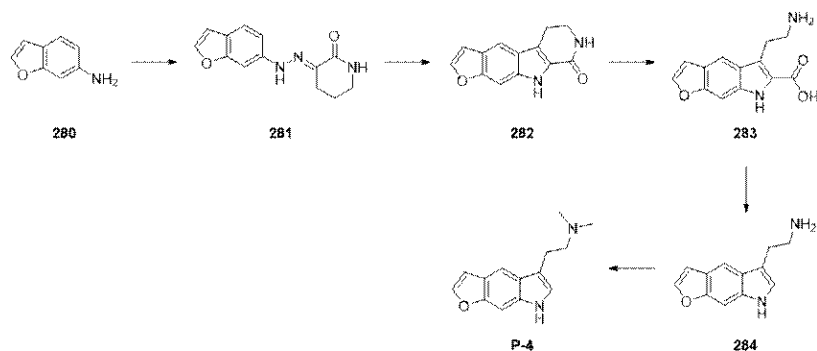
H z, 1 H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.22 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.90–2.85 (m, 2 H), 2.56–2.52 (m, 2 H), 2.21 (s, 6 H)。LCMS (ESI+) m/z 231.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm) : 99.4 %

【0305】

スキーム3：一般式(I)の化合物は、スキーム1及び2に概説されているステップの類似した順序で合成され得る。適切に装飾された(decorated)アニリンにフィッシャーインドール合成を実施することによって、四環式中間体282の入手手段が可能になり、これによって、その後の開環及び脱カルボキシ化後に、中間体284の形成が可能になった。ペンダントアミンの還元アルキル化によって、一般式(I)の化合物(P-4によって例示される)の入手手段が提供された。当業者であれば、交互にアルデヒド又はケトンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

10

【化26】

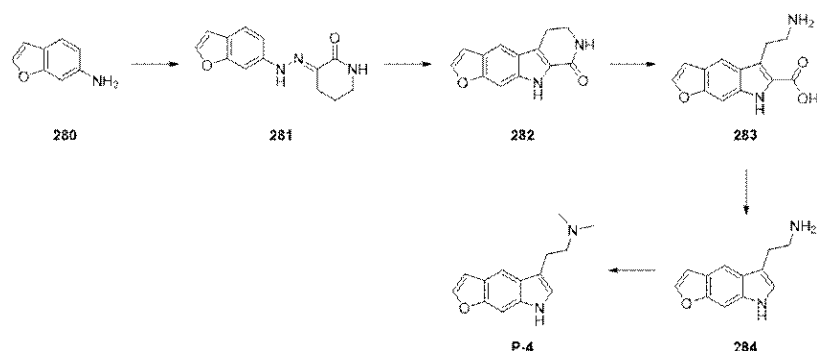


20

【0306】

実施例3：2-(7H-フロ[3,2-f]インドール-5-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-4)

【化27】



30

ステップ1：(E)-3-(2-(ベンゾフラン-6-イル)ヒドラジンイリデン)ピペリジン-2-オン(281)

40

H₂O (11 mL) 中のエチル 2-オキソピペリジン-3-カルボキシレート (6.43 g、37.6 mmol) の溶液を、KOH (2.11 g、37.6 mmol) で処理し、周囲温度で16時間攪拌した。別個のフラスコにおいて、H₂O (11 mL) 及び12 Mの水性HCl (2.74 g、2当量、75.1 mmol) 中の1-ベンゾフラン-6-アミン (5 g、37.6 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、H₂O (11 mL) に予め溶解したNaNO₂ (2.59 g、37.6 mmol) で処理した。この混合物を、0℃で30分間攪拌し、それから、10% w/vの水性Na₂CO₃でpH4に調整し、次いで、オキソピペリジンを含む第1の溶液に添加した。得られた混合物のpHを、AcOHでpH5に調整し、0℃で16時間攪拌した。完了したら、不溶性材料を、濾過によって回収し、H₂O (30 mL) で洗浄した。固体を、真空中で乾燥させて、褐色の固体

50

としての粗 (E) - 3 - (2 - (ベンゾフラン - 6 - イル) ヒドラジンイリデン) ピペリジン - 2 - オン (5 g) を得、これを更なる精製なしで使用した。

【0307】

ステップ2: 5, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - フロ [3, 2 - f] ピリド [3, 4 - b] インドール - 8 - オン (282)

EtOH (17.5 mL) 中の粗 (E) - 3 - (2 - (ベンゾフラン - 6 - イル) ヒドラジンイリデン) ピペリジン - 2 - オン (5.0 g, 20.5 mmol) の溶液を、MeOH (17.5 mL) 中の3MのHClの溶液で処理し、80℃で3時間攪拌した。反応混合物のpHを飽和水性Na₂CO₃で8に調整し、有機溶媒を減圧下で除去した。残渣を、H₂O (20 mL) で希釈し、次いで、CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての粗5, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - フロ [3, 2 - f] ピリド [3, 4 - b] インドール - 8 - オン (4.00 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0308】

ステップ3: 5 - (2 - アミノエチル) - 7 H - フロ [3, 2 - f] インドール - 6 - カルボン酸 (283)

EtOH (14 mL) 中の粗5, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - フロ [3, 2 - f] ピリド [3, 4 - b] インドール - 8 - オン (4.0 g) の溶液に、KOH (19.8 g, 353 mmol) 及びH₂O (14 mL) を添加した。混合物を90℃で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、H₂O (25 mL) で希釈し、MTBE (30 mL × 2) で抽出した。次いで、水性層を濾過し、濾液をAcOHで酸性化して、沈殿物を生成し、これを、収集し、H₂Oで洗浄し、次いで、乾燥させて、褐色の固体としての粗5 - (2 - アミノエチル) - 7 H - フロ [3, 2 - f] インドール - 6 - カルボン酸 (4.00 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0309】

ステップ4: 2 - (7 H - フロ [3, 2 - f] インドール - 5 - イル) エタン - 1 - アミン (284)

12Mの水性HCl (7 mL) 及びH₂O (21 mL) 中の粗5 - (2 - アミノエチル) - 7 H - フロ [3, 2 - f] インドール - 6 - カルボン酸 (4 g) の溶液を100℃で3.5時間攪拌した。完了したら、反応混合物のpHを、10% w/vの水性NaOHで13に調整し、CH₂Cl₂ (50 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (5 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の固体としての粗2 - (7 H - フロ [3, 2 - f] インドール - 5 - イル) エタン - 1 - アミン (1 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0310】

ステップ5: 2 - (7 H - フロ [3, 2 - f] インドール - 5 - イル) - N, N - ジメチルエタン - 1 - アミン (P - 4)

MeOH (7 mL) 中の粗2 - (7 H - フロ [3, 2 - f] インドール - 5 - イル) エタン - 1 - アミン (1 g) の溶液を、0℃で、酢酸 (1.2 g, 20 mmol)、NaBH₃CN (628 mg, 9.99 mmol)、及び37% w/wの水性ホルムアルデヒド (1.01 g, 12.5 mmol) で連続的に処理した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。完了したら、反応混合物のpHを飽和水性NaHCO₃で8に調整し、揮発性成分を真空中で除去した。残渣を、H₂O (5 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (10 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 µm; 移動相: [水 (NH₃ + NH₄HCO₃) - ACN]; B: 5 ~ 45%, 8分) によって精製して、オフホワイトの固体としての2 - (7 H - フロ [3, 2 - f] イ

40

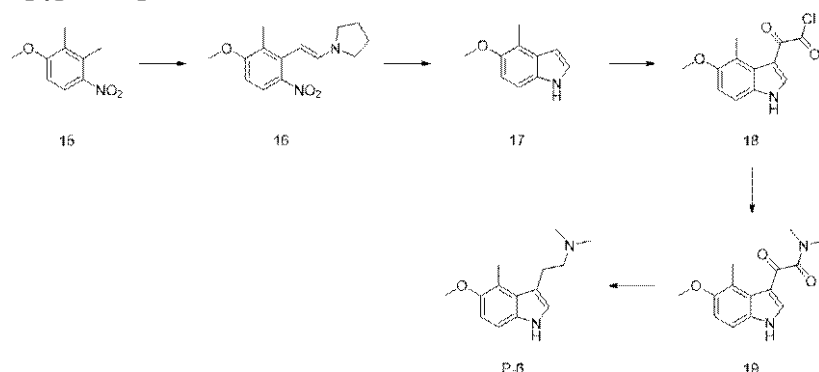
50

ドール-5-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(4.9mg、5つのステップにわたって0.1%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃CN-d₃): δ 7.70(d, J=2.0Hz, 1H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.10(d, J=1.6Hz, 1H), 6.90(d, J=2.4Hz, 1H), 3.11-3.07(m, 2H), 2.69-2.65(m, 2H), 2.28(s, 6H)。LCMS(ESI+): m/z 229.0 [M+H]⁺。HPLC純度(220nm): 89.2%。

【0311】

スキーム4: 一般式(I)の化合物は、スキーム4における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたニトロトルエンから合成され得る。置換されたスチレンへの適切に置換されたニトロアレンの変換、続いて、還元的環化を介したレイムグラーバー-バッチョインドール合成の修正版によって、インドール中間体の入手手段が可能になった(実施例17の場合)。塩化オキサリルでそのようなインドールのグリオキシリ化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式(I)の化合物(P-6によって例示される)を提供するグリオキサミド中間体を得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化28】



【0312】

実施例4: 2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-6)

ステップ1: (E)-1-(3-メトキシ-2-メチル-6-ニトロスチリル)ピロリジン(16)

DMF(300mL)中の1-メトキシ-2,3-ジメチル-4-ニトロベンゼン(30.0g、166mmol)の溶液に、DMF-DMA(39.4g、331mmol)及びピロリジン(14.1g、199mmol)を添加した。反応混合物を130℃で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、黒色の油としての粗(E)-1-(3-メトキシ-2-メチル-6-ニトロスチリル)ピロリジン(39.1g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0313】

ステップ2: 5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール(17)

AcOH(390mL)中の粗(E)-1-(3-メトキシ-2-メチル-6-ニトロスチリル)ピロリジン(39.1g)の溶液に、Fe(92.4g、1.66mol)を50℃で少量ずつ添加した。反応混合物を80℃で4時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc(80mL)で洗浄した。水性層のpHが6~7になるまで、6Nの水性NaOHを撹拌しながら濾液に添加した。層を分離し、水性層をEtOAc(400mL×3)で更に抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル中の1~5%のEtOAc)によって精製して、紫

色の固体としての5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール(11.9 g、45%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.03(s, 1H), 7.21–7.19(m, 2H), 6.94(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.55–6.53(m, 1H), 3.89(s, 3H), 2.48(s, 3H)。

【0314】

ステップ3: 2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(18)

無水Et₂O(300 μL)中の塩化オキサリル(319 μL、3.72 mmol)の溶液を、N₂下で、無水Et₂O(20 mL)中の5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール(0.5 g、3.1 mmol)の氷冷(0℃)攪拌溶液に滴加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、暗赤色の沈殿物を濾過によって回収した。沈殿物を冷たいEt₂O(5 mL×2)で洗浄した。濾液の冷却後に、表題化合物の第2の産物が得られ、沈殿物を、濾過し、第1のバッチに添加して、赤色の固体としての2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(620 mg、79%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.32(s, 1H), 8.19(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.03(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 2.67(s, 3H)。¹³C NMR(101 MHz, DMSO-d₆): δ 181.4, 167.3, 153.4, 140.5, 133.0, 125.6, 118.8, 113.1, 110.3, 110.0, 56.7, 14.5。

10

20

【0315】

ステップ4: 2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(19)

THF(50 mL)に溶解した2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(7.80 g、27.8 mmol)の溶液に、Me₂NH(THF中で2 M、35 mL)を0℃で添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル中の10~100%のEtOAc)によって精製して、黄色の固体としての2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(1.50 g、21%)を得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.93(s, 1H), 7.27(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.03(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.04(s, 3H), 2.76(s, 3H)。

30

【0316】

ステップ5: 2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-6)

無水THF(5 mL)中の2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(0.50 g、1.92 mmol)の氷冷攪拌溶液に、N₂下で、LiAlH₄(875 mg、23.0 mmol)を少量ずつ添加した。次いで、反応混合物を加熱して、還流させ、攪拌を3時間続けた。混合物を、10℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O(3.00 g)を少量ずつ添加することによってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF(20 mL)で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18(150×40 mm×10 μm); 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 1~36%、8分)によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(110 mg、24%)を得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.10(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.84(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.11–3.07(m, 2H), 2.68–2.64(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.38(s,

40

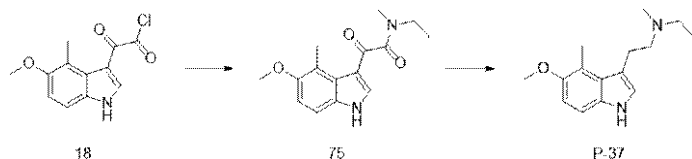
50

6 H)。LCMS (ESI+) : m/z 233.1 $[M+H]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm) : 97.6%。

【0317】

実施例5 : N-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-37)

【化29】



10

ステップ1 : N-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (75)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (360 mg、1.43 mmol) の懸濁液を、0℃で、エチル(メチル)アミン (0.31 mL、2.5当量、3.58 mmol) で処理した。反応物を、周囲温度で30分間攪拌し、次いで、N₂ガスの流れの下で濃縮した。油性残渣を、EtOAc (20 mL) に取り込み、0.1 Mの水性HCl (10 mL × 3)、H₂O (10 mL)、次いで、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/Et₂Oでの粉碎によって精製して、回転異性体の混合物 (A : B、2 : 3) であった白色の固体としてのN-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (380 mg、97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.92 (s, 0.6 H, 回転異性体 B), 7.88 (s, 0.4 H, 回転異性体 A), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.56 (q, J = 7.2 Hz, 0.8 H, 回転異性体 A), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 1.2 H, 回転異性体 B), 3.06 (s, 1.8 H, 回転異性体 B), 3.01 (s, 1.2 H, 回転異性体 A), 2.76 (m, 3 H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 1.2 H, 回転異性体 A), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 1.8 H, 回転異性体 B)。

20

30

【0318】

ステップ2 : N-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-37)

無水THF (10 mL) の氷冷 (0℃) 溶液に、LiAlH₄ (221 mg、8当量、5.83 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、無水THF (2 mL) 中のN-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (0.2 g、0.73 mmol) の溶液で滴下処理した。反応混合物を、N₂下で3時間還流させ、0℃に冷却し、H₂O (0.2 mL)、3.75 Mの水性NaOH (0.2 mL)、及びH₂O (0.6 mL) の連続滴加によってクエンチした。混合物を、乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを追加の熱いTHF (20 mL × 2) で洗浄し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としてのN-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (160 mg、89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.12 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.19-3.05 (m, 2 H), 2.82-2.70 (m, 2 H), 2.67-2.54 (m, 5 H), 2.41 (s, 3 H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 151.4, 132.7, 126.9, 123.6, 118.3, 114.5, 110.2, 108.9, 59.0, 58.3, 51.5, 41.3, 24.

40

50

9, 12.0, 11.8。

【0319】

ステップ2a: N-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンフマレート (P-37・フマレート)

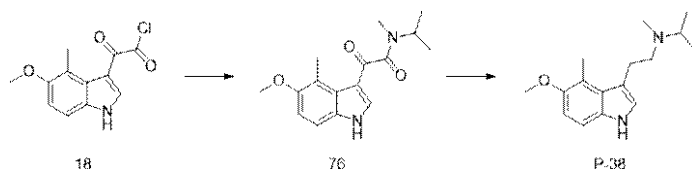
フマル酸 (75 mg、0.65 mmol) を、最小限の還流アセトンに溶解させ、最小限の熱いアセトンに予め溶解した N-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (160 mg、0.65 mmol) で処理した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、4℃で一晩静置して、淡黄色の結晶であったフマル酸塩 (127 mg、60%) としての N-エチル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンを得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.63 (s, 1H), 7.18–6.92 (m, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.04 (dd, $J=9.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=9.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.67 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 167.6, 150.2, 134.9, 132.4, 126.3, 124.3, 116.3, 112.0, 109.0, 108.9, 58.1, 57.4, 50.4, 40.3, 23.7, 11.6, 11.1。 LCMS (ESI+): m/z : 247.3 [M+H]⁺。 q NMR 純度 (ERIC): 95.8%。

【0320】

実施例6: N-(2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-38)

【化30】



ステップ1: N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (76)

THF (8 mL) 中の 2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (780 mg、3.1 mmol) の溶液に、THF (5 mL) 中の N-メチル(プロパン-2-イル)アミン (2.27 g、31.0 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 25℃ に温め、攪拌を 12 時間続けた。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の 10%~100% の EtOAc) によって精製して、回転異性体の混合物であった黄色の固体としての N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (240 mg、27%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.92–7.85 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.49–3.43 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.21–1.22 (m, 6H)。 LCMS (ESI+): m/z : 289.3 [M+H]⁺。

【0321】

ステップ2: N-(2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-38)

THF (2.4 mL) 中の N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (240 mg、0.832 mmol) の氷冷 (0℃) 溶液に、LiAlH₄ (379 mg、9.99 mmol)

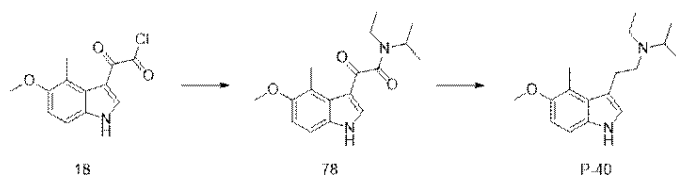
を N_2 下で少量ずつ添加した。次いで、反応混合物を $70^\circ C$ に温め、攪拌を 3 時間続けた。次いで、反応混合物を、 $10^\circ C$ に冷却し、 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (3 g) を少量ずつ添加することによってクエンチし、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを THF (20 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 $100 \times 30 mm \times 10 \mu m$; 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B: 5~40%, 8 分) によって精製して、褐色の固体としての N-(2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (28 mg, 13%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.96 (七重線, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.09 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+) m/z 261.3 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 96.1%。

10

【0322】

実施例 7: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-40)

【化 31】



20

ステップ 1: N-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (78)

THF (5 mL) 中の 2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (624 mg, 2.48 mmol) の氷冷溶液に、THF (5 mL) 中の N-エチルプロパン-2-アミン (2.16 g, 24.8 mmol) を添加した。反応混合物を $25^\circ C$ に温め、攪拌を 12 時間続け、この時点で、揮発物を真空中で除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル中の 10~100% EtOAc) によって精製して、黄色の固体としての N-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (541 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0323】

ステップ 2: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-40)

THF (7 mL) 中の粗 N-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (541 mg) の氷冷攪拌溶液に、 $LiAlH_4$ (813 mg, 21.4 mmol) を N_2 下で少量ずつ添加した。次いで、反応混合物を $70^\circ C$ に加熱し、攪拌を 3 時間続けた。次いで、反応物を、 $10^\circ C$ に冷却し、 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (3 g) を少量ずつ添加することによってクエンチし、それから、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを THF (20 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge OBD C18 $150 \times 40 mm \times 10 \mu m$; 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B: 15~45%, 8 分) によって精製して、オフホワイトの固体としての N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (67 mg, 2つのステップにわたって 10%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1

40

50

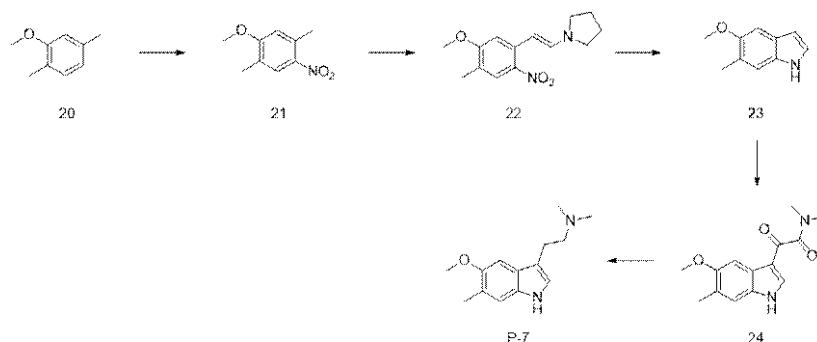
H), 3.84 (s, 3H), 3.33–3.24 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 2H), 2.93–2.79 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS: m/z: 275.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 99.5%。

【0324】

スキーム5：一般式(I)の化合物は、スキーム5に概説されているものと同様に、適切に置換されたニトロトルエンから合成され得る。適切に置換されたスチレンへの変換を介したレイムグラーバーバッチョインドール合成の修正版によって、インドール中間体の入手手段が可能になった。塩化オキサリルでのそのようなインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式(I)の化合物(P-7によって例示される)の入手手段を提供するグリオキサミド中間体が得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

10

【化32】

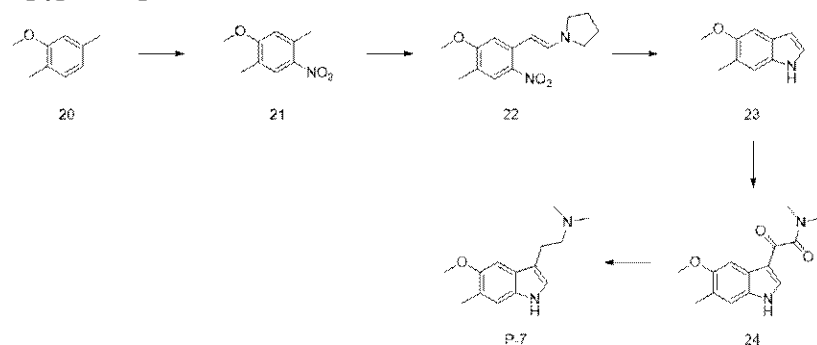


20

【0325】

実施例10：2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-7)

【化33】



30

ステップ1：1-メトキシ-2,5-ジメチル-4-ニトロベンゼン(21)

40

2-メトキシ-1,4-ジメチルベンゼン(10.5 g、76.7 mmol)を0~5℃でHNO₃(70 mL)に滴加し、続いて、NaNO₂(15.9 g、230 mmol)を-5~2℃で少量ずつ滴加した。得られた混合物を0~5℃で5時間攪拌した。混合物を氷H₂O(100 mL)に注ぐことによってクエンチし、pHを6 Nの水性NaOHで7~8に調整した。水相をEtOAc(60 mL×3)で抽出した。有機層を、ブライン(60 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル中の1~5% v/vのEtOAc)によって精製して、オフホワイトの固体としての1-メトキシ-2,5-ジメチル-4-ニトロベンゼン(6.5 g、47%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.6

50

4 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

【0326】

ステップ2: (E)-1-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロスチリル)ピロリジン(22)

DMF (50 mL) 中の1-メトキシ-2,5-ジメチル-4-ニトロベンゼン (7.40 g、40.8 mmol) の溶液に、DMF-DMA (7.30 g、61.3 mmol) 及びピロリジン (3.49 g、49.0 mmol) を添加した。反応混合物を130℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、黒色の固体としての粗(E)-1-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロスチリル)ピロリジン (9.60 g、粗) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0327】

ステップ3: 5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール(23)

AcOH (65 mL) 中の粗(E)-1-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロスチリル)ピロリジン (9.60 g) の溶液に、Fe (22.7 g、406 mmol) を50℃で少量ずつ添加した。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (20 mL) で洗浄した。pHが6~7の間になるまで、組み合わせた濾液を6Nの水性NaOHで希釈した。層を分離し、水相をEtOAc (100 mL × 3) で更に抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の1~1.25% v/vのEtOAc) によって精製して、オフホワイトの固体としての5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール (1.66 g、25%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

20

【0328】

ステップ4: 2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(24)

THF (17 mL) 中の5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール (2.43 g、15.1 mmol) の溶液に、(COCl)₂ (2.87 g、22.6 mmol) を、0℃、N₂下で滴加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、Me₂NH (THF中で2M、26 mL) の溶液を滴加した。次いで、反応混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の1~100% v/vのEtOAc) によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (2.30 g、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

30

【0329】

ステップ5: 2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-7)

無水THF (5 mL) 中の2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (0.50 g、1.92 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (875 mg、23.1 mmol) をN₂下で少量ずつ添加した。混合物を、70℃で3時間攪拌し、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (3 g) でクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 (100×30 mm×10 μm; 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 20~40%、8分) によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5

40

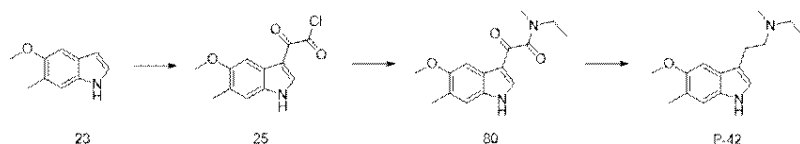
50

ーメトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (101mg、23%) を得た。¹H NMR: (400MHz, MeOD-d₄): δ 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 233.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220nm): 97.1%。

【0330】

実施例 11: N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-42)

【化34】



10

ステップ 1: 2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (25)

無水 Et₂O (15 mL) 中の 5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール (2 g、12.4 mmol) の氷冷溶液に、無水 Et₂O (10 mL) 中の (COCl)₂ (1.38 mL、16.1 mmol) の溶液を滴加した。攪拌を 2 時間継続し、この時点で、沈殿物を、濾過によって回収し、無水 Et₂O (15 mL) で洗浄して、赤色の固体としての 2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (2.6 g、83%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.19 (br. s, 1H), 8.24 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆): δ 180.6, 165.4, 154.5, 136.7, 131.0, 124.4, 123.3, 113.8, 112.3, 101.1, 55.3, 16.8。

20

【0331】

ステップ 2: N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (80)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (250 mg、0.99 mmol) の氷冷懸濁液に、エチル(メチル)アミン (0.26 mL、2.98 mmol) を添加した。攪拌を周囲温度で 3 時間続け、この時点で、HCl (0.1 M、10 mL) を添加した。水相を、分離し、CH₂Cl₂ (10 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を、H₂O (20 mL) 及びブライン (20 mL) で連続的に洗浄し、それから、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/Et₂O (10 mL、v/v、1/5) で粉碎し、白色の沈殿物を濾過して、回転異性体の混合物 (A:B、約 1:2) としての N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (248 mg、91%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.44 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (q, J=7.2 Hz, 0.75 H, 回転異性体 A), 3.36 (q, J=7.2 Hz, 1.25 H, 回転異性体 B), 3.03-2.99 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.24-1.16 (m, 3H)。

40

【0332】

ステップ 3: N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-42)

無水 THF (15 mL) 中の N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-イ

50

ンドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (250 mg、0.91 mmol) の氷冷溶液に、LiAlH₄ (173 mg、4.56 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (180 μL)、30%のNaOH (w/v) (180 μL)、H₂O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての粗N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (0.2 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0333】

ステップ4a: N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-42・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中のN-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (159 mg、0.65 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (74.9 mg、0.65 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、無色の結晶であったフマル酸塩 (80 mg、2つのステップにわたって36%) としてのN-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.43 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 247.1 [M+H]⁺。qNMR純度 (ERETIC): 99.9%。

【0334】

ステップ4b: N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-42・オキサレート)

熱いアセトン (2 mL) 中のN-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (246 mg、1.0 mmol) の溶液を、還流で、最小限のアセトンに溶解したシュウ酸 (100 mg、1.1 mmol) の溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、オフホワイトの結晶としてのN-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンオキサレート (201 mg、67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.66 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.16 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 164.6, 151.8, 130.9, 125.1, 122.4, 120.8, 112.7, 108.9, 98.5, 55.4, 54.6, 49.9, 38.5, 20.0, 16.9, 8.9。LCMS (ESI+): m/z 247.1 [M+H]⁺。qNMR純度 (ERETIC): 96.9%。

【0335】

実施例12: N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (P-43)

10

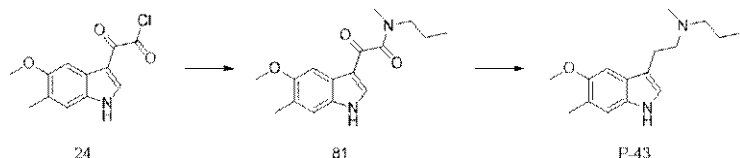
20

30

40

50

【化 3 5】



ステップ 1：2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド（81）

メチル（プロピル）アミン（0.31 mL、2.98 mmol）を、CH₂Cl₂（10 mL）中の2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセチルクロリド（250 mg、0.99 mmol）の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、水性HCl（0.1 M、10 mL）を添加した。水相を、分離し、CH₂Cl₂（10 mL）で抽出し、組み合わせた有機物を、H₂O（20 mL）及びブライン（20 mL）で連続的に洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、黄色の油を生成し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、0.5～1% v/vのMeOH（10%の水性NH₃）-CH₂Cl₂）によって精製して、回転異性体の混合物（A：B）としての2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド（273 mg、95%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 9.73（s, 0.5 H, 回転異性体 A）, 9.68（s, 0.5 H, 回転異性体 B）, 7.73（d, J=2.4 Hz, 1 H）, 7.62（d, J=3.2 Hz, 0.5 H, 回転異性体 B）, 7.56（d, J=3.2 Hz, 0.5 H, 回転異性体 A）, 7.09（s, 1 H）, 3.93（s, 3 H）, 3.57-3.44（m, 1 H, 回転異性体 A）, 3.34-3.26（m, 1 H, 回転異性体 B）, 3.04（m, 3 H）, 2.27（s, 3 H）, 1.77-1.56（m, 2 H）, 1.01（t, J=7.2 Hz, 1.5 H, 回転異性体 A）, 0.82（t, J=7.2 Hz, 1.5 H, 回転異性体 B）。

【0336】

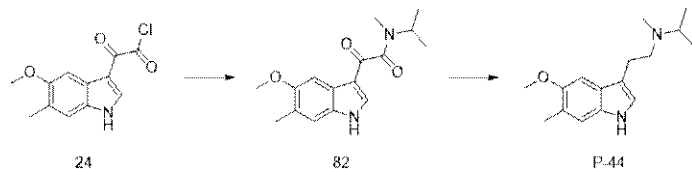
ステップ 2：N-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-1-アミン（P-43）

無水THF（15 mL）中の2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド（250 mg、0.87 mmol）の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄（165 mg、4.34 mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O（180 μL）、30%のNaOH（w/v）（180 μL）、H₂O（300 μL）のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキをTHF（20 mL×2）で洗浄し、組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-1-アミン（180 mg、80%）を得た。

【0337】

実施例 13：N-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（P-44）

【化 3 6】



ステップ 1：N-イソプロピル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-2-オキソアセトアミド（82）

メチル（プロパン-2-イル）アミン（0.42 mL、3.97 mmol）を、CH₂Cl₂（10 mL）中の2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセチルクロリド（250 mg、0.99 mmol）の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、水性HCl（0.1 M、10 mL）を添加した。水相を、分離し、CH₂Cl₂（10 mL）で抽出し、組み合わせた有機層を、H₂O（20 mL）及びブライン（20 mL）で連続的に洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、黄色の油を生成した。油をCH₂Cl₂/Et₂O（10 mLの1/5（v/v）の溶液）で粉碎し、白色の沈殿物を濾過して、回転異性体の混合物（A：B）であった白色の粉末としてのN-イソプロピル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-2-オキソアセトアミド（258 mg、90%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 9.65（s, 0.7 H, 回転異性体B）, 9.49（s, 0.3 H, 回転異性体A）, 7.73（s, 1 H）, 7.65（d, J=3.2 Hz, 0.3 H, 回転異性体A）, 7.55（d, J=3.2 Hz, 0.7 H, 回転異性体B）, 7.10（s, 1 H）, 4.93（p, J=6.8 Hz, 0.3 H, 回転異性体A）, 4.08（h, J=6.8 Hz, 0.7 H, 回転異性体B）, 3.93（s, 3 H）, 2.94（s, 2 H, 回転異性体B）, 2.89（s, 1 H, 回転異性体A）, 2.28（s, 3 H）, 1.22（m, 6 H）。

10

【0338】

ステップ2：N-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（P-44）

20

無水THF（15 mL）中のN-イソプロピル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-2-オキソアセトアミド（250 mg、0.87 mmol）の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄（165 mg、4.34 mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O（180 μL）、30%のNaOH（w/v）（180 μL）、H₂O（300 μL）のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、乾燥させ（Na₂SO₄）、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。残渣をTHF（2×20 mL）で洗浄し、組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（180 mg、79%）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0339】

ステップ2a：N-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミンフマレート（P-44・フマレート）

熱いアセトン（2 mL）中のN-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（168 mg、0.65 mmol）の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸（75 mg、0.65 mmol）の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、無色の結晶であったフマル酸塩（127 mg、53%）としてのN-（2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミンを得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 7.14（s, 1 H）, 7.10（s, 1 H）, 7.03（s, 1 H）, 6.73（s, 2 H）, 3.88（s, 3 H）, 3.67（p, J=6.8 Hz, 1 H）, 3.37（dd, J=9.6, 6.0 Hz, 2 H）, 3.23-3.15（m, 2 H）, 2.83（s, 3 H）, 2.28（s, 3 H）, 1.32（d, J=6.8 Hz, 6 H）。¹³C NMR（101 MHz, MeOD-d₄）：δ 170.1, 152.6, 134.9, 131.7, 125.1, 122.2, 122.1, 112.5, 108.2, 97.8, 56.9, 54.9, 52.8, 34.6, 20.6, 15.8, 15.1。LCMS（ESI+）：m/z 261.1 [

40

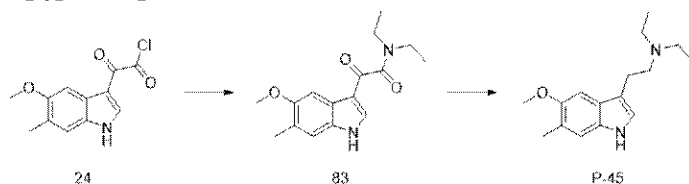
50

M + H]⁺。q NMR純度 (E R E T I C) : 99.7%。

【0340】

実施例14：N，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（P-45）

【化37】



10

ステップ1：N，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセトアミド（83）

無水CH₂Cl₂（10 mL）中の2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセチルクロリド（250 mg、0.99 mmol）の懸濁液を、CH₂Cl₂（10 mL）中のジエチルアミン（109 mg、1.49 mmol）の氷冷攪拌懸濁液に滴加し、続いて、トリエチルアミン（0.46 mL、3.28 mmol）を滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O（20 mL）で希釈し、有機層を分離した。有機層を、H₂O（2×25 mL）、続いて、ブライン（50 mL）で洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂Oで粉碎し、次いで、濾過して、N，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセトアミド（255 mg、89%）を得た。¹H NMR（400 MHz，MeOD-d₄）：δ 7.83（s，1H），7.67（s，1H），7.27（d，J=1.2 Hz，1H），3.92（s，3H），3.57（q，J=7.2 Hz，2H），3.40（q，J=7.2 Hz，2H），2.31（s，3H），1.30（t，J=7.2 Hz，4H），1.20（t，J=7.2 Hz，3H）。¹³C NMR（101 MHz，MeOD-d₄）：δ 186.6，168.5，155.3，135.3，131.7，124.5，124.0，113.5，113.1，100.9，54.6，42.5，38.8，15.8，13.0，11.6。

20

30

【0341】

ステップ2：N，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（P-45）

無水THF（15 mL）中のN，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセトアミド（250 mg、0.87 mmol）の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄（165 mg、4.34 mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O（180 μL）、30%のNaOH（w/v）（180 μL）、H₂O（300 μL）のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過し、残渣をTHF（2×20 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（148 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

40

【0342】

ステップ2a：N，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（P-45・フマレート）

熱いアセトン（2 mL）中のN，N-ジエチル-2-（5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（140 mg、0.54 mmol）の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸（63 mg、0.54 mmol）の飽和溶液に滴加

50

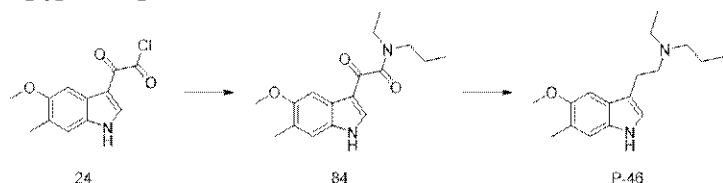
した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、無色の結晶であったフマル酸塩(120mg、2つのステップにわたって53%)としてのN,N-ジエチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミンを得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): δ 7.14(d, J=1.2Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.74(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.46-3.37(m, 2H), 3.28(m, 4H), 3.17(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.33(t, J=7.2Hz, 6H)。¹³C NMR(101MHz, MeOD-d₄): δ 168.9, 152.6, 134.5, 131.7, 125.0, 122.25, 122.24, 112.6, 108.2, 97.7, 54.8, 51.7, 46.9, 20.0, 15.8, 7.7。LCMS(ESI+): m/z 261.1 [M+H]⁺。qNMR純度(ERETIC): 100%。

10

【0343】

実施例15: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン(P-46)

【化38】



20

ステップ1: N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド(84)

エチル(プロピル)アミン(0.46mL、3.97mmol)を、CH₂Cl₂(10mL)中の2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(250mg、0.99mmol)の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、0.1Mの水性HCl(10mL)を添加した。水相を、分離し、CH₂Cl₂(10mL)で抽出し、組み合わせた有機層を、H₂O(20mL)及びブライン(20mL)で連続的に洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、黄色の油を生成した。油をCH₂Cl₂/Et₂O(10mLの1/5(v/v)の溶液)で粉砕し、白色の沈殿物を濾過によって回収し、回転異性体の混合物(A:B)としての白色の粉末としてのN-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド(278mg、93%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 10.02(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.51(m, 1H), 7.05(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.55-3.52(m, 1H), 3.49-3.32(m, 2H), 3.31-3.22(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.78-1.55(m, 2H), 1.28-1.16(m, 3H), 1.01(t, J=7.4Hz, 1.6H, 回転異性体B), 0.81(t, J=7.4Hz, 1.4H, 回転異性体A)。

30

40

【0344】

ステップ2: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン(P-46)

無水THF(15mL)中のN-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド(262mg、0.87mmol)の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄(165mg、0.87mmol)を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O(180μL)、30%のNaOH(w/v)(180μL)、及びH₂O(300μL)の連続添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。残渣をTH

50

F (2 × 10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を N₂ ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (185 mg、78%) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0345】

ステップ 2 a: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミンフマレート (P-46・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中の N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (177 mg、0.65 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (75 mg、0.65 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で 16 時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、無色の結晶であったフマル酸塩 (163 mg、64%) としての N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38–3.30 (m, 2H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18–3.04 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.80–1.66 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄): δ 173.1, 152.6, 135.9, 131.6, 125.1, 122.1, 122.0, 112.5, 108.7, 97.7, 54.9, 53.5, 52.1, 47.3, 20.0, 17.0, 15.9, 9.9, 7.7。LCMS (ESI+): m/z 275.2 [M+H]⁺。qNMR 純度 (ERETIC): 98.7%。

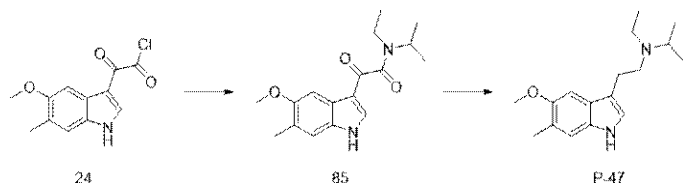
10

20

【0346】

実施例 16: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-47)

【化 39】



30

ステップ 1: N-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (85)

エチル(イソプロピル)アミン (463 μL、3.97 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (250 mg、0.99 mmol) の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を 3 時間続け、この時点で、水性 HCl (0.1 M、10 mL) を添加した。水相を、分離し、CH₂Cl₂ (10 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を、H₂O (20 mL) 及びブライン (20 mL) で連続的に洗浄し、それから、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。油を CH₂Cl₂/Et₂O (10 mL の 1/5 (v/v)) の溶液で粉砕し、白色の沈殿物を濾過して、回転異性体の混合物 (A:B) であった白色の粉末としての N-エチル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド (280 mg、93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.69 (s, 0.7 H, 回転異性体 B), 9.54 (s, 0.3 H, 回転異性体 A), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 0.3 H, 回転異性体 A), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 0.7 H, 回転異性体 B), 7.12 (m, 1H), 4.62 (p, J = 6.8 H

40

50

z, 0.3 H, 回転異性体 A), 4.11–4.00 (m, 0.7 H, 回転異性体 B), 3.93 (s, 3 H), 3.39 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.39–1.16 (m, 9 H)。

【0347】

ステップ2: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-47)

無水THF (15 mL) 中のN-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (262 mg、0.87 mmol) の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄ (165 mg、4.34 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (180 μL)、30%のNaOH (w/v) (180 μL)、H₂O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を0℃で更に1時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過し、濾過ケーキをTHF (15 mL×2) で洗浄し、組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (220 mg、92%) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0348】

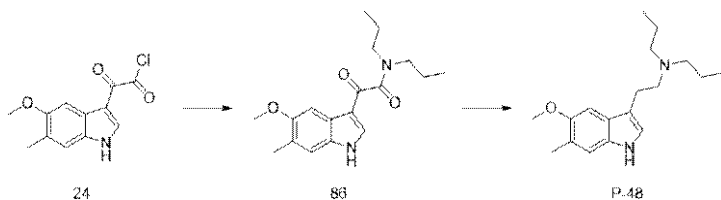
ステップ2a: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン フマレート (P-47・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中のN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (177 mg、0.65 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (75 mg、0.65 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、無色の結晶であったフマル酸塩 (220 mg、87%) としてのN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.15 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.80 (七重線, J=6.8 Hz, 1 H), 3.42–3.37 (m, 2 H), 3.29 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.24–3.16 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.42–1.33 (m, 9 H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄): δ 171.4, 154.0, 136.3, 133.1, 126.4, 123.63, 123.56, 114.0, 109.7, 99.0, 56.2, 56.0, 51.1, 46.7, 22.5, 17.2, 16.8, 10.6。LCMS (ESI+): m/z 275.2 [M+H]⁺。qNMR純度 (ERETIC): 99.6%。

【0349】

実施例17: N, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-48)

【化40】



ステップ1: N, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (86)

無水CH₂Cl₂ (10 mL) 中の2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (250 mg、0.99 mmol) の懸濁

液を、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中のジブロピルアミン (151 mg、1.49 mmol) の氷冷攪拌懸濁液に滴加し、続いて、 NEt_3 (457 μL 、3.28 mmol) を滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物を H_2O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を、 H_2O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ で粉碎し、濾過して、白色の粉末としてのN, N-ジブロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (280 mg、89%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.27 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52–3.44 (m, 2H), 3.33–3.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82–1.58 (m, 4H), 1.03 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 0.82 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 186.5, 169.0, 155.3, 135.3, 131.6, 124.5, 124.0, 113.6, 113.1, 100.9, 54.6, 49.6, 45.9, 21.5, 20.2, 15.8, 10.3, 9.9。

10

【0350】

ステップ2: N, N-ジブロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (P-48)

無水THF (15 mL) 中の2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N, N-ジブロピルアセトアミド (250 mg、0.79 mmol) の氷冷攪拌溶液に、 LiAlH_4 (150 mg、3.95 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、 H_2O (180 μL)、30%の NaOH (w/v) (180 μL)、 H_2O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。残渣をTHF (2×20 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN, N-ジブロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (200 mg、88%) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0351】

ステップ2a: N, N-ジブロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミンフマレート (P-48・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中のN, N-ジブロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (186 mg、0.65 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (75 mg、0.65 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、無色の結晶であったフマル酸塩 (110 mg、2つのステップにわたって34%) としてのN, N-ジブロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミンを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.50 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (s, 4H), 2.62 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.58–1.44 (m, 4H), 0.88 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 167.7, 152.0, 135.2, 131.4, 126.0, 122.4, 120.9, 113.1, 112.0, 98.8, 55.7, 55.2, 54.1, 22.2, 19.5, 17.4, 12.1。LCMS (ESI+): m/z 289.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。q NMR純度 (ERETIC): 99.8%。

40

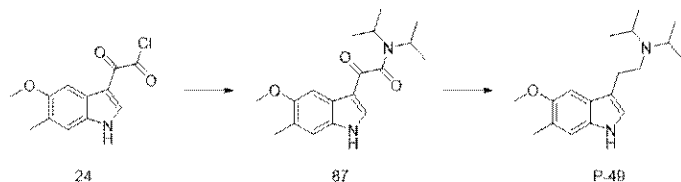
【0352】

実施例18: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インド

50

ール-3-イル) エチル) プロパン-2-アミン (P-49)

【化41】



ステップ1: N, N-ジイソプロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (87)

無水THF (5 mL) 中の2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (250 mg、0.99 mmol) の溶液を、氷浴中で冷却し、N₂ 下で、ジイソプロピルアミン (418 μL、2.98 mmol) で滴下処理した。反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、真空下でセライトのパッドに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の0%~2%のMeOH) によって精製して、N, N-ジイソプロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (150 mg、48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.72-3.96 (m, 4H), 3.69 (p, J=6.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄): δ 188.2, 156.7, 149.3, 136.3, 125.9, 125.4, 116.0, 114.6, 110.7, 102.2, 56.1, 52.3, 47.2, 20.6, 20.6, 17.2; LRMS (ESI, -ve): m/z = 315.4 [M-H]⁻.

【0353】

ステップ2: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-49)

無水THF (10 mL) 中のN, N-ジイソプロピル-2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (150 mg、0.47 mmol) の氷冷溶液に、LiAlH₄ (144 mg、3.79 mmol) をN₂ 下で少量ずつ添加した。次いで、反応物を、室温で16時間、次いで、還流で1時間撹拌した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (150 μL)、30%のNaOH (w/v) (150 μL)、H₂O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を0℃で更に15分間撹拌し、次いで、MgSO₄ を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。パッドをいくつかの体積のEtOAcで更に溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、白色の固体としてのN-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (90 mg、66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.09 (s, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.8 Hz, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄): δ 153.6, 133.0, 127.0, 122.9, 122.5, 113.7, 113.6, 99.5, 56.1, 51.8, 48.6, 28.3, 20.2, 17.2.

【0354】

ステップ2a: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン塩酸塩 (P-49·HCl)

無水Et₂O (1 mL) 及び無水イソプロパノール (2 mL) 中のN-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンの溶液を、-10℃に冷却し、次いで、無水Et₂O (2 mL) 中の0.

5 M の HCl を 10 分にわたって滴加した。次いで、溶媒体積は、依然として冷浴中にありながら、N₂ ガスの流れで減少させられ、白色の沈殿物がゆっくりと形成された。次いで、懸濁液を周囲温度で無水 Et₂O (10 mL) で希釈して、沈殿を促進した。沈殿物を N₂ 雰囲気下で濾過によって回収し、固体残渣を Et₂O (1 mL) で洗浄して、白色の固体であった塩酸塩 (40 mg、64%) としての N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) : δ 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (pent, J = 6.8 Hz, 2H), 3.34–3.26 (m, 2H), 3.17–3.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 12H)。¹³C NMR (101 MHz, D₂O) : δ 152.0, 131.5, 124.5, 123.7, 123.1, 113.4, 108.7, 99.7, 56.4, 55.1, 47.2, 22.9, 17.9, 16.0。LCMS (ESI+) : m/z 289.2 [M+H]⁺。qNMR 純度 (ERETIC) : 99.4%。

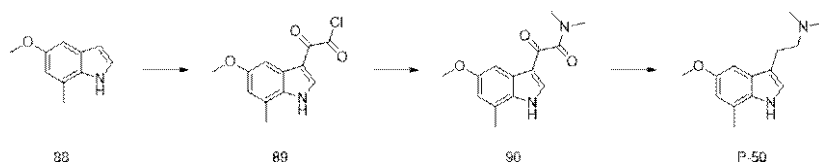
10

20

【0355】

スキーム 6：一般式 (I) の化合物は、スキーム 6 に概説されているものと同様に、適切に置換されたインドールから合成され得る。塩化オキサリルでの適切に置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式 (I) の化合物 (P-50 によって例示される) の入手手段を提供するグリオキサミド中間体が得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化 42】

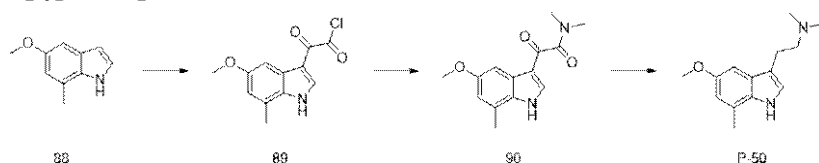


【0356】

実施例 19：2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-50)

30

【化 43】



ステップ 1：2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキサセチルクロリド (89)

40

無水 Et₂O (35 mL) 中の 5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール (5.0 g、31.0 mmol) の攪拌溶液を、0 °C に冷却し、無水 Et₂O (35 mL) に溶解した塩化オキサリル (3.46 mL、40.3 mmol) の溶液で滴下処理した。攪拌をこの温度で 1 時間続け、次いで、赤色の沈殿物を濾過によって回収し、冷たい無水 Et₂O (2 × 5 mL) で洗浄して、赤色の粉末としての 2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキサセチルクロリド (6.5 g、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.36 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) : δ 180.7, 165.4, 156.2, 137.3, 131.0, 126.2, 123.2, 113.9, 112.5, 100.

50

5, 55.3, 16.7。

【0357】

ステップ2: 2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (90)

無水CH₂Cl₂ (10 mL) 中の2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.4 g、1.59 mmol) の懸濁液を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中のジメチルアミン塩酸塩 (389 mg、4.77 mmol) の氷冷攪拌懸濁液に滴加し、続いて、トリエチルアミン (731 μL、5.24 mmol) を滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を、H₂O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂Oで粉砕し、濾過して、白色の粉末としての2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (373 mg、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

10

【0358】

ステップ3: 2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-50)

無水THF (15 mL) 中の2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (450 mg、1.73 mmol) の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄ (197 mg、5.19 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (100 μL)、30%の水性NaOH (w/v) (100 μL)、H₂O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキをTHF (2×20 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (0.3 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

30

【0359】

ステップ3a: 2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミンフマレート (P-50・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中の2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (300 mg) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (150 mg、1.29 mmol) の飽和アセトン溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩 (280 mg、2つのステップにわたって46%) としての2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.74 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.58-6.50 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.11-2.93 (m, 4H), 2.66 (s, 6H), 2.40 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 168.4, 153.7, 135.5, 131.5, 127.2, 123.7, 122.0, 112.3, 110.8, 98.1, 57.7, 55.8, 43.0, 21.4, 17.2。LCMS (ESI+): m/z 233.2 [M+H]⁺。q NMR純度 (ERETIC): 98.9%。

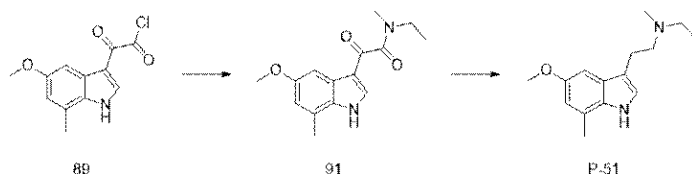
40

【0360】

50

実施例 20：N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-51)

【化 4 4】



ステップ 1：N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (91)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中のエチル (メチル) アミン (207 mg、3.5 mmol) の溶液を、2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.4 g、1.59 mmol) の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を 3 時間続け、この時点で、反応物を H₂O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈 HCl (0.1 M の水性、25 mL)、H₂O (2 × 25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂O で粉碎し、濾過して、回転異性体の混合物 (A : B) としての白色の粉末としての N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (378 mg、87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.55 (s, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.65–7.63 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 0.8H, 回転異性体 A), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 1.2H, 回転異性体 B), 3.07 (s, 1.8H, 回転異性体 B), 3.03 (s, 1.2H, 回転異性体 A), 2.46 (s, 3H), 1.28–1.17 (m, 3H)。

【0361】

ステップ 2：N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-51)

無水 THF (15 mL) 中の N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (425 mg、1.55 mmol) の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄ (176 mg、3 当量、4.65 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で 1 時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (180 μL)、30% の NaOH (w/v) (180 μL)、H₂O (360 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0 °C で更に 1 時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄ を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾液を N₂ ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (0.3 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0362】

ステップ 2a：N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンフマレート (P-51・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中の N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (159 mg、0.65 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (75 mg、0.65 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で 16 時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩 (148 mg、2 つのステップにわたって 31%) としての N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.67 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56–6.5

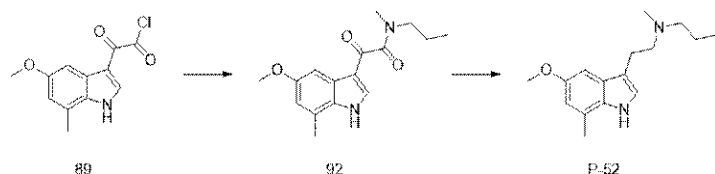
3 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.95–2.81 (m, 4H), 2.75 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 168.2, 153.1, 135.2, 131.0, 126.9, 123.0, 121.4, 111.6, 111.5, 97.6, 56.0, 55.3, 50.0, 30.6, 21.5, 16.7, 10.6. LCMS (ESI+): m/z 247.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. qNMR純度 (ERETIC): 99.0%.

【0363】

実施例21: N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (P-52)

10

【化45】



ステップ1: 2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (92)

CH_2Cl_2 (5 mL) 中のメチル (プロピル) アミン (256 mg、3.50 mmol) の溶液を、2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.4 g、1.59 mmol) の氷冷攪拌懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物を H_2O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈 HCl (0.1 Mの水性、25 mL)、 H_2O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ で粉碎し、濾過して、回転異性体の混合物 (A:B) としての白色の粉末としての2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (320 mg、70%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.90–7.86 (m, 1H), 7.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=2.4$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56–3.48 (m, 1H), 3.34–3.27 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.09 (s, 1.8 H, 回転異性体B), 3.03 (s, 1.2 H, 回転異性体A), 2.50 (s, 3H), 1.81–1.59 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1.2 H, 回転異性体A), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 1.8 H, 回転異性体B)。

20

30

【0364】

ステップ2: N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (P-52)

無水THF (15 mL) 中の2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (395 mg、1.37 mmol) の氷冷攪拌溶液に、 LiAlH_4 (156 mg、4.11 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、 H_2O (100 μL)、30%の NaOH (w/v) (100 μL)、 H_2O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過し、濾過ケーキをTHF (2×20 mL) で洗浄した。濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (295 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

40

【0365】

ステップ2a: N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)

50

エチル) - N - メチルプロパン - 1 - アミン (P - 52・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中の N - (2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 1 - アミン (168 mg、0.65 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (74.9 mg、0.65 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で一晩保持した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晩乾燥させ、フマル酸塩 (219 mg、2つのステップにわたって42%) としての N - (2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 1 - アミンを生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.66 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.52 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.98 - 2.78 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.55 (七重線, J = 7.4 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 168.0, 153.1, 135.1, 131.0, 126.9, 123.0, 121.4, 111.6, 111.6, 97.6, 57.7, 56.7, 55.3, 40.5, 21.5, 18.6, 16.7, 11.5。LCMS (ESI+): m/z 261.1 [M+H]⁺。q NMR 純度 (ERETIC): 97.9%。

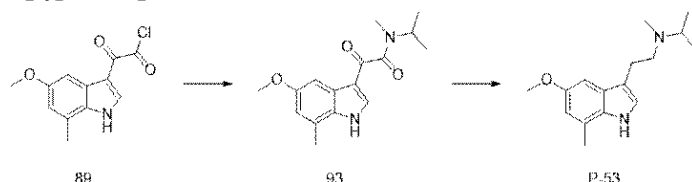
10

【0366】

実施例 22: N - (2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (P - 53)

20

【化 46】



ステップ 1: N - イソプロピル - 2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 2 - オキサセチルクロリド (93)

30

CH₂Cl₂ (5 mL) 中のメチル (プロパン - 2 - イル) アミン (256 mg、3.5 mmol) の溶液を、2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキサセチルクロリド (0.4 g、1.59 mmol) の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物を H₂O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈 HCl (0.1 M の水性、25 mL)、H₂O (2 × 25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂O で粉碎し、濾過して、回転異性体の混合物 (A : B) であった白色の粉末としての N - イソプロピル - 2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 2 - オキサセチルクロリド (401 mg、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.95 (s, 0.7 H, 回転異性体 B), 7.90 (s, 0.3 H, 回転異性体 A), 7.57 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.8 (七重線, J = 6.8 Hz, 0.3 H, 回転異性体 A), 4.02 (七重線, J = 6.8 Hz, 0.7 H, 回転異性体 B), 3.87 (s, 3H), 2.98 (s, 2H, 回転異性体 B), 2.90 (s, 1H, 回転異性体 A), 2.52 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 2H, 回転異性体 A), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 4H, 回転異性体 B)。

40

【0367】

ステップ 2: N - (2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (P - 53)

無水 THF (15 mL) 中の 2 - (5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3

50

－イル)－N－メチル－2－オキソ－N－(プロパン－2－イル)アセトアミド(475 mg、1.65 mmol)の氷冷攪拌溶液に、 LiAlH_4 (188 mg、4.94 mmol)を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、 H_2O (180 μL)、30%の NaOH (w/v)(180 μL)、 H_2O (300 μL)のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN－(2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)エチル)－N－メチルプロパン－2－アミン(340 mg、79%)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0368】

ステップ2a：N－(2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)エチル)－N－メチルプロパン－2－アミノキサレート(P-53・オキサレート)

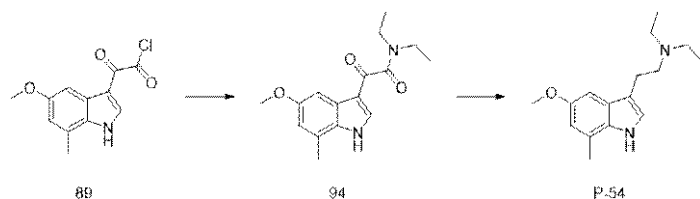
熱いアセトン(2 mL)中のN－(2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)エチル)－N－メチルプロパン－2－アミン(168 mg、0.65 mmol)の溶液を、還流で、アセトン中のシュウ酸(75 mg、0.65 mmol)の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、シュウ酸塩(180 mg、2つのステップにわたって31%)としてのN－(2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)エチル)－N－メチルプロパン－2－アミンを得た。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ 10.78(s, 1H), 7.19(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.90(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.61–6.42(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.60(七重線, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.27–3.17(m, 2H), 3.11–2.98(m, 2H), 2.73(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.24(d, $J=6.4$ Hz, 6H)。q NMR純度(ERETIC)：98.3%。

20

【0369】

実施例23：N，N－ジエチル－2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)エタン－1－アミン(P-54)

【化47】



30

ステップ1：N，N－ジエチル－2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)－2－オキソアセトアミド(94)

CH_2Cl_2 (5 mL)中のジエチルアミン(174 mg、2.38 mmol)の溶液を、 CH_2Cl_2 (10 mL)中の氷冷懸濁液2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)－2－オキソアセチルクロリド(0.4 g、1.59 mmol)に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物を H_2O (20 mL)で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈 HCl (0.1 Mの水性、25 mL)、 H_2O (2×25 mL)、続いて、ブライン(50 mL)で洗浄し、それから、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ で粉碎し、濾過して、白色の粉末としてのN，N－ジエチル－2－(5－メトキシ－7－メチル－1H－インドール－3－イル)－2－オキソアセトアミド(330 mg、72%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)： δ 9.98(s, 1H), 7.63–7.59(m, 2H), 6.73–6.71(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.52(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.36(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.43

40

50

(s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 186.2, 167.9, 156.8, 134.9, 131.2, 125.7, 122.6, 115.2, 114.6, 100.7, 55.7, 42.5, 39.1, 16.5, 14.3, 12.8.

【0370】

ステップ2: N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-54)

無水THF (15 mL) 中のN, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (489 mg, 1.70 mmol) の氷冷攪拌溶液に、 LiAlH_4 (193 mg, 5.09 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、 H_2O (200 μL)、30%のNaOH (w/v) (200 μL)、 H_2O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0°Cで更に1時間攪拌し、次いで、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (320 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0371】

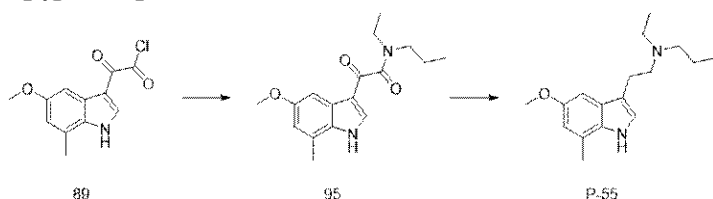
ステップ2a: N, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミンフマレート (P-54・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中のN, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (310 mg, 1.19 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (138 mg, 1.19 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩 (296 mg、2つのステップにわたって67%) としてのN, N-ジエチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミンを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.68 (s, 1H), 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.98-2.77 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 168.2, 153.1, 135.2, 131.0, 126.9, 123.0, 121.4, 111.6, 111.5, 97.5, 55.2, 52.1, 45.8, 21.2, 16.7, 10.3. LCMS (ESI+): m/z 261.1 [M+H] $^+$. q NMR純度 (ERETIC): 99.8%.

【0372】

実施例24: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (P-55)

【化48】



ステップ1: N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (95)

CH_2Cl_2 (5 mL) 中のエチル(プロピル)アミン (305 mg, 3.5 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.4 g, 1.59 mmol) の

氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物を H_2O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈 HCl (0.1 Mの水性、25 mL)、 H_2O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ で粉碎し、濾過して、白色の粉末としての粗N-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (486 mg、定量的) を得た。

【0373】

ステップ2：N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (P-55)

無水THF (15 mL) 中のN-エチル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (481 mg、1.59 mmol) の氷冷攪拌溶液に、 LiAlH_4 (181 mg、4.77 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、 H_2O (200 μL)、30%の NaOH (w/v) (200 μL)、 H_2O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。残渣をTHF (2×20 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての粗N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (428 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0374】

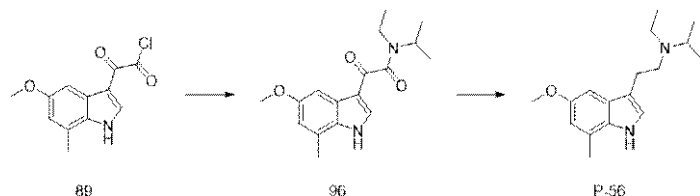
ステップ2a：N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミンフマレート (P-55・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中のN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (295 mg、1.08 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (125 mg、1.08 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩 (219 mg、3つのステップにわたって42%) としてのN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミンを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.65–10.60 (m, 1H), 7.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (s, 4H), 2.74 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 275.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。qNMR純度 (ERETIC) : 97.5%。

【0375】

実施例25：N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-56)

【化49】



ステップ1：N-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-

インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (96)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (200 mg、0.80 mmol) の懸濁液に、エチル(プロパン-2-イル)アミン (0.48 mL、3.97 mmol) を周囲温度で添加した。反応物を、周囲温度で16時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、水性層が酸性になるまで、0.2 Mの水性HClを滴加した。層を分離し、有機層を1 Mの水性HCl (1 mL×2) 及びブライン (5 mL×1) で更に洗浄した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の0%~5%のMeOH、v/v) によって精製して、褐色の固体としての粗N-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (157 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0376】

ステップ2: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-56)

無水THF (10 mL) 中のN-エチル-N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (150 mg、0.47 mmol) の氷冷溶液に、LiAlH₄ (151 mg、3.97 mmol) をN₂下で少量ずつ添加した。次いで、反応物を、周囲温度で16時間、次いで、還流で1時間攪拌した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (150 μL)、30%のNaOH (w/v) (150 μL)、H₂O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を0℃で更に15分間攪拌し、次いで、MgSO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。パッドをいくつかの体積のEtOAcで更に溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~5%のMeOH (10%のNH₃ (水性)) / CH₂Cl₂, v/v) によって精製して、淡色の油としてのN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (78 mg、2つのステップにわたって35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.97-2.76 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.23-1.09 (m, 9H).

20

30

【0377】

ステップ2a: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン塩酸塩 (P-56·HCl)

最小限の無水i-PrOH中のN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (60 mg、0.22 mmol) の溶液を、不活性雰囲気 (N₂) 下で-10℃に冷却し、次いで、反応溶媒のpHが酸性になるまで、無水Et₂O中の0.5 MのHClを滴加した。得られた懸濁液を、冷たい状態で15分間攪拌し、次いで、周囲温度で無水Et₂O (10 mL) で希釈して、沈殿を促進した。沈殿物を沈降させ、溶媒をデカンティングによって除去した。残りの懸濁液を無水Et₂O (1 mL) で粉碎し、溶媒をデカンテーションによって2回除去し、固体残渣を真空中で乾燥させて、白色の固体であった塩酸塩 (23 mg、38%) としてのN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.27 (s, 1H), 6.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (七重線, J=6.8 Hz, 1H), 3.46-3.31 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 1.34-1.20 (m, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ 153.2, 131.3, 126.0, 124.7, 123.4, 112.1, 108.8, 97.9, 56.0, 54.6, 49.0, 45.6, 20.7, 16.0, 15.8

40

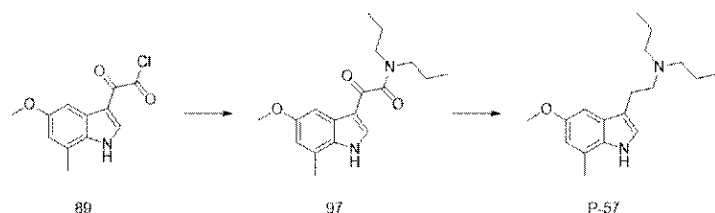
50

， 15.3， 9.4. q NMR 純度 (E R E T I C) : 97.1%。

【0378】

実施例 26 : N, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (P-57)

【化50】



10

ステップ 1 : N, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (97)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中のジプロピルアミン (354 mg、3.5 mmol) の溶液を、2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.4 g、1.59 mmol) の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈HCl (0.1 Mの水性、25 mL)、H₂O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂Oで粉碎し、濾過して、白色の粉末としてのN, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (340 mg、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.82-1.57 (m, 4H), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄) : δ 186.6, 168.9, 156.9, 135.8, 131.5, 125.7, 122.9, 114.3, 113.8, 100.3, 54.6, 49.6, 45.9, 21.5, 20.2, 15.4, 10.3, 9.9。

20

30

【0379】

ステップ 2 : N, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (P-57)

無水THF (15 mL) 中のN, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (340 mg、1.07 mmol) の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄ (122 mg、3.22 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (100 μL)、30%のNaOH (w/v) (100 μL)、H₂O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキをTHF (2×20 mL) で2回洗浄し、組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (310 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

40

【0380】

ステップ 2a : N, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミンフマレート (P-57・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中のN, N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (186 mg、0.65 mmol) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (75 mg、0.65 mmol) の飽和溶液に滴

50

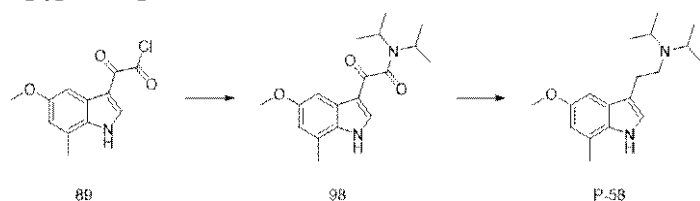
加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩(172mg、2つのステップにわたって47%)としてのN,N-ジプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.68-10.63 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 4H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 6H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆): δ 168.1, 153.6, 135.4, 131.5, 127.4, 123.4, 121.9, 112.3, 112.1, 98.0, 55.7, 55.1, 54.0, 22.0, 19.3, 17.2, 12.1。LCMS (ESI+): m/z 289.2 [M+H]⁺。qNMR純度(ERETIC): 99.5%。

10

【0381】

実施例27: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(P-58)

【化51】



20

ステップ1: N,N-ジイソプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド(98)

CH₂Cl₂(5mL)中のビス(プロパン-2-イル)アミン(804mg、7.95mmol)の溶液を、2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(0.4g、1.59mmol)の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O(20mL)で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈HCl(0.1Mの水性、25mL)、H₂O(2×25mL)、続いて、ブライン(50mL)で洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂Oで粉碎し、濾過して、白色の粉末としてのN,N-ジイソプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド(358mg、71%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.72 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 3.93 (七重線, J=6.8Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (七重線, J=6.8Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H)。

30

【0382】

ステップ2: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(P-58)

無水THF(15mL)中のN,N-ジイソプロピル-2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド(455mg、1.44mmol)の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄(164mg、4.31mmol)を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O(150μL)、30%のNaOH(w/v)(150μL)、H₂O(450μL)のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキをTHF(2×20mL)で2回洗浄し、組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮し

40

50

て、無色の油としてのN-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(358mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0383】

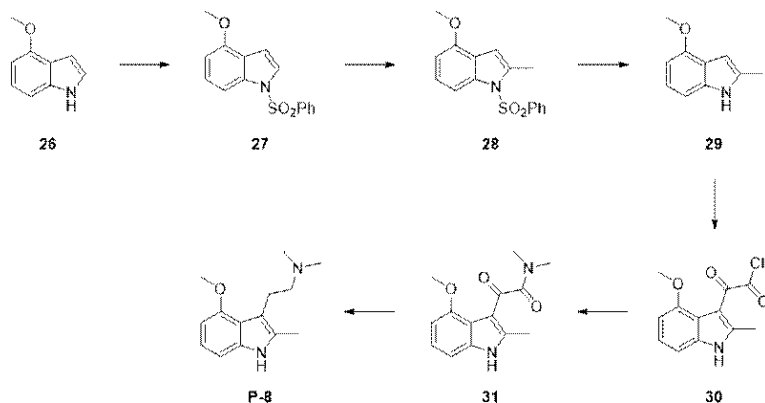
ステップ2a：N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンフマレート(P-58・フマレート)

熱いアセトン(2mL)中のN-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(358mg、1.24mmol)の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸(144mg、1.24mmol)の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩(379mg、2つのステップにわたって75%)としてのN-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンを得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.74(d, J=2.4Hz, 1H), 7.20(d, J=2.4Hz, 1H), 6.82(d, J=2.4Hz, 1H), 6.60-6.54(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.46(七重線, J=6.8Hz, 2H), 3.01-2.91(m, 4H), 2.40(s, 3H), 1.22(d, J=6.8Hz, 12H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆): δ 167.7, 153.7, 135.3, 131.5, 127.3, 123.7, 122.1, 112.1, 111.7, 97.9, 55.7, 51.7, 47.0, 25.3, 19.3, 17.2。LCMS(ESI+): m/z 289.2 [M+H]⁺。qNMR純度(ERETIC): 95.3%。

【0384】

スキーム7：一般式(I)の化合物は、スキーム7における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。適切に置換されたインドールを保護して、塩基媒介C-1メチル化、続いて、脱保護を可能にし、中間体28.2を生成した。この装飾されたインドールから、スキーム6に概説されている合成変換の類似した配列を利用して、所望の化合物を生成することができた。例えば、塩化オキサリル、続いて、適切に置換されたアミンでの連続的な処理によるグリオキサミド形成によって、還元条件に供されたときに一般式(I)の化合物(P-8によって例示される)が得られるグリオキサミド中間体が提供された。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化52】



【0385】

実施例28：2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-8)

10

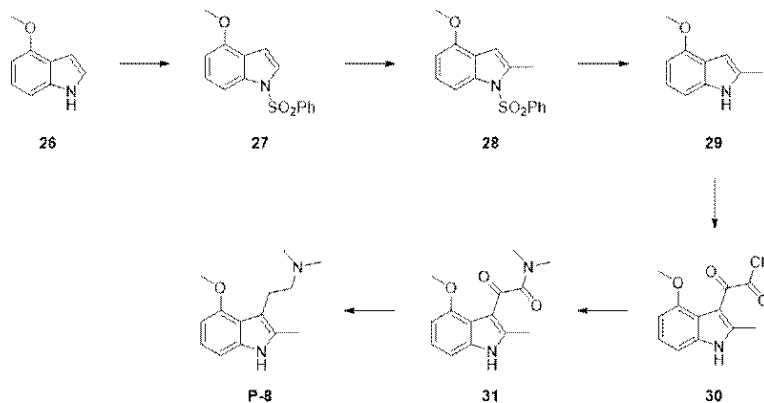
20

30

40

50

【化 5 3】



10

ステップ 1：4-メトキシ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (27)

THF (20 mL) 及び H₂O (4 mL) 中の 4-メトキシ-1H-インドール (4.00 g、27.2 mmol) の溶液に、TBAB (876 mg、2.72 mmol) 及び NaOH (2.5 M の水性、40 mL) を 20℃ で添加し、反応混合物を 20 分間攪拌した。次いで、THF (4 mL) に溶解したフェニルスルホニルクロリド (9.60 g、54.4 mmol) の溶液を 20℃ で滴加した。反応混合物を 20℃ で 10 時間攪拌した。反応物を、H₂O (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、オフホワイトの固体としての粗 4-メトキシ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (14.8 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0386】

ステップ 2：4-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (28)

THF (25 mL) 中の粗 4-メトキシ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (5.00 g、17.4 mmol) の溶液に、t-BuLi (1.3 M、17.4 mL) を、-30℃、N₂ 下で添加した。反応混合物を -30℃ で 30 分間攪拌し、次いで、MeI (7.41 g、52.2 mmol) を -30℃ で添加した。次いで、反応混合物を 25℃ に温め、攪拌を 4 時間続けた。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (25 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の 1~6% の EtOAc) によって精製して、オフホワイトの固体としての 4-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (4.20 g、2つのステップにわたって 51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

30

40

【0387】

ステップ 3：4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール (29)

EtOH (25 mL) 中の 4-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (3.95 g、13.1 mmol) の溶液に、NaOH (3.0 M の水性、98.7 mL) を添加した。反応混合物を 90℃ で 24 時間攪拌した。混合物を、H₂O (70 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (50 mL) で抽出した。有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の 1~20% の EtOAc) によって精製して、紫色の固体としての 4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール (1.41 g、収率 67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

50

) : δ 7.86 (br s, 1H), 7.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.56–6.51 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

【0388】

ステップ4: 2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルククロリド (30)

THF (6 mL) 中の4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール (0.90 g、5.58 mmol) の溶液に、 $(\text{COCl})_2$ (1.06 g、8.37 mmol) を、0℃、 N_2 下で添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を更なる単離又は精製なしで次のステップにおいて使用した。

【0389】

ステップ5: 2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (31)

THF (6 mL) に溶解した2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルククロリド (1.41 g、5.60 mmol) の新たに調製した溶液を、 Me_2NH (THF 中で2.0 M、3.50 mL) に0℃で滴加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の10%~100%のEtOAc) によって精製して、黄色の固体としての2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (1.00 g、収率69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) : δ 7.12 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

【0390】

ステップ6: 2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-8)

THF (5 mL) 中の2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (520 mg、2.00 mmol) の溶液に、 LiAlH_4 (910 mg、24.0 mmol) を N_2 下で少量ずつ添加した。反応混合物を70℃で3時間攪拌した。混合物を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (2.00 g) を0℃で少量ずつ添加することによってクエンチした。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を蒸発させ、残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex C18 (75×30 mm×3 μm ; 移動相: [水 (NH_4HCO_3)-ACN] ; B: 1~30%、8分) によって精製して、ピンク色の固体としての2-(4-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (95.4 mg、収率20%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) : δ 6.90 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.01–2.97 (m, 2H), 2.63–2.59 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.31 (s, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 233.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 97.6%。

【0391】

スキーム8: 一般式 (I) の化合物は、スキーム8における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。適切に置換されたトルエンは、オルト位でニトロ化され得、標準的な官能基変換は、ジアゾニウム塩形成を介したメトキシ官能基の取り付けに好適であった。当業者であれば、交互のジアゾニウム変換をこの段階で開始して、一連の官能基を取り付けることができることを認識するであろう。これに続いて、適切に置換されたスチレンへの変換を介したレイムグラーバー-バッチョインドール合成の修正版によって、インドール中

10

20

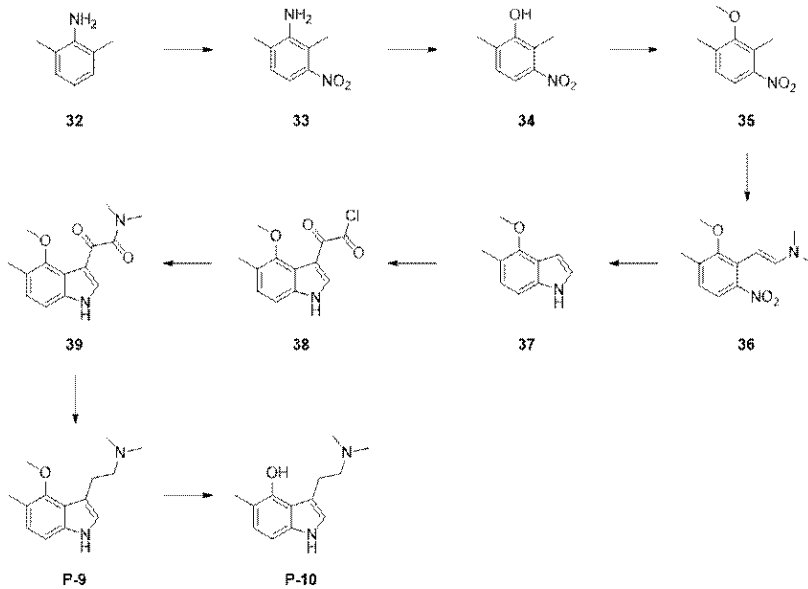
30

40

50

間体の入手手段が可能になった。塩化オキサリルでのそのようなインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式 (I) の化合物 (P-9 によって例示される) の入手手段を提供するグリオキサミド中間体が得られた。そのような化合物のその後の脱メチル化によって、一般式 (I) の化合物 (P-10 によって例示される) の入手手段が可能になる。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化 5 4】



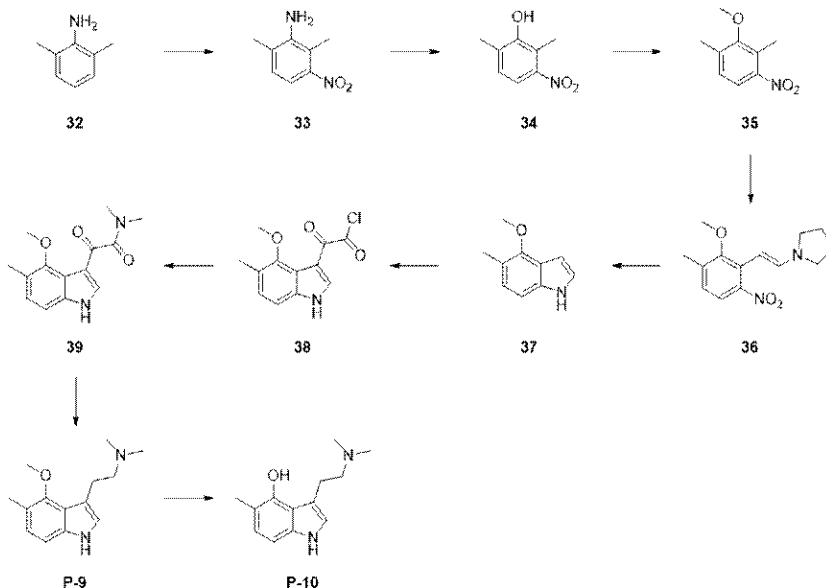
10

20

【0392】

実施例 29：2-（4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン（P-10）

【化 5 5】



30

40

ステップ 1：2,6-ジメチル-3-ニトロアニリン（33）

2,6-ジメチルアニリン（45.0 g、371 mmol）を H_2SO_4 （270 mL）にゆっくりと添加し、混合物を 0～10℃に冷却し、発煙 HNO_3 （25.9 g、390 mmol）を滴加した。反応混合物を 0～10℃で 1 時間攪拌した。混合物を氷水（1 L）に注ぐことによってクエンチし、pH を 6 N の水性 NaOH 溶液で 7～8 に調整した。沈殿物を濾過し、濾過ケーキを H_2O （500 mL × 2）で洗浄した。濾過ケーキを、

50

真空下で乾燥させ、トルエン（1 L × 3）で共沸させて、褐色の固体としての2,6-ジメチル-3-ニトロアニリンを得た（58.5 g、収率95%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.17（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.01（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 3.87（s, 2H）, 2.29（s, 3H）, 2.23（s, 3H）。

【0393】

ステップ2：2,6-ジメチル-3-ニトロフェノール（34）

H₂O（263 mL）中の2,6-ジメチル-3-ニトロアニリン（30.7 g、185 mmol）の氷冷（0℃）攪拌溶液に、H₂SO₄（132 mL）、続いて、H₂O（44 mL）に溶解したNaNO₂（16.6 g、240 mmol）の溶液を連続的に滴加し、攪拌をこの温度で更に30分間続けた。H₂O（102 mL）中のH₂SO₄（11 mL）の別の溶液を105℃に加熱し、先行する反応混合物を105℃で添加した。反応混合物を105℃で15分間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、水相をEtOAc（700 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（500 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル中の2～6%のEtOAc）によって精製して、黄色の固体としての2,6-ジメチル-3-ニトロフェノール（22.0 g、収率71%）を得た。¹H NMR：（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.42（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.08（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 5.11（s, 1H）, 2.43（s, 3H）, 2.32（s, 3H）。

【0394】

ステップ3：2-メトキシ-1,3-ジメチル-4-ニトロベンゼン（35）

DMF（462 mL）中の2,6-ジメチル-3-ニトロフェノール（66.0 g、395 mmol）の溶液に、K₂CO₃（70.9 g、513 mmol）を添加した。反応混合物を25℃で30分間攪拌し、次いで、MeI（112 g、790 mmol）を添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を、H₂O（1 L）で希釈し、EtOAc（600 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（500 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル中の0～2%のEtOAc）によって精製して、淡黄色の油としての2-メトキシ-1,3-ジメチル-4-ニトロベンゼン（64.0 g、収率89%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.63（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.14（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 3.75（s, 3H）, 2.49（s, 3H）, 2.36（s, 3H）。

【0395】

ステップ4：（E）-1-（2-メトキシ-3-メチル-6-ニトロスチリル）ピロリジン（36）

DMF（209 mL）中の2-メトキシ-1,3-ジメチル-4-ニトロベンゼン（18.9 g、104 mmol）の溶液に、DMF-DMA（13.7 g、115 mmol）及びピロリジン（8.90 g、125 mmol）を添加した。反応混合物を、125℃で3時間、N₂下で攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗（E）-1-（2-メトキシ-3-メチル-6-ニトロスチリル）ピロリジン（24.7 g）を暗色の油として得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

【0396】

ステップ5：4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール（37）

トルエン（172 mL）及びAcOH（78 mL）中の粗（E）-1-（2-メトキシ-3-メチル-6-ニトロスチリル）ピロリジン（24.7 g）の溶液に、Fe（104 g、1.87 mol）を添加した。反応混合物を110℃で2.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc（800 mL）で洗浄した。濾液を蒸発させた。残渣をEtOAc（800 mL）で希釈し、水性層のpHが8になるまで、飽和水性NaHCO₃溶液を添加した。層を分離し、有機層を、ブライン（200 mL）で更に洗浄し、そ

れから、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル中の 1~5% の EtOAc) によって精製して、無色の油としての 4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール (2.00 g、収率 12%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.11 (br s, 1H), 7.16–7.14 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.65–6.62 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

【0397】

ステップ6: 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルククロリド (38)

THF (9.80 mL) 中の 4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール (1.40 g、8.68 mmol) の溶液に、 $(\text{COCl})_2$ (1.65 g、13.0 mmol) を、0℃、 N_2 下で添加し、攪拌を 0℃ で 2 時間続けた。溶媒を蒸発させて、褐色の固体としての 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルククロリド (2.19 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

【0398】

ステップ7: 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (39)

2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルククロリド (2.19 g, 8.70 mmol) を、THF (40 mL) 中のジメチルアミンの 2.0 M の溶液に、0℃、 N_2 下で少量ずつ添加した。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル中の 10~20% の EtOAc) によって精製して、褐色の固体としての 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (870 mg、38%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) : δ 7.97 (s, 1H), 7.21–7.14 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0399】

ステップ8: 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-9)

THF (6 mL) 中の 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (870 mg、3.34 mmol) の氷冷 (0℃) 溶液に、 LiAlH_4 (1.52 g、40.1 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。混合物を、10℃ に冷却し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (5.00 g) によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を蒸発させた。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100×30 mm×10 μm ; 移動相: [水 (NH_4HCO_3)-ACN] ; B: 1~40%、8 分) によって精製して、オフホワイトの固体としての 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (80.7 mg、10%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) : δ 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06–3.02 (m, 2H), 2.75–2.71 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.33 (s, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 233.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm) : 97.1%。

【0400】

ステップ9: 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール (P-10)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (400 mg、1.72 mmol) の溶液に、AlCl₃ (1.38 g、10.3 mmol) 及び EtSH (1.93 g、31.0 mmol) を、0℃、N₂ 下で添加した。反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を、飽和水性 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) によってクエンチし、水相を CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B: 1 ~ 25%, 8 分) によって精製して、褐色の固体であったトリフルオロ酢酸塩 (94.1 mg、16%) としての 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.01 (s, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 219.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 99.2%。

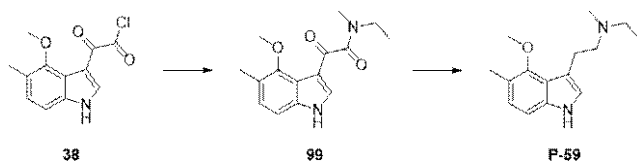
10

【0401】

実施例 30: N-エチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-59)

【化 56】

20



ステップ 1: N-エチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (99)

THF (7 mL) 中の 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (702 mg、2.79 mmol) の溶液に、0℃ で、THF (5 mL) 中の N-メチルエタン-1-アミン (1.65 g、27.9 mmol) を添加した。反応混合物を、25℃ で 12 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の 10 ~ 100% の EtOAc) によって精製して、黄色の固体としての粗 N-エチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (800 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 275.3 [M+H]⁺。

30

【0402】

ステップ 2: N-エチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-59)

THF (8 mL) 中の粗 N-エチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (800 mg) の氷冷 (0℃) 溶液に、LiAlH₄ (1.33 g、35.0 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、反応混合物を 70℃ で 3 時間攪拌し、それから、10℃ に冷却し、Na₂SO₄ · 10H₂O (5 g) を少量ずつ添加することによってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を蒸発させた。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini NX-C18 75 × 30 mm × 3 μm; 移動相: [水 (0.05% の水性 NH₃ + 10 mM の NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10 ~ 40%, 8 分) によって精製して、褐色の固体としての N-エチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (150 mg、2 つのステップにわたって 22%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1

40

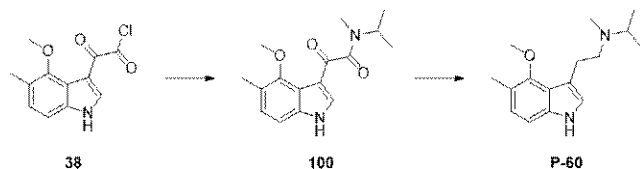
50

H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.05–3.01 (m, 2H), 2.79–2.75 (m, 2H), 2.60 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 247.3 $[M+H]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 96.3%。

【0403】

実施例 31: N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-60)

【化 57】



10

ステップ 1: N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (100)

THF (7 mL) 中の 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (781 mg、3.10 mmol) の溶液を、N-メチルプロパン-2-アミン (2.27 g、17.6 mmol) に、0℃、 N_2 下で添加した。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル中の 20~100% の EtOAc) によって精製して、回転異性体の混合物 (A:B、約 1:2) であった褐色の固体としての N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (750 mg、84%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.96 (s, 0.65 H, 回転異性体 B), 7.90 (s, 0.35 H, 回転異性体 A), 7.25–7.15 (m, 2H), 4.81–4.78 (m, 0.35 H, 回転異性体 A), 4.05–3.94 (m, 0.65 H, 回転異性体 B), 3.80 (s, 3H), 2.96 (s, 2H, 回転異性体 B), 2.88 (s, 1H, 回転異性体 A), 2.39 (s, 3H), 1.30–1.17 (m, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 289.3 $[M+H]^+$ 。

20

30

【0404】

ステップ 2: N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-60)

THF (5.25 mL) 中の N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (750 mg、2.60 mmol) の氷冷 (0℃) 溶液に、 $LiAlH_4$ (1.18 g、31.2 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。混合物を、10℃ に冷却し、 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (5.00 g) の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を蒸発させた。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μ m; 移動相: $[H_2O$ (0.05% の NH_3 + 10 mM の NH_4HCO_3)-ACN]; B: 15~45%、8.0 分) によって精製して、白色の固体としての N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (243 mg、36%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06–3.02 (m, 3H), 2.86–2.82 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 261.1 $[M+H]^+$ 。HPLC 純度 (254 nm): 99.7%。

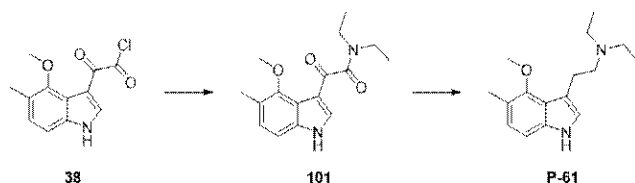
40

【0405】

50

実施例 32 : N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-61)

【化 58】



ステップ 1 : N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (101)

THF (3.5 mL) 中の 2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (781 mg、3.1 mmol) の溶液を、ジエチルアミン (2.27 g、31.0 mmol) に、0℃、N₂ 下で滴加した。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の 20%~66% の EtOAc) によって精製して、褐色の固体としての粗 N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (606 mg、68%) を得て、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI⁺) : m/z 289.3 [M+H]⁺。

【0406】

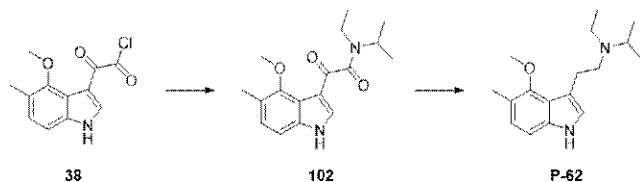
ステップ 2 : N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-61)

THF (4.24 mL) 中の粗 N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (606 mg) の溶液に、0℃ で、LiAlH₄ (957 mg、25.2 mmol) を少量ずつ添加し、反応混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。混合物を、10℃ に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (5.00 g) によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を蒸発させた。残渣を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相 : [水 (0.05% の水性 NH₃ + 10 mM の NH₄HCO₃) - ACN] ; B : 20~50%、8.0 分) によって精製して、無色の油としての N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (30.5 mg、2つのステップにわたって 4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.73 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI⁺) : m/z 261.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 99.6%。

【0407】

実施例 33 : N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-62)

【化 59】



ステップ 1 : N-エチル-N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-

インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (102)

THF (3.5 mL) 中の2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (824 mg、3.28 mmol) の溶液を、N-エチルプロパン-2-アミン (2.85 g、32.8 mmol) に、0℃、N₂下で滴加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の20~100%のEtOAc) によって精製して、褐色の固体としての粗N-エチル-N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (666 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI⁺): m/z 303.3 [M+H]⁺。

10

【0408】

ステップ2: N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-62)

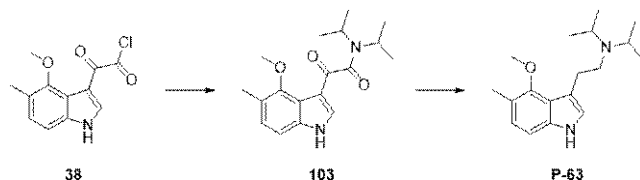
THF (4.66 mL) 中の粗N-エチル-N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (666 mg) の溶液に、0℃で、LiAlH₄ (1 g、26.4 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を、70℃で3時間攪拌し、次いで、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (5 g) でクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を蒸発させた。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相: [水 (0.05%の水性NH₃+10 mMのNH₄HCO₃)-ACN]; B: 20~50%、8.0分) によって精製して、白色の固体としてのN-エチル-N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (30.1 mg、2つのステップにわたって3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.20-1.11 (m, 9H)。LCMS (ESI⁺): m/z 275.1 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm): 97.6%。

20

【0409】

実施例34: N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-63)

【化60】



30

ステップ1: N,N-ジイソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (103)

THF (3 mL) 中の2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (468 mg、1.86 mmol) の溶液に、0℃で、THF (5 mL) 中のN,N-ジイソプロピルアミン (1.88 g、18.6 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を、25℃で12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中の10~100%のEtOAc) によって精製して、黄色の固体としてのN,N-ジイソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (182 mg、31%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.87 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.80 (

40

50

s, 3 H), 3.69–3.64 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)。LCMS (ESI+) : m/z 317.2 [M+H]⁺。

【0410】

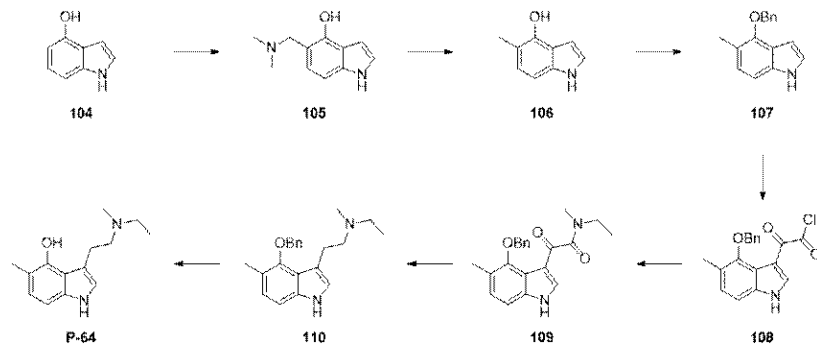
ステップ2：N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-63)

THF (2 mL) 中のN, N-ジイソプロピル-2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (180 mg、0.57 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (259 mg、6.83 mmol) をN₂下で少量ずつ添加した。反応混合物を、70℃で3時間攪拌し、次いで、10℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (3.00 g) でクエンチした。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (20 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相：[水 (0.05%の水性NH₃+10 mMのNH₄HCO₃)-ACN] ; B: 25~55%、8.0分) によって精製して、オフホワイトの固体としてのN-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (24 mg、15%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.30–3.16 (m, 2 H), 2.98–2.94 (m, 2 H), 2.81–2.79 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 12 H)。LCMS (ESI+) : m/z 289.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm) : 99.8%。

【0411】

スキーム9：一般式 (I) の化合物は、スキーム9における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。適切に置換されたインドールを疑似マンニッヒ型反応において位置選択的アミノメチル化に供して、パラジウム触媒水素化後にメチルインドール中間体106の入手手段を提供することができる中間体105を生成した。好適なフェノール保護基戦略の適用、続いて、スキーム6に概説されているステップの類似した順序、すなわち、グリオキサミド形成、続いて、還元によって、脱保護条件に供されたときに一般式 (I) の化合物 (P-64によって例示される) の入手手段を提供する110などの保護された中間体の入手手段が可能になった。当業者であれば、差次的に置換されたアミンをグリオキサミド形成ステップ中に利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化61】



【0412】

実施例35：3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール (P-64)

10

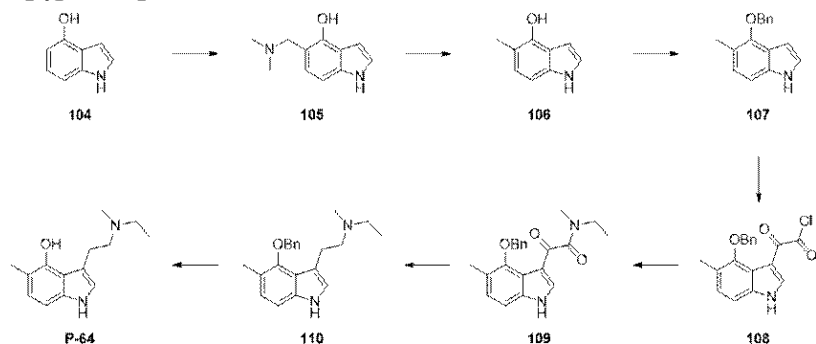
20

30

40

50

【化 6 2】



10

ステップ 1：5-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-インドール-4-オール (105)

EtOH (5 mL) 中の 4-ヒドロキシインドール (500 mg、3.75 mmol) の攪拌溶液に、40% の水性ジメチルアミン (550 mg、4.87 mmol) を添加し、混合物を 37% の水性ホルムアルデヒド (350 mg、4.30 mmol、1.1 当量) で滴下処理した。温度を 32℃ に上げ、次いで、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。暗紫色の溶液を、H₂O (20 mL) で希釈し、CHCl₃ (3×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (アルミナ、100% の EtOAc) によって精製して、褐色の油 (310 mg、43%) としての 5-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-インドール-4-オールを得、これは、4℃ での静置で結晶化した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.95 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.17–7.15 (m, 1H), 6.83–6.72 (m, 2H), 6.50–6.45 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z: 191.1 [M+H]⁺。

20

【0413】

ステップ 2：5-メチル-1H-インドール-4-オール (106)

脱気した MeOH (20 mL) 中の 5-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-インドール-4-オール (300 mg、1.57 mmol) の攪拌溶液を、周囲温度で、アルミナ (60 mg) 上のパラジウムで処理し、混合物を H₂ の雰囲気下で 16 時間攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを MeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を (SiO₂、ヘキサン:EtOAc、8:2、v/v) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体としての 5-メチル-1H-インドール-4-オール (170 mg、73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.75 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.09–7.08 (m, 1H), 6.79–6.72 (m, 2H), 6.56–6.54 (m, 1H), 2.18 (s, 3H)。

30

【0414】

ステップ 3：4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール (107)

無水 DMF (2 mL) 中の 5-メチル-1H-インドール-4-オール (150 mg、1.02 mmol) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (281 mg、2.04 mmol) 及び臭化ベンジル (0.14 mL、1.22 mmol) を周囲温度で添加し、16 時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン:EtOAc、90:10~85:15、v/v) によって精製して、褐色の固体としての 4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール (190 mg、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.04 (br s, 1H), 7.49 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43–7.30 (m, 3H),

40

50

7.26–7.24 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.50–6.48 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); LCMS (ESI+): m/z 238.2 $[M+H]^+$.

【0415】

ステップ4: 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (109)

無水THF (5 mL) 中の4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール (400 mg、1.69 mmol) の氷冷溶液に、塩化オキサリル (0.43 mL、5.04 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、N-メチルエタンアミンを滴加し、この時点で、反応物を、更に30分間攪拌し、それから、H₂O (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン: EtOAc、6:4~5:5、v/v) によって精製して、褐色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (600 mg) を得、これを更なる特性評価なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 373.3 $[M+Na]^+$.

10

【0416】

ステップ5: 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (110)

無水THF (20 mL) 中の2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (600 mg) の氷冷溶液に、THF (6.85 mL、6.85 mmol) 中の1MのLiAlH₄ を添加した。反応物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄ 溶液 (3 mL) でクエンチし、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (25 mL) で希釈し、シリカゲル (100 mg) を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。得られたスラリーをセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、紫色のワックスとしての2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (410 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 323.3 $[M+H]^+$.

20

30

【0417】

ステップ6: 3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール (P-64)

脱気したMeOH (15 mL) 中の2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (400 mg) の攪拌溶液を、ギ酸 (0.3 mL)、続いて、Pd/C (120 mg、10% w/w) で処理した。次いで、反応物を、H₂ ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を、35℃を上回らない浴温度で減圧下で濃縮した。残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー (C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製して、褐色の固体としての3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール (50 mg、3つのステップにわたって13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.49 (br. s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.96–2.87 (m, 2H), 2.73–2.69 (m, 2H), 2.55 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

40

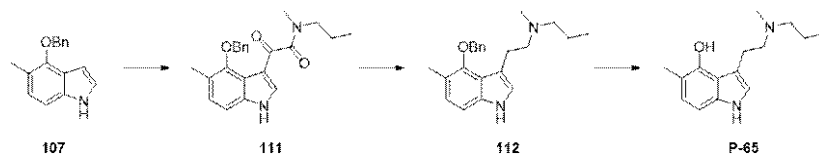
50

LCMS (ESI+) : m/z 233.2 [M+H]⁺. HPLC 純度 (PDA) : 99.3%

【0418】

実施例 36 : 5-メチル-3-(2-(メチル(プロピル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール (P-65)

【化63】



10

ステップ 1 : 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (111)

無水 THF (5 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール (400 mg、1.69 mmol) の氷冷溶液に、塩化オキサリル (0.43 mL、5.04 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液の pH が塩基性になるまで、N-メチルプロパン-1-アミンを滴加し、この時点で、反応物を、30 分間攪拌し、それから、H₂O (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン : EtOAc、6 : 4 ~ 5 : 5、v/v) によって精製して、褐色の油としての 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (650 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 365.3 [M+H]⁺.

20

【0419】

ステップ 2 : N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (112)

無水 THF (20 mL) 中の 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (600 mg) の氷冷溶液に、THF (6.59 mL、6.59 mmol) 中の 1 M の LiAlH₄ を添加した。反応物を、0 °C で 30 分間、次いで、還流で 16 時間攪拌した。反応混合物を、0 °C に冷却し、飽和水性 Na₂SO₄ 溶液 (3 mL) でクエンチし、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (25 mL) で希釈し、シリカゲル (100 mg) を添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌した。得られたスラリーをセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを MeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油としての N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (390 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 337.3 [M+H]⁺.

30

【0420】

ステップ 3 : 5-メチル-3-(2-(メチル(プロピル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール (P-65)

脱気した MeOH (15 mL) 中の N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (390 mg) の攪拌溶液を、ギ酸 (0.3 mL)、続いて、Pd/C (120 mg、10% w/w) で処理した。次いで、反応物を、H₂ ガスの雰囲気下、周囲圧力及び温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー (C18、MeCN 中の 0.01% v/v の HCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製し

40

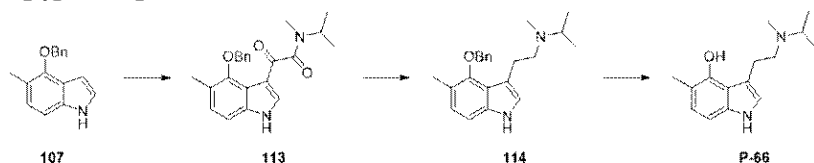
50

て、褐色の固体としての5-メチル-3-(2-(メチル(プロピル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール(45mg、3つのステップにわたって11%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.48(br s, 1H), 8.20(s, 1H), 6.90(d, J=1.6Hz, 1H), 6.73(d, J=8.4Hz, 1H), 6.67(d, J=8.0Hz, 1H), 2.89(t, J=5.6Hz, 2H), 2.71(t, J=5.2Hz, 2H), 2.48-2.42(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.43(sext, J=7.2Hz, 2H), 0.79(t, J=7.2Hz, 3H); LCMS(ESI+): m/z 246.8 [M+H]⁺. HPLC純度(PDA): 97.9%

【0421】

実施例37: 3-(2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール(P-66)

【化64】



ステップ1: 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(113)

無水THF(5mL)中の4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール(400mg、1.69mmol)の氷冷溶液に、塩化オキサリル(0.43mL、5.04mmol)を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、N-メチル(イソプロピル)アミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O(25mL)でクエンチし、EtOAc(2×50mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン:EtOAc、6:4~5:5、v/v)によって精製して、褐色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(690mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+): m/z 365.3 [M+H]⁺.

【0422】

ステップ2: N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(114)

無水THF(20mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(600mg)の氷冷溶液に、THF(6.59mL、6.59mmol)中の1MのLiAlH₄を添加した。反応物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液(3mL)でクエンチし、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(25mL)で希釈し、シリカゲル(100mg)を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。得られたスラリーをセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、紫色の固体としてのN-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(400mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+): m/z 337.3 [M+H]⁺.

【0423】

ステップ3: 3-(2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール(P-66)

10

20

30

40

50

脱気したMeOH（15 mL）中のN-（2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（400 mg）の攪拌溶液を、ギ酸（0.3 mL）、続いて、Pd/C（120 mg、10% w/w）で処理した。次いで、反応物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH（20 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー（C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H）、続いて、凍結乾燥によって精製して、褐色の固体としての3-（2-（イソプロピル（メチル）アミノ）エチル）-5-メチル-1H-インドール-4-オール（53 mg、3つのステップにわたって13%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.45（br s, 1H）, 8.18（s, 1H）, 6.89（s, 1H）, 6.73（d, J=8.0 Hz, 1H）, 6.66（d, J=8.0 Hz, 1H）, 2.84-2.82（m, 3H）, 2.67-2.66（m, 2H）, 2.29（s, 3H）, 2.16（s, 3H）, 0.92（d, J=6.8 Hz, 6H）。LCMS（ESI+）：m/z 247.2 [M+H]⁺。HPLC純度（PDA）：98.9%

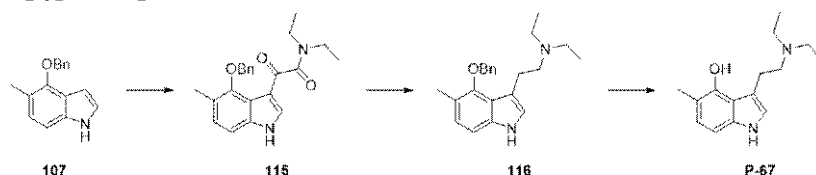
10

【0424】

実施例38：3-（2-（ジエチルアミノ）エチル）-5-メチル-1H-インドール-4-オール（P-67）

【化65】

20



ステップ1：2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（115）

無水THF（5 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール（400 mg、1.69 mmol）の氷冷溶液に、塩化オキサリル（0.43 mL、5.04 mmol）を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、ジエチルアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O（25 mL）でクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン：EtOAc、6：4～5：5、v/v）によって精製して、褐色の固体としての2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（650 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI+）：m/z 365.3 [M+H]⁺。

30

【0425】

ステップ2：2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチルエタン-1-アミン（116）

40

無水THF（20 mL）中の2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（600 mg）の氷冷溶液に、THF（6.59 mL、6.59 mmol）中の1MのLiAlH₄を添加した。反応物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液（3 mL）でクエンチし、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂（25 mL）で希釈し、シリカゲル（100 mg）を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。得られたスラリーをセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH（20 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油としての2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）

50

) - N, N-ジエチルエタン-1-アミン (420 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 337.7 [M+H]⁺。

【0426】

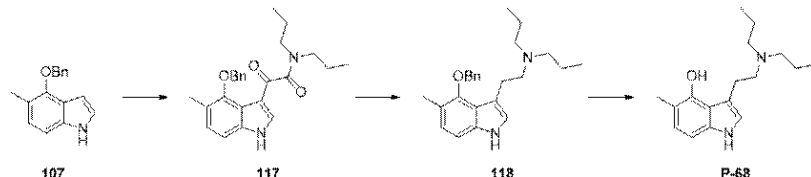
ステップ3 : 3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール (P-67)

脱気したMeOH (15 mL) 中の2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (400 mg) の攪拌溶液を、ギ酸 (0.3 mL)、続いて、Pd/C (120 mg、10% w/w) で処理した。次いで、反応物を、H₂ ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー (C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製して、褐色の固体としての3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール (56 mg、3つのステップにわたって13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.48 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.87 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.62 (q, J=7.2 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 247.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (PDA) : 97.9%

【0427】

実施例39 : 3-(2-(ジプロピルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール (P-68)

【化66】



ステップ1 : 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジプロピル-2-オキソアセトアミド (117)

無水THF (5 mL) 中の4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール (400 mg、1.69 mmol) の氷冷溶液に、塩化オキサリル (0.43 mL、5.04 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、ジプロピルアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン: EtOAc、6:4~5:5、v/v) によって精製して、褐色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジプロピル-2-オキソアセトアミド (610 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 393.4 [M+H]⁺。

【0428】

ステップ2 : 2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジプロピルエタン-1-アミン (118)

無水THF (20 mL) 中の2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジプロピル-2-オキソアセトアミド (600 mg) の氷

冷溶液に、THF（6.11 mL、6.11 mmol）中の1 MのLiAlH₄を添加した。反応物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液（3 mL）でクエンチし、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂（25 mL）で希釈し、シリカゲル（100 mg）を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。得られたスラリーをセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH（20 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、紫色の固体としての2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン（405 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 365.3 [M+H]⁺。

10

【0429】

ステップ3：3-（2-（ジプロピルアミノ）エチル）-5-メチル-1H-インドール-4-オール（P-68）

脱気したMeOH（15 mL）中の2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン（400 mg）の攪拌溶液を、ギ酸（0.3 mL）、続いて、Pd/C（120 mg、10% w/w）で処理した。反応物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH（20 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー（C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H）、続いて、凍結乾燥によって精製して、褐色の固体としての3-（2-（ジプロピルアミノ）エチル）-5-メチル-1H-インドール-4-オール（55 mg、3つのステップにわたって12%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.47 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.47-1.41 (m, 4H), 0.79 (t, J=7.2 Hz, 6H); LCMS（ESI⁺）：m/z 275.5 [M+H]⁺。HPLC純度（PDA）：96.8%

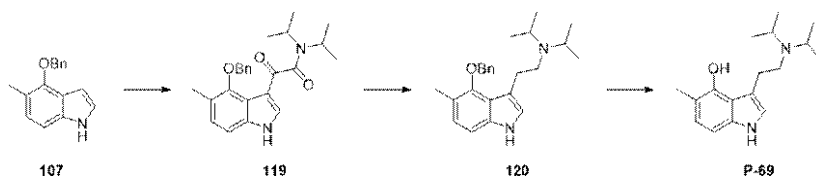
20

【0430】

実施例40：3-（2-（ジイソプロピルアミノ）エチル）-5-メチル-1H-インドール-4-オール（P-69）

30

【化67】



ステップ1：2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（119）

無水THF（5 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール（400 mg、1.69 mmol）の氷冷溶液に、塩化オキサリル（0.43 mL、5.04 mmol）を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、ジイソプロピルアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O（25 mL）でクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン：EtOAc、6：4～5：5、v/v）によって精製して、白色の固体としての2-（4-（ベンジルオキシ）-5-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（620 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）

40

50

: m/z 393.3 $[M+H]^+$.

【0431】

ステップ2: N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(120)

無水THF(20mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド(600mg)の氷冷溶液に、THF(6.11mL、6.11mmol)中の1MのLiAlH₄を添加した。反応物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液(3mL)でクエンチし、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(25mL)で希釈し、シリカゲル(100mg)を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。得られたスラリーをセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体としてのN-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロパン-2-アミン(420mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺): m/z 365.4 $[M+H]^+$.

10

【0432】

ステップ3: 3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール(P-69)

脱気したMeOH(15mL)中のN-(2-(4-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(400mg)の攪拌溶液を、ギ酸(0.3mL)、続いて、Pd/C(120mg、10% w/w)で処理した。次いで、反応物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製して、オフホワイトの固体としての3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-インドール-4-オール(49mg、3つのステップにわたって11%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.46 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.10 (七重線, J=6.4 Hz, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 12H)。LCMS(ESI⁺): m/z 275.3 $[M+H]^+$ 。HPLC純度(PDA): 95.2%。

20

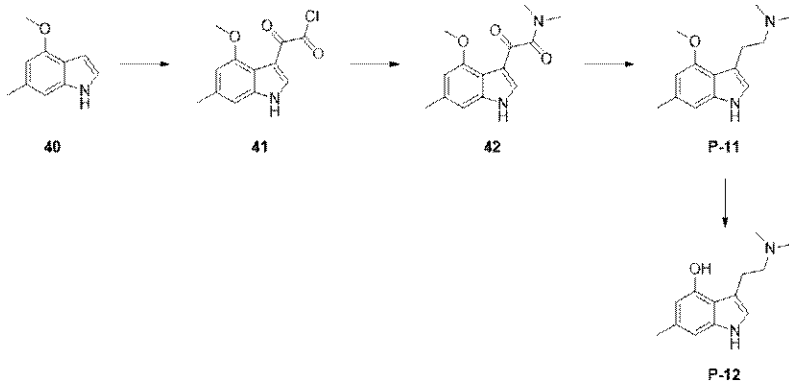
30

【0433】

スキーム10: 一般式(I)の化合物は、スキーム10における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。適切に置換されたインドールを塩化オキサリルでグリオキシル化し、続いて、適切に置換されたアミンで処理して、グリオキサミド中間体を得ることができた。次いで、そのような中間体を還元条件に供して、一般式(I)の化合物(P-11によって例示される)の入手手段を提供することができた。そのような化合物のその後の脱メチル化によって、一般式(I)の化合物(P-12によって例示される)の入手手段が可能になる。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

40

【化 6 8】

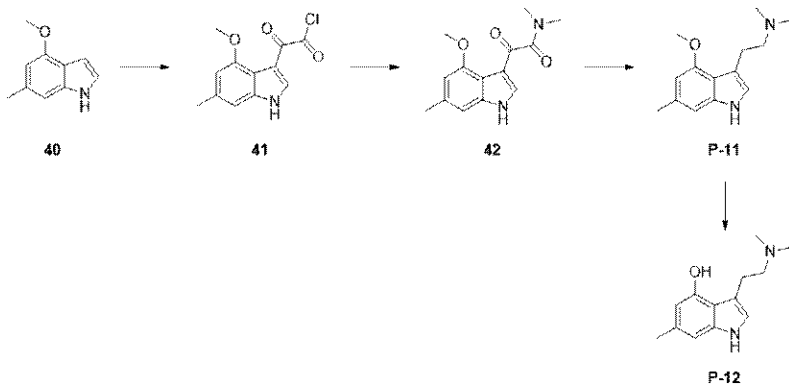


10

【 0 4 3 4】

実施例 41：3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-メチル-1H-インドール-4-オール (P-12)

【化 6 9】



20

ステップ 1：2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (41)

THF (20 mL) 中の 4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール (2.12 g、13.2 mmol) の溶液に、 $(\text{COCl})_2$ (2.51 g、19.8 mmol) を、0℃、 N_2 ガス下で添加した。反応混合物を、0℃で2時間、 N_2 ガス下で撹拌した。溶媒を蒸発させて、褐色の固体としての 2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (3.31 g) を得、これを更なる精製なしでその後の反応において使用した。

30

【 0 4 3 5】

ステップ 2：2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (42)

最小限の無水 THF に溶解した粗 2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (3.31 g) の溶液を、 Me_2NH (THF 中で 2.0 M、30 mL) に、0℃、 N_2 下で滴加した。反応混合物を 25℃で12時間撹拌し、溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/EtOAc、v/v、9:1~8:2) によって精製して、褐色の固体としての 2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (2.00 g、2つのステップにわたって 58%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.98 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

40

【 0 4 3 6】

ステップ 3：2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-

50

ージメチルエタン-1-アミン (P-11)

THF (10 mL) 中の2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (300 mg、1.15 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (525 mg、13.8 mmol) を添加した。反応混合物を、70℃で3時間攪拌し、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (2.0 g) を少量ずつ添加することによってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (50 mL) で洗浄し、濾液を蒸発させた。粗生成物を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD (C18 150×40 mm×10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN]; B: 15~45%、8分) によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (172 mg、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。LCMS (ESI⁺): m/z 233.3 [M+H]⁺; HPLC純度 (254 nm): 95%。

10

【0437】

ステップ4: 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-メチル-1H-インドール-4-オール (P-12)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (500 mg、2.15 mmol) の溶液に、AlCl₃ (1.72 g、12.9 mmol) 及びEtSH (2.41 g、38.7 mmol) を、0℃、N₂ガス下で添加した。反応混合物を、25℃で5時間攪拌し、次いで、飽和水性NaHCO₃溶液 (10 mL) の添加によってクエンチした。水相をCH₂Cl₂ (10 mL×3) で抽出し、組み合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna 80×30 mm×3 μm; 移動相: [水 (TFA)-ACN]; B: 1~25%、8分) によって精製して、オフホワイトの固体であったトリフルオロ酢酸塩 (20.6 mg、3%) としての3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-メチル-1H-インドール-4-オールを得た。¹H NMR: (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.51 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.32 (s, 3H)。LCMS (ESI⁺): m/z 219.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm): 98.0%

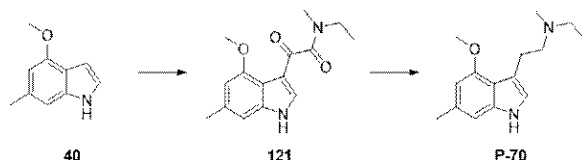
20

30

【0438】

実施例42: N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-70)

【化70】



40

ステップ1: N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (121)

無水Et₂O (100 mL) 中の4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール (0.5 g、3.1 mmol) の氷冷攪拌溶液に、無水Et₂O及び塩化オキサリル (0.53 mL、6.2 mmol) の1:1の溶液をN₂下で滴加した。攪拌を30分間続け、この時点で、反応溶液のpHが塩基性になるまで、無水Et₂O中のメチルエチルアミンの溶液 (1:1、v/v) を1時間にわたって添加した。反応物を、周囲温度で1時間攪拌し、次いで、N₂ガス流下で濃縮した。残渣を、EtOAc (100 mL) に取り込み、H

50

2 O (20 mL × 3)、次いで、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中の 0.1% ~ 5% の MeOH) によって精製して、淡褐色の油としての N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (800 mg、94%) を得た。生成物は、約 1 : 2 (A : B) の比の 2 つの回転異性体の混合物であった。

【0439】

回転異性体 A : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄) : δ 188.5, 170.8, 154.9, 140.9, 136.5, 136.3, 115.5, 113.6, 106.4, 106.2, 56.1, 46.1, 31.6, 21.9, 13.3。回転異性体 B : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.93 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄) : δ 188.5, 170.8, 154.9, 140.9, 136.5, 136.4, 115.5, 113.6, 106.4, 106.3, 54.8, 42.6, 35.3, 21.9, 12.2。

10

20

【0440】

ステップ 2 : N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-70)

無水 THF (15 mL) の氷冷溶液に、LiAlH₄ (398 mg、8 当量、10.5 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水 THF に予め溶解した N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (360 mg、1.31 mmol) で滴下処理した。次いで、反応混合物を、N₂ 下で 3 時間還流させ、それから、氷浴中で冷却し、冷たい H₂O (0.4 mL)、3.75 M の水性 NaOH (0.4 mL)、及び H₂O (1.2 mL) の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、Na₂SO₄ で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱い THF (50 mL × 2) で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としての N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (291 mg、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄) : δ 155.4, 140.2, 133.1, 121.3, 116.4, 113.9, 105.6, 101.6, 60.2, 55.2, 52.0, 41.8, 24.9, 22.1, 11.9。

30

40

【0441】

ステップ 2a : N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンフマレート (P-70・フマレート)

最小限の還流アセトン中のフマル酸 (118 mg、1.01 mmol) の溶液に、最小限の温かいアセトン中の N-エチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (250 mg、1.01 mmol) の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、一晚静置して、無色の結晶であったフマル酸塩 (284 mg、77%) としての表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.67 (s, 1H), 6.93 (d, J=2.2 Hz

50

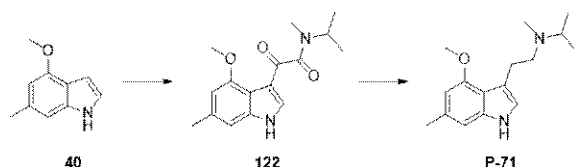
, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.04–2.88 (m, 4 H), 2.84 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 167.6, 153.4, 138.3, 134.9, 131.3, 121.3, 114.5, 109.9, 104.7, 100.7, 56.1, 54.8, 49.6, 39.8, 21.8, 21.7, 9.4. q NMR 純度 (E R E T I C): 100%.

【0442】

実施例 43: N-(2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-71)

10

【化 71】



ステップ 1: N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (122)

無水 Et₂O (100 mL) 中の 4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール (0.5 g、3.1 mmol) の氷冷溶液に、無水 Et₂O 及び塩化オキサリル (0.53 mL、2 当量、6.20 mmol) の 1:1 の溶液を N₂ 下で滴加し、攪拌を更に 30 分間維持した。次いで、反応溶液の pH が塩基性になるまで、反応物を無水 Et₂O (1:1、v/v) 中のメチル (イソプロピル) アミンの溶液で 1 時間にわたって処理し、攪拌を周囲温度で 1 時間維持した。次いで、溶液を、N₂ ガス流下で濃縮し、残渣を、H₂O (20 mL) 中に懸濁し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中の 0.1% ~ 5% の MeOH) によって精製して、淡褐色の油としての N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (800 mg、89%) を得た。生成物は、約 1:3 (A:B) の比の 2 つの回転異性体の混合物であった。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 8.00 (s, 0.75 H), 7.89 (s, 0.25 H), 6.90 (s, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 4.78 (七重線, J = 6.8 Hz, 0.25 H), 4.01 (七重線, J = 6.8 Hz, 0.75 H), 3.88 (m, 3 H), 2.96 (s, 2.25 H), 2.87 (s, 0.75 H), 2.43 (s, 3 H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 1.5 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 4.5 H) [2 つの回転異性体の混合物]。 ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD- d_4 ; 主要な回転異性体) δ 187.0, 169.4, 153.5, 139.5, 135.5, 135.1, 114.1, 112.1, 105.1, 104.9, 54.6, 49.7, 24.1, 20.5, 18.5.

20

30

40

【0443】

ステップ 2: N-(2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-71)

氷冷無水 THF (30 mL) に、LiAlH₄ (621 mg、16.4 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水 THF に予め溶解した N-イソプロピル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (590 mg、2.05 mmol) で滴下処理した。次いで、反応混合物を、N₂ 下で 3 時間還流させ、それから、氷浴中で冷却し、冷たい H₂O (0.6 mL)、3.75 M の水性 NaOH (0.6 mL)、及び H₂O (1.8 mL) の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られ

50

た懸濁液を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱いTHF（50 mL×2）で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としてのN-（2-（4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（396 mg、74%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$ ）： δ 6.79（s, 1H）, 6.72（s, 1H）, 6.28（s, 1H）, 3.86（s, 3H）, 3.01–2.85（m, 3H）, 2.75–2.65（m, 2H）, 2.38（s, 3H）, 2.33（s, 3H）, 1.07（d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H）。 ^{13}C NMR（101 MHz, $\text{MeOD}-d_4$ ）： δ 155.3, 140.2, 133.1, 121.3, 116.4, 114.0, 105.6, 101.5, 56.8, 55.2, 54.6, 37.8, 25.8, 22.1, 18.1。

10

【0444】

ステップ2a：N-（2-（4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミンフマレート（P-71・フマレート）

最小限の還流アセトン中のフマル酸（134 mg、1.15 mmol）の溶液に、最小限の温かいアセトン中のN-（2-（4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（0.3 g、1.15 mmol）の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、一晚静置して、黄色の結晶であったフマル酸塩（398 mg、92%）としてのN-（2-（4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミンを得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 10.76–10.68（m, 1H）, 6.94（d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H）, 6.72（s, 1H）, 6.51（s, 2H）, 6.29（s, 1H）, 3.83（s, 3H）, 3.37（七重線, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H）, 3.02（m, 4H）, 2.57（s, 3H）, 2.34（s, 3H）, 1.17（d, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H）； ^{13}C NMR（100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 167.8, 153.4, 138.3, 135.1, 131.3, 121.3, 114.6, 110.1, 104.7, 100.7, 54.8, 54.5, 53.7, 35.5, 22.7, 21.7, 16.4。qNMR純度（ERETIC）：99.2%。

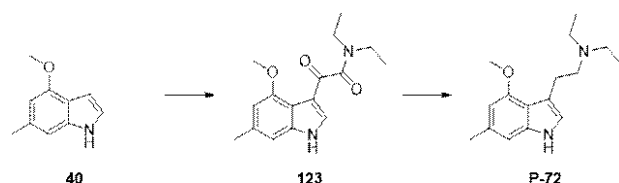
20

【0445】

実施例44：N, N-ジエチル-2-（4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（P-72）

30

【化72】



ステップ1：N, N-ジエチル-2-（4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセトアミド（123）

40

無水 Et_2O （50 mL）中の4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール（0.5 g、3.1 mmol）の氷冷溶液に、無水 Et_2O 及び塩化オキサリル（0.40 mL、1.5当量、4.65 mmol）の1：1の溶液を N_2 下で滴加し、攪拌を30分間続け、この時点で、 Et_2O （2 mL）中のジエチルアミン（1.93 mL、6当量、18.6 mmol）の溶液を滴加し、攪拌を2時間維持した。次いで、反応物を N_2 ガス流下で濃縮し、残渣を、 EtOAc （100 mL）に取り込み、その後、0.5 Mの水性HCl（20 mL×3）、 H_2O （20 mL）、次いで、ブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、 CH_2Cl_2 中の0.1%～5%の MeOH ）によって精製して、淡褐色の油としてのN, N-ジエチル-2-（4-メトキシ-

50

6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (726 mg、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.92 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄): δ 188.2, 170.8, 155.0, 140.9, 136.6, 136.5, 115.5, 113.6, 106.4, 106.3, 56.0, 44.0, 40.3, 21.9, 14.2, 13.2。

【0446】

ステップ2: N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-72)

氷冷無水THF (50 mL) に、LiAlH₄ (726 mg、8 当量、19.1 mmol) を少量ずつ添加し、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水THFに予め溶解したN, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (690 mg、2.39 mmol) で滴下処理した。反応混合物を、N₂ 下で3時間還流させ、それから、氷浴中で冷却し、冷たいH₂O (0.8 mL)、3.75 Mの水性NaOH (0.8 mL)、及びH₂O (2.4 mL) の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、Na₂SO₄ で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱いTHF (100 mL × 2) で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、わずかに着色された油としてのN, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (620 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.67 (q, J=7.2 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 6H)。¹³C NMR (100 MHz, MeOD-d₄): δ 155.3, 140.2, 133.1, 121.3, 116.4, 114.1, 105.6, 101.5, 55.9, 55.2, 47.9, 24.3, 22.1, 11.5。

【0447】

ステップ2a: N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミンフマレート (P-72・フマレート)

最小限の還流アセトン中のフマル酸 (125 mg、1.08 mmol) の溶液に、最小限の温かいアセトン中のN, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (280 mg、1.08 mmol) の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、一晚静置して、無色の結晶であったフマル酸塩 (247 mg、52%) としてのN, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.66 (s, 1H), 6.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.00-2.79 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 6H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 167.3, 153.3, 138.3, 134.8, 131.3, 121.4, 114.5, 110.0, 104.7, 100.7, 54.8, 52.5, 46.1, 21.7, 21.6, 9.4。qNMR純度 (ERETIC): 100%。

【0448】

実施例45: N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-73)

10

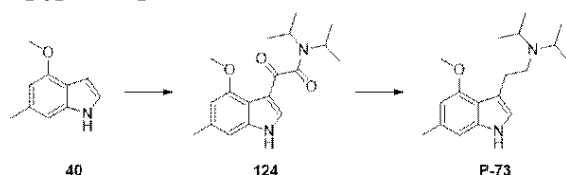
20

30

40

50

【化 7 3】



ステップ 1：N，N－ジイソプロピル－2－（4－メトキシ－6－メチル－1H－インドール－3－イル）－2－オキソアセトアミド（124）

無水 Et_2O （100 mL）中の 4－メトキシ－6－メチル－1H－インドール（0.5 g、3.1 mmol）の氷冷溶液を、 Et_2O （0.5 mL）中の塩化オキサリル（0.53 mL、2 当量、6.2 mmol）の溶液で処理し、攪拌を更に 30 分間続けた。次いで、反応溶液の pH が塩基性になるまで、無水 Et_2O （1：1 v/v）中のジイソプロピルアミンの溶液を 1 時間にわたって添加し、これは、合計 15 当量（6.52 mL、46.5 mmol）を必要とした。攪拌を、周囲温度で更に 1 時間続け、それから、 N_2 ガス流下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 （100 mL）に取り込み、その後、 H_2O （20 mL $\times$ 3）及びブライン（50 mL）で洗浄し、それから、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、 CH_2Cl_2 中の 0.1%～5% の MeOH ）によって精製して、淡褐色の油としての N，N－ジイソプロピル－2－（4－メトキシ－6－メチル－1H－インドール－3－イル）－2－オキソアセトアミド（800 mg、82%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz， $\text{MeOD}-d_4$ ）： δ 7.83（s，1H），6.91（s，1H），6.62（s，1H），3.98－3.85（m，4H），3.66（七重線， $J=6.8$ Hz，1H），2.44（s，3H），1.55（d， $J=6.8$ Hz，6H），1.20（d， $J=6.8$ Hz，6H）。 ^{13}C NMR（101 MHz， $\text{MeOD}-d_4$ ）： δ 187.5，170.7，155.3，141.2，137.5，136.8，115.3，110.4，106.7，106.4，52.2，47.1，21.9，20.6，20.4。

【0449】

ステップ 2：N－イソプロピル－N－（2－（4－メトキシ－6－メチル－1H－インドール－3－イル）エチル）プロパン－2－アミン（P－73）

氷冷無水 THF（20 mL）に、 LiAlH_4 （480 mg、8 当量、12.6 mmol）を少量ずつ添加し、次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水 THF に予め溶解した N，N－ジイソプロピル－2－（4－メトキシ－6－メチル－1H－インドール－3－イル）－2－オキソアセトアミド（0.5 g、1.58 mmol）で滴下処理した。反応混合物を、 N_2 下で更に 3 時間還流させ、それから、氷浴中で冷却し、冷たい H_2O （0.5 mL）、3.75 M の水性 NaOH （0.5 mL）及び H_2O （1.5 mL）の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱い THF（50 mL $\times$ 2）で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、無色の油としての N－イソプロピル－N－（2－（4－メトキシ－6－メチル－1H－インドール－3－イル）エチル）プロパン－2－アミン（120 mg、26%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz， $\text{MeOD}-d_4$ ）： δ 6.78（s，1H），6.73（s，1H），6.29（s，1H），3.87（s，3H），3.11（七重線， $J=6.4$ Hz，2H），2.95－2.86（m，2H），2.75－2.61（m，2H），2.38（s，3H），1.13（d， $J=6.4$ Hz，12H）。

【0450】

ステップ 2 a：N－イソプロピル－N－（2－（4－メトキシ－6－メチル－1H－インドール－3－イル）エチル）プロパン－2－アミン（P－73・フマレート）

最小限の還流アセトン中のフマル酸（33.8 mg、0.29 mmol）の溶液に、最小限の温かいアセトン中の N－イソプロピル－N－（2－（4－メトキシ－6－メチル－

1 H-インドール-3-イル) エチル) プロパン-2-アミン (84 mg、0.29 mmol) の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、一晚静置して、黄色の結晶であったフマル酸塩 (108 mg、92%) としての N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-6-メチル-1 H-インドール-3-イル) エチル) プロパン-2-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.72–10.66 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.52 (s, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.47–3.29 (m, 2 H), 3.03–2.79 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 12 H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 167.1, 153.3, 138.3, 134.9, 131.1, 121.3, 114.6, 110.9, 104.7, 100.7, 54.8, 51.4, 48.3, 21.7, 19.6, 18.9。q NMR 純度 (ERETIC): 98.6%。

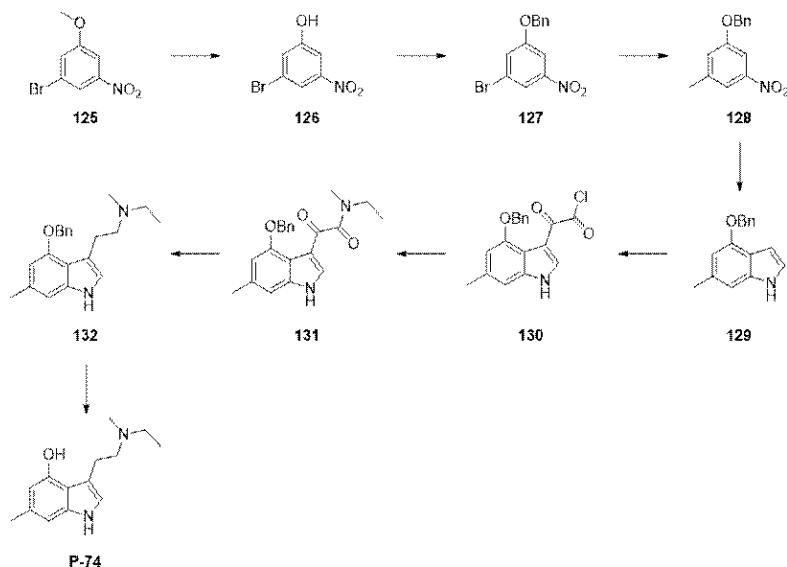
10

【0451】

スキーム 11: 一般式 (I) の化合物は、スキーム 11 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたニトロベンゼンから合成され得る。メトキシアレン 125 の標準的な脱保護条件及びフェノール 126 のその後のベンジル化後に、グリニャール反応又はリチウム化のいずれかを受け、続いて、アルキル化してトリル中間体 128 を生成し得る、プロモベンゼン 127 が提供された。その後のバルトリインドール合成によって、置換されたインドールコアの入手手段が可能になり、次いで、これは、スキーム 6 に概説されている合成変換の類似した配列、すなわち、塩化グリオキシル及び適切に置換されたジアルキルアミンでのグリオキサミド形成を受けることができた。グリオキサミド中間体を還元条件に供することによって、132 などのトリプタミンの入手手段が提供され、最終的に、ベンジル保護基の水素分解によって、一般式 (I) の化合物 (P-74 によって例示される) の入手手段が与えられる。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の一連のアルキル化同族体の入手手段が可能になることを認識するであろう。

20

【化 7 4】



30

40

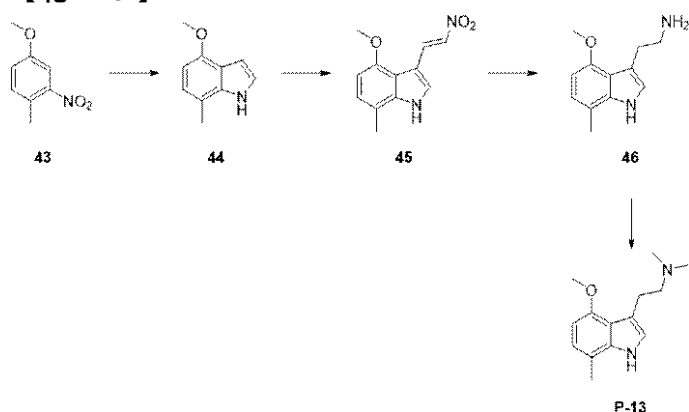
【0452】

スキーム 12: 一般式 (I) の化合物は、スキーム 12 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたニトロベンゼンから合成され得る。バルトリインドール合成の適用によって、置換されたインドールコアの入手手段が可能になり、次いで、これをジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと縮合して、ニトロビニルインドールを得ることができた。そのようなインドールの還元によ

50

って、非置換のエチルアミン類似体を利用可能にすることが実行可能であり、これが、還元アルキル化を後に受けて、一般式（Ⅰ）の化合物（P-13によって例示される）を利用可能にすることができることが証明された。当業者であれば、ベンジルなどの好適な保護基でアミンを保護し、続いて、アルキル化、その後の脱保護、及び第2のアルキル化によって、本明細書に開示されている一般式（Ⅰ）の差次的にアルキル化された化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化 7 5】



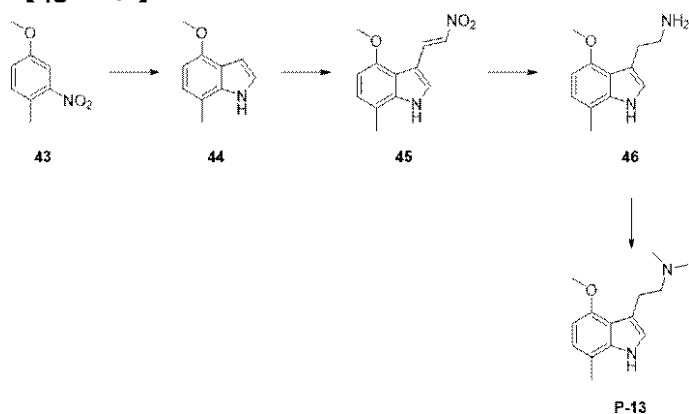
10

【 0 4 5 3 】

実施例 5 2：2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン（P-13）

20

【化 7 6】



30

ステップ 1：4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール（44）

THF（42 mL）中の4-メトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン（6.00 g、35.8 mmol）の溶液に、ブromo（ビニル）マグネシウム（1.0 M、179 mL、179 mmol）を-65℃で添加した。反応混合物を-65℃で2時間攪拌した。混合物を、飽和水性NH₄Cl溶液（1.5 L）に注ぎ、EtOAc（500 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン（80 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／EtOAc、v／v、100：1～10：1）によって精製して、黄色の固体としての4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール（2.50 g、収率39%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.08（s, 1H）、7.14-7.15（m, 1H）、6.91（d, J=7.6 Hz, 1H）、6.68-6.70（m, 1H）、6.47（d, J=7.6 Hz, 1H）、3.96（s, 3H）、2.45（s, 3H）。

40

【 0 4 5 4 】

ステップ 2：（E）-4-メトキシ-7-メチル-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（45）

TFA（14.4 mL）中の4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール（2.40

50

g、14.8 mmol)の溶液に、N,N-ジメチル-2-ニトロエタン-1-アミン (1.73 g、14.8 mmol)を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物を、飽和水性NaHCO₃でpH8に調整し、EtOAc (50 mL×2)で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、20℃で30分間、石油エーテル-EtOAc (5:1、20 mL)で粉砕して、赤色の固体としての(E)-4-メトキシ-7-メチル-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (3.30 g、収率95%)を得た。LCMS (ESI+) : m/z 233.1 [M+H]⁺; HPLC 純度 (220 nm) : 95.7%。

【0455】

ステップ3: 2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (46)

THF (15 mL)の(E)-4-メトキシ-7-メチル-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (2.60 g、11.2 mmol)の溶液に、LiAlH₄ (4.67 g、123 mmol)を添加し、混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (10.0 g)の添加によってクエンチし、20℃で10分間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を、20℃で30分間、石油エーテル-EtOAc (5:1、20 mL)で粉砕して、オフホワイトの固体としての2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (1.30 g、収率57%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.66 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 205.2 [M+H]⁺。

【0456】

ステップ4: 2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-13)

MeOH (5 mL)中の2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (500 mg、2.45 mmol)の溶液に、NaBH₃CN (307 mg、4.90 mmol)、AcOH (587 mg、9.79 mmol)、及び37%の水性ホルムアルデヒド溶液 (496 mg、6.12 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を、飽和水性Na₂CO₃溶液でpH8に調整し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、H₂O (30 mL)に溶解させ、EtOAc (10 mL×2)で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm; 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 5~40%、8分)によって精製して、黄色の油としての2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (129 mg、収率23%)を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.35-2.36 (m, 9H)。LCMS (ESI+) : m/z 233.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 99.8%。

【0457】

実施例53: N-エチル-2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-80)

10

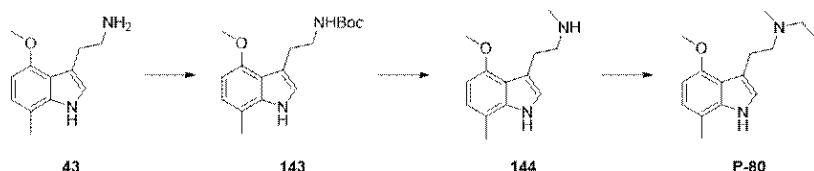
20

30

40

50

【化 77】



ステップ 1：tert-ブチル（2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（143）

MeOH（3 mL）中の2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（124 mg、0.61 mmol）及びEt₃N（65 mg、0.64 mmol）の溶液を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、Boc₂O（140 mg、0.64 mmol）で処理し、25℃で2時間、N₂下で撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、黄色の固体としての粗tert-ブチル（2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（0.19 g）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

10

【0458】

ステップ 2：2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（144）

THF（3 mL）中のLiAlH₄（2.50 M、1.25 mL）の氷冷（0℃）溶液を、粗tert-ブチル（2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（0.19 g）で処理し、0℃で6分間撹拌し、それから、N₂雰囲気下で3時間、70℃に加熱した。次いで、反応物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O（0.20 g）の添加によってクエンチし、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、25℃で0.2時間、石油エーテル中のEtOAc（20：80、10 mL）で粉砕して、褐色の固体としての2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（0.24 g）を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 219.2 [M+H]⁺。

20

【0459】

ステップ 3：N-エチル-2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（P-80）

MeOH（3 mL）中の2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（120 mg、0.55 mmol）の溶液に、0℃で、NaBH₃CN（51.8 mg、0.83 mmol）、40% w/wの水性アセトアルデヒド溶液（121 mg、1.10 mmol、154 μL）を添加し、次いで、20℃に温め、撹拌を24時間続けた。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水（NH₄HC O₃）-ACN]；B：18～48%、9分）によって精製して、白色の油としてのN-エチル-2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（19.0 mg、13%）を得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 6.93（s, 1H），6.77（d, J=7.6 Hz, 1H），6.37（d, J=7.6 Hz, 1H），3.87（s, 3H），3.13-3.00（m, 2H），2.92-2.79（m, 2H），2.71（q, J=7.2 Hz, 2H），2.47（s, 3H），2.37（s, 3H），1.17（t, J=7.2 Hz, 3H）。LCMS（ESI⁺）：m/z 247.3 [M+H]⁺。HPLC純度（220 nm）：95.3%。

30

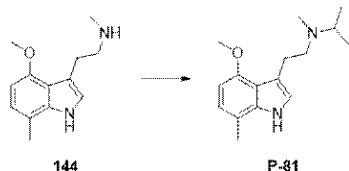
40

【0460】

実施例 54：N-（2-（4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（P-81）

50

【化 78】



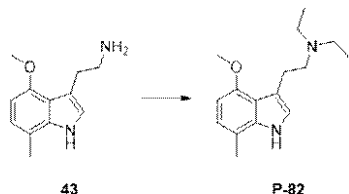
ステップ 1 : N-(2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-81)

MeOH (3 mL) 中の 2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (120 mg、0.55 mmol) の溶液に、0℃
 で、NaBH₃CN (51.8 mg、0.83 mmol)、アセトン (63.9 mg、1.10 mmol、80.8 μL) を添加し、混合物を 20℃ で 24 時間攪拌した。混合物
 を真空中で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15 ~ 45%、
 9 分) によって精製して、白色の油としての N-(2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (28.0 mg、20%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.95 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11-3.02 (m, 3H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS (ESI+): m/z 261.3 [M+H]⁺; HPLC 純度 (254 nm): 100%。

【0461】

実施例 55 : N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-82)

【化 79】



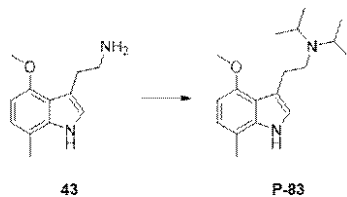
ステップ 1 : N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-82)

MeOH (3 mL) 中の 2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (0.10 g、0.49 mmol) の溶液に、0℃
 で、NaBH₃CN (61.5 mg、0.98 mmol) 及び 40% w/w の水性アセトアルデヒド溶液 (135 mg、1.22 mmol、172 μL) を添加し、混合物を 20℃ で 3 時間攪拌した。混合物を、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、H₂O (5 mL) 中に懸濁し、EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 18% ~ 48%、9 分) によって精製して、褐色の油としての N, N-ジエチル-2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (19.0 mg、15%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.95 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14-2.94 (m, 4H), 2.87 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 261.2。HPLC 純度 (254 nm): 98.2%。

【0462】

実施例56：N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(P-83)

【化80】



43

P-83

10

ステップ1：N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(P-83)

MeOH(3mL)中の2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(90.0mg、0.37mmol)の溶液に、0℃で、NaBH₃CN(230mg、3.66mmol)及びアセトン(425mg、7.31mmol、538μL)を添加し、混合物を20℃で140時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、H₂O(5mL)中に懸濁し、EtOAc(5mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10μm；移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]；B：25~55%、15分)によって精製して、褐色の油としてのN-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(45mg、14%)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄)：δ 7.06(s, 1H), 6.81(d, J=7.6Hz, 1H), 6.43(d, J=7.6Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.72-3.65(m, 2H), 3.31-3.20(m, 4H), 2.38(s, 3H), 1.38(d, J=6.4Hz, 12H)。LCMS(ESI+)：m/z 289.2[M+H]⁺。HPLC純度(220nm)：94.7%。

20

【0463】

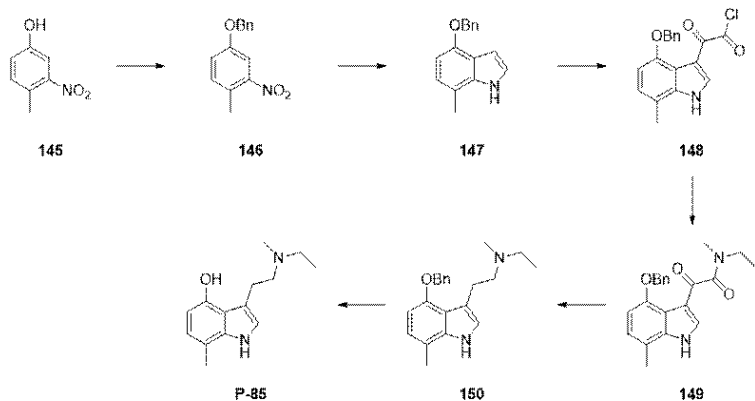
30

スキーム13：一般式(I)の化合物は、スキーム13における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたニトロベンゼンから合成され得る。バルトリインドール合成の適用によって、置換されたインドールコアの入手手段が可能になり、次いで、これは、スキーム6に概説されている又は類似した変換の類似した配列に供され得る。塩化オキサリルでのグリオキシル化、及びその後の二級アミンでの縮合によって、149などのグリオキサミド中間体がもたらされる。そのようなグリオキサミドの還元によって、水素化分解後に一般式(I)の所望の化合物(P-85によって例示される)を形成したベンジル保護インドールを利用可能にすることが実行可能であることが証明された。当業者であれば、交互の二級アミンを利用することによって、本明細書に開示されている差次的にアルキル化された一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

40

50

【化 8 1】

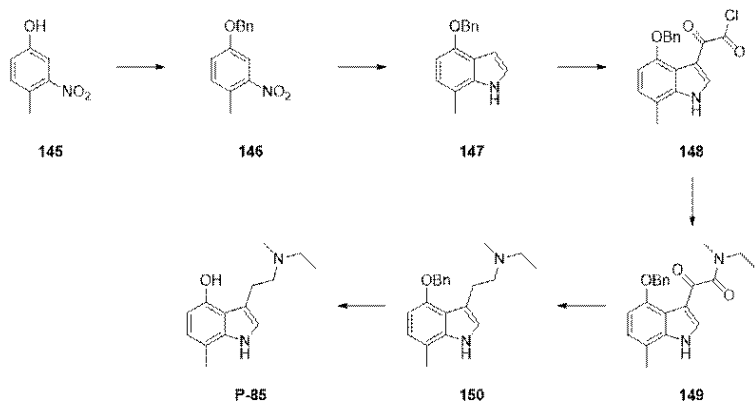


10

【 0 4 6 4 】

実施例 57：3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール (P-85)

【化 8 2】



20

ステップ 1：4-(ベンジルオキシ)-1-メチル-2-ニトロベンゼン (146)

DMF (300 mL) 中の 4-メチル-3-ニトロフェノール (10.0 g、65.3 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (22.6 g、163 mmol)、続いて、臭化ベンジル (8.53 mL、71.8 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 150 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を、周囲温度に冷却し、 H_2O (1.5 L) で希釈し、 $EtOAc$ (250 mL × 3) で抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン： $EtOAc$ 、v/v、19:1 ~ 9:1) によって精製して、黄色の固体としての所望の 4-(ベンジルオキシ)-1-メチル-2-ニトロベンゼン (9.0 g、57%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58–7.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)。

30

40

【 0 4 6 5 】

ステップ 2：4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール (147)

無水 THF (370 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-1-メチル-2-ニトロベンゼン (9.0 g、37.0 mmol) の攪拌溶液に、−40 °C、アルゴン雰囲気下で、臭化ビニルマグネシウム (THF 中で 1 M、222 mL、220 mmol) を滴加し、反応混合物を、−40 °C で 4 時間攪拌し、次いで、0 °C に温めた。氷冷反応物を、飽和水性 NH_4Cl 溶液 (50 mL) でクエンチし、 H_2O (100 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (3 × 100 mL) で抽出した。その後、組み合わせた有機層を、 H_2O (100 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、それから、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン： $EtOAc$

50

c、v/v、19:1~17:3)によって精製して、灰色の固体としての4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール(2.3g、26%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.08 (br s, 1H), 7.50 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

【0466】

ステップ3: 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(149)

10

無水THF(5mL)中の4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール(400mg、1.69mmol)の氷冷溶液に、塩化オキサリル(0.43mL、5.04mmol)を0℃で添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、N-メチルエタンアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間撹拌し、それから、H₂O(25mL)でクエンチし、EtOAc(2×50mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン:EtOAc、6:4~5:5、v/v)によって精製して、褐色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(300mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺): m/z 373 [M+Na]⁺。

20

【0467】

ステップ4: 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン(150)

無水THF(20mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(300mg)の氷冷溶液に、THF(3.42mL、3.42mmol)中の1MのLiAlH₄を添加した。反応混合物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間撹拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液(3mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(25mL)で希釈し、最後に、シリカゲル(100mg)を添加した。得られた懸濁液を、30分間撹拌し、次いで、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン(150mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺): m/z 323 [M+H]⁺。

30

【0468】

ステップ5: 3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(P-85)

脱気したMeOH(15mL)及びギ酸(0.3mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン(150mg)の撹拌溶液を、周囲温度で、Pd/C(120mg、10%w/w)で処理した。反応混合物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、MeCN中の0.01%v/vのHCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製して、オフホワイトの固体としての3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(16mg、3つのステップにわたって4%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.50 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.16 (d, J=

40

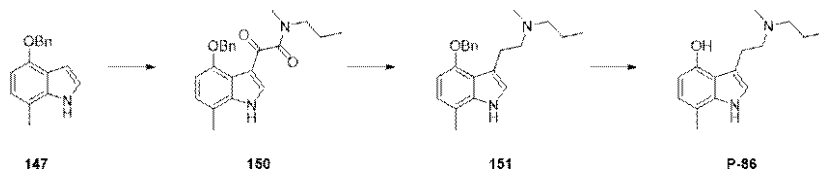
50

7.2 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 233.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (PDA): 95.0%

【0469】

実施例 58: 7-メチル-3-(2-(メチル(プロピル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール (P-86)

【化 83】



10

ステップ 1: 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (150)

無水 THF (5 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール (400 mg、1.69 mmol) の氷冷溶液に、塩化オキサリル (0.43 mL、5.04 mmol) を 0°C で添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液の pH が塩基性になるまで、N-メチルプロピルアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30 分間攪拌し、それから、H₂O (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン: EtOAc、6:4~5:5、v/v) によって精製して、褐色の固体としての 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (620 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 365.2 [M+H]⁺。

20

【0470】

ステップ 2: N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (151)

無水 THF (20 mL) 中の 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (600 mg) の氷冷溶液に、THF (6.59 mL、6.59 mmol) 中の 1M の LiAlH₄ を添加した。反応混合物を、0°C で 30 分間、次いで、還流で 16 時間攪拌した。反応混合物を、0°C に冷却し、飽和水性 Na₂SO₄ 溶液 (3 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (25 mL) で希釈し、最後に、シリカゲル (100 mg) を添加した。得られた懸濁液を、30 分間攪拌し、次いで、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを MeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油としての N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (400 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 337.7 [M+H]⁺。

30

40

【0471】

ステップ 3: 3-(2-(メチル(プロピル)アミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール (P-86)

MeOH (15 mL) 及びギ酸 (0.3 mL) 中の N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-1-アミン (400 mg) の攪拌溶液を、N₂ ガスで 15 分間パージし、それから、Pd/C (120 mg) を周囲温度で添加した。反応混合物を、H₂ ガス下、周囲圧力及び温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を、35°C を上回らない浴温度で減圧下で濃縮した。残渣

50

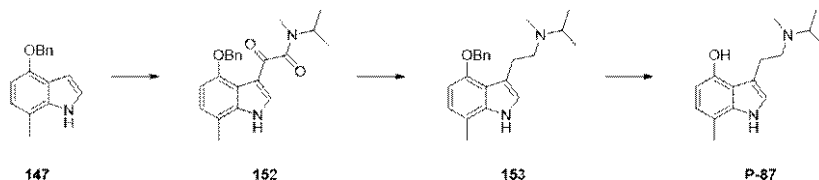
を、逆相カラムクロマトグラフィー（C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H）、続いて、凍結乾燥によって精製して、褐色の固体としての3-（2-（メチル（プロピル）アミノ）エチル）-7-メチル-1H-インドール-4-オール（50mg、3つのステップにわたって12%）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 10.54（br, 1H）, 8.21（br, 1H）, 6.94（s, 1H）, 6.58（d, J=7.5Hz, 1H）, 6.18（d, J=7.5Hz, 1H）, 2.92（t, J=6.8Hz, 3H）, 2.72（t, J=6.8Hz, 2H）, 2.43-2.41（m, 2H）, 2.33（s, 3H）, 2.28（s, 3H）, 1.45（q, J=7.4Hz, 2H）, 0.83（t, J=7.3Hz, 3H）。LCMS：m/z：247.3 [M+H]⁺。HPLC純度（PDA）：98.9%。

10

【0472】

実施例59：3-（2-（イソプロピル（メチル）アミノ）エチル）-7-メチル-1H-インドール-4-オール（P-87）

【化84】



20

ステップ1：2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（152）

無水THF（5mL）中の4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール（400mg、1.69mmol）の氷冷溶液に、塩化オキサリル（0.43mL、5.04mmol）を0℃で添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、N-メチルプロパン-2-アミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O（25mL）でクエンチし、EtOAc（2×50mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン：EtOAc、6：4～5：5、v/v）によって精製して、褐色の固体としての2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（600mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 365 [M+H]⁺。

30

【0473】

ステップ2：N-（2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（153）

無水THF（20mL）中の2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（600mg）の氷冷溶液に、THF（6.59mL、6.59mmol）中の1MのLiAlH₄を添加した。反応混合物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液（3mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（25mL）で希釈し、最後に、シリカゲル（100mg）を添加した。得られた懸濁液を、30分間攪拌し、次いで、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH（20mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油としてのN-（2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（410mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 337 [M+H]⁺。

40

【0474】

ステップ3：3-（2-（イソプロピル（メチル）アミノ）エチル）-7-メチル-1H

50

ーインドールー４－オール（P-87）

MeOH（15 mL）及びギ酸（0.3 mL）中のN-（2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（400 mg）の攪拌溶液を、N₂ガスで15分間パージし、それから、Pd/C（120 mg、10% w/w）を周囲温度で添加した。反応混合物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH（20 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー（C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H）、続いて、凍結乾燥によって精製して、褐色の固体としての3-（2-（イソプロピル（メチル）アミノ）エチル）-7-メチル-1H-インドール-4-オール（50 mg、3つのステップにわたって12%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.58（br s, 1H），8.28（s, 1H），6.96（s, 1H），6.58（d, J=7.2 Hz, 1H），6.19（d, J=7.6 Hz, 1H），3.05（七重線, J=6.4 Hz, 1H），2.95（t, J=6.4 Hz, 2H），2.82（t, J=6.4 Hz, 2H），2.39（s, 3H），2.28（s, 3H），1.01（d, J=6.4 Hz, 6H）。LCMS：m/z：247.2 [M+H]⁺。HPLC純度（PDA）：95.0%

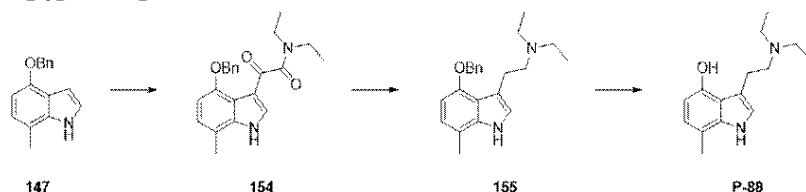
10

【0475】

実施例60：3-（2-（ジエチルアミノ）エチル）-7-メチル-1H-インドール-4-オール（P-88）

20

【化85】



ステップ1：2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（154）

無水THF（5 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール（400 mg、1.69 mmol）の氷冷溶液に、塩化オキサリル（0.43 mL、5.04 mmol）を0℃で添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、ジエチルアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O（25 mL）でクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン：EtOAc、6：4～5：5、v/v）によって精製して、褐色の固体としての2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（560 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 365.3 [M+H]⁺。

30

40

【0476】

ステップ2：2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチルエタン-1-アミン（155）

無水THF（20 mL）中の2-（4-（ベンジルオキシ）-7-メチル-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（560 mg）の氷冷溶液に、THF（6.15 mL、6.15 mmol）中の1MのLiAlH₄を添加した。反応混合物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液（3 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（25 mL）で希釈し、最後に、シリカゲル（100 mg）を添加した。得られた懸濁液を、30

50

分間攪拌し、次いで、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(20 mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油としての2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジエチルエタン-1-アミン(400 mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+): m/z 337.3 $[M+H]^+$ 。

【0477】

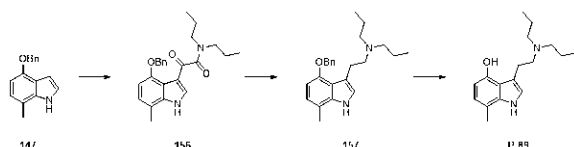
ステップ3: 3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(P-88)

MeOH(15 mL)及びギ酸(0.3 mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジエチルエタン-1-アミン(400 mg)の攪拌溶液を、N₂ガスで15分間パージし、それから、Pd/C(120 mg)を周囲温度で添加した。反応混合物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH(20 mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製して、褐色の固体としての3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(55 mg、3つのステップにわたって13%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.54 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.65 (q, J=7.2 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.2 Hz, 6H)。LCMS: m/z : 247.2 $[M+H]^+$ 。HPLC純度(PDA): 95.0%

【0478】

実施例61: 3-(2-(ジプロピルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(P-89)

【化86】



ステップ1: 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジプロピル-2-オキソアセトアミド(156)

無水THF(5 mL)中の4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール(400 mg、1.69 mmol)の氷冷溶液に、塩化オキサリル(0.43 mL、5.04 mmol)を0°Cで添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、ジプロピルアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O(25 mL)でクエンチし、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン:EtOAc、6:4~5:5、v/v)によって精製して、褐色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジプロピル-2-オキソアセトアミド(610 mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+): m/z 415.3 $[M+Na]^+$ 。

【0479】

ステップ2: 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン(157)

無水THF(20 mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-イン

ドール-3-イル)-N,N-ジプロピル-2-オキソアセトアミド(600mg)の氷冷溶液に、THF(6.11mL、6.11mmol)中の1MのLiAlH₄を添加した。反応混合物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液(3mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(25mL)で希釈し、最後に、シリカゲル(100mg)を添加した。得られた懸濁液を、30分間攪拌し、次いで、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン(410mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺):m/z 365[M+H]⁺。

10

【0480】

ステップ3: 3-(2-(ジプロピルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(P-89)

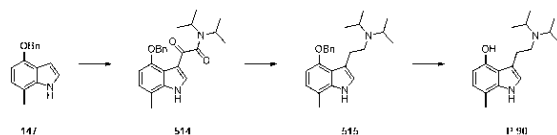
MeOH(15mL)及びギ酸(0.3mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジプロピルエタン-1-アミン(400mg)の攪拌溶液を、N₂ガスで15分間パージし、それから、Pd/C(120mg、10%w/w)を周囲温度で添加した。反応混合物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、MeCN中の0.01%v/vのHCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製して、オフホワイトの固体としての3-(2-(ジプロピルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(55mg、3つのステップにわたって12%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ 10.52(s, 1H), 8.22(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.57(d, J=7.6Hz, 1H), 6.18(d, J=8.0Hz, 1H), 2.90(t, J=6.8Hz, 2H), 2.77(t, J=6.8Hz, 2H), 2.55-2.50(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.45(q, J=7.2Hz, 4H), 0.83(t, J=7.2Hz, 6H)。LCMS(ESI⁺):m/z:275.1[M+H]⁺。HPLC純度(PDA):95.0%

20

【0481】

実施例62: 3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(P-90)

【化87】



30

ステップ1: 2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド(514)

40

無水THF(5mL)中の4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール(400mg、1.69mmol)の氷冷溶液に、塩化オキサリル(0.43mL、5.04mmol)を0℃で添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を再び冷却し、反応溶液のpHが塩基性になるまで、ジプロピルアミンを滴加し、この時点で、反応物を、30分間攪拌し、それから、H₂O(25mL)でクエンチし、EtOAc(2×50mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン:EtOAc、6:4~5:5、v/v)によって精製して、白色の固体としての2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド(600m

50

g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 393.3 [M+H]⁺。

【0482】

ステップ2 : N-(2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(515)

無水THF(20mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド(600mg)の氷冷溶液に、THF(6.11mL、6.11mmol)中の1MのLiAlH₄を添加した。反応混合物を、0℃で30分間、次いで、還流で16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、飽和水性Na₂SO₄溶液(3mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(25mL)で希釈し、最後に、シリカゲル(100mg)を添加した。得られた懸濁液を、30分間攪拌し、次いで、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体としてのN-(2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(390mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 365.8 [M+H]⁺。

10

【0483】

ステップ3 : 3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(P-90)

MeOH(15mL)及びギ酸(0.3mL)中のN-(2-(4-(ベンジルオキシ)-7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(390mg)の攪拌溶液を、N₂ガスで15分間パージし、それから、Pd/C(120mg)を周囲温度で添加した。反応混合物を、H₂ガス下、周囲圧力及び温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、MeOH(20mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を、35℃を上回らない浴温度で減圧下で濃縮した。残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、MeCN中の0.01% v/vのHCO₂H)、続いて、凍結乾燥によって精製して、オフホワイトの固体としての3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-7-メチル-1H-インドール-4-オール(45mg、3つのステップにわたって10%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.53 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.0 (d, J=6.4Hz, 12H)。LCMS : m/z : 275.3 [M+H]⁺。HPLC純度(PDA) : 95.0%

20

30

【0484】

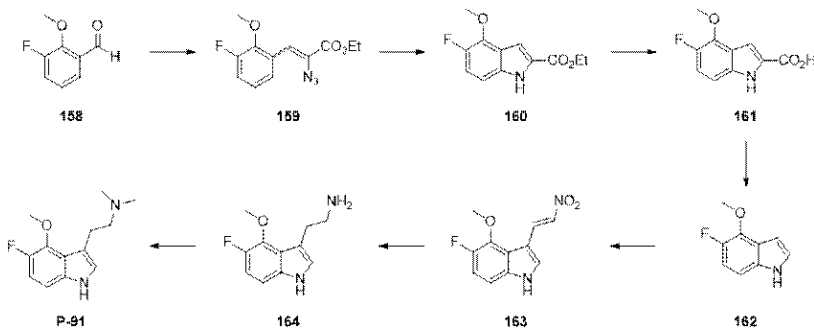
スキーム14 : 一般式(I)の化合物は、スキーム14において概説されている又は当業者が考慮し得るものに類似した合成ステップの順序に従って、適切に置換されたベンズアルデヒドから合成され得る。158などの置換されたベンズアルデヒドとアジド酢酸エチルとの初期クネーフェナーゲル縮合によって、熱誘起分子内環化を受けてインドール160を供給することができるアジドビニル159がもたらされる。標準的なエステル加水分解及びその後の熱脱カルボキシル化によって、インドール162が得られた。次いで、そのようなインドールコアをジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと縮合して、ニトロビニルインドールを得ることができた。そのようなインドールの還元によって、非置換のエチルアミン類似体を利用可能にすることが実行可能であり、これが、還元アルキル化を後に受けて、一般式(I)の化合物(P-91によって例示される)を利用可能にすることができることが証明された。当業者であれば、ベンジルなどの好適な保護基でアミンを保護し、続いて、アルキル化、その後の脱保護、及び第2のアルキル化によって、本明細書に開示されている一般式(I)の差次的にアルキル化された化合物の入手手段が可能にな

40

50

ることを認識するであろう。

【化 8 8】

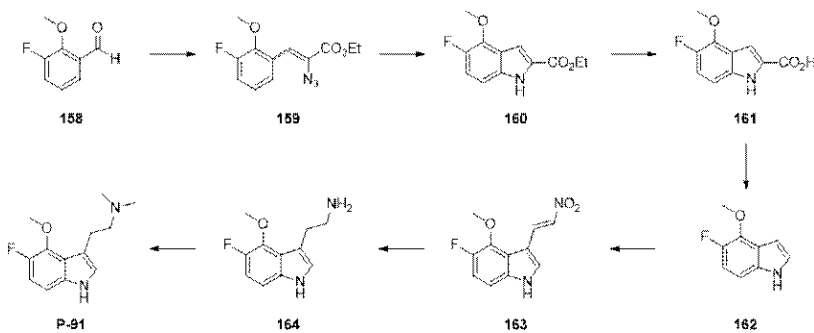


10

【 0 4 8 5】

実施例 63：2-（5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-91）

【化 8 9】



20

ステップ 1：エチル 2-アジド-3-（3-フルオロ-2-メトキシフェニル）アクリレート（159）

EtOH（15 mL）中の 3-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド（3.0 g、19.5 mmol）及びエチル 2-アジドアセレート（7.54 g、3 当量、58.4 mmol）の溶液を、 -20°C で、22 重量%の NaOEt（18.1 g、3 当量、58.4 mmol）で処理し、次いで、 0°C で 2 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を、飽和水性 NH_4Cl 溶液（100 mL）に注ぎ、次いで、EtOAc（50 mL $\times$ 2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1～20/1）によって精製して、淡黄色の固体としての粗エチル 2-アジド-3-（3-フルオロ-2-メトキシフェニル）プロパ-2-エノエート（5.0 g）を得た。

30

【 0 4 8 6】

ステップ 2：エチル 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（160）

キシレン（30 mL）中の粗エチル 2-アジド-3-（3-フルオロ-2-メトキシフェニル）プロパ-2-エノエート（5.0 g）の溶液を、 130°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1～20/1）によって精製して、白色の固体としてのエチル 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（1.5 g、2 つのステップにわたって 32%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ）： δ 8.86（br. s，1H），7.35（d， $J=1.6$ Hz，1H），7.11（dd， $J=11.6$ ，8.8 Hz，1H），7.02（dd， $J=8.8$ ，3.6 Hz，1H），4.41（q， $J=7.2$ Hz，2H），4.15（d， $J=2.0$ Hz，

40

50

3 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0487】

ステップ3: 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (161)

EtOH (6 mL) 及び H₂O (15 mL) 中の 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (1.5 g、6.32 mmol) の溶液を、KOH (887 mg、15.8 mmol) で処理し、次いで、混合物を 60 °C で 4 時間撹拌した。揮発性成分を真空中で除去し、残渣を H₂O (20 mL) で希釈した。1 M の水性 HCl 溶液を使用して pH を 3 に調整し、次いで、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体としての 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1.0 g、76 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.23 (s, 1 H), 7.09–7.02 (m, 2 H), 4.09 (d, J = 1.6 Hz, 3 H)。

10

【0488】

ステップ4: 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (162)

キノリン (10 mL) 中の 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1.0 g、4.78 mmol) の溶液を銅 (304 mg、4.78 mmol) で処理し、得られた混合物を、230 °C で 2 時間、N₂ 下で撹拌した。冷却した反応混合物を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1 M の水性 HCl 溶液 (30 mL × 3)、飽和水性 NaHCO₃ 溶液 (30 mL × 2)、ブライン (20 mL)、次いで、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、100/1~50/1) によって精製して、黄色の油としての 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (440 mg、56 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (br. s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.03–6.94 (m, 2 H), 6.68 (m, 1 H), 4.13 (d, J = 1.6 Hz, 3 H)。

20

【0489】

ステップ5: (E)-5-フルオロ-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (163)

TFA (2.6 mL) 中の 5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (430 mg、2.60 mmol) の溶液を、(E)-N,N-ジメチル-2-ニトロエテン-1-アミン (302 mg、2.6 mmol) で処理し、混合物を 20 °C で 1 時間撹拌した。混合物を、飽和水性 NaHCO₃ 溶液で pH 8 に調整し、次いで、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、20 °C で 30 分間、石油エーテル/EtOAc (v/v、10/1、10 mL) で粉砕して、赤色の固体としての (E)-5-フルオロ-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (550 mg、89 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.40–12.30 (br. s, 1 H), 8.49 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 7.26–7.12 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H)。

30

40

【0490】

ステップ6: 2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (164)

THF (4.5 mL) 中の (E)-5-フルオロ-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (0.45 g、1.91 mmol) の氷冷溶液に、LiAlH₄ (795 mg、20.9 mmol) を少量ずつ添加し、次いで、混合物を 80 °C で 2 時間撹拌した。混合物を、0 °C に冷却し、THF (20 mL) で希釈し、Na₂SO₄ · 10 H₂O (3.00 g) でクエンチし、20 °C で 30 分間撹拌し、次いで、濾過した。濾

50

液を真空中で濃縮して、褐色の油としての2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(360mg、91%)を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ 7.03 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 3.6Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.0Hz, 3H), 3.04-2.94 (m, 4H)。LCMS (ESI+): m/z 209.1 [M+H]⁺。

【0491】

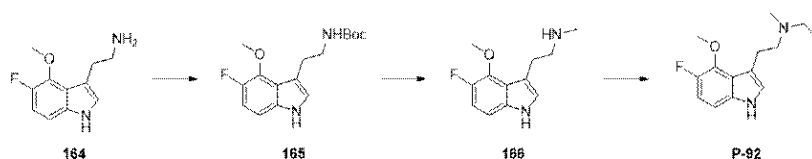
ステップ7: 2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-91)

MeOH (3.6mL) 中の2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(180mg、0.86mmol)の溶液を、0℃で、AcOH (208mg、3.46mmol)、NaBH₃CN (109mg、1.73mmol)、及び37%w/wの水性ホルムアルデヒド(175mg、2.16mmol)で処理し、次いで、20℃で3時間撹拌した。混合物を飽和水性Na₂CO₃でpH8に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O (20mL)で希釈し、EtOAc (100mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex C18 80×40mm×3μm; 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 5~35%、8分)によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン(75mg、37%)を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ 7.02-6.94 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 12.0, 8.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 237.2 [M+H]⁺。HPLC純度(220nm): 100%。

【0492】

実施例64: N-エチル-2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-92)

【化90】



ステップ1: tert-ブチル(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート(165)

THF (7mL) 中の2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(1.00g、4.80mmol)の溶液に、Boc₂O (1.10g、5.04mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取TLC (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、3/1)によって精製して、褐色の油としての粗tert-ブチル(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート(800mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0493】

ステップ2: 2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(166)

THF (5.60mL) 中の粗tert-ブチル(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート(800mg)の氷冷(0℃)溶液に、LiAlH₄ (THF中で2.5M、5.19mL)を添加し、次いで、混合物を70℃で3時間撹拌した。混合物を、0℃に冷却し、THF (20mL)で希釈し、Na

2 SO₄・10 H₂O (5.00 g) でクエンチし、20℃で30分間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、褐色の油としての粗2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(300 mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0494】

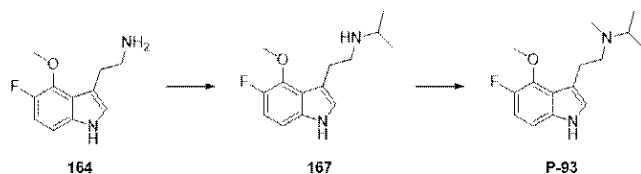
ステップ3：N-エチル-2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(P-92)

MeOH(3 mL)中の粗2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(300 mg)の氷冷(0℃)溶液に、AcOH(324.2 mg、5.40 mmol)、NaBH₃CN(169.6 mg、2.70 mmol)、40% w/wの水性アセトアルデヒド(297 mg、2.70 mmol)を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を飽和水性Na₂CO₃溶液でpH 8に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O(20 mL)に溶解させ、EtOAc(80 mL×3)で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]; 勾配：15分にわたって12%~42%B)によって精製して、黄色の固体としてのN-エチル-2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(20.6 mg、3つのステップにわたって2%)を得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.01(s, 1H), 6.97(dd, J=8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.86(dd, J=12.4, 8.8 Hz, 1H), 4.01(d, J=2.0 Hz, 3H), 3.07-2.96(m, 2H), 2.79-2.70(m, 2H), 2.61(q, J=7.2 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.15(t, J=7.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR(376 MHz, MeOD-d₄): δ -148.0。LCMS(ESI+): m/z 251.2 [M+H]⁺。HPLC純度(254 nm): 96.8%。

【0495】

実施例65：N-(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(P-93)

【化91】



ステップ1：N-(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(167)

MeOH(8 mL)中の2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(800 mg、3.84 mmol)の氷冷(0℃)溶液に、AcOH(923 mg、15.4 mmol)、NaBH₃CN(482.9 mg、7.68 mmol)、アセトン(1.12 g、19.2 mmol)を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を飽和水性Na₂CO₃溶液でpH 8に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O(20 mL)に溶解させ、EtOAc(60 mL×3)で抽出し、組み合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 10~40%、15分)によって精製して、黄色の固体としてのN-(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(210 mg、収率22%)を得た。¹H NMR(4

00 MHz, MeOD- d_4) : δ 7.02 (s, 1H), 6.98 (dd, $J=8.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=12.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 3.08–2.95 (m, 2H), 2.95–2.77 (m, 3H), 1.08 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD- d_4) : δ -147.9.

【0496】

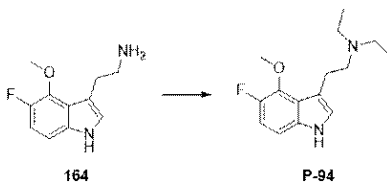
ステップ2 : N-(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-93)

MeOH (2.10 mL) 中の N-(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (210 mg、0.838 mmol) の氷冷 (0°C) 溶液に、AcOH (202 mg、3.36 mmol)、 NaBH_3CN (105 mg、1.68 mmol)、37% w/w の水性ホルムアルデヒド (126 mg、1.56 mmol) を添加し、混合物を 20°C で 16 時間攪拌した。混合物を飽和水性 Na_2CO_3 溶液で pH 8 に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、 H_2O (20 mL) に溶解させ、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相 : [水 (NH_3 水性) - ACN] ; B : 40~70%、10 分) によって精製して、黄色の固体としての N-(2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (32.1 mg、15%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) : δ 7.01 (s, 1H), 6.97 (dd, $J=8.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=12.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 3.04–2.90 (m, 3H), 2.80–2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD- d_4) : δ -148.1. LCMS (ESI+) : m/z 265.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC 純度 (220 nm) : 96.1%.

【0497】

実施例 66 : N,N-ジエチル-2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-94)

【化 92】



ステップ1 : N,N-ジエチル-2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-94)

MeOH (5 mL) 中の 2-(5-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (500 mg、2.40 mmol) の氷冷 (0°C) 溶液に、AcOH (577 mg、9.60 mmol)、 NaBH_3CN (302 mg、4.80 mmol)、40% w/w の水性アセトアルデヒド (661 mg、6.00 mmol) を添加し、混合物を 20°C で 3 時間攪拌した。混合物を飽和水性 Na_2CO_3 で pH 8 に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、 H_2O (20 mL) に溶解させ、EtOAc (80 mL $\times$ 3) で抽出し、組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge Prep OBD C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 10 μm ; 移動相 : [水 (NH_4HCO_3) - ACN] ; B : 10~40%、15 分) によって精製して、黄色の固体としての N,N-ジエチル-2-(5-フルオロ-4-メトキシ

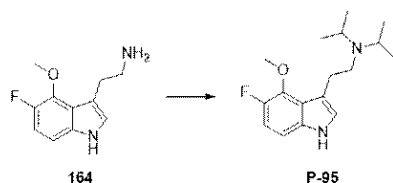
－1 H－インドール－3－イル）エタン－1－アミン（34.9 mg、5.5%）を得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 7.04–6.93（m, 2H）, 6.86（dd, J=12.4, 8.8 Hz, 1H）, 4.01（d, J=2.0 Hz, 3H）, 3.04–2.94（m, 2H）, 2.87–2.77（m, 2H）, 2.71（q, J=7.2 Hz, 4H）, 1.14（t, J=7.2 Hz, 6H）。¹⁹F NMR（376 MHz, MeOD-d₄）：δ –148.0。LCMS（ESI+）：m/z 265.1 [M+H]⁺。HPLC純度（220 nm）：95.3%。

【0498】

実施例67：N－（2－（5－フルオロ－4－メトキシ－1 H－インドール－3－イル）エチル）－N－イソプロピルプロパン－2－アミン（P－95）

10

【化93】



ステップ1：N－（2－（5－フルオロ－4－メトキシ－1 H－インドール－3－イル）エチル）－N－イソプロピルプロパン－2－アミン（P－95）

MeOH（8 mL）中の2－（5－フルオロ－4－メトキシ－1 H－インドール－3－イル）エタン－1－アミン（800 mg、3.84 mmol）の氷冷（0℃）溶液に、AcOH（923 mg、15.4 mmol）、NaBH₃CN（2.41 g、38.4 mmol）、アセトン（2.23 g、38.4 mmol）を添加し、混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を、飽和水性Na₂CO₃でpH 8に調整し、真空中で濃縮した。残渣を、H₂O（30 mL）に溶解させ、EtOAc（100 mL×3）で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水（NH₄HCO₃）－ACN]；B：15～45%、10分）によって精製して、黄色の固体としてのN－（2－（5－フルオロ－4－メトキシ－1 H－インドール－3－イル）エチル）－N－イソプロピルプロパン－2－アミン（21.4 mg、2%）を得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 7.01（s, 1H）, 6.97（dd, J=8.8, 3.6 Hz, 1H）, 6.86（dd, J=12.4, 8.8 Hz, 1H）, 4.00（d, J=1.6 Hz, 3H）, 3.11–3.22（m, 2H）, 2.87–2.99（m, 2H）, 2.71–2.82（m, 2H）, 1.15（d, J=6.4 Hz, 12H）。¹⁹F NMR（376 MHz, MeOD-d₄）：δ –147.6。LCMS（ESI+）：m/z 293.2 [M+H]⁺。HPLC純度（220 nm）：99.7%。

20

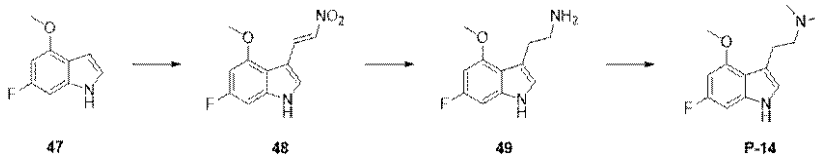
30

【0499】

スキーム15：一般式（I）の化合物は、スキーム15における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。置換されたインドールコアをジメチルアミノ－2－ニトロエチレンと縮合して、ニトロビニルインドールを得ることができた。そのようなインドールの還元によって、非置換のエチルアミン類似体を利用可能にすることが実行可能であり、これが、還元アルキル化を後に受けて、一般式（I）の化合物（P－14によって例示される）を利用可能にすることができることが証明された。当業者であれば、ベンジルなどの好適な保護基でアミンを保護し、続いて、アルキル化、その後の脱保護、及び第2のアルキル化によって、本明細書に開示されている一般式（I）の差次的にアルキル化された化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

40

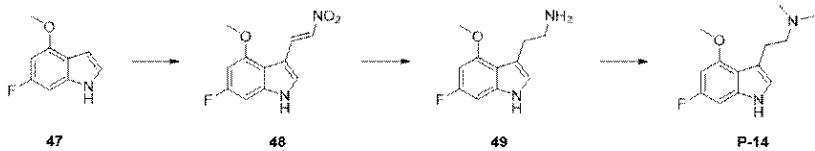
【化 9 4】



【0500】

実施例 68：2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-14）

【化 9 5】



ステップ 1：（E）-6-フルオロ-4-メトキシ-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（48）

TFA（1.80 mL）中の 6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール（300 mg、1.82 mmol）の溶液に、（E）-N，N-ジメチル-2-ニトロエタン-1-アミン（210 mg、1.82 mmol）を添加し、反応混合物を、20℃で30分間攪拌し、次いで、飽和水性 NaHCO₃ 溶液で pH 8 に調整し、EtOAc（30 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、20℃で30分間、石油エーテル／EtOAc（20 mL、v／v、10／1）で粉碎して、赤色の固体としての（E）-6-フルオロ-4-メトキシ-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（400 mg、93%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 8.47（d，J = 13.2 Hz，1H），8.22（s，1H），8.03（d，J = 13.2 Hz，1H），6.88（dd，J = 9.2，2.0 Hz，1H），6.66（dd，J = 12.0，2.0 Hz，1H），3.95（s，3H）。

【0501】

ステップ 2：2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（49）

THF（5 mL）中の（E）-6-フルオロ-4-メトキシ-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（300 mg、1.27 mmol）の溶液を、0℃で、LiAlH₄（530 mg、13.9 mmol）で少量ずつ処理し、混合物を 80℃で3時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O（3.0 g）でクエンチし、20℃で30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF（20 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、褐色の油としての粗 2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（170 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0502】

ステップ 3：2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-14）

MeOH（5 mL）中の 2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（0.17 g）の氷冷（0℃）溶液に、NaBH₃CN（102 mg、1.63 mmol）、AcOH（196 mg、3.27 mmol）、及び 37% w／w の水性ホルムアルデヒド溶液（165 mg、2.04 mmol）を添加した。反応混合物を、20℃で3時間攪拌し、次いで、反応混合物の pH を飽和水性 Na₂CO₃ で pH 8 に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O（30 mL）に溶解させ、EtOAc（10 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（10 mL

L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 $150 \times 40 \text{ mm} \times 10 \mu\text{m}$; 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B: 10 ~ 40%, 8分) によって精製して、黄色の油としての 2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (41.0 mg、20%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 6.88 (s, 1H), 6.62 (dd, $J=9.6, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.30 (dd, $J=12.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99-3.03 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ -122.2。LCMS (ESI+): m/z 237.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 95.8%。

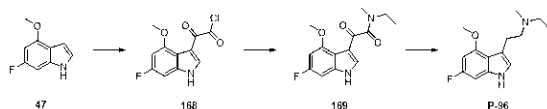
10

【0503】

スキーム 16: 一般式 (I) の化合物は、スキーム 16 に概説されているものと同様に、適切に置換されたインドールから合成され得る。塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式 (I) の化合物 (P-96 によって例示される) の入手手段を提供するグリオキサミド中間体を得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

20

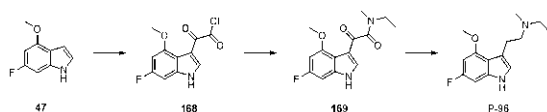
【化 96】



【0504】

実施例 69: N-エチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-96)

【化 97】



30

ステップ 1: 2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (168)

無水 Et_2O (50 mL) 中の 6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (1.0 g、6.05 mmol) の氷冷溶液に、無水 Et_2O 及び塩化オキサリル (0.78 mL、1.5 当量、9.08 mmol) の 2:1 の溶液を N_2 下で滴加した。次いで、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌し、沈殿物を、真空下で濾過によって回収し、 Et_2O (2 x 5 mL) で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて、黄色の固体としての 2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (780 mg、50%) を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.43 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=9.0, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J=12.0, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 183.0, 167.0, 160.3 (d, $J=237.6 \text{ Hz}$), 154.1 (d, $J=12.7 \text{ Hz}$), 137.6 (d, $J=12.7 \text{ Hz}$), 135.3 (d, $J=2.2 \text{ Hz}$), 113.2, 111.2 (d, $J=0.9 \text{ Hz}$), 92.9 (d, $J=28.8 \text{ Hz}$), 91.4 (d, $J=26.3 \text{ Hz}$), 55.4。

40

【0505】

ステップ 2: N-エチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-96)

50

イル) - N - メチル - 2 - オキソアセトアミド (169)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソアセチルクロリド (350 mg、1.37 mmol) の懸濁液に、メチルエチルアミン (0.29 mL、2.5 当量、3.42 mmol) を、0 °C、N₂ 下で添加した。反応物を、周囲温度に温め、1 時間攪拌し、それから、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、その後、0.1 M の水性 HCl (15 mL)、H₂O (10 mL × 3)、ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。油性残渣を CH₂Cl₂ 及びヘキサン中での結晶化によって精製して、白色の固体 (350 mg、92%) としての N - エチル - 2 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 2 - オキソアセトアミドを得た。生成物は、約 1 : 3 (A : B) の比の 2 つの回転異性体の混合物であった。回転異性体 A : ¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : δ 7.99 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。回転異性体 B : ¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : δ 8.03 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

20

【0506】

ステップ 3 : N - エチル - 2 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチルエタン - 1 - アミン (P - 96)

氷冷無水 THF (15 mL) に、LiAlH₄ (218 mg、8 当量、5.75 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水 THF に予め溶解した N - エチル - 2 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 2 - オキソアセトアミド (0.2 g、0.72 mmol) で滴下処理した。次いで、反応混合物を N₂ 下で 16 時間還流させた。次いで、反応物を、氷浴中で冷却し、冷たい H₂O (0.2 mL)、3.75 M の水性 NaOH (0.2 mL)、及び H₂O (0.6 mL) の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、Na₂SO₄ で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱い THF (20 mL × 2) で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としての N - エチル - 2 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチルエタン - 1 - アミン (170 mg、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : δ 6.85 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD - d₄) : δ 161.2 (d, J = 235.1 Hz), 156.0 (d, J = 12.6 Hz), 138.7 (d, J = 15.4 Hz), 122.1 (d, J = 3.2 Hz), 114.9, 114.4, 91.1 (d, J = 26.2 Hz), 90.1 (d, J = 29.7 Hz), 60.1, 55.6, 52.0, 41.8, 24.8, 11.9。

30

40

【0507】

ステップ 3 a : N - エチル - 2 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチルエタン - 1 - アミンフマレート (P - 96・フマレート)

最小限の還流アセトン中のフマル酸 (88 mg、0.76 mmol) の溶液に、最小限の温かいアセトン中の N - エチル - 2 - (6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチルエタン - 1 - アミン (190 mg、0.76 mmol) の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、一晚静置して、オフホワイトの結晶であったフマル酸塩 (178 mg、76%) としての N - エチル - 2 - (6 - フルオロ -

50

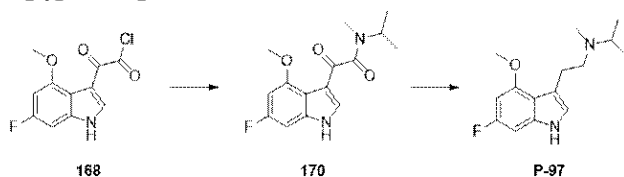
4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンを得た。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97 (s, 1H), 7.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=9.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.40 (dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06–2.87 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 167.7, 159.4 (d, $J=233.3$ Hz), 154.1 (d, $J=12.7$ Hz), 136.7 (d, $J=15.4$ Hz), 134.9, 122.2 (d, $J=3.0$ Hz), 113.2, 110.7, 90.4 (d, $J=25.7$ Hz), 89.4 (d, $J=29.3$ Hz), 56.3, 55.4, 49.7, 39.4, 21.8, 9.8。 LCMS (ESI+): m/z 251.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 qNMR純度 (ERETIC): 95.2%。

10

【0508】

実施例70: N-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-97)

【化98】



20

ステップ1: 2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (170)

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (250 mg、0.98 mmol) の氷冷懸濁液に、メチル(イソプロピル)アミン (255 μL 、2.5当量、2.44 mmol) を N_2 下で添加した。反応物を、周囲温度に温め、更に1時間攪拌した。反応物を、 CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、その後、0.1 Mの水性 HCl (15 mL)、 H_2O (10 mL $\times$ 3)、ブライン (20 mL $\times$ 1) で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (DCM中の0.1%~5%の MeOH) によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (270 mg、94%) を得た。生成物は、約1:2 (A:B) の比の2つの回転異性体の混合物であった。回転異性体A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.94 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.59 (dd, $J=11.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。回転異性体B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 8.05 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.59 (dd, $J=11.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.00 (七重線, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.90 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。回転異性体B: ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 188.1, 170.5, 163.8 (d, $J=239.7$ Hz), 156.0 (d, $J=12.1$ Hz), 140.0 (d, $J=15.5$ Hz), 137.2, 115.8, 112.1, 94.4 (d, $J=29.1$ Hz), 92.5 (d, $J=26.6$ Hz), 56.4, 51.1, 25.5, 20.0。

30

40

【0509】

ステップ2: N-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-97)

氷冷無水THF (25 mL) に、 LiAlH_4 (260 mg、8当量、6.84 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度

50

で、最小限の無水THFに予め溶解した2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(250 mg、0.86 mmol)で滴下処理した。次いで、反応混合物をN₂下で16時間還流させた。次いで、反応物を、氷浴中で冷却し、冷たいH₂O(0.3 mL)、3.75 Mの水性NaOH(0.3 mL)、及びH₂O(0.9 mL)の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱いTHF(50 mL×2)で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としてのN-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(215 mg、95%)を得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.86(s, 1H), 6.62(dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.29(dd, J=12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.07-2.81(m, 3H), 2.74-2.61(m, 2H), 2.33(s, 3H), 1.08(d, J=6.8 Hz, 6H)。¹³C NMR(101 MHz, MeOD-d₄): δ 160.3(d, J=234.2 Hz), 154.6(d, J=12.7 Hz), 137.4(d, J=15.2 Hz), 120.7(d, J=3.3 Hz), 113.5, 113.1, 89.7(d, J=26.1 Hz), 88.7(d, J=29.5 Hz), 55.3, 54.3, 53.2, 36.4, 24.3, 16.8.

10

【0510】

ステップ2a: N-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミンフマレート(P-97・フマレート)

20

最小限の還流アセトン中のフマル酸(83 mg、0.72 mmol)の溶液に、最小限の温かいアセトン中のN-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(190 mg、0.72 mmol)の溶液を添加した。得られた溶液を、室温に冷却し、一晚静置して、オフホワイトの結晶であったフマル酸塩(69 mg、30%)としてのN-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミンを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96(s, 1H), 7.02(d, J=2.0 Hz, 1H), 6.70(dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.51(s, 2H), 6.39(dd, J=12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.30(七重線, J=6.4 Hz, 1H), 3.12-2.88(m, 4H), 2.53(s, 3H), 1.14(d, J=6.4 Hz, 6H)。¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆): δ 167.5, 159.4(d, J=233.3 Hz), 154.0, 136.6(d, J=15.7 Hz), 134.9, 122.2, 113.2, 110.8, 90.4(d, J=25.7 Hz), 89.4(d, J=29.3 Hz), 55.4, 54.4, 53.8, 35.7, 22.8, 16.5。LCMS(ESI+): m/z 265.3 [M+H]⁺。q NMR純度(ERETIC): 99.9%。

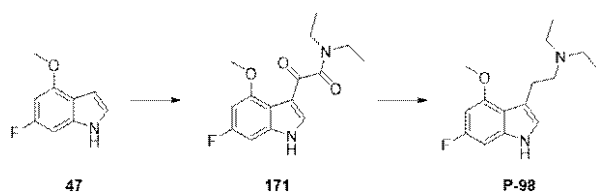
30

【0511】

実施例71: N,N-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(P-98)

40

【化99】



ステップ1: N,N-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド(171)

50

無水 Et_2O (50 mL) 中の 6-フルオロ-4-メトキシ-1*H*-インドール (0.2 g、1.21 mmol) の氷冷溶液に、無水 Et_2O 及び $(\text{COCl})_2$ (125 μL 、1.2 当量、1.45 mmol) の 1:1 の溶液を N_2 下で滴加した。得られた溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を、氷浴中で冷却し、無水 Et_2O で 1:1 に希釈したジエチルアミンで処理し、反応溶液の pH が塩基性になるまで、1 時間にわたって添加し、これは、合計 5 当量 (0.63 mL、6.05 mmol) を必要とした。反応物を、周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、 N_2 流下で濃縮した。残渣を、 EtOAc (50 mL) に取り込み、 H_2O (20 mL $\times$ 3)、次いで、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 及びヘキサン中での結晶化によって精製して、ピンク色の固体としての *N,N*-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (155 mg、44%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.98 (s, 1H), 6.82 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=11.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 188.0, 170.5, 162.7 (d, $J=239.7$ Hz), 156.0 (d, $J=12.4$ Hz), 139.8 (d, $J=15.2$ Hz), 137.2, 115.8, 112.2, 94.2 (d, $J=29.1$ Hz), 92.2 (d, $J=26.7$ Hz), 56.3, 44.0, 40.4, 14.2, 13.1。

10

20

【0512】

ステップ 2: *N,N*-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-98)

氷冷無水 THF (30 mL) に、 LiAlH_4 (436 mg、8 当量、11.5 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水 THF に予め溶解した *N,N*-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (420 mg、1.44 mmol) で滴下処理した。反応混合物を N_2 下で 16 時間還流させた。次いで、反応混合物を、氷浴中で冷却し、冷たい H_2O (0.4 mL)、3.75 M の水性 NaOH (0.4 mL)、及び H_2O (1.2 mL) の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱い THF (50 mL $\times$ 2) で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としての *N,N*-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (330 mg、87%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.80 (s, 1H), 6.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=9.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 159.3 (d, $J=233.7$ Hz), 154.3 (d, $J=12.8$ Hz), 136.7 (d, $J=15.5$ Hz), 121.5 (d, $J=3.3$ Hz), 113.5, 113.3, 90.2 (d, $J=25.7$ Hz), 89.2 (d, $J=29.2$ Hz), 55.4, 54.6, 46.5, 23.8, 12.1。

30

40

【0513】

ステップ 2a: *N,N*-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)エタン-1-アミンフマレート (P-98・フマレート)

最小限の還流アセトン中のフマル酸 (132 mg、1.13 mmol) の溶液に、最小限の温かいアセトン中の *N,N*-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (0.3 g、1.13 mmol) の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、一晚静置して、オフホワイトの結晶であっ

50

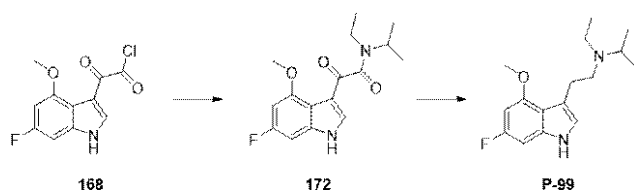
たフマル酸塩 (349 mg、95%) としての N, N-ジエチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.40 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06–2.85 (m, 8H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 167.6, 159.4 (d, J = 23.2 Hz), 154.0 (d, J = 12.8 Hz), 136.7 (d, J = 15.3 Hz), 135.0, 122.4, 113.2, 110.7, 90.4 (d, J = 25.9 Hz), 89.4 (d, J = 29.0 Hz), 55.4, 52.5, 46.0, 21.7, 9.5。LCMS (ESI+): m/z 265.3 [M+H]⁺。q NMR 純度 (RETIC): 96.8%。

10

【0514】

実施例 72: N-エチル-N-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル) エチル) プロパン-2-アミン (P-99)

【化100】



20

ステップ 1: N-エチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-2-オキソアセトアミド (172)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (250 mg、0.98 mmol) の氷冷懸濁液に、エチル(イソプロピル)アミン (0.30 mL、2.44 mmol) を N₂ 下で処理した。得られた溶液の pH は、添加直後に塩基性であった。反応物を、周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、0.1 M の水性 HCl (15 mL)、H₂O (10 mL × 3)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ 及びヘキサン中での結晶化によって精製して、オフホワイトの固体としての N-エチル-2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-2-オキソアセトアミド (280 mg、93%) を得た。生成物は、約 1:3 (A:B) の比の 2 つの回転異性体の混合物であった。回転異性体 A: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.94 (s, 1H), 6.87–6.75 (m, 1H), 6.61–6.57 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 4.49 (七重線, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。回転異性体 B: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.99 (s, 1H), 6.87–6.75 (m, 1H), 6.61–6.57 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 3.99 (七重線, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD-d₄): δ 188.0, 170.4, 163.9 (d, J = 240.0 Hz), 156.1 (d, J = 12.5 Hz), 140.1 (d, J = 15.5 Hz), 137.5, 115.7, 112.1, 94.4 (d, J = 29.1 Hz), 92.4 (d, J = 26.7 Hz), 56.3, 51.6, 36.2, 20.9, 14.9。

30

40

【0515】

ステップ 2: N-エチル-N-(2-(6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール

50

－３－イル）エチル）プロパン－２－アミン（Ｐ－９９）

氷冷無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）に、 LiAlH_4 （２３８ｍｇ、８当量、６．２７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水ＴＨＦに予め溶解したＮ－エチル－２－（６－フルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－イソプロピル－２－オキソアセトアミド（２４０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）で滴下処理した。反応混合物を N_2 下で１６時間還流させた。次いで、反応混合物を、氷浴中で冷却し、冷たい H_2O （０．３ｍＬ）、３．７５Ｍの水溶性 NaOH （０．３ｍＬ）、及び H_2O （０．９ｍＬ）の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱いＴＨＦ（５０ｍＬ×２）で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としてのＮ－エチル－Ｎ－（２－（６－フルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）プロパン－２－アミン（２１０ｍｇ、９６％）を得た。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $\text{MeOD}-d_4$ ）： δ ６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ， $J=9.6$ ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄｄ， $J=12.0$ ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．０７（七重線， $J=6.4$ Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．５９（ｍ，４Ｈ），１．２２－１．０３（ｍ，９Ｈ）。 ^{13}C NMR（１０１ＭＨｚ， $\text{MeOD}-d_4$ ）： δ １６１．６（ｄ， $J=234.1$ Ｈｚ），１５５．９（ｄ， $J=12.6$ Ｈｚ），１３８．８（ｄ， $J=15.3$ Ｈｚ），１２２．１（ｄ， $J=3.3$ Ｈｚ），１１４．１，１１４．０，９１．１（ｄ， $J=26.1$ Ｈｚ），９０．１（ｄ， $J=29.5$ Ｈｚ），５５．７，５３．０，５１．６，４５．２，２６．６，１８．６，１３．１。

10

20

【０５１６】

ステップ２ａ：Ｎ－エチル－Ｎ－（２－（６－フルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）プロパン－２－アミンフマレート（Ｐ－９９・フマレート）

最小限の還流アセトン中のフマル酸（８３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、最小限の温かいアセトン中のＮ－エチル－Ｎ－（２－（６－フルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）プロパン－２－アミン（０．２ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。得られた溶液を、室温に冷却し、一晚静置して、無色の結晶であったフマル酸塩（２１１ｍｇ、８７％）としてのＮ－エチル－Ｎ－（２－（６－フルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）プロパン－２－アミンを得た。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ １０．９７（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ， $J=2.0$ Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ， $J=9.6$ ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，２Ｈ），６．３９（ｄｄ， $J=12.0$ ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．３９（七重線， $J=6.4$ Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．７５（ｍ，６Ｈ），１．１７（ｍ，９Ｈ）。 ^{13}C NMR（１００ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ １６７．３，１５９．４（ｄ， $J=233.3$ Ｈｚ），１５４．０（ｄ， $J=12.8$ Ｈｚ），１３６．７（ｄ， $J=15.4$ Ｈｚ），１３５．０，１２２．３，１１３．２，１１１．０，９０．４（ｄ， $J=25.3$ Ｈｚ），８９．４（ｄ， $J=29.3$ Ｈｚ），５５．４，５１．８，５０．７，４４．２，２３．９，１７．０，１１．４。LCMS（ESI⁺）： m/z ２７９．３ [$\text{M}+\text{H}$]⁺。q NMR純度（ERETIC）：１００％。

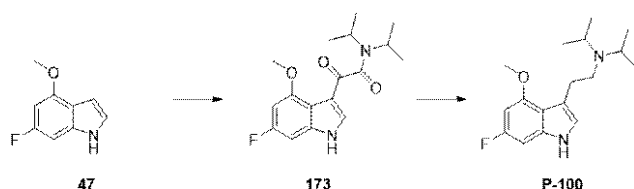
30

40

【０５１７】

実施例７３：Ｎ－エチル－Ｎ－（２－（６－フルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）プロパン－２－アミン（Ｐ－１００）

【化１０１】



50

ステップ1：2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（173）

無水Et₂O（50mL）中の6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール（0.5g、3.03mmol）の氷冷溶液に、無水Et₂O及び（COCl）₂（0.39mL、4.54mmol）の1：1の溶液をN₂下で滴加した。得られた溶液を周囲温度で16時間攪拌した。反応物を、氷浴中で冷却し、無水Et₂O及びN，N-ジイソプロピルアミン（2.56mL、18.2mmol）の1：1の溶液で処理した。反応物を、周囲温度で1時間攪拌し、次いで、N₂ガスの流れの下で濃縮した。残渣を、EtOAc（100mL）に取り込み、その後、0.5Mの水性HCl（20mL×3）、H₂O（20mL）、最後にブライン（50mL）で洗浄し、それから、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中の0.1%～5%のMeOH）によって精製して、オフホワイトの固体としての2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（539mg、56%）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 12.13（s，1H），7.87（d，J=2.4Hz，1H），6.90（dd，J=8.8，2.0Hz，1H），6.64（dd，J=12.0，2.0Hz，1H），3.85（s，3H），3.72（七重線，J=6.4Hz，1H），3.57（七重線，J=6.8Hz，1H），1.44（d，J=6.8Hz，6H），1.11（d，J=6.4Hz，6H）。¹³C NMR（100MHz，DMSO-d₆）：δ 184.9，167.9，161.6（d，J=237.8Hz），154.7（d，J=12.5Hz），138.3（d，J=15.6Hz），136.4，114.0，110.7，93.1（d，J=28.7Hz），91.3（d，J=26.1Hz），55.8，49.8，44.6，20.2，20.0。

10

20

【0518】

ステップ2：N-（2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（P-100）

氷冷無水THF（40mL）に、LiAlH₄（379mg、8当量、9.99mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた氷冷懸濁液を、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水THFに予め溶解した2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（0.4g、1.25mmol）で滴下処理した。反応混合物をN₂下で16時間還流させた。次いで、反応混合物を、氷浴中で冷却し、冷たいH₂O（0.4mL）、3.75Mの水性NaOH（0.4mL）、及びH₂O（1.2mL）の連続滴加によってクエンチした。次いで、得られた懸濁液を、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを、追加の熱いTHF（50mL×2）で溶出し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、淡色の油としてのN-（2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（360mg、定量的）を得た。¹H NMR（400MHz，MeOD-d₄）：δ 6.84（s，1H），6.62（dd，J=9.6，2.0Hz，1H），6.29（dd，J=12.0，2.0Hz，1H），3.87（s，3H），3.17-3.01（m，2H），2.97-2.82（m，2H），2.75-2.53（m，2H），1.11（d，J=6.4Hz，12H）。¹³C NMR（101MHz，MeOD-d₄）：δ 161.2（d，J=234.1Hz），155.8（d，J=12.6Hz），138.7（d，J=15.2Hz），121.9（d，J=3.3Hz），114.9，114.8，91.1（d，J=26.0Hz），90.0（d，J=29.5Hz），55.6，50.9，50.2，30.3，20.5。

30

40

【0519】

ステップ2a：N-（2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミンフマレート（P-100・フマレート）

50

最小限の還流アセトン中のフマル酸（103mg、0.89mmol）の溶液に、最小限の温かいアセトン中のN-（2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロパン-2-アミン（260mg、0.89mmol）の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、一晚静置して、無色の結晶であったフマル酸塩（307mg、定量的）としてのN-（2-（6-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 11.01（s, 1H）, 7.07（d, J=2.4Hz, 1H）, 6.71（dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H）, 6.52（s, 2H）, 6.40（dd, J=12.0, 2.0Hz, 1H）, 3.86（s, 3H）, 3.42（七重線, J=6.4Hz, 2H）, 3.07-2.83（m, 4H）, 1.20（d, J=6.4Hz, 12H）。¹³C NMR（100MHz, DMSO-d₆）：δ 167.3, 159.3（d, J=233.3Hz）, 154.0（d, J=12.8Hz）, 136.7（d, J=15.5Hz）, 134.9, 122.4, 113.2, 111.0, 90.4（d, J=25.5Hz）, 89.4（d, J=29.1Hz）, 55.4, 51.5, 48.1, 18.6。LCMS（ESI+）：m/z 293.2 [M+H]⁺。q NMR純度（ERETIC）：100%。

10

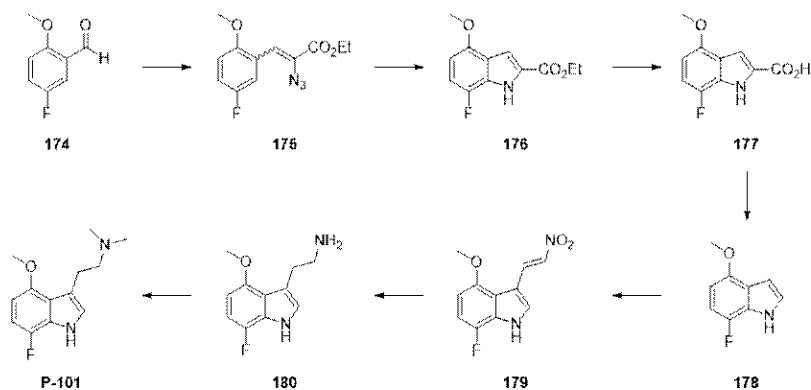
【0520】

スキーム17：一般式（I）の化合物は、スキーム14において概説されている又は当業者が考慮し得るものに類似した合成ステップの順序に従って、適切に置換されたベンズアルデヒドから合成され得る。174などの置換されたベンズアルデヒドとアジド酢酸エチルとの初期クネーフェナーゲル縮合によって、熱誘起分子内環化を受けてインドール176を供給することができるアジドビニル175がもたらされる。標準的なエステル加水分解及びその後の熱脱カルボキシル化によって、インドール178が得られた。次いで、そのようなインドールコアをジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと縮合して、ニトロビニルインドールを得ることができた。そのようなインドールの還元によって、非置換のエチルアミン類似体を利用可能にすることが実行可能であり、これが、還元アルキル化を後に受けて、一般式（I）の化合物（P-101によって例示される）を利用可能にすることができ、このモノメチル中間体182を生成する還元条件に供することができ、このモノメチル中間体182が、様々なアルデヒド及びケトンでの後続の還元アルキル化を受けて、本明細書に開示されている一般式（I、P-102によって例示される）の差次的にアルキル化された化合物の入手手段を提供することができることを認識するであろう。

20

30

【化102】



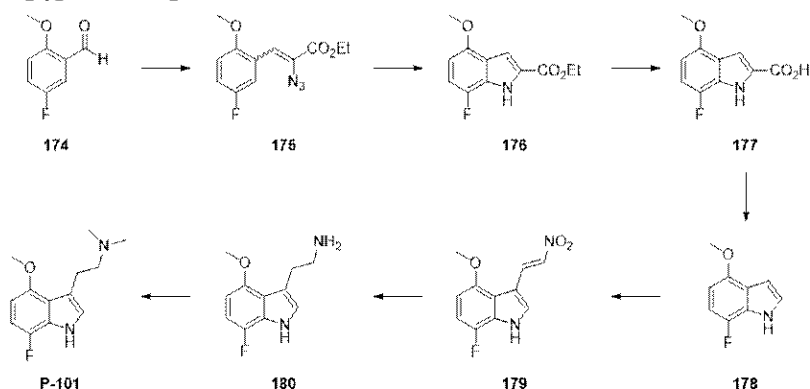
40

【0521】

実施例74：2-（7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン（実施例P-101）

50

【化 103】



10

ステップ 1：エチル 2-アジド-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル) アクリレート (175)

−20℃の EtOH (35 mL) 中の 5-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド (5 g、32.4 mmol) 及びエチル 2-アジドアセテート (12.5 g、97.3 mmol) の溶液を、−20℃で、22% w/v の NaOEt (30.1 g、97.3 mmol) の溶液で処理し、次いで、0℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を、飽和水性 NH₄Cl 溶液 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL × 2) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~20/1) によって精製して、淡黄色の固体としての粗エチル 2-アジド-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル) プロパー-2-エノエート (8.0 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

20

【0522】

ステップ 2：7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレートエチル (176)

キシレン (48 mL) 中の粗エチル 2-アジド-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル) プロパー-2-エノエート (8.0 g) の溶液を 130℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~20/1) によって精製して、白色の固体としてのエチル 7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (2.1 g、2つのステップにわたって 27%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.94 (br. s, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 6.93 (dd, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.41 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

30

【0523】

ステップ 3：7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (177)

EtOH (6.80 mL) 及び H₂O (1.70 mL) 中の 7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (1.70 g、7.17 mmol) の溶液を KOH (1.01 g、17.9 mmol) で処理し、混合物を 60℃で 4 時間撹拌した。次いで、反応物を周囲温度に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。残渣を H₂O (20 mL) で希釈し、1 M の水性 HCl を使用して、pH を 3 に調整した。酸性化した水性層を EtOAc (30 mL × 2) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体としての 7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1.48 g、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.21 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=10.8, 8.4 Hz, 1H),

40

50

6.39 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

【0524】

ステップ4：7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (178)

キノリン (15 mL) 中の7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1.48 g、7.08 mmol) の溶液を銅 (315 mg、4.95 mmol) で処理し、混合物を、230℃で2時間、 N_2 の雰囲気下で撹拌した。反応混合物を、周囲温度に冷却し、EtOAc (60 mL) で希釈し、1Mの水性HCl (30 mL×3)、飽和水性NaHCO₃ (30 mL×2)、ブライン (20 mL) で連続的に洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、100/1~60/1) で精製して、黄色の油としての7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (1.00 g、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.32 (br s, 1H), 7.18–7.14 (m, 1H), 6.81 (dd, $J=10.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.71–6.66 (m, 1H), 6.37 (dd, $J=8.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

10

【0525】

ステップ5：7-フルオロ-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (179)

TFA (3.6 mL) 中の7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (600 mg、3.63 mmol) の溶液を (E)-N,N-ジメチル-2-ニトロエテン-1-アミン (421 mg、3.63 mmol) で処理し、混合物を20℃で1時間撹拌した。反応混合物のpHを飽和水性NaHCO₃で8に調整し、次いで、EtOAc (30 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~10/1) によって精製して、粗7-フルオロ-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (350 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0526】

ステップ6：2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (180)

無水THF (7 mL) 中の粗7-フルオロ-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (350 mg) の氷冷 (0℃) 溶液に、LiAlH₄ (618 mg、16.3 mmol) を15分にわたって少量ずつ添加し、次いで、混合物を80℃で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を、0℃に冷却し、THF (50 mL) で希釈し、Na₂SO₄・10H₂O (3.0 g) でクエンチし、20℃で30分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、褐色の油としての2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (300 mg、2つのステップにわたって40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.96 (s, 1H), 6.69 (dd, $J=10.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J=8.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.01–2.95 (m, 2H), 2.93–2.88 (m, 2H)。LCMS (ESI+): m/z 209.1 [M+H]⁺。

30

40

【0527】

ステップ7：2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-101)

MeOH (6 mL) 中の2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル) エタン-1-アミン (300 mg、1.44 mmol) の氷冷 (0℃) 溶液に、AcOH (346 mg、5.76 mmol)、NaBH₃CN (181 mg、2.88 mmol)、及び37% w/wの水性ホルムアルデヒド溶液 (292 mg、3.60 mmol) を添加し、20℃で3時間撹拌した。次いで、反応混合物のpHを飽和水性Na₂CO

50

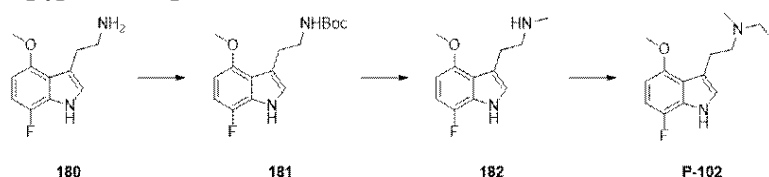
3 溶液で8に調整し、有機溶媒を真空中で除去した。残渣を、 H_2O (20 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (10 mL $\times$ 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: C18-4 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B: 10 ~ 40 %, 20 分) によって精製して、白色の固体としての 2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (58.7 mg, 17 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$): δ 6.96 (s, 1H), 6.68 (dd, $J=10.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.41 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $MeOD-d_4$): δ -146.9。LCMS (ESI+): m/z 237.2 $[M+H]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 99.9 %。

10

【0528】

実施例 75: N-エチル-2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-102)

【化104】



20

ステップ 1: tert-ブチル (2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート (181)

THF (7 mL) 中の 2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (1.00 g, 4.80 mmol) の溶液に、 Boc_2O (1.10 g, 5.04 mmol) を添加し、混合物を 25 $^{\circ}C$ で 2 時間攪拌した。混合物を、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の油としての粗 tert-ブチル (2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート (0.80 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0529】

ステップ 2: 2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (182)

無水 THF (5.60 mL) 中の粗 tert-ブチル (2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート (0.80 g) の氷冷 (0 $^{\circ}C$) 溶液に、 $LiAlH_4$ (492 mg, 12.9 mmol) を添加し、混合物を 70 $^{\circ}C$ で 3 時間攪拌した。混合物を、0 $^{\circ}C$ に冷却し、THF (10 mL) で希釈し、 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (5.00 g) でクエンチし、20 $^{\circ}C$ で 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、褐色の油としての粗 2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (0.30 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

40

【0530】

ステップ 3: N-エチル-2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (P-102)

$MeOH$ (3 mL) 中の粗 2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン (0.30 g) の溶液に、0 $^{\circ}C$ で、 $AcOH$ (324 mg, 5.40 mmol)、 $NaBH_3CN$ (169 mg, 2.70 mmol)、40 % w/w の水性アセトアルデヒド (297 mg, 6.75 mmol) を添加し、混合物を 20 $^{\circ}C$ で 16 時間攪拌した。混合物の pH を飽和水性 Na_2CO_3 で 8 に調整し、 $MeOH$ を真空中で除去した。残渣を、 H_2O (10 mL) に溶解させ、 $EtOAc$ (10

50

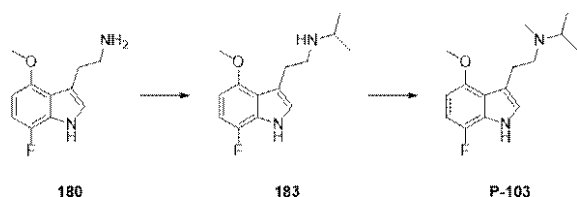
mL×3)で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10μm;移動相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:10~40%、15分)によって精製して、黄色の固体としてのN-エチル-2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(20.4mg、3つのステップにわたって3%)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄):δ 6.95(s, 1H), 6.68(dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 6.31(dd, J=8.4, 3.2Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.09-2.90(m, 2H), 2.75-2.63(m, 2H), 2.57(q, J=7.2Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, MeOD-d₄):δ -147.0。LCMS(ESI+):m/z 251.2 [M+H]⁺;HPLC純度(220nm):97.8%。

10

【0531】

実施例76:N-(2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(P-103)

【化105】



20

ステップ1:N-(2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(183)

MeOH(8mL)中の2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(0.80g、3.84mmol)の氷冷(0℃)溶液に、AcOH(922mg、15.3mmol)、NaBH₃CN(482mg、7.68mmol)、アセトン(1.12g、19.2mmol)を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物のpHを飽和水性Na₂CO₃で8に調整し、MeOHを真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O(20mL)に溶解させ、EtOAc(20mL×3)で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10μm;移動相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:10~40%、15分)によって精製して、黄色の固体としての粗N-(2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(210mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0532】

ステップ2:N-(2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(P-103)

40

MeOH(2.10mL)中の粗N-(2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(210mg)の氷冷(0℃)溶液に、AcOH(201mg、3.36mmol)、NaBH₃CN(125mg、4.19mmol)、37%w/wの水性ホルムアルデヒド溶液(105mg、1.68mmol)を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物のpHを飽和水性Na₂CO₃で8に調整し、MeOHを真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O(10mL)に溶解させ、EtOAc(10mL×3)で抽出し、組み合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Waters Xbridge Prep OBD C18 150×

50

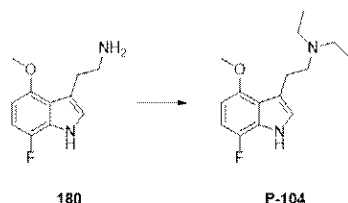
40 mm×10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15~45%、15分) によって精製して、黄色の固体としてのN-(2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (36.0 mg、2つのステップにわたって4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.96 (s, 1H), 6.69 (dd, J=10.8, 8.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.06-2.86 (m, 3H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): δ -147.0。LCMS (ESI+): m/z 265.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (254 nm): 96.9%。

10

【0533】

実施例 77: N, N-ジエチル-2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-104)

【化106】



20

ステップ 1: N, N-ジエチル-2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-104)

MeOH (9 mL) 中の 2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (900 mg、4.32 mmol) の氷冷 (0℃) 溶液に、AcOH (1.04 g、17.2 mmol)、NaBH₃CN (543 mg、8.64 mmol)、CH₃CHO (476 mg、10.8 mmol) を添加し、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。混合物の pH を飽和水性 Na₂CO₃ で 8 に調整し、MeOH を真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O (20 mL) に溶解させ、EtOAc (20 mL×3) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15~45%、15分) によって精製して、黄色の固体としての N, N-ジエチル-2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (39.0 mg、3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 6.95 (s, 1H), 6.68 (dd, J=10.8, 8.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J=8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.68 (q, J=7.2 Hz, 4H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): δ -147.0。LCMS (ESI+): m/z 265.1 [M+H]⁺; HPLC 純度 (254 nm): 96.3%。

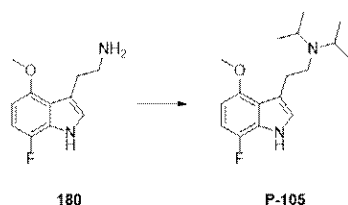
30

40

【0534】

実施例 78: N-(2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (P-105)

【化107】



50

ステップ1：N-（2-（7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（P-105）

MeOH（8 mL）中の2-（7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（800 mg、3.84 mmol）の溶液に、0℃で、AcOH（922 mg、15.3 mmol）、NaBH₃CN（4.46 g、76.8 mmol）、アセトン（4.46 g、76.8 mmol）を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物のpHを飽和水性Na₂CO₃で8に調整し、MeOHを真空中で蒸発させた。残渣を、H₂O（20 mL）に溶解させ、EtOAc（20 mL×3）で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B：20～50%、9分）によって精製して、白色の固体としてのN-（2-（7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（23.0 mg、2%）を得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 6.94（s, 1H）, 6.68（dd, J=10.8, 8.4 Hz, 1H）, 6.31（dd, J=8.4, 3.2 Hz, 1H）, 3.87（s, 3H）, 3.13（七重線, J=6.8 Hz, 2H）, 3.03-2.86（m, 2H）, 2.81-2.63（m, 2H）, 1.14（d, J=6.8 Hz, 12H）。¹⁹F NMR（376 MHz, MeOD-d₄）：δ -147.0；LCMS（ESI+）：m/z 293.1 [M+H]⁺；HPLC純度（220 nm）：99.0%。

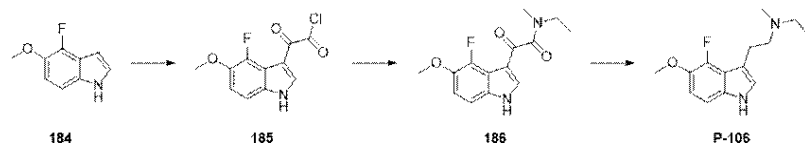
10

20

【0535】

スキーム18：一般式（I）の化合物は、スキーム18における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式（I）の化合物（P-106によって例示される）を提供するグリオキサミド中間体を得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式（I）の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化108】

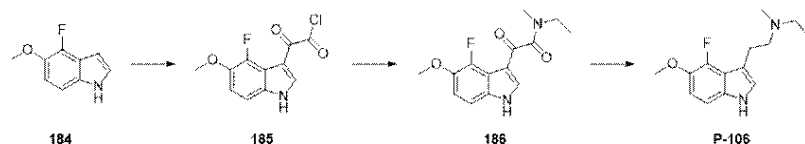


30

【0536】

実施例79：N-エチル-2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（P-106）

【化109】



40

ステップ1：2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-オキサセチルクロリド（185）

塩化オキサリル（1.35 mL、15.7 mmol）を、無水Et₂O（25 mL）中の4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール（2 g、12.1 mmol）の氷冷攪拌溶液に20分にわたって滴下した。攪拌をこの温度で2時間続けた。次いで、得られた沈殿物を、吸引濾過によって回収し、Et₂O（2×20 mL）で洗浄した。固体（2.7 g、87%）を、収集し、真空下で2時間乾燥させ、それから、更なる精製なしで次の

50

ステップに供した。

【0537】

ステップ2：N-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド(186)

CH₂Cl₂(5mL)中のエチル(メチル)アミン(143mg、2.2当量、2.42mmol)の溶液を、2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(281mg、1.1mmol)の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O(20mL)で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈HCl(0.1Mの水性、25mL)、H₂O(2×25mL)、続いて、ブライン(50mL)で洗浄し、それから、で乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂Oで粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末であるN-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド(224mg、0.81mmol、73%)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): δ 8.08-8.00(m, 1H), 7.25(dd, J=8.8, 0.9Hz, 1H), 7.15(dd, J=8.8, 7.4Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.58(q, J=7.2Hz, 1H), 3.40(q, J=7.1Hz, 1H), 3.10-2.99(m, 3H), 1.34-1.16(m, 3H)。

10

【0538】

ステップ3：N-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(P-106)

無水THF(15mL)中のN-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド(330mg、1.19mmol)の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄(135mg、3当量、3.56mmol)を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O(150μL)、30%のNaOH(w/v)(150μL)、H₂O(450μL)のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過し、THF(2×20mL)で洗浄した。濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(240mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

30

【0539】

ステップ3a：N-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミンオキサレート(P-106・オキサレート)

熱いアセトン(5mL)中のN-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(244mg、0.90mmol)の溶液を、還流で、アセトン中のシュウ酸(81mg、0.90mmol)の飽和溶液に滴加した。反応溶液を室温に冷却して、得られた黄色/橙色の結晶を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晚乾燥させ、シュウ酸塩としてのN-エチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(218mg、2つのステップにわたって73%)を生成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.10(s, 1H), 7.24(d, J=2.2Hz, 1H), 7.11(d, J=8.8Hz, 1H), 6.98(t, J=8.4Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.29-3.03(m, 6H), 2.77(s, 3H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO): δ 165.0, 147.0, 144.6, 139.5(d, J=9.4Hz), 134.5(d, J=10.4Hz), 125.8, 116.8, 111.9, 107.7(d, J=16.7Hz), 58.6, 55.8, 50.5, 21.4, 9.5。qNMR純度(ERETIC): 96.1%。

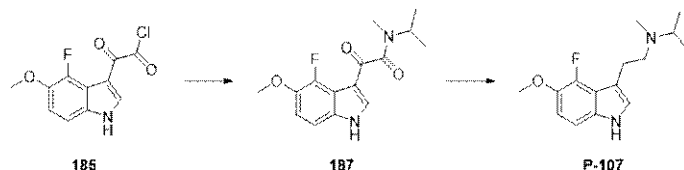
40

50

【0540】

実施例80：N-（2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（P-107）

【化110】



ステップ1：2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（187）

CH₂Cl₂（5 mL）中のメチル（プロパン-2-イル）アミン（189 mg、2.58 mmol）の溶液を、2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセチルクロリド（0.3 g、1.17 mmol）の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O（20 mL）で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈HCl（0.1 Mの水性、25 mL）、H₂O（2×25 mL）、続いて、ブライン（50 mL）で洗浄し、それから、で乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/エーテルで粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末である2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（251 mg、73%）を得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 8.21–8.02（m, 1H）, 7.59–6.96（m, 3H）, 4.10–3.93（m, 1H）, 3.09–2.85（m, 3H）, 1.31–1.21（m, 6H）〔2つの回転異性体の混合物〕。

【0541】

ステップ2：N-（2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（P-107）

無水THF（15 mL）中の2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（341 mg、1.17 mmol）の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄（133 mg、3当量、3.5 mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O（200 μL）、30%のNaOH（w/v）（200 μL）、H₂O（600 μL）のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過し、残渣をTHF（2×20 mL）で洗浄した。濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN-（2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（288 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0542】

ステップ2a：N-（2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミンフマレート（P-107・フマレート）

熱いアセトン（2 mL）中のN-（2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（271 mg、1.03 mmol）の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸（119 mg、1.03 mmol）の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた結晶を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩（247 mg、2つのステップにわたって56%）としてのN-（2-（4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミンを得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.99（s, 1H）, 7.18（d, J=2.4 Hz, 1H）, 7.08（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.

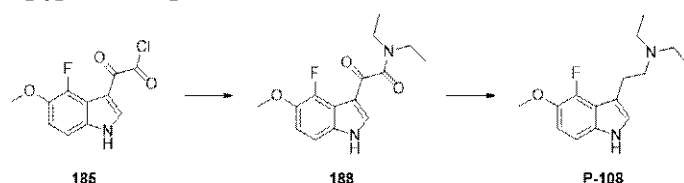
0.2–6.90 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.34–3.17 (m, 1H), 3.08–2.85 (m, 4H), 2.50–2.48 (m, 3H), 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 167.3, 145.5 (d, $J=242.1$ Hz), 138.9 (d, $J=9.5$ Hz), 134.8, 134.0 (d, $J=10.7$ Hz), 124.9, 116.4 (d, $J=17.2$ Hz), 111.2, 108.8, 107.1 (d, $J=4.0$ Hz), 58.1, 54.3, 53.7, 35.6, 22.8, 16.7. qNMR純度 (ERETIC) : 95.4%。

【0543】

実施例 81 : N, N-ジエチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-108)

10

【化111】



ステップ 1 : N, N-ジエチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (188)

20

CH_2Cl_2 (5 mL) 中のジエチルアミン (159 mg、2.18 mmol) の溶液を、2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (253 mg、0.99 mmol) の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物を H_2O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈 HCl (0.1 M の水性、25 mL)、 H_2O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で洗浄し、それから、で乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 / エーテルで粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末である N, N-ジエチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (257 mg、89%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 12.50 (s, 1H), 8.32 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.8, 0.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 180.10, 166.28 (d, $J=3.3$ Hz), 145.03 (d, $J=251.3$ Hz), 142.54 (d, $J=10.3$ Hz), 139.05, 133.90 (d, $J=9.5$ Hz), 114.17 (d, $J=18.4$ Hz), 112.64, 111.50 (d, $J=5.5$ Hz), 108.30 (d, $J=4.4$ Hz), 57.57。

30

【0544】

ステップ 2 : N, N-ジエチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-108)

40

無水 THF (15 mL) 中の N, N-ジエチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (325 mg、1.11 mmol) の氷冷攪拌溶液に、 LiAlH_4 (127 mg、3 当量、3.3 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴中で冷却し、 H_2O (100 μL)、30% の NaOH (w/v) (100 μL)、 H_2O (300 μL) のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過し、残渣を THF (2×20 mL) で洗浄した。濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての N, N-ジエチル-2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (250 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用

50

した。

【0545】

ステップ2a：N，N－ジエチル－2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）エタン－1－アミンフマレート（P－108・フマレート）

熱いアセトン（2 mL）中のN，N－ジエチル－2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）エタン－1－アミン（237 mg、0.90 mmol）の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸（104 mg、0.90 mmol）の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた結晶を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩（218 mg、2つのステップにわたって51%）としてのN，N－ジエチル－2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）エタン－1－アミンを得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 11.02（s，1H），7.21（d，J=2.4 Hz，1H），7.09（d，J=8.8 Hz，1H），7.00–6.92（m，1H），6.54（s，3H），3.81（s，3H），3.10–2.87（m，8H），1.15（t，J=7.2 Hz，6H）。q NMR純度（E R E T I C）：98.8%。

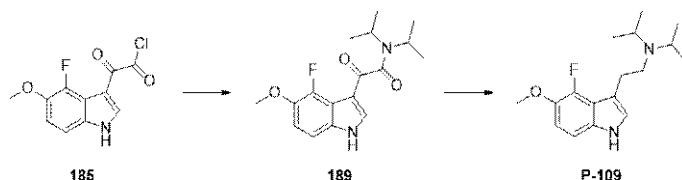
10

【0546】

実施例82：N－（2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）エチル）－N－イソプロピルプロパン－2－アミン（P－109）

【化112】

20



ステップ1：2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）－N，N－ジイソプロピル－2－オキソアセトアミド（189）

CH₂Cl₂（5 mL）中のジイソプロピルアミン（804 mg、7.95 mmol）の溶液を、2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）－2－オキソアセチルクロリド（406 mg、1.59 mmol）の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O（20 mL）で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈HCl（0.1 Mの水性、25 mL）、H₂O（2×25 mL）、続いて、ブライン（50 mL）で洗浄し、それから、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂Oで粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末である2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）－N，N－ジイソプロピル－2－オキソアセトアミド（286 mg、56%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 10.72（s，1H），7.56（d，J=2.4 Hz，1H），7.47（d，J=3.3 Hz，1H），6.64（dd，J=2.4，1.1 Hz，1H），3.93（七重線，J=6.6 Hz，1H），3.85（s，3H），3.54（七重線，J=6.8 Hz，1H），2.34（s，3H），1.54（d，J=6.8 Hz，6H），1.13（d，J=6.6 Hz，6H）。

30

40

【0547】

ステップ2：N－（2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）エチル）－N－イソプロピルプロパン－2－アミン（P－109）

無水THF（15 mL）中の2－（4－フルオロ－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）－N，N－ジイソプロピル－2－オキソアセトアミド（390 mg、1.22 mmol）の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄（139 mg、3当量、3.65 mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で1時間加熱した。懸濁液を、氷浴

50

中で冷却し、 H_2O ($150\text{ }\mu\text{L}$)、 30% の NaOH (w/v) ($150\text{ }\mu\text{L}$)、 H_2O ($750\text{ }\mu\text{L}$)のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、 0°C で更に1時間攪拌し、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過し、残渣を THF ($2\times 20\text{ mL}$)で洗浄した。濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての N -(2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1 H -インドール-3-イル)エチル)- N -イソプロピルプロパン-2-アミン (301 mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0548】

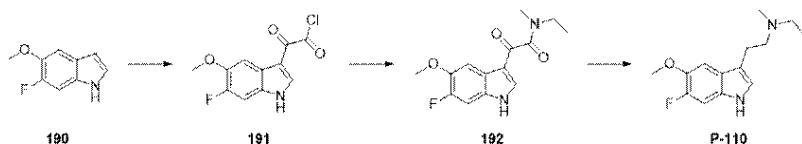
ステップ2a： N -(2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1 H -インドール-3-イル)エチル)- N -イソプロピルプロパン-2-アミンフマレート (P-109・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中の N -(2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1 H -インドール-3-イル)エチル)- N -イソプロピルプロパン-2-アミン (286 mg 、 0.98 mmol)の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (114 mg 、 0.98 mmol)の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、周囲温度に冷却し、この温度で16時間静置した。得られた結晶を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で乾燥させて、フマル酸塩 (281 mg 、2つのステップにわたって 79%)としての N -(2-(4-フルオロ-5-メトキシ-1 H -インドール-3-イル)エチル)- N -イソプロピルプロパン-2-アミンを得た。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.03 (s, 1H), 7.22 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.01–6.89 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45–3.30 (m, 2H), 3.03–2.85 (m, 4H), 1.17 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 12H)。 ^{13}C NMR (101 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ 167.2, 145.4 (d, $J=242.2\text{ Hz}$), 138.8 (d, $J=9.5\text{ Hz}$), 134.8, 134.0 (d, $J=10.7\text{ Hz}$), 125.0, 116.4 (d, $J=16.8\text{ Hz}$), 111.1, 108.9, 107.1, 58.1, 51.2, 47.6, 26.3, 18.9。qNMR純度 (ERETIC): 95.6% 。

【0549】

スキーム19：一般式(I)の化合物は、スキーム19における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式(I)の化合物 (P-110によって例示される)を提供するグリオキサミド中間体を得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化113】

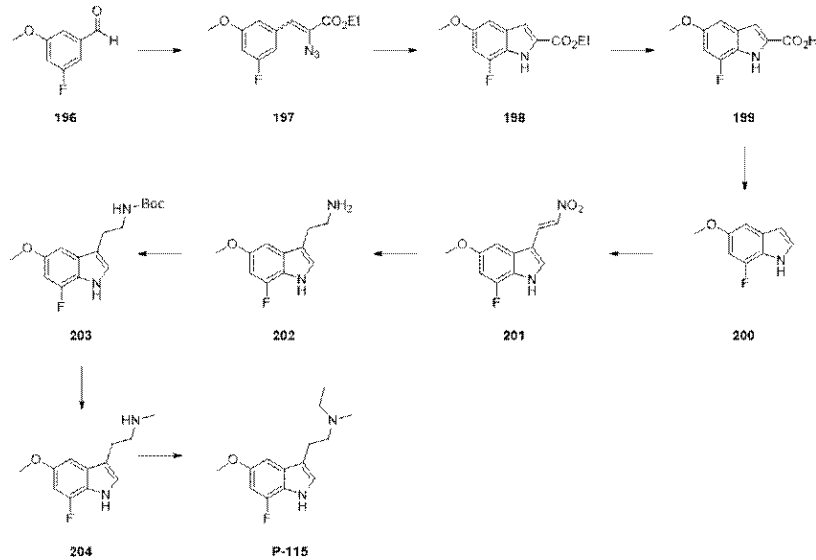


【0550】

スキーム20：一般式(I)の化合物は、スキーム20において概説されている又は当業者が考慮し得るものに類似した合成ステップの順序に従って、適切に置換されたベンズアルデヒドから合成され得る。196などの置換されたベンズアルデヒドとアジド酢酸エチルとの初期クネーフェナーゲル縮合によって、熱誘起分子内環化を受けてインドール198を供給することができるアジドビニル197がもたらされる。標準的なエステル加水分解及びその後の銅媒介熱脱カルボキシル化により、インドール200が得られた。次いで、そのようなインドールコアをジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと縮合して、ニトロビニルインドールを得ることができた。そのようなインドールの還元によって、非置換

のエチルアミン類似体を利用可能にすることが実行可能であり、これが、還元アルキル化を後に受けて、P-117によって例示される一般式(I)の化合物を利用可能にすることができることが証明された。当業者であれば、中間体202を、boc無水物で縮合し、次いで、モノメチル中間体204を生成する還元条件に供することができ、このモノメチル中間体204が、様々なアルデヒド及びケトンでの後続の還元アルキル化を受けて、本明細書に開示されている一般式(I、P-115によって例示される)の差次的にアルキル化された化合物の入手手段を提供することができることを認識するであろう。

【化114】



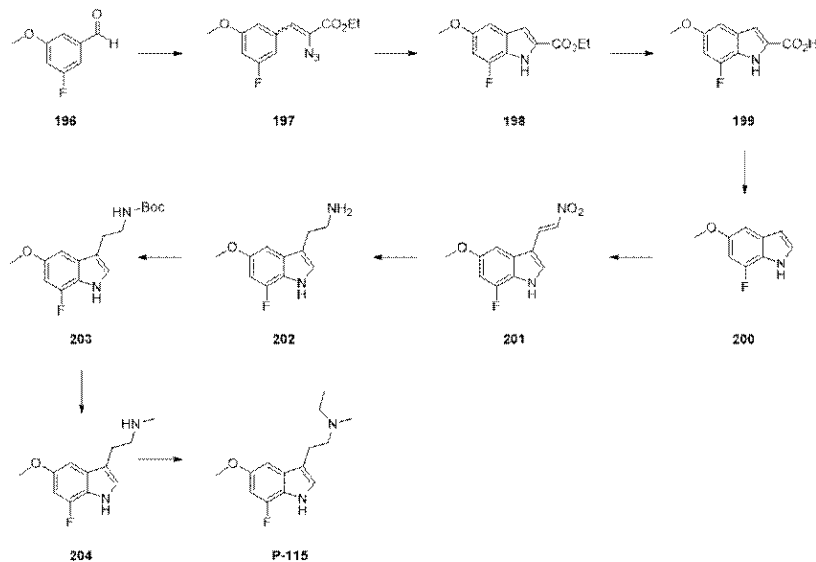
10

20

【0551】

実施例87：2-(7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-115)

【化115】



30

40

ステップ1：エチル2-アジド-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)アクリレート(197)

EtOH(1.00L)中の3-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド(200g、1.30mol)及びエチル2-アジドアセテート(503g、3.89mol、446mL)の混合物に、EtONa(265g、3.89mol)を-20℃で添加し、混合物を0℃に温め、攪拌を12時間続けた。反応混合物を、10℃での飽和水性NH₄Cl溶液(1.00L)の添加によってクエンチし、次いで、EtOAc(400mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(300mL×2)で洗浄し、Na₂S

50

O₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、100/1）によって精製して、白色の固体としてのエチル 2-アジド-3-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）アクリレート（152 g、収率 44%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.21（d, J=9.6 Hz, 1H）, 7.12（s, 1H）, 6.80（s, 1H）, 6.61（d, J=10.4 Hz, 1H）, 4.38（q, J=7.2 Hz, 2H）, 3.83（s, 3H）, 1.41（t, J=7.2 Hz, 3H）。

【0552】

ステップ2：エチル 7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（198）

10

キシレン（912 mL）中のエチル 2-アジド-3-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）アクリレート（152 g、573 mmol）の混合物を 130℃で 1 時間攪拌し、次いで、冷却された混合物を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、50/1~20/1）によって精製して、白色の固体としての粗エチル 7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（45.0 g）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0553】

ステップ3：7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（199）

20

エチル 7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（45.0 g）を、EtOH（180 mL）及び H₂O（45 mL）中の KOH（26.6 g、474 mmol）の溶液に添加し、混合物を 60℃で 4 時間攪拌した。揮発性成分を真空中で除去し、水性残渣を H₂O（400 mL）で希釈した。pH を、1 M の水性 HCl で 3 に調整し、次いで、EtOAc（500 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（400 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体としての粗 7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（37.0 g）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0554】

30

ステップ4：7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール（200）

キノリン（130 mL）中の粗 7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（18.5 g、88.5 mmol）及び Cu（3.93 g、61.9 mmol）の混合物を 230℃で 2 時間攪拌した。混合物を、周囲温度に冷却し、EtOAc（600 mL）で希釈した。得られた混合物を、1 M の水性 HCl（300 mL×3）、飽和水性 NaHCO₃ 溶液（300 mL×2）、ブライン（200 mL）で連続的に洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、100/1~60/1）によって精製して、黄色の油としての 7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール（6.00 g、3つのステップにわたって 6%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.24（br. s, 1H）, 7.21-7.18（m, 1H）, 6.91（d, J=2.0 Hz, 1H）, 6.66（dd, J=12.4, 2.0 Hz, 1H）, 6.55-6.52（m, 1H）, 3.87（s, 3H）。

40

【0555】

ステップ5：7-フルオロ-5-メトキシ-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（201）

TFA（36 mL）中の 7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール（6.00 g、36.3 mmol）及び（E）-N,N-ジメチル-2-ニトロエテン-1-アミン（4.22 g、36.3 mmol）の混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。混合物を、飽和水性 NaHCO₃ 溶液で pH 8 に調整し、EtOAc（100 mL×2）で抽出し、組み合

50

わせた有機層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／ EtOAc 、 v/v 、50／1～10／1）によって精製して、赤色の固体としての7-フルオロ-5-メトキシ-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（3.50 g、収率41%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 12.57（br s，1H），8.41（d， $J=13.6$ Hz，1H），8.25（s，1H），8.07（d， $J=13.6$ Hz，1H），7.26（d， $J=2.0$ Hz，1H），6.81（dd， $J=12.4$ ，2.0 Hz，1H），3.86（s，3H）。

【0556】

ステップ6：2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（202）

10

THF（70 mL）中の7-フルオロ-5-メトキシ-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（3.50 g、14.8 mmol）の溶液を、0℃で、 LiAlH_4 （THF中で2.50 M、65.2 mL）で少量ずつ処理し、混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を、0℃に冷却し、THF（500 mL）で希釈し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ （30.0 g）でクエンチした。混合物を、20℃で30分間攪拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、褐色の油としての粗2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（4.00 g）を得た。

【0557】

ステップ7：tert-ブチル（2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（203）

20

THF（5.6 mL）中の粗2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（800 mg、3.84 mmol）の溶液を Boc_2O （880 mg、4.03 mmol）で処理し、混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取TLC（ SiO_2 、石油エーテル／ EtOAc 、 v/v 、2／1）によって精製して、白色の固体としての粗tert-ブチル（2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（500 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0558】

ステップ8：2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（204）

30

THF（3.5 mL）中の粗tert-ブチル（2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（500 mg）の溶液を、0℃で、 LiAlH_4 （THF中で2.50 M、3.24 mL）で処理し、混合物を70℃で3時間攪拌した。混合物を、0℃に冷却し、THF（70 mL）で希釈し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ （5.00 g）でクエンチした。混合物を、20℃で30分間攪拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体としての粗2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（400 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0559】

40

ステップ9：N-エチル-2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（P-115）

MeOH （4 mL）中の粗2-（7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（400 mg）の溶液を、 NaBH_3CN （226 mg、3.60 mmol）、 AcOH （432 mg、7.20 mmol）、及び40%の水性アセトアルデヒド（1.08 g、9.9 mmol）で処理し、混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を、飽和水性 Na_2CO_3 溶液でpH8に調整し、真空中で濃縮した。残渣を、 H_2O （22 mL）に溶解させ、 EtOAc （12 mL×2）で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン（12 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム： Waters Xbri

50

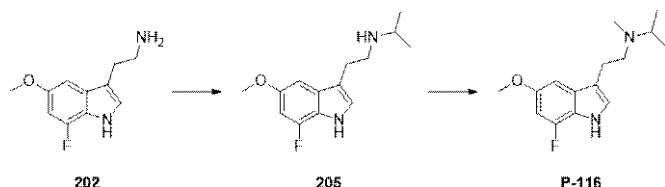
d g e 1 5 0 × 2 5 mm × 5 μ m ; 移動相 : [水 (N H ₄ H C O ₃) - A C N] ; B : 1 0 ~ 4 0 % 、 9 分) によって精製して、黄色の固体としての N - エチル - 2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチルエタン - 1 - アミン (2 2 . 1 m g 、 3 つのステップにわたって 2 %) を得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) : δ 7 . 0 7 (s , 1 H) 6 . 8 2 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 3 (d d , J = 1 2 . 4 , 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 2 . 8 6 - 2 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 6 8 - 2 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 6 1 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) 1 . 1 4 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) ; ¹⁹ F N M R (3 7 6 M H z , M e O D - d ₄) : δ - 1 3 5 . 5 ; L C M S (E S I +) : m / z 2 5 1 . 1 [M + H] ⁺ ; H P L C 純度 (2 5 4 n m) : 9 6 . 9 % 。

10

【 0 5 6 0 】

実施例 8 9 : N - (2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (P - 1 1 6)

【 化 1 1 6 】



20

ステップ 1 : N - (2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) プロパン - 2 - アミン (2 0 5)

M e O H (8 m L) 中の 2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタン - 1 - アミン (8 0 0 m g 、 3 . 8 4 m m o l) の溶液に、 2 0 ° C で、 N a B H ₃ C N (4 8 3 m g 、 7 . 6 8 m m o l) 、 A c O H (9 2 3 m g 、 1 5 . 4 m m o l) 、 及びアセトン (1 . 1 2 g 、 1 9 . 2 m m o l) を添加し、混合物を 2 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。混合物の p H を飽和水性 N a ₂ C O ₃ で 8 に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、 H ₂ O (5 5 m L) に溶解させ、 E t O A c (2 5 m L × 2) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (2 5 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体としての粗 N - (2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) プロパン - 2 - アミン (2 1 0 m g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【 0 5 6 1 】

ステップ 2 : N - (2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (P - 1 1 6)

M e O H (3 m L) 中の粗 N - (2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) プロパン - 2 - アミン (2 1 0 m g) の溶液に、 2 0 ° C で、 N a B H ₃ C N (1 0 5 m g 、 1 . 6 8 m m o l) 、 A c O H (2 0 2 m g 、 3 . 3 6 m m o l) 、 3 7 % w / w の水性ホルムアルデヒド (1 2 6 m g 、 1 . 5 5 m m o l) を添加し、混合物を 2 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。混合物の p H を飽和水性 N a ₂ C O ₃ で 8 に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、 H ₂ O (1 5 m L) に溶解させ、 E t O A c (6 m L × 2) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (6 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 × 2 5 mm × 5 μ m ; 移動相 : [水 (N H ₄ H C O ₃) - A C N] ; B : 1 5 ~ 4 5 % 、 1 0 分) によって精製して、黄色の固体としての N - (2 - (7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (2 0 . 3 m g 、 2 つのステップにわたって 2 %) を得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) : δ 7 . 0 7 (s , 1 H) , 6 . 8 2 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 2 (d d , J = 1 2 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 2 . 9 8 (七重線 , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 9 3 - 2 .

40

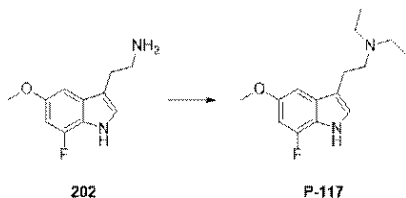
50

8.3 (m, 2H), 2.77–2.68 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD- d_4): δ –135.5. LCMS (ESI+): m/z 265.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC 純度 (254 nm): 98.9%.

【0562】

実施例 90: N, N-ジエチル-2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-117)

【化117】



10

ステップ 1: N, N-ジエチル-2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (P-117)

MeOH (8 mL) 中の 2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (800 mg、3.84 mmol) の溶液に、20℃で、 NaBH_3CN (483 mg、7.68 mmol)、 CH_3CHO (923 mg、15.4 mmol、880 μL) を添加し、混合物を 3 時間攪拌した。混合物の pH を飽和水性 Na_2CO_3 で 8 に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、 H_2O (55 mL) に溶解させ、 EtOAc (25 mL $\times$ 2) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (NH_4OH v/v) – ACN]; B: 35 ~ 65%、10 分) によって精製して、黄色の固体としての N, N-ジエチル-2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (21.2 mg、収率 2%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.07 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 12.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93–2.77 (m, 4H), 2.73 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD- d_4): δ –135.4. LCMS (ESI+): m/z 265.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC 純度 (254 nm): 97.3%.

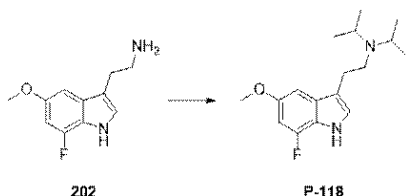
20

30

【0563】

実施例 91: N-(2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (P-118)

【化118】



40

ステップ 1: N-(2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (P-118)

MeOH (10 mL) 中の 2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (800 mg、3.84 mmol) の溶液に、20℃で、 NaBH_3CN (2.41 g、38.4 mmol) 及びアセトン (2.23 g、38.4 mmol、2.82 mL) を添加し、混合物を 20℃で 3 時間攪拌した。混合物の pH を飽和水性 Na_2CO_3 で 8 に調整し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、 H_2O (5

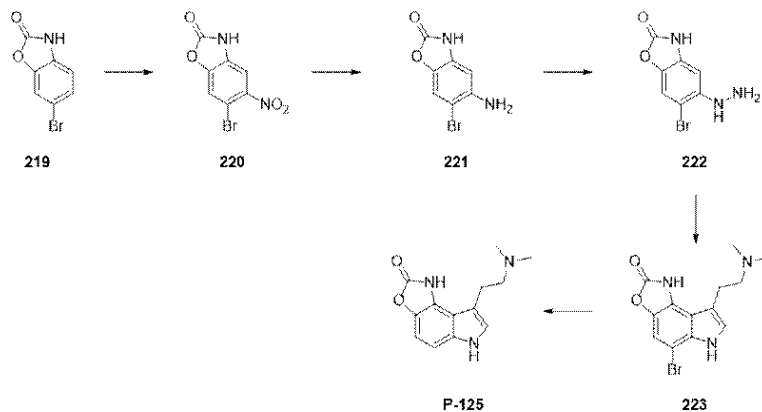
50

5 mL) に溶解させ、EtOAc (25 mL × 2) で抽出し、組み合わせた有機相をブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10 ~ 40%、9分) によって精製して、黄色の固体としてのN-(2-(7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (20.9 mg、2%) を得た。¹H NMR (400 MHz MeOD-d₄): δ 7.08 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 12.6, 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 12H)。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): δ -135.4。LCMS (ESI+): m/z 293.1 [M + H]⁺。HPLC純度 (254 nm): 100%。

【0564】

スキーム21: 一般式(I)の化合物は、スキーム20における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、ベンゾイミダゾリノン出発材料219から合成され得る。219のニトロ化を達成して、中間体220を得ることができ、これは、化学選択的還元後に、中間体221の入手手段を可能にする。ヒドラジン形成によって、中間体222の入手手段が可能になり、これをフィッシャー型インドール合成に使用して、中間体223を得ることができる。その後の触媒脱ハロゲン化によって、一般式(I)の化合物 (P-125によって例示される) が提供される。当業者であれば、差次的に置換されたアミンをフィッシャー環化中に利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

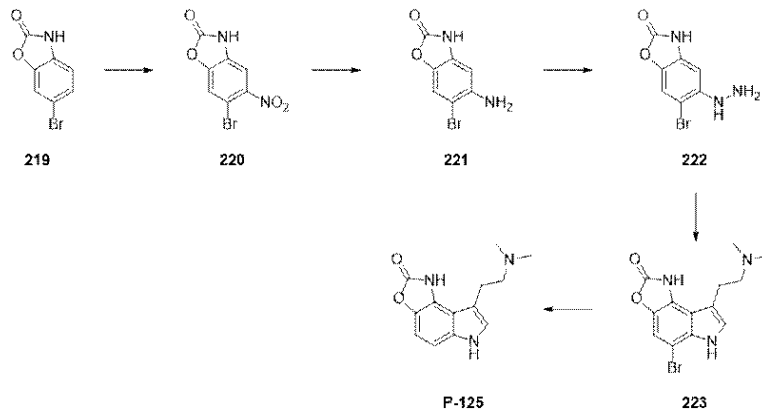
【化119】



【0565】

実施例92: 8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,6-ジヒドロ-2H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-2-オン (P-125)

【化120】



ステップ1: 6-ブロモ-5-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (2

20)

H₂SO₄ (100 mL) 中の6-ブロモベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (10.0 g、46.7 mmol) の溶液を0℃で30分間攪拌した。これに、KNO₃ (5.57 g、55.1 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌し、この時点で、混合物を氷水 (500 mL) に注ぎ、沈殿物を濾過した。濾過ケーキを、H₂O (100 mL) で洗浄し、乾燥させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中の1~3%のTHF) によって精製して、淡黄色の固体としての6-ブロモ-5-ニトロベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (5.17 g、43%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)。

10

【0566】

ステップ2: 5-アミノ-6-ブロモベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (221)

67% v/v の水性 EtOH (120 mL) 中の6-ブロモ-5-ニトロベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (4.00 g、15.4 mmol) の溶液に、NH₄Cl (4.13 g、77.2 mmol) を添加した。混合物を50℃に加熱し、鉄 (4.31 g、77.2 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌し、この時点で、TLCは、出発材料の完全な消費を示した。混合物を、20℃に冷却し、THF (50 mL) 及び EtOH (50 mL) で希釈した。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (30 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣をH₂O (30 mL) に溶解させ、生成物をEtOAc (25 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての5-アミノ-6-ブロモベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (3.30 g、93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.17 (s, 2H)。

20

【0567】

ステップ3: 6-ブロモ-5-ヒドラジンイルベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (222)

6MのHCl水溶液 (15 mL) 中の5-アミノ-6-ブロモベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン (1.50 g、6.55 mmol) の溶液に、H₂O (3 mL) 中のNaNO₂ (678 mg、9.82 mmol) の溶液を-5~5℃で滴加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後に、HCl (6 mL) に溶解したSnCl₂ (2.73 g、14.4 mmol) の溶液を-5~5℃で滴加した。混合物を周囲温度に温め、攪拌を12時間続けた。形成された沈殿物を、濾過し、H₂O (8 mL × 3) で洗浄し、次いで、乾燥させて、黄色の固体であった塩酸塩 (1.45 g、79%) としての6-ブロモ-5-ヒドラジンイルベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.02 (s, 1H), 10.25 (br s, 3H), 7.79 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.93 (s, 1H)。

30

40

【0568】

ステップ4: 5-ブロモ-8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,6-ジヒドロ-2H-オキサゾロ [4,5-e] インドール-2-オン (223)

4% w/w の水性H₂SO₄ (14.5 mL) 中の6-ブロモ-5-ヒドラジンイルベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オンヒドロクロリド (1.45 g、5.17 mmol) の溶液に、(4,4-ジメトキシブチル)ジメチルアミン (1.15 g、7.13 mmol) を添加し、混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物のpHを水性NH₃ (約25 mL) で11に調節し、生成物をEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbrid

50

ge Prep OBD C18 (150×40mm×10μm) ; 移動相 : [水 (NH₃+NH₄HCO₃) - ACN) ; B : 5~40%、8分) によって精製して、オフホワイトの固体としての5-ブromo-8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,6-ジヒドロ-2H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-2-オン (100mg、5%) を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) : δ 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 324.0, 326.0 [M+H]⁺。

【0569】

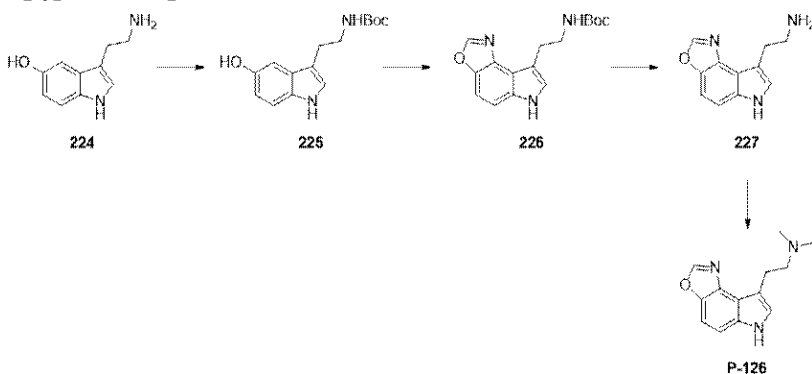
ステップ5 : 8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,6-ジヒドロ-2H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-2-オン (P-125)

MeOH (2.10mL) 中の10% w/wのPd/C (14.0mg、13.2μmol) の懸濁液に、5-ブromo-8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,6-ジヒドロ-2H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-2-オン (70.0mg、216μmol) を添加した。反応混合物を、20℃で8時間、H₂ 雰囲気下、50PSIで撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Waters Xbridge Prep OBD C18 (150×40mm×10μm) ; 移動相 : [水 (NH₃+NH₄HCO₃) - ACN) ; B : 1~30%、8分) によって精製して、白色の固体としての8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,6-ジヒドロ-2H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-2-オン (20.9mg、39%) を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) : δ 7.10-7.07 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.39 (s, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 246.1 [M+H]⁺。HPLC純度 (220nm) : 97.9%。

【0570】

スキーム22 : 一般式 (I) の化合物は、スキーム22における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、5-ヒドロキシトリプタミン出発材料224から合成され得る。出発材料224へのtert-ブトキシカルボニル保護基の付加によって、N-保護中間体225が提供される。酸化条件下でのメチルアミンの添加によって、オキサゾロインドール中間体226の入手手段が可能になる。TFAでのその後の処理によって、一級アミン中間体227の入手手段が可能になり、これは、適切なアルデヒド及び還元剤を使用して、N-アルキル化を可能にして、一般式 (I) の化合物 (P-126によって例示される) を提供する。当業者であれば、差次的に置換されたアルデヒドを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

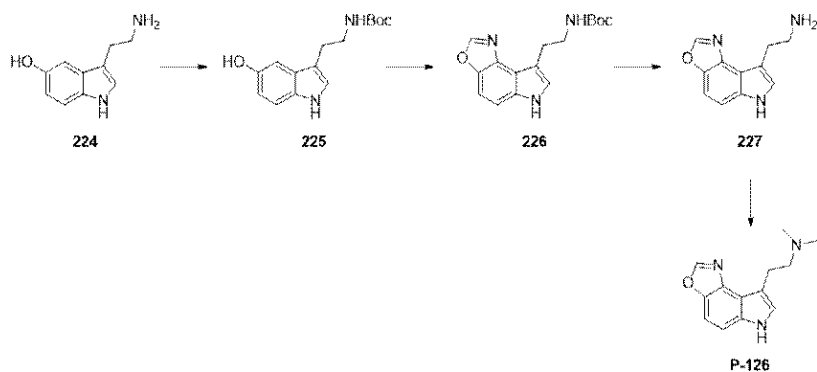
【化121】



【0571】

実施例93 : N,N-ジメチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (P-126)

【化 1 2 2】



10

ステップ1：tert-ブチル（2-（5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（225）

THF（40 mL）、H₂O（20 mL）、及びEt₃N（15.3 g、151 mmol）中の3-（2-アミノエチル）-1H-インドール-5-オールヒドロクロリド（10.7 g、50.3 mmol）の溶液を、Boc₂O（12.1 g、55.3 mmol）の添加前に10分間攪拌し、周囲温度で4時間攪拌した。反応物を、H₂O（100 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（35 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc＝49：1～19：1、v/v）によって精製して、黄色の油としてのtert-ブチル（2-（5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（8.70 g、63%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 7.93（s，1H），7.22（d，J＝8.8 Hz，1H），7.01（m，2H），6.78－6.81（m，1H），4.64（s，1H），3.44－3.45（m，2H），2.89（t，J＝6.4 Hz，2H），1.45（s，9H）。

20

【0572】

ステップ2：tert-ブチル（2-（6H-オキサゾロ[4，5-e]インドール-8-イル）エチル）カルバメート（226）

THF（39 mL）中のtert-ブチル（2-（5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（5.6 g、20.3 mmol）の溶液を、THF（30.4 mL、60.8 mmol）及びMnO₂（17.6 g、203 mmol）中の2 MのMeNH₂で、N₂下で処理し、次いで、室温で16時間攪拌した。反応物を濾過し、濾過ケーキをTHF（50 mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc＝19：1～9：1、v/v）によって精製して、無色の油としてのtert-ブチル（2-（6H-オキサゾロ[4，5-e]インドール-8-イル）エチル）カルバメート（2.00 g、33%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 8.40（br. s，1H），8.15（s，1H），7.36－7.43（m，2H），7.15（s，1H），5.19（br. s，1H），3.61－3.66（m，2H），3.22－3.26（m，2H），1.34（s，9H）。

30

40

【0573】

ステップ3：2-（6H-オキサゾロ[4，5-e]インドール-8-イル）エタン-1-アミン（227）

EtOAc（7 mL）中のtert-ブチル（2-（6H-オキサゾロ[4，5-e]インドール-8-イル）エチル）カルバメート（1.00 g、3.32 mmol）の溶液を、EtOAc（30 mL）中の4 Mの水性HClで処理し、周囲温度で3時間攪拌した。沈殿物を濾過し、固体をEtOAc（3 mL）及びEt₂O（5 mL）で洗浄した。乾燥した固体を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18（150×40 mm×10 μm）；移動相：[水（NH₃H₂O）＋NH₄HCO₃

50

)-ACN] ; B : 1 ~ 45 %、8分) によって精製して、褐色の固体であった2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン(220mg、33%)を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) : δ 8.42 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H)。

【0574】

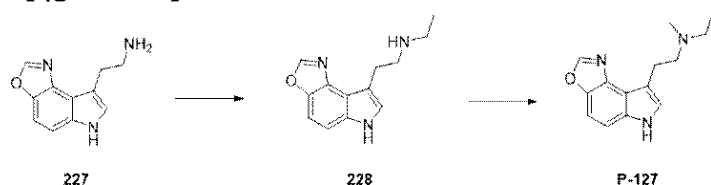
ステップ4 : N,N-ジメチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (P-126)

MeOH (4mL) 中の2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (200mg、0.99mmol) の溶液を、AcOH (239mg、3.98mmol)、NaBH₃CN (125mg、1.99mmol)、及び37%w/wのホルムアルデヒド (202mg、2.48mmol) で処理し、周囲温度で12時間攪拌した。完了したら、pHを飽和水性Na₂CO₃溶液で7~8に調整し、次いで、CH₂Cl₂ (10mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 (150×30mm×5μm) ; 移動相 : [水(TFA)-ACN] ; B : 1~30%、8分) によって精製し、収集された画分のpHを水性NH₃で9~10に調節し、CH₂Cl₂ (10mL×2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、褐色の固体としてのN,N-ジメチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (20.5mg、9%) を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) : δ 8.36 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.23 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.90 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.40 (s, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 230.1 [M+H]⁺。HPLC純度 (220nm) : 97.7%。

【0575】

実施例94 : N-エチル-N-メチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (P-127)

【化123】



ステップ1 : N-エチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (228)

MeOH (12mL) 中の2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (600mg、2.98mmol) の混合物に、AcOH (215mg、3.58mmol) 及びNaBH₃CN (225mg、3.58mmol) 及び40%w/wのアセトアルデヒド (394mg、3.58mmol) を添加し、これを50℃で2時間攪拌した。反応物を、H₂O (20mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、茶色の油としての粗N-エチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (400mg) を提供し、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0576】

ステップ2 : N-エチル-N-メチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (P-127)

MeOH (8 mL) 中の粗 N-エチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (400 mg) の混合物に、AcOH (210 mg、3.49 mmol) 及び NaBH₃CN (274 mg、4.36 mmol) 及び 37% w/w のホルムアルデヒド (383 mg、4.72 mmol) を添加し、これを 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、H₂O (20 mL) でクエンチし、次いで、CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge (150 × 25 mm × 5 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 12 ~ 42%, 9 分) によって精製して、褐色のガムとしての N-エチル-N-メチル-2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (21.7 mg、2 つのステップにわたって 3%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (br. s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 244.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 96.7%。

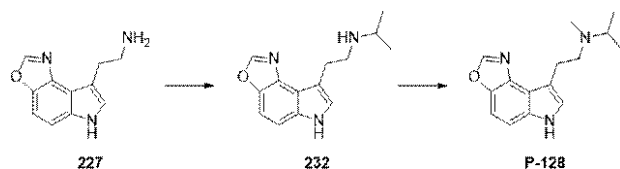
10

【0577】

実施例 95: N-(2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-128)

20

【化124】



ステップ 1: N-(2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (232)

MeOH (10 mL) 中の 2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (0.50 g、2.48 mmol) の混合物に、AcOH (298 mg、4.97 mmol)、NaBH₃CN (187 mg、2.98 mmol)、及び アセトン (289 mg、4.97 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、H₂O (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、茶色の固体としての粗 N-(2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (700 mg) を提供し、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0578】

ステップ 2: N-(2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-128)

40

MeOH (14 mL) 中の粗 N-(2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (700 mg) の混合物に、AcOH (691 mg、11.5 mmol)、NaBH₃CN (362 mg、5.76 mmol)、及び 37% w/w のホルムアルデヒド (584 mg、7.19 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、H₂O (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 (150 × 40 mm × 10 μm); 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 12 ~ 32%, 15 分) によって精製して、灰色の固体としての N-(2-(6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-128) を提供した。

50

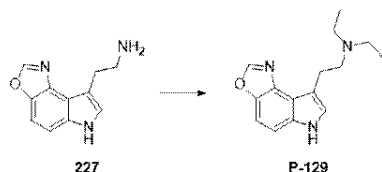
ル) エチル) - N - メチルプロパン - 2 - アミン (193 mg、2つのステップにわたって30%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (b r . s , 1 H) , 8.13 (s , 1 H) , 7.41 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 7.31 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 7.23 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 3.29 - 3.32 (m , 2 H) , 3.09 - 3.17 (m , 3 H) , 2.50 (s , 3 H) , 1.12 (d , J = 6.6 Hz , 6 H) 。 LCMS (ESI+) : m / z 258.2 [M + H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 98.5%。

【0579】

実施例 96 : N , N - ジエチル - 2 - (6H - オキサゾロ [4 , 5 - e] インドール - 8 - イル) エタン - 1 - アミン (P - 129)

10

【化125】



ステップ 1 : N , N - ジエチル - 2 - (6H - オキサゾロ [4 , 5 - e] インドール - 8 - イル) エタン - 1 - アミン (P - 129)

MeOH (2 mL) 中の 2 - (6H - オキサゾロ [4 , 5 - e] インドール - 8 - イル) エタン - 1 - アミン (100 mg、0.50 mmol) の混合物に、AcOH (101 mg、1.68 mmol)、40% w / w のアセトアルデヒド (116 mg、1.05 mmol)、及び NaBH₃CN (52.9 mg、0.84 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、H₂O (30 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge (150 × 25 mm × 5 μm) ; 移動相 : [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B : 10 ~ 40%、9 分) によって精製して、褐色の固体としての N , N - ジエチル - 2 - (6H - オキサゾロ [4 , 5 - e] インドール - 8 - イル) エタン - 1 - アミン (30.0 mg、23%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (b r . s , 1 H) , 8.12 (s , 1 H) , 7.48 - 7.33 (m , 2 H) , 3.39 - 3.29 (m , 4 H) , 2.99 (q , J = 7.2 Hz , 4 H) , 1.28 (t , J = 7.2 Hz , 6 H) 。 LCMS (ESI+) : m / z 258.1 [M + H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 97.9%。

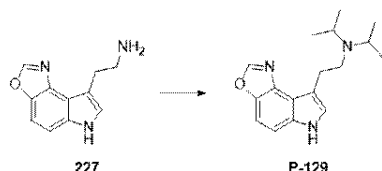
20

30

【0580】

実施例 97 : N - (2 - (6H - オキサゾロ [4 , 5 - e] インドール - 8 - イル) エチル) - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (P - 130)

【化126】



ステップ 1 : N - (2 - (6H - オキサゾロ [4 , 5 - e] インドール - 8 - イル) エチル) - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (P - 130)

MeOH (12 mL) 中の 2 - (6H - オキサゾロ [4 , 5 - e] インドール - 8 - イル) エタン - 1 - アミン (600 mg、2.98 mmol) の混合物に、AcOH (303 mg、5.05 mmol)、アセトン (1.47 g、25.3 mmol)、及び NaBH₃CN (1.59 g、25.3 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、H₂O (30 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ

40

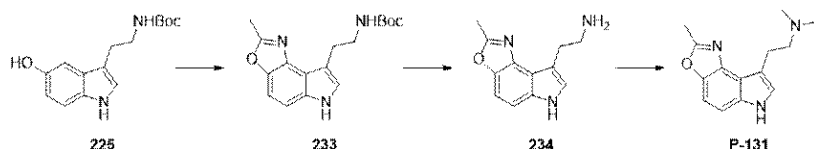
50

、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18（150×40mm×10μm）；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B：8～38%、15分）によって精製して、褐色の固体としてのN-（2-（6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（291mg、34%）を提供した。¹H NMR（400MHz, MeOD-d₄）：δ 8.36（s, 1H）, 7.45-7.30（m, 2H）, 7.24（s, 1H）, 3.36-3.46（m, 2H）, 3.16-3.24（m, 4H）, 1.27（t, J=6.6Hz, 6H）。LCMS（ESI+）：m/z 286.2 [M+H]⁺。HPLC純度（220nm）：99.3%。

【0581】

実施例98：N,N-ジメチル-2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エタン-1-アミン（P-131）

【化127】



ステップ1：tert-ブチル（2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エチル）カルバメート（233）

THF（51mL）中のtert-ブチル（2-（5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（2.57g、9.3mmol）の溶液を、EtNH₂（2.10g、46.5mmol）及びMnO₂（8.09g、93.0mmol）で、N₂下で処理し、次いで、室温で16時間攪拌した。沈殿物を、濾過し、THF（80mL）で洗浄した。組み合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc=97：3～92：8、v/v）によって精製して、褐色の固体としての粗tert-ブチル（2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エチル）カルバメート（800mg）を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS（ESI+）：m/z 316.2 [M+H]⁺。

【0582】

ステップ2：2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エタン-1-アミン（234）

EtOAc（4mL）中の粗tert-ブチル（2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エチル）カルバメート（800mg）の溶液を、EtOAc（10mL）中の4MのHClで処理し、室温で3時間攪拌した。完了したら、沈殿物を濾過し、固体をEtOAc（3mL）及び石油エーテル（5mL）で洗浄した。次いで、乾燥した固体を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18（150×40mm×10μm）；移動相：[水（NH₃+NH₄HCO₃）-ACN]；B：1～40%、8分）によって精製して、オフホワイトの固体としての2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エタン-1-アミン（220mg、2つのステップにわたって11%）を得た。¹H NMR（400MHz, MeOD-d₄）：δ 7.28-7.34（m, 2H）, 7.18（s, 1H）, 3.11-3.15（m, 2H）, 3.02-3.05（m, 2H）, 2.67（s, 3H）。LCMS（ESI+）：m/z 244.1 [M+H]⁺。HPLC純度（220nm）：97.8%。

【0583】

ステップ3：N,N-ジメチル-2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル）エタン-1-アミン（P-131）

MeOH（5mL）中の2-（2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール

10

20

30

40

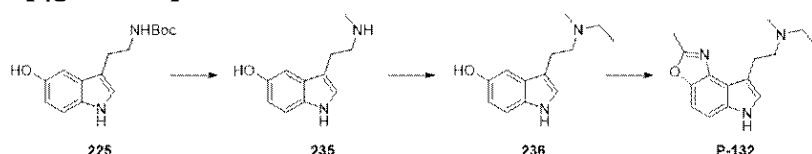
50

ル-8-イル) エタン-1-アミン (210 mg、0.98 mmol) の溶液を、AcOH (234 mg、3.90 mmol)、 NaBH_3CN (123 mg、1.95 mmol)、及び37% w/wの水性ホルムアルデヒド (198 mg、2.44 mmol) で処理し、室温で12時間撹拌した。完了したら、pHを飽和水性 Na_2CO_3 溶液で7~8に調整し、次いで、 CH_2Cl_2 (10 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 (100×30 mm×10 μm); 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B: 1~40%、8分) によって精製して、オフホワイトの固体としてのN,N-ジメチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ [4, 5-e] インドール-8-イル) エタン-1-アミン (53.3 mg、22%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 7.26-7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.21 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)。LCMS (ESI+) m/z 244.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0584】

実施例99: N-エチル-N-メチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ [4, 5-e] インドール-8-イル) エタン-1-アミン (P-132)

【化128】



ステップ1: 3-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-オール (235)

THF (35 mL) 中のtert-ブチル (2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル) エチル) カルバメート (5.00 g、18.1 mmol) の溶液に、THF (36.1 mL、90.3 mmol) 中の2.5 MのLiAlH₄を0℃で添加し、混合物を70℃で1時間撹拌した。反応混合物を、H₂O (3.5 mL) 及び15%のNaOH (3.5 mL) でクエンチし、次いで、H₂O (10.5 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (20 mL×3) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、褐色の油としての粗3-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-オール (1.40 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0585】

ステップ2: 3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-5-オール (236)

MeOH (35 mL) 中の3-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-オール (1.40 g、7.36 mmol) の溶液に、 NaBH_3CN (1.16 g、18.5 mmol)、AcOH (1.48 g、24.6 mmol)、及びアセトアルデヒド (1.57 mL、27.7 mmol) を添加し、混合物を25℃で16時間撹拌した。pHを飽和水性 Na_2CO_3 溶液で7~8で調整し、次いで、 CH_2Cl_2 (30 mL×4) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL×4) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-5-オール (1.0 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 219.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0586】

ステップ3: N-エチル-N-メチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ [4, 5-e] インドール-8-イル) エタン-1-アミン (P-132)

e] インドール-8-イル) エタン-1-アミン (P-132)

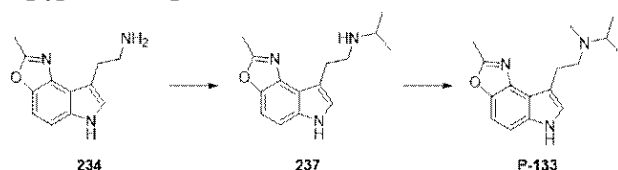
THF (20 mL) 中の粗 3-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-5-オール (1.00 g) の溶液に、 MnO_2 (3.98 g、45.8 mmol) 及び EtNH_2 (1.03 g、22.8 mmol) を N_2 下で添加し、反応物を 25℃で16時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (200 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 (150×40 mm×15 μm); 移動相: [水(ギ酸)-ACN]; B: 2~32%、11分) によって精製して、黄色の固体としての N-エチル-N-メチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル) エタン-1-アミン (30.0 mg、3つのステップにわたって1%) を提供した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 7.26-7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.20-3.24 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 2.70 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 258.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 97.6%。

10

【0587】

実施例 100: N-エチル-N-メチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル) エタン-1-アミン (P-133)

【化129】



20

ステップ 1: N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (237)

MeOH (15 mL) 中の 2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル) エタン-1-アミン (600 mg、2.38 mmol) の溶液に、 NaBH_3CN (7.49 g、11.9 mmol)、アセトン (6.91 g、11.9 mmol) 及び AcOH (573 mg、9.53 mmol) を添加し、次いで、25℃で12時間攪拌した。次いで、pH が 7~8 になるまで、反応物を飽和水性 Na_2CO_3 溶液で希釈し、この時点で、混合物を CH_2Cl_2 (10 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、茶色の油としての粗 N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (600 mg) を提供し、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0588】

ステップ 2: N-メチル-N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-133)

MeOH (7.5 mL) 中の粗 N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (300 mg、1.17 mmol) の溶液に、 NaBH_3CN (366 mg、5.82 mmol)、 AcOH (280 mg、4.66 mmol) 及び 37% w/w の水性ホルムアルデヒド (4.73 g、58.2 mmol) を添加し、混合物を 25℃で12時間攪拌した。反応物を、 H_2O (3 mL) の添加によってクエンチし、次いで、 EtOAc (15 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge (150×25 mm×5 μm); 移動相: [水(NH_4HCO_3)-ACN]; B: 18~48%、9分) によって精製して、黄色の固体としての N-メチル-N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (

40

50

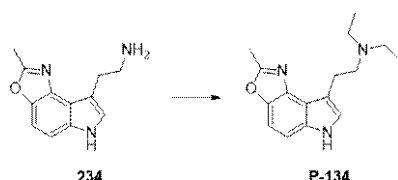
19 mg、6.9%)を提供した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.33–7.38 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.63 (七重線, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.51–3.55 (m, 2H), 3.36–3.39 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 272.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (220 nm): 97.8%。

【0589】

実施例101: N, N-ジエチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (P-134)

【化130】

10



ステップ1: N, N-ジエチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (P-134)

MeOH (5 mL) 中の2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミンヒドロクロリド (200 mg、0.79 mmol) の溶液に、 NaBH_3CN (2.37 g、37.7 mmol)、AcOH (190 mg、3.16 mmol)、及び40% w/wのアセトアルデヒド (2.05 g、18.6 mmol) を添加し、混合物を25°Cで12時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 Na_2CO_3 溶液でpH 7~8に調整し、次いで、 CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge (150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm); 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20~50%、9分) によって精製して、白色の固体としてのN, N-ジエチル-2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エタン-1-アミン (30 mg、14%) を提供した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.28–7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.20–3.26 (m, 4H), 2.96 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 272.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (254 nm): 97.6%。

20

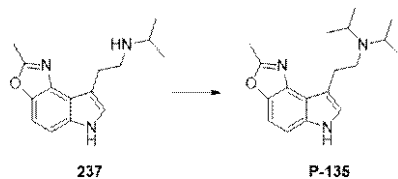
30

【0590】

実施例102: N-イソプロピル-N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-135)

【化131】

40



ステップ1: N-イソプロピル-N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-135)

MeOH (7.5 mL) 中の粗N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (300 mg) の溶液に、アセトン (5.18 mL、69.9 mmol)、AcOH (334 mg、5.56 mmol)、及び NaBH_3CN (4.4 g、69.9 mmol) を添加し、混合物を40°Cで9

50

6時間攪拌した。pHを飽和水性 Na_2CO_3 溶液で7~8で調整し、次いで、 CH_2Cl_2 (10mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10mL×3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge (150×25mm×5 μm); 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20~50%、9分) によって精製して、白色の固体として得られたN-イソプロピル-N-(2-(2-メチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール-8-イル)エチル)プロパン-2-アミン (60mg、2つのステップにわたって14%)を得た。 ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4): δ 7.37-7.20 (m, 3H), 3.79 (七重線, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 12H)。LCMS (ESI+): m/z 300.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。HPLC純度 (220nm): 96.7%。

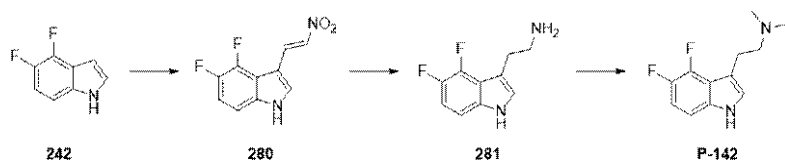
10

【0591】

スキーム23: 一般式(I)の化合物は、スキーム23における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。置換されたインドールコアをジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと縮合して、ニトロビニルインドールを得ることができた。そのような中間体の還元によって、非置換のエチルアミン類似体を利用可能にすることが実行可能であり、これが、還元アルキル化を後に受けて、一般式(I)の化合物(P-142によって例示される)を利用可能にすることができることが証明された。当業者であれば、ベンジルなどの好適な保護基でアミンを保護し、続いて、アルキル化、その後の脱保護、及び第2のアルキル化によって、本明細書に開示されている一般式(I)の差次的にアルキル化された化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

20

【化132】

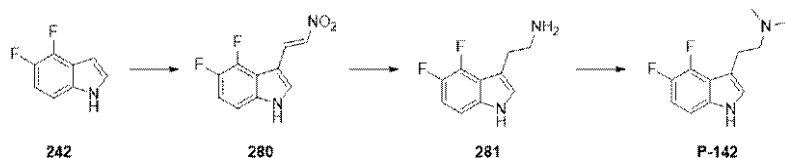


【0592】

実施例103: 2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-142)

30

【化133】



ステップ1: (E)-4,5-ジフルオロ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (280)

40

TFA (3.50mL)中の4,5-ジフルオロ-1H-インドール (0.50g、3.27mmol)の溶液に、(E)-N,N-ジメチル-2-ニトロエタン-1-アミン (379mg、3.27mmol)を添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物のpHを飽和水性 Na_2CO_3 で7に調整し、減圧下で濃縮した。残渣を、 H_2O (5mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 (5mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、v/v、50/1~1/1)によって精製して、黄色の固体としての粗(E)-4,5-ジフルオロ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール (368mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

50

【0593】

ステップ2：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（281）

THF（0.70 mL）中の粗（E）-4，5-ジフルオロ-3-（2-ニトロビニル）-1H-インドール（368 mg）の溶液に、0℃で、LiAlH₄（685 mg、18.0 mmol）を少量ずつ添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、Na₂SO₄・10H₂O（1.50 g）でクエンチし、濾過し、濾過ケーキをTHF（0.50 mL×3）で洗浄した。組み合わせた濾液を圧力下で濃縮して、黄色の固体としての2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（288 mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 197.1 [M+H]⁺。

10

【0594】

ステップ3：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-142）

MeOH（1.40 mL）中の2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（288 mg）の氷冷（0℃）溶液に、NaBH(OAc)₃（1.56 g、7.34 mmol）、37% w/wの水性ホルムアルデヒド溶液（0.55 mL、7.34 mmol）、及びAcOH（88 mg、1.47 mmol）を添加し、混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去し、残渣を、H₂O（1 mL）で希釈し、EtOAc（2 mL×3）で抽出し、組み合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：C18-1 150×30 mm×5 μm；移動相：[水（TFA）-ACN]；B：1～40%、8分）によって精製して、無色の油であったトリフルオロ酢酸塩（19.04 mg、3つのステップにわたって3%）としての2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 11.4（br s，1H），9.76（br s，1H），7.36（d，J=1.6 Hz，1H），7.12-7.19（m，2H），3.35-3.25（m，2H），3.17-3.12（m，2H），2.86（s，6H）。LCMS（ESI⁺）：m/z 225.2 [M+H]⁺。HPLC純度（220 nm）：96.6%。

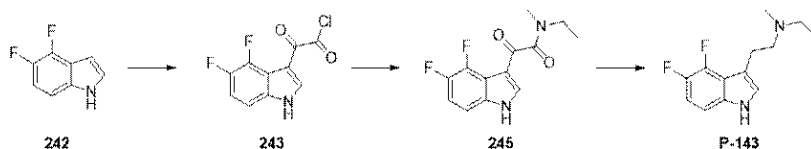
20

30

【0595】

実施例104：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン（P-143）

【化134】



ステップ1：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-オキサセチルクロリド（243）

40

無水Et₂O（10 mL）中の塩化オキサリル（1.01 mL、11.8 mmol）の溶液を、無水Et₂O（20 mL）中の4，5-ジフルオロ-1H-インドール（1.5 g、9.8 mmol）の氷冷攪拌溶液に滴加した。反応物を周囲温度に温め、攪拌を8時間続けた。得られた沈殿物を、濾過し、Et₂O（2×20 mL）で洗浄して、黄色の固体としての2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-オキサセチルクロリド（1.81 g、76%）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0596】

ステップ2：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-エチル-

50

N-メチル-2-オキソアセトアミド (245)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中のエチル (メチル) アミン (214 mg、3.61 mmol) の溶液を、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.4 g、1.64 mmol) の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を、希釈HCl (0.1 Mの水性、25 mL)、H₂O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で連続的に洗浄し、それから、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂O (1:2 v/v、5 mL) で粉碎し、濾過して、回転異性体の混合物 (A:B) としての所望の生成物として同定された白色の粉末である2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (410 mg、94%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.13–8.09 (m, 1H), 7.32–7.15 (m, 2H), 3.59 (q, J=7.2 Hz, 0.8 H, 回転異性体 A), 3.41 (q, J=7.2 Hz, 1.2 H, 回転異性体 B), 3.08 (s, 1.8 H, 回転異性体 B), 3.04 (s, 1.2 H, 回転異性体 A), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 1.2 H, 回転異性体 A), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 1.8 H, 回転異性体 B)。

10

【0597】

ステップ3: 2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (P-143)

20

無水THF (15 mL) 中の2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (430 mg、1.62 mmol) の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄ (184 mg、3当量、4.85 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で8時間加熱した。次いで、懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O (0.15 mL)、30%のNaOH (w/v) (0.15 mL)、H₂O (0.9 mL) の連続添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキをTHF (2×20 mL) 及びEtOAc (20 mL) で連続的に洗浄し、組み合わせた濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (351 mg)

30

【0598】

ステップ3a: 2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミンオキサレート (P-143・オキサレート)

熱いアセトン (5 mL) 中の2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (350 mg) の溶液を、還流で、アセトン中のシュウ酸 (132 mg、1.47 mmol) の飽和溶液に滴加した。溶液を、周囲温度に冷却し、得られた黄色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晩乾燥させ、シュウ酸塩としての2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (360 mg、2つのステップにわたって67%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.41 (s, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.21–7.04 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 3.19–3.06 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H)。q NMR純度 (ERETIC): 93.3%。

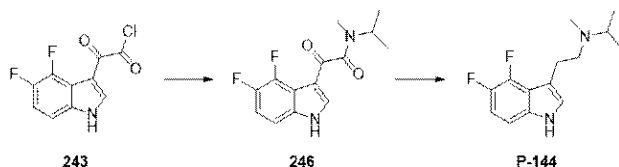
40

【0599】

実施例105: N-(2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-144)

50

【化 1 3 5】



ステップ 1：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（246）

CH₂Cl₂（5 mL）中のメチル（プロパン-2-イル）アミン（264 mg、2.2 当量、3.61 mmol）の溶液を、CH₂Cl₂（5 mL）中の2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセチルクロリド（0.4 g、1.64 mmol）の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O（20 mL）で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈HCl（0.1 Mの水性、25 mL）、H₂O（2×25 mL）、続いて、ブライン（50 mL）で洗浄し、それから、で乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂O（1：10 v/v、0.5 mL）で粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末である2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（421 mg、91%）を得た。¹H NMR（400 MHz，MeOD-d₄）：δ 8.35-8.05（m，1H），7.59-6.96（m，3H），4.03（p，J=6.6 Hz，1H），3.09-2.85（m，3H），1.31-1.21（m，6H）〔2つの回転異性体の混合物〕。

10

20

【0600】

ステップ 2：N-（2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルプロパン-2-アミン（P-144）

無水THF（15 mL）中の2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド（490 mg、1.75 mmol）の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄（199 mg、3 当量、5.24 mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で8時間加熱した。次いで、懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O（0.2 mL）、30%のNaOH（w/v）（0.2 mL）、H₂O（1 mL）のその後の添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。残渣を、THF（2×20 mL）及びEtOAc（20 mL）で連続的に洗浄し、濾液を、N₂の流れの下で濃縮して、無色の油としての2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン（350 mg、79%）を得た。¹H NMR（400 MHz，MeOD-d₄）：δ 7.12-7.02（m，2H），6.99-6.87（m，1H），3.05-2.90（m，3H），2.80-2.70（m，2H），2.35（s，3H），1.08（d，J=6.8 Hz，6H）。

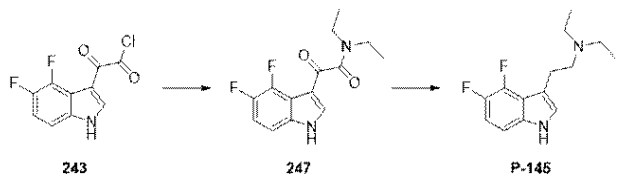
30

【0601】

実施例 106：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジエチルエタン-1-アミン（P-145）

40

【化 1 3 6】



ステップ 1：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（247）

CH₂Cl₂（5 mL）中のジエチルアミン（174 mg、1.5 当量、2.38 mmol）の溶液を、CH₂Cl₂（5 mL）中の2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセチルクロリド（0.4 g、1.64 mmol）の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O（20 mL）で希釈し、有機層を分離した。その後、有機層を、希釈HCl（0.1 Mの水性、25 mL）、H₂O（2×25 mL）、続いて、ブライン（50 mL）で洗浄し、それから、で乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂O（1：10 v/v、0.5 mL）で粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末である2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジエチル-2-オキソアセトアミド（421 mg、91%）を得た。¹H NMR（400 MHz，MeOD-d₄）：δ 8.35-8.05（m，1H），7.59-6.96（m，3H），4.03（p，J=6.6 Hz，1H），3.09-2.85（m，3H），1.31-1.21（m，6H）〔2つの回転異性体の混合物〕。

50

o l) の溶液を、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (387 mg、1.59 mmol) の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物を H_2O (20 mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を、希釈 HCl (0.1 Mの水性、25 mL)、 H_2O (2×25 mL)、続いて、ブライン (50 mL) で連続的に洗浄し、それから、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (1:2 v/v、5 mL) で粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末である 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチル-2-オキソアセトアミド (383 mg、86%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.07 (s, 1H), 7.34–7.15 (m, 2H), 3.55 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

10

【0602】

ステップ2: 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (P-145)

無水THF (15 mL) 中の 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチル-2-オキソアセトアミド (237 mg、0.85 mmol) の氷冷攪拌溶液に、 LiAlH_4 (96.3 mg、3当量、2.54 mmol) を一度に添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で8時間加熱した。次いで、懸濁液を、氷浴中で冷却し、 H_2O (0.1 mL)、30%の NaOH (w/v) (0.1 mL)、 H_2O (0.3 mL) の連続添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、 Na_2SO_4 を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。残渣をTHF (2×20 mL) 及び EtOAc (20 mL) で連続的に洗浄し、組み合わせた濾液を N_2 ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としての 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (200 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0603】

ステップ2a: 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミンフマレート (P-145・フマレート)

熱いアセトン (2 mL) 中の 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (200 mg) の溶液を、還流で、アセトン中のフマル酸 (92 mg、0.79 mmol) の飽和溶液に滴加した。無色の溶液を、室温に冷却し、この温度で一晩保持した。得られた無色の針を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晩乾燥させ、フマル酸塩としての 2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジエチルエタン-1-アミン (200 mg、2つのステップにわたって76%) を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.25 (s, 1H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.10–7.00 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.00–2.80 (m, 4H), 2.75 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 253.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。qNMR純度 (ERETIC): 97.0%。

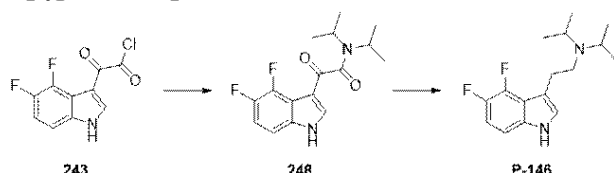
30

40

【0604】

実施例107: N-(2-(4, 5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (P-146)

【化137】



50

ステップ1：2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（248）

CH₂Cl₂（5mL）中のN，N-ジイソプロピルアミン（366mg、3.61mmol）の溶液を、2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-オキソアセチルクロリド（400mg、1.64mmol）の氷冷懸濁液に滴加した。攪拌を3時間続け、この時点で、反応物をH₂O（20mL）で希釈し、有機層を分離した。有機層を、希釈HCl（0.1Mの水性、25mL）、H₂O（2×25mL）、続いて、ブライン（50mL）で連続的に洗浄し、それから、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/Et₂O（1：2v/v、5mL）で粉碎し、濾過して、所望の生成物として同定された白色の粉末である2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（234mg、46%）を得た。¹H NMR（400MHz，MeOD-d₄）：δ 8.05（s，1H），7.35-7.09（m，2H），3.94（七重線，J=6.8Hz，1H），3.71（七重線，J=6.8Hz，1H），1.58（d，J=6.8Hz，6H），1.24（d，J=6.8Hz，6H）。

10

【0605】

ステップ2：N-（2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（P-146）

無水THF（15mL）中の2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジイソプロピル-2-オキソアセトアミド（220mg、0.71mmol）の氷冷攪拌溶液に、LiAlH₄（81mg、3当量、2.14mmol）を少量ずつ添加した。次いで、得られた懸濁液を還流で8時間加熱した。次いで、懸濁液を、氷浴中で冷却し、H₂O（0.1mL）、30%のNaOH（w/v）（0.1mL）、H₂O（0.3mL）の連続添加によってクエンチした。懸濁液を、0℃で更に1時間攪拌し、Na₂SO₄を添加し、反応塊をセライトのパッドに通して濾過した。残渣をTHF（2×20mL）及びEtOAc（20mL）で連続的に洗浄し、濾液をN₂ガスの流れの下で濃縮して、無色の油としてのN-（2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（140mg）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

20

【0606】

ステップ2a：N-（2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミンオキサレート（P-146・オキサレート）

熱いアセトン（2mL）中のN-（2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（181mg）の溶液を、還流で、アセトン（10mL）中のシュウ酸（60mg、0.66mmol）の溶液に滴加した。無色の溶液を周囲温度に冷却し、得られた黄色の結晶を、真空濾過によって回収し、真空乾燥機内で一晩乾燥させ、シュウ酸塩としてのN-（2-（4，5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（75mg、28%、2つのステップにわたって）を生成した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 11.45（s，1H），7.43（d，J=2.0Hz，1H），7.25-6.97（m，2H），3.77-3.53（m，2H），3.34-3.01（m，4H），1.31（d，J=6.4Hz，12H）。q NMR純度（ERE TIC）：96.8%。

40

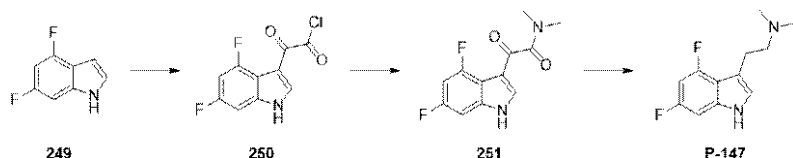
【0607】

スキーム24：一般式（I）の化合物は、スキーム24における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式（I）の化合物（P-147によって例示される）を提供するグリオキサミド中間体を得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示さ

50

れている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化 138】

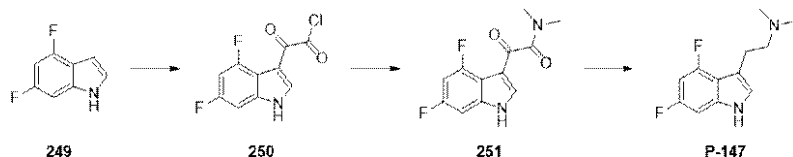


【0608】

実施例 108：2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-147)

10

【化 139】



ステップ 1：2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (250)

THF (20 mL) 中の化合物 4, 6-ジフルオロ-1H-インドール (2.00 g、13.1 mmol) の溶液に、(COCl)₂ (2.49 g、19.6 mmol) を、0℃、N₂ 雰囲気下で滴加した。混合物を、0℃で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、固体としての2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (2.80 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

20

【0609】

ステップ 2：2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (251)

THF (4.50 mL) 中の2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.90 g、3.69 mmol) の溶液に、N,N-ジメチルアミン (THF 中で2.0 M、9.24 mL) を0℃で添加した。混合物を、25℃で12時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (0.60 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+)：m/z 253.0 [M+H]⁺。

30

【0610】

ステップ 3：2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (P-147)

THF (5 mL) 中の2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (0.50 g、1.98 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、LiAlH₄ (THF 中で2.50 M、9.52 mL) の溶液で処理し、次いで、25℃で3時間攪拌した。混合物を、10℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (5 g) の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム：Water s X bridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水 (NH₄HCO₃)-ACN]；B：10～40%、9分) によって精製して、白色の固体としての2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (45.0 mg、2つのステップにわたって5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 8.20-8.06 (m, 1H), 6.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J=10.9, 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.70-2

40

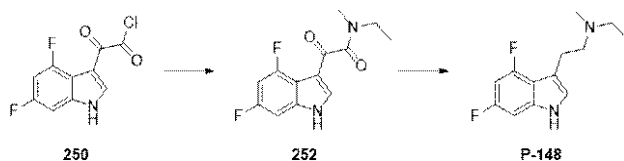
50

. 64 (m, 2H), 2.37 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -119.0, -120.5. LCMS (ESI+): m/z 225.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC 純度 (254 nm): 98.2%。

【0611】

実施例 109: 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (P-148)

【化140】



10

ステップ 1: 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (252)

THF (4.50 mL) 中の 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.90 g, 3.69 mmol) の溶液に、N-メチルエタンアミン (1.09 g, 18.5 mmol, 1.59 mL) を 0°C で添加した。次いで、混合物を 25°C で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、褐色の油としての粗 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (0.62 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 267.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【0612】

ステップ 2: 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (P-148)

THF (5 mL) 中の粗 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (0.50 g, 1.88 mmol) の溶液を、0°C に冷却し、 LiAlH_4 (THF 中で 2.50 M, 9.01 mL) で処理し、25°C で 3 時間攪拌した。混合物を、10°C に冷却し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (5 g) の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (NH_4HCO_3)-ACN]; B: 10~40%, 9分) によって精製して、白色の固体としての 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (28.0 mg, 2つのステップにわたって 6%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.63-6.49 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -119.0, -120.4. LCMS (ESI+): m/z 239.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC 純度 (254 nm): 98.4%。

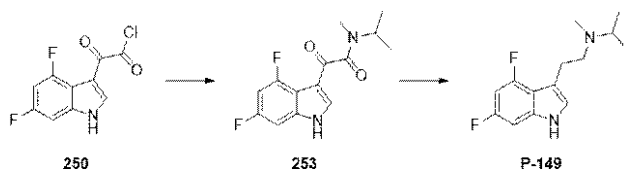
30

40

【0613】

実施例 110: N-(2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-149)

【化141】



ステップ 1: 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロ

50

ピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (253)

THF (4.50 mL) 中の 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.90 g、3.69 mmol) の溶液に、N-メチルプロパン-2-アミン (1.35 g、18.5 mmol、1.92 mL) を 0℃ で添加した。混合物を、25℃ で 4 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、褐色の油としての粗 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (0.60 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 281.2 [M+H]⁺。

【0614】

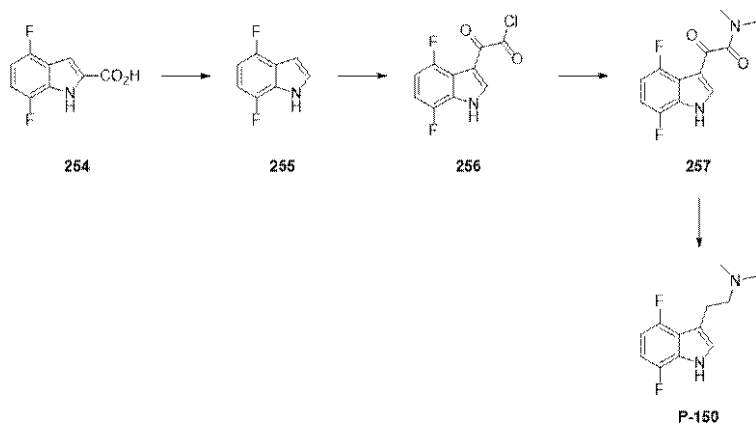
ステップ 2 : N-(2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-149)

THF (5 mL) 中の粗 2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (0.50 g) の溶液を、0℃ に冷却し、LiAlH₄ (THF 中で 2.50 M、8.56 mL) で処理し、25℃ で 3 時間攪拌した。混合物を、10℃ に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (5.00 g) の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを THF (10 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm ; 移動相 : [水 (NH₄HCO₃)-ACN] ; B : 10~40%、9 分) によって精製して、白色の固体としての N-(2-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (24.0 mg、2 つのステップにわたって 3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.13-8.04 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.65-6.47 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.5 Hz, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -118.9, -120.3。LCMS (ESI+) : m/z 253.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (254 nm) : 99.4%。

【0615】

スキーム 25 : 一般式 (I) の化合物は、スキーム 25 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。最初に、銅媒介熱脱カルボキシル化によって、鍵中間体 (key intermediate) 255 が生成され、次いで、これは、前述の変換の類似した配列を受けることができた。すなわち、塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式 (I) の化合物 (P-150 によって例示される) を提供するグリオキサミド中間体が得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式 (I) の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

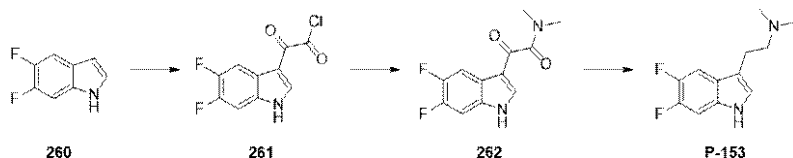
【化 142】



【0616】

スキーム26：一般式(I)の化合物は、スキーム26における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式(I)の化合物(P-153によって例示される)を提供するグリオキサミド中間体を得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化143】

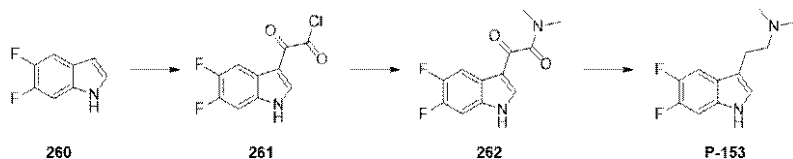


10

【0617】

実施例114：2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-153)

【化144】



20

ステップ1：2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキサセチルクロリド(261)

THF(10mL)中の5,6-ジフルオロ-1H-インドール(750mg、4.90mmol)の氷冷溶液に、N₂の雰囲気下で、(COCl)₂(933mg、7.35mmol、643μL)を滴加し、攪拌をこの温度で更に3時間維持した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキサセチルクロリド(1.50g)を得、これを次のステップにおいて直接使用した。

30

【0618】

ステップ2：2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキサセトアミド(262)

THF(5mL)中の2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキサセチルクロリド(500mg、2.05mmol、1.00当量)の溶液に、N,N-ジメチルアミン(THF中で2.00M、5mL)を0℃で添加した。混合物を25℃で12時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体としての2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキサセトアミド(500mg)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.45(br s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.95(dd, J=10.8, 8.0Hz, 1H), 7.58(dd, J=10.8, 6.8Hz, 1H), 2.98(s, 3H), 2.91(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆): δ -141.8(d, J=22.2Hz), -144.2(d, J=19.9Hz)。

40

【0619】

ステップ3：2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-153)

THF(2.30mL)中の2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキサセトアミド(230mg、0.91mmol)の溶

50

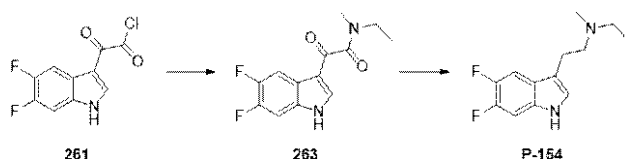
液を、0℃に冷却し、 LiAlH_4 (THF中で2.50M、4.38mL、12.0当量)で処理し、70℃で3時間、 N_2 雰囲気下で撹拌した。混合物を、0℃に冷却し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1g)の添加によってクエンチした。混合物を、20℃で10分間撹拌し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm; 移動相: [水(NH_4HCO_3)-ACN]; B: 10~40%、9分)によって精製して、白色の固体としての2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (45.5mg、2つのステップにわたって10%)を得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.35 (dd, $J=11.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=11.2, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.37 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ -148.1 (d, $J=20.3\text{Hz}$), -151.5 (d, $J=20.3\text{Hz}$)。LCMS (ESI+): m/z 225.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (254nm): 96.3%。

10

【0620】

実施例115: 2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (P-154)

【化145】



20

ステップ1: 2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (263)

THF (12mL)中の2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (1.50g、6.16mmol)の溶液に、N-メチルエタンアミン (1.82g、30.8mmol、2.65mL)を0℃で添加した。混合物を、25℃で12時間撹拌し、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体としての粗2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (1.30g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 267.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0621】

ステップ2: 2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (P-154)

THF (3mL)中の粗2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (300mg)の溶液を、0℃に冷却し、 LiAlH_4 (THF中で2.50M、5.41mL、12.0当量)で処理し、70℃で3時間、 N_2 雰囲気下で撹拌した。混合物を、0℃に冷却し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1.00g)の添加によってクエンチした。混合物を、20℃で10分間撹拌し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm; 移動相: [水(NH_4HCO_3)-ACN]; B: 10~40%、9分)によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン (34.5mg、2つのステップにわたって2%)を得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.33 (dd, $J=11.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.59 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ -148.1 (d, $J=21.1\text{Hz}$), -151.5 (d, $J=21.1\text{Hz}$)。LCMS (E

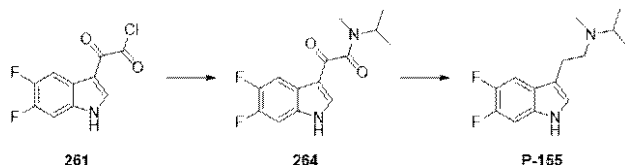
40

50

ESI⁺) : m/z 239.2 [M+H]⁺。HPLC純度(220nm) : 96.4%。
【0622】

実施例116 : N-(2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(P-155)

【化146】



ステップ1 : 2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(264)

THF(12mL)中の2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(1.50g、6.16mmol)の溶液に、N-メチルプロパン-2-アミン(2.25g、30.8mmol、3.21mL、5.00当量)を0℃で添加した。混合物を、25℃で12時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体としての粗2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(1.70g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI⁺) : m/z 281.2 [M+H]⁺。

【0623】

ステップ2 : N-(2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(P-155)

THF(3mL)中の粗2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(0.40g、1.43mmol、1.00当量)の溶液を、0℃に冷却し、LiAlH₄(THF中の2.50Mの溶液、6.85mL、12.0当量)で処理し、70℃で3時間、N₂雰囲気下で攪拌した。混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O(1.20g)の添加によってクエンチした。混合物を、20℃で10分間攪拌し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム : Waters Xbridge 150×25mm×5μm ; 移動相 : [水(NH₄HCO₃)-ACN] ; B : 10~40%、9分)によって精製して、オフホワイトの固体としてのN-(2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン(56.6mg、2つのステップにわたって4%)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) : δ 7.34(dd, J=11.2, 8.0Hz, 1H), 7.19(dd, J=11.2, 6.8Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 3.01(七重線, J=6.8, 1H), 2.93-2.86(m, 2H), 2.79-2.72(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.11(d, J=6.8Hz, 6H)。¹⁹F NMR(376MHz, MeOD-d₄) : δ -148.1(d, J=19.9Hz), -151.6(d, J=19.9Hz)。LCMS(ESI⁺) : m/z 253.2 [M+H]⁺。HPLC純度(220nm) : 97.8%。

【0624】

スキーム27 : 一般式(I)の化合物は、スキーム27における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアニリンから合成され得る。初期のオルト指向性求電子ヨウ素化によって、中間体267を効果的に生成する菌頭カップリングのために適切に装飾された前駆体266が生成される。銅錯体化によって媒介されるヘテロ芳香族環化によって、前述の合成変換の配列を受けることができる鍵インドール中間体268が生成された。すなわち、塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式(I)の化合物(P-156によって例示される)を提供

10

20

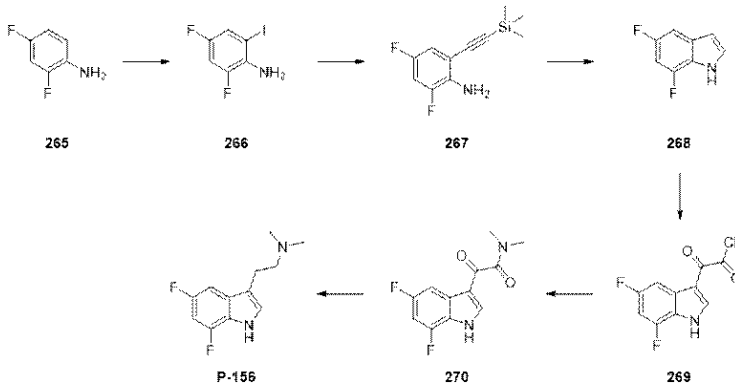
30

40

50

するグリオキサミド中間体が得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式（Ⅰ）の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化 1 4 7】

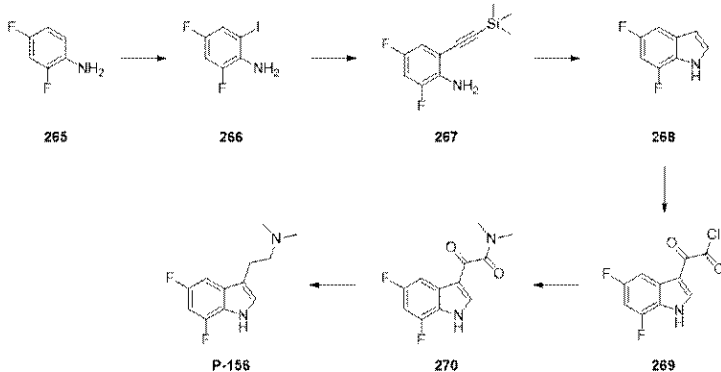


10

【 0 6 2 5 】

実施例 1 3 6：2-（5，7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（P-156）

【化 1 4 8】



20

ステップ 1：2，4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン（266）

N₂でパージした、AcOH（150 mL）中の2，4-ジフルオロアニリン（30.0 g、232 mmol）及びNIS（52.3 g、232 mmol）の脱気混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、H₂O（900 mL）の添加によってクエンチし、次いで、EtOAc（200 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（150 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油としての粗2，4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン（50.0 g）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【 0 6 2 6 】

ステップ 2：2，4-ジフルオロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル）アニリン（267）

トルエン（490 mL）中の粗2，4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン（49.0 g）、エチニルトリメチルシラン（56.6 g、576 mmol、79.8 mL）、Et₃N（38.9 g、384 mmol、53.5 mL）、CuI（365.9 mg、1.92 mmol）、及びPd（PPh₃）₂Cl₂（1.35 g、1.92 mmol）の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、それから、40℃に加熱し、この温度で12時間、雰囲気N₂下で攪拌した。次いで、反応混合物を、0℃に冷却し、H₂O（600 mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（200 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（400 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の油としての粗2，4-ジフルオロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル）アニリン（267）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

40

50

ル) アニリン (38.0 g) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0627】

ステップ3: 5, 7-ジフルオロ-1H-インドール (268)

DMF (140 mL) 中の粗2, 4-ジフルオロ-6-((トリメチルシリル) エチニル) アニリン (20.0 g) 及び CuI (1.69 g、8.88 mmol) の混合物を、脱気し、N₂ で3回パージし、次いで、100℃で12時間、N₂ 雰囲気下で撹拌した。次いで、反応混合物を、0℃に冷却し、H₂O (700 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (200 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc、v/v、60/1~5/1) によって精製して、褐色の油としての5, 7-ジフルオロ-1H-インドール (3.50 g、収率26%) を得た。

10

【0628】

ステップ4: 2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (269)

THF (10 mL) 中の5, 7-ジフルオロ-1H-インドール (1.00 g、6.53 mmol) の氷冷溶液に、N₂ の雰囲気下で、(COCl)₂ (1.24 g、9.80 mmol、857 µL) を滴加し、混合物をこの温度で更に2時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (1.35 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

20

【0629】

ステップ5: 2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (270)

THF (4.50 mL) 中の粗2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (0.45 g) の溶液に、0℃、N₂ 雰囲気下で、N, N-ジメチルアミン (THF 中の2.00 Mの溶液、4.62 mL) の溶液を添加し、それから、25℃に温め、撹拌を更に12時間維持した。混合物を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての粗2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (0.67 g) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 253.2 [M+H]⁺。

30

【0630】

ステップ3: 2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-156)

THF (6 mL) 中の粗2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (0.67 g) の氷冷溶液に、不活性雰囲気下で、THF (2.5 M、12.8 mL) 中の溶液としてのLiAlH₄ を添加し、それから、70℃に温め、更に3時間撹拌した。次いで、混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄ · 10H₂O (5.00 g) の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (10 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 µm; 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 12~42%、15分) によって精製して、褐色の固体としての2-((5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (24.0 mg、3つのステップにわたって2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.23 (br s, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 6.80-6.66 (m, 1H), 3.07-2.83 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 2H), 2.37 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : -122.1, -132.0。LCMS (ESI+) : m/z 225.2 [M+H]⁺。HPLC純

40

50

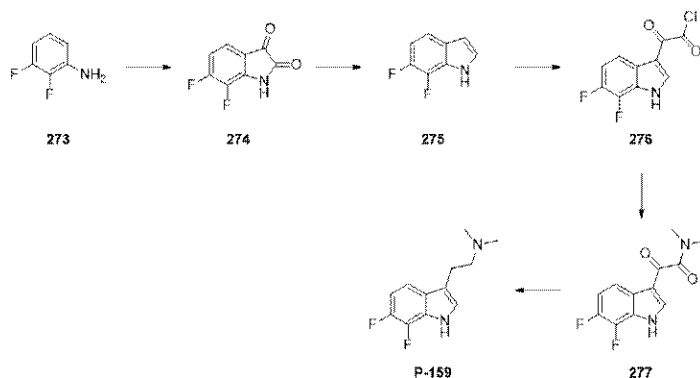
度 (254 nm) : 97.7%。

【0631】

スキーム28：一般式(I)の化合物は、スキーム28における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアニリンから合成され得る。トリクロロアセトアルデヒドとの縮合によって、還元条件で鍵インドール中間体275を生成するインドール-2,3-ジオンの入手手段が提供される。適切に置換されたインドールを用いて、合成変換の類似した配列を前述のように実施することができるであろう。すなわち、塩化オキサリルでの置換されたインドールのグリオキシル化、続いて、適切に置換されたアミンでの処理によって、還元条件に供されたときに一般式(I)の化合物(P-159によって例示される)を提供するグリオキサミド中間体が得られた。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

10

【化149】

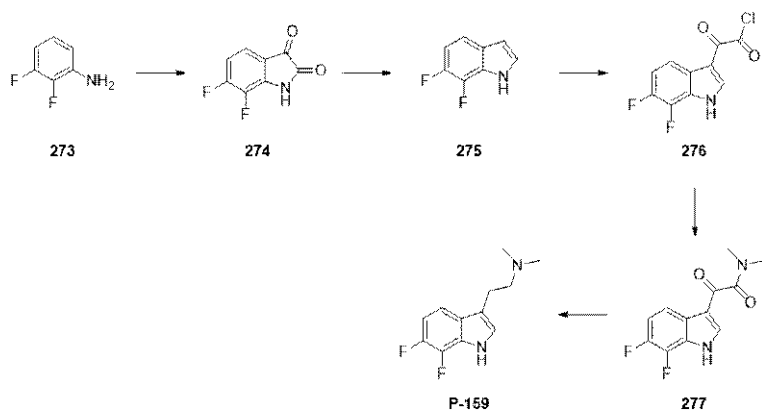


20

【0632】

実施例120：2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(P-159)

【化150】



30

40

ステップ1：6,7-ジフルオロインドリン-2,3-ジオン(274)

H₂O(250 mL)中の2,3-ジフルオロアニリン(5.00 g、38.7 mmol、3.92 mL)の溶液を、2,2,2-トリクロロアセトアルデヒド(8.56 g、58.1 mmol)、NH₂OH・HCl(9.69 g、139 mmol)及びNa₂SO₄(44.0 g、310 mmol)で、25℃で処理した。混合物を、50℃で12時間攪拌し、次いで、25℃に冷却し、2 Mの水性HCl(20 mL)で処理し、30分間攪拌した。形成された結晶を、濾過し、乾燥させ、次いで、濃硫酸(20 mL)に添加し、混合物を80℃で3時間攪拌した。次いで、反応溶液を、氷水(200 mL)に注ぎ、EtOAc(50 mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体と

50

しての6, 7-ジフルオロインドリン-2, 3-ジオン (4.20 g、収率59%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.83 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=11.2, 8.4, 6.8 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -124.5 (d, J=20.8 Hz), -157.3 (d, J=20.7 Hz)。

【0633】

ステップ2: 6, 7-ジフルオロ-1H-インドール (275)

THF (40 mL) 中の6, 7-ジフルオロインドリン-2, 3-ジオン (3.97 g、21.7 mmol) の氷冷溶液に、NaBH₄ (4.82 g、127 mmol) を添加し、次いで、混合物を-20℃に冷却し、BF₃Et₂O (12.3 g、86.7 mmol、10.7 mL) で滴下処理した。混合物を、-10℃に温め、3時間攪拌し、次いで、硫酸水素カリウムの水溶液 (100 mL のH₂O中で8.25 g) で滴下処理した。混合物をEtOAc (100 mL×3) で抽出し、組み合わせた有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100%の石油エーテル) によって精製して、黄色の液体としての6, 7-ジフルオロ-1H-インドール (2.02 g、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (br s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.98 (dd, J=7.2, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=7.2, 8.8 Hz, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -149.2 (d, J=20.3 Hz), -161.0 (d, J=20.3 Hz)。

10

20

【0634】

ステップ3: 2-(6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (276)

THF (4.5 mL) 中の6, 7-ジフルオロ-1H-インドール (450 mg、2.94 mmol) の氷冷溶液に、(COCl)₂ (746 mg、5.88 mmol) をN₂雰囲気下で滴加し、混合物を0℃で7時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、黄色の固体としての2-(6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (600 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

30

【0635】

ステップ4: 2-(6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (277)

THF (7 mL) 中の粗2-(6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (700 mg) の氷冷溶液に、ジメチルアミン (THF中で2 M、7.18 mL) を添加し、反応混合物を25℃で12時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-(6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (520 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+): m/z 253.1 [M+H]⁺。

40

【0636】

ステップ5: 2-(6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (P-159)

THF (6 mL) 中の粗2-(6, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (520 mg) の氷冷溶液に、LiAlH₄ (THF中で2.5 M、9.90 mL) を添加し、次いで、70℃で3時間、N₂の雰囲気下で攪拌した。次いで、混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (2.0 g) の添加によってクエンチした。混合物を、20℃で10分間攪拌し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃)

50

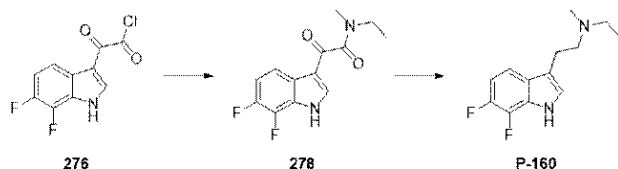
－ACN]；勾配：15分にわたって10%～40%B)によって精製して、オフホワイトの固体としての2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(85.0mg、3つのステップにわたって13%)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): δ 7.26(dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.89(ddd, J=11.2, 8.8, 7.0Hz, 1H), 3.01-2.85(m, 2H), 2.71-2.60(m, 2H), 2.35(s, 6H)。¹⁹F NMR(376MHz, MeOD-d₄): δ -153.3(d, J=19.4Hz), -163.8(d, J=19.4Hz)。LCMS(ESI+): m/z 225.2[M+H]⁺。HPLC純度(254nm): 97.9%。

10

【0637】

実施例121: 2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン(P-160)

【化151】



ステップ1: 2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(278)

20

THF(6mL)中の2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(600mg、2.46mmol)の氷冷溶液に、N-メチルエチルアミン(728mg、12.3mmol)を添加し、反応混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体としての粗2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(480mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。

【0638】

ステップ2: 2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン(P-160)

30

THF(6mL)中の粗2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチル-2-オキソアセトアミド(480mg)の氷冷溶液に、LiAlH₄(THF中で2.5M、8.65mL)を添加し、次いで、70℃で3時間、N₂の雰囲気下で攪拌した。次いで、混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O(2.0g)の添加によってクエンチした。混合物を、20℃で10分間攪拌し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10μm; 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 10～40%、15分)によって精製して、黄色の固体としての2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-エチル-N-メチルエタン-1-アミン(159mg、2つのステップにわたって27%)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): δ 7.26(dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.89(ddd, J=11.2, 8.8, 7.0Hz, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.76-2.65(m, 2H), 2.58(q, J=7.2Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, MeOD-d₄): δ -153.27(d, J=19.6Hz), -163.78(d, J=19.6Hz)。LCMS(ESI+): m/z 239.2[M+H]⁺。HPLC純度(254nm): 97.9%。

40

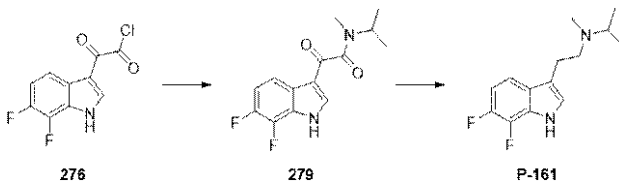
【0639】

実施例122: N-(2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル

50

) -N-メチルプロパン-2-アミン (P-161)

【化152】



ステップ1：2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (279)

THF (6 mL) に溶解した2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (600 mg、2.46 mmol) の氷冷 (0°C) 溶液に、N-メチルプロパン-2-アミン (728 mg、12.3 mmol) を添加し、反応混合物を25°Cで12時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色の固体としての粗2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (600 mg) を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS (ESI+) : m/z 281.2 [M+H]⁺。

【0640】

ステップ2：N-(2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (P-161)

THF (6 mL) 中の粗2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-イソプロピル-N-メチル-2-オキソアセトアミド (600 mg) の氷冷 (0°C) 溶液に、LiAlH₄ (THF中で2.5 M、10.3 mL) を添加し、次いで、70°Cで3時間、N₂ 雰囲気下で撹拌した。混合物を、0°Cに冷却し、Na₂SO₄・10H₂O (2.00 g) の添加によってクエンチした。混合物を、20°Cで10分間撹拌し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm; 移動相：[水 (NH₄HCO₃)-ACN]; 勾配：15分にわたって12%~42%B) によって精製して、オフホワイトの固体としてのN-(2-(6,7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルプロパン-2-アミン (129 mg、2つのステップにわたって21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : δ 7.26 (dd, J=8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄) : δ -153.2 (d, J=18.8 Hz), -163.7 (d, J=20.0 Hz)。LCMS (ESI+) : m/z 253.2 [M+H]⁺。HPLC純度 (254 nm) : 97.1%。

【0641】

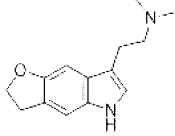
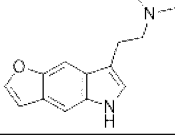
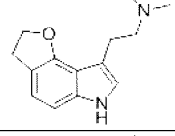
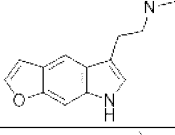
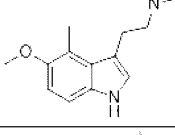
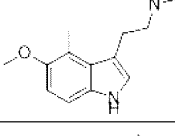
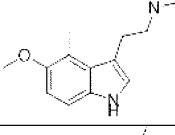
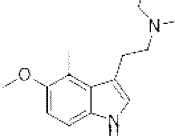
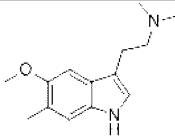
実施例123：機能アッセイ5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び5-HT_{2C}受容体

5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び5-HT_{2C}受容体における活性を、WuXi AppTec Co. Ltd. (Hong Kong) Discovery Biology UnitのFLIPR Ca²⁺フラックスアッセイを使用して、それらの標準的なプロトコルに従って決定した。簡潔に言うなら、目的の受容体を発現する安定してトランスフェクトされた細胞 (5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}の場合はHEK293、5-HT_{2B}の場合はCHO-K1) を増殖させ、384ウェルプレート中に配置し、37°C及び5%のCO₂で一晩インキュベートした。FLIPRカルシウムアッセイ緩衝液 (10 mL) 中のプロベネシドの250 mMストック溶液を、新たに調製し、蛍光色素 (Fluor-4 Direct) と組み合わせて、2.5 mMの最終アッセイ濃度を得た。参照化合物を4倍連続希釈し、スクリーニング化合物を、Agilent Bravoを使用して

10点のために100%のDMSO中で3倍連続希釈し、750 nLを、30 μLのアッセイ緩衝液とともにEchoを使用して384ウェル化合物プレートに添加した。次いで、蛍光色素をアッセイ緩衝液とともにアッセイプレートに添加し、最終体積を40 μLにした。細胞プレートを、37℃及び5%のCO₂で50分間インキュベートし、化合物プレートとともにFLIPR Tetra内に配置した。次いで、10 μLの参照物及び化合物を化合物プレートから細胞プレートに移し、蛍光シグナルを読み取った。

【表2-1】

表1 Ca²⁺フラックス機能アッセイにおける選択されたセロトニン(5-HT)受容体における例示的な化合物のアゴニスト活性。

化合物	構造	5-HT _{2A}		5-HT _{2B}		5-HT _{2C}	
		EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
実施例 P-1		138.6	63.89	>10000	2.92	133.7	82.33
実施例 P-2		206.9	46.45	>10000	-1.07	56.85	80.56
実施例 P-3		9.728	80.95	>10000	13.82	16.22	76.41
実施例 P-4		9.394	70.40	>10000	4.68	6.114	78.94
実施例 P-6		124.5	64.14	>10000	11.26	303.1	73.63
実施例 P-37		327.3	80.27	650.2	30.86	>10000	53.12
実施例 P-38		188.7	83.27	658.7	45.43	>10000	23.69
実施例 P-40		894.1	78.41	>10000	33.80	>10000	0.71
実施例 P-7		15.77	81.94	>10000	1.71	110	81.06

10

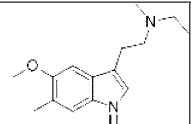
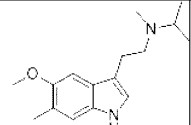
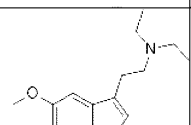
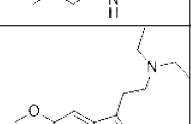
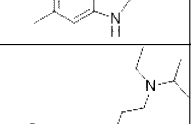
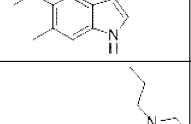
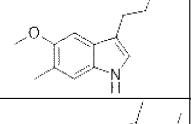
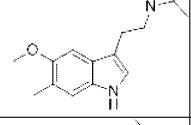
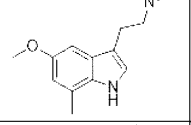
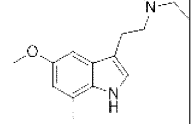
20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例 P-42		26.47	88.18	>10000	8.39	68.46	85.78
実施例 P-44		61.89	72.58	>10000	7.11	629.7	70.75
実施例 P-45		78.15	81.54	845.5	23.83	700.2	84.59
実施例 P-46		33.34	86.81	524.4	37.67	777.5	82.79
実施例 P-47		260.1	64.72	1074	43.19	1433	80.81
実施例 P-48		79.24	77.46	399	56.82	3532	73.99
実施例 P-49		255.8	83.52	363.5	74.85	625.3	86.99
実施例 P-50		63.99	66.17	>10000	0.50	538	56.40
実施例 P-51		115.4	69.16	>10000	0.85	272.5	57.27
実施例 P-52		160.6	58.05	>10000	1.37	528.7	44.54

10

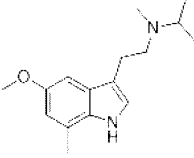
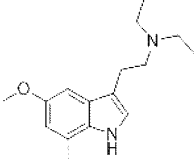
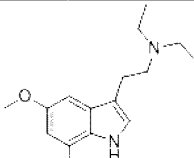
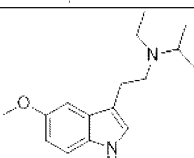
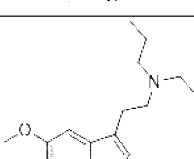
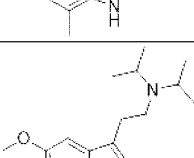
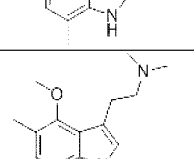
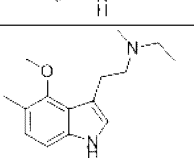
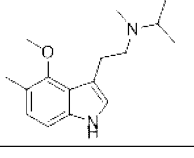
20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例 P-53		64.21	90.53	>10000	1.72	>10000	19.78
実施例 P-54		248.7	82.79	>10000	7.69	1747	57.96
実施例 P-55		133.9	81.81	>10000	13.24	1812	57.88
実施例 P-56		843.8	73.14	>10000	5.84	912.6	82.76
実施例 P-57		140.4	79.22	>10000	9.45	2856	30.70
実施例 P-58		474.9	84.02	604	42.77	1705	85.77
実施例 P-9		24.57	64.95	>10000	17.28	6.231	80.68
実施例 P-59		34.64	77.99	4708	68.14	43.81	90.55
実施例 P-60		77.64	66.31	768.4	70.98	198.4	72.16

10

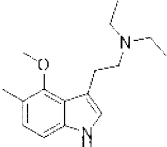
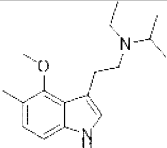
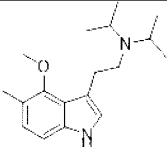
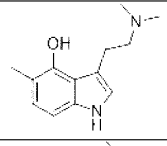
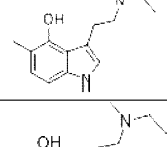
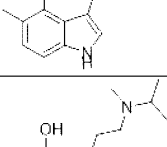
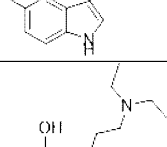
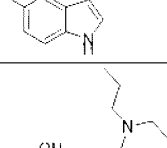
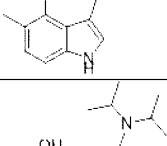
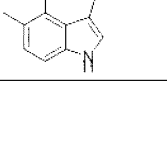
20

30

40

50

【表 2 - 4】

実施例 P-61		321.0	67.66	>10000	46.31	443.5	75.76
実施例 P-62		318.8	41.87	5320	61.52	1290	65.86
実施例 P-63		1569	72.69	2253	70.20	9655	49.44
実施例 P-10		55.13	63.09	>10000	-0.21	72.83	71.20
実施例 P-64		62.19	79.03	10000	2.42	141.1	60.96
実施例 P-65		56.12	78.84	10000	6.22	174.9	66.35
実施例 P-66		91.89	94.69	10000	2.07	390.8	50.26
実施例 P-67		162.7	78.33	10000	11.72	922.0	78.15
実施例 P-68		147.9	101.99	10000	64.27	871.1	78.01
実施例 P-69		244.9	78.85	10000	66.94	3206	70.24

10

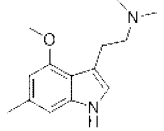
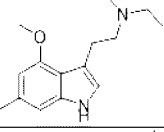
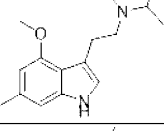
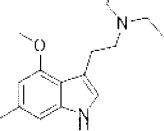
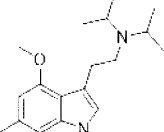
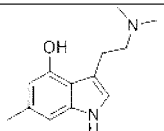
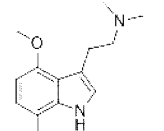
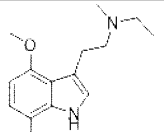
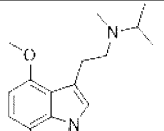
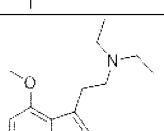
20

30

40

50

【表 2 - 5】

実施例 P-11		22.63	63.73	>10000	0.19	25.68	74.32
実施例 P-70		71.27	64.68	>10000	0.25	305.3	54.66
実施例 P-71		56.68	70.74	>10000	0.35	2222	27.92
実施例 P-72		279.5	57.54	>10000	1.13	1675	54.82
実施例 P-73		7494	53.06	1017	68.08	6125	63.93
実施例 P-12		80.43	67.79	>10000	1.23	144.4	69.34
実施例 P-13		106.8	36.06	>10000	0.67	56.00	69.53
実施例 P-80		112.7	29.98	>10000	0.74	140.4	66.65
実施例 P-81		125.9	41.41	>10000	0.59	764.3	38.75
実施例 P-82		282.6	42.39	>10000	0.89	416.9	76.67

10

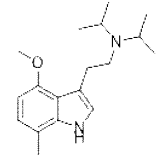
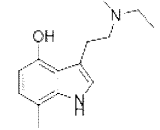
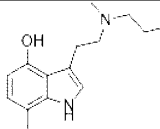
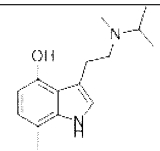
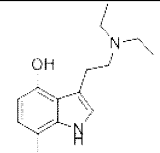
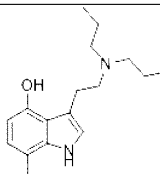
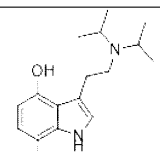
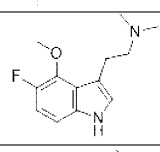
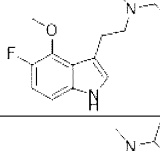
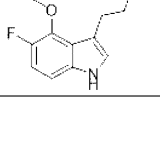
20

30

40

50

【表 2 - 6】

実施例 P-83		619.3	79.20	>10000	30.02	1625	66.74
実施例 P-85		62.72	52.01	10000	0.13	187.2	26.93
実施例 P-86		109.6	66.86	10000	-0.14	>10000	10.04
実施例 P-87		112.8	62.40	10000	-0.38	>10000	4.33
実施例 P-88		188.7	61.13	10000	-0.07	1296	25.42
実施例 P-89		48.62	118.09	10000	6.63	889.2	54.69
実施例 P-90		817.2	95.09	10000	15.66	9972	50.17
実施例 P-91		2.328	74.87	>10000	4.573	1.240	109.1
実施例 P-92		7.330	77.98	>10000	25.10	17.90	75.26
実施例 P-93		7.252	95.32	24.76	51.45	45.16	85.14

10

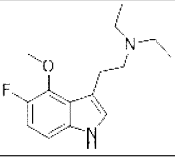
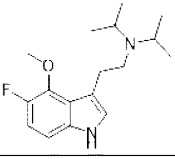
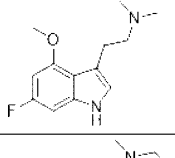
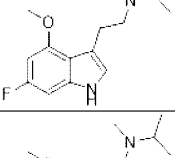
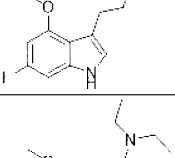
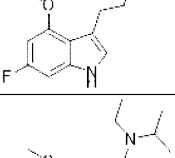
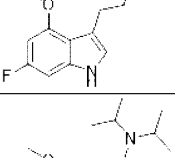
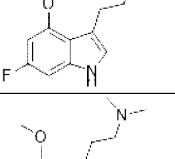
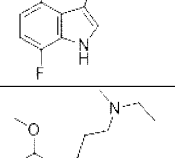
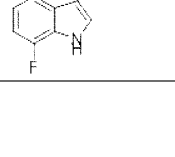
20

30

40

50

【表 2 - 7】

实施例 P-94		11.19	98.12	94.21	47.37	130.9	57.96
实施例 P-95		19.99	93.21	21.55	96.28	259.7	83.00
实施例 P-14		12.93	87.19	>10000	0.17	2.596	75.71
实施例 P-96		7.995	73.64	>10000	19.55	60.21	79.62
实施例 P-97		6.764	65.44	>10000	14.21	336.1	59.80
实施例 P-98		15.98	64.35	5434	63.58	310.7	71.82
实施例 P-99		30.74	81.44	912.9	116.47	754.5	79.29
实施例 P-100		51.43	91.28	436.0	127.89	863.9	76.86
实施例 P-101		3.842	71.56	>10000	4.06	8.278	53.13
实施例 P-102		14.97	60.81	>10000	3.44	154.7	47.49

10

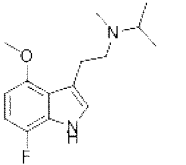
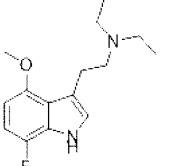
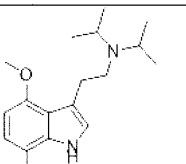
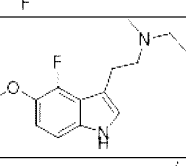
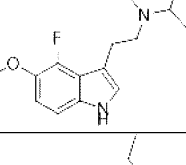
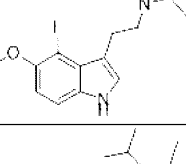
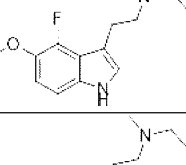
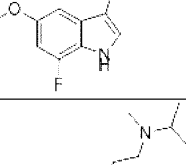
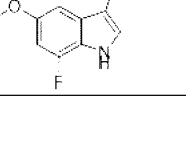
20

30

40

50

【表 2 - 8】

実施例 P-103		34.56	61.77	>10000	3.67	>10000	7.02
実施例 P-104		28.30	77.51	>10000	13.08	8181	52.53
実施例 P-105		147.1	91.20	134.2	126.67	1196	92.56
実施例 P-106		52.1	99.59	>10000	5.29	25.39	93.06
実施例 P-107		99.49	89.89	>10000	15.06	342.7	87.22
実施例 P-108		120.2	88.19	>10000	33.44	418.2	86.34
実施例 P-109		114.2	95.38	481.3	107.28	894.8	90.69
実施例 P-115		8.954	85.59	>10000	16.41	127.4	81.68
実施例 P-116		15.68	60.17	136.0	23.15	719.6	60.54

10

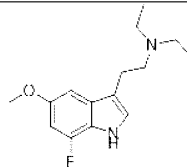
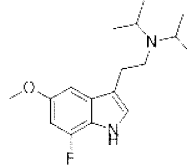
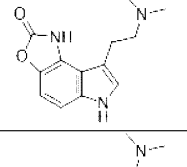
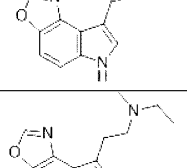
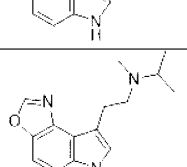
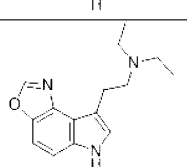
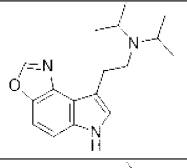
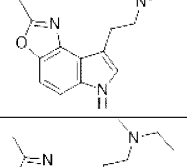
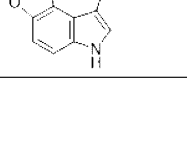
20

30

40

50

【表 2 - 9】

实施例 P-117		22.27	95.85	119.6	41.19	541.1	81.50
实施例 P-118		17.45	82.20	66.31	95.21	695.3	97.10
实施例 P-125		48.53	75.46	14.34	42.55	538.0	56.68
实施例 P-126		7.105	69.15	>10000	16.72	5.219	76.72
实施例 P-127		11.96	54.00	>10000	10.51	30.72	70.54
实施例 P-128		14.30	83.78	>10000	16.78	67.75	57.99
实施例 P-129		14.41	64.00	14.95	41.12	72.66	93.12
实施例 P-130		18.06	87.46	7.543	114.29	202.8	103.52
实施例 P-131		10.58	97.20	>10000	3.932	15.78	90.10
实施例 P-132		20.55	69.07	>10000	11.39	177.4	85.67

10

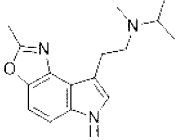
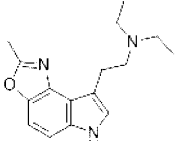
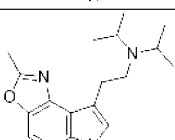
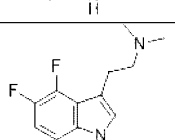
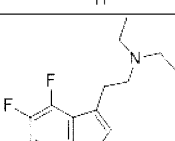
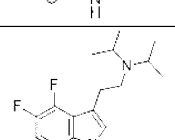
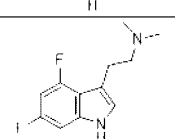
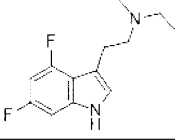
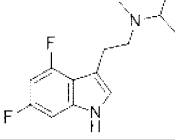
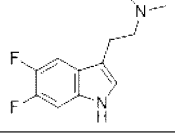
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

实施例 P-133		27.88	78.40	68.60	22.37	893.6	72.62
实施例 P-134		20.27	77.51	59.91	56.41	428.7	91.28
实施例 P-135		25.1	78.34	31.43	91.26	2066	99.20
实施例 P-142		8.556	70.01	>10000	2.918	5.678	118.0
实施例 P-145		10.64	98.50	23.33	51.53	102.2	72.29
实施例 P-146		10.10	98.37	21.38	155.44	25.39	93.06
实施例 P-147		29.19	91.64	10000	15.27	10000	15.27
实施例 P-148		51.42	78.93	10000	35.65	10000	35.65
实施例 P-149		52.37	66.82	10000	30.07	10000	30.07
实施例 P-153		29.47	74.76	>10000	10.55	5.351	93.61

10

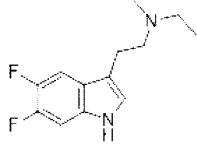
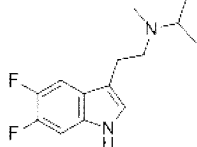
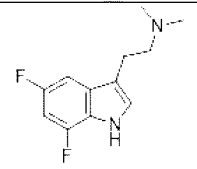
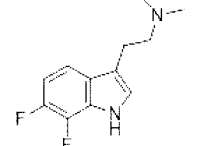
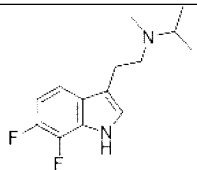
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

実施例 P-154		14.78	92.38	10000	17.59	24.91	102.16
実施例 P-155		10.40	73.44	10000	45.40	50.70	83.70
実施例 P-156		41.11	48.02	>10000	-4.13	11.27	85.18
実施例 P-159		28.63	62.05	>10000	3.79	36.48	99.32
実施例 P-161		54.84	48.03	>10000	1.6	418.5	80.87

10

20

【0642】

実施例 124：インビボ薬物動態実験

本調査は、the Australian Code of Practice for the Care and Use of Animals for Scientific Purposesに従って確立された手順を使用して行い、試験プロトコルは、Monash Institute of Pharmaceutical Sciences Animal Ethics Committeeによって審査及び承認された。

30

【0643】

選択した実施例の全身曝露を、18.9～25.5 gの間の重量の非絶食雄C57BL／6マウスで調査した。マウスは、投与前及び投与後のサンプリング期間を通して、自由に食物及び水を摂取した。

【0644】

投与日に、各化合物の配合物を、ボルテックスを使用して固体化合物をリン酸緩衝生理食塩水（50 mM）に溶解させることによって調製し、各々の化合物について、無色の溶液（pH 6.4～6.5）を創出した。

【0645】

化合物をIP注射によってマウスに投与し（27 G針を介して10 mL／kgの投与体積；化合物1つ当たりn＝9匹のマウス）、血液サンプルを、5及び30分、投与後1、2、及び4時間で採取した（各々の化合物について時点当たりn＝3匹のマウス）。最大3つの血液サンプルを各々のマウスから得、血漿サンプルを、顎下出血（約120 μL）を介して採取した。収集したら、血液サンプルを直ちに遠心分離し、上清血漿を除去し、LCMSによる分析まで－80℃で保管した。加えて、投与時点後5及び30分、並びに4時間で、血液回収後すぐに、全脳を死骸から迅速に除去した。全脳をプロットして、余分な血液を除去し、予め計量されたポリプロピレンバイアルに入れ、計量した。脳を、ドライアイス中でスナップ凍結し、その後、分析まで凍結（－80℃）保存した。

40

【0646】

50

生体分析方法の概要：

血漿及び組織サンプル中の試験化合物の濃度を、直線性、精度、正確性、マトリックス因子、及び回収率について検証したLCMS/MS法を使用して決定した（表2）。試験化合物標準溶液を、H₂O中の50%缶（v/v）を使用して、濃縮ストック溶液（H₂O中で32mM）から希釈し、校正曲線を、試験サンプルに適合したマトリックスにおいて調製した。

【0647】

血漿：血漿校正曲線は、ブランクマウス血漿のアリコート（25μL）を試験化合物標準溶液（5μL）及び内部標準溶液（5μLのジアゼパム、水中の50%のアセトニトリル中で5μg/mL）でスパイクすることによって調製した。試験血漿サンプル（25μL）を、解凍し、混合し、次いで、内部標準溶液（5μL）でスパイクした。血漿タンパク質沈殿は、アセトニトリル（3倍の体積比）を添加し、入念なボルテックス混合によって実施した。サンプルを3分間遠心分離し（RCF=9391×g）、上清（90μL）を分析のために回収した。

10

【0648】

組織：予め計量した組織サンプル（脳）を、安定化カクテルとしてのEDTA/フッ化カリウム溶液（0.1M/4mg/mL）を含有する緩衝液中のガラスロッドを使用して均質化して、エキスポ分解についての可能性を最小限に抑えた（3mLカクテル/g組織）。組織ホモジネートを10秒間手短に遠心分離して（RCF=79×g）、発泡体層を分離し、それから、組織ホモジネートのアリコート（200μL）をサンプル抽出のために新鮮なエッペンドルフチューブに移した。ブランク脳ホモジネート（200μL）を溶液標準（10μL）及び内部標準（10μL）でスパイクすることによって、校正標準を調製した。同じ体積を維持するために溶液標準の代わりにアセトニトリル（10μL）を添加したことを除いて、調査サンプルを類似的に調製した。タンパク質沈殿を3倍の体積のアセトニトリルの添加によって行い、続いて、ボルテックス混合及び遠心分離（RCF=9391×g）を3分間行い、上清を分析のために回収した。

20

【0649】

複製の分析：3つの濃度（50、500、及び2,000ng/mL）の各々のサンプルタイプの標準と同様に、三重分析複製（Triplicate analytical replicate）（AR）サンプルを調製し、これらのARの繰り返し注射を分析ラン全体で含めて、アッセイ性能を評価した。標準及びARからの試験化合物の抽出は、上記のように行った。

30

【0650】

全ての試験サンプルは、アッセイの校正範囲内で定量され、ARについてのアッセイ性能は、許容されると考えられた。各々の試験化合物の安定性は、サンプル処理の期間中（15分、15%未満の損失）、ホモジネートにおいて確認した。

【0651】

結果を、図1、並びに表2、3及び4に示す。

40

【表 3】

表 2：例示的な化合物のサブセットについての生体分析方法の要約

設備	Waters Acquity UPLC に結合された Waters Xevo TQS Micro			
検出	ポジティブエレクトロスプレーイオン化多反応監視モード			
カラム	Phenomenex Kinetex PFP カラム (50×2.1mm、2.6μm)			
LC 条件	勾配サイクル時間：4 分、注射体積：0.3μL、流量：0.4mL/分			
移動相	(A) 水中で 0.005M のギ酸アンモニウム、(B) メタノール中で 0.005M のギ酸アンモニウム			
サンプル調製物	血漿：アセトニトリルを使用したタンパク質沈殿 (5 倍の体積比) 組織：アセトニトリルを使用したタンパク質沈殿 (3 倍の体積比)			
分析物	t_R^* (分)	遷移 (m/z)	円錐電圧 (V)	CID [#] (V)
P-37	2.12	247.22>188.08	20	15
P-42	2.26	247.22>188.08	20	15
P-51	2.27	247.22>188.08	20	15
ジアゼパム (IS)	1.87/2.41	285.15>193.10	40	25

10

マトリックスとの干渉を最小限に抑えた最大の存在度の生成物イオンを定量のために選択した。MassLynx ソフトウェア (V4.2) を使用してデータ取得を実施した。

IS：内部標準 | *保持時間 | #衝突誘起解離

【表 4】

20

表 3：例示的な化合物のサブセットの曝露パラメータ：10mg/kg での IP 投与後の雄 C57BL/6 マウスにおける P-37、P-42、及び P-51。

パラメータ	P-37	P-42	P-51
見かけ $T_{1/2}$	0.5	0.6	0.6
血漿 C_{max} (μM)	2.56	2.62	6.43
T_{max} (分)	0.083	0.083	0.083
血漿 AUC_{0-inf} (h*μM)	1.72	2.36	5.39

30

40

50

【表 5】

表 4 : 10mg/kg での IP 投与後の雄 C57BL/6 マウスにおける例示的な化合物 P-37、P-42、及び P-51 のサブセットの個別及び平均±SD(n=3)の血漿及び脳濃度、並びに脳対血漿(B:P)比率。

P-37							
時間 (時間)	マウス ID	血漿濃度(μM)		脳実質濃度(μM)		B:P 比率	
		個別	平均±SD	個別	平均±SD	個別	平均±SD
0.083	1	3.36	2.56±0.0691	31.6	21.6±8.76	9.4	8.3±1.3
	2	2.21		15.2		6.9	
	3	2.12		18.1		8.6	
0.5	4	1.28	1.30±0.162	25.9	23.6±2.74	20	18±2.0
	5	1.15		20.6		18	
	6	1.48		24.3		16	
4	7	0.0081	0.0092±0.0012	0.102	0.129±0.0255	13	14±1.2
	8	0.0091		0.134		15	
	9	0.0104		0.152		15	
P-42							
時間 (時間)	マウス ID	血漿濃度(μM)		脳実質濃度(μM)		B:P 比率	
		個別	平均±SD	個別	平均±SD	個別	平均±SD
0.083	10	2.65	2.62±0.840	10.1	9.90±2.79	3.8	4.3±2.6
	11	1.76		12.6		7.1	
	12	3.44		7.01		2.0	
0.5	13	1.20	1.64±0.376	21.3	26.2±9.68	18	16±4.6
	14	1.88		37.3		20	
	15	1.82		19.9		11	
4	16	0.0225	0.0273±0.0097	0.408	0.370±0.182	18	13±5.0
	17	0.0384		0.530		14	
	18	0.0209		0.171		8.2	
P-51							
時間 (時間)	マウス ID	血漿濃度(μM)		脳実質濃度(μM)		B:P 比率	
		個別	平均±SD	個別	平均±SD	個別	平均±SD
0.083	19	6.37	6.43±1.09	28.6	30.7±2.20	4.5	4.9±1.1
	20	5.38		33.0		6.1	
	21	7.55		30.4		4.0	
0.5	22	3.46	3.91±0.529	25.5	36.6±12.0	7.4	9.2±1.8
	23	4.49		49.3		11	
	24	3.79		35.0		9.2	
4	25	0.0254	0.0622±0.0439	0.230	0.538±0.377	9.1	8.7±0.33
	26	0.0505		0.424		8.4	
	27	0.111		0.958		8.7	

【 0 6 5 2 】

実施例 125 : バイオテレメトリー及びヘッドツイッチ応答 (HTR) 実験

マウス (C57BL/6J 雄) を、5～6 週齢で Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA) から購入し、少なくとも 1～2 週間、Baltimore, MD, USA の動物研究施設である NIDA の Intramural Research Program (IRP) に順応させた。動物施設は、the Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care によって完全に認定されており、全ての手順は、NIDA の Animal Care and Use Co

mm i t t e eによって承認された。マウスを、順応中に、ケージ当たり3～5匹ずつグループ化し、試験を通して、12時間の明暗サイクルで収容し、0700hに点灯させた。試験中を除いて、食物及び水は自由に摂取可能であった。各々の試験薬物について、20～24匹のマウスのコホートを使用した。マウスを、2～3ヶ月間にわたって、1～2週間に1回、実験的試験に供して、用量－効果曲線及びアンタゴニスト実験を完了した。繰り返し薬物投与の効果に対する忍容性を避けるために、治療間に最低7日を利用した。全ての薬物用量は、0.9%の生理食塩水ビヒクルに溶解した塩の重量を表す。マウスを用量－応答試験で最初に試験して、0.03～30mg/kg皮下の用量で各々の化合物の効果を評価し、その後、M100907及びWAY100635による前処理を利用するアンタゴニスト反転試験 (antagonist reversal studies) において試験した。全ての実験は、他のトリプタミンサイケデリックスに対するげっ歯類の感受性が昼行性であり、明期の中間に最大HTRが観察されるため、明期中の現地時間0900～1700で行った。実験は、メラトニン及び関連アゴニストがラットにおいてDOIによって誘導されるHTRを低減することが知られているため、HTRに対するメラトニン受容体活性の潜在的な影響を避けるために、明期中でも実施した。各々の実験について、マウスを、実験セッションの前に少なくとも1時間、それらのホームケージ内の試験室に順応させた。挙動試験セッションは、マウスHTRの検出に有用な円筒形インサート及び透明な床で修正した、フォトビームアレイ (Coulbourn Instruments, Holliston, MA, USA) を備えたTru Scanマウス自発運動場内で行った。

10

20

【0653】

皮下温度トランスポンダー移植。実験開始の少なくとも1週間前に、マウスは、短時間のイソフルラン麻酔下で、皮下移植温度トランスポンダー (14×2mm、モデルIPTT-300、Bio Medic Data Systems, Inc., Seaford, DE, USA) を受けた。マウスは、トランスポンダーをケージの仲間による除去から保護するために、調査の残りにわたって、移植後、単一収容した。移植されたトランスポンダーから放出される信号に感受性のあるハンドヘルドレシーバーを使用して、温度を非侵襲的に決定した。

【0654】

各々の実験前に、マウスの体重及び体温を記録した。次いで、マウスを順応のために試験室に入れた。用量－応答調査では、手短な5分間の順応後に、マウスの体温をベースライン測定のために記録し、マウスは、試験物質又はビヒクルの皮下注射を受け、動物は、30分間試験場に戻した。セッション中に、水平面内の動きのフォトビーム追跡を介して自発運動活動を監視し、センチメートルでの移動距離を得た。Clever Sys Inc. (Reston, VA, USA) からの市販のソフトウェアパッケージを使用して、GoPro Hero Black 7ビデオ録画 (120フレーム/秒及び960p解像度) の分析によって、HTRを監視した。82の治療後の体温値も記録し、温度データは、前治療のベースラインからの変化として表される。

30

【0655】

アンタゴニスト反転実験では、マウスは、受容体アンタゴニスト又はビヒクルのいずれかの皮下注射を受け、30分間にわたって試験室に戻した。この期間中に、一般的な挙動又は動きに対するアンタゴニスト治療の潜在的な効果を調べるために、自発運動活動を監視した。アンタゴニスト投与の30分後に、マウスに試験薬物又はビヒクルを与え、分析に使用される更に30分間のビデオ記録のために、チャンバに戻した。

40

【0656】

全ての統計分析は、GraphPad Prism 9 (La Jolla, CA, USA) を使用して行った。マウス実験からの用量－応答データを、非線形回帰を使用して分析し、効力値を、HTR測定のための曲線の上昇期から決定した。マウス調査のために、ダネットの事後試験を伴う一元配置分散分析を使用して、用量－応答及びアンタゴニスト実験において、全ての条件をビヒクル対照 (0又は0.0) と比較した。マウス調査に

50

おける全てのパラメータについての時間経過薬物効果を参照のために示す。各々の条件についての平均HTRカウント、移動距離、及び温度変化を統計的比較のために使用した。全ての分析について、アルファを0.05に設定した。

【0657】

結果を図2及び図3に示す。

【0658】

実施例126：マウスにおける急性拘束ストレス因子(ASR)尾懸垂試験(TST)

雄ICRマウス(23±3g)を、4～5週齢でBioLASCO(Taipei, Taiwan)から購入し、5～7日間、Pharmacology Discovery Services(Taipei, Taiwan)の動物研究施設に順応させた。マウスは、12時間の光サイクル(点灯:0700)で、大きなケージ(47×25×15cm)内に10匹のグループで収容し、急性拘束ストレス及び尾懸垂試験中を除いて、自由に食物及び水を与えた。温度を20～24℃に維持し、全ての部屋(コロニー及び試験室)が、類似した照明強度を有していた。ハウス、実験、及び動物の処分を含むこの作業の全ての態様は、“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition”(The National Academies Press, Washington, DC, 2011)に従って、the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Careによって認定された施設内で実施した。全ての実験は、明期中、現地時間0900～1700の間に行った。各々のマウスは、単回挙動実験を受け、ここでは、マウスは、ビヒクル(50mMのリン酸緩衝生理食塩水、pH=6.5)、陽性対照としてのケタミン(10mg/kg、50mg/mlストックからの0.9%の生理食塩水で希釈)、又は1用量の試験薬物(試験薬物1用量当たりn=10、ビヒクルの場合、n=12、ケタミンの場合、n=12)による単回治療を受けるように無作為に割り当てられた。全ての薬物用量は、ビヒクルに溶解した塩形態の遊離塩基用量を表す。全ての溶液を腹腔内注射を介して5ml/kgで送達した。

【0659】

急性拘束ストレス(ARS)手順：コロニー室から、ARSを実施する処置室にマウスを移動させた。マウスを、脱水を避けるために、水(10ml/kg)の経口強制飼養を受け、次いで、透明なプラスチックシリンダー(換気のために穿孔された空気孔を有する50mLの遠心分離管)内で5時間個別に拘束し、ベンチタオルを有するベンチ上に水平に配置して、尿を吸収した。この拘束は、疼痛を引き起こすことなく、身体的な動きを妨げた。拘束器をマウス間において獣医用消毒剤で洗浄した。

【0660】

薬物投与：5時間のARS手順の直後に、マウスを拘束器から取り出し、それらのホームケージに入れ、尾部懸濁試験を実施する部屋に移した。次いで、マウスは、ビヒクル、ケタミン(10mg/kg)、P-37、フマレート(3mg/kg)、又はP-51、フマレート(3、10、30mg/kg)による腹腔内注射を受け、次いで、それらのホームケージに戻された。次いで、治療の10分後に、動物は、尾懸垂試験を受けた。

【0661】

尾懸垂試験(TST)手順：合計7分の持続時間にわたって、尾の先端から約1cmに配置した粘着テープを使用して、テーブル表面上の58cmの柵の端部にマウスを個別に懸垂させた。ストップウォッチを使用して、治療群に盲検化された実験者は、2～7分にわたって、5分の間の不動の持続時間(受動的にぶら下がって動かないと定義される)を記録した。0～2分のデータは記録しなかった。TSTを受けているマウスは、決して他のマウスの見えるところにはいなかった。TST後に、マウスを二酸化炭素吸入によって安楽死させた。

【0662】

統計分析：一元配置分散分析内の先験的な単純効果比較を使用して、GraphPad

10

20

30

40

50

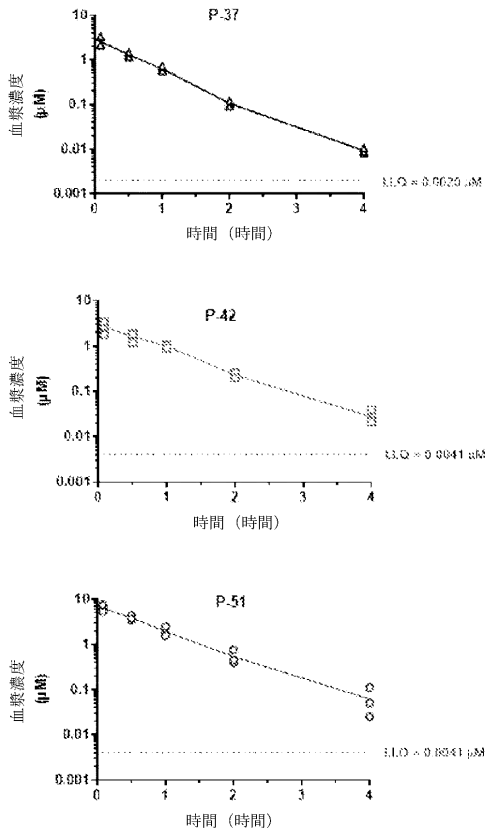
Prism 9 (La Jolla, CA, USA) を使用して統計分析を行って、不動で費やした時間 (秒) について、試験化合物をビヒクル条件と比較した。図 4 に示されているデータポイントは、平均の±標準誤差を表す。有意性は、 $\alpha = 0.05$ に設定した。 $*$ は $p < 0.05$ 、 $**$ は $p < 0.01$ を意味する。

【0663】

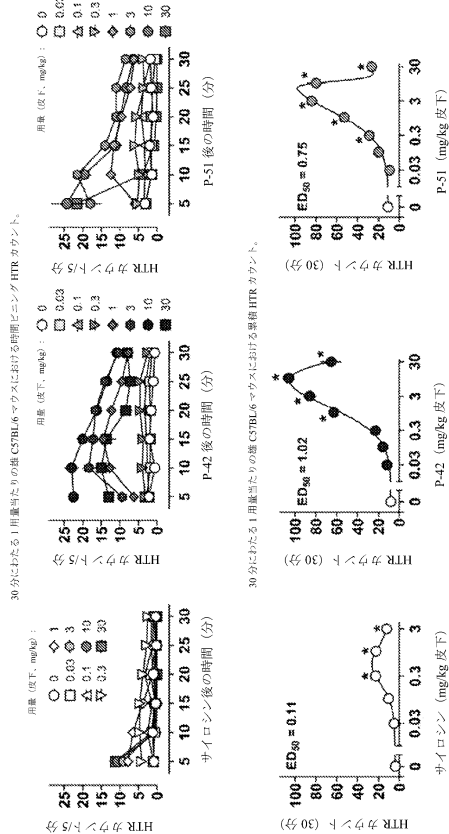
P-37 及び P-51 についてのこの実験の結果を図 4 に示す。このデータは、本発明の化合物が、うつ病の ARS-TST マウスモデルにおける不動時間を減少させることを示す。これは、化合物が抗うつ剤である可能性が高いことを提示している。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

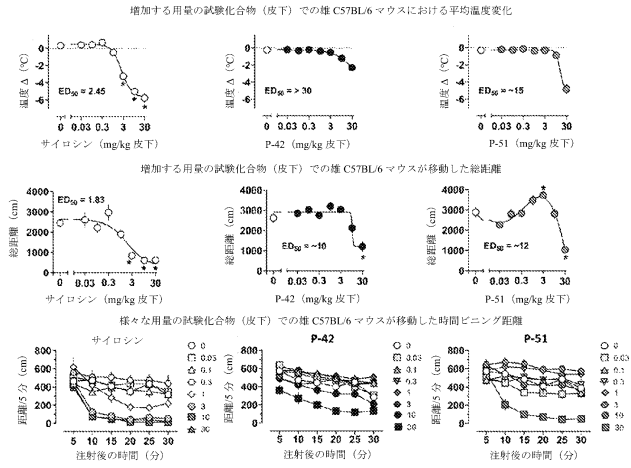
20

30

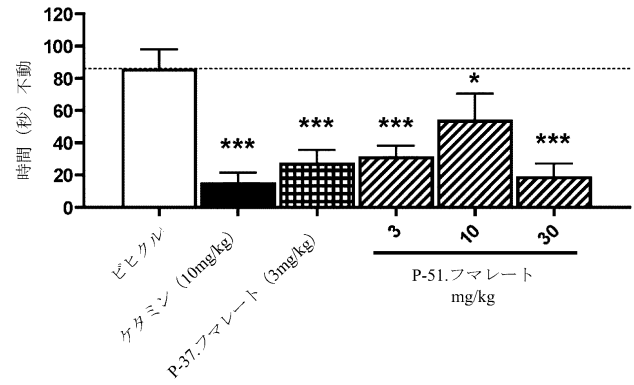
40

50

【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2022/051592			
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)</i> <i>A61P 25/06 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)</i> <i>A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)</i>					
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)					
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 practicable, search terms used)					
STN REGISTRY, CAPLUS: Structure search based on compounds of formula (I) with the CAS role of PREP and THU and the examples.					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
Documents are listed in the continuation of Box C					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex					
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> "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 </td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent 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	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent 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 27 March 2023	Date of mailing of the international search report 27 March 2023				
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au	Authorised officer Keith Wagg AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6285 0733				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2022/051592
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KLINE, T. B. ET AL. "Structure-Activity Relationships in Potentially Hallucinogenic <i>N,N</i> -Dialkyltryptamines Substituted in the Benzene Moiety" <i>J. Med. Chem.</i> 1982, 25, 908-913 see examples 1,2, 9 and 10 in table II on page 909; Table IV	1-3, 6-11, 15-16, 18-22, 24-31
X	WO 1999/011619 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 11 March 1999 See examples 53 and 54 on page 37, page 2 lines 10-page 4 line 16.	1-2, 9-12, 15-22, 24-31
X	WO 2000/034242 A1 (VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY) 15 June 2000 See tables 1, 2 and 3, on pages 16-17, and examples and pages 6-8, table 4.	1-2,11, 13, 15-16, 18-22, 24-31
X	WO 2007/046112 A1 (SUVEN LIFE SCIENCES INC.) 26 April 2007 See examples and table shown on page 32; see example 136	1-2,9-11, 13, 15-16, 18-22, 24-31
X	WO 2009/102805 A1 (ORGANIX INC.) 20 August 2009 See whole document	1-22, 24-31
X	WO 2011/019738 A1 (GALENEA CORPORATION) 17 February 2011 See whole document; see page 130, table 2; table 34 starting on page 224	1-22, 24-31
X	WO 2021/252849 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 16 December 2021 compound S19, tables.	1-2,9-14, 18-22
P,X	WO 2022/246554 A1 (BRIGHT MINDS BIOSCIENCES INC.) 01 December 2022 See whole document	1-22, 24-31

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/051592	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 1999/011619 A1	11 March 1999	WO 9911619 A1	11 Mar 1999
		AU 8876698 A	22 Mar 1999
		US 6486153 B1	26 Nov 2002
WO 2000/034242 A1	15 June 2000	WO 0034242 A1	15 Jun 2000
		AU 2356200 A	26 Jun 2000
		AU 767009 B2	30 Oct 2003
		CA 2353962 A1	15 Jun 2000
		EP 1149078 A1	31 Oct 2001
		EP 1149078 B1	08 Mar 2006
		EP 1693366 A1	23 Aug 2006
		MX PA01005905 A	18 Sep 2002
		US 6403808 B1	11 Jun 2002
		US 2002103382 A1	01 Aug 2002
		US 6489488 B2	03 Dec 2002
		US 2002103383 A1	01 Aug 2002
		US 6518297 B2	11 Feb 2003
WO 2007/046112 A1	26 April 2007	WO 2007046112 A1	26 Apr 2007
WO 2009/102805 A1	20 August 2009	WO 2009102805 A1	20 Aug 2009
		AU 2009214724 A1	20 Aug 2009
		CA 2715282 A1	20 Aug 2009
		EP 2254865 A1	01 Dec 2010
		JP 2011511810 A	14 Apr 2011
		US 2009318527 A1	24 Dec 2009
WO 2011/019738 A1	17 February 2011	WO 2011019738 A1	17 Feb 2011
		CA 2770724 A1	17 Feb 2011
		EP 2464227 A1	20 Jun 2012
		US 2011144090 A1	16 Jun 2011
		US 8912220 B2	16 Dec 2014
		US 2015284365 A1	08 Oct 2015
WO 2021/252849 A1	16 December 2021	US 2017342054 A1	30 Nov 2017
		WO 2021252849 A1	16 Dec 2021
		AU 2021286666 A1	19 Jan 2023
		CA 3185144 A1	16 Dec 2021
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/051592	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2023014907 A1	19 Jan 2023
WO 2022/246554 A1	01 December 2022	WO 2022246554 A1	01 Dec 2022
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 K	31/407(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
C 0 7 D	209/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/407	
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	209/14	
A 6 1 K	31/424(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
		C 0 7 D	498/04	1 0 1
		A 6 1 K	31/424	

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

トリート 11-31、レベル 2、サイロ プロプライエタリ リミテッド 気付

(72)発明者 タン、ジンロン

オーストラリア連邦 2000 ニューサウスウェールズ、シドニー、ヨーク ストリート 11-31、レベル 2、サイロ プロプライエタリ リミテッド 気付

F ターム (参考)

4C084	AA19 MA02 MA13 MA16 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37
	MA43 MA47 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05
	ZA011 ZA021 ZA051 ZA061 ZA081 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA201 ZA211
	ZA361 ZC391 ZC411 ZC412 ZC751
4C086	AA01 AA02 AA03 BC13 CB22 MA01 MA02 MA04 MA13 MA16
	MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA43 MA47 MA52 MA55 MA56
	MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 NA15 ZA01 ZA02 ZA05
	ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA21 ZA36 ZC39 ZC41
	ZC75