

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4180365号
(P4180365)

(45) 発行日 平成20年11月12日(2008.11.12)

(24) 登録日 平成20年9月5日(2008.9.5)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	140
A61K 31/337	(2006.01)	A61K 31/337	
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K 31/4985	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00	
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 1/00	

請求項の数 52 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-515898 (P2002-515898)
(86) (22) 出願日	平成13年7月24日 (2001.7.24)
(65) 公表番号	特表2004-505085 (P2004-505085A)
(43) 公表日	平成16年2月19日 (2004.2.19)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2001/008520
(87) 國際公開番号	W02002/010169
(87) 國際公開日	平成14年2月7日 (2002.2.7)
審査請求日	平成15年3月31日 (2003.3.31)
(31) 優先権主張番号	00116517.4
(32) 優先日	平成12年7月31日 (2000.7.31)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(73) 特許権者	500201521 バーナリス リサーチ リミテッド イギリス国 アールジー415ユーエイ ウォーキンガム, ウィナーシュ, リ ーディング ロード 613, オークデ ン コート
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
	最終頁に続く

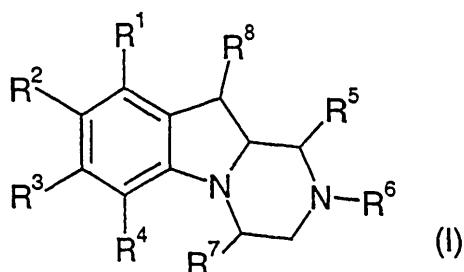
(54) 【発明の名称】ピペラジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(式中、

R¹、R²、R³及びR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカル

10

20

ボニルアミノ、カルボキシ、ヘテロシクリルであるか、R³及びR⁴が、それらが結合する炭素原子といっしょになって、場合によってはアルキルによって置換されている5～7員の炭素環式環を形成し、

R⁵は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R⁶は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニルアルキル又は-(C_H₂)_n-Aであり、

R⁷は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであり、R⁷は、R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル又は1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素ではなく、

R⁸は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

Aは、ヘテロシクリル又はシクロアルカノニルであるか、あるいはヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているシクロアルキルであり、

nは、0、1、2又は3である)

の化合物又は薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

【請求項2】

R¹、R²、R³及びR⁴が、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ又はヘテロシクリルから選択され、

R⁵が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニルアルキル又は-(C_H₂)_n-Aであり、

R⁷が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、R⁷は、R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル又は1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素ではなく、

R⁸が水素であり、

Aが、ヘテロシクリル又はシクロアルカノニルであるか、あるいはヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているシクロアルキルであり、

nが0、1、2又は3である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹、R²、R³及びR⁴が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから選択される、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

R¹、R²、R³及びR⁴の1つ又は2つが、独立して、クロロ、ブロモ、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択され、他が水素である、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R⁵が水素である、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

R⁶が水素、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又は-(C_H₂)_n-Aである、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

R⁶が水素である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 8】

A がオキサゾリジノン、シクロブタノニル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-オン-5-イル、テトラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル、[1,3,4]チアジアゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル又は1H-イミダゾール-4-イルである、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 9】

A が2-オキサゾリジン-2-オン又はシクロブタノン-2-イルである、請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

n が0又は1である、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 11】

R⁷が水素又はアルキルである、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 12】

R⁷がメチル又はエチルである、請求項11記載の化合物。

【請求項 13】

R⁸が水素である、請求項1～12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 14】

(4R,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(4R,10aR)-4,6,7-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(4R,10aR)-7-プロモ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(4R,10aR)-4,8-ジメチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(4R,10aR)-7-プロモ-4-エチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(4R,10aR)-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(4R,10aR)-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-6-カルボニトリル、

(4R,10aS)-4,6,9-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(4R,10aS)-7-クロロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、及び

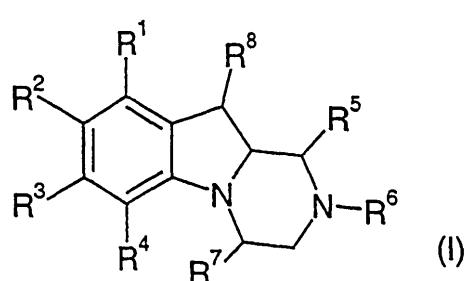
(4R,10aS)-6-クロロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

から選択される、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 15】

治療活性物質としての使用するための、式(I)

【化11】



10

20

30

40

50

(式中、

R¹、R²、R³及びR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであり、

R⁵は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R⁶は、水素、アルキル、シクロアルキル、又は-(CH₂)_n-Aであり、

R⁷は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、R⁷は、R⁶が水素、アルキル又はシクロアルキルであるとき、水素ではなく、

R⁸は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

Aは、オキサゾリジノン又はシクロアルカノニルであり、

nは、0、1、2又は3である)

10

の化合物又は薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

【請求項16】

R¹、R²、R³及びR⁴が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルから選択され、

R⁵が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル又は-(CH₂)_n-Aであり、

R⁷が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、R⁷は、R⁶が水素、アルキル又はシクロアルキルであるとき、水素ではなく、

R⁸が水素であり、

Aが、オキサゾリジノン又はシクロアルカノニルであり、

nが0、1、2又は3である、請求項15記載の化合物。

20

【請求項17】

R¹、R²、R³及びR⁴が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル及びハロアルキルから選択される、請求項15又は16記載の化合物。

【請求項18】

R¹、R²、R³及びR⁴の1つ又は2つが、独立して、クロロ、ブロモ、メチル及びトリフルオロメチルから選択され、他が水素である、請求項15～17のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】

R⁵が水素である、請求項15～18のいずれか1項記載の化合物。

30

【請求項20】

R⁶が水素又は-(CH₂)_n-Aである、請求項15～19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項21】

R⁶が水素である、請求項15～20のいずれか1項記載の化合物。

【請求項22】

Aがオキサゾリジノン又はシクロブタノニルである、請求項15～20のいずれか1項記載の化合物。

【請求項23】

Aが2-オキサゾリジン-2-オン又はシクロブタノン-2-イルである、請求項22記載の化合物。

40

【請求項24】

nが0又は1である、請求項15～23のいずれか1項記載の化合物。

【請求項25】

R⁷が水素又はアルキルである、請求項15～24のいずれか1項記載の化合物。

【請求項26】

R⁷がメチル又はエチルである、請求項25記載の化合物。

【請求項27】

R⁸が水素である、請求項15～26のいずれか1項記載の化合物。

【請求項28】

50

(4R,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキ
 サヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-4,6,7-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキ
 サヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-7-プロモ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキ
 サヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-4,8-ジメチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,
 10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-7-プロモ-4-エチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキ
 サヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒド
 ロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aS)-4,6,9-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキ
 サヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aS)-7-クロロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a
 -ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、及び
 (4R,10aS)-6-クロロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a
 -ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール
 から選択される、請求項15～27のいずれか1項記載の化合物。

【請求項29】

中枢神経系の障害、中枢神経系の損傷、心臓血管障害、胃腸障害、尿崩症、II型糖尿病及び睡眠無呼吸症の治療のための、請求項15～28のいずれか記載の化合物を含む薬の製造における、請求項15～28のいずれか1項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項30】

中枢神経系の障害が、うつ症、非定型うつ症、双極性障害、不安障害、強迫障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、片頭痛及び頭部の痛みもしくは他の痛みを伴う他の症状、頭蓋内圧上昇、てんかん、人格障害、年齢関連の行動障害、痴呆に伴う行動障害、器質性精神障害、小児期における精神障害、攻撃性、年齢関連の記憶障害、慢性疲労症候群、薬物及びアルコール常用癖、肥満、過食症、神経性食欲不振及び月経前緊張症から選択される、請求項29記載の使用。

【請求項31】

中枢神経系の損傷が、トラウマ、発作、神経変性疾患又は毒性もしくは感染性CNS疾患による損傷である、請求項29記載の使用。

【請求項32】

前記毒性もしくは感染性CNS疾患が脳炎又は髄膜炎である、請求項31記載の使用。

【請求項33】

心臓血管障害が血栓症である、請求項29記載の使用。

【請求項34】

胃腸障害が胃腸運動機能不全である、請求項29記載の使用。

【請求項35】

5-HT_{2C}受容体作動薬の製造における、請求項15～28のいずれか記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項36】

肥満の治療のための、請求項15～28のいずれか記載の化合物を含む薬の製造における、請求項15～28のいずれか記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項37】

前記治療が予防的治療である、請求項29～36のいずれか1項記載の使用。

【請求項38】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、還元剤の存在下で式Cの化合物を反応させることによって式D1の化合物を調製する工

10

20

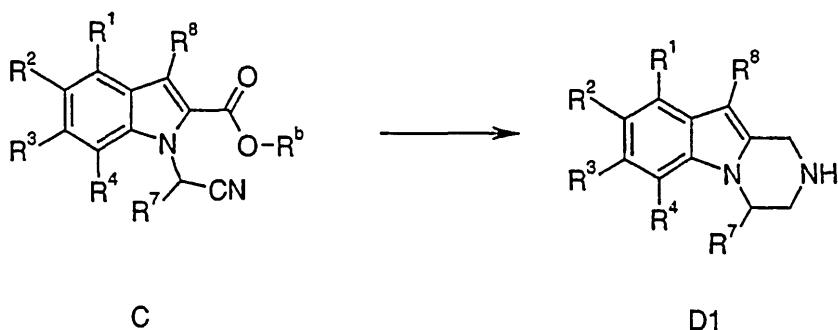
30

40

50

程

【化2】



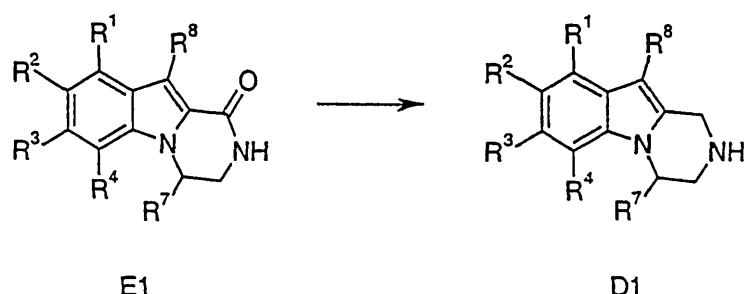
(式中、R¹～R⁴、R⁷、R⁸は請求項1～14のいずれかで定義したとおりであり、R^bはアルキルである)

を含む方法。

【請求項39】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、還元剤の存在下で式E1の化合物を反応させることによって式D1の化合物を調製する工程

【化3】



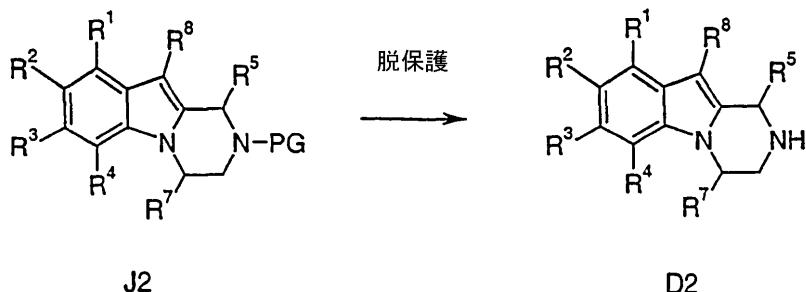
(式中、R¹～R⁴、R⁷、R⁸は請求項1～14のいずれかで定義した通りである)

を含む方法。

【請求項40】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、式J2の化合物の脱保護によって式D2の化合物を調製する工程

【化4】



(式中、R¹～R⁵、R⁷、R⁸は請求項1～14のいずれかで定義した通りであり、PGはtert-ブトキシカルボニル、ベンジル又はメトキシカルボニル基を意味する)

を含む方法。

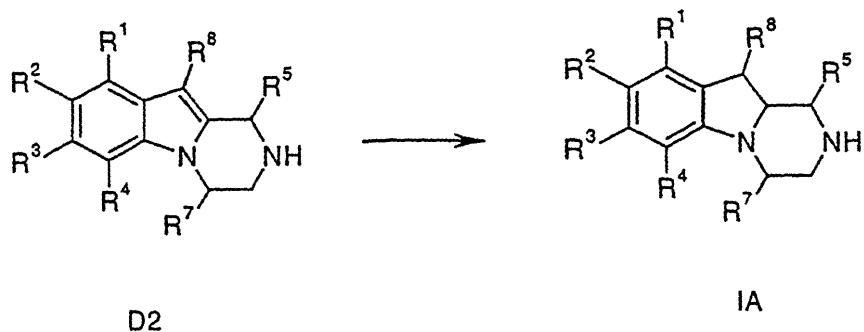
【請求項41】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、還元剤の存在下で式D2の化合物を反応させることによって式IAの化合物を調製する

50

工程

【化5】



10

D2

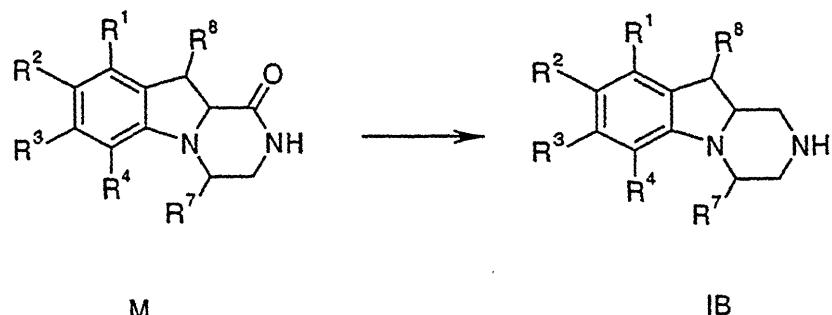
IA

(式中、R¹～R⁵、R⁷、R⁸は請求項1～14のいずれかで定義した通りである)を含む方法。

【請求項42】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、還元剤の存在下で式Mの化合物を反応させることによって式IBの化合物を調製する工程

【化6】



20

M

IB

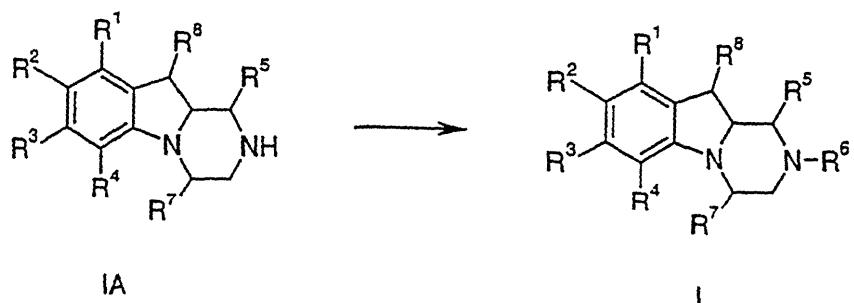
(式中、R¹～R⁴、R⁷、R⁸は請求項1～14のいずれかで定義した通りである)を含む方法。

30

【請求項43】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、アルキル化剤又はアシリル化剤の存在下で式IAの化合物を反応させ、アシリル化の場合には後で還元工程を実施することによって式Iの化合物を調製する工程

【化7】



40

IA

I

(式中、R¹～R⁸は請求項1～14のいずれかで定義した通りである)を含む方法。

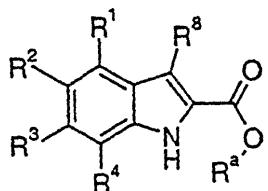
【請求項44】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、

50

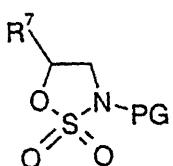
式(I)の化合物の存在下で式Bの化合物を反応させることによって請求項1~14のいずれか記載の式Iの化合物を調製する工程

【化8】



B

10



(II)

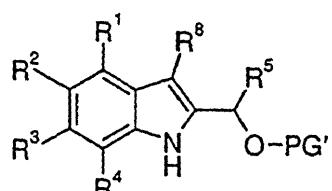
(式中、R¹~R⁴、R⁷、R⁸は請求項1~14のいずれかで定義した通りであり、R^aはアルキルであり、PGはtert-ブトキシカルボニル、ベンジル又はメトキシカルボニル基を意味する)

を含む方法。

【請求項45】

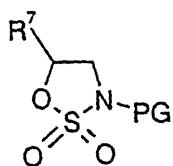
請求項1~14のいずれか1項記載の化合物の調製方法であって、式(I)の化合物の存在下で式F2の化合物を反応させることによって請求項1~14のいずれか記載の式Iの化合物を調製する工程

【化9】



F2

30



(II)

(式中、R¹~R⁵、R⁷、R⁸は請求項1~14のいずれかで定義した通りであり、PGはtert-ブトキシカルボニル、ベンジル又はメトキシカルボニル基を意味し、PG'は水素又はトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセチル、メトキシメチルもしくは2-テトラヒドロピラニルを意味する。)

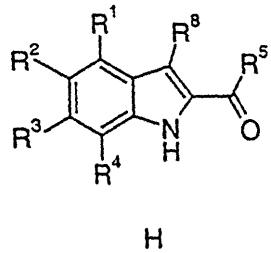
を含む方法。

【請求項46】

40

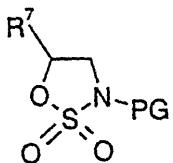
50

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、式 (II) の化合物の存在下で式 H の化合物を反応させることによって請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の式 I の化合物を調製する工程
【化 10】



10

H



(II)

20

(式中、R¹ ~ R⁵、R⁷、R⁸は、請求項 1 ~ 14 のいずれかで定義したとおりであり、PG は tert - ブトキシカルボニル、ベンジル又はメトキシカルボニル基を意味する) を含む方法。

【請求項 4 7】

請求項 15 ~ 28 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を薬学的に許容しうる担体又は賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 4 8】

請求項 15 ~ 28 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を薬学的に許容しうる担体又は賦形剤と組み合わせることを含む、請求項 4 7 記載の組成物を製造する方法。

【請求項 4 9】

30

リバーゼ阻害薬による治療を受けている患者における肥満の治療及び予防のための薬の製造における、請求項 15 ~ 28 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 5 0】

リバーゼ阻害薬がオルリストットである、請求項 4 9 記載の使用。

【請求項 5 1】

リバーゼ阻害薬の治療有効量をさらに含む、請求項 4 7 記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

リバーゼ阻害薬がオルリストットである、請求項 5 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

40

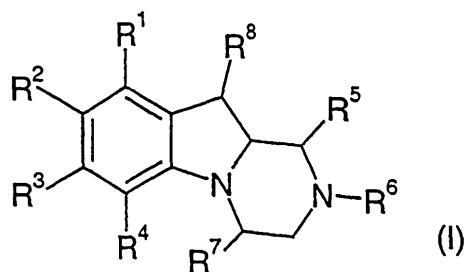
本発明は、新規なピペラジン誘導体、それらの調製のための方法及び中間体、それらを含有する医薬組成物ならびにそれらの医薬的使用に関する。本発明の活性化合物は、肥満及び他の障害を治療するのに有用である。

【0 0 0 2】

本発明は、具体的には、式 I の化合物ならびに薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物及びエステルに関する。

【0 0 0 3】

【化 11】



【0004】

式中、

R¹、R²、R³及びR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、ヘテロシクリルであるか、R³及びR⁴が、それらが付く炭素原子といっしょになって、場合によってはアルキルによって置換されている5～7員の炭素環式環を形成し、

R⁵は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R⁶は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニルアルキル又は-(CH₂)_n-Aであり、

R⁷は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであり、R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル又は1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素ではなく、

R⁸は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

Aは、ヘテロシクリル又はシクロアルカノニルであるか、あるいはヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているシクロアルキルであり、

nは、0、1、2又は3である。

【0005】

肥満とは、食事管理及び運動による従来の減量方法を治療製品によって補足しなければならない、環境要因によって影響される疾患過程であると認識されている(S. Parker, "Obesity: Trends and Treatments", Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996)。

【0006】

ある人が体重過大又は肥満性と分類されるかどうかは、一般に、体重(kg)を身長の自乗(m²)で割ることによって計算されるBMI(肥満指数)に基づいて判断される。したがって、BMIの単位はkg/m²であり、寿命10年ごとに最小死亡率に対応するBMI範囲を計算することが可能である。体重過大とは、25～30kg/m²の範囲のBMIと定義され、肥満とは、30kg/m²を超えるBMIと定義される。この定義には、脂肪(脂肪組織)に対する筋肉であるボディーマスの割合を考慮しないという問題点がある。これを計算に入れため、肥満はまた、体脂肪率に基づいて定義することもできる(男性及び女性でそれぞれ25%超及び30%超)。

【0007】

BMIが増大するにつれ、他の危険因子から独立した多様な原因からの死亡の危険性が増す。肥満に伴うもっとも一般的な疾病は、心臓血管疾患(特に高血圧)、糖尿病(肥満が糖尿病を悪化させる)、胆嚢疾患(特にガン)及び生殖の疾患である。ほどほどの体重減

10

20

30

40

50

でさえ、冠状動脈性心臓疾患を発症する危険性の有意な低下に相当しうることを研究が示している。

【 0 0 0 8 】

抗肥満剤として市販されている化合物は、オルリストット (XENICAL (登録商標)) 及びSibutramineを含む。オルリストット (リバーゼ阻害薬) は、脂肪吸収を直接阻害し、不快な副作用 (比較的無害であるが)、たとえば下痢を起こさせ傾向が高い。Sibutramine (混合 5 - HT / ノルアドレナリン再吸収阻害薬) は、患者によっては、血圧及び心拍数を上昇させることがある。セロトニン放出 / 再吸収阻害薬フェンフルラミン (Pondimin (登録商標)) 及びデクスフェンフルラミン (Redux (商標)) は、長期間 (6ヶ月超) 食物摂取及び体重を減らすことが報告されている。しかし、両製品とも、その使用に伴う心弁異常の暫定的な証拠が報告されたのち、回収された。したがって、より安全な抗肥満剤を開発する必要がある。10

【 0 0 0 9 】

非選択的 5 - HT_{2C}受容体作動薬 / 部分作動薬 m - クロロフェニルピペラジン (m CPP) 及びトリフルオロメチルフェニルピペラジン (TFMPP) が、ラットにおける食物摂取を減らし (G. A. Kennett and G. Curzon, Psychopharmacol., 1988, 96, 93-100; G. A. Kennett, C. T. Dourish and G. Curzon, Eur. J. Pharmacol., 1987, 141, 429-435)、行動的飽満連鎖の出現を促進する (S. J. Kitchener and C. T. Dourish, Psychopharmacol., 1994, 113, 369-377) ということが示されている。健常なボランティア及び肥満対象者で m CPP を用いた研究からの最新の発見もまた、食物摂取の減少を示した。したがって、m CPP の一回の服用が女性ボランティアにおける食物摂取を減らし (A. E. S. Walsh et al., Psychopharmacol., 1994, 116, 120-122)、14日間の亜慢性治療で肥満の男女被験者の食欲及び体重を減らした (P. A. Sargeant et al., Psychopharmacol., 1997, 133, 309-312)。m CPP の食欲低下作用は、5 - HT_{2C}受容体ノックアウト突然変異マウスには見られず (L. H. Tecott et al., Nature, 1995, 374, 542-546)、ラットにおいて 5 - HT_{2C}受容体拮抗薬SB-242084によって拮抗される (G. A. Kennett et al., Neuropharmacol., 1997, 36, 609-620)。したがって、m CPP は、5 - HT_{2C}受容体における作動作用によって食物摂取を減らすと思われる。20

【 0 0 1 0 】

肥満治療に使用するための 5 - HT_{2C}受容体作動薬として提案されている他の化合物は、EP-A-0655440 に開示されている置換 1 - アミノエチルインドールを含む。CA-2132887 及び CA-2153937 は、三環式 1 - アミノエチルピロール誘導体及び三環式 1 - アミノエチルピラゾール誘導体が 5 - HT_{2C}受容体に結合し、肥満治療に使用することができることを開示している。WO-A-98/30548 は、CNS 疾患及び食欲調整障害の治療のための 5 - HT_{2C}作動薬としてアミノアルキルインダゾール化合物を開示している。2 - (2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1,2-a] インドル - 9 - イル) エチルアミンが J. Med. Chem., 1965, 8, 700 に開示されている。脳血管障害の治療のためのピリド [1,2-a] インドールの調製が EP-A-0252643 及び EP-A-0167901 に開示されている。抗虚血剤としての 10 - [(アシリルアミノ)エチル] テトラヒドロピリド [1,2-a] インドールの調製が EP-A-0279125 に開示されている。3040

【 0 0 1 1 】

本発明の目的は、治療に使用するための、特に抗肥満剤として使用するための、選択的な、直接作用する 5 - HT_{2C}受容体配位子を提供することである。本発明のさらなる目的は、治療に使用するための、特に抗肥満剤として使用するための、5 - HT_{2B} 及び / 又は 5 - HT_{2C}受容体に選択的な、直接作用する配位子を提供することである。本発明のさらなる目的は、治療に使用するための、特に抗肥満剤として使用するための、選択的な、直接作用する 5 - HT_{2C}受容体配位子、好ましくは 5 - HT_{2C}受容体作動薬を提供することである。50

【0012】

本発明明細書では、「アルキル」とは、単独で又は組み合わさって、炭素原子1～8個の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基、好ましくは炭素原子1～4個の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基をいう。直鎖状及び分岐鎖状C₁～C₈アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル及び異性体オクチル、好ましくはメチル、エチル、プロピル及びイソブチルである。特に好ましいものはメチル及びエチルである。

【0013】

「シクロアルキル」とは、単独で又は組み合わさって、炭素原子3～8個のシクロアルキル環、好ましくは炭素原子3～6個のシクロアルキル環をいう。C₃～C₈シクロアルキルの例は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、メチル-シクロブチル、シクロペンチル、メチル-シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメ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、好ましくはシクロプロピル及び特にシクロペンチルである。

10

【0014】

「アルコキシ」とは、単独で又は組み合わさって、「アルキル」が前記意味を有する式アルキル-O-の基、たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシ、好ましくはメトキシ及びエトキシをいう。

【0015】

20

「アリールオキシ」とは、単独で又は組み合わさって、「アリール」が前記意味を有する式アリール-O-の基をいう。フェニルオキシがそのようなアリールオキシ基の例である。

【0016】

「ハロアルキル」とは、単独で又は組み合わさって、1個又はいくつかの水素原子、好ましくは1個の水素原子がハロゲンによって置換されている先に定義したアルキル基をいう。ハロアルキル基の例は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル及びトリクロロメチルである。好ましい例はトリフルオロメチル及びジフルオロメチルである。

【0017】

「ハロアルコキシ」とは、単独で又は組み合わさって、1個又はいくつかの水素原子、好ましくは1個の水素原子がハロゲンによって置換されている先に定義したアルコキシ基をいう。ハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ及びトリクロロメトキシである。好ましい例はトリフルオロメトキシである。

30

【0018】

「カルボニル」とは、式-C(=O)-の基をいう。

【0019】

「アルキルチオ」とは、単独で又は組み合わさって、「アルキル」が前記意味を有する式アルキル-S-の基、たとえばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオをいう。好ましいものはメチルチオ及びエチルチオである。

40

【0020】

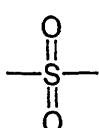
「アリールチオ」とは、単独で又は組み合わさって、「アリール」が前記意味を有する式アリール-S-の基をいう。フェニルチオがそのようなアリールチオ基の例である。

【0021】

「スルホニル」とは、単独で又は組み合わさって、式

【0022】

【化12】



50

【0023】

の基をいう。

【0024】

「スルホキシル」とは、単独で又は組み合わさって、式

【0025】

【化13】



10

【0026】

の基をいう。

【0027】

「アリール」とは、単独で又は組み合わさって、場合によってはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロなどから独立して選択される1～3個の置換基を担持するフェニル又はナフチル基、たとえばフェニル、p-トリル、4-メトキシフェニル、4-tert-ブтокシフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルをいう。好ましいものは、フェニル、4-フルオロフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチル、特にフェニルである。

【0028】

「ヘテロシクリル」とは、単独で又は組み合わさって、窒素、酸素及び硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する飽和、部分不飽和又は芳香族5～10員の複素環、好ましくは5又は6員環をいう。望むならば、1～3個の炭素原子がハロゲン、アルキル、アルコキシ、オキソなどによって置換されている、及び/又は第二級窒素原子(すなわち-NH-)がアルキル、シクロアルキル、アラルコキシカルボニル、アルカノイル、フェニル又はフェニルアルキルによって置換されている、又は第三級窒素原子(すなわち=N-)がオキシドによって置換されていることができ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル及びアルコキシが好ましい。このようなヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾイル、イミダゾイル(たとえばイミダゾル-4-イル及び1-ベンジルオキシカルボニルイミダゾル-4-イル)、ピラゾイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ヘキサヒドロ-ピリミジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル(たとえば2-インドリル)、キノリル(たとえば2-キノリル、3-キノリル及び1-オキシド-2-キノリル)、イソキノリル(たとえば1-イソキノリル及び3-イソキノリル)、テトラヒドロキノリル(たとえば1,2,3,4-テトラヒドロ-2-キノリル)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル(たとえば1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソ-イソキノリル)及びキノキサリニルである。好ましいものは、オキサゾリジノン、シクロブタノイル、[1,2,4]トリアゾル-3-イル、[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル、[1,2,4]トリアゾル-3-オン-5-イル、テトラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾル-2-イル、[1,3,4]チアジアゾル-2-イル、1H-イミダゾル-2-イル、1H-イミダゾル-4-イルである。ヘテロシクリルの特に好ましい例は、[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル又はシクロブタノン-2-イルである。

【0029】

「アミノ」とは、単独で又は組み合わさって、窒素原子を介して結合した第一級、第二級又は第三級アミノ基(第二級アミノ基は、アルキル又はシクロアルキル置換基を担持し、第三級アミノ基は、2個の同じ又は異なるアルキルもしくはシクロアルキル置換基又はいっしょになって環を形成する2個の窒素置換基を担持する)、たとえば-NH₂、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル-エチルアミノ、ピロ

40

50

リジン - 1 - イル又はピペリジノなど、好ましくはアミノ、ジメチルアミノ及びジエチルアミノ、特に第一級アミノをいう。

【0030】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特に塩素及び臭素をいう。

【0031】

「カルボキシ」とは、単独で又は組み合わさって、-COOH基をいう。

【0032】

「カルボキシアルキル」とは、単独で又は組み合わさって、1個の水素原子がカルボキシ基によって置換されている前記アルキル基をいう。カルボキシメチル基が好ましく、特にカルボキシエチルが好ましい。10

【0033】

「カルバモイル」とは、式アミノ-C(=O)-の基をいう。

【0034】

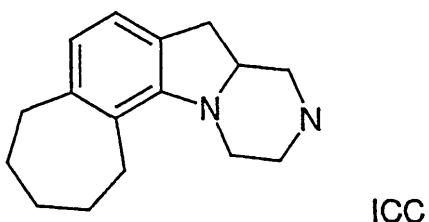
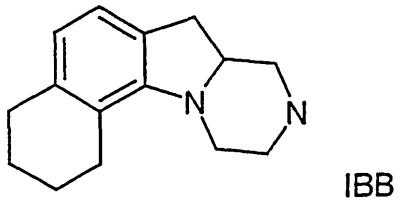
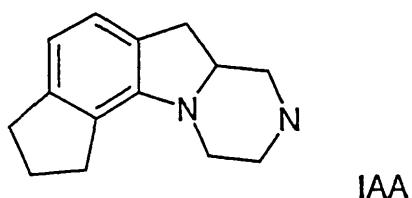
「シクロアルカノニル」とは、1個の炭素環原子が-C(=O)-の基によって置換されているシクロアルキル環をいう。

【0035】

R³及びR⁴が、それらが付く炭素原子といっしょになって、場合によってはアルキルによって置換されている5~7員の炭素環式環を形成する式Iの化合物は、以下の基IAA、IBB又はICCの一つを含む。20

【0036】

【化14】



【0037】

「薬学的に許容可能な塩」とは、生物学的にも他の観点からも望ましくないものではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持する塩をいう。塩は、無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、好ましくは塩酸及び有機酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、oxylic酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどで形成される。加えて、これらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の添加から調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などを含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、第一級、第二級及び第三級アミンの塩、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、たとえばイソプロ40

ピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含むが、これらに限定されない。式Iの化合物はまた、対イオンの形態で存在することもできる。

【0038】

本発明は、式Iの化合物の薬学的に使用可能な溶媒和物を明示的に含む。式Iの化合物は、溶媒和、たとえば水和させることができる。溶媒和は、製造方法の過程で実施することもできるし、はじめには無水である式Iの化合物の吸湿性の結果として起こることもできる(水和)。「薬学的に許容しうる塩」は、生理学的に使用可能な溶媒和物をも含む。

【0039】

「薬学的に許容しうるエステル」とは、一般式(I)の化合物を官能基で誘導体化して、インビボで親化合物に戻すことができる誘導体を提供することができるということ。このような化合物の例は、生理学的に許容可能であり、代謝的に不安定なエステル誘導体、たとえばメトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピバロイルオキシメチルエステルを含む。さらには、一般式(I)の親化合物をインビボで作り出すことができる、代謝的に不安定なエステルと同様な、一般式(I)の化合物の生理的に許容しうる等価物が本発明の範囲に入る。

【0040】

より詳細には、たとえば、式Iの化合物のCOOH基をエステル化することができる。アルキル及びアラルキルエステルが適当なエステルの例である。メチルエチル、プロピル、ブチル及びベンジルエステルが好ましいエステルである。メチル及びエチルエステルが特に好ましい。薬学的に使用可能なエステルのさらなる例は、ヒドロキシ基をエステル化することができる式Iの化合物である。当該エステルの例は、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、イソ酪酸エステル、吉草酸エステル、2-メチル酪酸エステル、イソ吉草酸エステル及びN,N-ジメチルアミノ酢酸エステルである。好ましいエステルは酢酸エステル及びN,N-ジメチルアミノ酢酸エステルである。

【0041】

「リバーゼ阻害薬」とは、リバーゼ、たとえば胃及び膵リバーゼの作用を阻害することができる化合物をいう。たとえば、米国特許第4,598,089号に記載されているオルリストット及びリップスタチンは、強力なリバーゼ阻害薬である。リップスタチンは、微生物起源の天然産物であり、オルリストットは、リップスタチンの水素化の結果である。他のリバーゼ阻害薬は、一般にパンクリシンと呼ばれるクラスの化合物を含む。パンクリシンは、オルリストットの類似物である(Mutoh et al, 1994)。「リバーゼ阻害薬」はまた、たとえば国際特許出願WO99/34786(Geltex Pharmaceuticals社)に記載されているポリマー結合リバーゼ阻害薬をいう。これらのポリマーは、リバーゼを阻害する一以上の基で置換されていることを特徴とする。「リバーゼ阻害薬」はまた、これらの化合物の薬学的に許容しうる塩を含む。「リバーゼ阻害薬」は、好ましくは、オルリストットをいう。

【0042】

オルリストットは、肥満及び高脂血症の抑制又は予防に有用な公知の化合物である。オルリストットの製造方法を開示する1986年7月1日発行の米国特許第4,598,098号及び適当な医薬組成物を開示する米国特許第6,004,996号を参照。さらなる適当な医薬組成物がたとえば国際特許出願WO00/09122及びWO00/09123に記載されている。オルリストットの調製のためのさらなる方法が欧州公開特許公報第185,359号、第189,577号、第443,449号及び第524,495号に開示されている。

【0043】

オルリストットは、好ましくは、1日60~720mgを1日2回又は3回に分けた用量で経口投与される。リバーゼ阻害薬は、1日180~360mg、もっとも好ましくは360mgを1日2回又は特に3回に分けた用量で対象者に投与することが好ましい。対象者は、

10

20

30

40

50

好ましくは肥満患者又は体重過大のヒト、すなわちB M I 2 5 以上のヒトである。一般に、リバーゼ阻害薬は、脂肪を含む食事の摂取から約1又は2時間以内に投与することが好ましい。一般に、上記で定義したリバーゼ阻害薬を投与するためには、治療は、顕著な肥満家系を有し、2 5 以上のB M I を得ているヒトに投与することが好ましい。

【 0 0 4 4 】

オルリストットは、従来の経口組成物、たとえば錠剤、コーティング錠、硬及び軟ゼラチンカプセル、エマルション又は懸濁液としてヒトに投与することができる。錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルに使用することができる担体の例は、ラクトース、他の糖及び糖アルコール、たとえばソルビトール、マンニトール、マルトデキストリン又は他の充填剤、界面活性剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウム、Brij 96又はTween 10

80、崩壊剤、たとえばナトリウムデンブングリコレート、トウモロコシデンプン又はその誘導体、ポリマー、たとえばポビドン、クロスポビドン、タルク、ステアリン酸又はその塩などである。軟ゼラチンカプセルに適した担体は、たとえば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。そのうえ、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧調節のための塩、緩衝剤、コーティング剤及び酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、他の治療的に貴重な物質をなおも含有することができる。調合物は、好都合には、1回服用量形態で提示することができ、薬学的技術で公知の方法によって調製することができる。好ましくは、オルリストットは、例及び米国特許第6,004,996号に示す処方にしたがって投与される。

20

【 0 0 4 5 】

式Iの化合物は、いくつかの不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、たとえばラセメート、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性ラセメート又はジアステレオ異性ラセメートの混合物の形態で存在することができる。光学活性形態は、たとえば、ラセメートの分割、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー（キラルな吸着剤又は溶離剤を用いるクロマトグラフィー）によって得ることができる。

【 0 0 4 6 】

式Iの好ましい化合物は、

R¹、R²、R³及びR⁴が、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ又はヘテロシクリルであり、

30

R⁵が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニルアルキル又は-(C H₂)_n-Aであり、

40

R⁷が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル又は1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素ではなく、

R⁸が水素であり、

Aが、ヘテロシクリル又はシクロアルカノニルであるか、あるいはヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているシクロアルキルであり、

nが0、1、2又は3である化合物ならびに薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物及びエステルである。

【 0 0 4 7 】

50

式Iの好ましい化合物は、R¹、R²、R³及びR⁴が、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ又はヘテロシクリルである化合物である。同じく好ましいものは、R³及びR⁴が、それらが付く炭素原子といっしょになって、場合によってはアルキルによって置換されている5員炭素環式環を形成する、式IAの基を含む化合物である。

10

【0048】

式Iのさらなる好ましい化合物は、R¹、R²、R³及びR⁴が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから選択される化合物である。式Iの特に好ましい化合物は、R¹、R²、R³及びR⁴の一又は二が、独立して、クロロ、ブロモ、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択され、他が水素である化合物である。

【0049】

式Iの好ましい化合物は、R⁵が水素、アルキル又はシクロアルキルである化合物である。本発明のもう一つの好ましい実施態様は、R⁵が水素又はアルキルである式Iの化合物を含む。特に好ましいものは、R⁵が水素である式Iの化合物である。

20

【0050】

式Iのさらに好ましい化合物は、R⁶が水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニルアルキル又は-(CH₂)_n-Aである化合物である。特に好ましいものは、R⁶が水素、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又は-(CH₂)_n-Aである式Iの化合物である、非常に好ましいものは、R⁶が水素である式Iの化合物である。

【0051】

本発明のさらなる好ましい実施態様は、Aがオキサゾリジノン、シクロブタノニル、[1,2,4]トリアゾル-3-イル、[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル、[1,2,4]トリアゾル-3-オン-5-イル、テトラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾル-2-イル、[1,3,4]チアジアゾル-2-イル、1H-イミダゾル-2-イル又は1H-イミダゾル-4-イルである式Iの化合物である。特に好ましいものは、2-オキサゾリジン-2-オン及びシクロブタノン-2-イルである。

30

【0052】

そのうえ、好ましいものは、Aがシクロアルカノニルであり、nが0である化合物である。同様に好ましいものは、Aがヘテロシクリルであり、nが1である式Iの化合物である。

【0053】

本発明のもう一つの好ましい態様は、nが0又は1である式Iの化合物である。

40

【0054】

式Iの好ましい化合物は、R⁷が水素又はアルキルである化合物である。特に好ましいものはメチル及びエチルである。

【0055】

式Iのさらなる好ましい化合物は、R⁸が水素又はアルキルである化合物である。特に好ましいものは、R⁸がメチルである式Iの化合物である。非常に好ましいものは、R⁸が水素である式Iの化合物である。

【0056】

式Iの好ましい化合物の例は以下である。

【0057】

50

(2S,10aR)-2-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-シクロブタノン、
 (2R,10aR)-2-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-シクロブタノン、
 (2S,10aS)-2-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-シクロブタノン、
 (2R,10aS)-2-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-シクロブタノン、
 (10aR)-3-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イルメチル)-オキサゾリジン-2-オン、
 (10aS)-3-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イルメチル)-オキサゾリジン-2-オン、
 (10aR)-2-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-エタノール、
 (10aR)-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-酢酸メチルエステル、
 (10aR)-2-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-アセトアミド、
 (4R,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aS)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4S,10aS)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aS)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aS)-6-エチル-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-6-エチル-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-8-プロモ-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-4,6,7-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-7-プロモ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-4,8-ジメチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-9-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aS)-4,8-ジメチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aR)-7-クロロ-8-フルオロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
 (4R,10aS)-8-プロモ-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
10
20
30
40
50

(4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 7 - カルボニトリル、
 (4 R , 1 0 a R) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 ,
 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a S) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0
 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘ
 キサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R S , 1 0 a S R) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘ
 キサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R S , 1 0 a R S) - 6 , 7 , 8 - トリブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0
 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R S , 1 0 a R S) - 7 , 8 - ジブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0
 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 S , 1 0 a S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R S , 1 0 a S R) - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ -
 ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R S , 1 0 a R S) - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ -
 ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 8 - ブロモ - 6 - エチル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1
 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 S , 1 0 a R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0
 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 R , 1 0 a R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0
 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 8 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a S) - 8 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 6 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a S) - 6 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキ
 サヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ -
 ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ -
 ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 ,
 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
 (4 R , 1 0 a R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキ
 サヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、
10
20
30
40
50

(4S, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4S, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aS) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (10R, 6aS) - 10 - メチル - 2, 3, 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 8, 10a - ジアザ - シクロペンタ [c] フルオレン、
 (4R, 10aR) - N - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - イル) - アセトアミド、
 (4R, 10aR) - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - イル) - メタノール、
 (4R, 10aR) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ブチルアミド、
 (4R, 10aR) - 4, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aS) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aS) 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 4, 7, 8 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aS) 4, 7, 8 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 6, 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aS) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aS) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミド、
 (4R, 10aR) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 7 - メトキシメチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aR) - 6 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4S, 10aS) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール、及び
10
20
30
40
50

(4S, 10aR) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 4 - イル) - メタノール

【0058】

式Iの特に好ましい化合物の例は以下である。

【0059】

(4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 4, 6, 7 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
10

(4R, 10aR) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 6 - カルボニトリル、

(4R, 10aS) - 4, 6, 9 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
20

(4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、及び

(4R, 10aS) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

【0060】

式Iの化合物の製造方法は本発明の目的である。以下のスキームに使用する置換基及び指標は、別段指示される場合を除き、上記意味を有する。

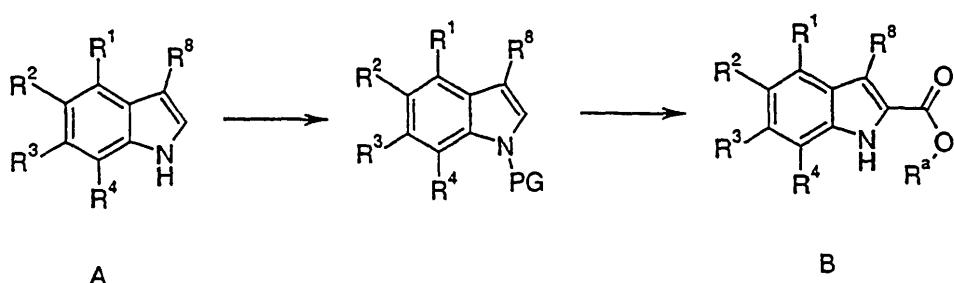
【0061】

式Aのインドールは、当該技術で公知の方法（たとえば、T. L. Gilchrist, Heterocyclic chemistry, 1997又はThe chemistry of heterocyclic compounds Vol 25, 1972又はJoule, J. A. Indoles, isoindoles, their reduced derivatives, and carbazoles. Rodd's Chem. Carbon Compd. 1997又はG. W. Gribble, J. Chem. Soc. Perkin I 2000, 1045）によって調製することができる。
30

【0062】

【化15】

スキーム 1



【0063】

式Bのインドール - 2 - カルボキシレートは、当該技術で公知の方法によって調製するこ
ともできるし（上記参照）、あるいはまた、式Aのインドールから、まずインドール窒素
50

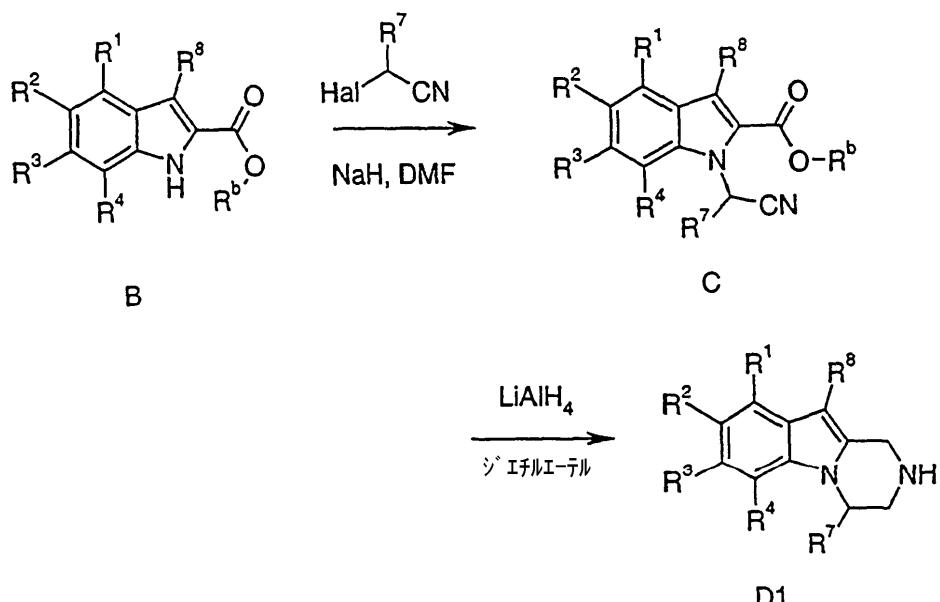
を適当な保護基（P G、たとえばtert - プトキシカルボニル（B o c））で保護し、保護されたインドール誘導体を無水条件下で適当な塩基で（たとえばT H F 中、リチウム2，2，6，6 - テトラメチルピペリジドで）処理し、中間体アニオンをクロロホルム（たとえばエチルクロロホルム）と反応させ、保護基を開裂させることによって調製することもできる。スキーム1中、R^aは、アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

【0064】

【化16】

スキーム 2:

10



20

【0065】

式D 1のピラジノインドールは、式Bのインドール-2-カルボキシレートをまず、適当な塩基（たとえばN a H）を有する適当な溶媒（たとえばD M F）中、ハロアルカンニトリル（たとえば、2 - プロモ - プロピオニトリル）と反応させる方法によって調製することができる。中間体Cを、適当な溶媒中で適当な還元剤（たとえばT H F又はジエチルエーテル中でL i A l H₄）との反応によって還元し、テトラヒドロ - ピラジノ[1,2-a]インドールD 1に環化する。R⁷ Hの場合、後者の還元は、中間体Cを、次に(i) T H F中ボラン - ジメチルスルフィド錯体、(ii)メタノール中、炭酸カリウム、(iii) T H F中ボラン - ジメチルスルフィド錯体で処理することによって一工程ずつ実施することが好ましい。スキーム2中、R^bは、アルキル基、好ましくは低級アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

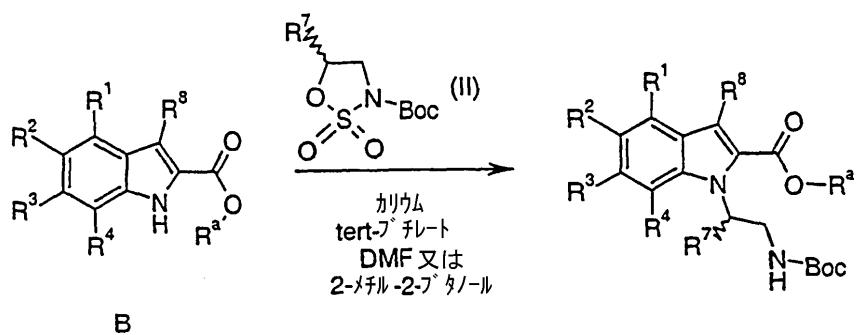
30

【0066】

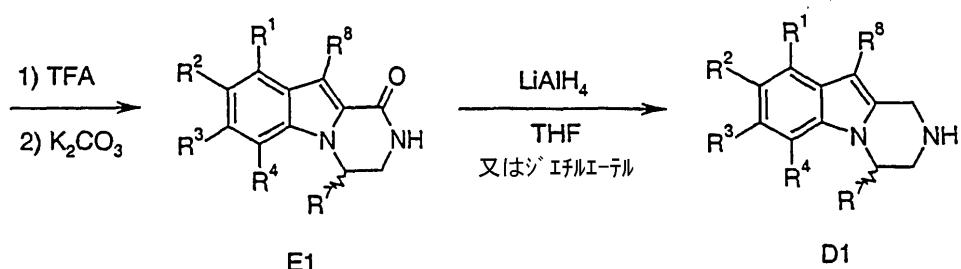
【化17】

40

スキーム3:



10



20

〔 0 0 6 7 〕

式 D 1 のピラジノインドールはまた、式 B のインドール - 2 - カルボキシレートをまず、適當な塩基（たとえばカリウムtert - プチレート又は水素化ナトリウム）を有する適當な溶媒（たとえば DMF 又は 2 - メチル - 2 - ブタノール）中、これまで知られていない Boc - スルファミデート(II) と反応させ、次に、塩基（たとえば炭酸カリウム）の存在で Boc 保護基を開裂させ、閉環する方法によって調製することができる。Boc - スルファミデート II の R⁷ に付いた炭素原子の立体化学構造がこの反応シーケンスで逆転する (> 90% ee)。中間体アミド (E 1) を、適當な溶媒中、適當な還元剤（たとえばジエチルエーテル中 LiAlH₄ 又は THF 中ボラン - ジメチルスルフィド錯体）で還元する。スキーム 3 中、R^a は、アルキル基、好ましくは低級アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

30

〔 0 0 6 8 〕

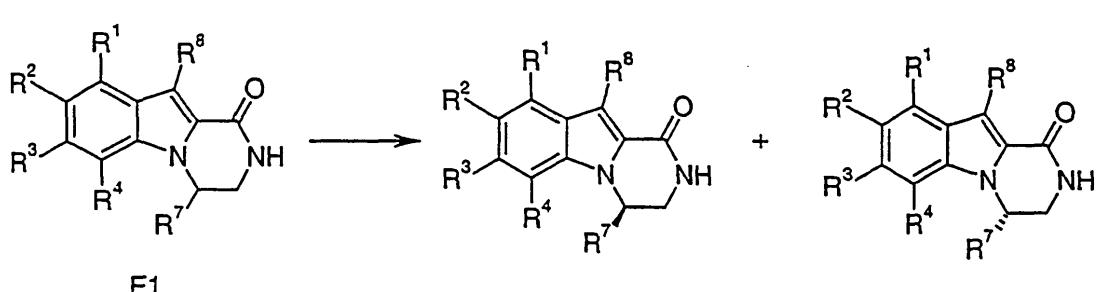
ラセミ Boc-スルファミデート II をこの工程で使用するならば、たとえばスキーム 4 に示すように分取キラル HPLC によって中間体 E 1 のエナンチオマーを得ることができる。

[0 0 6 9]

【化 1 8】

スキーム 4

49



[0 0 7 0]

50

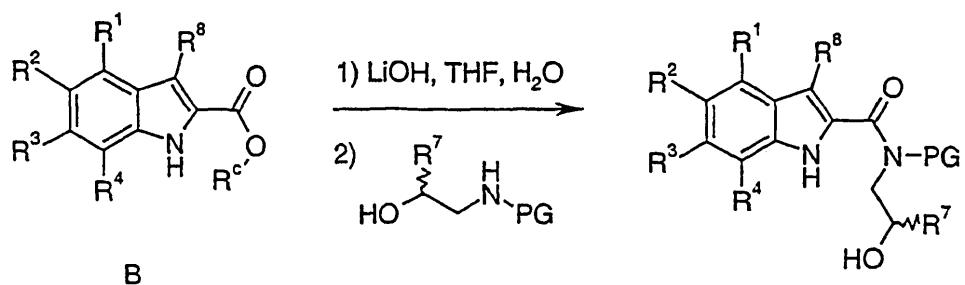
中間体 E 1 はまた、エステル B のインドール - 2 - カルボン酸への鹹化（たとえば T H F / 水混合物中 L i O H を用いる）から出発し、この酸を適當なアミノアルコール誘導体（P G は、適當な保護基、たとえばベンジルである）とアミド結合させ、ヒドロキシルを脱離基に転換し（たとえば塩化メシリルを用いる）、適當な溶媒中、適當な塩基（たとえば D M F 中 N a H ）で処理し、保護基を開裂させる（たとえば、P G = ベンジルの場合、パラジウム担持炭触媒の存在における水素化によって）多段手法によって調製することができる。スキーム 5 中、R ^c は、アルキル基、好ましくは低級アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

【0071】

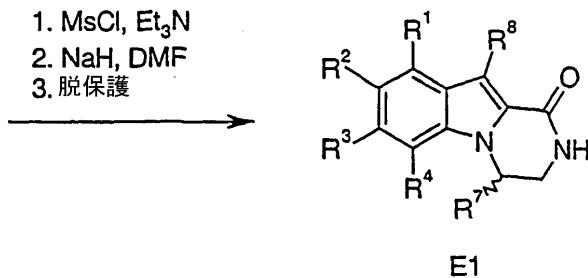
【化19】

10

スキーム 5:



20



30

【0072】

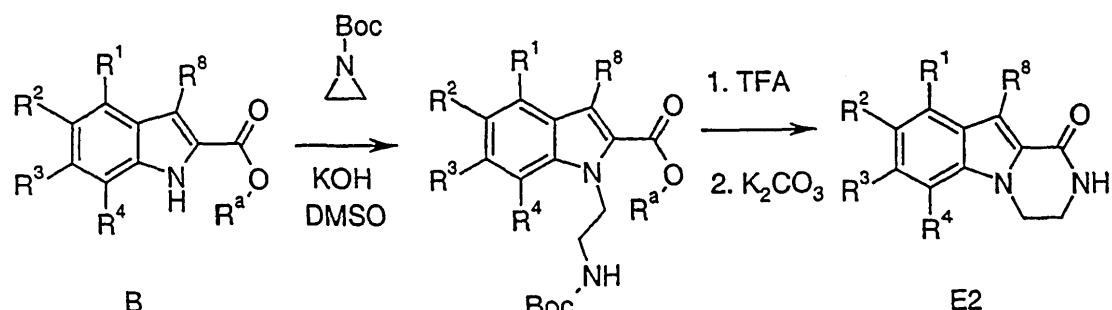
中間体 E 2 はまた、インドール - 2 - カルボキシレート 2 をまず、活性化アミノエタノール誘導体と反応させ（適當な塩基、たとえば K O H を有する適當な溶媒、たとえば D M S O 中、B o c - アジリジン）、次に、塩基（たとえば炭酸カリウム）の存在で B o c 保護基を開裂させ、閉環する方法によって調製することができる。

【0073】

【化20】

スキーム 6

40



50

【0074】

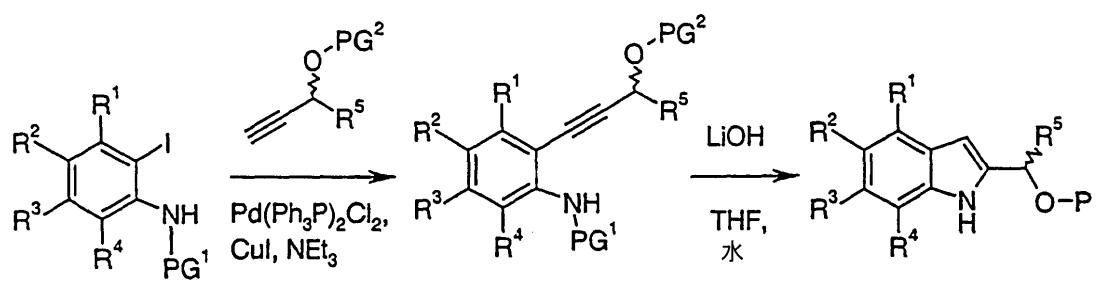
インドール誘導体 F は、保護された o - ヨードアニリン（適当な保護基 PG¹ は N - メトキシカルボニルである）から出発して、適当に置換され、場合によっては保護されたカルビノール（好ましい保護基はシリルエーテル、特に好ましくは tert - ブチル - ジメチルシリルである）との反応によって調製することができる。反応は、適当な溶媒（たとえばトリエチルアミン）中、適当な触媒（たとえば、ビス - トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド及び助触媒としてのヨウ化銅（I））の存在で進行する。中間体を塩基（たとえば THF / 水中 LiOH）で処理してインドール誘導体 F 1 を得る（スキーム 7）。

【0075】

【化 21】

10

スキーム 7



20

F1

PG¹ 又は PG² は保護である

【0076】

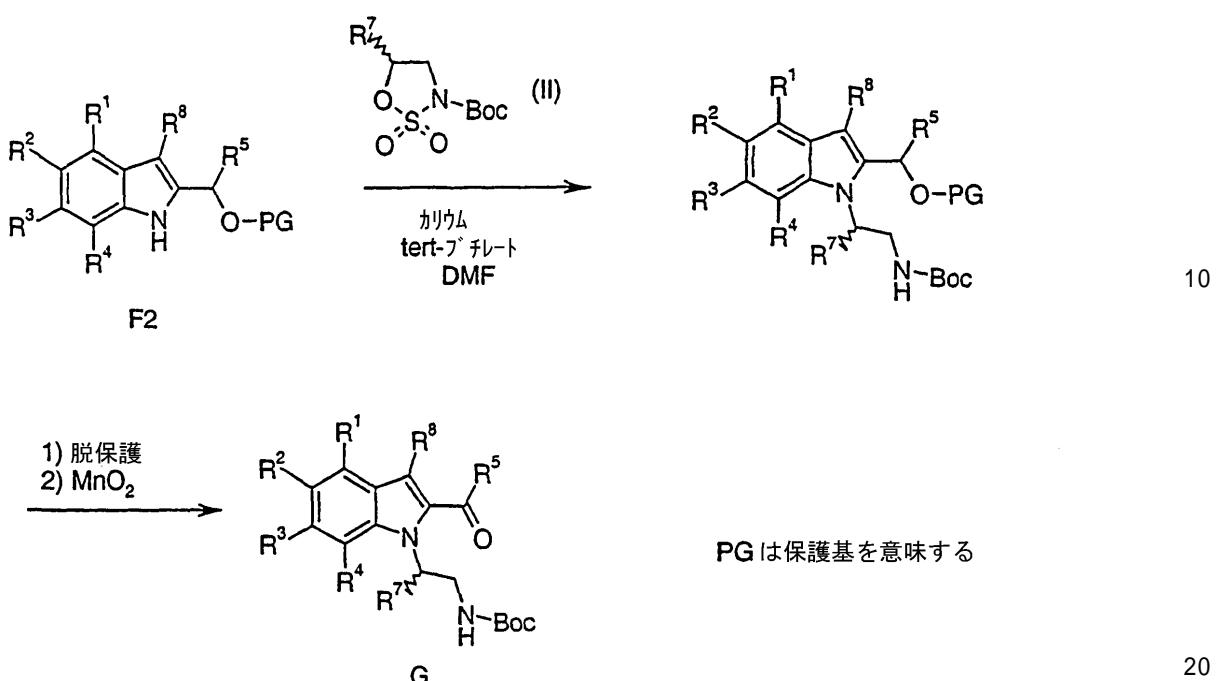
式 G の中間体は、スキーム 8 にしたがって、式 F 2 のインドール誘導体をまず、適当な塩基（たとえば NaH 又はカリウム tert - ブチレート）を有する適当な溶媒（たとえば DMF 又は 2 - メチル - 2 - プタノール）中、これまで知られていない Boc - スルファミデート（II）と反応させ、次に、溶媒（たとえば THF）中でアルコールを脱保護し（たとえばフッ化テトラブチルアンモニウムを用いる）、アルコールを酸化させる（たとえば二酸化マンガンを用いる）方法によって調製することができる。Boc - スルファミデート II の R⁷ に付いた炭素原子の立体化学構造がこの反応シーケンスで逆転する (> 90% e.e.)。

30

【0077】

【化 22】

スキーム 8



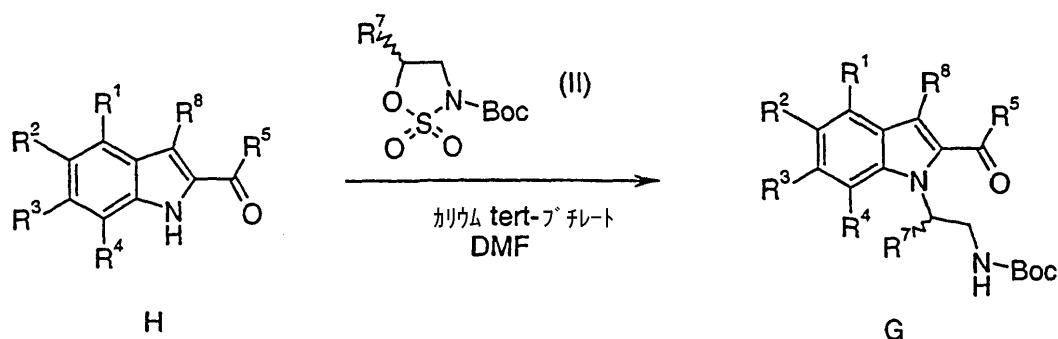
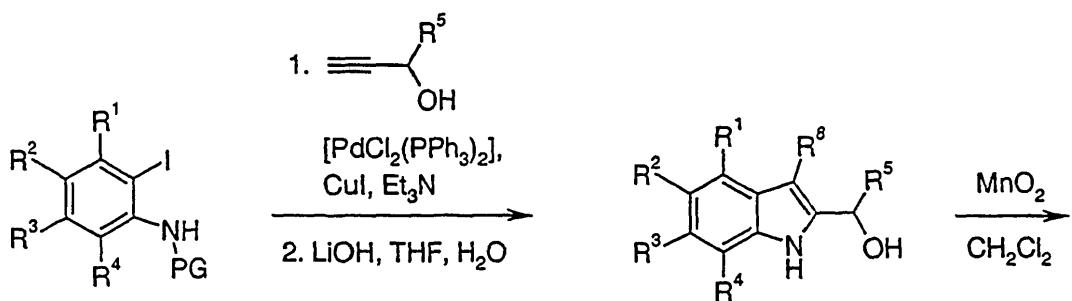
【0078】

インドール誘導体 G はまた、スキーム 9 にしたがって、保護された o - ヨードアニリン（適当な保護基 PG¹ は N - メトキシカルボニルである）から出発して、適当な溶媒（たとえばトリエチルアミン）中、適当な触媒（たとえば、ビス - トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド及び助触媒としてのヨウ化銅（I））の存在で、プロパルギルアルコール誘導体とで交差カップリング反応させたのち、塩基（たとえば T H F / 水中 L i O H ）で処理することによって調製することができる。アルコール中間体をたとえば二酸化マンガンで酸化させてインドール誘導体 H を得る。適当な塩基（たとえばカリウム tert - ブチレート又は N a H ）を有する適当な溶媒（たとえば D M F 又は 2 - メチル - 2 - プタノール）中、H を B o c - スルファミデート（II）でアルキル化すると、中間体 G に至る。B o c - スルファミデート II の R⁷ に付いた炭素原子の立体化学構造がこの反応で逆転する（> 90% ee）。

【0079】

【化 23】

スキーム 9



PGは保護基である

【0080】

式Gのこれらの中間体は、

Boc保護基を開裂させて（たとえばトリフルオロ酢酸を用いる）イミン中間体を得、それを単離せず、水素化リチウムアルミニウムで直接還元してD2をエピマーの分離可能な混合物として得るか、又は

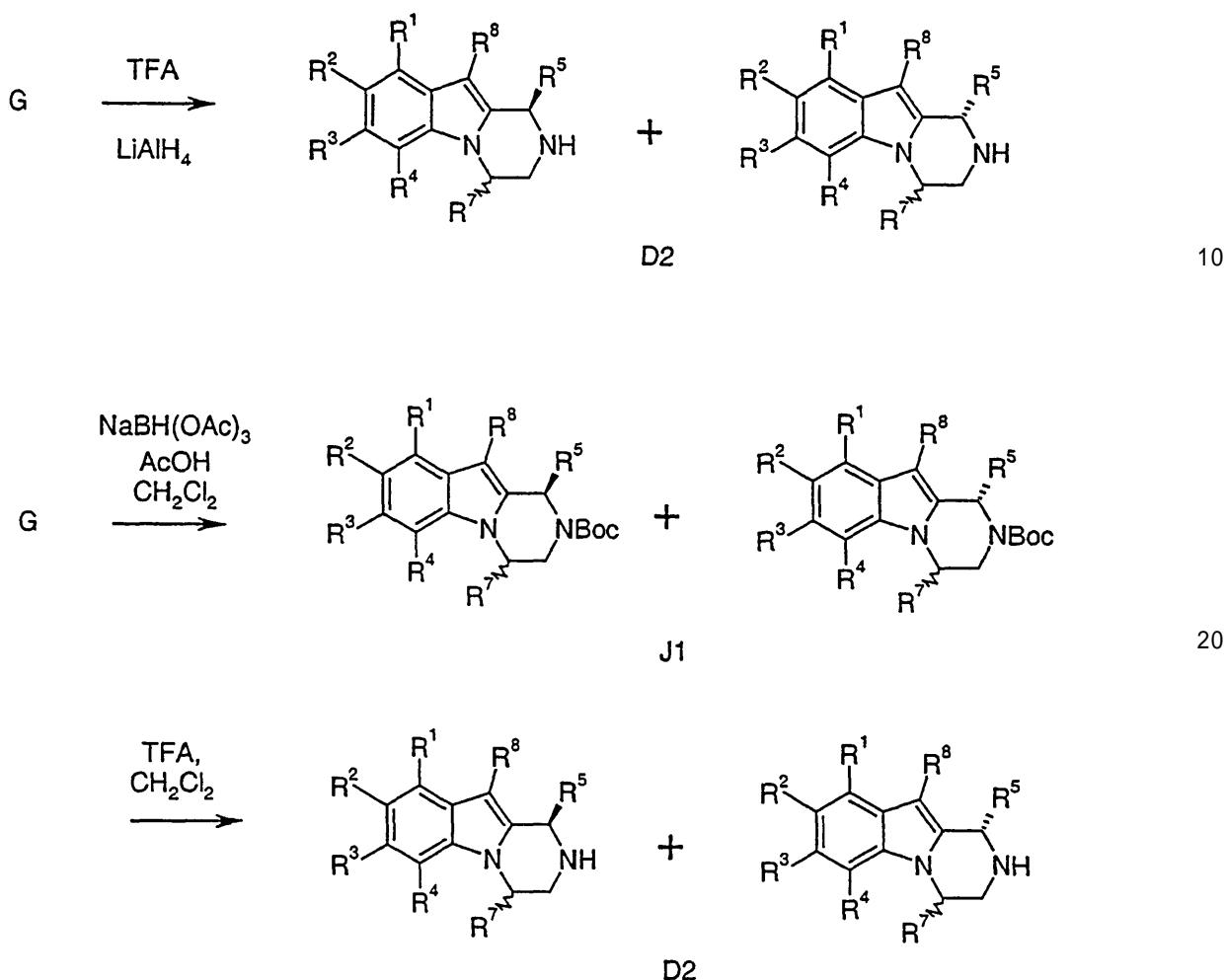
スキーム10に示すように、直接還元アミノ化（たとえば、適当な溶媒、たとえばジクロロメタン中、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム、モレキュラーシーブ及び酢酸を用いる）ののち中間体J1を脱保護（たとえば、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を用いる）するか

のいずれかにより、式D2の化合物へとさらに処理することができる。

【0081】

【化24】

スキーム 10



【0082】

置換基 R⁸は、スキーム 11 に示すように、テトラヒドロピラジノ [1, 2 - a] インドール D 3 から出発して導入することができる。このためには、D 3 のアミン窒素をたとえば tert - ブチルカルバメートとして保護して、化合物 J 2 を生成する。これを以下に詳述する。

【0083】

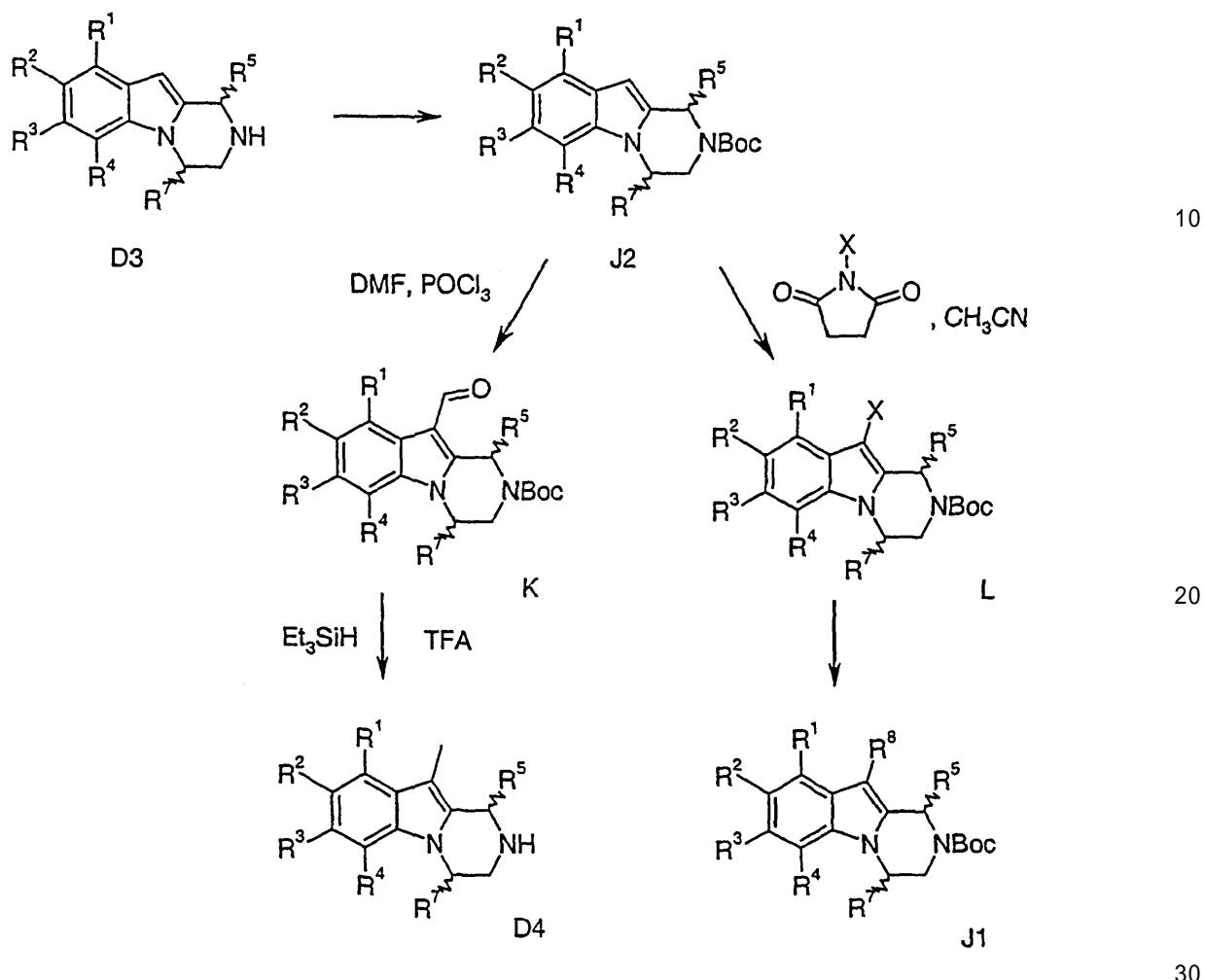
a) フィルスマイヤー反応がアルデヒド K を生じさせ、これを、好ましくはトリフルオロ酢酸中トリエチルシランを用いてテトラヒドロピラジノ [1, 2 - a] インドール D 4 に還元する。

b) ハロゲン化（好ましくはアセトニトリル中 N - ヨードスクシンイミド又は N - プロモスクシンイミドを用いる）がハロゲン化物 L を生じさせ、これを、当該技術で公知の方法（たとえば F. Diegedrich, P. J. Stang (eds.), Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1988）を使用して、交差カップリング反応によって化合物 J 1 に転換する。

【0084】

【化 25】

スキーム 11



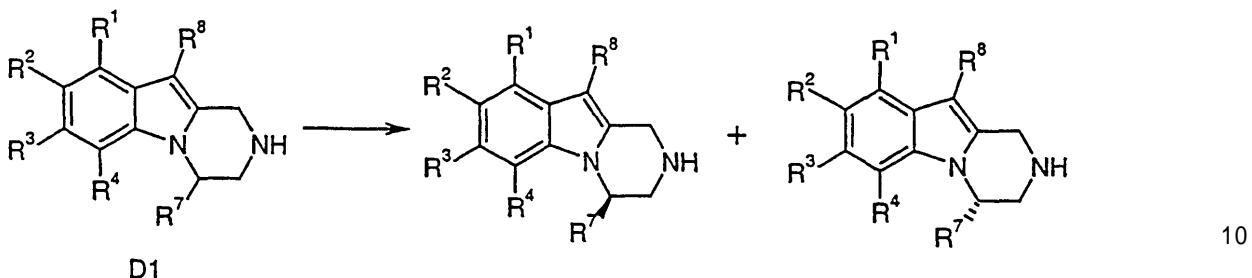
【0085】

テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドールD1のエナンチオマーは、キラルなスルファミデート(II)を使用することによって、又は、分取キラルHPLCもしくは適当なキラルな酸を用いる結晶化によるエナンチオマーの分割、ジアステレオマー塩の分割及びこれらの塩からのエナンチオマーの単離によって得ることができる(スキーム12)。テトラヒドロ-ピラジノインドールD1のエナンチオマーに至る代替方法は、たとえば分取キラルHPLCによる前駆体C又はGのエナンチオマーの分割を含む。

【0086】

【化26】

スキーム 12



【0087】

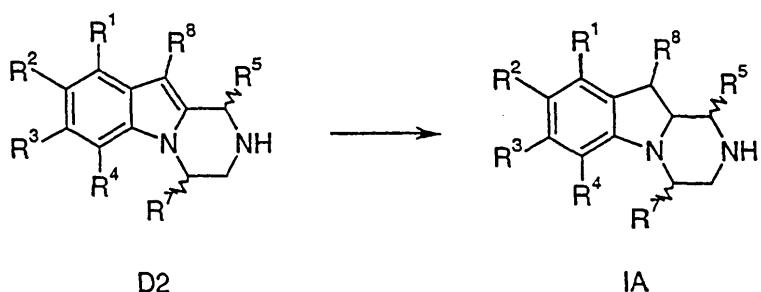
式 I A のヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールは、式 D 2 の化合物から、適当な溶媒又は溶媒混合物、たとえば T H F / T F A 中、適当な還元剤（たとえば N a B H₄）を用いる還元によって調製することができる（スキーム 13）。

【0088】

【化27】

スキーム 13

20



【0089】

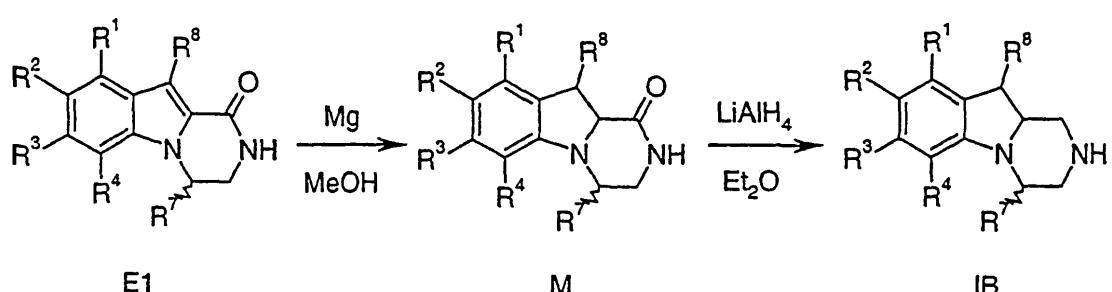
式 I B のヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールはまた、中間体 E 1 から、インドール基を還元してインドリンアミド M を製造したのち、それを適当な条件、たとえばジエチルエーテル中 L i A 1 H₄ で還元する 2 工程法で調製することができる（スキーム 14）。

【0090】

【化28】

スキーム 14

40



【0091】

50

ピラジノ - インドール合成に関して記載した方法を許容しない官能基 R¹ ~ R⁴は、それを許容するような官能基から、当該技術で公知の方法（たとえば、March, Advanced Organic Chemistry 4th edition 又は Comprehensive Organic Functional Group Transformations, 1995）によって調製することができる。具体的には、保護された臭化物 N から出発して、スキーム 15 で概説する転換を実施する（適当な保護基 P G は、標準的 10 方法によって導入される tert - プトキシカルボニルである。R は、1 又は 2 個の非干渉置換基である）。

【0092】

a) パラジウム触媒及び補助的な配位子、たとえば 2 , 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) 1 , 1 - ビナフチル (BINA P) を使用する、ベンゾフェノンイミンとの交差カップリング反応ならびにその後の水素化反応がアミン P を生じさせたのち、これを酸塩化物 R¹¹COC1 (R¹¹ = アルキル) でアシル化してアミド Q を製造する。 10

【0093】

b) パラジウム触媒及び補助的な配位子、たとえば 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf) を使用する、シアノ化銅との交差カップリング反応がニトリル R を生じさせる。

【0094】

c) THF 中 n - BuLi を用いるリチウム化及び二酸化炭素を用いるその後の処理がカルボン酸 S を生じさせ、それを、

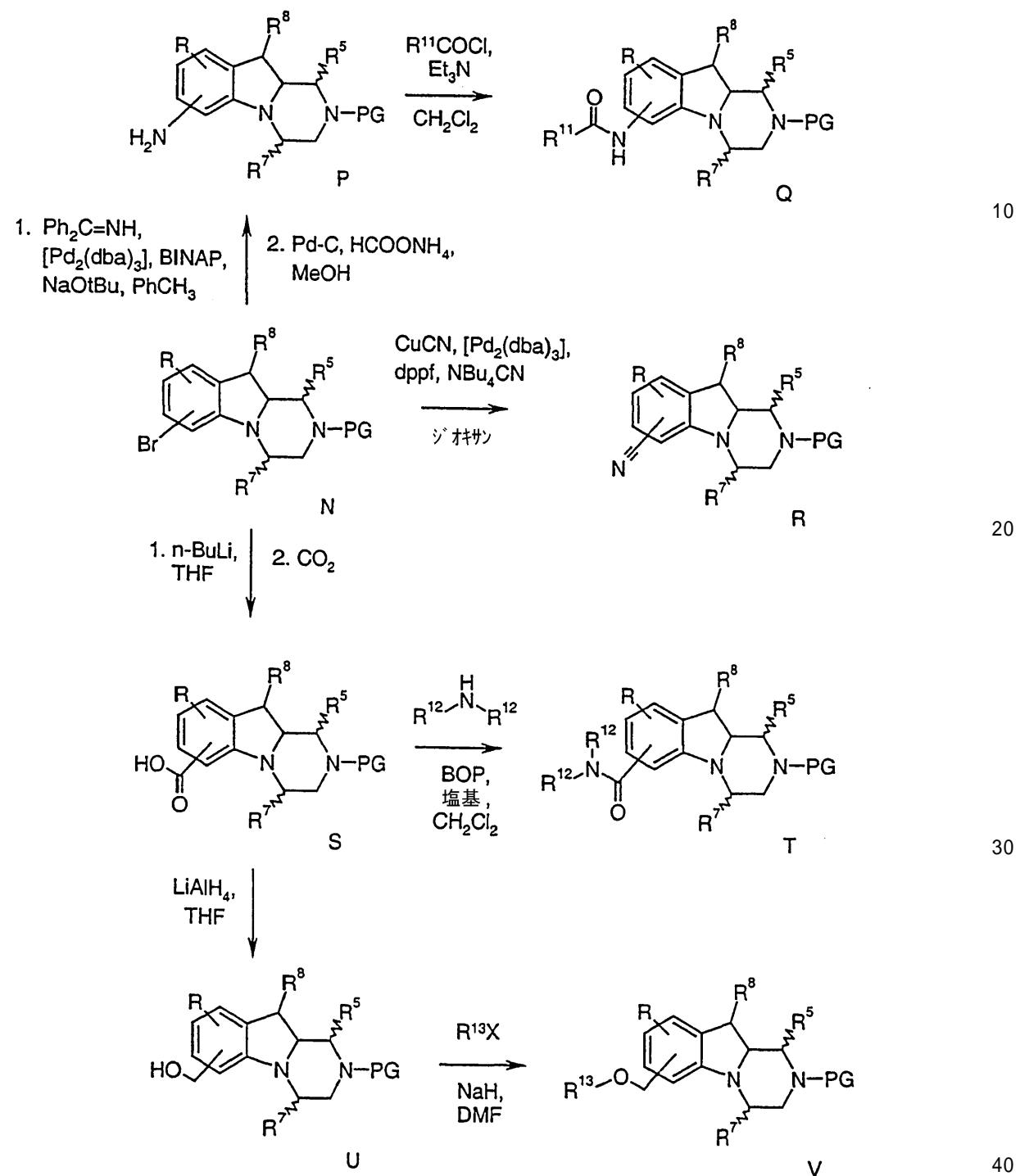
c1) カップリング剤、たとえばベンゾトリアゾル - 1 - イル - オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) 及び塩基、たとえば 4 - エチルモルホリンの存在でアミン R¹² - NH - R¹² (R¹² = H、アルキル) とでカップリングさせ、 20

c2) 還元して（たとえば THF 中水素化リチウムアルミニウムを用いて）アルコール U を製造したのち、それをハロゲン化物 R¹³X (R¹³ = アルキル、アルコキシアルキル、X = 脱離基、たとえば Br、I) でアルキル化してアリールエーテル V を得る。

【0095】

【化29】

スキーム 15



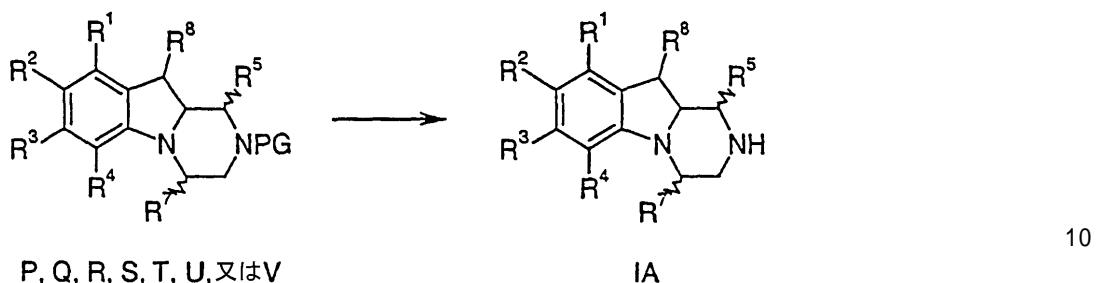
【0096】

化合物 P、Q、R、S、T、U 又は V の保護基の開裂（PG = Boc の場合、適当な溶媒、たとえば酢酸エチル中、酸、たとえばトリフルオロ酢酸又は塩化水素を用いる）がヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール IA を生じさせる（スキーム 16）。

【0097】

【化30】

スキーム 16



【0098】

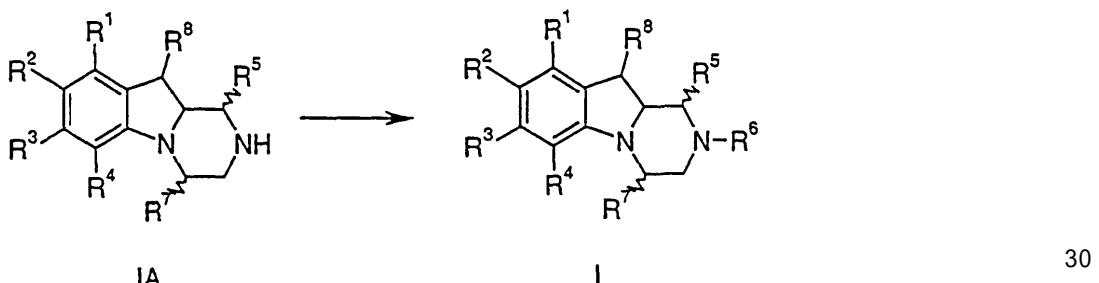
式 I のヘキサヒドロ - ピラジノ [1 . 2 - a] インドールは、式 I A の化合物から、当該技術で公知の方法（たとえば、March, Advanced Organic Chemistry, 4th, edition, page 411ff, 768ff, 898ff, 900ff, 1212ff.）、たとえばアルキル化反応、マンニッヒ反応、アシリル化ののち、還元などによって調製することができる（スキーム 17）。

【0099】

【化31】

20

スキーム 17



【0100】

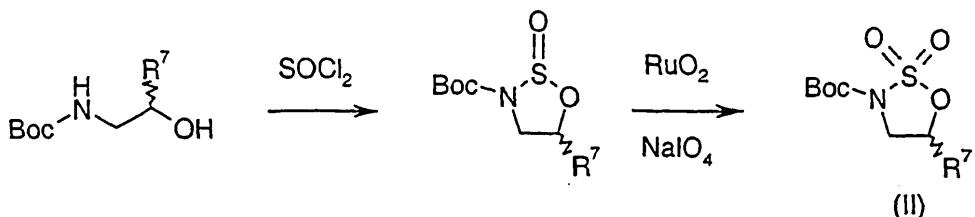
これまで知られていない Boc - スルファミデート II は、スキーム 18 にしたがって、適当な溶媒、たとえば THF 又は酢酸エチル中、適当な塩基、たとえばトリエチルアミン又はイミダゾールの存在で、Boc 保護されたエタノールアミン誘導体を塩化チオニルで処理し、適当な溶媒（たとえば酢酸エチル）中で中間体を酸化させる（たとえば、メタ過ヨウ素ナトリウム及び酸化ルテニウム（IV）を用いる）ことによって調製することができる。R⁷ に付いた炭素原子の立体化学構造はこのシーケンスで変化しないままである（ee > 97%）。R⁷ = ヒドロキシアルキルの場合、ヒドロキシルは、適当な保護基、好ましくはシリルエーテル、もっとも好ましくはジメチル - (1, 1, 2 - トリメチルプロピル) - シラニルオキシメチルエーテルで保護される。ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチルプロピル) - シラニルオキシメチルエーテルは、好ましくは、中間体 C 又は E 1 をテトラヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール D 1 に転換する間に、水素化リチウムアルミニウムとの反応によって脱保護される。

【0101】

【化32】

40

スキーム 18:



10

【0102】

式(I)の化合物は、5-HT₂受容体機能と関連する障害の治療(予防治療を含む)で使用することができる。これらの化合物は、受容体作動薬又は拮抗薬として作用することができる。好ましくは、これらの化合物は、5-HT_{2B}及び/又は5-HT_{2C}受容体機能と関連する障害の治療(予防治療を含む)で使用することができる。好ましくは、これらの化合物は、5-HT_{2C}作動薬が求められる障害の治療(予防治療を含む)に使用することができる。

【0103】

式(I)の化合物は、中枢神経障害、たとえばうつ症、非定型うつ症、双極性障害、不安障害、強迫障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、片頭痛及び頭部の痛みもしくは他の痛みを伴う他の症状、頭蓋内圧上昇、てんかん、人格障害、年齢関連の行動障害、痴呆に伴う行動障害、器質性精神障害、小児期における精神障害、攻撃性、年齢関連の記憶障害、慢性疲労症候群、薬物及びアルコール常用癖、肥満、過食症、神経性食欲不振又は月経前緊張症、たとえば外傷、発作、神経変性疾患又は毒性もしくは感染性 CNS 疾患、たとえば脳炎又は髄膜炎による中枢神経系の損傷、心臓血管障害、たとえば血栓症、胃腸障害、たとえば胃腸運動機能不全、尿崩症ならびに睡眠無呼吸症の治療又は予防に使用することができる。

20

【0104】

本発明のさらなる態様は、治療活性物質として使用するための式Iの化合物である。

30

【0105】

本発明のもう一つの態様によると、中枢神経系の障害、中枢神経系の損傷、心臓血管障害、胃腸障害、尿崩症、II型糖尿病及び睡眠無呼吸症の治療のための式Iの化合物を含む薬の製造における式(I)の化合物の使用が提供される。

【0106】

本発明の好ましい態様によると、中枢神経系の障害は、うつ症、非定型うつ症、双極性障害、不安障害、強迫障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、片頭痛及び頭部の痛みもしくは他の痛みを伴う他の症状、頭蓋内圧上昇、てんかん、人格障害、年齢関連の行動障害、痴呆に伴う行動障害、器質性精神障害、小児期における精神障害、攻撃性、年齢関連の記憶障害、慢性疲労症候群、薬物及びアルコール常用癖、肥満、過食症、神経性食欲不振及び月経前緊張症から選択される。

40

【0107】

本発明の好ましい態様によると、中枢神経系の損傷は、トラウマ(外傷)、発作、神経変性疾患又は毒性もしくは感染性 CNS 疾患による損傷であり、特に、毒性もしくは感染性 CNS 疾患は脳炎又は髄膜炎である。

【0108】

本発明のさらなる好ましい実施態様は、心臓血管障害が血栓症である、上述した使用である。

【0109】

同じく好ましいものは、胃腸障害が胃腸運動機能不全である、式Iの化合物の上述した使

50

用である。

【0110】

さらに好ましいものは、糖尿病、特にII型糖尿病の治療のための式Iの化合物を含む薬の製造における式Iの化合物の使用である。

【0111】

特に好ましいものは、肥満の治療のための式Iの化合物を含む薬の製造における式Iの化合物の使用である。

【0112】

さらに好ましいものは、上述した障害のいずれかを治療する方法であって、当該治療をする患者に対し、式(I)の化合物の有効量を投与することを含む方法である。同じく好ましいものは、前記治療が予防治療である、前述した使用又は方法である。10

【0113】

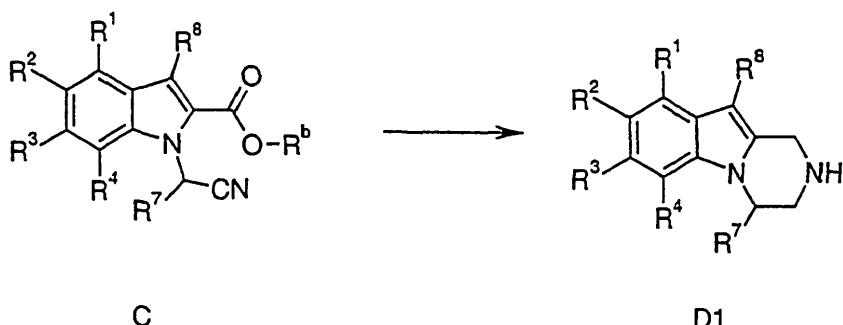
本発明のさらなる好ましい実施態様は、R¹～R⁸が前記のとおりであり、R^bがアルキルであり、PGが保護基を意味する式Iの化合物の調製方法であって、以下の工程のいずれか一つを含む方法である。

【0114】

a) 還元剤の存在、特に好ましくは水素化リチウムアルミニウムの存在で式Cの化合物を反応させることによって式D1の化合物を調製する工程

【0115】

【化33】



20

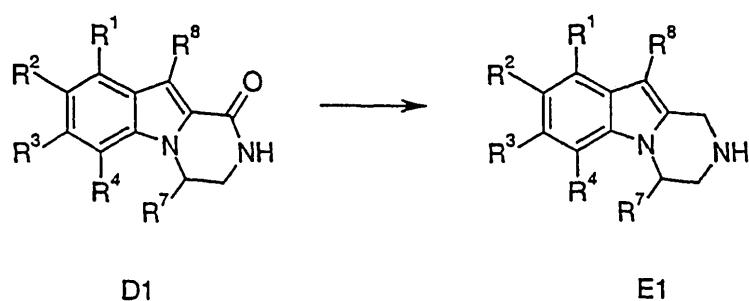
【0116】

又は

b) 還元剤の存在、特に好ましくは水素化リチウムアルミニウム又はボラン-ジメチルスルフィド錯体の存在で式D1の化合物を反応させることによって式E1の化合物を調製する工程

【0117】

【化34】



30

【0118】

又は

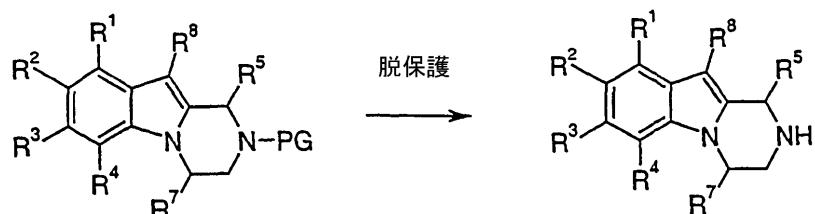
c) 式J2の化合物を脱保護することによって式D2の化合物を調製する工程。特に好ましい保護基(PG)は、N-PGがカルバメート又はアミド基を意味するものである。好40

50

ましい実施態様では、脱保護は、以下のように実施することができる。PGがBocに等しい式J2の化合物を室温でジクロロメタンとトリフルオロ酢酸との混合物で脱保護する。

【0119】

【化35】



10

J2

D2

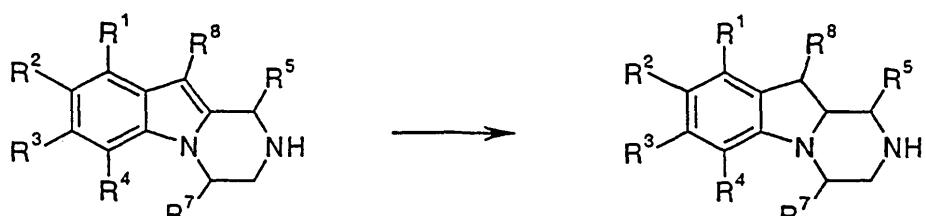
【0120】

又は

d) テトラヒドロフランとトリフルオロ酢酸との混合物中、還元剤の存在、特に好ましくはホウ水素化ナトリウムの存在で式D2の化合物を反応させることによって式IAの化合物を調製する工程

【0121】

【化36】



20

D2

IA

30

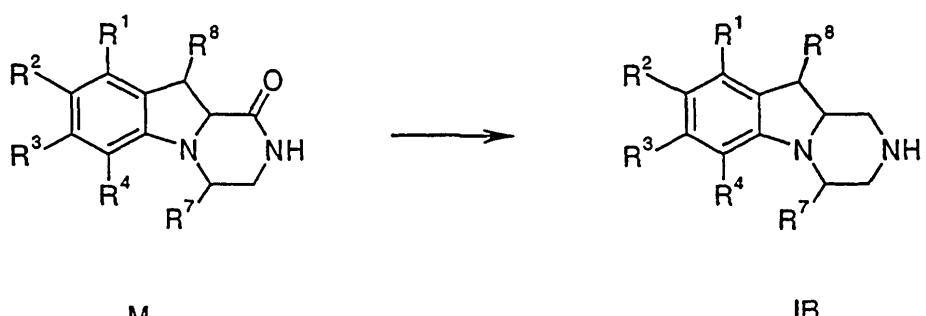
【0122】

又は

e) 還元剤の存在、特に好ましくは水素化リチウムアルミニウムの存在で式Mの化合物を反応させることによって式IBの化合物を調製する工程

【0123】

【化37】



40

M

IB

【0124】

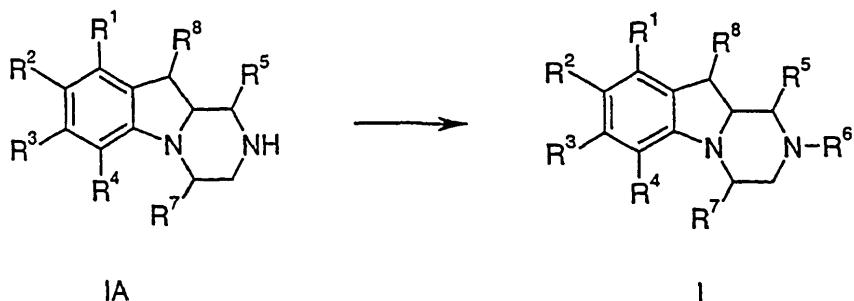
又は

f) アルキル化又はアシリル化剤の存在で式IAの化合物を反応させ、アシリル化の場合には後で還元工程を実施することによって式IBの化合物を調製する工程

【0125】

50

【化38】



10

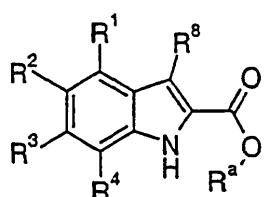
【0126】

アルキル化剤とは、アルキル又はシクロアルキル - ハロゲン化物、官能化アルキルハロゲン化物、たとえばヒドロキシアルキルハロゲン化物、カルバモイルハロゲン化物、アルコキシカルボニルハロゲン化物、アリールオキシカルボニルアルキルハロゲン化物もしくはヘテロシクリルアルキルハロゲン化物又はそれぞれの、ハロゲン化物ではなくメシレート、トシレートもしくはトリフレートをいう。アルキル化剤の例は、2-(プロモエトキシ)-tert-ブチル-ジメチルシラン、メチルプロモアセテート及び2-プロモアセトアミドである。アシル化剤とは、アルキルもしくはシクロアルキル - カルボン酸、ヘテロシクリルカルボン酸又はヘテロシクリルアルキルカルボン酸の活性化誘導体(たとえば酸塩化物)をいう。アシル化剤の例は、塩化アセチル及びシクロプロピルカルボン酸塩化物である。又は

g) PGが保護基、好ましくはtert-ブトキシカルボニル(Boc)である式(II)の化合物の存在で、R^aがアルキルである式Bの化合物を反応させることによって式Iの化合物を調製する工程

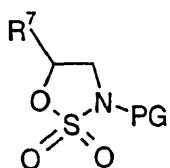
【0127】

【化39】



30

B



40

(II)

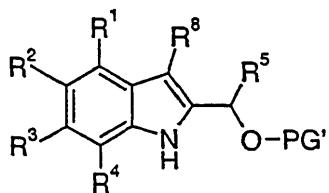
【0128】

又は

h) 前記式(II)の化合物の存在で式F2の化合物を反応させることによって式Iの化合物を調製する工程

【0129】

【化40】



F2

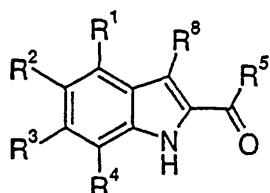
【0130】

(式中、PGは、水素又はOH保護基、好ましくはトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセチル、メトキシメチル又は2-テトラヒドロピラニルである) 10
又は

i) 前記式(I)の化合物の存在で式Hの化合物を反応させることによって式Iの化合物を調製する工程

【0131】

【化41】



H

【0132】

本発明のもう一つの好ましい態様は、以下の中间体である。

(R)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
10

(S)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、
30

(4R)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、及び

(4S)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

【0133】

特に好ましい中间体は、

(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

(RS)-5-エチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル
40

2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

(R)-5-[ジメチル-(1,1,2-トリメチル-プロピル)-シラニルオキシメチル]-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

である。

【0134】

本発明のさらなる態様によると、式(I)の化合物を薬学的に許容しうる担体又は賦形剤(添加物)と組み合わせて含む医薬組成物及び式(I)の化合物を薬学的に許容しうる担体又は添加物と組み合わせることを含む当該組成物の製造方法が提供される。

20

30

40

50

【 0 1 3 5 】

本発明のさらなる態様は、治療有効量のリバーゼ阻害薬をさらに含む上記医薬組成物である。特に好ましいものは、リバーゼ阻害薬がオルリストットである上記医薬組成物である。

【 0 1 3 6 】

本発明のさらなる態様によると、肥満治療を要するヒトにおける肥満を治療する方法であって、治療有効量の式Iの化合物及び治療有効量のリバーゼ阻害薬、特に好ましくはオルリストットをヒトに投与することを含む方法が提供される。同じく本発明の主題は、投与が同時、別々又は連続的である前述の方法である。

【 0 1 3 7 】

本発明のさらに好ましい実施態様は、リバーゼ阻害薬、特に好ましくはオルリストットによる治療をも受けている患者における肥満の治療及び予防のための薬の製造における式Iの化合物の使用である。

【 0 1 3 8 】

上記方法を実施して、本発明の化合物を遊離塩基の形態又は酸付加塩として得ることができる。本発明の化合物が酸付加塩として得られるならば、遊離塩基は、その酸付加塩の溶液を塩基化することによって得ることができる。逆に、方法の生成物が遊離塩基であるならば、塩基性化合物から酸付加塩を調製する従来の手法にしたがって、遊離塩基を適當な有機溶媒に溶解し、その溶液を酸で処理することによって酸付加塩、特に薬学的に許容しうる酸付加塩を得ることができる。

【 0 1 3 9 】

本発明の組成物は、一以上の薬学的に許容しうる担体を使用して、従来の方法で処方することができる。たとえば、本発明の活性化合物は、経口、口内、鼻内、非経口（たとえば静脈内、筋肉内又は皮下）経皮又は直腸投与のための処方することもできるし、吸入又は通気による投与に適した形態に処方することもできる。

【 0 1 4 0 】

経口用途の場合、医薬組成物は、たとえば、薬学的に許容しうる賦形剤、たとえば結合剤（たとえば予めゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（たとえばラクトース、微晶質セルロース又はリン酸カルシウム）、潤滑剤（たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）、崩壊剤（たとえばジャガイモデンプン又はナトリウムデンプングリコレート）又は湿潤剤（たとえばラウリル硫酸ナトリウム）を用いて従来手段によって調製される錠剤又はカプセルの形態をとることができる。錠剤は、当該技術で周知の方法によって被覆することができる。経口投与のための液状製剤は、たとえば、溶液、シロップ又は懸濁液の形態をとることもできるし、使用前に水又は他の適當なビヒクルとで構成される乾燥生成物として提示されることもできる。このような液状製剤は、薬学的に許容しうる賦形剤、たとえば沈殿防止剤（たとえばソルビトールシロップ、メチルセルロース又は水素化食用油）、乳化剤（たとえばレシチン又はアラビアゴム）、非水性ビヒクル（たとえばアーモンド油、油状エステル又はエチルアルコール）及び防腐剤（たとえばメチル又はプロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸）を用いて従来の手段によって調製することができる。

【 0 1 4 1 】

口内投与の場合、組成物は、従来の方法で処方された錠剤又はロゼンジの形態をとることができる。

【 0 1 4 2 】

本発明の活性化合物は、従来のカテーテル技術又は輸液の使用をはじめとする注入によって非経口投与するために処方することもできる。注入のための処方物は、1回服用量形態、たとえばアンプル又は防腐剤を添加した複数回服用容器として提示することができる。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又は乳濁液のような形態をとることができ、処方のための薬剤、たとえば沈殿防止剤、安定剤及び/又は分散剤を含有すること

10

20

30

40

50

ができる。

【0143】

あるいはまた、活性成分は、使用前に適当なビヒクル、たとえば発熱因子を含まない水とで再構成される粉末形態にあることもできる。

【0144】

本発明の活性化合物はまた、直腸組成物、たとえば従来の座剤基材、たとえばココアバター又は他のグリセリドを含有する座剤又は停留浣腸に処方することもできる。

【0145】

鼻内投与又は吸入による投与の場合、本発明の活性化合物は、好都合には、患者が絞る、又は圧送するポンプスプレー容器から溶液又は懸濁液の形態で又は適当な推進剤、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスを用いて加圧容器又は噴霧器からのエアロゾルスプレーとして送り出される。加圧エアロゾルの場合、1回の服用量は、一定量を送り出す弁を設けることによって決定することができる。加圧容器又は噴霧器は、活性化合物の溶液又は懸濁液を含有することができる。吸入器又は吹入れ器で使用するためのカプセル及びカートリッジ(たとえばゼラチン製)は、本発明の化合物と適当な粉末基材、たとえばラクトース又はデンプンとの粉末混合物を含有させて処方することができる。

【0146】

上述した症状(たとえば肥満)の治療のための平均的な成人への経口、非経口又は口内投与のための本発明の活性化合物の提案される用量は、たとえば1日1~4回投与することができる1回服用量あたり活性成分0.1~500mgである。

【0147】

以下の例を参照しながら本発明を詳細に説明する。本発明が例として説明されるだけであり、本発明の範囲を逸すことなく詳細の変更を加えてよいことが理解されよう。

【0148】

検定手順

1. セロトニン受容体への結合

セロトニン受容体への式(I)の化合物の結合を標準的方法によってインビトロで測定した。以下に記す検定にしたがって調製物を調査した。

【0149】

方法(a)

5-HT_{2C}受容体への結合の場合には、5-HT_{2C}受容体を[³H]-5-HTで放射能標識した。D. Hoyer, G. Engel及びH. O. Kalkmanの手法European J. Pharmacol., 1985, 118, 13-23にしたがって、CHO細胞系における5-HT_{2C}受容体に対する化合物の親和性を測定した。

【0150】

方法(b)

5-HT_{2B}受容体への結合の場合には、5-HT_{2B}受容体を[³H]-5-HTで放射能標識した。K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels及びH. Lubbertの手法FEBS Lett., 1994, 342, 85-90にしたがって、CHO細胞系におけるヒト5-HT_{2B}受容体に対する化合物の親和性を測定した。

【0151】

方法(c)

5-HT_{2A}受容体への結合の場合には、5-HT_{2A}受容体を[¹²⁵I]-DOIで放射能標識した。D. J. McKenna及びS. J. Peroutka, J. Neurosci., 1989, 9, 3482-90の手法にしたがって、CHO細胞系における5-HT_{2A}受容体に対する化合物の親和性を測定した。

【0152】

このようにして測定した例の化合物の活性を表1に示す。

【0153】

10

20

30

40

50

【表1】

表1

化合物	方法 (a) Ki (2C)	方法 (b) Ki (2B)	方法 (c) Ki (2A)
例3	26 nM	110	230

【0154】

上記式Iの好ましい化合物は10000nM未満のKi(2C)値を有し、特に好ましい化合物は1000nM未満のKi(2C)値を有し、特に好ましい化合物は100nM未満のKi(2C)値を有する。もっとも好ましい化合物は30nM未満のKi(2C)値を有する。

【0155】

2. 官能性

F L I P R (Fluorimetric Imaging Plate Reader)を使用して式(I)の化合物の官能性を検定した。ヒト5-HT_{2C}又はヒト5-HT_{2A}受容体を発現するCHO細胞をカウントし、試験前日に標準の96ウェルマイクロタイタプレートで培養して集密的細胞単層を得た。そして、細胞をカルシウム感受性染料Fluo-3-AMで染料添加した。自動化細胞洗浄機を使用して、組み込まれなかった染料を除去して、総量100μl/ウェルの検定緩衝剤(20mM Heps及び2.5mMプロベネシドを含有するハンクス平衡塩類溶液)を残した。蛍光計測の間、薬物(検定緩衝剤50μlに溶解)を70μl/secの速度でF L I P R 96ウェルプレートの各ウェルに加えた。1秒間隔で計測値を記録し、最大蛍光信号を計測し(薬物添加から約10~15秒後)、10μM 5-HTによって生じた応答(100%と定義)と比較し、それに対する応答の割合(相対効力)として表した。Graphpad Prism(Graph Software社)を使用して用量反応曲線を構成した。

【0156】

【表2】

表2

化合物	h5-HT _{2C} EC ₅₀ (nM)	相対 効力(%)	h5-HT _{2A} EC ₅₀ (nM)	相対 効力(%)	h5-HT _{2B} EC ₅₀ (nM)	相対 効力(%)
例8	0.4 nM	97%	19 nM	60%	3.4 nM	62%

【0157】

式(I)の化合物は、10,000~0.01nMの範囲のh5-HT_{2C}受容体で活性を示した。

【0158】

上記式Iの好ましい化合物は、10000nM未満のh5-HT_{2C}受容体で活性を示し、特に好ましい化合物は1000nM未満、特に好ましい化合物は100nM未満で活性を示した。もっとも好ましい化合物は、30nM未満のh5-HT_{2C}受容体で活性を示した。

【0159】

3. 効力

特定の症候を誘発する能力に関して5-HT_{2C}作動薬の効力を評価した。

【0160】

5-HT_{2C}症候群は、ラットにおける三つの特異的行動を誘発するその能力を通して5-

10

20

30

40

50

H T_{2C}作動薬のインビボ効力を評価するための速やかなスクリーニング法である。ラットには、陽性対照（m C P P）、試験化合物又はビヒクルを皮下又は経口的に投与した。ラットをオープンベンチで通常30、60及び189分間観察し、症候群の程度を、症候群を構成する3種の特異行動である扇形開脚、背を丸める姿勢及び後方突進の存在及び重度に依存する0～3の等級で2分間評価した。Kruskal-Wallis分散分析を使用したのち適切な事後試験によってデータを解析した。Excelバージョン7.0（Microsoft社）及びStatisticaバージョン5.0（Stasoft社）を使用してすべての統計的分析を実施した。

【0161】

このようにして測定した例の活性は、化合物が、1mg/kg用量の皮下投与後、有意な薬理学的効力を少なくとも180分維持することを示した。

10

【0162】

4. 摂餌行動の規制

次のように、餌不足のラットにおける食物消費を評価することにより、摂餌行動を規制する能力に関して式（1）の化合物のインビボ活性を検定した。

【0163】

急性投与ののち、試験化合物を評価した。各研究は、対象間設計（通常n=8）を使用し、試験薬剤の服用の効果をビヒクル及び陽性対象の効果と比較した。

【0164】

通常、食欲抑制薬d-フェンフルラミンが陽性対照として作用した。投薬経路、薬の量及び注入・試験間隔は、使用した化合物に依存して異なった。粉末化ラボ餌と水とを1:2の比で加え、滑らかな稠度まで混合することによって製造した味の良い湿粉餌を120mlガラス瓶に入れて1日60分間提示した。各期間の前後に計量することによって摂餌を計測した。こぼれた分をすべて集めるように注意した。ラットを湿粉餌に10日間ならした。投薬ののち、ラットに湿粉餌を消費させた。所定の時点（通常、投与から1、2及び4時間後）で食物消費を検定した。食物摂取データを、対象間因子として薬物を用いる一方向分散分析（ANOVA）に処した。どの処理手段が対照手段と有意に異なるのかを評価するため、Dunnett試験の実施によって有意な主効果を追跡調査した。Statistica Softwareバージョン5.0（Stasoft社）及びMicrosoft Excel 7.0（Microsoft社）を使用してすべての統計的分析を実施した。

20

【0165】

このようにして測定した例の活性は、化合物が、1mg/kg用量の皮下投与後3時間、有意な摂餌減退を維持することを示した。

30

【0166】

例

例1

(2S, 10aR) 及び (2R, 10aR)-2-(9-プロモ-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-イル)-シクロブタノンの混合物

(10aR)-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール(0.10g, 0.39mmol)をメタノール(1.5ml)に懸濁させた。メタノール(0.5ml)中[1-シクロブテン-1, 2-ジイルビス(オキシ)]ビス[トリメチル-シラン(0.10g, 0.43mmol)の溶液を加え、混合物を1d攪拌し、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール99:1)を実施して目的生成物を得た(78mg, 61%)。MS:m/e = 321.3(M⁺)

40

【0167】

例2

(2S, 10aS) 及び (2R, 10aS)-2-(9-プロモ-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-イル)-シクロブタノンの混合物

50

例1の一般的方法にしたがって、(10aS)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び[1-シクロプロテン-1,2-ジイルビス(オキシ)]ビス[トリメチル-シランから標記化合物、MS:m/e=321.3(M⁺)を調製した。

【0168】

例3

(10aR)-3-(9-ブロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イルメチル)-オキサゾリジン-2-オン
(10aR)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(0.10g、0.39mmol)及び2-オキサゾリジノン(34mg、0.43mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解した。ホルムアルデヒド(36.5%水溶液32μl)を加え、溶液を室温で3時間攪拌した。MgSO₄で乾燥させたのち溶媒を除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル3:1)を実施して目的生成物を得た(114mg、82%)。MS:m/e=352.3(M+H⁺)

【0169】

例4

(10aS)-3-(9-ブロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イルメチル)-オキサゾリジン-2-オン
例3の一般的方法にしたがって、(10aS)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び2-オキサゾリジノンから標記化合物、MS:m/e=352.3(M+H⁺)を調製した。

【0170】

例5

(10aR)-2-(9-ブロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル)-エタノール
(10aR)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(0.10g、0.39mmol)及び2-(ブロモエトキシ)-tert-ブチル-ジメチルシラン(88mg、0.39mmol)をアセトニトリル(2ml)に溶解した。炭酸カリウム(63mg、0.46mmol)を加え、溶液を攪拌しながら2d煮沸した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンとブライインとに分配した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール98:2)を実施して中間体シリル保護されたアルコールを得た(124mg、76%)。MS:m/e=413.3(M+H⁺)

【0171】

この中間体をエタノール(3ml)と塩酸(濃縮、0.1ml)との混合物に溶解し、室温で20時間攪拌した。溶媒を除去したのち、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(酢酸エチル)を実施して目的生成物を得た(50mg、58%)。MS:m/e=297.2(M+H⁺)

【0172】

例6

(10aR)-(9-ブロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル)-酢酸メチルエステル
(10aR)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(0.07g、0.27mmol)及びブロモ酢酸メチル(43mg、0.27mmol)をアセトニトリル(2ml)に溶解した。炭酸カリウム(44mg、0.32mmol)を加え、溶液を攪拌しながら15時間煮沸した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンとブライインとに分配した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール98:2)を実施し

て(10aR)-[9-ブロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル]-酢酸メチルエステルを得た(57mg、63%)。MS: m/e = 325.2 (M+H⁺)

【0173】

例7

(10aR)-2-[9-ブロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル]-アセトアミド

例6の一般的方法にしたがって、(10aR)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び2-ブロモアセトアミドから標記化合物、MS: m/e = 310.1 (M+H⁺)を調製した。

10

【0174】

例8

(4R,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例9に記載のようにして化合物8を調製した。MS: m/e = 222.1 (M⁺)、²⁰D = -73.2

D

【0175】

例9

(4R,10aS)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

20

(4R)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(0.180g、0.816mmol)をテトラヒドロフラン/トリフルオロ酢酸混合物(1:2、7.5ml)に溶解し、0℃に冷却した。ホウ水素化ナトリウム(62mg、1.63mmol)を加え、溶液を2時間攪拌した。反応混合物をNaOH水溶液に注加し、pH14に塩基性化し、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール9:1)を実施して(4R,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(81mg、45%)及び(4R,10aS)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(17mg、9%)を得た。

30

【0176】

例10

(4S,10aS)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例11に記載のようにして化合物10を調製した。MS: m/e = 222.1 (M⁺)、²⁰D = +73.4

【0177】

例11

(4S,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

40

(4S)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(0.152g、0.689mmol)をテトラヒドロフラン/トリフルオロ酢酸混合物(1:2、7.5ml)に溶解し、0℃に冷却した。ホウ水素化ナトリウム(52mg、1.38mmol)を加え、溶液を2時間攪拌した。反応混合物をNaOH水溶液に注加し(pH14にした)、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール9:1)を実施して(4S,10aS)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(113mg、74%)及び(4S,10aR)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(12mg、8%)を得た。

50

【0178】

中間体

(10aR)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び(10aS)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

水素化ナトリウム(4.0g、9.2mmol)をジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁させ、ジメチルホルムアミド(70ml)中4-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(16.4g、6.1mmol)の溶液を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、0に冷却したのち、クロロアセトニトリル(7.7ml、12.2mmol)を加えた。室温で1時間後、混合物を氷/水混合物(800ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン4:1)を実施して4-ブロモ-1-シアノメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(13.4g、71%)を無色の固体として得た。MS:m/e=306.0(M⁺)

【0179】

水素化リチウムアルミニウム(4.0g、10.6mmol)をジエチルエーテル(600ml)に懸濁させ、4-ブロモ-1-シアノメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(13.0g、4.2mmol)を少しづつ加えた。この混合物を15時間煮沸し、室温まで冷まし、酒石酸カリウムナトリウム飽和溶液に加えた。ろ過ケーキを酢酸エチルで徹底的に洗浄したのち、Celite(登録商標)に通して固体を除去した。ろ液の相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール95:5)を実施して9-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(3.6g、34%)を無色の固体として得た。MS:m/e=250.0(M⁺)

【0180】

9-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(3.5g、13.9mmol)をTHF(15ml)及びトリフルオロ酢酸(30ml)に溶解し、0に冷却した。ホウ水素化ナトリウム(1g、27.9mmol)を少しづつ加え、混合物を室温で90分間攪拌し、氷/水混合物(150ml)に加えた。水酸化ナトリウム溶液(28%、35ml)を加えて混合物を塩基性にしたのち、ジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア180:10:1)を実施して9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(2.4g、68%)を黄色がかった固体として得た。MS:m/e=252.0(M⁺)

【0181】

9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(4.8g、18.8mmol)をエタノール(42ml)に溶解し、分取Chiralpak AD(登録商標)カラムでヘプタン/エタノール(95:5)を溶離剤として用いるクロマトグラフィーによってエナンチオマーに分割した。溶媒を蒸発させたのち、(10aS)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(2.3g、48%)^{20D}=-56.5、及び(10aR)-9-ブロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(2.2g、46%)^{20D}=+49.0を得た。

【0182】

中間体

(4R)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び(4S)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒド

10

20

30

40

50

口 - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

水素化ナトリウム (0 . 8 9 g、2 0 . 1 mmol) をジメチルホルムアミド (1 5 ml) に懸濁させ、ジメチルホルムアミド (8 ml) 中 6 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 . 0 0 g、8 . 9 mmol) の溶液を 0 度加えた。混合物を 0 度で 1 時間攪拌したのち、2 - プロモ - プロピオニトリル (3 . 6 g、2 3 . 9 5 mmol) を加えた。室温で 1 時間後、混合物を 7 5 度で 1 8 時間加熱した。次に、反応混合物を氷 / 水混合物 (1 0 0 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (エーテル / n - ヘキサン 1 : 4) を実施して 6 - クロロ - 1 - (シアノ - メチル - メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 . 0 6 g、6 7 %) を無色の固体として得た。MS : m / e = 2 7 7 . 2 (M + H⁺)

【 0 1 8 3 】

6 - クロロ - 1 - (シアノ - メチル - メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 . 0 5 g、7 . 4 mmol) をテトラヒドロフラン (2 5 ml) に溶解した。3 5 度で、ボラン - ジメチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M、1 1 . 1 ml、2 2 . 2 mmol) を加え、混合物を環流させながら 2 5 分間加熱し、0 度に冷却し、塩酸溶液 (2 5 %、3 . 5 ml、2 7 . 7 mmol) を注意深く加えた (激しく水素が発生)。この混合物を環流させながら 3 0 分間加熱したのち、室温まで冷ました。次に、反応混合物を冷却した炭酸カリウム水溶液 (1 0 0 ml) に加えた。有機相を酢酸エチルで抽出した。

【 0 1 8 4 】

相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。

【 0 1 8 5 】

未処理の残渣を乾燥メタノール (5 0 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2 . 0 5 g、1 4 . 8 mmol) を加え、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。次に、反応混合物を氷 / 水混合物 (1 0 0 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 5 : 5) を実施して 7 - クロロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] - インドール - 1 - オン (1 . 2 1 g、6 9 %) をオフホワイト色の泡状物として得た。MS : m / e = 2 3 4 . 1 (M⁺)

【 0 1 8 6 】

7 - クロロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] - インドール - 1 - オン (1 . 0 2 g、4 . 3 4 mmol) を THF (3 0 ml) に溶解した。ボラン - ジメチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M、2 0 ml、4 0 mmol) を加え、混合物を環流させながら 3 時間加熱した。次に、反応混合物を 0 度に冷却し、塩酸水溶液 (2 5 %、1 . 2 ml、9 . 6 mmol) を注意深く加えた (激しく水素が発生)。混合物を環流させながら 3 0 分間加熱し、室温まで冷ましたのち、冷却した炭酸カリウム水溶液 (1 0 0 ml) に加えた。有機相を酢酸エチルで抽出した。

【 0 1 8 7 】

相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 5 : 5) を実施して 7 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] - インドール (0 . 6 2 6 g、6 5 %) を黄色のゴム状物として得た。MS : m / e = 2 2 0 . 1 (M⁺)

【 0 1 8 8 】

7 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] - インドール (5 4 8 mg、2 . 4 8 mmol) をエタノール (2 0 ml) に溶解し、分取Chiralpak AD (登録商標) カラムでヘプタン / エタノール (9 : 1) を溶離剤として用いるクロマトグラフィーによってエナンチオマーに分割した。溶媒を蒸発させたのち、(4 R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2

10

20

30

40

50

- a] - インドール (183mg、33%)、及び
 (4S)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ [1,2
 - a] - インドール (155mg、28%)
 を得た。

【0189】

例12

(4R,10aR)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ [1,2-a] インドールヒドロクロリド
 a) (S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

テトラヒドロフラン100ml中(S)-カルバミド酸、(2-ヒドロキシプロピル)-、1,1-ジメチルエチルエステル11.15gの溶液に、-78で、n-ヘキサン中n-ブチルリチウムの1.6M溶液80mlを15分かけて加えた。得られた混合物を-15に暖め、45分間攪拌した。テトラヒドロフラン50ml中、塩化チオニル7.5gの溶液を5分かけて加えた。次に、混合物を-15に暖め、90分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと10%クエン酸とに分配した。相を分離させ、有機相を炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、シリカゲル上でヘキサン：酢酸エチル3:1を用いるクロマトグラフィーによって精製した。中間体スルファミダイトを酢酸エチル60mlにとり、メタ過ヨウ素酸ナトリウムの10%溶液100mlを加えた。混合物を0に冷却し、二酸化ルテニウムジヒドレート0.21gを加え、この混合物をこの温度で45分間攪拌した。相を分離させ、有機相を、シリカゲル上でヘキサン：酢酸エチル2:1を用いるクロマトグラフィーによって精製して、エタノールから再結晶させたのち、標記化合物5.3gを白色の結晶として得た(融点111.6~115)。

$${}^{20}\text{D} = +37.1$$

【0190】

b) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル水素化ナトリウム(0.75g、1.7mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)に懸濁させ、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)中6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(3.6g、1.4mmol)の溶液を5に冷却しながら加えた。1時間後、(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.0g、1.7mmol)を加え、週末にかけて溶液を室温に到達させた。溶液を氷水(600ml)とジエチルエーテル(2×250ml)とに分配した。有機相を氷水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲル上でn-ヘキサン/ジエチルエーテル(4:1)を用いるクロマトグラフィーを実施して標記生成物を黄色の油状物として得た(5.1g、88%)。ISP-MS:m/e=415.3(M+H⁺)、²⁰D=-29.6

【0191】

c) (R)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン
 (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(4.9g、1.2mmol)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(18.3ml)で0で処理した。氷槽を取り除いたのち、溶液を30分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をメタノール(40ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液(90ml)を加えたのち、混合物を室温で20時間攪拌した。水(100ml)を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した(2×100ml)。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(1:1)を用いるクロマトグラフィーを実施して標記化合物を白色の固体として得た(2.9g、90%)。融点201~204、EI-MS:m/e=268.2(M⁺)、²⁰D=+7.5

10

20

30

40

50

【0192】

d) (R)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

(R)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン(2.75g、10mmol)をジエチルエーテル(200ml)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(0.78g、21mmol)を冷却しながら少しずつ加えた。溶液を環流温度で2時間攪拌し、冷却し、水(3.0ml)、水酸化ナトリウム溶液(15%、6.0ml)及び水(6.0ml)の順次添加によって加水分解した。ジエチルエーテルを加え(100ml)、混合物をろ過し、ろ液を蒸発させた。残渣をヘキサン(20ml)及びジエチルエーテル(1ml)とで攪拌して、標記化合物を白色の固体として得た(2.55g、97%)。融点123~125、ISP-MS: m/e = 255.1(M⁺)、²⁰D = -110.0

【0193】

e) (4R, 10aR)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

(R)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(1.0g、4.0mmol)をテトラヒドロフラン/トリフルオロ酢酸混合物(1:2、15ml)に溶解し、0℃に冷却した。ホウ水素化ナトリウム(300mg、8.0mmol)を少しずつ加え、溶液を2時間攪拌した。反応混合物を氷水(60ml)に注出し、濃縮NaOH溶液でpHを14に調節した。混合物をジクロロメタンで抽出した(3×75ml)。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール9:1)を実施して標記化合物(0.86g、85%)を黄色がかった油状物として得た。この化合物をジエチルエーテル溶液からHCl塩として沈殿させた。白色の固体、融点221~224、ISP-MS: m/e = 257.1(M+H⁺)、²⁰D = -48.1

【0194】

例13

(4R, 10aS)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

標記化合物を例12e)で副生成物として収率6.3%で得て(黄色がかった油状物64mg)、ジエチルエーテルからHCl塩として沈殿させた。白色の固体、融点245~250分解、ISP-MS: m/e = 257.2(M+H⁺)、²⁰D = -101.6

【0195】

例14

(4R, 10aS)-6-エチル-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) 7-エチル-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

7-エチルインドール(106.0g、0.73mol)をアセトニトリル(1リットル)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(191.0g、0.87mol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(4.43g、36.0mmol)を続けて加えた。4.5時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を、シリカゲル(0.032~0.060mm)上でn-ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル(9/1)を溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、目的生成物を無色の油状物(179g、100%)として得た。EI-MS: m/e = 245.2([M])

【0196】

b) 7-エチル-インドール-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(2.21g、15.6mmol)をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、-75℃に冷却した。温度を-70℃未満に維持しながらn-ブチルリチウム(9ml、14.3mmol、n-ヘキサン中1.6M溶液)を加えた。50分後

、テトラヒドロフラン 1.5 ml 中 7 - エチル - インドール - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル 3.2 g (13.0 mmol) の溶液を加え、温度を再び -70 ℃ 未満に維持した。50 分後、エチルクロロホルムート (1.4 ml (14.3 mmol)) を加え、温度を -50 ℃ まで上昇させた。1 時間後、反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 3.0 ml に注加し、相を分離させた。水相をジエチルエーテル 5.0 ml で一度抽出し、合わせた有機相抽出物を塩化アンモニウム飽和水溶液及び水で続けて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗反応生成物をシリカゲル (0.030 ~ 0.060 mm) 上で n - ヘキサン / tert - プチルメチルエーテル (39/1) を溶離剤として用いてフラッシュクロマトグラフィーに付して、生成物を黄色の油状物として得た (2.3 g, 56.2 %)。EI-MS : m/e = 317.2 ([M])

10

【0197】

c) 7 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル
7 - エチル - インドール - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステル (76.6 g, 0.24 mol) をジクロロメタン 4.5 ml に溶解し、0 ℃ に冷却した。トリフルオロ酢酸 (150.0 ml, 1.96 mol) を 30 分以内に加え、さらに 45 分後、反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮した。残渣をジクロロメタン 3.0 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 5.0 ml に注意深く注加した。相を分離させ、水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残渣を n - ヘキサン 4.0 ml に懸濁させ、超音波浴に 15 分間入れた。懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを n - ヘキサン 1.0 ml で洗浄した。この手順を繰り返して目的生成物を淡褐色の固体として得た (40.2 g, 76.6 %)。EI-MS : m/e = 217.1 ([M])

20

【0198】

d) (R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン
カリウム tert - ブチレート (2.17 g, 19.3 mmol) を、N,N - ジメチルホルムアミド (10.0 ml) 中 7 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (4.00 g, 18.4 mmol) の溶液に 0 ℃ で加えたのち、1 時間後、(S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - プチルエステル (4.81 g, 20.2 mmol) を加え、16 時間かけて溶液を室温に到達させた。溶液を 1 M HCl 水溶液 (10.0 ml) とヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 (2.0 ml) とに分配した。有機層を NaHCO₃ 鮎和水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣をジクロロメタン (8.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.0 ml) で 0 ℃ で処理した。氷槽の除去したのち、溶液を 30 分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をメタノール (10.0 ml) に溶解し、K₂CO₃ (25.4 g, 18.4 mmol) を加えたのち、混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に、水 (2.0 ml) 及び酢酸エチル (2.0 ml) を加え、有機相を分離させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。クロマトグラフィー (70 g SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル勾配) を実施して泡状物を得て、それをヘキサンで沈殿させて標記化合物を製造した (1.20 g, 29 %)。

30

白色の固体。EI-MS : m/e = 228.3 (M⁺)。キラルBGB-176-SEカラム (1.5 × 0.25 mm) を使用するガスクロマトグラフィーによって光学純度を 96.2 % ee と測定した。

40

【0199】

e) (4R, 10aS) - 6 - エチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン
マグネシウムターニング (8.7 mg, 3.6 mmol) を、メタノール (4 ml) 中 (R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン (8.2 mg, 0.36 mmol) の溶液に加えた。水素ガスが発生し始めたのち、反応混合物を 1.0 ~ 2.0 ml に維持し、2 時間攪拌してマグネシウムを完全に溶解させた。次に、反応混合物を、氷冷 1 M 水性 HCl に注加し、1 M リン酸カリウム水溶液 (pH 6.85)

50

で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて標記化合物を得た (80mg、97%)。白色の固体。ISP-MS: m/e = 231.2 ([M+H]⁺)

【0200】

f) (4R, 10aS)-6-エチル-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

水素化リチウムアルミニウム (37mg、0.97mmol) を、テトラヒドロフラン (3ml) 中 (4R, 10aS)-6-エチル-4-メチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン (56mg、0.24mmol) の溶液に加え、得られた懸濁液を環流させながら1時間加熱した。冷ましたのち、1M酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (5ml) を注意深く加えることによって反応を急冷した。次に、メタノール (5ml) 及び酢酸エチル (5ml) を加え、有機層を分離させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させた。20gSiO₂でのクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH$ 95:5:0.1) を実施して標記化合物を得た (20mg、38%)。白色の固体。ISP-MS: m/e = 217.3 ([M+H]⁺)

【0201】

例15

(4R, 10aR)-6-エチル-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

a) (R)-6-エチル-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

水素化リチウムアルミニウム (532mg) を、テトラヒドロフラン (30ml) 中 (R)-6-エチル-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン (800mg、3.50mmol) の溶液に少しずつ加え、得られた懸濁液を環流させながら1時間加熱した。冷ましたのち、1M酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (50ml) を注意深く加えることによって反応を急冷した。次に、メタノール (50ml) 及び酢酸エチル (50ml) を加え、有機層を分離させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて、標記化合物を得た (750mg、100%)。白色の固体。ISP-MS: m/e = 215.3 ([M+H]⁺)

【0202】

b) (4R, 10aR)-6-エチル-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

例12e) の一般的方法にしたがって、(R)-6-エチル-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールからこの化合物を調製した。白色の固体。ISP-MS: m/e = 217.4 ([M+H]⁺)

【0203】

例16

(4R, 10aR)-8-ブロモ-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

a) (4R, 10aR)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

(4R, 10aR)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール (0.64g、2.5mmol) をジクロロメタン (15ml) に溶解し、ジクロロメタン (2ml) に溶解したジ-tert-ブチルジカーボネート (0.65g、3mmol) を加えた。混合物を1時間攪拌し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (n-ヘキサン / ジエチルエーテル 6:1) を実施して標記化合物を無色の油状物として得た (0.86g、96%)。ISP-MS: m/e = 357.3 (M+H⁺)

【0204】

10

20

30

40

50

b) (4R, 10aR)-8-ブロモ-4-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.83g, 2.4mmol)をジメチルホルムアミド(7ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(0.43g, 2.5mmol)を少しづつ加えた。混合物を1時間攪拌し、氷水(500ml)に加え、ジエチルエーテルで抽出した(2×150ml)。有機相を溜め、水洗し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー(n-ヘキサン/ジエチルエーテル4:1)を実施して標記化合物を無色のロウ状物として得た(0.99g, 98%)。ISP-MS: m/e = 435.3, 437.3 (M+H⁺)

【0205】

c) (4R, 10aR)-8-ブロモ-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

8-ブロモ-4-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.35g, 0.8mmol)をジクロロメタン(12ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸を加えた(3ml)。混合物を1時間攪拌し、1N水酸化ナトリウム溶液(50ml)に加え、ジクロロメタンで抽出した(3×40ml)。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール19:1)を実施して標記化合物を無色の油状物として得て、これをジエチルエーテルからHCl塩として沈殿させた(0.2g, 73%)。ISP-MS: m/e = 335.2, 337.2 (M+H⁺)、²⁰D = -48.6

【0206】

例17

(4R, 10aR)-4, 6, 7-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

a) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6, 7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b)の一般的方法にしたがって、6, 7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-エチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物、ISP-MS: m/e = 375.4 (M+H⁺)を調製した。

【0207】

b) (R)-4, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

例12c)の一般的方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6, 7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP-MS: m/e = 229.2 (M+H⁺)及び²⁰D = -49.8を調製した。

【0208】

c) (R)-4, 6, 7-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

例12d)の一般的方法にしたがって、(R)-4, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。

【0209】

d) (4R, 10aR)-4, 6, 7-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

例12e)の一般的方法にしたがって、(R)-4, 6, 7-トリメチル-1, 2, 3,

10

20

30

40

50

4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 217 . 3 (M + H⁺) 及び $^{20}\text{D} = - 8 . 1$ を調製した。

【 0 2 1 0 】

例 1 8

(4 R , 1 0 a R) - 7 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド (1 : 1 . 2 5)

a) (R) - 6 - プロモ - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、6 - プロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 425 . 3 、 427 . 3 (M + H⁺) を調製した。 10

【 0 2 1 1 】

b) (R) - 7 - プロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - プロモ - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 279 . 1 、 281 . 1 (M + H⁺) 及び $^{20}\text{D} = - 8 . 9$ を調製した。 20

【 0 2 1 2 】

c) (R) - 7 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - プロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 265 . 2 、 267 . 2 (M + H⁺) 及び $^{20}\text{D} = - 115 . 7$ を調製した。 20

【 0 2 1 3 】

d) (4 R , 1 0 a R) - 7 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : 30

m / e = 267 . 2 、 269 . 2 (M + H⁺) 及び $^{20}\text{D} = - 44 . 9$ を調製した。

【 0 2 1 4 】

例 1 9

(4 R , 1 0 a R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (4 R , 1 0 a R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

(4 R , 1 0 a R) - 8 - プロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0 . 3 8 g 、 0 . 8 mmol) 及びヨウ化メチル (0 . 2 5 g 、 1 . 6 mmol) をtert - ブチルメチルエーテル (3 ml) に溶解した。メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (0 . 6 6 ml 、 1 . 6 M) を、冷却し (0) 、攪拌しながら加えた。この混合物を 0 度で 1 / 2 時間攪拌し、水 (2 5 ml) を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した (2 × 2 0 ml) 。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (n - ヘキサン / ジエチルエーテル 4 : 1) を実施して標記生成物を淡黄色の油状物として得た (0 . 2 0 g 、 6 3 %) 。 40

【 0 2 1 5 】

b) (4 R , 1 0 a R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 16 c) の一般的な方法にしたがって、(4 R , 10 a R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 271 . 3 (M + H⁺) 及び $^{20}_{\text{D}} = - 43 . 3$ を調製した。

【 0216 】

例 20

(4 R , 10 a R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド
a) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

10

例 12 b) の一般的な方法にしたがって、4 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、融点 115 ~ 119 、I S P - M S : m / e = 381 . 3 (M + H⁺) 及び $^{20}_{\text{D}} = - 8 . 0$ を調製した。

【 0217 】

b) (R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 12 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、融点 180 ~ 184 、E I - M S : m / e = 234 . 1 (M⁺) 及び $^{20}_{\text{D}} = + 20 . 2$ を調製した。

20

【 0218 】

c) (R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 12 d) の一般的な方法にしたがって、(R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 221 . 2 (M + H⁺) 及び $^{20}_{\text{D}} = - 110 . 6$ を調製し、ジエチルエーテルから H C 1 塩として沈殿させた。

【 0219 】

d) (4 R , 10 a R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

30

例 12 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 223 . 2 (M + H⁺) 及び $^{20}_{\text{D}} = - 57 . 4$ を調製した。

【 0220 】

例 21

(4 R , 10 a S) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

40

例 14 a) の一般的な方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドールから標記化合物、E I - M S : m / e = 299 . 1 (M⁺) を調製した。

【 0221 】

b) 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - エチルエステル

例 14 b) の一般的な方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、E I - M S : m / e = 371 . 1 (M⁺) を調製した。

【 0222 】

c) 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエ

50

ステル

例14c) の一般的な方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - エチルエステルから標記化合物、融点 176 ~ 178 及び EI - MS : m / e = 271 . 1 (M⁺) を調製した。

【0223】

d) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル
例12b) の一般的な方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、融点 103 ~ 105 、EI - MS : m / e = 428 . 1 (M⁺) 及び ²⁰D = - 40 . 3 を調製した。 10

【0224】

e) (R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例12c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 283 . 1 (M + H⁺) 及び ²⁰D = + 4 . 3 を調製した。 20

【0225】

f) (4R , 10aS) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド
融点 200 ~ 205 、ISP - MS : m / e = 271 . 3 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 103 . 1 、(R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

【0226】

例22

(4R , 10aR) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル 30

例12b) の一般的な方法にしたがって、6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 399 . 4 (M + H⁺) を調製した。

【0227】

b) (R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例12c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 253 . 1 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 6 . 7 を調製した。 40

【0228】

c) (R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例12d) の一般的な方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 239 . 2 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 121 . 7 を調製した。

【0229】

d) (4R , 10aR) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 50

0, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド
例 12e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから標記化合物、
ISP - MS : m / e = 241.3 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 48.2 を調製した。

【 0230】

例 23

(4R, 10aS) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3,
4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (4R, 10aS) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a
- テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - プチルエステル 10

例 16a) の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aS) - 4 - メチル - 7 - トリフル
オロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] イ
ンドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 357.3 (M + H⁺) を調製した。

【 0231】

b) (4R, 10aS) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4,
10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン
酸tert - プチルエステル

例 16b) の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aS) - 4 - メチル - 7 - トリフル
オロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] イ
ンドール - 2 - カルボン酸tert - プチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e =
435.3, 437.3 (M + H⁺) を調製した。 20

【 0232】

c) (4R, 10aS) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2,
3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 16c) の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aS) - 8 - ブロモ - 4 - メチル -
7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1,
2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - プチルエステルから標記化合物、ISP - M
S : m / e = 335.1, 337.1 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 79.1 を調製した。 30

【 0233】

例 24

(4R, 10aR) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラ
ジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボニトリル塩酸

a) (4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒド
ロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - プチルエステル

例 16a) の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 4 - メチル -
1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから
標記化合物、ISP - MS : m / e = 367.1, 369.1 (M + H⁺) 及び ²⁰D = -
36.9 を調製した。 40

【 0234】

b) (4R, 10aR) - 7 - シアノ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒド
ロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - プチルエステル

(4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ -
1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.
1g) をジオキサン (2ml) に溶解し、シアノ化銅 (I) (0.1g)、トリス - (ジベン
ジリデンアセトン) ジパラジウムクロロホルム錯体 (1.2mg)、1, 1 - ビス (ジフェ
ニルホスフィノ) フェロセン (2.4mg) 及びシアノ化テトラエチルアンモニウム (4.3mg
) を加えた。混合物を環流させながら 18 時間加熱し、冷却し、ろ過し、ろ過ケークを酢 50

酸エチルで洗浄した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液(30ml)をろ液に加え、相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出し(2×20ml)、有機相を炭酸水素塩飽和溶液で2回洗浄した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル6:1)を実施して標記化合物を淡黄色のロウ状物として得た(34mg、40%)。ISP-MS:m/e=314.2(M+H⁺)

【0235】

c)(4R,10aR)-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-7-カルボニトリル塩酸

例16c)の一般的な方法にしたがって、(4R,10aR)-7-シアノ-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物、ISP-MS:m/e=214.3(M+H⁺)を調製した。

【0236】

例25

(4R,10aR)-9-クロロ-6-フルオロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

a)(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-ヒドラジン

5-クロロ-2-フルオロアニリン(25g、17.2mmol)を濃縮塩酸(150ml、37%)に加えた。混合物を冷却し(-10)、水(193ml)中、亜硝酸ナトリウム(11.9g、17.2mmol)の溶液をゆっくり加えた(<-5)。これを実施したのち、濃縮塩酸(116ml)中、塩化スズ(II)(118g、61.8mmol)の溶液をゆっくり加えた(-6)。この混合物を1時間攪拌し、Celite(登録商標)に通してろ過し、ろ過ケークを徹底的に水洗した。濃縮水酸化ナトリウム溶液でろ液をpH1.4に調節し、懸濁液をジエチルエーテルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、標記化合物を黄色の固体として得た(22.9g、83%)。EI-MS:m/e=160.0(M⁺)

【0237】

b)2-[(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-ヒドラゾノ]-プロピオン酸エチルエステル

(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-ヒドラジン(22.5g、14.0mmol)をジクロロメタン(80ml)に溶解した。ピルビン酸エチル(16.3ml、14.0mmol)を室温でこの溶液にゆっくりと加えた。混合物を室温でさらに1時間攪拌し、水に加え、ジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、塩酸(1N)及びブラインで順に洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をn-ヘキサンとで粉碎して、標記生成物をベージュ色の固体として得た(22.8g、62.9%)。ISP-MS:m/e=259.1(M+H⁺)

【0238】

c)4-クロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル
2-[(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-ヒドラゾノ]-プロピオン酸エチルエ斯特ル(13.2g、5.1mmol)をトルエンに溶解し、p-トルエンスルホン酸(10g、5.1mmol)を加え、この混合物を環流させて水を分離しながら24時間加熱した。混合物を冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム(400ml)で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をヘキサンとで粉碎して、標記生成物を黄色がかった固体として得た(2.9g、23%)。EI-MS:m/e=241.1(M⁺)

【0239】

d)(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-4-クロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル

例12b)の一般的な方法にしたがって、4-クロロ-7-フルオロ-1H-インドール-

10

20

30

40

50

2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - プチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 399 . 4 ($M + H^+$) 及び $^{20}D = - 54 . 7$ を調製した。

【0240】

e) (R) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 12c の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 253 . 1 ($M + H^+$) 及び $^{20}D = + 22 . 7$ を調製した。 10

【0241】

f) (4R, 10aR) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

(R) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン (1 . 2g, 4 . 7mmol) をメタノールに溶解し、マグネシウム (0 . 69g, 28 . 5mmol) を攪拌しながら加えた。室温で 3 時間攪拌を継続し、混合物を氷水に注加し、塩酸 (1N, 23ml) を加えた。リン酸カリウム緩衝剤 (1M, 6 . 85) で pH を中性に調節し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、(4R, 10aR) - 及び (4R, 10aS) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 , 10 , 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンの混合物を得た。さらに精製することなく、この混合物 (1 . 2g) をジエチルエーテル (50ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (460mg, 12 . 0mmol) を加え、混合物を環流させながら 4 時間加熱した。溶液を冷まし、水 (6 . 0ml) 、水酸化ナトリウム溶液 (15 %, 12 . 0ml) 及び水 (12 . 0ml) の順次添加によって加水分解した。ジエチルエーテルを加え (300ml) 、混合物をろ過し、MgSO₄ で乾燥させたのち、ろ液を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 97 : 3) を実施して標記化合物 (0 . 23g, 20 %) を異性体 (4R, 10aS) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから分割した。標記化合物は、ジエチルエーテルから沈殿したその HCl 塩として特性決定した。ISP - MS : m / e = 241 . 3 ($M + H^+$) 及び $^0D = - 18 . 4$ 30

【0242】

例 26

(4R, 10aR) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) 2 - [(2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例 25b の一般的な方法にしたがって、2 , 3 - ジフルオロフェニルヒドラジン及びビルビン酸エチルから標記化合物、EI - MS : m / e = 242 . 1 (M^+) を調製した。 40

【0243】

b) 6 , 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 25c の一般的な方法にしたがって、2 - [(2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS : m / e = 225 . 1 (M^+) を調製した。

【0244】

c) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12b の一般的な方法にしたがって、6 , 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オ 50

キサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - プチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 3 8 3 . 3 (M + H⁺) を調製した。

【0245】

d) (R) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 3 6 . 1 (M⁺) を調製した。

【0246】

e) (4 R , 1 0 a R) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 25f) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 2 4 . 2 (M⁺) 及び ²⁰D = - 2 7 . 3 を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその (4 R , 1 0 a S) 異性体から分割した。

【0247】

例 27

(4 R , 1 0 a S) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 25f) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 2 4 . 2 (M⁺) 及び ²⁰D = - 3 7 . 8 を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその (4 R , 1 0 a R) 異性体から分割した。

【0248】

例 28

(4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジン

例 25a) の一般的な方法にしたがって、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 0 0 . 0 (M⁺) を調製した。

30

【0249】

b) 2 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例 25b) の一般的な方法にしたがって、(3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジン及びビルビン酸エチルから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 5 8 . 1 (M⁺) を調製した。

【0250】

c) 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 25c) の一般的な方法にしたがって、2 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 4 1 . 0 (M⁺) を調製した。

40

【0251】

d) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12b) の一般的な方法にしたがって、6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - プチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 3 9 9 . 4 (M + H⁺) を調製した。

【0252】

e) (R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジ

50

ノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 12c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 252 . 1 (M⁺) を調製した。

【 0253】

f) (4 R , 10 a R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 25f) の一般的な方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 241 . 3 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 39 . 1 を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその (4 R , 10 a S) 異性体から分割した。 10

【 0254】

例 29

(4 R S , 10 a R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R S) - 5 - エチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - プチルエステル

例 12a) の一般的な方法にしたがって、(R S) - (2 - ヒドロキシブチル) - カルバミド酸tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。白色の固体、融点 116 ~ 118 (分解) 20

【 0255】

b) (R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 14d) の一般的な方法にしたがって、6 - プロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (R S) - 5 - エチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物 (I S P - M S : m / e = 293 . 2 、 295 . 2 ([M + H]⁺)) を製造した。白色の固体

【 0256】

c) (R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12d) の一般的な方法にしたがって、(R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 279 . 1 、 281 . 2 ([M + H]⁺) を製造した。無色の油状物

【 0257】

d) (4 R S , 10 a R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12e) の一般的な方法にしたがって、(R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、m / e = 281 . 1 、 283 . 1 ([M + H]⁺) を製造し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその異性体 (4 R S , 10 a S R) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから分割した。無色の油状物 40

【 0258】

例 30

(4 R S , 10 a S R) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 29d) に記載のようにして標記化合物、m / e = 281 . 1 、 283 . 1 ([M + H]⁺) を製造した。無色のゴム状物

【 0259】

例 3 1

(4 R S , 1 0 a R S) - 6 , 7 , 8 - トリプロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

臭素 (酢酸中 0 . 2 M 溶液、 0 . 3 6 ml、 7 2 μ mol) を、 室温で、 酢酸 (0 . 5 ml) 中 (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (2 0 mg、 7 1 μ mol) 及び酢酸ナトリウム (5 . 8 mg、 7 2 μ mol) の溶液に滴下した。 5 分後、 反応混合物を酢酸エチルで希釈し、 1 M 水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、 乾燥させ (Mg SO₄) 、 蒸発させた。 SiO₂ でクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 95 : 5 : 0 . 2 5) を実施して標記化合物を得た (1 6 mg、 5 0 %) 。 無色のゴム状物、 m / e = 10 4 3 7 . 1 、 4 3 9 . 1 、 4 4 1 . 1 、 4 4 3 . 1 ([M + H]⁺)

【 0 2 6 0 】

例 3 2

(4 R S , 1 0 a R S) - 7 , 8 - ジプロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

例 1 6 a) の一般的な方法にしたがって、 (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール 20 から標記化合物、 m / e = 3 8 0 . 1 、 3 8 2 . 1 (M⁺) を製造した。 無色のロウ状固体

【 0 2 6 1 】

b) (4 R S , 1 0 a R S) - 7 , 8 - ジプロモ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

例 1 6 b) の一般的な方法にしたがって、 (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、 m / e = 4 5 9 . 2 、 4 6 1 . 2 、 4 6 3 . 2 ([H + M]⁺) を製造した。 無色のゴム状物 30

【 0 2 6 2 】

c) (4 R S , 1 0 a R S - 7 , 8 - ジプロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 6 c) の一般的な方法にしたがって、 (4 R S , 1 0 a R S) - 7 , 8 - ジプロモ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、 m / e = 3 5 9 . 0 、 3 6 1 . 0 、 3 6 3 . 0 ([H + M]⁺) を製造した。

無色のゴム状物

【 0 2 6 3 】

例 3 3 及び 3 4

(4 R , 1 0 a R) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び (4 S , 1 0 a S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

(4 R , 1 0 a R) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (1 0 0 mg、 0 . 3 6 mmol) を、 Chiralcel (登録商標) OD-Hカラム及び溶離剤としてのヘプタン / 2 - プロパノール 9 5 : 5 を使用するクロマトグラフィー分割に付した。 (4 R , 1 0 a R) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (3 5 mg、 3 5 % 、 無色の油状物、 m / e = 2 8 1 . 1 、 2 8 3 . 1 ([H + M]⁺) 、 D²⁰ 50

： - 1 6 . 5 、 $^{20}_{\text{D}}$ ₃₆₅ : + 9 2 及びそのエナンチオマー (4 S , 1 0 a S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (3 0 mg、 3 0 %、 無色の油状物、 m / e = 2 8 1 . 1 、 2 8 3 . 1 ([M + H]⁺) 、 $^{20}_{\text{D}}$: + 1 9 . 9 、 $^{20}_{\text{D}}$ ₃₆₅ : - 9 2) を得た。

【 0 2 6 4 】

例 3 5

(4 R S , 1 0 a S R) - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、 (R S) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、 m / e = 2 0 2 . 2 (M⁺) を製造し、シリカゲル上でクロマトグラフィーによって異性体 (4 R S , 1 0 a R S) - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから分割した。無色のゴム状物

【 0 2 6 5 】

例 3 6

(4 R S , 1 0 a R S) - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 3 5 に記載のようにして標記化合物、 m / e = 2 0 2 . 2 (M⁺) を製造した。無色のゴム状物

【 0 2 6 6 】

例 3 7

(4 R , 1 0 a R) - 8 - プロモ - 6 - エチル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

臭素 (酢酸中 0 . 2 M 溶液、 0 . 4 8 ml 、 9 6 μmol) を、室温で、酢酸 (0 . 5 ml) 中 (4 R , 1 0 a R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (2 1 mg 、 9 7 μmol) 及び酢酸ナトリウム (8 . 0 mg 、 9 7 μmol) の溶液に滴下した。3 0 分後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、乾燥させ (Mg SO₄) 、蒸発させた。

SiO₂ でクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 9 5 : 5 : 0 . 1) を実施して標記化合物を得た (9 mg 、 3 1 %) 。黄色の油状物。ISP - MS : m / e = 2 9 5 . 3 、 2 9 7 . 3 ([M + H]⁺)

【 0 2 6 7 】

例 3 8

(4 R , 1 0 S , 1 0 a R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 4 d) の一般的方法にしたがって、 3 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、 m / e = 2 2 9 . 2 ([M + H]⁺) を製造した。白色の固体

【 0 2 6 8 】

b) (R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールオキサレート

例 1 5 a) の一般的方法にしたがって、 (R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン (2 0 0 mg 、 0 . 8 8 mmol) を水素化リチウムアルミニウムと反応させた。得られた粗物質をエーテル (1 0 ml) に溶解し、シウ酸溶液 (エタノール中 2 0 % 、 7 ml) で処理した。ろ過によって沈殿物を収集し、乾燥させて標記化合物 (1 9 6 mg 、 7 4 %) を得た。白色の固体。C₁₆H₂₀N₂O₄ の分析、計算値 : C 6 3 . 1 4 、 H 6 . 6 2 、 N 9 . 2 0 、 実測値 : C 6 2 . 8 6 、 H 6

20

30

40

50

. 87、N 8 . 92

【0269】

c) (4R, 10S, 10aR)-4, 6, 10-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

例12e) の一般的方法にしたがって、(R)-4, 6, 10-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールオキサレートから標記化合物、 $m/e = 216.2 (M^+)$ を製造し、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって異性体 (4R, 10R, 10aR)-4, 6, 10-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールから分割した。無色の油状物

【0270】

10

例39

(4R, 10R, 10aR)-4, 6, 10-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

例38c) に記載のようにして標記化合物、 $m/e = 216.2 (M^+)$ を製造した。無色の油状物

【0271】

例40及び41

(4R, 10aR)-8-フルオロ-4, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R, 10aS)-8-フルオロ-4, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリドa) (Z)-2-アジド-3-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル

エタノール(200ml)にナトリウム金属6.7gを温度が50℃未満のままでいるように少しづつ加えた。すべてのナトリウムが溶解したのち、温度を-5℃にし、温度を5℃未満に維持しながらエタノール100ml中3-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド(10.0g、0.072mol)及びアジド酢酸エチルエステル(37.4g、0.29ml)の溶液を加えた。3時間後、オレンジ赤色の溶液を塩化アンモニウム飽和水溶液及び酢酸エチル(300ml)に注加し、水(100ml)を加えた。相を分離させ、水相を酢酸エチルで3回(各300ml)再抽出し、合わせた有機層をブライン(400ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。粗反応生成物を、シリカゲル(0.030~0.063mm)上でn-ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル(50/1)を溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を黄色の油状物として得た(9.8g、54.2%)。EI-MS: $m/e = 249.1 (M)$

【0272】

b) 5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (Z)-2-アジド-3-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル(9.7g、0.039mol)をp-キシレン80mlに溶解し、四分割してそれを1時間環流させた。油槽を取り除き、黄色の溶液を15℃に冷却した。得られた懸濁液をろ過し、n-ヘキサンで洗浄し、固体を収集した。合わせた母液を蒸発させ、得られた油状物をシリカゲル(0.030~0.063mm)上でn-ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル(50/1)を溶離剤として使用して精製した。精製した画分を第一の沈殿物とともに合わせ、再びクロマトグラフィーに付して目的生成物を無色の固体として得た(3.2g、37.2%)。EI-MS: $m/e = 249.1 (M)$

30

【0273】

c) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。淡ベージュ色の固体。ISP-MS: $m/e = 379.4 (M + H^+)$

40

50

【0274】

d) (R)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的な方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。EI-MS: m/e = 232.1 (M)

【0275】

e) (4R,10aR)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R,10aS)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

例25f) の一般的な方法にしたがって、(R)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を製造した。

(4R,10aR)異性体：淡褐色の固体。EI-MS: m/e = 220.2 (M)

(4R,10aS)異性体：淡褐色の固体。EI-MS: m/e = 220.2 (M)

【0276】

例42及び43

(4R,10aR)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール；ヒドロクロリド及び(4R,10aS)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール；ヒドロクロリド

a) 7-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例41及び42の工程b)にしたがってこの化合物を得た(2.4g, 27.9%)。無色の固体。EI-MS: m/e = 249.1 (M)

b) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-7-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的な方法にしたがって、7-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。

淡いベージュ色の固体。ISP-MS: m/e = 379.4 (M + H⁺)

【0277】

c) (R)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的な方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-7-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。EI-MS: 232.1 (M)

【0278】

d) (4R,10aR)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R,10aS)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

例25f) の一般的な方法にしたがって、(R)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を製造した。

(4R,10aR)異性体：オフホワイト色の固体。EI-MS: m/e = 220.2 (M)

10

20

30

40

50

(4R, 10aS) 異性体：淡褐色の固体。EI-MS : m/e = 220.2 (M)

【0279】

例44

(4R, 10aR)-8-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

a) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。ISP-MS : m/e = 387.3 (M + Na⁺)

【0280】

b) (R)-8-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。ISP-MS : m/e = 219.2 (M + H⁺)

【0281】

(R)-8-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

c) 例12d) の一般的方法にしたがって、(R)-8-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。黄色の油状物。ISP-MS : m/e = 205.2 (M + H⁺)

【0282】

d) (4R, 10aR)-8-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

例12e) の一般的方法にしたがって、(R)-8-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールから標記化合物を調製した。褐色の固体。ISP-MS : m/e = 207.2 (M + H⁺)

【0283】

例45及び46

(4R, 10aR)-4, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R, 10aS)-4, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

a) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。ISP-MS : m/e = 383.3 (M + Na⁺)

【0284】

b) (R)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP-MS : m/e = 215.3 (M + H⁺)

【0285】

10

20

30

40

50

c) (4R, 10aR)-4, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R, 10aS)-4, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

例25f) の一般的な方法にしたがって、(R)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オンから標記化合物を製造した。

(4R, 10aR)異性体：淡褐色の固体。ISP-MS: m/e = 203.2 (M + H⁺)

(4R, 10aS)異性体：褐色の固体。ISP-MS: m/e = 203.3 (M + H⁺)

10

【0286】

例47

(4R, 10aR)-7-ブロモ-9-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

a) 6-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例40及び41の工程a及びb) の一般的な方法にしたがって、4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド及びアジド酢酸エチルエステルから出発して、標記化合物を製造した。

無色の粉末

¹H-NMR(CDC1₃): [ppm] = 1.35(t, 3H)、4.36(q, 2H)、7.15(d, 1H)、7.17(s, 1H)、7.47(s, 1H)、12.4(s, br, 1H)

20

【0287】

b) (R)-6-ブロモ-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的な方法にしたがって、6-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。ISP-MS: m/e = 465.0 及び 467.2 (M + Na⁺)

【0288】

c) (R)-7-ブロモ-9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

30

例12c) の一般的な方法にしたがって、(R)-6-ブロモ-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP-MS: m/e = 297.2 及び 299.0 (M + H⁺)

【0289】

c) (R)-7-ブロモ-9-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

例12d) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-ブロモ-9-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オンから標記化合物を製造した。無色の固体。ISP-MS: m/e = 283.0 及び 285.0 (M + H⁺)

40

【0290】

c) (4R, 10aR)-7-ブロモ-9-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

例12e) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-ブロモ-9-フルオロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールから標記化合物を調製した。淡褐色の固体。ISP-MS: m/e = 285.0 及び 287.1 (M + H⁺)

【0291】

50

例 4 8

(4 R , 1 0 a R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的な方法にしたがって、7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP - MS : m / e = 387 . 3 (M + Na⁺)

【 0 2 9 2 】

b) (R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の結晶。ISP - MS : m / e = 219 . 2 (M + H⁺)

【 0 2 9 3 】

c) (R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 d) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。黄色の油状物。ISP - MS : m / e = 205 . 2 (M + H⁺)

【 0 2 9 4 】

d) (4 R , 1 0 a R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を調製した。淡褐色の固体。ISP - MS : m / e = 207 . 2 (M + H⁺)

【 0 2 9 5 】

例 4 9

(4 R , 1 0 a R) - 6 , 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール；ヒドロクロリド a) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的な方法にしたがって、4 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の結晶。ISP - MS : m / e = 383 . 3 (M + H⁺)

【 0 2 9 6 】

b) (R) - 6 , 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP - MS : m / e = 237 . 1 (M + H⁺)

【 0 2 9 7 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 6 , 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 25 f) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 , 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造

10

20

30

40

50

した。淡褐色の固体。ISP-MS : m/e = 225.2 (M + H⁺)

【0298】

例50及び51

(4R, 10aR)-7, 9-ジクロロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R, 10aS)-7, 9-ジクロロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

a) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。黄色の固体。ISP-MS : m/e = 415.3 (M + H⁺)

【0299】

b) (R)-7, 9-ジクロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP-MS : m/e = 269.2 (M + H⁺)

【0300】

c) (4R, 10aR)-7, 9-ジクロロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R, 10aS)-7, 9-ジクロロ-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド 例25f) の一般的方法にしたがって、(R)-7, 9-ジクロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オンから標記化合物を製造した。

(4R, 10aR)異性体：淡黄色の固体。ISP-MS : m/e = 257.1 (M + H⁺)

(4R, 10aS)異性体：淡褐色の固体。ISP-MS : m/e = 257.1 (M + H⁺)

【0301】

例52

(4R, 10aR)-4, 7, 9-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

a) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-4, 6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、4, 6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。褐色の固体。ISP-MS : m/e = 375.4 (M + H⁺)

【0302】

b) (R)-4, 7, 9-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-4, 6-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。EI-MS : m/e = 228.3 (M)

【0303】

c) (4R, 10aR)-4, 7, 9-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘ

10

20

30

40

50

キサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 25 f) の一般的な方法にしたがって、(R) - 4 , 7 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。褐色の固体。 I S P - M S : m / e = 217 . 3 (M + H⁺)

【 0304 】

例 53

(4 R , 10 a S) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド
a) (R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

10

例 12 b) の一般的な方法にしたがって、7 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - プチルエステルから標記化合物を製造した。黄色の油状物。 I S P - M S : m / e = 425 . 3 及び 427 . 3 (M + H⁺)

【 0305 】

b) (R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の結晶。 I S P - M S : m / e = 279 . 1 及び 281 . 1 (M + H⁺)

20

【 0306 】

c) (R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 12 d) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。ベージュ色の粉末。 E I - M S : m / e = 264 . 1 及び 266 . 1 (M)

【 0307 】

d) (4 R , 10 a S) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

30

例 12 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリドから標記化合物を製造した。淡褐色の固体。 I S P - M S : m / e = 267 . 2 及び 269 . 2 (M + H⁺)

【 0308 】

例 54

(4 R , 10 a R) - 7 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 12 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 7 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を調製した。オフホワイト色の固体。 I S P - M S : 221 . 3 (M + H)⁺

40

【 0309 】

a) 6 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル
3 - フルオロ - 2 - メチル - フェニルヒドラジン (8 . 4 g, 0 . 06 ml) をエタノールに溶解し、溶液を 0 度に冷却した (氷槽)。ピルビン酸エチル (6 . 9 ml, 0 . 062 mol) を滴下し、溶液を室温で 15 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣をヘキサンとともに攪拌した。氷槽中で冷却すると形成したヒドラゾンの混合物をろ過し、真空で乾燥させた。収量 9 . 1 g, 64 %。ヒドラゾン混合物 (7 . 6 g, 0 . 032 mol) をトルエン (45 ml) に溶解し、無水 p - トルエンスルホン酸 (8 . 2 g, 0 . 048 mol) を加え、混合物を環流させながら 1 時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、半飽和水性炭

50

酸水素ナトリウムに注加し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー(8:1~6:1ヘキサン/酢酸エチル溶離剤)によって精製して、生成物を淡褐色の固体として得た(1.68g、24%)。E I M S : 221.1 (M⁺)

【0310】

b) (R)-1-(2-tert-ブトキカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的な方法にしたがって、6-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m/e = (M + H⁺)を調製した。黄色の固体。I S P M S : 379.4 (M + H)⁺

【0311】

c) (R)-7-フルオロ-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的な方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。白色の固体。I S P - M S : 233.1 (M + H)⁺

【0312】

d) (R)-7-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール

例12d) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-フルオロ-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。オフホワイト色の固体。E I - M S : 218.1 (M⁺)

【0313】

例55

(4R,10aS)-7-クロロ-4,8-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例12e) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-クロロ-4,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールから標記化合物、I S P - M S : m/e = 237.2 ([M + H]⁺)を製造した(例56を参照)。

【0314】

例56

(4R,10aR)-7-クロロ-4,8-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例12e) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-クロロ-4,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールから標記化合物、I S P - M S : m/e = 237.2 ([M + H]⁺)を製造した。

【0315】

a) (R)-7-クロロ-4,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例12d) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-クロロ-4,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物、I S P - M S : m/e = 235.2 ([M + H]⁺)を製造した。黄色の泡状物。

【0316】

b) (R)-7-クロロ-4,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例14d) の一般的な方法にしたがって、6-クロロ-5-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]

10

20

30

40

50

] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物 (I S P - M S : m / e = 2 4 9 . 2 (M⁺ + H)) を製造した。収率 3 4 %。黄色の固体。

【 0 3 1 7 】

例 5 7

(4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 7 3 . 2 ([M + H]⁺) を製造した。

【 0 3 1 8 】

a) (R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的な方法にしたがって、(R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を製造した (淡黄色の固体、融点 5 8 ~ 6 0 °C 、 E I - M S : m / e = 2 7 0 . 1 (M⁺))。

【 0 3 1 9 】

b) (R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

水素化ナトリウム (鉛油中 6 0 % 分散液 2 8 0 mg、 7 mmol) を、 N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 ml) 中 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 . 5 3 g、 5 . 6 mmol) 及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステル (1 . 5 3 g、 6 . 4 5 mmol) の溶液に 0 °C で加えた。溶液を室温に到達させ、 3 6 時間攪拌した。さらなる量の水素化ナトリウム (5 6 mg) 及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステル (3 0 6 mg) を加えて反応を完了させた。この溶液に 1 0 % クエン酸水溶液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機物を酢酸エチルで抽出 (2 ×) 、合わせた有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、蒸発させた。残渣をジクロロメタン (2 5 ml) に溶解し、 0 °C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (1 2 ml) で処理した。氷槽を取り除いたのち、溶液を 3 0 分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をメタノール (2 0 ml) にとり、 K₂CO₃ (2 . 5 2 g、 1 9 . 5 mmol) を加え、混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、蒸発させた。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル勾配) によって精製して生成物を薄黄色の泡状物として得た (8 9 mg、 6 4 %)。 I S P - M S : m / e = 2 8 5 . 1 (M⁺ + H)

【 0 3 2 0 】

c) 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 c ~ 1 e) の一般的な方法にしたがって、7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドールから標記化合物 (E I - M S : m / e = 2 7 3 . 1 (M⁺)) を製造した。淡褐色の非晶質固体

【 0 3 2 1 】

d) 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール

水酸化カリウム (1 7 . 9 g、 3 2 1 mmol) を tert - ブタノール (5 0 0 ml) 中で 2 時間煮沸した。tert - ブタノール (5 0 0 ml) に溶解した (2 - トリフルオロメトキシ - 6 - トリメチルシラニルエチニル - フェニル) - カルバミド酸エチルエステル (5 2 . 8 g、 1 5 3 mmol) を加え、煮沸を 2 時間継続した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジエチルエーテルと水とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、溜め、 MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させて褐色がかった油状物 3 1 . 8 g を得て、これをシリカゲル上でヘキサン / 酢酸エチル (9 : 1) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物 (3

10

20

30

40

50

0.2g、98%）を黄色の油状物として得た（E I - M S : m / e = 201.0 (M⁺)）。

【0322】

e) (2-トリフルオロメトキシ-6-トリメチルシラニルエチル-フェニル)-カルバミド酸エチルエステル

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.1g、1.6mmol)及びヨウ化銅(I)(0.3g、1.6mmol)をトリエチルアミン(600ml)に加え、攪拌しながら20分間加熱した。混合物を室温まで冷まし、(2-ヨード-6-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミド酸エチルエステル(60.2g、160mmol)を加えた。室温で30分間攪拌したのち、トリメチルシリルアセチレン(21.1g、152mmol)を加え、混合物を室温でさらに2時間攪拌した。トリエチルアミンを真空中で除去し、残渣を水とジエチルエーテルとに分配した。有機相を1N HCl、ブラインで洗浄し、溜め、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させて褐色がかった固体57gを得て、これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(9:1)を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物(52.8g、95%)をベージュ色の非晶質固体として得た（E I - M S : m / e = 345.0 (M⁺)）。

【0323】

f) (2-ヨード-6-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミド酸エチルエステル

(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミド酸エチルエステル(42.4g、0.17mol)をTHF(800ml)に溶解し、-70℃に冷却した。この温度で、シクロヘキサン中sec-BuLi(280ml、1.3M)を攪拌しながら滴下した。添加が完了したのち攪拌を1時間継続した。THF(160ml)中ヨウ素(43.2g、0.17mol)の溶液を-70℃で滴下した。添加が完了したのち攪拌を1時間継続し、混合物を塩化アンモニウム飽和溶液で加水分解した。水を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機相を40%重亜硫酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、溜め、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させて標記化合物(60.2g、94%)を無色の非晶質固体として得た（E I - M S : m / e = 374.9 (M⁺)）。

【0324】

g) (2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミド酸エチルエステル
2-(トリフルオロメトキシ)アニリン(50g、0.282mol)をDME(1000ml)に溶解し、-5℃に冷却した。水素化ナトリウム(12.3g、55%、0.282mol)を少しずつ加え、懸濁液を室温まで温ませた。エチルクロロホルムート(23.5ml、0.245mol)を滴下し、添加が完了したのち、混合物を室温で2時間攪拌し、環流させながら1.5時間攪拌した。水(110ml)で加水分解した。相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、溜め、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させて褐色がかった油状物70.6gを得て、これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(6:1)を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物(44.2g、62%)をベージュ黄色の油状物として得た（E I - M S : m / e = 249.1 (M⁺)）。

【0325】

例58及び59

(4R, 10aR)-6-フルオロ-4,9-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R, 10aS)-6-フルオロ-4,9-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリドa) (2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ヒドラジン

例25a)の一般的方法にしたがって、2-フルオロ-5-メチルアニリンから標記化合物を製造した。淡黄色の固体。E I - M S : m / e = 140.2 (M⁺)

【0326】

10

20

30

40

50

b) 2 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例 25 b) の一般的な方法にしたがって、(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - ヒドラジン及びビルビン酸エチルから標記化合物を調製した。淡黄色の固体。E I - M S : m / e = 238 . 2 (M)

【 0327 】

c) 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 25 c) の一般的な方法にしたがって、2 - [(2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。淡黄色の固体。E I - M S : m / e = 221 . 2 (M)

10

【 0328 】

d) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的な方法にしたがって、7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - プチルエステルから標記化合物を調製した。淡黄色の固体。I S P - M S : m / e = 401 . 4 (M + N a +)

【 0329 】

e) (R) - 6 - フルオロ - 4 , 9 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

20

例 12 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。淡黄色の結晶。E I - M S : m / e = 232 . 2 (M)

【 0330 】

f) (4 R , 10 a R) - 6 - フルオロ - 4 , 9 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 10 a S) - 6 - フルオロ - 4 , 9 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 25 f) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 , 9 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。

30

(4 R , 10 a R) 異性体：淡黄色の結晶。E I - M S : m / e = 220 . 3 (M)

(4 R , 10 a S) 異性体：白色の結晶質固体。E I - M S : m / e = 220 . 3 (M)

【 0331 】

例 6 0

(4 R , 10 a R) - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 6 - カルボニトリルヒドロクロリド

例 24 a) の一般的な方法にしたがって、(4 R , 10 a R) - 6 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を調製した。淡黄色の結晶。I S P - M S : m / e = 214 . 3 (M + H +)

40

【 0332 】

例 6 1 及び 6 2

(4 R , 10 a R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 10 a S) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的な方法にしたがって、7 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2

50

-カルボン酸エチルエステル及び(S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。無色の油状物。E I - M S : m / e = 3 9 4 . 3 (M)

【 0 3 3 3 】

b) (R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。白色の結晶質固体。E I - M S : m / e = 2 4 8 . 2 (M)

10

【 0 3 3 4 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び

(4 R , 1 0 a S) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 2 5 f) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

(4 R , 1 0 a R) 異性体：淡黄色の結晶。I S P - M S : m / e = 2 3 7 . 1 (M + H⁺)

20

(4 R , 1 0 a S) 異性体：白色の結晶質固体。I S P - M S : m / e = 2 3 7 . 1 (M + H⁺)

【 0 3 3 5 】

例 6 3

(4 R , 1 0 a R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的な方法にしたがって、4 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び(S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。

30

【 0 3 3 6 】

b) (R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。

【 0 3 3 7 】

c) (R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

40

例 1 2 d) の一般的な方法にしたがって、(R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【 0 3 3 8 】

d) (4 R , 1 0 a R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 1 7 . 3 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 7 1 . 5 を調製した。

【 0 3 3 9 】

例 6 4

50

(4R, 10aS)-4, 6, 7-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

a) (4R, 10aS)-4, 6, 7-トリメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

例14e) の一般的方法にしたがって、(R)-4, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。

【0340】

b) (4R, 10aS)-4, 6, 7-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

例14f) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aS)-4, 6, 7-トリメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1オンから標記化合物、ISP-MS: m/e = 217.3 (M+H⁺)、²⁰D = -5.2 を調製した。 10

【0341】

例65

(4R, 10aS)-4, 6, 9-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

a) (4R, 10aS)-4, 6, 9-トリメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1オン

例14e) の一般的方法にしたがって、(R)-4, 6, 9-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。 20

【0342】

b) (4R, 10aS)-4, 6, 9-トリメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

例14f) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aS)-4, 6, 9-トリメチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1オンから標記化合物、ISP-MS: m/e = 217.4 (M+H⁺)、²⁰D = +57.4 を調製した。

【0343】

例66

30

(4R, 10aR)-7-クロロ-4, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール

a) (3-クロロ-2-メチル-フェニル)-ヒドラジン

例25a) の一般的方法にしたがって、3-クロロ-2-メチルアニリンから標記化合物を調製した。

【0344】

b) 2-[(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例25b) の一般的方法にしたがって、a) (3-クロロ-2-メチル-フェニル)-ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物を調製した。 40

【0345】

c) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6-クロロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、6-クロロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を調製した。

【0346】

d) (R)-7-クロロ-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン

50

例 12c) の一般的な方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6-クロロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。

【0347】

e) (R)-7-クロロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例 12d) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-クロロ-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。

【0348】

f) (4R,10aR)-7-クロロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例 12e) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-クロロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールから標記化合物、ISP-MS: m/e = 237.2 (M+H⁺) を調製した。

【0349】

例 67

(4R,10aS)-7-クロロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) (4R,10aS)-7-クロロ-4,6-ジメチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例 14e) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-クロロ-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。

【0350】

b) (4R,10aS)-7-クロロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例 14f) の一般的な方法にしたがって、(4R,10aS)-7-クロロ-4,6-ジメチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物、ISP-MS: m/e = 237.2 (M+H⁺)、²⁰D = +3.2.6 を調製した。

【0351】

例 68

(4S,10aS) 及び (4R,10aR)-7-クロロ-4-エチル-1,2,3,4,10,10a-a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールの混合物

a) (RS)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例 14d) の一般的な方法にしたがって、6-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(RS)-5-エチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物、融点 153~155 の褐色がかった固体を製造した。

【0352】

b) (4RS,10aSR) 及び (4SR,10aRS)-7-クロロ-4-エチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンの混合物

例 14e) の一般的な方法にしたがって、a) (RS)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。

【0353】

c) (4S,10aS) 及び (4R,10aR)-7-クロロ-4-エチル-1,2,3

10

20

30

40

50

, 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールの混合物
 例 1 4 f) の一般的な方法にしたがって、(4 R S , 1 0 a S R) 及び (4 S R , 1 0 a R S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンの混合物から標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 3 7 . 2 (M + H⁺) を調製し、ジクロロメタン / メタノール (9 3 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってエピマー混合物から分割した。

【 0 3 5 4 】

例 6 9

(4 S , 1 0 a R) 及び (4 R , 1 0 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールの混合物

10

例 1 4 f) の一般的な方法にしたがって、(4 R S , 1 0 a S R) 及び (4 S R , 1 0 a R S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンの混合物から標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 3 7 . 2 (M + H⁺) を調製し、ジクロロメタン / メタノール (9 3 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってエピマー混合物から分割した。

【 0 3 5 5 】

例 7 0

(4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

20

ラセメート (R S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから、ChiralPak ADカラム上でのキラル H P L C により、標記化合物を単離した。融点 1 6 2 ~ 1 6 5 の淡褐色の固体

【 0 3 5 6 】

b) (4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン及び (4 R , 1 0 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 4 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を混合物として調製した。

30

【 0 3 5 7 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 4 f) の一般的な方法にしたがって、上記混合物から標記化合物、E I - M S : m / e = 2 3 6 . 1 (M⁺) 及び ²⁰D = - 2 9 . 9 を調製し、ジクロロメタン / メタノール (9 3 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

【 0 3 5 8 】

例 7 1

40

(4 R , 1 0 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 4 f) の一般的な方法にしたがって、例 7 0 b) で得た混合物から標記化合物、E I - M S : m / e = 2 3 6 . 1 (M⁺) 及び ²⁰D = - 8 0 . 6 を調製し、ジクロロメタン / メタノール (9 3 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

【 0 3 5 9 】

例 7 2

(4 S , 1 0 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

50

a) (S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

ラセメート (R S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから、ChiralPak ADカラム上でのキラル HPLC により、標記化合物を単離した。融点 169 ~ 171 の黄色の固体

【 0360 】

b) (4 S , 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン及び (4 S , 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 14 e) の一般的な方法にしたがって、(S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を混合物として調製した。

【 0361 】

c) (4 S , 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 14 f) の一般的な方法にしたがって、上記混合物から標記化合物、ISP-MS : m/e = 237.2 (M + H⁺) 及び ²⁰D = + 28.2 を調製し、ジクロロメタン / メタノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

【 0362 】

例 73

(4 S , 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 14 f) の一般的な方法にしたがって、例 72 b) で得た混合物から標記化合物、ISP-MS : m/e = 37.2 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - + 40.6 を調製し、ジクロロメタン / メタノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

【 0363 】

例 74

(4 R , 10 a S) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (4 R , 10 a S) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 14 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【 0364 】

b) (4 R , 10 a S) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 14 f) の一般的な方法にしたがって、(4 R , 10 a S) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、EI-MS : m/e = 236.1 (M⁺) 、²⁰D = - 52.6 を調製した。

【 0365 】

例 75

(4 R , 10 a R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン

例 25 a) の一般的な方法にしたがって、2 - クロロ - 3 - メチルアニリンから標記化合物

10

20

30

40

50

を調製した。

【0366】

b) 2 - [(2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例 25 b) の一般的な方法にしたがって、(2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物を調製した。

【0367】

c) 7 - クロロ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 25 c) の一般的な方法にしたがって、2 - [(2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。 10

【0368】

d) (R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的な方法にしたがって、7 - クロロ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。 15

【0369】

e) (R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12 c) の一般的な方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。 20

【0370】

f) (R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 d) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。 25

【0371】

g) (4R , 10aR) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 e) の一般的な方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 237 . 2 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 111 . 6 を調製した。 30

【0372】

例 76

(10R , 6aS) - 10 - メチル - 2 , 3 , 6 , 6a , 7 , 8 , 9 , 10 - オクタヒドロ - 1H - 8 , 10a - ジアザシクロペンタ [c] フルオレンヒドロクロリド

a) 2 - [((2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル 40

例 25 b) の一般的な方法にしたがって、(2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 247 . 3 (M + H⁺) を調製した。 45

【0373】

b) 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - アザ - アス - インダセン - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 25 c) の一般的な方法にしたがって、2 - [((2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS : m / e = 229 . 1 (M⁺) を調製した。 50

【0374】

c) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-1,6,7,8-テトラヒドロ-1-アザ-アス-インダセン-2-カルボン酸エチルエステル

例12b)の一般的な方法にしたがって、b) 1,6,7,8-テトラヒドロ-1-アザ-アス-インダセン-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を調製した。

【0375】

d) (R)-10-メチル-2,3,9,10-テトラヒドロ-1H,8H-8,10a-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-7-オン

例12c)の一般的な方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-1,6,7,8-テトラヒドロ-1-アザ-アス-インダセン-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物、EI-MS: m/e = 240.2 (M⁺)を調製した。

【0376】

e) (4R,10aS)-10-メチル-2,3,6,6a,9,10-ヘキサヒドロ-1H,8H-8,10a-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-7-オン

例14e)の一般的な方法にしたがって、(R)-10-メチル-2,3,9,10-テトラヒドロ-1H,8H-8,10a-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-7-オンから標記化合物を調製した。

【0377】

f) (4R,10aS)-10-メチル-2,3,6,6a,7,8,9,10-オクタヒドロ-1H-8,10a-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレンヒドロクロリド

例14f)の一般的な方法にしたがって、(4R,10aS)-10-メチル-2,3,6,6a,9,10-ヘキサヒドロ-1H,8H-8,10a-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-7-オンから標記化合物、ISP-MS: m/e = 229.2 (M + H⁺)、²⁰D = -67.8を調製した。

【0378】

例77

(4R,10aR)-N-(4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-7-イル)-アセトアミド；ヒドロクロリド

a) (4R,10aR)-7-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

トルエン(30ml)中(4R,10aR)-7-ブロモ-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.0g、8mmol)、ベンゾフェノンイミン(1.52g、8mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム錯体(85mg、0.08mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(153mg、0.24mmol)及びナトリウムtert-ブチレート(1.1g、11.4mmol)の混合物を80度で3時間加熱した。冷ましたのち、混合物をジエチルエーテル(300ml)で希釈し、Celite(登録商標)に通してろ過した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/n-ヘキサン(1:4)を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物を黄色がかった泡状物として単離した(3.4g、89%)。ISP-MS: m/e = 468.3 (M + H⁺)

【0379】

b) (4R,10aR)-7-アミノ-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルメタノール(35ml)中(4R,10aR)-7-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-4-

30

40

50

-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.35g、7.2mmol)、ギ酸アンモニウム(6.8g、10.7mmol)及びパラジウム担持炭(1.5g、5%)の混合物を60で1時間加熱した。冷ましたのち、混合物をジクロロメタン(100ml)で希釈し、ろ過した。ろ液を水(100ml)で洗浄し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記生成物を黄色の泡状物として単離した(1.15g、53%)。ISP-MS:m/e=304.4(M+H⁺)

【0380】

c)(4R,10aR)-N-(4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-7-イル)-アセトアミド；ヒドロクロリドジクロロメタン(6ml)中(4R,10aR)-7-アミノ-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg、1mmol)、トリエチルアミン(0.3ml、2.2mmol)及び塩化アセチル(0.07ml、1mmol)の混合物を30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を用いるクロマトグラフィーによって精製して、Boc保護されたアセトアミド230mgを得た。次に、これを室温でトリフルオロ酢酸(2ml)中で1時間攪拌することによって脱保護した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液(40ml)を加え、この混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上でジクロロメタン/メタノール(9:1)を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記生成物を単離し、酢酸エチルから塩酸塩として沈殿させた。ベージュ色の固体(97mg、35%)。融点>250 分解、EI-MS:m/e=245.3(M⁺)

【0381】

例78

(4R,10aR)-(4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-7-イル)-メタノール；ヒドロクロリド
a)(4R,10aR)-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2,7-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル
(4R,10aR)-7-プロモ-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.4g、15mmol)をテトラヒドロフラン(90ml)に溶解し、-78に冷却した。n-ブチルリチウム(12.8ml、n-ヘキサン中1.6N)をゆっくりと加え、添加が完了したのち黄色の混合物を-78でさらに30分間攪拌した。二酸化炭素の気泡を30分間混合物に通し、冷却を除き、氷と水との混合物(200g)を加えることによって混合物を加水分解した。1N水酸化ナトリウム溶液(250ml)を加え、混合物をジエチルエーテル(100ml)で洗浄した。有機相を1N水酸化ナトリウム溶液で2回抽出し、水相を溜め、1N塩酸でpH1.7に酸性化した。水相をジエチルエーテルで抽出し(3×300ml)、有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテル/n-ヘキサン(1:3)とで粉碎した。標記生成物を無色の固体として単離した(4.1g、85%)。ISN-MS:m/e=331.3(M⁺)、²⁰D=-42.8

【0382】

b)(4R,10aR)-7-ヒドロキシメチル-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

(4R,10aR)-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2,7-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(250mg、0.75mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解した。水素化リチウムアルミニウム(75mg、1.5mmol)を少しづつ加え、混合物を室温で15分間攪拌した。水(0

10

20

30

40

50

. 2 ml)、水酸化ナトリウム溶液(0.4 ml、15%)及び水(0.6 ml)を順に加え、この混合物をジエチルエーテル(15 ml)で希釈し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/n-ヘキサン(2:1)を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記生成物を淡黄色の油状物として単離した(163 mg、68%)。ISP-MS: m/e = 319.4 (M + H⁺)

【0383】

c) (4R, 10aR)- (4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール-7-イル)-メタノール; ヒドロクロリド
 (4R, 10aR)-7-ヒドロキシメチル-4-メチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(160 mg、0.5 mmol)、トリフルオロ酢酸(2 ml)及びジクロロメタン(3 ml)の混合物を室温で1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液(50 ml)を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチルから塩酸塩として沈殿させて標記化合物を得た。ベージュ色の固体(84 mg、65%)、融点66 分解。ISP-MS: m/e = 219.3 (M + H⁺)

【0384】

例79

(4R, 10aR)-4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール-7-カルボン酸ブチルアミド; ヒドロクロリド

a) (4R, 10aR)-7-ブチルカルバモイル-4-メチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

(4R, 10aR)-4-メチル-3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2, 7-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(300 mg、0.9 mmol)をジクロロメタン(5 ml)に溶解した。N-ブチルアミン(0.45 ml、4.5 mmol)、4-エチルモルホリン(0.57 ml、4.5 mmol)及びBOP(0.42 g、0.95 mmol)を加え、この混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を1N塩酸(20 ml)に加え、ジエチルエーテルで抽出した(2 × 50 ml)。有機相を溜め、水、2N炭酸水素ナトリウム、水及びブラインで洗浄して、最後にMgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して標記化合物を無色の泡状物として得た(346 mg、98%)。ISP-MS: m/e = 332.3 (M + H⁺)

【0385】

b) (4R, 10aR)- (4-メチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドール-7-イル)-メタノール; ヒドロクロリド

例78c)の一般的方法にしたがって、(4R, 10aR)-7-ブチルカルバモイル-4-メチル-3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルからこの化合物を調製した。白色の固体。融点125 分解。ISP-MS: m/e = 288.3 (M + H⁺)、²⁰D = -43.0

【0386】

例80

(4R, 10aR)-4, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4, 10, 10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]インドールトリフルオロアセテート

a) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b)の一般的方法にしたがって、5-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2, 2-ジオキソ-[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を調製した。

【0387】

b) (R)-4, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]イン

10

20

30

40

50

ドル - 1 - オン

例 12c) の一般的な方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。

【0388】

c) (R)-4,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例 12d) の一般的な方法にしたがって、(R)-4,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した。

【0389】

d) (4R,10aR)-4,8-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールトリフルオロアセテート

例 12e) の一般的な方法にしたがって、(R)-4,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールから標記化合物、ISP-MS:m/e = 203.2(M+H⁺)及び²⁰D = -48.5を調製した。

【0390】

例 81 及び 82

(4R,10aR)-8-ブロモ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び

(4R,10aS)-8-ブロモ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) (4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル

ジクロロメタン50ml中4-ブロモ-3-メチルアニリン10.00gの溶液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液80mlを加えた。この混合物を0℃に冷却し、メチルクロロホルムート6.2ml(7.62g)を攪拌しながら10分間加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。相を分離させた。有機相を10%クエン酸水溶液、10%炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル12.94gを71~72℃で融解する淡褐色の固体として得た。

【0391】

b) (4-ブロモ-2-ヨード-5-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチルエステルアセトニトリル50ml中(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル5.00gの溶液にN-ヨードスクシンイミド4.84g及びトリフルオロメタンスルホン酸0.18mlを0℃で加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。固体をろ過によって収集し、冷温アセトニトリルで洗浄し、恒量まで乾燥させて(4-ブロモ-2-ヨード-5-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル5.80gを140~141℃で融解する白色の結晶として得た。

【0392】

c) (4-ブロモ-2-{3-[ジメチル-(1,1,2-トリメチル-プロピル)-シリニルオキシ]-プロプ-イニル}-5-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル

トリエチルアミン25ml中(4-ブロモ-2-ヨード-5-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル3.70g及びビス-トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド0.070g及びヨウ化第一銅0.038gの溶液にジメチル(2-プロピニルオキシ)(1,1,2-トリメチルプロピル)-シラン2.38gを加え、この混合物を環流せながら2時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を1N塩酸、炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル上でヘキサン：酢酸エチル=4:1を用いるクロマトグラフィーによって精製して、(4-ブロモ-2-{3-[ジメチル-(1,1,2-トリメチル-プロピル)-シリニルオキシ]-プロプ-イニル}-5-メチル-フェニル)-カルバミド酸メチル

10

20

30

40

50

エステル 1 . 9 2 gを淡褐色の油状物として得た。M S : M + N H₄⁺ = 4 5 7 . 0 M + N a⁺ = 4 6 2 . 2

【 0 3 9 3 】

d) 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - 6 - メチル - 1 H - インドール

ジメチルスルホキシド 3 7 ml 及び水 3 . 7 ml 中、水酸化リチウム 0 . 5 1 4 4 g の懸濁液に (4 - ブロモ - 2 - { 3 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - プロピ - 1 - イニル} - 5 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 1 . 8 0 0 g を加え、混合物を 8 0 ℃ で 2 時間加熱した。水及び酢酸エチルを加えた。塩酸の添加によって pH を 6 . 0 0 に調節した。相を分離させ、有機相を 1 0 % 炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、シリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - 6 - メチル - 1 H - インドール 0 . 9 7 g を無色の油状物として得た。E I - M S : M = 3 8 3 . 1

【 0 3 9 4 】

e) (R) - (2 - { 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - インドル - 1 - イル} - プロピル) - カルバミド酸tert - プチルエステル

N , N - ジメチルホルムアミド 1 0 ml 中 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - 1 H - インドール 0 . 9 5 g の溶液に油中 5 5 ~ 6 5 % 水素化ナトリウム 0 . 1 4 3 g を加え、この混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。得られた混合物に (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - プチルエステル (0 . 7 0 3 g) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を 1 0 % クエン酸及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して (R) - (2 - { 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - インドル - 1 - イル} - プロピル) - カルバミド酸tert - プチルエステル 0 . 7 8 9 g をわずかに黄色の油状物として得た。I S P - M S : M + H = 5 4 1 . 3

【 0 3 9 5 】

f) (R) - 8 - ブロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - プチルエステル

メタノール 7 . 5 ml 中 (R) - (2 - { 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - インドル - 1 - イル} - プロピル) - カルバミド酸tert - プチルエステル 0 . 7 5 g 及びフッ化アンモニウム 0 . 5 2 g の混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を 1 0 % クエン酸、1 0 % 炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥状態まで蒸発させた。残渣をジクロロメタン 6 ml にとり、二酸化マンガン 0 . 5 9 g を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。固体を dicalite に通すろ過によって除去し、ろ液を乾燥状態まで蒸発させた。残渣をジクロロメタン 5 ml にとり、酢酸 0 . 0 7 2 ml 及びモレキュラーシーブ (粉末、4) 1 . 0 0 g を加えた。得られた懸濁液にホウ水素化トリアセトキシ 0 . 5 3 6 g を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。dicalite に通すろ過によって固体を除去し、ろ液をシリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して、ヘキサンからの結晶化ののち標記化合物 0 . 2 9 5 g を 1 1 3 ~ 1 1 4 ℃ で融解する黄色の固体として得た。

【 0 3 9 6 】

g) (R) - 8 - ブロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ

10

20

30

40

50

[1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

酢酸エチル中塩酸の 2 M 溶液 3 ml 中 (R) - 8 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル 0 . 12 g の溶液を、アルゴン下、室温で 2 時間攪拌した。沈殿物をろ過によつて収集し、恒量まで乾燥させて標記化合物 (0 . 065 g) をオフホワイト色の結晶として得た。融点 241 (分解) 、 I S P - M S : M + H = 279 . 1 ; H N M R : (250 Hz, D M S O - d 6 , [ppm]) 1 . 50 (d , J = 6 . 5 Hz , 3 H) 、 2 . 45 (s , 3 H) 、 3 . 48 ~ 3 . 74 (m , 2 H) 、 4 . 36 ~ 4 . 58 (m , 2 H) 、 4 . 74 ~ 4 . 89 (m , 1 H) 、 6 . 35 (s , 1 H) 、 7 . 54 (s , 1 H) 、 7 . 78 (s , 1 H)

10

【 0397 】

h) (4 R , 10 a R) - 8 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び (4 R , 10 a S) - 8 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 e) と同様にして、 (R) 8 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから、トリフルオロ酢酸の存在下、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物がトランス形を割り当てられた。プロトン N M R スペクトル及び r f 値に基づいて相対的な立体化学構造を決定した。

20

I S P - M S : M + H = 281 . 1 及び 283 . 1

【 0398 】

例 83 及び 84

(4 R , 10 a S) 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び

(4 R , 10 a R) 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

30

エタノール 15 ml 中 (R) - 8 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル 1 . 52 g の溶液に 10 % パラジウム担持炭 0 . 15 g を加え、この混合物を水素雰囲気下で 6 時間攪拌した。さらに 0 . 15 g の 10 % パラジウム担持炭を加え、混合物を水素雰囲気下でさらに 6 時間攪拌した。再び 10 % パラジウム担持炭 0 . 15 g を加え、混合物を水素雰囲気下でさらに 6 時間攪拌した。触媒を dicalite に通すろ過によって除去し、ろ液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して、 (R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル 0 . 59 g を白色の泡状物として得た。 M S : (M + H) = 301 . 3

40

【 0399 】

b) (R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 81 の方法と同様にして、 (R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物 (M S : M + H = 201 . 2 、融点 245 (分解)) を製造した。 H N M R : (250 MHz, D M S O - d 6 , [ppm]) 1 . 51 (d , J = 6 . 5 Hz , 3 H) 、 2 . 43 (s , 3 H) 、 3 . 50 ~ 3 . 74 (m , 2 H) 、 4 . 36 ~ 4 . 58 (m , 2 H) 、 4 . 74 ~ 4 . 89 (m , 1 H) 、 6 . 34 (s , 1 H) 、 6 . 82 (d , J = 7 Hz , 1 H) 、 7 . 38 (s , 1 H) 、 7 . 41 (d , J = 7 Hz , 1 H)

50

【0400】

c) (4R, 10aS)4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び(4R, 10aR)4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例12eと同様にして、(R)-4,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから、トリフルオロ酢酸の存在下、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物がトランス形を割り当てられた。プロトンNMRスペクトル及びrf値に基づいて相対的な立体化学構造を決定した。MS : M + H = 203.2

10

【0401】

例85及び86

(4R, 10aR)-4,7,8-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び(4R, 10aS)-4,7,8-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) (R)-4,7,8-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジオキサン12ml中(R)-8-プロモ-4,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル1.1gの溶液にテトラキストリフェニルホスфинパラジウム0.36g、炭酸カリウム1.29g及びトリメチルボロキシン0.39を加え、この混合物を環流させながら1時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を10%炭酸水素ナトリウム、10%クエン酸及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル上でヘキサン：酢酸エチル=3:1を用いるクロマトグラフィーによって精製して、(R)-4,7,8-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル0.62gをわずかに黄色の泡状物として得た。MS : (M + H) = 315.4

20

【0402】

b) (R)-4,7,8-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

30

例81の方法と同様にして、(R)-4,7,8-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物(MS : M + H = 215.3)を製造した。シリカゲル上でジクロロメタン：メタノール：アンモニア=9:1:0.1を用いるクロマトグラフィーによって物質を遊離アミン塩基として淡黄色の油状物の形態で単離した。

HNMR : (250MHz, CDCl₃, [ppm]) 1.47(d, J = 6.5Hz, 3H)、2.33(s, 3H)、2.38(s, 3H)、3.07~3.42(m, 2H)、4.06~4.26(m, 2H)、4.34~4.42(m, 1H)、6.02(s, 1H)、7.07(s, 1H)、7.31(s, 1H)

40

【0403】

c) (4R, 10aR)4,7,8-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール及び(4R, 10aS)4,7,8-トリメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例12e)と同様にして、(R)-4,7,8-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから、トリフルオロ酢酸の存在下、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物がトランス形を割り当てられた。プロトンNMRスペクトル及びrf値に基

50

づいて相対的な立体化学構造を決定した。MS : M + H = 217.3

【0404】

例 87

(4R, 10aR)-6,7-ジクロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) (R)-6,7-ジクロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例14d) の一般的な方法にしたがって、6,7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物、m/e = 269.2 ([M + H]⁺) を製造した。白色の固体

【0405】

b) (R)-6,7-ジクロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

例12d) の一般的な方法にしたがって、(R)-6,7-ジクロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物、m/e = 255.1 ([M - C1]⁺) を製造し、HCl塩として沈殿させた。白色の固体

【0406】

c) (4R, 10aR)-6,7-ジクロロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例12e) の一般的な方法にしたがって、(R)-6,7-ジクロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリドから標記化合物、ISP-MS : m/e = 257.0 ([M + H]⁺) を製造した。淡褐色の油状物

【0407】

例 88

(4R, 10aS)-8-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

a) 7-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 2-ブロモ-4-フルオロ-フェニルヒドラジン (20g, 0.097mol) をエタノールに溶解し、溶液を0℃に冷却した(氷槽)。ピルビン酸エチル (11.3ml, 0.101mol) を滴下し、溶液を室温で15時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣をヘキサンとともに攪拌した。氷槽中で冷却すると形成したヒドラゾンの混合物をろ過し、真空中で乾燥させた。収量24.4g, 82%。このヒドラゾン混合物 (22g, 0.073mol) をイートン試薬 (230ml) に溶解し、混合物を50℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、ジクロロメタンで希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウムに加えた。相を分離させ、水相をジクロロメタンで2回抽出した。合われた有機相を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をジエチルエーテルにとり、ヘキサンを加えると、生成物の一部が沈殿した。これをろ過し、母液をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(5:1トルエン/ヘキサン溶離剤)によって精製して、生成物を淡黄色の固体として得た (14.1g, 68%)。融点125℃、EI MS : 285.0 (M⁺)

【0408】

b) (R)-7-ブロモ-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的な方法にしたがって、7-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (10.0g, 0.035mol) 及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (10g, 0.042mol) から標記化合物、ISP-MS : m/e = (M + H⁺) を調製した。生成物を粘稠な黄色の油状物として単離した (10.1g, 65%)。ISP-MS : 445.3 (M + H⁺)

【0409】

10

20

30

40

50

c) (R)-6-ブロモ-8-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

例12c) の一般的な方法にしたがって、(R)-7-ブロモ-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した(8.8g, 0.0199mol)。収量4.1g、70%。白色の固体。融点188、ISP-MS: 297.2 (M+H⁺)

【0410】

d) (R)-8-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン

(R)-6-ブロモ-8-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン(1.2g, 4.04mmol)をアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.45g, 0.4mmol)及び炭酸カリウム(1.56g, 12.11mmol)を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌したのち、トリメチルボロキシン(0.55ml, 4.04mmol)を加えた。混合物を110度で夜通し加熱し、室温まで冷まし、セライトに通してろ過し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を乾燥状態まで蒸発させ、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:1~3:1酢酸エチル/トルエン溶離剤)によって精製して標記化合物をオフホワイト色の固体として得た(300mg, 32%)。ISP-MS: 233.1 (M+H⁺)

【0411】

e) (4R,10aS)-8-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

例25f) の一般的な方法にしたがって、(R)-8-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オンから標記化合物を調製した(106mg)のち、塩酸塩に転換した(酢酸エチル/HCl)。(収量23mg、32%)、淡褐色の固体、ISP-MS: 221.3 (M+H)⁺

【0412】

例89

(4R,10aR)-8-ブロモ-7-フルオロ-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) (4-ブロモ-3-フルオロ-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル

例81a) の一般的な方法にしたがって、4-ブロモ-3-フルオロアニリン及びメチルクロロホルメートから標記化合物、融点121~122を調製した。

【0413】

b) (4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-フェニル)-カルバミド酸メチルエステル

例81b) の一般的な方法にしたがって、(4-ブロモ-3-フルオロ-フェニル)-カルバミド酸メチルエステルから標記化合物、融点101~102を調製した。

【0414】

c) 5-ブロモ-2-[ジメチル-(1,1,2-トリメチル-プロピル)-シラニルオキシメチル]-6-フルオロ-1H-インドール

例81c及びd) の一般的な方法にしたがって、(4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-フェニル)-カルバミド酸メチルエステルから標記化合物、ISP-MS: m/e = 302.0, 300.0 ([M+H]⁺)を調製した

【0415】

d) (R)-8-ブロモ-7-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

例81e及びf) の一般的な方法にしたがって、5-ブロモ-2-[ジメチル-(1,1,2-トリメチル-プロピル)-シラニルオキシメチル]-6-フルオロ-1H-インドール及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3

20

30

40

50

- カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 383.2 ([M + H]⁺) 及び融点 116 ~ 118 を調製した。

【0416】

e) (R) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 81g の一般的な方法にしたがって、(R) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、融点 232 を調製した。

【0417】

f) (4R, 10aR) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例 81h の一般的な方法にしたがって、(R) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 287.1, 285.0 ([M + H]⁺) を調製し、シリカゲル上のクロマトグラフィーによってそのジアステレオマーから分割した。

【0418】

例 90

(4R, 10aS) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例 81h の一般的な方法にしたがって、(R) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 287.1, 285.0 ([M + H]⁺) を調製し、シリカゲル上のクロマトグラフィーによってそのジアステレオマーから分割した。

【0419】

例 91

(4R, 10aR) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミドヒドロクロリド

a) (4R, 10aR) - 7 - ジエチルカルバモイル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

例 79a の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aR) - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2, 7 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル及びN, N - ジエチルアミンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 388.3 (M + H⁺) を調製した。

【0420】

b) (4R, 10aR) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミドヒドロクロリド

例 78c の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aR) - 7 - ジエチルカルバモイル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。黄色がかかった固体。融点 97 分解、ISP - MS : m / e = 288.3 (M + H⁺)、²⁰D = - 36.8

【0421】

例 92

(4R, 10aR) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール；ヒドロクロリド a) (R) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール；ヒドロクロリド

例 12d の一般的な方法にしたがって、(R) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 3, 4, ジヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - M 50

S : m / e = 219.3 ([M - C1]⁺) を製造し、ジエチルエーテル溶液から HCl 塩として沈殿させた。淡褐色の固体

【0422】

b) (4R, 10aR)-8-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール；ヒドロクロリド

例 12e の一般的な方法にしたがって、(R)-8-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール；ヒドロクロリドから標記化合物、ISP-MS : m / e = 221.2 ([M - C1]⁺) を製造した。淡黄色の固体。

【0423】

10

例 93

(4R, 10aR)-7-メトキシメチル-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) (4R, 10aR)-7-メトキシメチル-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム（鉛油中 55 ~ 65 % 分散液、27mg、0.67mmol）を、N,N-ジメチルホルムアミド（5ml）中（4R, 10aR）-7-ヒドロキシメチル-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（200mg、0.63mmol）の溶液に室温で加え、1時間後、ヨードメタン（89mg、0.63mmol）を加え、反応混合物を 50 度で 2 時間攪拌した。冷ましたのち、さらなる分の水素化ナトリウム（27mg、0.67mmol）を加え、第二の当量のヨードメタン（89mg、0.63mmol）の添加ののち、混合物を 50 度で 2 時間攪拌した。冷ましたのち、反応混合物を氷に注加し、エーテル（30ml）で抽出し、有機層を半飽和ブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。SiO₂でクロマトグラフィー（ヘキサン / EtOAc 3 : 1）を実施して標記化合物を得た（109mg、52%）。淡黄色の油状物、ISP-MS : m / e = 333.3 ([M + H]⁺）

20

【0424】

b) (4R, 10aR)-7-メトキシメチル-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

30

例 78c の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aR)-7-メトキシメチル-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物、ISP-MS : m / e = 233.2 ([M + H]⁺) を製造した。淡黄色の油状物

【0425】

例 94

(4R, 10aR)-7-(2-メトキシ-エトキシメチル)-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

a) (4R, 10aR)-7-(2-メトキシ-エトキシメチル)-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

例 93a の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aR)-7-ヒドロキシメチル-4-メチル-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエーテル及び 2-プロモエチルメチルエーテルから標記化合物、ISP-MS : m / e = 377.4 ([M + H]⁺) を製造した。淡黄色の油状物

【0426】

b) (4R, 10aR)-7-(2-メトキシ-エトキシメチル)-4-メチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

例 78c の一般的な方法にしたがって、(4R, 10aR)-7-メトキシメチル-4-

50

メチル - 3 , 4 , 10 , 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 277 . 3 ([M + H]⁺) を製造した。淡黄色の油状物

【0427】

例95

(4 R , 10aR) - 6 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド
a) (3 - プロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン

例25a) の一般的方法にしたがって、2 - プロモ - 3 - メチルアニリンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 184 及び 186 . 1 (M - NH₃) を調製した。

【0428】

b) 2 - [(2 - プロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例25b) の一般的方法にしたがって、(2 - プロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 299 . 3 及び 301 . 3 (M + H⁺) を調製した。

【0429】

c) 7 - プロモ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例25c) の一般的方法にしたがって、2 - [(2 - プロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS : m / e = 281 . 0 及び 283 . 1 (M) を調製した。

【0430】

d) (R) - 7 - プロモ - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、7 - プロモ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 439 . 1 及び 441 . 3 (M⁺) を調製した。

【0431】

e) (R) - 6 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例12c) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - プロモ - 1 - (2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 291 . 2 及び 293 . 2 (M⁺) を調製した。

【0432】

f) (R) - 6 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例12d) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 277 . 1 及び 279 . 1 (M + H⁺) を調製した。

【0433】

g) (4 R , 10aR) - 6 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド 例12e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - プロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 281 . 2 及び 283 . 2 (M⁺) を調製した。

【0434】

例96 及び 97

(4S , 10aS) - (7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキ

10

20

40

50

サヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール及び
 (4 S , 1 0 a R) - (7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキ
 サヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール a) (R) - 5 -
 [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 2 , 2
 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステル
 例 1 2 a) の一般的な方法にしたがって、(R) - { 3 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリ
 メチル - プロピル) - シラニルオキシ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミド酸te
 rt - ブチルエステルから標記化合物を調製した。これをシリカゲル上でヘキサン酢酸エチ
 ル混合物を用いるクロマトグラフィーによって精製し、粘稠な無色の油状物として得た。

M S : m / e = 3 9 6 . 1 (M⁺) 。 $^{20}_{\text{D}} = + 8 . 2 6$

10

【 0 4 3 5 】

b) (S) - 4 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ
 メチル] - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a]
 インドル - 1 - オン

D M F 7 ml 中エチル 6 - (トリフルオロメチル) インドール - 2 - カルボキシレート 0 .
 7 0 0 g の溶液に油中 5 5 % 水素化ナトリウム 0 . 1 3 g を加え、この混合物を室温で 3 0
 分間攪拌した。得られた溶液に (R) - 5 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プ
 ロピル) - シラニルオキシメチル] - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリ
 ジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステル 1 . 3 0 g を加え、この混合物を室温で 1 8
 時間攪拌した。反応混合物を 1 0 % クエン酸とジクロロメタンとに分配し、有機相を、シリカゲル上でジクロロメタンを用いるクロマトグラフィーによって精製した。生成物 (1 . 1 5 g) を T F A 1 1 ml にとり、0 度で 4 5 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール 1 0 ml にとった。得られた溶液に炭酸カリウム 1 . 0 0 g を加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を、シリカゲル上で酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (融点 1 4 3 ~ 1 4 4) 0 . 3 6 g 及びその脱シリル化類似体 (融点 1 8 4 ~ 1 8 5) 0 . 1 1 7 g を得た。

20

【 0 4 3 6 】

c) (S) - (7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 ,
 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール

T H F 3 ml 中 (S) - 4 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニ
 ルオキシメチル] - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 ,
 2 - a] インドル - 1 - オン 0 . 2 4 0 g の溶液に T H F 中、水素化リチウムアルミニウ
 ムの 1 M 溶液 1 . 2 ml を加えた。この混合物を環流させながら 1 時間加熱した。反応混合
 物を室温まで冷まし、酢酸エチル 1 0 ml 及び水 1 0 ml を加えた。相を分離させ、有機相を
 、シリカゲル上でジクロロメタン : メタノール : 2 5 % 水性アンモニア = 1 9 0 : 1 0 :
 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して標記化合物 0 . 1 1 g を白色の結晶 (融
 点 1 2 6 ~ 1 2 7) として得た。

30

【 0 4 3 7 】

d) (4 S , 1 0 a S) - (7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a -
 ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール及び (4 S ,
 1 0 a R) - (7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ
 - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール

40

例 1 2 e) に記載の一般的な方法によって、(S) - (7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 ,
 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノールから
 、トリフルオロ酢酸中、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上でジクロロメタン : メタノール : 2 5 % 水性アンモニア = 9 0 : 1 0 : 1 を用
 いるクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物
 がトランス形を割り当てられた。

(4 S , 1 0 a S) 異性体 : 淡黄色のゴム状物。 I S P - M S : m / e = 2 7 3 . 2 ([
 M + H]⁺)

50

(4 S , 10 a R) 異性体：淡黄色のゴム状物。 I S P - M S : m / e = 273.2 ([M + H]⁺)

【 0 4 3 8 】

例 A

以下の成分を含有する錠剤を従来の方法で製造した。

【 0 4 3 9 】

【表 3】

表 3

成 分	1錠あたり
式 I の化合物	10.0 - 100.0 mg
ラクトース	125.0 mg
トウモロコシデンプン	75.0 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg

10

【 0 4 4 0 】

20

例 B

以下の成分を含有するカプセルを従来の方法で製造した。

【 0 4 4 1 】

【表 4】

表 4

成 分	1カプセルあたり
式 I の化合物	25.0 mg
ラクトース	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

30

【 0 4 4 2 】

例 C

注入溶液は以下の組成を有することができる。

【 0 4 4 3 】

【表 5】

40

表 5

式 I の化合物	3.0 mg
ゼラチン	150.0 mg
フェノール	4.7 mg
注射液のための水を加えて	ad 1.0 ml

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 P	25/32	(2006.01)
		A 6 1 P 25/32

(74)復代理人 100116919

弁理士 斎藤 房幸

(72)発明者 ベントレー , ジョナサン・マーク

イギリス国、パークシャー、リーディング、エスティー・バーソロミューズ・ロード、ハイウッド
・コート 9

(72)発明者 ヘーベイゼン , パウル

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル、ザンクト・アルバン - リング 1 8 4

(72)発明者 ミュレール , マルク

フランス国、エフ - 6 8 3 0 0 サン・ルイ、リュ・アダルベール・ドゥ・バーレンフェルス 3

(72)発明者 リヒター , ハンス

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、キルシュシュトラーセ 2 9

(72)発明者 ローバー , シュテファン

ドイツ国、7 9 5 9 4 インツリンゲン、シュロスシュトラーセ 1 5

(72)発明者 マタイ , パトリツィオ

スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーエン、インツリンガーシュトラーセ 6 5

(72)発明者 テイラ , スヴェン

フランス国、エフ - 6 8 4 0 0 リーディスハイム、リュ・デ・ボスケ 6

審査官 當麻 博文

(56)参考文献 西獨国特許出願公開第0 2 1 6 2 4 2 2 (D E , A)

特開2 0 0 0 - 1 6 9 4 7 5 (J P , A)

米国特許第0 5 5 7 6 3 1 9 (U S , A)

特開平0 6 - 2 7 9 4 4 2 (J P , A)

特表2 0 0 2 - 5 3 5 4 0 8 (J P , A)

特開昭5 1 - 1 0 1 9 7 4 (J P , A)

特開昭5 4 - 0 8 4 5 9 8 (J P , A)

国際公開第9 8 / 0 0 0 4 0 1 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 487/04
A61K 31/00 ~ 33/44
A61K 45/00
A61P 1/00
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 7/02
A61P 9/00
A61P 11/00
A61P 13/00
A61P 15/00
A61P 25/00
A61P 25/06
A61P 25/08
A61P 25/18
A61P 25/20
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 25/30
A61P 25/32
CAOLD(STN)
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)