

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3989444号
(P3989444)

(45) 発行日 平成19年10月10日(2007.10.10)

(24) 登録日 平成19年7月27日(2007.7.27)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496

請求項の数 20 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-580319 (P2003-580319)	(73) 特許権者	391008951
(86) (22) 出願日	平成15年3月28日(2003.3.28)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(65) 公表番号	特表2005-526814 (P2005-526814A)		ASTRAZENECA AKTIEBO LAG
(43) 公表日	平成17年9月8日(2005.9.8)		スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルテイエ
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/000508	(74) 代理人	100091731
(87) 国際公開番号	W02003/082853		弁理士 高木 千嘉
(87) 国際公開日	平成15年10月9日(2003.10.9)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	平成16年12月3日(2004.12.3)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	0200979-3	(74) 代理人	100105290
(32) 優先日	平成14年3月28日(2002.3.28)		弁理士 三輪 昭次
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

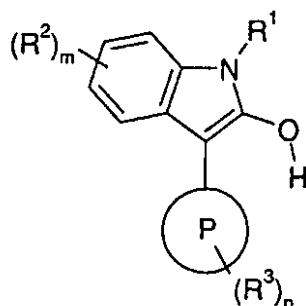
(54) 【発明の名称】 新規な化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての式 I a :

【化1】



(Ia)

の化合物。

式中：

P は、ピリジンまたはピリミジンを示し；

R¹ は、水素であり；R² は、ハロゲン、ニトロ、C₀₋₆アルキルヘテロアリール、(CO)OR⁴、トリフル

オロメチル、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル NR^4R^5 、 OC_{1-6} アルキル NR^4R^5 、 C_{0-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ 、および基 X^1R^6 から選択され、ここで X^1 は直接結合であり；

R^6 は、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は不飽和であってよく、そしてWから選択される1個の置換基で置換されていてもよく；

mは、0、1または2であり；

R^3 は、 $(CO)OR^4$ 、 C_{0-6} アルキル NR^4R^5 、 C_{0-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 OC_{1-6} アルキル NR^4R^5 、および C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ から選択され、

nは、1または2であり；

R^4 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキル $NR^{14}R^{15}$ から選択され；または R^4 および R^5 は一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する4員、5員、6員または7員のヘテロ環式基を形成してもよく、ここで、該ヘテロ環式基は、場合により基Yで置換されていてもよく；

そして、 $R^2 \sim R^5$ において定義した C_{1-6} アルキルは何れも、1個またはそれ以上の基Zで置換されていてもよく；

R^{14} および R^{15} は一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよく；

WおよびZは、ハロゲン、CN、 OR^{16} 、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびNである1個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基から独立して選択され、該ヘテロ環式基は、場合により基Yで置換されていてもよく；

Yは、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 $NR^{16}R^{17}$ 、フェニルおよび C_{0-6} アルキルアリールから選択され、ここで、該フェニルおよび C_{0-6} アルキルアリール基は、場合によりニトロまたはフルオロメチルで置換されていてもよく；

R^{16} および R^{17} は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、または R^{16} および R^{17} は一緒になって、Nである1個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよい。

【請求項2】

Pがピリジンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^5 が、 C_{1-6} アルキル $NR^{14}R^{15}$ であり；

R^4 が、水素または C_{1-6} アルキルであり；または R^4 および R^5 が一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基を形成してもよく、ここで、該ヘテロ環式基が、場合により基Yで置換されていてもよく；

R^{14} および R^{15} が一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよく；

Yが、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 $NR^{16}R^{17}$ 、フェニルから選択され、ここで、該フェニルが、場合によりニトロおよびトリフルオロメチルで置換されていてもよく；

R^{16} および R^{17} が一緒になって、Nである1個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよい、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

Pがピリジンであり； R^2 がCNであり； R^3 が C_{0-6} アルキル NR^4R^5 であり；ここで、 R^4 および R^5 が一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基を形成してもよい、請求項1または2に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項5】

R⁴およびR⁵が一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する6員のヘテロ環式基を形成してもよい、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての下記の化合物。

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;

2 - ヒドロキシ - 3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;

3 - (5 - { [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] メチル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;

3 - [5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール ; または

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル。

【請求項7】

2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルニコチンアミド塩酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (ピロリジン - 1 - イル - メチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

6 - クロロ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

6 - プロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

5 - プロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

3 - フルオロ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキシインドリン - 6 - カルボニトリル塩酸塩 ;

3 - { 5 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - { [4 - (3 - メチルブチル) ピペラジン - 1 - イル] ス

10

20

30

40

50

- ルホニル}ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;
 3 - { 5 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;
 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - チエン - 2 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 5 - (2 - フリル) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 3 - { 3 - プロモ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ニコチンアミド塩酸塩 ;
 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ニコチンアミド塩酸塩 ;
 5 - ニトロ - 3 - { 5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 3 - (5 - { [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ニコチンアミドフマル酸塩 ;
 6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ニコチンアミドフマル酸塩 ;
 6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド塩酸塩 ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリルフマル酸塩 ;
 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - オールフマル酸塩 ;
 または
 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
- である化合物またはその他の製薬上許容される塩もしくは遊離塩基。
- 【請求項 8】
 遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての、2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリルである化合物。
- 【請求項 9】
 遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての、2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - ({ 4 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリルである化合物。
- 【請求項 10】
 遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての、2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリルである化合物。

【請求項 1 1】

遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての、3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル] 5-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-オールである化合物。

【請求項 1 2】

遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての、3-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]ピリジン-2-イル}-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)-1H-インドール-2-オールである化合物。

【請求項 1 3】

6-(5-シアノ-2-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-スルホンアミド塩酸塩；

2-ヒドロキシ-3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-5-カルボニトリル塩酸塩；

2-ヒドロキシ-3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-6-カルボニトリル塩酸塩；

5,6-ジブromo-3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-2-オール塩酸塩；

2-ヒドロキシ-3-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]ピリジン-2-イル}-1H-インドール-6-カルボニトリル塩酸塩；

3-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2-イル}-5-ニトロ-1H-インドール-2-オールフマル酸塩；

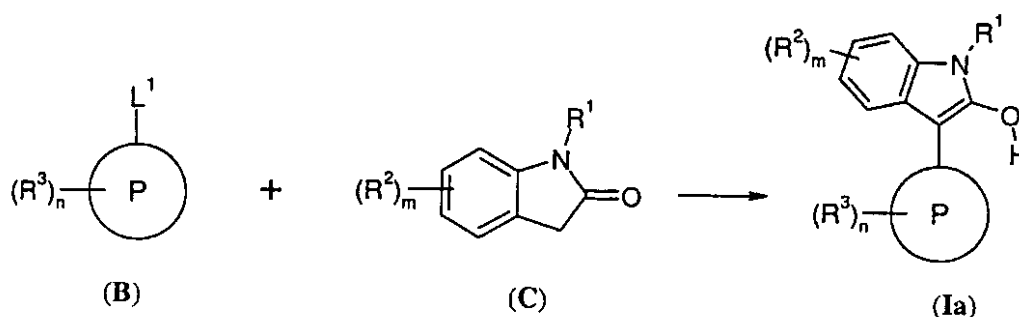
3-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]ピリジン-2-イル}-5-(1,3-チアゾール-4-イル)-1H-インドール-2-オールフマル酸塩；
または

3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル]-5-ニトロ-1H-インドール-2-オール塩酸塩；

である化合物またはその他の製薬上許容される塩もしくは遊離塩基。

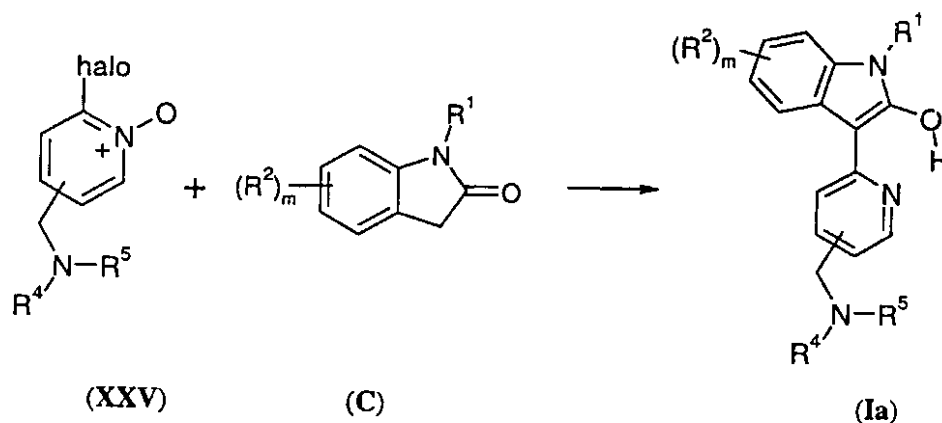
【請求項 1 4】

a) 式 B (式中、 L^1 は脱離基であって、フッ素、塩素または臭素であり、そして P、 R^3 および n は、請求項 1 で定義したとおりである) の化合物を、式 C (式中、 R^1 、 R^2 および m は、請求項 1 で定義したとおりである) の化合物と、適切な溶剤中で +10 ~ +150 の温度で反応させて、式 I a の化合物を生成すること；



b) 式 XXV (式中、halo はハロゲンであって、フッ素、塩素または臭素であり、そして R^4 および R^5 は請求項 1 で定義したとおりである) の化合物を、式 C (式中、 R^1 、 R^2 および m は、請求項 1 で定義したとおりである) の化合物と、適切な溶剤中で +10 ~ +150 の温度で反応させて、式 I a の化合物を生成すること；

【化3】



10

c) 式XXVII (式中、 R^1 、 R^2 および m は、請求項1で定義したとおりである)の化合物を、適切なアミン NHR^4R^5 (ここで R^4 および R^5 は、請求項1で定義したとおりである)と以下の条件:

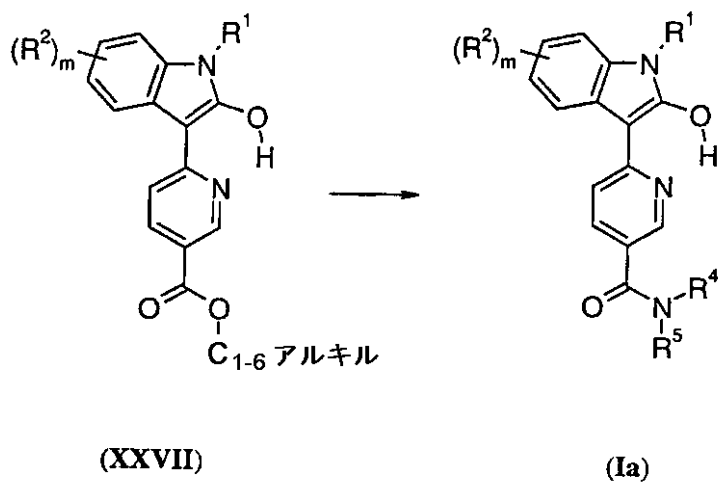
i) 式XXVIIの化合物と適切なアミン NHR^4R^5 との反応を、適切な溶剤中で好適な試薬の存在下に0 ~ 還流までの反応温度で実施すること、または

ii) 式XXVIIの化合物と適切なアミン NHR^4R^5 との反応を、直接に、または適切な溶剤中で、好適な塩基を用いるかまたは用いることなく、 $-20 \sim +150$ の温度で

20

により反応させて、式Iaの化合物を生成すること;

【化4】

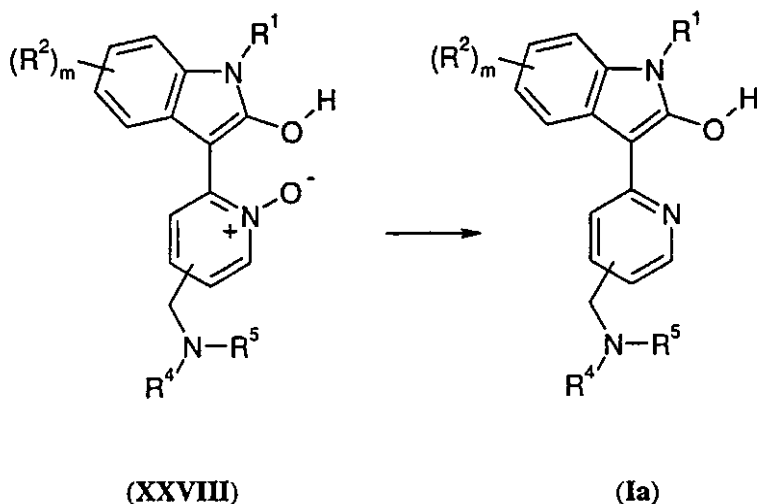


30

d) 式XXVIII (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および m は、請求項1で定義したとおりである)の化合物のN-オキドを、好適な試薬を用いて適切な溶剤中で0 ~ +100 の温度で還元して、式Iaの化合物を生成すること;

40

【化5】



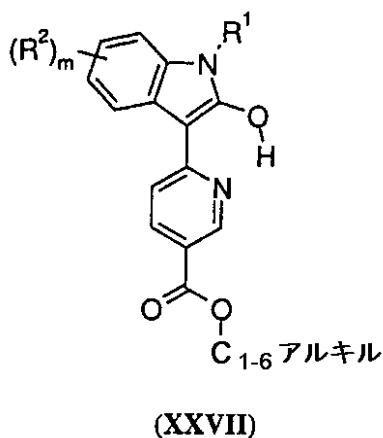
10

から選択される、請求項1に記載の式I aの化合物の製造方法。

【請求項15】

式XXVII:

【化6】



20

30

の化合物。

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、 OC_{1-6} アルキル NR^4R^5 、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル NR^4R^5 および基 X^1R^6 から選択され、ここで、 X^1 は、直接結合であり；

R^4 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル $NR^{14}R^{15}$ であるか、または R^4 および R^5 は一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する4員、5員、6員または7員のヘテロ環式基を形成してもよく、ここで、該ヘテロ環式基は、場合により基Yで置換されていてもよく；

40

そして R^2 、 R^4 および R^5 において定義した C_{1-6} アルキルは何れも、1個またはそれ以上の基Zで置換されていてもよく；

R^6 は、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、不飽和であってよく、そしてWから選択される1個の置換基で置換されていてもよく；

R^{14} および R^{15} は一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよく；

WおよびZは、ハロゲン、CN、 OR^{16} 、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびNである1個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基から

50

独立して選択され、該ヘテロ環式基は、場合により基 Y で置換されていてもよく；

Y は、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 $NR^{16}R^{17}$ 、フェニルおよび C_{0-6} アルキルアリールから選択され、ここで、該フェニルおよび C_{0-6} アルキルアリール基は、場合によりニトロまたはフルオロメチルで置換されていてもよく；

R^{16} および R^{17} は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、または R^{16} および R^{17} は一緒になって、Nである1個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよく、

m は、0、1または2である。

【請求項16】

R^1 が水素であり； R^2 がニトロおよびシアノから選択され；mが1である、請求項15に記載の化合物。 10

【請求項17】

遊離塩基またはその塩としての

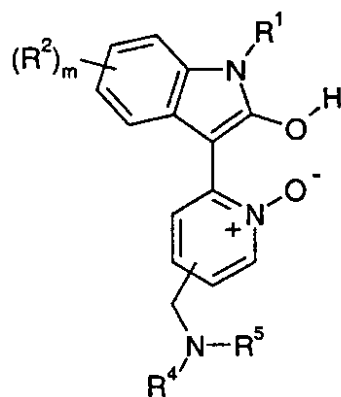
6-(2-ヒドロキシ-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ニコチン酸エチル；または

6-(2-ヒドロキシ-5-シアノ-1H-インドール-3-イル)ニコチン酸エチルである化合物。

【請求項18】

式XXVIII：

【化7】



(XXVIII)

の化合物。

式中、 R^1 は水素であり；

R^2 は、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、 OC_{1-6} アルキル NR^4R^5 、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル NR^4R^5 および基 X^1R^6 から選択され、ここで、 X^1 は、直接結合であり；

R^4 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル $NR^{14}R^{15}$ であるか、または R^4 および R^5 は一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する4員、5員、6員または7員のヘテロ環式基を形成してもよく、ここで、該ヘテロ環式基は、場合により基 Y で置換されていてもよく； 40

そして、 R^2 、 R^4 および R^5 において定義した C_{1-6} アルキルは何れも、1個またはそれ以上の基 Z で置換されていてもよく；

R^6 は、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、不飽和であってよく、そしてWから選択される1個の置換基で置換されていてもよく；

R^{14} および R^{15} は一緒になって、NおよびOから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよく； 50

WおよびZは、ハロゲン、CN、OR¹⁶、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびNである1個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基から独立して選択され、該ヘテロ環式基は、場合により基Yで置換されていてもよく；

Yは、オキソ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルアリール、NR¹⁶R¹⁷、フェニルおよびC₀₋₆アルキルアリールから選択され、ここで、該フェニルおよびC₀₋₆アルキルアリール基は、場合によりニトロまたはフルオロメチルで置換されていてもよく；

R¹⁶およびR¹⁷は、水素およびC₁₋₆アルキルから独立して選択され、またはR¹⁶およびR¹⁷は一緒になって、Nである1個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基を形成してもよく、

mは、0、1または2である。

10

【請求項19】

R¹が水素であり、R²が基X¹R⁶であり、ここでX¹が直接結合であり；R⁶が、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基であり；mが1である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

遊離塩基またはその塩としての

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル] - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール；

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル] - 5 - チエン - 2 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール；または

5 - (2 - フリル) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール

20

である化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての式I aおよびI bの新規化合物、該化合物を含有する医薬処方物、および治療における該化合物の使用に関する。本発明はさらに、式I aおよびI bの化合物の製造方法およびそれに用いられる新規中間体に関する。

30

【背景技術】

【0002】

グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 (G S K 3) は、二つの異性体 (および) からなるセリン/トレオニンタンパク質キナーゼであり、これらは異なる遺伝子によりコードされるが、触媒ドメイン内で高度に相同性である。G S K 3 は中枢および抹消神経系で高度に発現される。G S K 3 は、タウ、 -カテニン (c a t e n i n)、グリコーゲン合成酵素、ピルビン酸脱水素酵素および延長開始因子2 b (e I F 2 b) を含む幾つかの基質をリン酸化する。インスリンおよび成長因子はプロテインキナーゼBを活性化し、これはG S K 3 をセリン9残基上でリン酸化し、それを不活性化する。

【0003】

40

アルツハイマー病 (A D) 痴呆およびタウパシー (t a u p a t h i e s)

A D は、認識減退、コリン作動性機能不全および神経細胞死、神経原線維の纏れ、およびアミロイド - 沈着からなる老人斑を特徴とする。A D におけるこれらのイベントの順序は不明であるが、関連していると考えられている。グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 (G S K 3) またはタウ () リン酸化キナーゼは、ニューロン中の微小管関連プロテイン を、A D 脳内の過剰リン酸化された部位で選択的にリン酸化する。過剰リン酸化されたプロテイン は微小管に対して低い親和性を有し、そして対となった螺旋フィラメントとして蓄積し、これらはA D 脳内の神経原線維の纏れおよびニューロピル・スレッドを構成する主成分である。これは、軸索の枯死および神経炎性ジストロフィーに導く微小管の解重合を引き起こす。神経原線維の纏れは、A D、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパー

50

キンソン症候群 - 痴呆、皮質基底変性、拳闘家痴呆および頭部外傷、ダウン症候群、脳炎後遺症パーキンソン症候群、進行性核上麻痺、ニーマン - ピック病およびピック病のような疾患に一貫して認められる。海馬初代培養物にアミロイド - を添加すると、GSK3 活性の誘導による の過剰リン酸化および対となった螺旋フィラメント様状態を、次いで軸索輸送の破壊および神経細胞死を引き起こす (Imahori および Uchida, *J. Biochem* 121:179-188, 1997)。GSK3 は神経原線維の纏れを優先的に標識し、そしてAD脳内の纏れる前の神経細胞において活性であることが示されている。また、GSK3 タンパク質レベルはAD患者からの脳組織において50%だけ増加している。さらに、GSK3 は、解糖経路における基本的酵素であるピルビン酸脱水素酵素をリン酸化し、そしてピルビン酸がアセチル - Co - A に変換するのを阻止する (Hoshira, *PNAS* 93:2719-2723, 1996)。アセチル - Co - A は、認識機能を有する神経伝達物質であるアセチルコリンの合成にとって重要である。従って、GSK3 の阻害は、アルツハイマー病および他の上記の疾患の進行ならびに該疾患に関連する認識障害において有益な効果を有するであろう。

10

【0004】

慢性および急性神経変性性疾患

成長因子で仲介されるPI3K/Akt経路の活性化は、神経細胞の生存において基本的役割を果たすことが示されている。この経路の活性化はGSK3 の阻害を引き起こす。最近の研究 (Bhatra, *PNAS* 97:11074-11079 (2000)) は、脳虚血のような神経変性の、または成長因子の奪取後の細胞および動物モデルにおいて、GSK3 活性が増加することを示している。例えば、活性化部位のリン酸化は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病およびHIV性痴呆、虚血性卒中および頭部外傷のような慢性および急性神経変性性疾患で生じると一般的に考えられる細胞死の1種であるアポトーシスを受けやすいニューロンで増加した。リチウムは、細胞内および脳内でのアポトーシスの阻害において、GSK3 の阻害を引き起こした用量で神経保護性であった。従って、GSK3 阻害剤は、神経変性性疾患の進行を弱めるのに有用であろう。

20

【0005】

双極性異常 (BD)

双極性異常は、躁病エピソードおよびうつ病エピソードを特徴とする。リチウムは、その気分の安定化効果に基づいて、BDを処置するために使用されてきた。リチウムの欠点は、狭い治療ウインドウ、およびリチウム中毒に導くことのある過剰投与の危険性である。リチウムがGSK3を治療的濃度で阻害するという最近の発見は、この酵素が脳内でのリチウムの作用の基本的標的である可能性を提示した (Stambolicら, *Curr. Biol.* 6:1664-1668, 1996; KleinおよびMelton; *PNAS* 93:8455-8459, 1996)。それ故に、GSK3 の阻害は、BDならびに感情障害を有するAD患者の処置において治療的に適切であろう。

30

【0006】

統合失調症

GSK3は、多数の細胞性過程の、特に神経の発達中のシグナル変換カスケードに関与する。Kozlovskyら (*Am J Psychiatry* 2000 May; 157(5):831-3) は、GSK3 レベルが比較被験者よりも統合失調症患者で41%低かったことを見出した。この研究は、統合失調症が神経発達病理を伴うこと、および異常なGSK3の調節が統合失調症において役割を果たしうるであろうことを示している。さらに、低下した - カテニンレベルは、統合失調症を示す患者で報告されている (Cotterら, *Neuroreport* 9:1379-1383 (1998))。

40

【0007】

糖尿病

インスリンは、グリコーゲン合成酵素の脱リン酸化、従って活性化により、骨格筋におけるグリコーゲン合成を刺激する。休息状態において、GSK3は脱リン酸化によりグリ

50

コーゲン合成酵素をリン酸化し、そして不活性化する。GSK3はまた、I I型糖尿病患者からの筋肉において過剰発現される(Nikoulinar, Diabetes 2000 Feb; 49(2): 263-71)。GSK3の阻害はグリコーゲン合成酵素の活性を増大させ、こうしてブドウ糖をグリコーゲンに変換することによってブドウ糖レベルを低下させる。それ故に、GSK3の阻害は、I型およびI I型糖尿病ならびに糖尿病性神経障害の処置において治療的に適切であろう。

【0008】

脱毛症

GSK3は - カテニンをリン酸化して分解する。 - カテニンはケラトニン(keratonin)合成経路のエフェクターである。 - カテニンの安定化は毛髪の発達の増進に導くことができる。GSK3によりリン酸化された部位の突然変異によって安定化 - カテニンを発現するマウスは、新たな毛髪形態形成と類似する過程を受ける(Gatra, Cell 1998 Nov 25; 95(5): 605-14)。新たな小胞は、皮脂腺および真皮乳頭を形成し、これは通常胚形成においてのみ確認されていた。従って、GSK3の阻害は、禿頭症の処置を提供することができる。

【0009】

経口避妊薬

Vijajaraghavanら(Biol Reprod 2000 Jun; 62(6): 1647-54)は、GSK3が非運動性精子に対して運動性精子で高いことを報告した。免疫細胞化学は、GSK3が鞭毛および精子頭の前部に存在することを明らかにした。これらのデータは、GSK3が精子上体における運動性の開始および成熟精子機能の調節の基礎をなす基本的要素であろうことを示唆している。GSK3の阻害剤は男性のための避妊薬として有用であろう。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

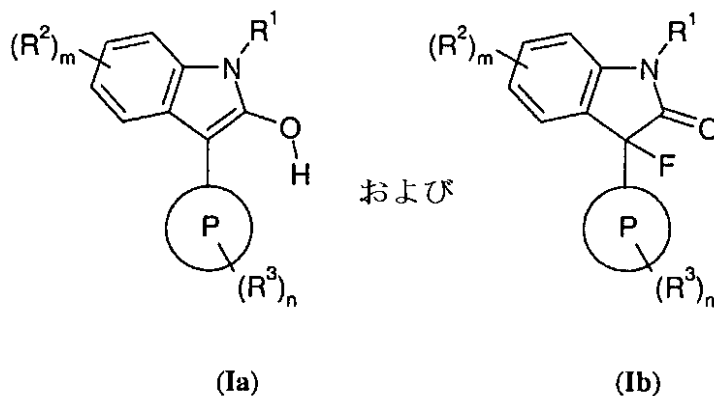
本発明の課題は、GSK3に対して阻害効果を有すると共に、良好な生体利用性を有する化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

従って、本発明は、遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての式I aおよびI bの化合物を提供する：

【化1】



【0012】

この式中：

Pは、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子(その少なくとも1個の原子は窒素である)を含有する5員または6員のヘテロ芳香族環を示し；

R^1 は、水素であり；

R^2 および R^3 は、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキ

ニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリーール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリーール、 CHO 、 C_{0-6} アルキル OR^4 、 OC_{1-6} アルキル OR^4 、 C_{0-6} アルキル SR^4 、 OC_{1-6} アルキル SR^4 、 $(CO)R^4$ 、 $(CO)OR^4$ 、 $O(CO)R^4$ 、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 OC_{1-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{1-6} アルキル CO_2R^4 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^4 、 $O(CO)OR^4$ 、 OC_{1-6} アルキル COR^4 、 C_{1-6} アルキル COR^4 、 NR^4OR^5 、 C_{0-6} アルキル NR^4R^5 、 OC_{1-6} アルキル NR^4R^5 、 C_{0-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 OC_{1-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 OC_{1-6} アルキル $NR^4(CO)R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^4(CO)R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^4(CO)NR^4R^5$ 、 $O(CO)NR^4R^5$ 、 $NR^4(CO)OR^5$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^4(SO_2)R^5$ 、 OC_{1-6} アルキル $NR^4(SO_2)R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)NR^4R^5$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO)NR^4R^5$ 、 SO_3R^4 、 C_{0-6} アルキル $NR^4(SO_2)NR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^4(SO)R^5$ 、 OC_{0-6} アルキル $NR^4(SO)R^5$ 、 OC_{0-6} アルキル SO_2R^4 、 C_{0-6} アルキル SO_2R^4 、 C_{0-6} アルキル SOR^4 、 OC_{1-6} アルキル SOR^4 、および基 X^1R^6 から独立して選択され、ここで、 X^1 は、直接結合、 O 、 $CONR^7R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^{11} または $NR^{12}R^{13}$ であり；そして R^6 は、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{13} に結合しており；

【0013】

R^7 、 R^9 および R^{12} は、それぞれ独立して水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^8 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{13} は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、フェニル、または N 、 O および S から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は飽和または不飽和であってよく、または該フェニルまたは5員、6員または7員のヘテロ環式基は、場合により C 、 N 、 O および S から独立して選択される原子を含有する5員または6員の飽和または不飽和の環に縮合していてもよく、そして該フェニルまたはヘテロ環式基は、 W から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；

m は、0、1、2、3または4であり；

n は、0、1、2、3または4であり；

【0014】

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリーール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリーール、 C_{1-6} アルキル $NR^{14}R^{15}$ 、および N 、 O および S から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基から選択され、ここで、該ヘテロ環式基は、場合により基 Y で置換されていてもよく；

【0015】

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリーール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリーールおよび C_{1-6} アルキル $NR^{14}R^{15}$ から選択され；そしてここで、 R^4 および R^5 は一緒になって、 N 、 O および S から独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する4員、5員、6員または7員のヘテロ環式基を形成してもよく、ここで、該ヘテロ環式基は、場合により基 Y で置換されていてもよく；そして、 $R^2 \sim R^5$ において定義した C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリーールおよび C_{0-6} アルキルヘテロアリーールは何れも、1個またはそれ以上の基 Z で置換されていてもよく；

【0016】

R^{14} および R^{15} は、水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択され、そしてここで、 R^{14} および R^{15} は一緒になって、 N 、 O および S から独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員および6員のヘテロ環式基を形成してもよく、ここで、該ヘテロ環式基は、場合により基 Y で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

【0017】

WおよびZは、オキソ、ハロゲン、ニトロ、CN、OR¹⁶、C₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルアリアル、C₀₋₆アルキルC₃₋₆シクロアルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、OC₁₋₆アルキルNR¹⁶R¹⁷、NR¹⁶R¹⁷、CONR¹⁶R¹⁷、NR¹⁶(CO)R¹⁷、O(CO)C₁₋₆アルキル、(CO)OC₁₋₆アルキル、COR¹⁶、(SO₂)NR¹⁶R¹⁷、SO₂R¹⁶、SOR¹⁶、(CO)C₁₋₆アルキルNR¹⁶R¹⁷、(SO₂)C₁₋₆アルキルNR¹⁶R¹⁷、独立してN、OおよびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基、フェニルおよびヘテロアリアルから独立して選択され、該ヘテロ環式基、フェニルまたはヘテロアリアルは、場合により基Yで置換されていてもよく；

10

【0018】

Yは、オキソ、ハロゲン、ニトロ、CN、OR¹⁶、C₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルアリアル、C₀₋₆アルキルC₃₋₆シクロアルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、OC₁₋₆アルキルNR¹⁶R¹⁷、NR¹⁶R¹⁷、CONR¹⁶R¹⁷、NR¹⁶(CO)R¹⁷、O(CO)C₁₋₆アルキル、(CO)OC₁₋₆アルキル、COR¹⁶、(SO₂)NR¹⁶R¹⁷、SO₂R¹⁶、SOR¹⁶、(CO)C₁₋₆アルキルNR¹⁶R¹⁷、(SO₂)C₁₋₆アルキルNR¹⁶R¹⁷、フェニル、C₀₋₆アルキルアリアルおよびヘテロアリアルから選択され、ここで、該フェニル、C₀₋₆アルキルアリアルおよびヘテロアリアル基は、場合によりハロゲン、ニトロ、CN、OR¹⁶、C₁₋₆アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシで置換されていてもよく；

20

R¹⁶およびR¹⁷は、水素およびC₁₋₆アルキルから独立して選択され、そしてここで、R¹⁶およびR¹⁷は一緒になって、N、OおよびSから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基を形成してもよい。

【0019】

本発明の一つの態様において、Pが、1個または2個の窒素原子を含有する6員のヘテロ芳香族環である、式I aおよびI bの化合物が提供される。

【0020】

本発明のこの態様の第1の実施形態において、Pがピリジンである式I aおよびI bの化合物が提供される。

30

【0021】

本発明のこの態様の別の実施形態において、Pがピリミジンである式I aおよびI bの化合物が提供される。

【0022】

本発明の別の態様において、式I aの化合物が提供される。

【0023】

本発明のさらに別の態様において、R²およびR³が、ハロゲン、ニトロ、C₀₋₆アルキルヘテロアリアル、トリフルオロメチル、C₀₋₆アルキルシアノ、C₀₋₆アルキルNR⁴R⁵、C₀₋₆アルキルCONR⁴R⁵、OC₁₋₆アルキルNR⁴R⁵、C₀₋₆アルキル(SO₂)NR⁴R⁵および基X¹R⁶から独立して選択され、ここで、X¹が、直接結合であり；R⁶が、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ環式基であり、そして該ヘテロ環式基が、1個または2個の置換基W、好ましくはC₁₋₆アルキルで置換されていてもよく；mが、0、1、2であり；そしてnが、1または2である、式I aおよびI bの化合物が提供される。

40

【0024】

本発明のさらに別の態様において、R⁴が、水素、C₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルC₃₋₆シクロアルキル、C₀₋₆アルキルアリアル、C₀₋₆アルキルヘテロアリアル、C₁₋₆アルキルNR¹⁴R¹⁵、およびN、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原

50

子を含む5員または6員のヘテロ環式基から独立して選択され、ここで、該ヘテロ環式基が、場合により基Yで置換されていてもよく；R⁵が、水素、C₁₋₆アルキルから選択され；ここで、R⁴およびR⁵が一緒になって、N、OおよびSから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む4員、5員、6員または7員のヘテロ環式基を形成してもよく、ここで、該ヘテロ環式基が、場合により基Yで置換されていてもよく；そして、R²~R⁵において定義したC₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルアリアルは何れも、1個またはそれ以上の基Zで置換されていてもよく；R¹⁴およびR¹⁵が、独立してC₁₋₆アルキルであり、そしてここで、R¹⁴およびR¹⁵が一緒になって、N、OおよびSから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員のヘテロ環式基を形成してもよく；Zが、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、CN、NR¹⁶R¹⁷から独立して選択され；Yが、C₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルアリアル、NR¹⁶R¹⁷、フェニルから選択され、ここで、該フェニルが、場合によりニトロおよびトリフルオロメチルで置換されていてもよく；R¹⁶およびR¹⁷が、C₁₋₆アルキルであり、そしてここで、R¹⁶およびR¹⁷が一緒になって、N、OおよびSから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員のヘテロ環式基を形成してもよい、式I aおよびI bの化合物が提供される。

10

【0025】

本発明のさらに別の態様において、Pがピリジンであり；R¹が、水素であり；R²がCNであり；R³がC₀₋₆アルキルNR⁴R⁵であり；ここで、R⁴およびR⁵が一緒になって、N、OおよびSから独立して選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む4員、5員、6員または7員のヘテロ環式基を形成してもよい、式I aおよびI bの化合物が提供される。

20

【0026】

本発明の別の態様は、下記のものから選択される化合物に関する：

2 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]イソニコチンアミド；

2 - ヒドロキシ - 3 - {4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩；

2 - ヒドロキシ - 3 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル；

30

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩；

2 - ヒドロキシ - 3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル；

2 - ヒドロキシ - 3 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩；

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - メチルニコチンアミド塩酸塩；

2 - ヒドロキシ - 3 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩；

40

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)ピリジン - 3 - スルホンアミド塩酸塩；

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル；

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩；

【0027】

2 - ヒドロキシ - 3 - {5 - [(4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩；

2 - ヒドロキシ - 3 - {5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イル)ピペラジン - 1 - イル]

50

- メチル}ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;
 3 - (5 - { [3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]メチル}ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペリジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 3 - [5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - ({ 4 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン - 1 - イル}メチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 3 - (5 - { [(2 - シアノエチル) (エチル)アミノ]メチル}ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 3 - (5 - { [(4 - クロロベンジル) (メチル)アミノ]メチル}ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 3 - (5 - { [(2 - フリルメチル) (メチル)アミノ]メチル}ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - { [メチル(フェニル)アミノ]メチル}ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
- 【 0 0 2 8 】
- 2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(3 - メチルピペリジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 3 - (5 - { [シクロヘキシル(メチル)アミノ]メチル}ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 6 - クロロ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール ;
 6 - プロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル塩酸塩 ;
 5 - プロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 5 , 6 - ジプロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;
 3 - フルオロ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキシインドリン - 6 - カルボニトリル塩酸塩 ;
 3 - { 5 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;
- 【 0 0 2 9 】
- 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - { [4 - (3 - メチルブチル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;
 2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

3 - { 5 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 ;

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール ;

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - チエン - 2 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

5 - (2 - フリル) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

3 - { 3 - プロモ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル塩酸塩 ;

N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチンアミド塩酸塩 ;

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ニコチンアミド塩酸塩 ;

【 0 0 3 0 】

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ニコチンアミド塩酸塩 ;

5 - ニトロ - 3 - { 5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

3 - (5 - { [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

N - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチンアミド塩酸塩 ;

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ニコチンアミドのフマル酸塩 ;

3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オールのフマル酸塩 ;

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ニコチンアミドのフマル酸塩 ;

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド塩酸塩 ;

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピリジン - 3 - スルホンアミドのフマル酸塩 ;

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - エチルピリジン - 3 - スルホンアミドのフマル酸塩 ;

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチル] ピリジン - 3 - スルホンアミドのフマル酸塩 ;

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリルのフマル酸塩 ;

【 0 0 3 1 】

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;

3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩 ;

3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル

10

20

30

40

50

} - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - オールのフマル酸塩 ;

3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 2 - オール ;

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩。

【 0 0 3 2 】

本明細書および請求項において本発明を説明するために用いられる種々の用語の定義を、以下に挙げる。

【 0 0 3 3 】

疑いを避けるために、本明細書において、基が「上記で定義した」または「上記定義の」により修飾される場合には、該基は、最初に出現した定義および最も広い定義、ならびにその基の定義の各々および全てを含むと理解すべきである。

【 0 0 3 4 】

疑いを避けるために、本明細書において、「C₀₋₆」は、0個、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する炭素基を意味すると理解すべきである。

【 0 0 3 5 】

疑いを避けるために、本明細書において、「C₁₋₆」は、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する炭素基を意味すると理解すべきである。

【 0 0 3 6 】

本明細書において、別に述べない限り、「アルキル」という用語は、直鎖状および分枝状の両方のアルキル基を含み、そしてメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、t-ペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシルまたはt-ヘキシルであってよいが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 3 7 】

本明細書において、別に述べない限り、「シクロアルキル」という用語は、場合により置換された飽和の環式炭化水素環系を指す。「C₃₋₆シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであってよいが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 3 8 】

本明細書において、別に述べない限り、「アルキルアリール」という用語は、飽和および不飽和の両方のアルキルアリール基を含み、これらはアルキルおよび/またはアリール上で置換されていてもよく、そしてC₁₋₆アルキルアリール、ベンジルまたはエチルフェニルであってよいが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 3 9 】

本明細書において、別に述べない限り、「ヘテロアリール」という用語は、単環式のヘテロ芳香族基、または二環式の縮合環ヘテロ芳香族基であってよい。該ヘテロアリールの例は、ピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ベンゾフリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリルまたはトリアゾリルを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 4 0 】

本明細書において、別に述べない限り、「アルケニル」という用語は、直鎖状および分枝状の両方のアルケニル基を含むが、2-ブテニルのような個々のアルケニルへの言及は直鎖状のものだけに特定である。C₂₋₆アルケニルという用語は、2~6個の炭素原子および1個または2個の二重結合を有し、そしてビニル、アリル、プロペニル、i-プロペニル、ブテニル、i-ブテニル、クロチル、ペンテニル、i-ペンテニルまたはヘキセニルであってよいが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

本明細書において、別に述べない限り、「アルキニル」という用語は、直鎖状および分枝状の両方のアルキニル基を含むが、2 - ブチニルのような個々のアルキニルへの言及は直鎖状のものだけに特定である。C₂₋₆アルキニルという用語は、2 ~ 6 個の炭素原子および1 個または2 個の三重結合を有し、そしてエチニル、プロパルギル、ブチニル、i - ブチニル、ペンチニル、i - ペンチニルまたはヘキシニルであってよいが、これらに限定されるものではない。

【0042】

本明細書において、別に述べない限り、「N、OおよびSから独立して選択される1 個または2 個のヘテロ原子（その少なくとも1 個の原子は窒素である）を含有する5 員または6 員のヘテロ芳香族環」という用語は、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリルを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0043】

本明細書において、別に述べない限り、「N、OおよびSから独立して選択される1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する5 員または6 員のヘテロ環式基」または「N、OおよびSから独立して選択される1 個または2 個のヘテロ原子を含有する5 員、6 員または7 員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は飽和または不飽和であってよい」または「N、OおよびSから独立して選択される1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する4 員、5 員、6 員または7 員のヘテロ環式基」という用語は、アゼパニル、アゼチジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、フリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリルであってよいが、これらに限定されるものではない。

20

【0044】

本明細書において、別に述べない限り、「C、N、OおよびSから独立して選択される原子を含有する5 員または6 員の飽和または不飽和の環」という用語は、芳香族、ヘテロ芳香族環、ならびにヘテロ環式環の両方を含み、後者は飽和または不飽和である。このようなヘテロ環式環の例は、フリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであってよいが、これらに限定されるものではない。

30

【0045】

本明細書において、別に述べない限り、「1 個または2 個の窒素原子を含有する6 員のヘテロ芳香族環」という用語は、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジルまたはピリミジルを含むが、これらに限定されるものではない。

【0046】

本明細書において、別に述べない限り、「N、OおよびSから独立して選択される1 個または2 個のヘテロ原子を含有する5 員のヘテロ環式基」という用語は、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、チエニル、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリルまたはイソオキサゾリルを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0047】

下付き数字が整数0（ゼロ）である場合、その下付き数字が指す基は、該基が存在しないこと、すなわち基の間に直接結合があることを示す。

【0048】

本明細書において、別に述べない限り、ハロゲンという用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であってよい。

【0049】

50

式 I a または I b の化合物、またはその製薬上許容される塩は、単独で使用できるが、式 I a または I b の化合物 / 塩（活性成分）が製薬上許容される希釈剤または担体と関連した医薬組成物の形態で一般的に投与されるであろう。投与方式に応じて、医薬組成物は 0.05 ~ 99 % w（重量%）、例えば 0.10 ~ 50 % w の活性成分を含むことができ、全ての重量%は全組成物に基づく。

【0057】

希釈剤または担体は、水、水性ポリエチレングリコール、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖（例えば乳糖）、ペクチン、デキストリン、澱粉、トラガント、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはココアバターを含む。

10

【0058】

本発明の組成物は、錠剤または注射可能な形態であってよい。錠剤はさらに崩壊剤を含んでいてよく、そして / または被覆されていてもよい（例えば、腸溶性被膜を有するか、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースのような被覆剤で被覆されていてもよい）。

【0059】

本発明はさらに、上記で定義したとおりの式 I の化合物またはその製薬上許容される塩を、製薬上許容される希釈剤または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【0060】

本発明の医薬組成物の例は、上記で定義したとおりの本発明の化合物、またはその製薬上許容される塩、および無菌水、ならびに必要なに応じて、最終組成物の pH を約 pH 5 にするための水酸化ナトリウムまたは塩酸、および場合により溶解を補助するための界面活性剤を含有する注射可能な溶液である。

20

【0061】

水に溶解した式 I a または I b の化合物またはその塩を含む液体溶液

溶液	mg / mL
活性化合物	5.0 % w / v
純水	100 % まで

【0062】

医学的使用

驚くべきことに、本発明で定義した化合物は、遊離塩基またはその製薬上許容される塩として、グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3（GSK3）を阻害するためによく適することを見出した。従って、本発明の化合物は、グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 活性に関連する状態の予防および / または処置に有用であると予想され、すなわち本化合物は、このような予防および / または処置が必要なヒトを含む哺乳類において GSK3 の阻害効果を生じさせるために使用できると予想される。

30

【0063】

GSK3 は、中枢および抹消神経系ならびに他の組織で高度に発現される。従って、本発明の化合物は、中枢および抹消神経系におけるグリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 に関連する状態の予防および / または処置に有用であると予想される。特に、本発明の化合物は、とりわけ、痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソン型前頭側頭性痴呆、グアムのパーキンソン痴呆コンプレックス、HIV 性痴呆、神経原線維の纏れの病理学に関連する疾患および拳闘家痴呆に関連する状態を予防および / または処置するために適すると予想される。

40

【0064】

他の状態は、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性、ダウン症候群、ハンチントン病、脳炎後遺症性パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ピック病、ニーマン - ピック病、卒中、頭部外傷、および他の慢性神経変性性疾患、双極性疾患、感情障害、うつ病、統合失調症、認識障害、脱毛症および避妊薬投薬からなる群から選択される。

【0065】

50

その他の状態は、痴呆前状態、軽度認識障害、加齢関連記憶障害、加齢関連認識減退、非痴呆性認識障害、軽度認識減退、軽度神経性認識減退、晩年性健忘症、記憶障害および認識障害、血管性痴呆、レウィー小体型痴呆およびアンドロゲン性脱毛症からなる群から選択される。

【0066】

本発明の一つの実施形態は、痴呆およびアルツハイマー病の予防および/または処置に関する。

【0067】

特定の疾患を治療的または予防的に処置するために必要な用量は、処置される宿主、投与経路および処置される病気の重症度に応じて、必然的に変動するであろう。

10

【0068】

本発明はまた、グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3に関連する状態を予防および/または処置する医薬の製造における、上記で定義したとおりの式 I a または I b の化合物の使用に関する。

【0069】

本明細書の文脈において、「治療」という用語は、特定の逆の指示がない限り、「予防」をも含む。「治療用」および「治療的に」という用語は、これに従って解釈すべきである。

【0070】

本発明はまた、処置および/または予防が必要なヒトを含む哺乳類に、上記で定義したとおりの式 I a または I b の化合物の治療有効量を投与することを含む、グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3に関連する状態を処置および/または予防する方法を提供する。

20

【0071】

非医学的使用

治療用医薬におけるそれらの使用に加えて、遊離塩基またはその製薬上許容される塩としての式 I a または I b の化合物は、新しい治療剤を探索する一環として、実験動物、例えばネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスにおける GSK3 関連活性の阻害効果を評価するためのインビトロおよびインビボ試験系の開発および標準化における薬理学的ツールとしても有用である。

【0072】

製造方法

本発明はまた、式 I a または I b の化合物の製造方法に関する。このような方法に関する以下の説明全体をとおして、適切な場合は、有機合成の当業者により容易に理解される手段で、種々の反応関与体および中間体に好適な保護基が付加され、その後除去されることが理解されるであろう。このような保護基を用いる慣用手順、ならびに好適な保護基の例は、例えば "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されている。

30

【0073】

中間体の製造

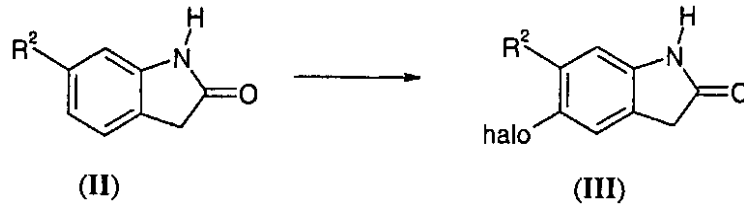
halo がハロゲンであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、n および m が、別に特定しない限り、上記で定義したとおりである場合の工程は、下記の反応を含む。

40

【0074】

(i) 式 I I の化合物 (式中、 R^2 はハロゲンである) をハロゲン化して式 I I I の化合物 (式中、halo はハロゲン、例えば臭素、塩素またはヨウ素である) を得る反応

【化3】



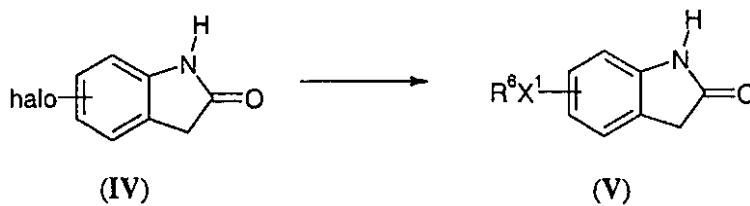
は、芳香族求電子置換により、好適なハロゲン化剤、例えば Br_2 、 Cl_2 、 I_2 、 ICl 、 SO_2Cl_2 、または別の好適なハロゲン化剤、例えば N -プロモサクシンイミドを用いて、適切な溶剤、例えばアセトニトリル、酢酸、 HCl /エタノールまたは水の中で、好適な塩基、例えば酢酸ナトリウムのような酢酸アルカリ金属塩を用いるか用いることなく、 $-20 \sim$ 室温の反応温度で行うことができる。

10

【0075】

(ii) 式IVの化合物(式中、haloはハロゲン、例えば臭素またはヨウ素である)を変換して式Vの化合物(式中、 X^1 は直接結合であり、そして R^6 は上記定義のとおりである)を得る反応

【化4】



20

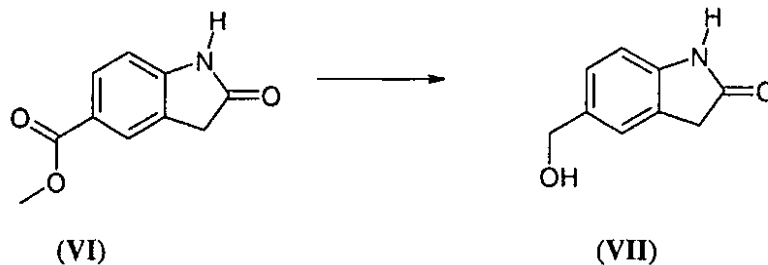
は、トリアルキル錫 - R^6 試薬のような好適な錫試薬、例えばトリブチル錫 - R^6 との反応により、好適な触媒、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)アセテートの存在下に、好適な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエンまたは N,N -ジメチルホルムアミドの中で、 $25 \sim$ 還流の温度範囲で行うことができる。この反応は、テトラエチルアンモニウムクロリドの存在により補助することができる。

30

【0076】

(iii) 式VIの化合物を還元して式VIIの化合物を得る反応

【化5】



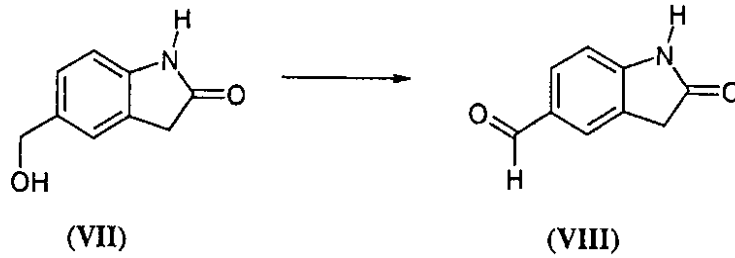
40

は、好適な溶剤、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、またはテトラヒドロフランと、アルコール、例えばメタノールもしくはエタノールとの混合物の中で、好適な還元試薬、例えば水素化ホウ素リチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、 $0 \sim$ 還流の反応温度で行うことができる。

【0077】

(iv) 式VIIの化合物を酸化して式VIIIの化合物を得る反応

【化6】

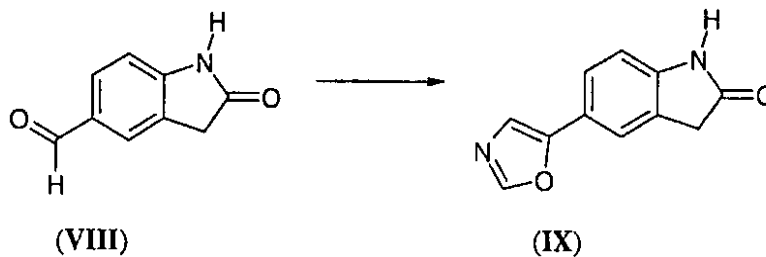


は、好適な溶剤、例えばクロロホルム、テトラヒドロフランまたはピリジンの中で、好適な酸化試薬、例えば酸化クロム(VI)または酸化マンガン(IV)の存在下に、0 ~ +100 の反応温度で行うことができる。

【0078】

(v) 式VIIの化合物を変換して式IXの化合物を得る反応

【化7】

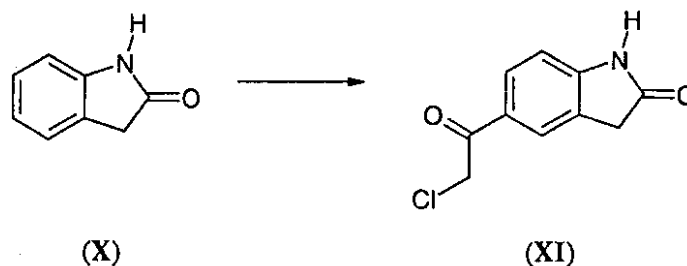


は、好適な溶剤、例えばアルコール、例えばメタノールの中で、好適な試薬、例えばイソシアン酸トシルメチルおよび好適な塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下に、0 ~ 還流の反応温度で行うことができる。

【0079】

(vi) 式Xの化合物を変換して式XIの化合物を得る反応

【化8】

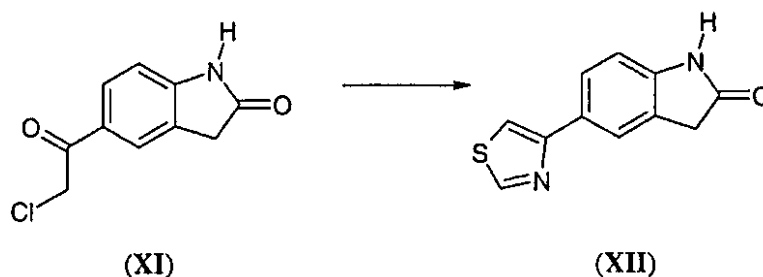


は、好適な溶剤、例えば二硫化炭素の中で、好適な試薬、例えば三塩化アルミニウムおよび塩化クロロアセチルの存在下に、0 ~ 還流の反応温度で行うことができる。

【0080】

(vii) 式XIの化合物を変換して式XIIの化合物を得る反応

【化9】



10

20

30

40

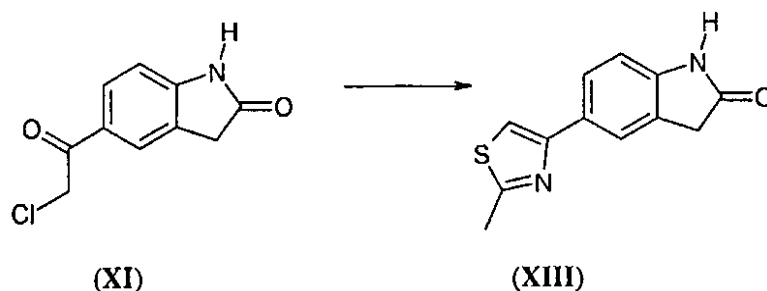
50

は、好適な溶剤、例えばトルエン、ジオキサンまたはテトラヒドロフランの中で、適切な試薬、例えばチオホルムアミドおよび好適な塩基、例えばトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンまたは炭酸カリウムの存在下に、+ 25 ~ 還流の反応温度で行うことができる。

【0081】

(viii) 式XIの化合物を変換して式XIIIの化合物を得る反応

【化10】



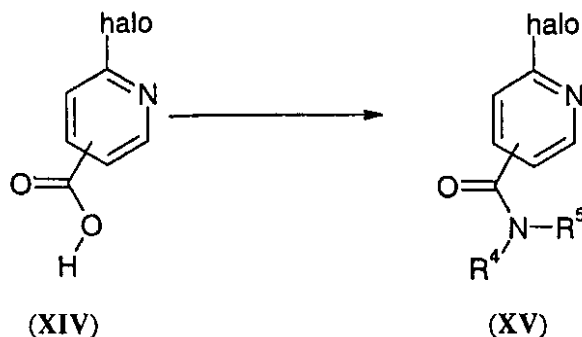
10

は、好適な溶剤、例えば酢酸中で、好適な試薬、例えばチオアセトアミドの存在下に、+ 25 ~ 還流の反応温度で行うことができる。

【0082】

(ix) 式XIVの化合物(式中、haloはハロゲン、例えばフッ素、塩素または臭素である)を式XVの化合物に変換する反応

【化11】



20

30

は、式XIVの化合物の酸官能基を、

【0083】

a) ハロゲン化試薬、例えばチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドを用いて、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたはトルエン中で、または試薬をそのまま(直接に)用いて活性化し(この反応は0 ~ + 80 の温度で行ってよい)、次いで、適切なアミン $R^4 R^5 NH$ と、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたはアセトニトリルの中で、好適な塩基、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩または水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミンを用いるか用いることなく反応させること(この反応は - 20 ~ + 80 の温度で行うことができる)、または

【0084】

b) 好適なカップリング試薬、例えば1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド、1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、1, 1' - カルボニルジイミダゾールまたはO - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを用い

40

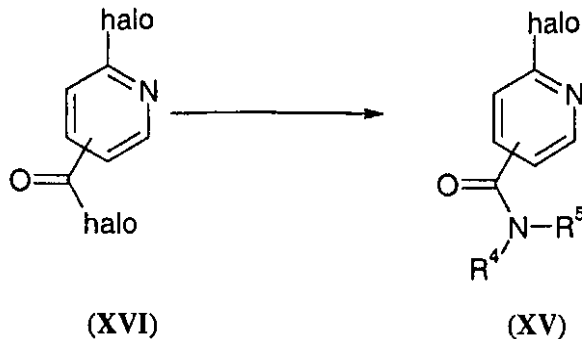
50

て活性化し(ここで、この反応は、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランの中で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を加えることにより補助することができ、この反応は+20 ~ +130 の温度で行うことができる)、次いで、適切なアミン R^4R^5NH を加えて+20 ~ +130 の反応温度で反応させることによって行うことができる。

【0085】

(x) 式XVIの化合物(式中、haloはハロゲン、例えばフッ素、塩素または臭素である)を式XVの化合物に変換する反応

【化12】



10

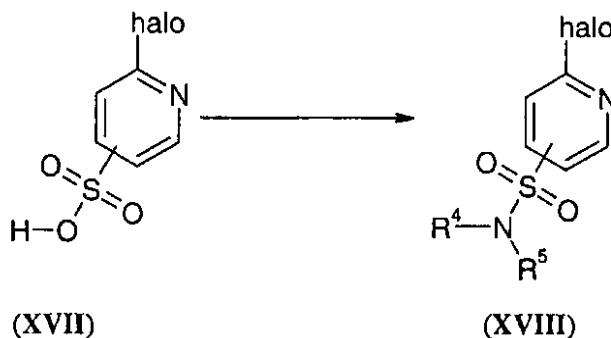
は、適切なアミン R^4R^5NH との反応により、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたはアセトニトリルの中で、好適な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミンを用いるか用いることなく行うことができ、この反応は-20 ~ +80 の温度で行うことができる。

20

【0086】

(xi) 式XVIIの化合物(式中、haloはハロゲン、例えばフッ素、塩素または臭素である)を式XVIIIの化合物に変換する反応

【化13】



30

は、式XVIIの化合物のスルホン酸官能基を、好適なハロゲン化試薬、例えばチオニルクロリドまたはオキシ塩化リンを用いて、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルまたはトルエンの中で活性化することにより行うことができ、そして反応を促進するための補助溶剤として、スルホランを加えることができる。触媒量のN,N-ジメチルアセトアミドは反応速度を高めることができ、この反応は0 ~ +120 の温度で行うことができ、次いで、適切な置換アミン R^4R^5NH と、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたはアセトニトリルの中で、好適な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミンを用いるか用いることなく反応させる(この反応は-20 ~ +80 の温度で行うことができる)。

40

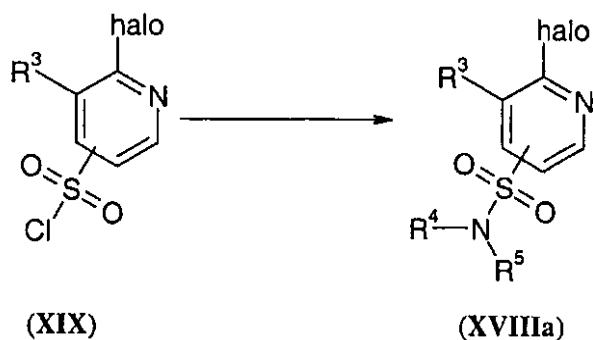
【0087】

(xii) 式XIXの化合物(式中、haloはハロゲン、例えばフッ素、塩素または

50

臭素であり、そして R^3 は水素またはハロゲン、例えばフッ素、塩素または臭素である)を式XVIIIIaの化合物に変換する反応

【化14】



10

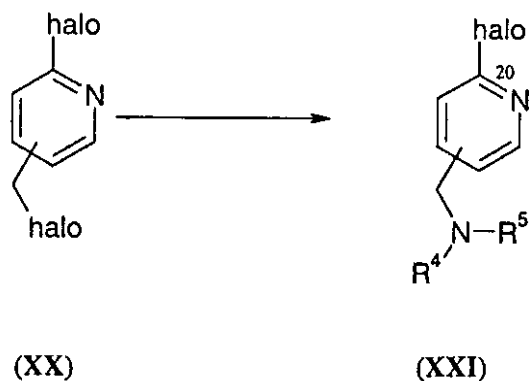
は、適切なアミン R^4R^5NH との反応により、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたはアセトニトリルの中で、好適な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミンを用いるか用いることなく行うことができ、この反応は $-20 \sim +80$ の温度で行うことができる。

【0088】

(xiii)式XXの化合物(式中、haloはハロゲンである)を式XXIの化合物にする反応

20

【化15】



30

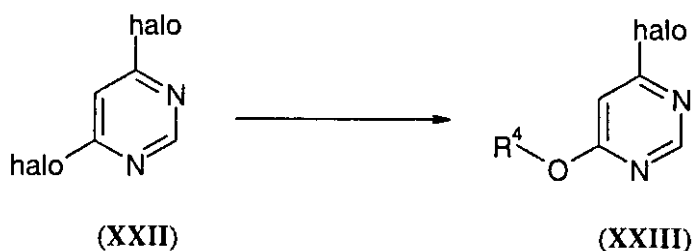
は、適切なアミン R^4R^5NH との反応により、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルまたはN,N-ジメチルホルムアミドの中で、好適な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミンを用いるか用いることなく行うことができ、この反応は $0 \sim +120$ の温度で行うことができる。

【0089】

(xiv)式XXIIの化合物(式中、haloはハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素である)を式XXIIIの化合物にする反応

40

【化16】



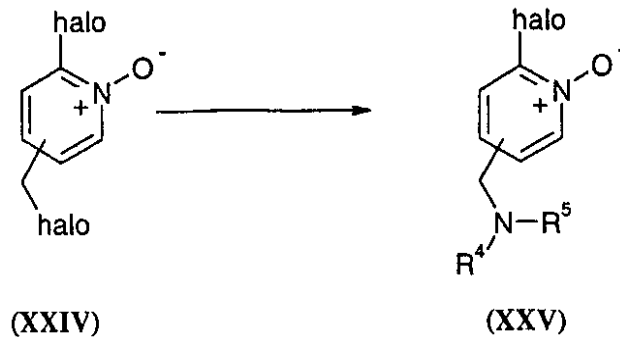
50

は、適切な試薬 R^4OH との反応により、好適な溶剤、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたは N, N -ジメチルホルムアミドの中で、好適な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムもしくは水素化ナトリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミンを用いるか用いることなく行うことができ、この反応は $0 \sim +80$ の温度で行うことができる。

【0090】

(xv) 式 XXIV の化合物 (式中、halo はハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素である) を式 XXV の化合物に変換する反応

【化17】



10

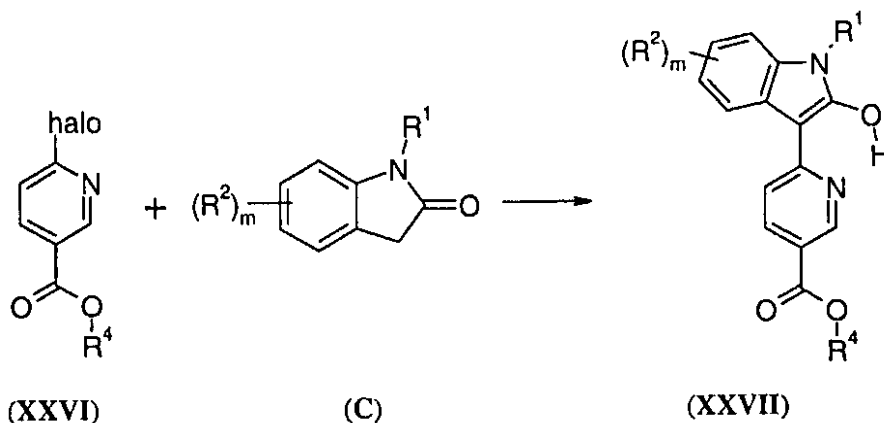
20

は、式 XXIV の化合物と適切なアミン R^4R^5NH との反応により、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルまたは N, N -ジメチルホルムアミドの中で、好適な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミン、またはマクロ多孔質ポリスチレンアニオン交換樹脂、例えば MP -カーボネートまたは架橋ポリスチレン共ジビニルベンゼン、例えば PS -ジイソプロピルエチルアミンを用いるか用いることなく行うことができ、この反応は $0 \sim +120$ の温度で行うことができる。

【0091】

(xvi) 式 XXVI の化合物 (式中、 R^4 は C_{1-6} アルキルであり、halo はハロゲン、例えばフッ素、塩素または臭素である) を式 C の化合物 (式中、 R^2 および m は上記定義のとおりであり、例えば式 III、V、IX、XII または XIII の化合物) と反応させて式 XXVII の化合物を生成する反応

【化18】



30

40

は、適切な溶剤、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランもしくは $1,4$ -ジオキサン、芳香族炭化水素溶剤、例えばトルエン、または双極性非プロトン性溶剤、例えば N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジン-2-オンもしくはジメチルスルホキシドの中で行うことができ、この反応は $+10 \sim +1$

50

50 の温度で行うことができる。

【0092】

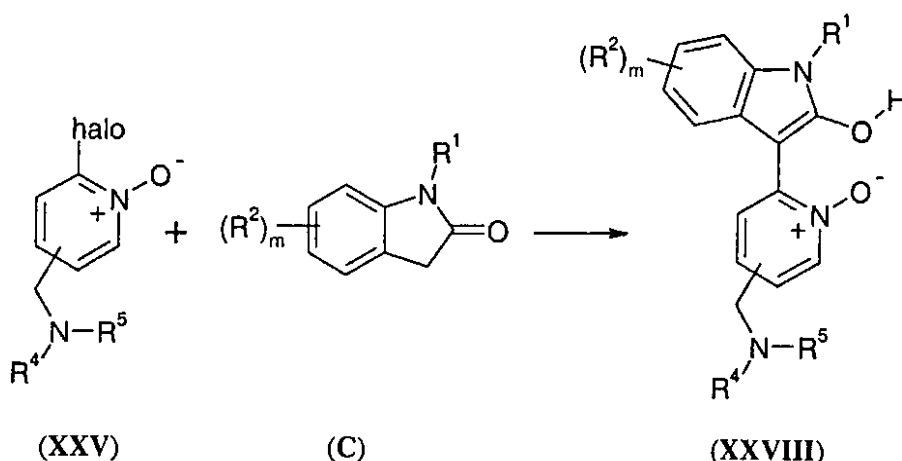
この反応は塩基の存在下に有利に行われる。好適な塩基は、有機アミン塩基、例えばピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、テトラメチルグアニジン、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムであってよい。別法として、このような塩基は、アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属アミド、例えばナトリウムアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムアミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドであってよい。

10

【0093】

(xvii)式XXVの化合物(式中、haloはハロゲン、例えばフッ素、塩素または臭素である)を式Cの化合物(式中、R²およびmは上記定義のとおりであり、例えば式III、V、IX、XIIまたはXIIIの化合物)と反応させて式XXVIIIの化合物を生成する反応

【化19】



20

30

は、適切な溶剤、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン、芳香族炭化水素溶剤、例えばトルエン、または双極性非プロトン性溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンもしくはジメチルスルホキシドの中で行うことができ、この反応は+10 ~ +150 の温度で行うことができる。

【0094】

この反応は塩基の存在下に有利に行われる。好適な塩基は、有機アミン塩基、例えばピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、テトラメチルグアニジン、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムであってよい。別法として、このような塩基は、アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属アミド、例えばナトリウムアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムアミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドであってよい。

40

【0095】

目的生成物の製造方法

本発明の別の目的は、一般式IaおよびIbの化合物(式中、haloはハロゲンであり、P、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、mおよびnは、別に特定しない限り、上記で定義したとおりである)、ならびにそれらの塩を製造するための方法a、b、c、dおよびeで

50

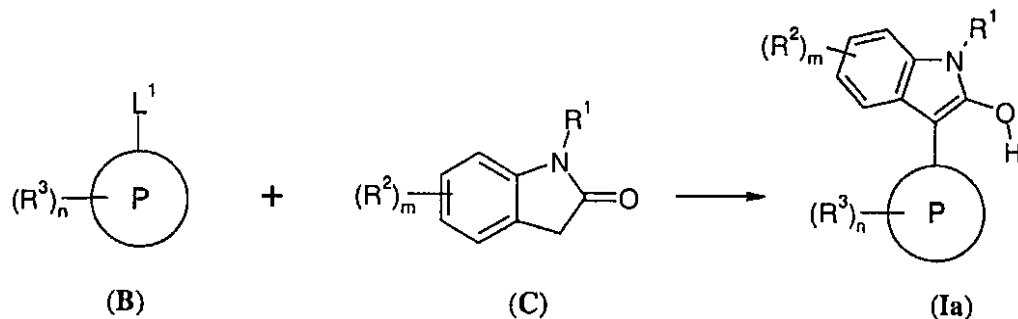
ある。

【0096】

これらの方法は、下記の反応を含む：

a) 式Bの化合物(XV、XVII、XVIIa、XXI、XXII)(式中、L¹はハロゲンのような脱離基、例えばフッ素、塩素または臭素である)を式Cの化合物(例えば式III、V、IX、XIまたはXIIの化合物)(式中、R¹、R²およびmは上記で定義したとおりである)と反応させて式Iaの化合物を生成する反応：

【化20】



10

【0097】

方法aの反応は、適切な溶剤、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン、芳香族炭化水素溶剤、例えばトルエン、または双極性非プロトン性溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンもしくはジメチルスルホキシドの中で行うことができ、この反応は+10 ~ +150の温度で行うことができる。

20

【0098】

この反応は塩基の存在下に有利に行われる。好適な塩基は、有機アミン塩基、例えばピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、テトラメチルグアニジン、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムであってよい。別法として、このような塩基は、アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属アミド、例えばナトリウムアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムアミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドであってよい。

30

【0099】

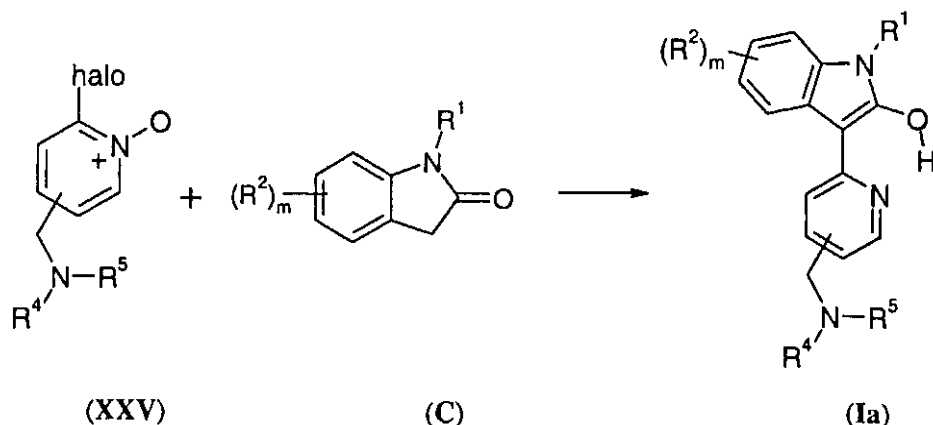
酸性塩を得ることが望まれる場合には、遊離塩基を酸で、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、またはカルボン酸、例えばフマル酸で、好適な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、クロロホルムもしくは塩化メチレンまたはそれらの混合物の中で処理することができ、この反応は-30 ~ +50の温度で行うことができる。

【0100】

b) 式XXVの化合物(式中、haloはハロゲン、例えばフッ素、塩素または臭素である)を式Cの化合物(例えば式III、V、IX、XIまたはXIIの化合物)(式中、R¹、R²およびmは上記で定義したとおりである)と反応させて式Iaの化合物を生成する反応：

40

【化 2 1】



10

【 0 1 0 1】

方法 b の反応は、適切な溶剤、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランもしくは 1,4-ジオキサン、芳香族炭化水素溶剤、例えばトルエン、または双極性非プロトン性溶剤、例えば N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンもしくはジメチルスルホキシドの中で行うことができ、この反応は +10 ~ +150 の温度で行うことができる。

【 0 1 0 2】

この反応は塩基の存在下に有利に行われる。好適な塩基は、有機アミン塩基、例えばピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、テトラメチルグアニジン、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムであってよい。別法として、このような塩基は、アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属アミド、例えばナトリウムアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムアミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドであってよい。

20

【 0 1 0 3】

N-オキシドは、好適な試薬、例えば三塩化リンを用いて、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたは酢酸エチルの中で除去することができ、この反応は 0 ~ +100 の温度で行うことができる。

30

【 0 1 0 4】

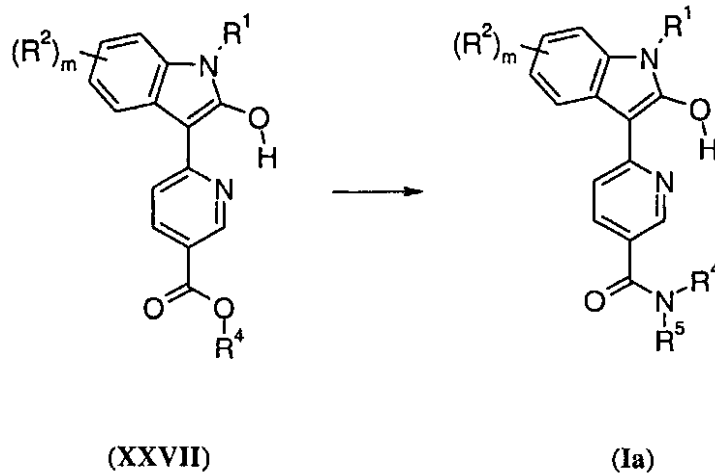
酸性塩を得ることが望まれる場合には、遊離塩基を酸で、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、またはカルボン酸、例えばフマル酸で、好適な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、クロロホルムもしくは塩化メチレンまたはそれらの混合物の中で処理することができ、この反応は -30 ~ +50 の温度で行うことができる。

【 0 1 0 5】

c) 式 XXVII の化合物 (式中、R⁴ は C₁₋₆ アルキルである) を適切なアミン HNR⁴R⁵ と反応させて式 Ia の化合物を生成する反応:

40

【化22】



10

【0106】

方法cの反応は、

i) 式XXVIIの化合物と適切なアミン R^4R^5NH との反応を、適切な溶剤、例えばベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたはアセトニトリルの中で、好適な試薬、例えばトリメチルアルミニウムの存在下に、 $0 \sim$ 還流の反応温度で、または

ii) 式XXVIIの化合物と適切なアミン R^4R^5NH との反応を、直接に、または適切な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたはアセトニトリルの中で、好適な塩基、例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、またはアルキルアミン塩基、例えばトリエチルアミンを用いるか用いることなく、 $-20 \sim +150$ の温度で行うことにより行うことができる。

20

【0107】

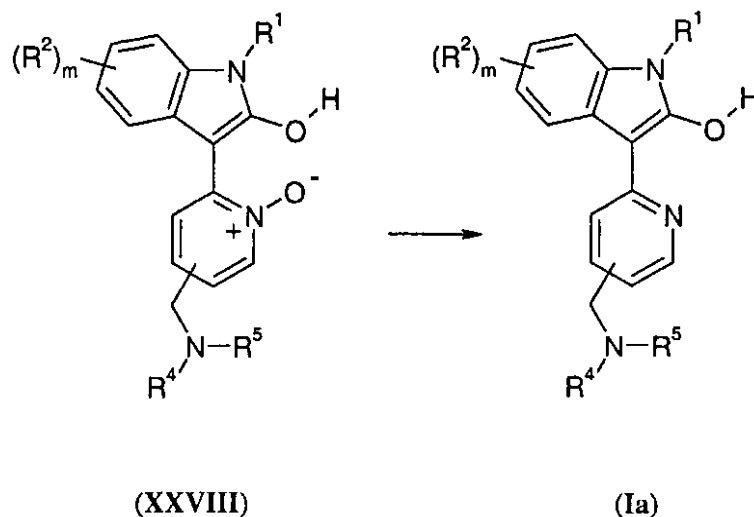
酸性塩を得ることが望まれる場合には、遊離塩基を酸で、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、またはカルボン酸、例えばフマル酸で、好適な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、クロロホルムもしくは塩化メチレンまたはそれらの混合物の中で処理することができ、この反応は $-30 \sim +50$ の温度で行うことができる。

30

【0108】

d) 式XXVIIの化合物のN-オキドを還元して式Iaの化合物を生成する反応：

【化23】



40

【0109】

50

N - オキシドは、好適な試薬、例えば三塩化リンを用いることにより、好適な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエンまたは酢酸エチルの中で還元でき、この反応は 0 ~ + 100 の温度で行うことができる。

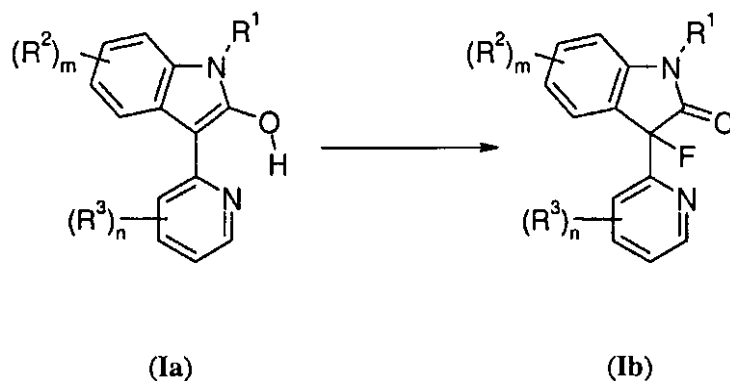
【0110】

酸性塩を得ることが望まれる場合には、遊離塩基を酸で、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、またはカルボン酸、例えばフマル酸で、好適な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、クロロホルムもしくは塩化メチレンまたはそれらの混合物の中で処理することができ、この反応は - 30 ~ + 50 の温度で行うことができる。

【0111】

e) 式 I a の化合物をフッ素化して式 I b の化合物を生成する反応：

【化24】



【0112】

方法 e の反応は、適切な溶剤、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランもしくは 1, 4 - ジオキサンまたはそれらの混合物の中で、好適なフッ素化試薬、例えば 1 - フルオロ - 2, 4, 6 - トリメチルピリジニウムトリフレート、および好適な塩基、例えば n - ブチルリチウムまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下に、- 40 ~ + 80 の反応温度で行うことができる。

【0113】

酸性塩を得ることが望まれる場合には、遊離塩基を酸で、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、またはカルボン酸、例えばフマル酸で、好適な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、クロロホルムもしくは塩化メチレンまたはそれらの混合物の中で処理することができ、この反応は - 30 ~ + 50 の温度で行うことができる。

【0114】

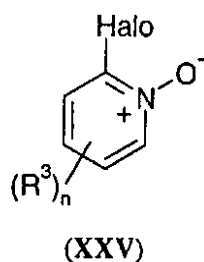
中間体

本発明はさらに、新規中間体、および上記で定義したとおりの式 I a および I b の化合物の製造における、これらの中間体の使用に関する。

【0115】

本発明の一つの態様において、中間体は、式 XXV の化合物である：

【化25】



10

20

30

40

50

【0116】

式中、haloは、ハロゲンであり；R³は、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、OC₁₋₆アルキルNR⁴R⁵、C₀₋₆アルキルシアノ、C₀₋₆アルキルCONR⁴R⁵、C₀₋₆アルキル(SO₂)NR⁴R⁵、C₀₋₆アルキルNR⁴R⁵および基X¹R⁶から選択され、ここで、X¹は、直接結合、O、CONR⁷R⁸、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹またはNR¹²R¹³であり；R⁷、R⁹およびR¹²は、それぞれ独立して水素またはC₁₋₃アルキルであり；R⁸、R¹⁰、R¹¹およびR¹³は、C₀₋₄アルキルであり；R⁶は、フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、飽和または不飽和であってよく、または該フェニルまたは5員、6員または7員のヘテロ環式基は、場合によりC、N、OおよびSから独立して選択される原子を含有する5員または6員の飽和または不飽和の環に縮合していてもよく、そして該フェニルまたはヘテロ環式基は、Wから選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；そしてR⁶は、R⁸、R¹⁰、R¹¹およびR¹³に結合している。

10

【0117】

この態様の一つの実施形態において、R³が、C₀₋₆アルキルNR⁴R⁵であり；そしてnが、1である、式XXVの化合物が提供される。

【0118】

別の態様において、上記化合物が、遊離塩基またはその塩としての

20

- 1 - [(6-クロロピリジン-3-イル)メチル] - 4 - メチルピペラジン；
 - 2 - クロロ - 5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン1 - オキシド；
 - 2 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン1 - オキシド；
 - 1 - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - 4 - メチル - 1,4 - ジアゼパン；
 - 2 - クロロ - 5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 1 - オキシド；
 - 1 - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン；
 - 2 - クロロ - 5 - [(4 - メチルピペリジン - 1 - イル)メチル]ピリジン1 - オキシド；
 - 1 - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - 4 - フェニルピペラジン；
 - 1 - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - 4 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン；
 - 3 - [[(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル](エチル)アミノ]プロパンニトリル；
 - N - (4 - クロロベンジル) - N - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - N - メチルアミン；
 - N - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - N - (2 - フリルメチル) - N - メチルアミン；
 - N - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - N - フェニルアミン；
 - 5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 - クロロピリジン1 - オキシド；
 - 2 - クロロ - 5 - [(3 - メチルピペリジン - 1 - イル)メチル]ピリジン1 - オキシド；
 - N - [(6-クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル)メチル] - N - シクロヘキシル - N - メチルアミン；
 - 2 - クロロ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)ピリジン1 - オキシド
- である化合物が提供される。

30

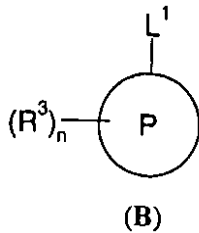
40

50

【0119】

本発明の別の態様において、中間体は、式Bの化合物(XV、XVIIII、XVIIII a、XXI、XXIII)である：

【化26】



10

【0120】

式中、Pは、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子(その少なくとも1個の原子は窒素である)を含有する5員または6員のヘテロ芳香族環を示し；そしてL¹は、ハロゲンのような脱離基、例えばフッ素、塩素または臭素であり；R³は、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、OC₁₋₆アルキルNR⁴R⁵、C₀₋₆アルキルシアノ、C₀₋₆アルキルCONR⁴R⁵、C₀₋₆アルキル(SO₂)NR⁴R⁵、C₀₋₆アルキルNR⁴R⁵および基X¹R⁶から選択され、ここで、X¹は、直接結合、O、CONR⁷R⁸、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹またはNR¹²R¹³であり；R⁷、R⁹およびR¹²は、それぞれ独立して水素またはC₁₋₃アルキルであり；R⁸、R¹⁰、R¹¹およびR¹³は、C₀₋₄アルキルであり；R⁶は、フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、飽和または不飽和であってよく、または該フェニルまたは5員、6員または7員のヘテロ環式基は、場合によりC、N、OおよびSから独立して選択される原子を含有する5員または6員の飽和または不飽和の環に縮合していてもよく、そして該フェニルまたはヘテロ環式基は、Wから選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；そしてR⁶は、R⁸、R¹⁰、R¹¹およびR¹³に結合している。

20

【0121】

この態様の一つの実施形態において、Pが、ピリジンまたはピリミジン環であり、そしてL¹が、ハロゲンのような脱離基、例えば塩素であり；R³が、C₀₋₆アルキルCONR⁴R⁵、C₀₋₆アルキル(SO₂)NR⁴R⁵およびC₀₋₆アルキルNR⁴R⁵から選択され；nが、1である、式Bの化合物(XV、XVIIII、XVIIII a、XXI、XXIII)が提供される。

30

【0122】

別の態様において、上記化合物が、遊離塩基またはその塩としての

- 2 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] イソニコチンアミド；
- 1 - (2 - クロロイソニコチノイル) - 4 - メチルピペラジン；
- 6 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - メチルニコチンアミド；
- 4 - { 2 - [(6 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ] エチル } モルホリン；
- 1 - ベンジル - 4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] ピペラジン；
- 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - (3 - メチルブチル) ピペラジン；
- 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - イソプロピルピペラジン；
- 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - エチルピペラジン；
- 1 - [(5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジン；
- 6 - クロロ - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピリジン - 3 -

40

50

スルホンアミド；

6 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ピリジン - 3 - スルホンアミド

；

6 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルピリジン - 3 - スルホンアミド；

6 - クロロ - N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル)メチル]ピリジン - 3 - スルホンアミド；

1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)スルホニル] - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン；

4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)スルホニル]モルホリン

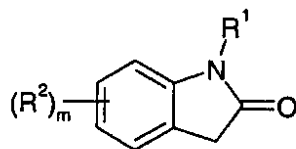
10

である化合物が提供される。

【 0 1 2 3 】

本発明のさらに別の態様において、中間体は、式 C の化合物 (I I I、V、I X、X I I、X I I I) である：

【 化 2 7 】



(C)

20

【 0 1 2 4 】

式中、R¹は、水素であり；R²は、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、OC₁₋₆アルキルNR⁴R⁵、C₀₋₆アルキルシアノ、C₀₋₆アルキルCONR⁴R⁵、C₀₋₆アルキル(SO₂)NR⁴R⁵、C₀₋₆アルキルNR⁴R⁵および基X¹R⁶から選択され、ここで、X¹は、直接結合、O、CONR⁷R⁸、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹またはNR¹²R¹³であり；R⁷、R⁹およびR¹²は、それぞれ独立して水素またはC₁₋₃アルキルであり；R⁸、R¹⁰、R¹¹およびR¹³は、C₀₋₄アルキルであり；R⁶は、フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、飽和または不飽和であってよく、または該フェニルまたは5員、6員または7員のヘテロ環式基は、場合によりC、N、OおよびSから独立して選択される原子を含有する5員または6員の飽和または不飽和の環に縮合していてもよく、そして該フェニルまたはヘテロ環式基は、Wから選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；そしてR⁶は、R⁸、R¹⁰、R¹¹およびR¹³に結合している。

30

【 0 1 2 5 】

この態様の一つの実施形態において、R¹が、水素であり；R²が、ハロゲンおよび基X¹R⁶から選択され、ここで、X¹が、直接結合であり；R⁶が、N、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基であり；そしてmが、1または2である、式Cの化合物(I I I、V、I X、X I I、X I I I)が提供される。

40

【 0 1 2 6 】

別の態様において、上記化合物が、遊離塩基またはその塩としての

5 , 6 - ジブプロモ - 1 , 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン；

5 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン；

5 - チエン - 2 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン；

5 - (2 - フリル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン；

5 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン；

50

5 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

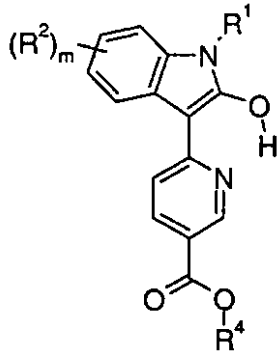
5 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

である化合物が提供される。

【 0 1 2 7 】

本発明のさらに別の態様において、中間体は、式 X X V I I の化合物である :

【 化 2 8 】



(XXVII)

【 0 1 2 8 】

式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 OC_{1-6} アルキル NR^4R^5 、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル NR^4R^5 および基 X^1R^6 から選択され、ここで、 X^1 は、直接結合、O、 $CONR^7R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^{11} または $NR^{12}R^{13}$ であり； R^7 、 R^9 および R^{12} は、それぞれ独立して水素または C_{1-3} アルキルであり； R^8 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{13} は、 C_{0-4} アルキルであり； R^6 は、フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、飽和または不飽和であってよく、または該フェニルまたは5員、6員または7員のヘテロ環式基は、場合によりC、N、OおよびSから独立して選択される原子を含有する5員または6員の飽和または不飽和の環に縮合していてもよく、そして該フェニルまたはヘテロ環式基は、Wから選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；そして R^6 は、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{13} に結合している。

【 0 1 2 9 】

この態様の一つの実施形態において、 R^1 が、水素であり； R^2 が、ニトロおよびシアノから選択され；mが、1である、式 X X V I I の化合物が提供される。

【 0 1 3 0 】

別の態様において、上記化合物が、遊離塩基またはその塩としての

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチン酸エチル ;

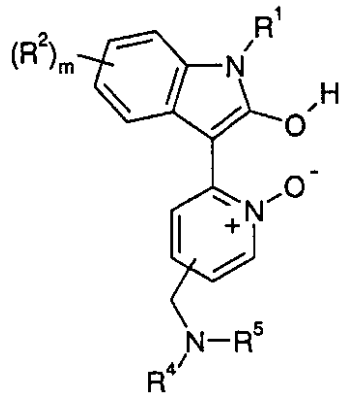
6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - シアノ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチン酸エチル

である化合物が提供される。

【 0 1 3 1 】

本発明のさらに別の態様において、中間体は、式 X X V I I I の化合物である :

【化 2 9】



(XXVIII)

10

【 0 1 3 2 】

式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 OC_{1-6} アルキル NR^4R^5 、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル $CONR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^4R^5$ 、 C_{0-6} アルキル NR^4R^5 および基 X^1R^6 から選択され、ここで、 X^1 は、直接結合、 O 、 $CONR^7R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^{11} または $NR^{12}R^{13}$ であり； R^7 、 R^9 および R^{12} は、それぞれ独立して水素または C_{1-3} アルキルであり； R^8 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{13} は、 C_{0-4} アルキルであり； R^6 は、フェニル、または N 、 O および S から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員のヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は、飽和または不飽和であってよく、または該フェニルまたは5員、6員または7員のヘテロ環式基は、場合により C 、 N 、 O および S から独立して選択される原子を含有する5員または6員の飽和または不飽和の環に縮合していてもよく、そして該フェニルまたはヘテロ環式基は、 W から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；そして R^6 は、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{13} に結合している。

20

【 0 1 3 3 】

この態様の一つの実施形態において、 R^1 が、水素であり、 R^2 が、基 X^1R^6 であり、ここで、 X^1 が、直接結合であり； R^6 が、 N 、 O および S から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ環式基であり； m が、1である、式 $XXVII$ の化合物が提供される。

30

【 0 1 3 4 】

さらに別の態様において、上記化合物が、遊離塩基またはその塩としての
 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル] -
 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール；
 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル] -
 5 - チエン - 2 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール；
 5 - (2 - フリル) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピ
 リジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール
 である化合物が提供される。

40

【 0 1 3 5 】

さらに別の態様において、上記化合物が、遊離塩基またはその塩としての
 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン；
 2 - オキソインドリン - 5 - カルボアルデヒド；
 5 - (クロロアセチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン
 である化合物が提供される。

【 0 1 3 6 】

50

本発明のもう一つの態様は、式 I a または I b の化合物の製造における、式 X X V ; B (X V , X V I I I , X V I I I a , X X I , X X I I I) ; C (I I I , V , I X , X I I , X I I I) ; X X V I I ; X X V I I I の何れか一つの化合物の使用に関する。

【実施例】

【0137】

本発明を以下の非限定的実施例で説明する。別に述べない限り、以下のとおりである：

(i) 温度は摂氏度 () で与えられる；操作は室温で、すなわち 18 ~ 25 の範囲の温度で行った；

(i i) 収率 (収量) は説明のためにのみ与えられ、必ずしも入念な方法開発により得られるものであるとは限らない；より多くの材料を必要とした場合には、製造を繰り返した；

(i i i) 記載する場合、NMR データは、溶剤または内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) に対する 100 万分の 1 (ppm) で与えられるデルタ値の形で報告する；

(i v) 化学記号はそれらの通常の意味を有する；SI 単位および記号が用いられる；

(v) 溶剤比は体積：体積 (v / v) によって与えられる；そして

(v i) 質量スペクトル：示した場合、イオン化は、別に指示しない限り、化学イオン化法 (CI)、電子衝撃法 (EI)、高速原子衝撃法 (FAB) または電気スプレー法 (ESP) により行った；m / z の値が与えられる；一般的に、親質量を示すイオンのみを報告する。

【0138】

実施例 1

2 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] イソニコチンアミド

N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 2 - クロロイソニコチン酸 (0.50 g、3.17 mmol) の溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.565 g、3.49 mmol) を加えた。この溶液を 70 で 30 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、N, N - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.31 g、3.49 mmol) を加えた。この溶液を室温で一夜攪拌した。溶剤を真空蒸発させ、残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (90 : 10 : 1) を用いて精製して、表題の化合物 40 mg (収率 5.7%) を無色油状物として得た；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.51 (d, J=5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dd, J=5, 1 Hz, 1H), 6.92-7.08 (br s, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 6H) ; MS (TSP) m/z 228 (M⁺+1)。

【0139】

実施例 2

1 - (2 - クロロイソニコチノイル) - 4 - メチルピペラジン

表題の化合物を、実施例 1 に記載したようにして、2 - クロロイソニコチン酸および 1 - メチルピペラジンをを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (100 : 10 : 1) を用いて精製して、表題の化合物を無色油状物として得た。収率：68%；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.51 (d, J=5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (dd, J=5, 1 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H) ; MS (TSP) m/z 240 (M⁺+1)。

【0140】

実施例 3

6 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - メチルニコチンアミド

塩化メチレン (25 mL) 中の N, N', N - トリメチルエチレンジアミン (1.0 g、10 mmol) およびトリエチルアミン (2.0 g、20 mmol) の溶液に、塩化メチレン (50 mL) 中の 6 - クロロニコチニルクロリド (1.7 g、10 mmol) を室温で加えた。室温で 2 時間後、溶剤を真空除去し、残留物を 2 M NaOH 水溶液および

10

20

30

40

50

塩化メチレンに分配した。一緒にした抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を真空除去して、粗生成物 2.6 g を得た。残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてアセトニトリル/トリエチルアミン (90 : 10) を用いて精製して、表題の化合物 2.1 g (収率 87%) を鮮黄色油状物として得た: ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) 8.62 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=8,2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.12 (d, $J=19$ Hz, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS (TSP) m/z 242 ($M^+ + 1$)。

【0141】

実施例 4

4 - { 2 - [(6 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ] エチル } モルホリン

N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の N - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリン (1.09 g, 8.27 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (364 mg, 9.10 mmol, 油中 60% 分散液) を少量ずつ加えた。この混合物を室温で 1 時間および 4 5

で 1.5 時間攪拌した。この帯緑色溶液を、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4, 6 - ジクロロピリミジン (3.0 g, 20.1 mmol) の溶液に 5 分間かけて滴下して加えた。溶剤を真空除去し、残留物を水および酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を真空除去した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤として酢酸エチルを用いて精製して、表題の化合物 1.17 g (収率 58%) を黄色油状物として得た: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.57 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.53 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J=5$ Hz, 4H), 2.77 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J=4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 170.0, 160.7, 158.1, 108.0, 66.9, 64.6, 57.1, 53.9; MS (ESP) m/z 244 ($M^+ + 1$)。

【0142】

実施例 5

1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル] - 4 - メチルピペラジン

アセトニトリル (50 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン (971 mg, 5.99 mmol) の懸濁液に、アセトニトリル (3 mL) 中の N - メチルピペラジン (1.20 g, 12.0 mmol) の溶液、次いで炭酸カリウム (0.83 g, 5.99 mmol) を加えた。得られた黄色溶液を 40 分間還流加熱した。この混合物を 10 分間放冷し、溶剤を真空除去した。残留物を水、NaCl (固体) および酢酸エチルに分配した。水層を別の 1 部の酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を真空除去して、表題の化合物 1.0 g (収率 74%) を黄色油状物として得た: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.31 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8,2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.46 (br s, 8H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 150.2, 150.1, 139.5, 132.8, 124.0, 59.2, 55.0, 53.0, 46.0; MS (ESP) m/z 226 ($M^+ + 1$)。

【0143】

実施例 6

2 - クロロ - 5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン 1 - オキシド

アセトニトリル (30 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン 1 - オキシド (1.16 g, 6.52 mmol; *Tilley, J. W. & J. Heterocyclic Chem.* 1979, 16, 333 に記載)、モルホリン (1.14 g, 13.0 mmol) および炭酸カリウム (0.90 g, 6.52 mmol) の混合物を、室温で 72 時間攪拌した。溶剤を真空除去し、残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/エタノール (9 : 1) を用いて精製して、表題の化合物 1.21 g (収率 81%) を無色固体として得た: 融点 72 ~ 74; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.34 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8,2$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J=5$ Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.40 (t, $J=4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 140.4 (br), 135.9, 126.6, 126.6, 66.8, 59.2, 53.4; MS (ESP) m/z 229 ($M^+ + 1$)。

【0144】

10

20

30

40

50

実施例 76 - クロロ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

表題の化合物を、実施例 3 に記載したようにして、2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミンおよび 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド (N a e g e l i , C . ら , H e l v . C h i m . A c t a l . 1938 , 21 , 1746 - 1750 に記載) を用いて製造した。シリカゲルカラム上で、溶出剤として酢酸エチル/トリエチルアミン (9 : 1) を用いて精製して、表題の化合物を得た。収率 : 58% : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.79 (d , J=2 Hz , 1 H) , 8.05 (dd , J=8,3 Hz , 1H) , 7.42 (d , J=9 Hz , 1H) , 3.00 (app. t , J=6 Hz , 2H) , 2.50 (app. t , J=6 Hz , 2H) , 2.33 (m , 4H) , 1.67 (m , 4H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) 155.7 , 148.8 , 137.8 , 136.1 , 125.0 , 54.1 , 53.9 , 41.6 , 23.9 ; MS (TSP) m/z 290 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【 0 1 4 5 】

実施例 82 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリジン 1 - オキシド

アセトニトリル (10 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン 1 - オキシド (477 mg , 2.68 mmol ; T i l l e y , J . W . ら , J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 1979 , 16 , 333 に記載) の溶液に、ピロリジン (381 mg , 5.36 mmol) を加え、反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶剤を蒸発させ、残留物を 2 M H C l (水溶液) に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を N a H C O ₃ (固体) で pH 8 にアルカリ性化し、この混合物を酢酸エチルで 4 回抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、溶剤を蒸発させて、表題の化合物 0.43 g (収率 75%) を赤色油状物として得た : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.37 (d , J=1 Hz , 1H) , 7.44 (d , J=8 Hz , 1H) , 7.23 (dd , J=8,2 Hz , 1H) , 3.57 (s , 2H) , 2.51 (m , 4H) , 1.80 (m , 4H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) 140.1 , 139.9 , 137.2 , 126.4 , 126.4 , 56.4 , 54.0 , 23.5 ; MS (ES) m/z 213 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【 0 1 4 6 】

実施例 91 - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン

アセトニトリル (30 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン - 1 - オキシド (940 mg , 5.28 mmol ; T i l l e y , J . W . ら , J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 1979 , 16 , 333 に記載) の溶液に、N - メチルホモピペラジン (1.21 g , 10.6 mmol) および K ₂ C O ₃ (730 mg , 5.28 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3.5 日間攪拌した。溶剤を真空除去し、残留物を塩水および酢酸エチルに分配した。水層を別の 2 部の酢酸エチルおよび 1 部のテトラヒドロフランで抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、溶剤を蒸発させて、表題の化合物 0.86 g (収率 64%) を橙色油状物として得た : $^1\text{H NMR}$ (アセトン - d ₆ , 400 MHz) 8.30 (dd , J=2 Hz , 1H) , 7.60 (d , J=8 Hz , 1H) , 7.29 (dd , J=8,2 Hz , 1H) , 3.65 (s , 2H) , 2.74-2.69 (m , 4H) , 2.62-2.54 (m , 4H) , 2.29 (s , 3H) , 1.81-1.75 (m , 2H) ; MS (ES) m/z 256 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【 0 1 4 7 】

下記の実施例 10 ~ 11 を、実施例 9 に記載したようにして製造した :

【 0 1 4 8 】

実施例 102 - クロロ - 5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン 1 - オキシド

出発材料 : 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジン。収率 : 93% : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.33 (d , J=1 Hz , 1H) , 7.41 (d , J=8 Hz , 1H) , 7.21 (dd , J=8,2 Hz , 1H) , 3.41 (s , 2H) , 2.83-2.78 (m , 2H) , 2.58-2.53 (m , 4H) , 2.15-2.00 (m , 3H) , 1.88-1.83 (m , 2H) , 1.81-1.75 (m , 4H) , 1.61-1.53 (m , 2H) ; MS (ES) m/z 296 ($\text{M}^+ + 1$) 。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

実施例 1 1

1 - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

出発材料：3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン。収率：67%：¹H NMR (アセトン-d₆, 400 MHz) 8.28 (d, J=1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H); MS (ES) m/z 256 (M⁺+1)。

【 0 1 5 0 】

実施例 1 2

2 - クロロ - 5 - [(4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン 1 - オキシド

テトラヒドロフラン (2 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン 1 - オキシド (222 mg、1.25 mmol ; T i l l e y , J . W . ら , J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 1 9 7 9 , 1 6 , 3 3 3 に記載) の溶液に、テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の 4 - メチルピペリジン (247 mg、2.49 mmol) の溶液、触媒量のヨウ化カリウムおよび MP - カーボネート (2.55 mmol / g、1.47 g、3.74 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 週間おだやかに攪拌した。この混合物を濾過し (20 μm ポリエチレンフィルター)、ビーズを数部の塩化メチレンで洗浄した。濾液を NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶剤を蒸発させて粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤としてクロロホルム / エタノール (95 : 5) を用いて精製して、表題の化合物 168 mg (収率 56%) を黄色油状物として得た：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.37 (d, J=1 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.00 (dt, J=12,2 Hz, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 0.92 (d, J=6 Hz, 3H); MS (ES) m/z 241 (M⁺+1)。

【 0 1 5 1 】

実施例 1 3

1 - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - 4 - フェニルピペラジン

PS - ジイソプロピルエチルアミン (3.54 mmol / g、0.4 g、1.40 mmol) をテトラヒドロフランで洗浄し、2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン 1 - オキシド (100 mg、0.56 mmol ; T i l l e y , J . W . ら , J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 1 9 7 9 , 1 6 , 3 3 3 に記載)、次いでテトラヒドロフラン (1 mL) を加えた。テトラヒドロフラン (1 mL) 中の 1 - フェニルピペラジン (182 mg、1.12 mmol) の溶液および触媒量のヨウ化カリウムを加え、この混合物を室温で 1 週間おだやかに攪拌した (100 r / min)。PS - イソシアネート (1.76 mmol / g、0.80 g、1.40 mmol) をテトラヒドロフランで洗浄し、上記混合物に加えた後、追加のテトラヒドロフラン (1 mL) を加えた。この懸濁液を室温で 19 時間おだやかに攪拌した (100 r / min)。この懸濁液を濾過し (20 μm ポリエチレンフィルター)、樹脂を塩化メチレン、テトラヒドロフランおよびエタノールで洗浄した。揮発分を真空除去し、残留物をテトラヒドロフランおよびエタノールの 1 : 1 混合物 (8 mL) に懸濁させ、次いで N - エチル - N , N - ジイソプロピルアミン (50 μL、0.28 mmol) を加えた。この混合物を PS - チオフェノール (1.35 mmol / g、0.21 g、0.28 mmol) および MP - カーボネート (3.20 mmol / g、90 mg、0.28 mmol) に加えた。両者は予めテトラヒドロフランで膨潤させておいた。この混合物を室温で一夜攪拌し (100 r / min)、次いで濾過した。樹脂を塩化メチレン、テトラヒドロフランおよびエタノールで洗浄し、濾液を真空濃縮して、表題の化合物 141 mg (収率 83%) を得た：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, J=8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H),

10

20

30

40

50

6.89-6.85 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H); MS (ES) m/z 304 ($M^+ + 1$)。

【 0 1 5 2 】

下記の実施例 1 4 ~ 1 9 を、実施例 1 3 に記載したようにして製造した：

【 0 1 5 3 】

実施例 1 4

1 - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - 4 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン

出発材料：1 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン。収率：1 0 0 %：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.43 (d, J=1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.18 (t, J=5 Hz, 4H), 2.64 (t, J=5 Hz, 4H); MS (ES) m/z 417 ($M^+ + 1$)。

10

【 0 1 5 4 】

実施例 1 5

3 - [[(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] (エチル) アミノ] プロパンニトリル

出発材料：3 - (エチルアミノ) プロパンニトリル。収率：8 2 %：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.35 (d, J=1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=9,1 Hz, 1H), 3 .60 (s, 2H), 2.82 (t, J=7 Hz, 2H), 2.60 (q, J=7 Hz, 2H), 2.47 (t, J=7 Hz, 2H), 1 .07 (t, J=7 Hz, 3H); MS (ES) m/z 240 ($M^+ + 1$)。

20

【 0 1 5 5 】

実施例 1 6

N - (4 - クロロベンジル) - N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - メチルアミン

出発材料：p - クロロ - N - メチルベンジルアミン。収率：1 0 0 %：¹H NMR (CDCl₃/DMSO-d₆, 7:1, 400 MHz) 8.39 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8,1 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 4 H), 7.24-7.20 (m, 1H), 3.54 (d, J=2 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.20 (d, J=2 Hz, 3H); MS (ES) m/z 297 ($M^+ + 1$)。

30

【 0 1 5 6 】

実施例 1 7

N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - (2 - フリルメチル) - N - メチルアミン

出発材料：N - メチルフルフリルアミン。収率：7 1 %。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.37 (d, J=1 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2,1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J =8,2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=3,2 Hz, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); MS (ES) m/z 253 ($M^+ + 1$)。

【 0 1 5 7 】

実施例 1 8

N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - メチル - N - フェニルアミン

40

出発材料：N - メチルアニリン。収率：1 0 0 %：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.26 (d, J=1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.81 -6.75 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.02 (s, 3H); MS (ES) m/z 249 ($M^+ + 1$)。

【 0 1 5 8 】

実施例 1 9

5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 - クロロピリジン 1 - オキシド

出発材料：アゼチジン。収率：1 0 0 %：MS (ES) m/z 199 ($M^+ + 1$)。

【 0 1 5 9 】

50

実施例 2 02 - クロロ - 5 - [(3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン 1 - オキシド

PS - ジイソプロピルエチルアミン (3.54 mmol / g、0.4 g、1.40 mmol) をテトラヒドロフランで洗浄し、2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン 1 - オキシド (100 mg、0.56 mmol ; Tilly, J. W. ら, J. Heterocyclic Chem. 1979, 16, 333 に記載)、次いでテトラヒドロフラン (1 mL) を加えた。テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の 3 - メチルピペリジンの溶液および触媒量のヨウ化カリウムを加え、この混合物を室温で 5 日間おだやかに攪拌した (80 r / min)。PS - イソシアネート (1.10 mmol / g、1.27 g、1.40 mmol) をテトラヒドロフランで洗浄し、上記混合物に加えた後、追加のテトラヒドロフラン (2 mL) を加えた。この懸濁液を室温で一夜おだやかに攪拌した (80 r / min)。N - エチル - N, N - ジイソプロピルアミン (50 μ L、0.28 mmol) および MP - カーボネート (2.55 mmol / g、0.66 g、1.68 mmol) を加え、内容物を混合し、24 時間おだやかに攪拌した。この混合物を濾過し (20 μ m ポリエチレンフィルター)、樹脂を塩化メチレンで洗浄した。揮発分を真空除去して、表題の化合物 138 mg (収率 99%) を得た : MS (ES) m / z 241 (M⁺ + 1)。

【 0 1 6 0 】

下記の実施例 2 1 ~ 2 2 を、実施例 2 0 に記載したようにして製造した :

【 0 1 6 1 】

実施例 2 1N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - シクロヘキシル - N - メチルアミン

出発材料 : N - メチルシクロヘキシルアミン。収率 : 96% : MS (ES) m / z 255 (M⁺ + 1)。

【 0 1 6 2 】

実施例 2 22 - クロロ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 1 - オキシド

出発材料 : ピペリジン : MS (ES) m / z 227 (M⁺ + 1)。

【 0 1 6 3 】

実施例 2 35, 6 - ジブromo - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン

6 - ブromoオキシインドール (0.168 g、0.8 mmol) を酢酸 (4 mL) に溶解し、室温で 5 分間攪拌した。N - ブromoサクシンイミド (0.14 g、0.8 mmol) を加え、黄色反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。この混合物を氷上に注ぎ、生成した沈殿を濾過して集め、真空乾燥して、表題の化合物 0.192 g (収率 83%) を白色固体として得た : ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.52 (s, 2H)。

【 0 1 6 4 】

実施例 2 41 - ベンジル - 4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] ピペラジン

氷浴上で冷却した、塩化メチレン (15 mL) 中のベンジルピペラジン (0.45 mL、2.59 mmol) の溶液に、塩化メチレン (10 mL) に溶解した 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド (0.50 g、2.36 mmol ; Naegeli, C. ら, Helv. Chim. Acta 1938, 21, 1746 - 1750 に記載) を徐々に加えた。反応物を 30 分間攪拌し、生成した白色沈殿を濾過し、塩化メチレンおよび水で洗浄し、乾燥した後、表題の化合物 0.68 g (収率 82%) を得た : ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.70 (d, J=3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8,3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.23 (br s, 2H), 3.79-3.63 (m, 2H), 3.45-3.18 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H); MS (ES) m / z 352 (M⁺ + 1)。

【 0 1 6 5 】

10

20

30

40

50

実施例 2 51 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - (3 - メチルブチル) ピペラジン

氷浴上で冷却した、塩化メチレン (1 5 m L) 中の 1 - (3 - メチルブチル) ピペラジン (0 . 4 1 g、2 . 6 0 m m o l ; Y a m a n e , T . ら , C h e m . P h a r m . B u l l . 1 9 9 3 , 4 1 , 1 4 8 - 1 5 5) の溶液に、塩化メチレン (1 0 m L) に溶解した 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド (0 . 5 0 g、2 . 3 6 m m o l ; N a e g e l i , C . ら , H e l v . C h i m . A c t a l . 1 9 3 8 , 2 1 , 1 7 4 6 - 1 7 5 0 に記載) を徐々に加えた。反応物を 3 0 分間攪拌し、5 % H C l (水溶液) (3 0 m L) を加え、相を分離した。水層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で p H 9 までアルカリ性化し、この混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を一緒にし、乾燥し (N a ₂ S O ₄)、溶剤を真空除去して、表題の化合物 6 5 0 m g (収率 8 3 %) を白色固体として得た：¹H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) 8 . 7 5 (d , J = 2 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d d , J = 8 , 2 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (d , J = 8 H z , 1 H) , 3 . 3 3 - 3 . 0 5 (m , 4 H) , 2 . 8 6 - 2 . 2 9 (m , 6 H) , 1 . 6 6 - 1 . 5 0 (m , 1 H) , 1 . 5 - 1 . 2 8 (m , 2 H) , 0 . 8 8 (d , J = 7 H z , 6 H) ; M S (E S) m / z 3 3 2 (M ⁺ + 1) 。

【 0 1 6 6 】

実施例 2 61 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - イソプロピルピペラジン

表題の化合物を、実施例 2 5 に記載したようにして、N - イソプロピルピペラジンおよび 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド (N a e g e l i , C . ら , H e l v . C h i m . A c t a l . 1 9 3 8 , 2 1 , 1 7 4 6 - 1 7 5 0 に記載) を用いて製造した。収率：8 9 %：¹H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) 8 . 7 3 (d , J = 3 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d d , J = 8 , 3 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 8 H z , 1 H) , 3 . 1 2 - 3 . 0 1 (m , 4 H) , 2 . 7 6 - 2 . 6 3 (m , 1 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 4 (m , 4 H) , 0 . 9 9 (d , J = 7 H z , 6 H) ; ¹³C NMR (C D C l ₃ , 1 0 0 M H z) 1 5 6 . 1 , 1 4 9 . 3 , 1 3 8 . 2 , 1 3 1 . 7 , 1 2 5 . 0 , 5 4 . 8 , 4 8 . 0 , 4 6 . 7 , 1 8 . 7 ; M S (E S) m / z 3 0 4 (M ⁺ + 1) 。

【 0 1 6 7 】

実施例 2 71 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - エチルピペラジン

表題の化合物を、実施例 2 5 に記載したようにして、N - エチルピペラジンおよび 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド (N a e g e l i , C . ら , H e l v . C h i m . A c t a l . 1 9 3 8 , 2 1 , 1 7 4 6 - 1 7 5 0 に記載) を用いて製造した。収率：8 3 %：¹H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) 8 . 7 5 (d , J = 3 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d d , J = 8 , 3 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 H z , 1 H) , 3 . 1 6 - 3 . 0 6 (m , 4 H) , 2 . 6 0 - 2 . 4 6 (m , 4 H) , 2 . 4 2 (q , J = 7 H z , 2 H) , 1 . 0 4 (t , J = 7 H z , 3 H) ; ¹³C NMR (C D C l ₃ , 1 0 0 M H z) 1 5 5 . 8 , 1 4 8 . 9 , 1 3 7 . 8 , 1 3 1 . 3 , 1 2 4 . 7 , 5 1 . 9 , 5 1 . 6 , 4 6 . 0 , 1 1 . 9 ; M S (E S) m / z 2 9 0 (M ⁺ + 1) 。

【 0 1 6 8 】

実施例 2 81 - [(5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジン

表題の化合物を、実施例 3 に記載したようにして、1 - メチルピペラジンおよび 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリドを用いて製造した。収率：9 1 %：¹H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) 8 . 5 9 (d , J = 2 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d , J = 2 H z , 1 H) , 3 . 0 8 - 3 . 0 1 (m , 4 H) , 2 . 4 3 (t , J = 5 H z , 4 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) ; ¹³C NMR (C D C l ₃ , 1 0 0 M H z) 1 5 5 . 5 , 1 4 6 . 8 , 1 4 1 . 2 , 1 3 2 . 7 , 1 2 1 . 4 , 5 4 . 2 , 4 6 . 3 , 4 6 . 1 。

【 0 1 6 9 】

実施例 2 96 - クロロ - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

塩化メチレン (1 0 m L) 中の 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド (6 3 6 m g、3 m m o l ; N a e g e l i , C . ら , H e l v . C h i m . A c t a l . 1 9 3

10

20

30

40

50

8, 21, 1746-1750に記載)の溶液に、塩化メチレン(10 mL)に溶解したメチル-(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミン(384 mg、3 mmol; J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 3632-3634)を滴下して加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌した後、水性HCl(3%)で抽出した。酸性水層を飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ性化し、塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空蒸発させて、表題の化合物0.75 g(収率80%)を得た: MS(ES) m/z 304 (M⁺+1)。

【0170】

実施例30

6-クロロ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピリジン-3-スルホンアミド

10

表題の化合物を、実施例29に記載したようにして、6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドおよびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて製造した。収率: 72%: MS(ES) m/z 264 (M⁺+1)。

【0171】

実施例31

6-クロロ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド

塩化メチレン(10 mL)中のN'-エチル-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.62 mL、4.4 mmol)の溶液に、塩化メチレン(10 mL)に溶解した6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド(0.85 g、4 mmol; Naegeli, C. R., Helv. Chim. Acta 1938, 21, 1746-1750に記載)を滴下して加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、水性HCl(5%)で抽出した。酸性水層を飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ性化し、塩化メチレンで抽出した。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、真空蒸発させて、表題の化合物0.7 g(収率60%)を得た: MS(ES) m/z 292 (M⁺+1)。

20

【0172】

実施例32

6-クロロ-N-[(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル]ピリジン-3-スルホンアミド

表題の化合物を、実施例31に記載したようにして、(1-エチルピロリジン-2-イル)メチルアミンを用いて製造した。収率: 58%: MS(ES) m/z 304 (M⁺+1)。

30

【0173】

実施例33

1-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン

表題の化合物を、実施例31に記載したようにして、1-メチルホモピペラジンをを用いて製造した。収率: 60%: MS(ES) m/z 290 (M⁺+1)。

【0174】

実施例34

4-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]モルホリン

40

表題の化合物を、実施例31に記載したようにして、モルホリンを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてヘプタン/酢酸エチル(1:1)を用いて精製した: 収率: 60%: MS(ES) m/z 263 (M⁺+1)。

【0175】

実施例35

6-(2-ヒドロキシ-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ニコチン酸エチル

N,N-ジメチルアミド(50 mL)中の5-ニトロオキシインドール(5.27 g、29.6 mmol)の冷却した溶液に、水素化ナトリウム(1.4 g、35 mmol)を0で5分間に加えた。0で10分後、6-クロロニコチン酸エチルエステル(5.0 g

50

、26.9 mmol)を滴下して加え、反応物を135 に45分間加熱した。この混合物を水(200 mL)および飽和NH₄Cl(水溶液)(100 mL)で希釈した。生成した沈殿を濾過し、水、メタノール、酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄した。残った緑黄色固体を乾燥して、表題の化合物4.1 g(収率47%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 14.57 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J=9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9 Hz, 1H), 4.31 (q, J=7 Hz, 2H), 1.32 (t, J=7 Hz, 3H)。

【0176】

実施例36

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - シアノ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチン酸エチル

N, N - ジメチルホルムアミド(5 mL)中の5 - シアノオキシインドール(360 mg、2.27 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(106 mg、4.41 mmol)を加えた。帯緑色反応混合物を50分間攪拌した後、N, N - ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解した6 - クロロニコチン酸エチルエステル(350 mg、1.89 mmol)を加えた。反応混合物を110 で30分間加熱し、水(50 mL)および飽和NH₄Cl(水溶液)(20 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。相を分離した。有機相は表題の化合物を沈殿として含有していたので、これを濾別した。溶剤を真空濃縮して追加の生成物を沈殿させ、これを濾過して、表題の化合物を合計200 mg(収率34%)得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 14.50 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, J=7 Hz, 1H), 4.50-4.15 (m, 2H), 1.32 (t, J=7 Hz, 3H)。

【0177】

実施例37

5 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

アセトニトリル(20 mL)中の5 - プロモオキシインドール(0.95 g、4.48 mmol)、3 - (トリ - n - ブチルスタニル)ピリジン(1.65 g、4.48 mmol)、テトラエチルアンモニウムクロリド(2.23 g、13.4 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.16 g、0.22 mmol)の混合物を、一夜還流加熱した。周囲温度に冷却した後、この混合物をクロロホルム(100 mL)で希釈し、フッ化カリウム溶液(10%、250 mL)を加えた。この混合物をセライトに通して濾過し、相を分離した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を真空除去した。残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/エタノール(50 : 1)を用いて精製して、表題の化合物165 mg(収率18%)を白色固体として得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.64 (br s, 1H), 7.97 (d, J=2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=5, 1 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.08 (d, J=8 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H); MS (ES) m/z 211 (M⁺+1)。

【0178】

実施例38

5 - チエン - 2 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

表題の化合物を、実施例37に記載したようにして、5 - プロモオキシインドールおよびトリ - n - ブチル(2 - チエニル)錫を用いて製造した：MS (ES) m/z 216 (M⁺+1)。

【0179】

実施例39

5 - (2 - フリル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

表題の化合物を、実施例37に記載したようにして、5 - プロモオキシインドールおよびトリ - n - ブチル(2 - フリル)錫を用いて製造した：MS (ES) m/z 200 (M⁺+1)。

【0180】

実施例40

10

20

30

40

50

5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

テトラヒドロフラン/エタノール混合物 (15 : 0.3 mL) 中の 2 - オキソインドリン - 5 - カルボン酸メチルの氷冷した混合物に、水素化ホウ素リチウム (115 mg、5.2 mmol) を一度に加えた。30分後、別の部分の水素化ホウ素リチウム (100 mg、4.5 mmol) を加え、反応溶液を室温で4時間攪拌した。第三の部分の水素化ホウ素リチウム (200 mg、9.2 mmol) およびエタノール (0.3 mL) を加え、反応溶液を室温で14時間攪拌した。水 (10 mL) および塩化アンモニウム飽和水溶液 (30 mL) で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤として塩化メチレン/メタノール (10 : 1) を用いて精製して、表題の化合物 140 mg (収率 33%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.3 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, J=8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8 Hz, 1H), 5.03 (t, J=6 Hz, 1H), 4.41 (7, J= 6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H)。

10

【0181】

実施例 4 12 - オキソインドリン - 5 - カルボアルデヒド

酸化クロム (VI) (240 mg、2.4 mmol) を氷冷したピリジン (3 mL) に加えた。生成した黄色懸濁液に、追加のピリジン (2 mL) およびピリジン (3 mL) に溶解した 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン (130 mg、0.8 mmol) を加えた。15分後、水 (50 mL) を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、真空蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤として塩化メチレン/メタノール (10 : 1) を用いて精製して、表題の化合物 60 mg (収率 46%) を得た。

20

【0182】

実施例 4 25 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

メタノール (20 mL) 中の 2 - オキソインドリン - 5 - カルボアルデヒド (60 mg、0.38 mmol)、イソシアン酸トシルメチル (145 mg、0.75 mmol) および炭酸カリウム (103 mg、0.75 mmol) の混合物を、2時間還流加熱した。この混合物を真空濃縮し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、真空蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてヘプタン/酢酸エチル (1 : 4) を用いて精製して、表題の化合物 40 mg (収率 53%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.54 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.64-7.44 (m, 3H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1H), 3.54 (br s, 2H)。

30

【0183】

実施例 4 35 - (クロロアセチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

二硫化炭素 (40 mL) 中の三塩化アルミニウム (17 g、128 mmol) および塩化クロロアセチル (3 g、2.65 mmol) の混合物に、オキシインドール (2.73 g、20.5 mmol) を加え、この混合物を3.5時間還流攪拌した。この混合物を室温に冷却し、冷却した水 (50 mL) で注意深くクエンチした。クエンチした反応混合物を2時間攪拌し、生成した沈殿を濾過し、2回水洗した。固体を乾燥して、表題の化合物 2.3 g (収率 53%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.82 (br s, 1H), 7.87 (d, J=8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.92 (d, J=8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.57 (s, 2H)。

40

【0184】

実施例 4 45 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

ジオキサン中の 5 - (クロロアセチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 -

50

オン (630 mg, 3 mmol)、チオホルムアミド (30 mL, 30 mmol; J. Med. Chem. 1995, 858-868に記載) およびトリエチルアミン (0.42 mL, 3 mmol) の懸濁液を、110 で3時間加熱した。追加のチオホルムアミド (10 mL, 10 mmol) を加え、反応混合物を110 で2時間撹拌した。このバッチを、230 mgの5-(クロロアセチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンから出発した新たなバッチと一緒にし、一緒にした混合物を約10 mLまで濃縮し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) を加え、この溶液を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、真空蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてヘプタン/酢酸エチル (1:2) を用いて精製して、表題の化合物 400 mg (収率35%) を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.47 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H); MS (ES) m/z 217 (M⁺+1)。

10

【0185】

実施例45

5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

酢酸 (18 mL) 中の5-(クロロアセチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (1.5 g, 7.15 mmol) およびチオアセトアミド (540 mg, 7.15 mmol) の懸濁液を、80 で3時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、生成した沈殿を濾過し、酢酸エチルで2回およびジエチルエーテルで2回洗浄し、固体を真空乾燥して、表題の化合物 1.5 g (収率91%) を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.49 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 3H), 6.85-6.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.70 (s, 3H)。

20

【0186】

実施例46

3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1-オキシドピリジン-2-イル]-5-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-オール

N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の水素化ナトリウム (0.05 g, 1.2 mmol、油中60%分散液、予めヘキサンで洗浄) の懸濁液に、N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の5-ピリジン-3-イル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.19 g, 0.90 mmol) の溶液を加えた。この混合物を窒素雰囲気中で20分間撹拌した。N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解した2-クロロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン1-オキシド (0.14 g, 0.60 mmol) を滴下して加え、この混合物を室温で2時間撹拌し、次いで130 で1.5時間加熱した。溶剤を真空蒸発させ、残留物を2M HClおよび酢酸エチルに分配し、相を分離した。水層を、NaHCO₃ (固体) を加えてアルカリ性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶剤を真空除去して、表題の化合物 200 mg を黄色固体として得た: MS (ES) m/z 403 (M⁺+1)。

30

【0187】

実施例47

3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1-オキシドピリジン-2-イル]-5-チエン-2-イル-1H-インドール-2-オール

40

表題の化合物を、実施例46に記載したようにして、5-チエン-2-イル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて製造した: MS (ES) m/z 408 (M⁺+1)。

【0188】

実施例48

5-(2-フリル)-3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1-オキシドピリジン-2-イル]-1H-インドール-2-オール

表題の化合物を、実施例46に記載したようにして、5-(2-フリル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて製造した: MS (ES) m/z 392

50

($M^+ + 1$)。

【0189】

実施例 49

2 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]イソニコチンアミド

N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の水素化ナトリウム (0.15 g、3.70 mmol、油中60%分散液、予めヘキサンで洗浄)の懸濁液に、N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の5 - シアノオキシインドール (0.29 g、1.84 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を窒素雰囲気中で30分間撹拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解した2 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]イソニコチンアミド (0.21 g、0.92 mmol) を滴下して加え、この混合物を室温で30分間撹拌した後、150 で45分間加熱した。溶剤を真空蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび水に分配した。2 M HCl 水溶液を pH 2 まで加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。水層に、45% NaOH 水溶液を pH 11 まで加え、この懸濁液を酢酸エチルで抽出した。水層を真空濃縮し、粗生成物を分取用 HPLC (カラム: Xterra、19 × 300 mm、溶出剤: 0.05 M NH₄OAc 緩衝液 / アセトニトリル、9 : 1 ~ 3 : 7) により精製して、表題の化合物 15 mg (収率 5%) を赤色固体として得た: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 14.88 (br s, 1H), 11.03 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.28 (d, J=6 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.58-2.29 (m, 6 H); MS (TSP) m/z 350 (M⁺+1)。

10

20

【0190】

実施例 50

2 - ヒドロキシ - 3 - {4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]ピリジン - 2 - イル} - 1H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

反応を、実施例 49 に記載したようにして、5 - シアノオキシインドールおよび 1 - (2 - クロロイソニコチノイル) - 4 - メチルピペラジンをを用いて行った。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / エタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (100 : 10 : 1) を用いて精製した。この塩基 (20 mg) をクロロホルムに溶解し、ジエチルエーテル中の HCl 溶液を酸性 pH まで加えた。生成した沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。真空乾燥して、表題の化合物 10 mg を赤色固体として得た。収率: 2% : ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) 7.82-7.77 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.35-3.04 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 3H); MS (TSP) m/s 362 (M⁺+1)。

30

【0191】

実施例 51

2 - ヒドロキシ - 3 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]ピリジン - 2 - イル} - 1H - インドール - 5 - カルボニトリル

N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の5 - シアノオキシインドール (213 mg、1.35 mmol) および水素化ナトリウム (72 mg、1.80 mmol、油中60%分散液)の混合物を、室温で10分間撹拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)カルボニル] - 4 - メチルピペラジン (216 mg、0.901 mmol; *Thunus, L. Ann. Pharm. Fr.* 1977, 35 (5-6), 197-203) の溶液を滴下して加えた。反応物を室温で3時間、次いで50 で2.5時間撹拌した。溶剤を真空除去し、残留物をクロロホルムおよび水に分配した。相を分離し、水相の pH を 2 M HCl 水溶液で 8 に調節した。この水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、一緒にし、溶剤を真空除去して、橙色半固体を得た。この材料をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール (8 : 2) を用いて精製して、表題の化合物 24 mg (収率 7%) を黄色固

40

50

体として得た：融点：分解 > 295 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=9,2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8,1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.69 (br s, 4H); 2.48 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (TSP) m/z 362 ($M^+ + 1$)。

【0192】

実施例 5 2

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 5 - シアノオキシインドール (720 mg、4.55 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (248 mg、6.2 mmol、油中 60% 分散液) を加えた。15 分後、この溶液に、4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル] モルホリン (323 mg、1.52 mmol ; *Maienfisch, P.ら, J. Med. Chem.* 2000, 43, 5003 に記載) を加えた。反応混合物を 1 時間還流加熱した。溶剤を真空除去し、残留物を酢酸エチルおよび水に分配した。この酢酸エチルおよび水の混合物に 2 M HCl 水溶液を弱酸性 pH まで加え、次いで NaHCO_3 (固体) を飽和まで加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を真空除去した。粗生成物をメタノールおよび酢酸エチルの混合物に溶解し、氷上で冷却した。ジエチルエーテル中の HCl 溶液を酸性 pH まで加えた。溶剤体積の約半分を真空除去した。沈殿した塩酸塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥した。この塩を酢酸エチルおよび NaHCO_3 飽和水溶液に分配することにより塩基に変換し戻した。得られた材料 (142 mg) をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / エタノール (9 : 1) を用いて精製して、表題の化合物 34 mg (収率 7%) を塩基として黄色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 14.96 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.79 (dd, $J=9,1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.50-2.49 (m, 4H)。

【0193】

この塩基をメタノール、ジクロロメタンおよび酢酸エチルの混合物 (全体積 15 mL) に溶解し、氷上で冷却した。ジエチルエーテル中の HCl 溶液 (1 M) を酸性 pH まで加えた。溶剤体積の約半分を真空除去し、酢酸エチルを加えた。沈殿した塩酸塩を濾過し、酢酸エチルで抽出し、40 で真空乾燥して、33 mg (塩基からの収率 87%) を黄色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 14.75 (br s, 1H), 11.36 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.90 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) 168.9, 148.4, 142.6, 139.7, 137.4, 124.8, 124.8, 120.8, 119.4, 118.4, 113.1, 108.9, 101.5, 85.6, 63.0, 55.5, 50.2; MS (TSP) m/z 335 ($M^+ + 1$)。

【0194】

実施例 5 3

2 - ヒドロキシ - 3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 5 - シアノオキシインドール (411 mg、2.60 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (181 mg、4.52 mmol、油中 60% 分散液) を加えた。10 分後、N, N - ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の 4 - { 2 - [(6 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ] エチル } モルホリン (367 mg、1.51 mmol) を滴下して加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶剤を真空除去し、残留物を 2 M HCl 水溶液に懸濁させ、酢酸エチルで 2 回洗浄した。水層を 45% NaOH 水溶液の添加により pH 8 にアルカリ性化した。得られた懸濁液を酢酸エチルで 2 回抽出した。一緒にした相を塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を真空除去した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / エタノール

ール(9:1)~クロロホルム/メタノール(8:2)を用いて精製して、表題の化合物 172 mg (収率31%)を黄色固体として得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.89 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (a, 1H), 7.30 (d, J=7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.52 (t, J=5Hz, 2H), 3.60 (t, J=4Hz, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.54 (m, 4H); MS (TSP) m/z 366 (M⁺+1)。

【0195】

実施例54

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

N, N - ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の 5 - シアノオキシインドール (69 10
4 mg、4.39 mmol) および水酸化ナトリウム (234 mg、5.85 mmol、油
中60%分散液) の混合物を、室温で15分間攪拌した。この帯緑色溶液に、N, N - ジ
メチルホルムアミド (1.2 mL) 中の 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル
] - 4 - メチルピペラジン (330 mg、1.46 mmol) の溶液を加え、150 で
30分間加熱した。この混合物を放冷し、溶剤を真空除去した。残留物を2M HCl水
溶液に懸濁させ、酢酸エチルで2回洗浄した。水層をNaHCO₃ (固体) で飽和までアル
カリ性化した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を一緒にし、乾燥し (Na₂SO₄
)、溶剤を真空除去した。得られた材料をシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより、
溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH₃ (水溶液) (90 : 10 : 0.5) を用
いて2回精製して、油状物56 mgを得た。この油状物38 mgを分取用HPLC (カラ
ム : Xterra、19×300 mm、溶出剤 : 0.05 M NH₄OAc 緩衝液 / アセト
ニトリル、9 : 1 ~ 3 : 7) により精製して、表題の化合物29 mg (収率6%) を黄色
20
固体として得た：融点：分解 > 240 ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.74 (s, 1H), 7.
78 (d, J=9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J=9 Hz, 1H), 7.29 (m, 1
H), 7.06 (d, J=8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.52 (br s, 8H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (
CDCl₃, 100 MHz) 169.1, 149.6, 141.7, 136.1, 134.2, 125.4, 124.7, 123.6, 121.0,
119.7, 118.4, 109.3, 103.2, 85.4, 59.0, 55.0, 52.9, 45.9。

【0196】

この固体10 mgを、酢酸エチル、塩化メチレンおよび少量のメタノールの混合物 (全
体積10 mL) に溶解した。この溶液を氷上で冷却し、ジエチルエーテル中のHCl溶液 30
(1 M) を酸性pHまで加えた。溶剤体積の約2/3を真空除去し、酢酸エチルを加えた
。沈殿した塩酸塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥して、表題の化合物を12 mg
を橙色固体として得た：¹H NMR (D₂O, 400 MHz) 7.78 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H),
7.47 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.93-6.6.90 (m, 1H), 3.62-3.
48 (m, 10H), 2.77 (s, 3H); MS (TSP) m/z 348 (M⁺+1) 。

【0197】

実施例55

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルニコチンアミド塩酸塩

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (330 mg、8.2 40
mmol、油中60%分散液、予めヘキサンで洗浄) の混合物を、N, N - ジメチルホル
ムアミド (4 mL) 中の 5 - シアノオキシインドール (980 mg、6.2 mmol) に
加えた。生成した褐色混合物を室温で20分間攪拌し、N, N - ジメチルホルムアミド (
3 mL) 中の 6 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルニコチン
アミド (500 mg、2.1 mmol) を加えた。得られた赤色溶液を150 で30分
間加熱し、次いで一夜放置して室温にした。溶剤を真空除去し、残留物を2M HCl水
溶液および酢酸エチルに分配した。この混合物をNaHCO₃ (固体) の添加によりpH
8にアルカリ性化し、酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)
、溶剤を真空蒸発させて、粗生成物450 mgを得た。残留物をシリカゲルカラム上で、
溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH₃ (水溶液) (80 : 19 : 1) を用い 50

て精製した。生成物を含有する分画を集め、真空蒸発させ、25 で真空乾燥して、70 mgを得た。残留物を分取用HPLC(カラム: Xterra、19×300mm、溶出剤: 0.05M NH₄OAc緩衝液/アセトニトリル、9:1~3:7)により精製した。生成物を含有する分画を集め、真空蒸発させ、25 で真空乾燥して、表題の化合物35 mg(収率4.6%)を塩基として得た:¹H NMR(D₂O, 400 MHz) 7.89(s, 1H), 7.59(d, J=9 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.92(d, J=8 Hz, 1H), 6.84(d, J=9 Hz, 1H), 6.65(d, J=8 Hz, 1H), 3.76(s, 2H), 3.30(s, 2H), 3.07(s, 3H), 2.84(s, 6H)。

【0198】

この塩基10 mgをジエチルエーテルに溶解し、ジエチルエーテル中の5M HClで処理した。この塩酸塩を25 で真空乾燥して、表題の化合物6 mgを橙色粉末として得た: MS(ESP) m/z 364(M⁺+1)。

10

【0199】

実施例56

2-ヒドロキシ-3-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]ピリジン-2-イル}-1H-インドール-5-カルボニトリル塩酸塩

反応を、実施例55に記載したようにして、1-(6-クロロピリジン-3-スルホニル)-4-メチルピペラジン(Thunus, L., Annales Pharmaceutiques Francaises 1977, 35, 197-203に記載)を用いて行った。収率: 9.8%:¹H NMR(D₂O, 400 MHz) 8.12(s, 1H), 7.60(d, J=10 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.00(dd, J=8,2 Hz, 1H), 6.93(d, J=9 Hz, 1H), 6.73(dd, J=8,2 Hz, 1H), 3.91(d, J=13 Hz, 2H), 3.60(d, J=11 Hz, 2H), 3.24(app. t, J=11 Hz, 2H), 3.02(app. t, J=12 Hz, 2H), 2.89(s, 3H); MS(TSP) m/z 398(M⁺+1)。

20

【0200】

実施例57

6-(5-シアノ-2-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-スルホンアミド塩酸塩

反応を、実施例55に記載したようにして、6-クロロ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-スルホンアミドを用いて行った。シリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH₃(水溶液)(80:19:1)を用いて精製して、表題の化合物を塩基として得た。収率: 9.8%。この塩基15 mgを塩化メチレン/テトラヒドロフラン/メタノール(全体積3 mL)に溶解し、ジエチルエーテル中の5M HClで処理した。塩酸塩を40 で真空乾燥して、表題の化合物11 mgを橙色粉末として得た:¹H NMR(D₂O, 400 MHz) 7.96(s, 1H), 7.47(d, J=9 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.74(d, J=8 Hz, 1H), 6.66(d, J=9 Hz, 1H), 6.50(d, J=8 Hz, 1H), 3.61(m, 2H), 3.25(m, 4H), 3.02(m, 2H), 1.97(m, 4H); MS(TSP) m/z 412(M⁺+1)。

30

【0201】

実施例58

2-ヒドロキシ-3-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-5-カルボニトリル

40

N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の水素化ナトリウム(105 mg、2.62 mmol、油中60%)の懸濁液に、5-シアノオキシインドール(310 mg、1.96 mmol)を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌した。得られた帯黄色溶液に、2-クロロ-5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン1-オキシド(299 mg、1.31 mmol)を加え、この混合物を窒素雰囲気中で130 において30分間加熱した。この暗色反応混合物を放冷し、溶剤を真空除去した。残留物を2M HCl水溶液および酢酸エチルに分配した。水層をNaHCO₃(固体)で注意深く飽和し、酢酸エチルで2回抽出した。最後の二つの有機層を一緒にし、乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を真空除去した。残留物を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、酢酸エチル(3 mL)中の三塩化リンの濃厚溶液(0.5 mL、5.7 mmol)を加えた。帯黄色沈殿が生成した。この

50

混合物を室温で一晩攪拌し、次いで60 で30分間、最後に還流で10分間加熱した。この混合物を放冷し、次いで酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで繰り返し抽出した。一緒にした有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を真空除去した。残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/酢酸エチル(9:1)を用いて精製して、表題の化合物195mg(収率45%)を黄色固体として得た:融点228~230 ;¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 14.79 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J=9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9,1 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8Hz, 1H), 7.00 (d, J=8 Hz, 1H), 3.58 (t, J=4 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.38 (br s, 4H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) 168.6, 148.4, 142.0, 136.9, 135.9, 125.2, 124.0, 122.3, 121.0, 118.7, 118.3, 108.7, 101.2, 84.4, 66.1, 58.3, 52.8; MS (ESP) m/z 335 (M⁺+1)。

10

【0202】

実施例59

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

N, N - ジメチルホルムアミド(1mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%、72mg、1.80mmol)の懸濁液に、5 - シアノオキシインドール(213mg、1.35mmol)を加え、この混合物を周囲温度で15分間攪拌した。得られた帯褐色溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド(1.5mL)中の2 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン1 - オキシド(191mg、0.90mmol)の溶液を加えた。得られた赤色溶液を125 で20分間加熱し、次いで放冷した。この混合物を2M HCl(水溶液)に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を2M HCl(水溶液)で抽出した。一緒にした水層をNaHCO₃(固体)で飽和までアルカリ性化し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を一緒にし、乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を真空除去して、粗生成物270mgを得た。この材料を酢酸エチル(15mL)に溶解し、酢酸エチル(3mL)中の三塩化リン(0.25mL、2.87mol)の溶液を加えた。直ちに橙色沈殿が生成した。この混合物を30分間還流加熱した後、放冷した。この混合物を酢酸エチルおよびNaHCO₃飽和水溶液に分配した。水層を別の2部の酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を真空除去して、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH₃(水溶液)(90:10:0.5)を用いて精製して、表題の化合物85mg(収率37%)を遊離塩基として橙色固体として得た:¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 14.9 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.78 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, J=9 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.55-2.51 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 4H); MS (ES) m/z 319 (M⁺+1)。

20

30

【0203】

この塩基(65mg)を、酢酸エチル(20mL)、塩化メチレン(10mL)およびメタノール(2mL)の混合物に溶解し、次いで氷浴上で冷却した。ジエチルエーテル中のHCl溶液(1M)を酸性pHまで加えた。溶剤体積の約60%を蒸発させ、残った懸濁液に酢酸エチルを加えた。得られた橙色の塩酸塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、40 で真空乾燥して、表題の化合物65mg(塩基からの収率95%)を帯褐色固体として得た:¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 14.70 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (dd, J=9,1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J=8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7 Hz, 1H), 4.29 (d, J=6 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H)。

40

【0204】

実施例60

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

N, N - ジメチルホルムアミド(3mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%、26

50

3 mg、6.58 mmol)の懸濁液に、5-シアノオキシインドール(0.78 g、4.94 mmol)を少量ずつ加えた。この混合物を周囲温度で10分間攪拌した。得られた帯褐色溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の1-[(6-クロロ-1-オキシドピリジン-3-イル)メチル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン(842 mg、3.29 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を窒素雰囲気中で130 °Cにおいて30分間加熱した。この暗色反応混合物を放冷し、溶剤を真空除去した。残った油状物に2 M HCl(水溶液)を加え、得られた懸濁液を酢酸エチルで2回洗浄した。水層を45% NaOHで中和し、NaHCO₃(固体)で飽和までアルカリ性化し、酢酸エチルで2回およびテトラヒドロフランで1回抽出した。抽出物を一緒にし、乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を真空除去して、粗製N-オキシド1.0 gを得た：MS(ES) m/z 278 (M⁺+1)。この材料の一部(841 mg、2.23 mmol)をアセトニトリル(70 mL)に加熱しながら溶解した。この温溶液に、三塩化リン(1 mL、11.1 mmol)を最初は滴下して加え、次いでより速い速度で加えた。得られた橙色懸濁液を1時間還流加熱した後、放冷した。沈殿を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、真空乾燥して、橙色残留物780 mgを得た。この材料の一部(240 mg)をH₂Oに溶解した。NaHCO₃(固体)を飽和まで加え、この混合物を酢酸エチルで3回およびテトラヒドロフランで1回抽出した。一緒にした有機層を乾燥し(Na₂SO₄およびMgSO₄)、溶剤を蒸発させて、油状物165 mgを得た。これをシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH₃(水溶液)(80:20:1)を用いて精製して、表題の化合物84 mgを遊離塩基として帯褐色固体として得た：¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 14.70 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J=9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.69-2.57 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H)。

10

20

【0205】

この塩基(66 mg)を、実施例59に記載した方法を用いて塩酸塩に変換した。収率：99%(塩基から計算)の表題の化合物、橙色固体として：¹H NMR(D₂O, 400 MHz) 7.91 (s, 1H), 7.65 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.74 (d, J=7 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.80-3.54 (m, 8H), 2.97 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H)。

【0206】

下記の実施例61~62を、実施例60に記載したようにして製造した：

30

【0207】

実施例61

2-ヒドロキシ-3-{5-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}-1H-インドール-5-カルボニトリル塩酸塩

出発材料：2-クロロ-5-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン1-オキシド。生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH₃(水溶液)(90:10:0.5)を用いて精製した。収率：15%の表題の化合物、塩基として橙色固体として：¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 8.75 (br s, 1H), 7.76 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J=9 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.88 (d, J=11 Hz, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.90 (d, J=12 Hz, 2H), 1.80 (br s, 4H), 1.65-1.53 (m, 2H); MS(ES) m/z 402 (M⁺+1)。

40

【0208】

この塩基(72 mg)を、酢酸エチル(5 mL)、塩化メチレン(10 mL)の混合物に溶解し、次いで氷浴上で冷却した。ジエチルエーテル中のHCl溶液(1 M)を酸性pHまで加えた。得られた橙色塩酸塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、室温で真空乾燥して、表題の化合物68 mg(収率80%、塩基から計算)を橙色固体として得た：¹H NMR(D₂O, 400 MHz) 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J=9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, J=9 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.55-3.41 (m, 5H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.43 (d, J=13 Hz, 2H), 2.09 (br s, 4H), 1.98-1.87(m,

50

2H)。

【0209】

実施例 6 2

3 - (5 - { [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] メチル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料：1 - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (85 : 15 : 1) を用いて精製した。得られた材料をさらに分取用 HPLC (カラム : Xterra、C₈、7 μm、19 × 300 mm、溶出剤 : 0.1 M NH₄OAc 緩衝液 / アセトニトリル、8 : 2 ~ 4 : 6) により

10

精製して、表題の化合物を橙色固体として得た。収率 : 6% : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.12 (br s, 1H), 7.77 (d, J=9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J=9 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.06 (d, J=8 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H); MS (ES) m/z 362 (M⁺+1)。

【0210】

実施例 6 3

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

20

N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60%、54 mg、1.35 mmol) の懸濁液に、5 - シアノオキシインドール (161 mg、1.02 mmol) を加え、この混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。得られた帯褐色溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - [(4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン 1 - オキシド (163 mg、0.677 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 130 で 25 分間加熱し、次いで放冷した。溶剤を真空除去し、残留物に 2 M HCl (水溶液) を加えた。得られた沈殿を NaHCO₃ 飽和水溶液および酢酸エチルに分配した。水層を別の 2 部の酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶剤を真空除去して、粗生成物を得た。この材料を酢酸エチル (25 mL) に溶解し、三塩化リン (0.24 mL、2.71 mmol) を加えた

30

【0211】

実施例 6 4

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、45 mg、1.12 mmol) の懸濁液に、5 - シアノオキシインドール (133 mg、0.84 mmol) を加えた。この混合物を 15 分間攪拌し、N, N - ジメチルホルムアミド (2.3 mL) 中の 1 - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチ

50

ル] - 4 - フェニルピペラジン (0.56 mmol) の懸濁液を加えた。反応混合物を 130 で 10 分間加熱し、次いで室温に放冷した。暗色反応混合物を、All ex ポットを用いて酸/塩基抽出した。続く工程は、HCl (水溶液) の添加、酢酸エチルでの抽出 (過剰の 5 - シアノオキシインドールを除去するため)、(飽和) NaHCO₃ でのアルカリ性化、最後に酢酸エチルでの反復抽出を含む。一緒にした有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、溶剤を真空除去した。残留物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、三塩化リン (0.2 mL、2.24 mmol) を加えた。生成した懸濁液を周囲温で 1.5 時間攪拌し、次いで 30 分間還流加熱した。反応混合物を室温に放冷した。この混合物を、All ex ポットを用いて NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで繰り返し抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶剤を蒸発させて、橙色生成物 20 mg を得た。これをシリカ上で、溶出剤としてクロロホルム/エタノール (95 : 5) を用いて精製した。得られた材料 (10 mg) をさらに分取用 HPLC (カラム: Xterra, C₈、7 μm、19 × 300 mm、溶出剤: 0.1 M NH₄OAc 緩衝液/アセトニトリル、8 : 2 ~ 4 : 6) により精製して、表題の化合物 5 mg (収率 1.1%) を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 14.78 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.27 (d, J=8 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, J=8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8 Hz, 2H), 6.77 (t, J=7 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 4H); MS (ES) m/z 410 (M⁺+1)。

【0212】

下記の実施例 65 ~ 70 を、実施例 64 に記載したようにして製造した。

【0213】

実施例 65

3 - [5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料: 5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 - クロロピリジン 1 - オキシド。表題の化合物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃 NH₃ (水溶液) (90 : 10 : 0.5) を用いて精製した。収率: 1% : ¹H NMR (アセトン-d₆, 400 MHz) 9.86 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.81 (d, J=2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8 Hz, 1H), 3.51 (d, J=1 Hz, 2H), 3.22 (t, J=7 Hz, 4H); MS (ES) m/z 305 (M⁺+1)。

【0214】

実施例 66

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - ({ 4 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料: 1 - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - 4 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン。収率: 1% : ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 14.79 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.43 (d, J=9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 4H); MS (ES) m/z 523 (M⁺+1)。

【0215】

実施例 67

3 - (5 - { [(2 - シアノエチル) (エチル) アミノ] メチル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料: 3 - [[(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] (エチル) アミノ] プロパンニトリル。収率: 1% : ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 14.80 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.53 (q, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H); MS (E

10

20

30

40

50

S) m/z 346 ($M^+ + 1$)。

【0216】

実施例 68

3 - (5 - { [(4 - クロロベンジル) (メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料：N - (4 - クロロベンジル) - N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - メチルアミン。収率：1%： $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 14.79 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.11 (s, 3H); MS (ES) m/z 401 ($M^+ - 1$)。

10

【0217】

実施例 69

3 - (5 - { [(2 - フリルメチル) (メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料：N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - (2 - フリルメチル) - N - メチルアミン。収率：4%： $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 14.80 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=3,2$ Hz, 1H), 6.34 (d, 3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.15 (s, 3H); MS (ES) m/z 359 ($M^+ + 1$)。

20

【0218】

実施例 70

2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - { [メチル (フェニル) アミノ] メチル } ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料：N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - メチル - N - フェニルアミン。生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH_3 (水溶液) (90 : 10 : 0.5) を用いて精製した。収率：2%： $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.82 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91-7.68 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.80 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.98 (s, 3H); MS (ES) m/z 353 ($M^+ - 1$)。

30

【0219】

実施例 71

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60%、45 mg、1.12 mmol) の懸濁液に、5 - シアノオキシインドール (133 mg、0.84 mmol) を加え、この混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。得られた帯褐色溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - [(3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン 1 - オキシド (0.56 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 130 で 30 分間加熱し、次いで放冷した。残留物に 2 M HCl (水溶液) を加え、得られた懸濁液を酢酸エチルで洗浄した。水相を 45% NaOH (水溶液) で中和し、 NaHCO_3 (固体) で飽和までアルカリ性化し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出物を一緒にし、乾燥し (MgSO_4)、溶剤を真空除去して、粗生成物 84 mg を得た。この材料を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、この溶液に三塩化リン (0.2 mL、2.24 mmol) を加えた。得られた橙色懸濁液を 1 時間還流加熱した後、放冷した。沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥して、橙色残留物 70 mg を得た。この材料を分取用 HPLC (カラム：Xterra, C_8 、7 μm 、19 x 300 mm、溶出剤：0.1 M NH_4OAc 緩衝液 / アセトニトリル、8 : 2 ~ 4 : 6) により精製して、表題の化合物 15 mg (収率 8%) を橙色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) 9.86 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=9,2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=9$ H

40

50

z, 1H), 7.82 (d, J=1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8,2Hz, 1H), 7.11 (d, J=8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H), 0.95-0.81 (m, 4H); MS (ES) m/z 347(M⁺+1)。

【 0 2 2 0 】

下記の実施例 7 2 ~ 7 3 を、実施例 7 1 に記載したようにして製造した：

【 0 2 2 1 】

実施例 7 2

3 - (5 - { [シクロヘキシル (メチル) アミノ] メチル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料：N - [(6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) メチル] - N - シクロヘキシル - N - メチルアミン。収率：3 %：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.64 (br s, 1H), 7.79 (dd, J= 9,2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J=9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8,1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 5H), 1.36-1.02 (m, 6H); MS (ES) m/z 361 (M⁺+1)。

【 0 2 2 2 】

実施例 7 3

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

出発材料：2 - クロロ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ピリジン 1 - オキシド。収率：4 %：¹H NMR (アセトン-d₆, 400 MHz) 9.85 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9 Hz, 1H), 7.82 (d, J=1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.47-2.41 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H); MS (ES) m/z 333 (M⁺+1)。

【 0 2 2 3 】

実施例 7 4

3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

水素化ナトリウム (4 6 m g、パラフィン中 6 0 % 分散液) をヘキサンの洗剤で洗浄し、真空乾燥した。この水素化ナトリウムに、N, N - ジメチルホルムアミド (3 m L)、オキシインドール (7 2 m g、0.54 mmol) および 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジン (1 0 0 m g、0.36 mmol ; Thunus L., Annales Pharmaceutiques Francaises 1977, 35, 197 - 203 に記載) を加え、反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。次いで反応混合物を 130 °C で 10 分間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えた。この混合物を塩化メチレンで 2 回抽出し、一緒にした有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、溶剤を真空除去した。残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤として酢酸エチル / メタノール (40 : 1 ~ 1 : 1) の勾配を用いて精製した。生成物を塩化メチレン (5 m L) およびメタノール (5 m L) の混合物に溶解した。塩化水素 (3 m L、ジエチルエーテル中 1 M) を加え、攪拌を 10 分間続けた。沈殿をジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥して、表題の化合物 50 m g (収率 37 %) を得た：¹H NMR (D₂O, 400 MHz) 7.95 (m, 1H), 7.45 (d, J=2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J=9 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.88 (d, J=14 Hz, 2H), 3.60 (d, J=12 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 3H); MS (ES) m/z 373 (M⁺+1)。

【 0 2 2 4 】

実施例 7 5

6 - クロロ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

表題の化合物を、実施例 7 4 に記載したようにして、6 - クロロオキシインドールを用いて製造した。塩基をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール (100 : 0 ~ 4 : 1) の勾配を用いて精製した。生成物をクロロホルム (10 m L) およびメタノール (10 m L) の混合物に溶解した。塩化水素 (3 m L、ジエチルエーテル中

1 M) を加え、攪拌を 10 分間続けた。沈殿をジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥して、表題の化合物 50 mg (収率 29%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.95 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (d, J=8 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.75 (m, 3H); MS (ES) m/z 407 (M⁺+1)。

【0225】

実施例 76

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチン酸エチル (0.327 g、1.0 mmol) をベンゼン (13 mL) に懸濁させ、次いでモルホリン (0.218 g、2.5 mmol) を加えた。この混合物を 0 で 5 分間攪拌した (N₂ 雰囲気中)。この混合物にトリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M 溶液、2 mL、4 mmol) をシリンジから加えた。10 分後、温度を 70 に上げ、反応混合物を 20 時間攪拌し、次いで氷冷した NaHCO₃ 飽和水溶液上に注ぎ、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を濃縮し、淡褐色残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / トリエチルアミン (50 : 10 : 1) を用いて精製して、表題の化合物 0.22 g (収率 60%) を得た：¹H NMR (アセトン - d₆, 400 MHz) 8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J=8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8 Hz, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H); MS (EI) m/z 369 (M+1⁺)。 10 20

【0226】

実施例 77

6 - プロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

水素化ナトリウム (油中 60% 分散液、40 mg、1.0 mmol、予めヘキサンで洗浄) の N, N - ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 懸濁液に、6 - プロモオキシインドール (0.159 g、0.75 mmol) を加えた。生成した混合物を室温で 5 分間攪拌し、次いで 2 - クロロ - 5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン 1 - オキシド (0.114 g、0.5 mmol) を加えた。生成した反応混合物を 120 で 30 分間攪拌した (N₂ 雰囲気中)。溶剤を真空蒸発させ、残った油状物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール (10 : 1) を用いて精製して、N - オキシド生成物を得た。この N - オキシドをクロロホルム (3 mL) に溶解し、三塩化リン (0.412 g、3.0 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 30 分間攪拌した後、室温に冷却した。この混合物をメタノールでクエンチし、濃縮した。残留物をシリカカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノールの勾配 (10 : 1 ~ 1 : 2) を用いて精製して、表題の化合物 52 mg (収率 4%) を塩基として帯褐色固体として得た。この塩基 (30 mg、0.077 mmol) を塩化メチレン / メタノール (1 : 1) に溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M HCl を用いて 0 で処理した。生成した帯橙黄色結晶を濾過して集め、ジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物 5 mg (収率 15%) を得た：¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 10.61 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J=8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.85 (br s, 4H), 3.10 (br s, 4H); MS (EI) m/z 388 (M⁺), 390 (M⁺+2)。 30 40

【0227】

実施例 78

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル塩酸塩

表題の化合物を、実施例 77 に記載したようにして、6 - シアノオキシインドールを用いて製造した。分取用 HPLC (カラム : Xterra、C₈、7 μm、19 × 300 mm) を用いて製造した。分取用 HPLC (カラム : Xterra、C₈、7 μm、19 × 300 mm) を用いて製造した。 50

m、溶出剤：0.1 M NH_4OAc 緩衝液 / アセトニトリル、8 : 2 ~ 4 : 6) により精製した後、黄色個体として塩基を得た。収率：13%。この塩基を収率33%で黄色の塩酸塩に変換した： $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, J=8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (d, J=8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H); MS (EI) m/z 335 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0228】

実施例 79

5 - プロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

水素化ナトリウム (油中60%分散液、0.480 g、12.0 mmol、予めヘキサンで洗浄) の N, N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 懸濁液に、5 - プロモオキシインドール (1.9 g、9.0 mmol) を加えた。この混合物を0 で10分間および室温で5分間撹拌した。2 - クロロ - 5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン 1 - オキシド (1.37 g、6.0 mmol) を加え、生成した反応混合物を120 で50分間撹拌し (N_2 雰囲気中)、次いで室温に冷却した。この N, N - ジメチルホルムアミド溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、 NaCl (固体、2 g) を加えた後、クロロホルムおよび酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮した。残った N, N - ジメチルホルムアミドを、トルエンとの2回の共蒸発により除去した。残った油状物をクロロホルム (10 mL) に溶解し、三塩化リン (3.0 mL、21.8 mmol) を加えた。反応混合物を60 で30分間撹拌した後、室温に冷却した。この混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液に注いだ。

【0229】

褐色沈殿が生成した。これを濾別し、濾液 (若干の生成物を含有する) を別に処理した (下記参照)。

【0230】

褐色固体をメタノール (150 mL) に溶解し、不溶性材料を濾過して除去した。この溶液を帯褐色の固体に濃縮した。これを酢酸エチル (15 mL) に懸濁させ、室温で一晩撹拌した。黄色固体を濾過して集め、乾燥して、生成物 1.28 g を得た。

【0231】

NaHCO_3 溶液 (濾液、上記参照) に NaCl (固体) (2.0 g) を加えた後、クロロホルムおよび酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール (5 : 1) を用いて精製した。残留物を酢酸エチル (15 mL) に懸濁させ、室温で一晩撹拌した。固体を濾過し、乾燥して、表題の化合物 90 mg を黄色固体として塩基として得た。得られた塩基の全量は 1.37 g (収率 59%) であった。少量の遊離塩基 (12 mg、0.03 mmol) を塩化メチレン / メタノール (1 : 1) に溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M HCl を用いて0 で処理した。生成した黄色結晶を濾過して集め、ジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物 13 mg (収率 100%) を得た： $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 10.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, J=8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.04 (d, J=8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8 Hz, 1H), 3.62 (br s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.42 (br s, 4H); MS (EI) m/z 388 (M^+), 390 ($\text{M}^+ + 2$)。

【0232】

実施例 80

5, 6 - ジプロモ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

表題の化合物を、実施例 79 に記載したようにして、5, 6 - ジプロモ - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを用いて製造した。塩基 (収率 27%) を塩酸塩に変換した。この塩を、クロロホルム / メタノール / ジエチルエーテルからの再結晶により精製し、結晶をジメチルスルホキシド (1 mL) で洗浄して、表題の化合物を得た。収率：4%： $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J=10 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.6

2 (s, 1H), 7.47 (d, J=10 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.72 (br s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.48 (br s, 4H)。

【0233】

実施例 8 1

3 - フルオロ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキシインドリン - 6 - カルボニトリル塩酸塩

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル (0.10 g、0.3 mmol) を、N₂ 雰囲気中でテトラヒドロフラン / ジオキサン (1 : 1、16 mL) に溶解し、20℃ で5分間撹拌した。この混合物に、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液、0.30 mL、0.3 mmol) をシリンジから加え、反応物を周囲温度で20分間撹拌した。1 - フルオロ - 2, 4, 6 - トリメチルピリジニウムトリフレート (0.112 g、0.33 mmol) を加え、反応混合物を室温に温ませ、16時間撹拌した。溶剤を真空除去し、残留物を酢酸エチルに吸収させ、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、真空蒸発させた。粗生成物を分取用 HPLC (カラム : Xterra、C₈、10 μm、19 × 300 mm、溶出剤 : 0.05 M NH₄OAc 緩衝液 / アセトニトリル、8 : 2 ~ 2 : 8) により精製して、帯黄褐色固体 50 mg (収率 47%) を得た。この固体 (40 mg、0.11 mmol) を塩化メチレン / メタノール (1 : 1) に溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M HCl を用いて 0℃ で処理した。生成した黄色結晶を濾過して集め、ジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物 18 mg (収率 42%) を得た : ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.42 (s, 1H), 7.96 (d, J=8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.60 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.38 (br s, 4H); MS (EI) m/z 353 (M⁺+1)。

【0234】

実施例 8 2

3 - { 5 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

氷浴上で冷却した、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の水素化ナトリウム (0.09 g、2.2 mmol、油中 60% 分散液、予めヘキサンで洗浄) の懸濁液に、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 5 - シアノオキシインドール (0.32 g、2.0 mmol) の溶液を加えた。この混合物を窒素雰囲気中で20分間撹拌し、氷浴を除去した。N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解した 1 - ベンジル - 4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] ピペラジン (0.35 g、1.0 mmol) を滴下して加え、この混合物を 130℃ で40分間加熱した。溶剤を真空蒸発させ、残留物を塩化メチレンおよび NaHCO₃ 水溶液 (pH > 7) に分配した。この混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相を一緒にし、乾燥し (Na₂SO₄)、溶剤を真空除去した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / エタノール (20 : 1) を用いて精製した。この塩基 (120 mg) をクロロホルム / メタノールに溶解し、ジエチルエーテル中の HCl 溶液 (1 M) を酸性 pH まで加えた。生成した沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物 71 mg (収率 14%) を黄色固体として得た : ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 11.15 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.06 (d, J=8 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 4H), 3.04-2.88 (m, 2H); MS (ES) m/z 474 (M⁺+1)。

【0235】

実施例 8 3

2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - { [4 - (3 - メチルブチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

表題の化合物を、実施例 8 2 に記載したようにして、5 - シアノオキシインドールおよ

10

20

30

40

50

び 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - (3 - メチルブチル) ピペラジンをを用いて製造した。収率：5 % の表題の化合物、黄色固体として：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 11.15 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 1H), 7.73 (d, J=9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.62-3.34 (m, 2H), 3.20-2.92 (m, 6H), 1.64-1.46 (m, 3H), 0.86 (d, J=6 Hz, 6H); MS (ES) m/z 454 (M⁺+1)。

【 0 2 3 6 】

実施例 8 4

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

10

表題の化合物を、実施例 8 2 に記載したようにして、5 - シアノオキシインドールおよび 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - イソプロピルピペラジンをを用いて製造した。収率：30 % の表題の化合物、黄色固体として：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 11.56 (br s, 1H), 10.68 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.74 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8,1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8 Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.24-1.82 (m, 4H), 1.24 (d, J=7 Hz, 6H); MS (ES) m/z 304 (M⁺+1)。

【 0 2 3 7 】

実施例 8 5

3 - { 5 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル塩酸塩

20

表題の化合物を、実施例 8 2 に記載したようにして、5 - シアノオキシインドールおよび 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - エチルピペラジンをを用いて製造した。収率：4 % の表題の化合物、黄色固体として：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 11.15 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.73 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8,1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.69-3.42 (m, 2H), 3.18-2.92 (m, 6H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ES) m/z 412 (M⁺+1)。

【 0 2 3 8 】

実施例 8 6

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール

30

酢酸エチル (60 mL) 中の 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル] - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール (200 mg, 0.6 mmol) の溶液に、三塩化リン (0.4 mL) を加えた。黄色沈殿が生成し、この混合物を 3 時間還流した後、酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水層を 2 部の酢酸エチルおよび 1 部のクロロホルムで抽出した。有機相を一緒にし、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。粗生成物を分取用 HPLC (カラム : Xterra、19 × 300 mm、溶出剤 : 水 / アセトニトリル (0 : 100 ~ 100 : 0) の勾配) により精製して、表題の化合物 6 mg (収率 3 %) を黄色固体として得た：

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.50 (br s, 1H), 8.92 (d, J=2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4,1 Hz, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90-7.71 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8,5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 4H); MS (ES) m/z 388 (M⁺+1)。

【 0 2 3 9 】

実施例 8 7

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - チエン - 2 - イル - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

表題の化合物を、実施例 8 6 に記載したようにして、3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル] - 5 - チエン - 2 - イル - 1 H - インド

50

ール - 2 - オールおよび三塩化リンを用いて製造した。塩基をクロロホルム/メタノール (3 : 1) に溶解し、ジエチルエーテル中の HCl 溶液 (1 M) を酸性 pH まで加えた。生成した沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。収率 : 9 % の表題の化合物、黄色固体として : $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400 MHz) 11.10 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-7.90 (m, 1H), 7.85-7.62 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.18 (d, J=8 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.92 (d, J=8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.84-3.51 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H) 3.16-3.05 (m, 2H); MS (ES) m/z 392 (M⁺+1)。

【 0 2 4 0 】

実施例 8 8

5 - (2 - フリル) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

表題の化合物を、実施例 8 6 に記載したようにして、5 - (2 - フリル) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 - オキシピリジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - オールを用いて製造した。収率 : 6 % の表題の化合物、黄色固体として : $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.26 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (d, J=8 Hz, 1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.31-4.10 (m, 2H), 4.16-3.85 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 2H); MS (ES) m/z 376 (M⁺+1)。

【 0 2 4 1 】

実施例 8 9

3 - { 3 - ブロモ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

表題の化合物を、実施例 5 5 に記載したようにして、5 - ニトロオキシインドールおよび 1 - 1 - [(5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジンを用いて製造した。シリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール (8 : 2) を用いて精製して、表題の化合物を塩基として得た : $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) 8.78 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.24 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.10 (d, J=9 Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.50 (t, J=5 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H)。

【 0 2 4 2 】

この塩基をクロロホルムに溶解し、ジエチルエーテル中の 5 M HCl で処理した。塩酸塩を真空乾燥し、メタノールから再結晶して、表題の化合物を得た。収率 9.5 %。

【 0 2 4 3 】

実施例 9 0

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

表題の化合物を、実施例 5 5 に記載したようにして、5 - トリフルオロメチルオキシインドールを用いて製造した。収率 : 8 % : $^1\text{H NMR}$ (D₂O, 400 MHz) 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J=9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, J=9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.06-3.85 (m, 4H), 3.41-3.26 (m, 4H)。

【 0 2 4 4 】

実施例 9 1

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル塩酸塩

表題の化合物を、実施例 5 5 に記載したようにして、6 - シアノオキシインドール (1.5 当量) および 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - スルホニル) - 4 - メチルピペラジン (1 当量; *Thunus L., Annales Pharmaceutiques Françaises* 1977, 35, 197-203 に記載) を用いて製造した。シリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃 NH₃ (水溶液) (76 : 23 : 1) を用いて精製して、表題の化合物を塩基として得た。この塩基をアセトン/

10

20

30

40

50

クロロホルム/メタノールに溶解し、ジエチルエーテル中の5 M HClで処理した。塩酸塩を乾燥して、表題の化合物24 mg (収率5.1%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 14.87 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.73 (d, J=8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.77 (s, 3H)。

【0245】

実施例92

N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチンアミド塩酸塩

トルエン(5 mL)中の6-(2-ヒドロキシ-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ニコチン酸エチル(100 mg、0.30 mmol)の懸濁液に、2-(アミノメチル)-1-エチルピロリジン(78 mg、0.61 mmol)を加え、この混合物を窒素雰囲気中で0℃に冷却した。トリメチルアルミニウム(0.6 mL、ヘキサン中2 M、1.2 mmol)を5分間かけて滴下して加え、反応物を70℃に一夜加熱した。反応を水および飽和NaHCO₃水溶液で停止し、クロロホルムで抽出した。一緒にした抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を真空蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH₃(水溶液)(80:19:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を集め、真空蒸発させ、真空キャビネット中で25℃において一夜乾燥した。残留物をメタノール/クロロホルムに溶解し、ジエチルエーテル中の5 M HClで処理した。塩酸塩を真空乾燥して、表題の化合物30 mg (収率20%)
20

【0246】

下記の実施例93~97を、実施例92に記載したようにして製造した：

【0247】

実施例93

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ニコチンアミド塩酸塩

出発材料：4-(2-アミノエチル)モルホリン。生成した塩酸塩をメタノールから再結晶した。収率：4.1%：¹H NMR (D₂O, 400 MHz) 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J=9 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (d, J=9 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8 Hz, 1H), 4.05-3.75 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 6H)。

【0248】

実施例94

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ニコチンアミド塩酸塩

出発材料：1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン。生成した塩酸塩をメタノールから再結晶した。収率：3.3%：MS：(ES)m/z 410 (M⁺+1)。

【0249】

実施例95

5 - ニトロ - 3 - { 5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

出発材料：4-(1-ピロリジニル)ピペリジン。生成した塩酸塩をメタノールから再結晶した。収率：5.2%：MS (EI, 70 eV) m/z (相対強度) 435 (M⁺, 1), 298 (6), 282 (7), 207 (5), 174 (14), 154 (17), 124 (17), 110 (100), 98 (75), 84 (26), 70 (61), 52 (23)。

【0250】

実施例96

10

20

30

40

50

3 - (5 - { [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

出発材料：3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン。生成した塩酸塩をメタノールから再結晶した。収率：1.5%：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 11.22 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=9 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9 Hz, 1H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.80 (br s, 6H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H)。

【0251】

実施例 97

N - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチンアミド塩酸塩

出発材料：3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン。収率：3.2%：¹H NMR (D₂O, 400 MHz) 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, J=9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.84 (d, J=9 Hz, 1H), 6.64 (d, J=9 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 6H), 1.25 (d, J=6 Hz, 3H)。

【0252】

実施例 98

6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ニコチンアミドのフマル酸塩

2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミン (1.5 mL) 中の 6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチン酸エチル (200 mg、0.61 mmol) の溶液を、密閉容器中で 120 °C において 24 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、水および NaHCO₃ 水溶液で希釈した後、クロロホルムで抽出した。相を分離し、真空蒸発させた。シリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (100 : 15 : 1.5) を用いて精製して、表題の化合物 90 mg (収率 37%) を塩基として得た。この塩基を、実施例 103 に記載した手順によりフマル酸塩に変換した：MS (ES) m/z 396 (M⁺ + 1)。

【0253】

実施例 99

3 - { 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オールのフマル酸塩

表題の化合物を、実施例 92 に記載したようにして、6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチン酸エチル (1 当量)、トリメチルアルミニウム (4 当量)、N - メチルピペラジン (2 当量)、および溶剤としてのベンゼンを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (100 : 12 : 1.2) を用いて精製した。収率：69%の表題の化合物、塩基として。この塩基を、実施例 103 に記載した手順によりフマル酸塩に変換した：MS (ES) m/z 382 (M⁺ + 1)。

【0254】

実施例 100

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ニコチンアミドのフマル酸塩

表題の化合物を、実施例 98 に記載したようにして、6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - シアノ - 1 H - インドール - 3 - イル) ニコチン酸エチルおよび 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミンを用いて製造した。収率：13%の表題の化合物：¹H NMR (オンザベース, CDCl₃, 300 MHz) 10.8 (br s, 1H), 8.80-8.52 (m, 2H), 8.18-7.86 (m, 3H), 7.35-7.18 (m, 1H), 6.98 (d, J=7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.83 (m, 6H), 1.80 (br s, 4H)。

【0255】

実施例 101

10

20

30

40

50

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド塩酸塩

N, N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中の 5 - シアノオキシインドール (2 0 0 m g、1.26 mmol) の氷冷した溶液に、水素化ナトリウム (6 0 m g、1.5 mmol) を加えた。反応混合物を 2 5 分間攪拌した後、6 - クロロ - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (3 0 3 m g、1 mmol) を加えた。反応混合物を 1 3 0 °C で 1 時間加熱した後、室温に放冷した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 0 m L) を加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、シリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (5 0 0 : 3 5 : 3.5 ~ 5 0 0 : 5 0 : 5) を用いて精製した。溶剤を真空蒸発させ、残留物を酢酸エチル中で一夜攪拌し、濾過し、乾燥して、表題の化合物 1 6 0 m g (収率 3 8 %) を塩基として得た。クロロホルム / メタノールに溶解したこの塩基をジエチルエーテル中の HCl で処理して、表題の化合物を得た : MS (ES) m / z 4 2 6 (M⁺ + 1)。

10

【 0 2 5 6 】

実施例 1 0 2

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピリジン - 3 - スルホンアミドのフマル酸塩

表題の化合物を、実施例 1 0 1 に記載したようにして、6 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピリジン - 3 - スルホンアミドおよび 5 - シアノオキシインドールを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (1 0 0 : 1 0 : 1) を用いて精製し、その後、また別のシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (1 0 0 : 7 : 0.7) を用いて精製した。この塩基を、実施例 1 0 3 に記載した手順によりフマル酸塩に変換した : 収率 : 2 0 % : MS (ES) m / z 3 8 6 (M⁺ + 1)。

20

【 0 2 5 7 】

実施例 1 0 3

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - エチルピリジン - 3 - スルホンアミドのフマル酸塩

表題の化合物を、実施例 1 0 1 に記載したようにして、6 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピリジン - N - エチルピリジン - 3 - スルホンアミドおよび 5 - シアノオキシインドールを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (1 0 0 : 1 0 : 1) を用いて精製した : MS (ES) m / z 4 1 4 (M⁺ + 1)。この塩基をクロロホルム (1 5 m L) およびメタノール (2 m L) に溶解し、メタノール (2 m L) に溶解したフマル酸を加えた。ジエチルエーテル (2 0 m L) を加え、生成した沈殿を濾過し、乾燥して、表題の化合物を得た。収率 : 1 0 % : MS (ES) m / z 4 1 4 (M⁺ + 1)。

30

【 0 2 5 8 】

実施例 1 0 4

6 - (5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチル] ピリジン - 3 - スルホンアミドのフマル酸塩

表題の化合物を、実施例 1 0 1 に記載したようにして、6 - クロロ - N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチル] ピリジン - 3 - スルホンアミドおよび 5 - シアノオキシインドールを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (1 0 0 : 1 8 : 1.8) を用いて精製した。収率 : 5 0 % : MS (ES) m / z 4 2 6 (M⁺ + 1)。この塩基を、実施例 1 0 3 に記載した手順によりフマル酸塩に変換した。

40

【 0 2 5 9 】

実施例 1 0 5

2 - ヒドロキシ - 3 - { 5 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) スルホニ

50

ル]ピリジン - 2 - イル} - 1H - インドール - 5 - カルボニトリルのフマル酸塩

表題の化合物を、実施例 101 に記載したようにして、1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)スルホニル] - 4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパンおよび 5 - シアノオキシインドールを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (100 : 15 : 1.5) を用いて精製した。収率 : 50% : MS (ES) m/z 412 (M⁺ + 1)。この塩基を、実施例 103 に記載した手順によりフマル酸塩に変換した。

【0260】

実施例 106

2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル)ピリジン - 2 - イル] - 1H - インドール - 5 - カルボニトリル

10

表題の化合物を、実施例 101 に記載したようにして、4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)スルホニル]モルホリンおよび 5 - シアノオキシインドールを用いて製造した。反応混合物を水でクエンチし、溶剤を真空蒸発させた。水を加え、この混合物を濾過した。固体材料を水、メタノール、酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物を得た。収率 : 44% : MS (ES) m/z 385 (M⁺ + 1)。

【0261】

実施例 107

3 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - オール塩酸塩

20

表題の化合物を、実施例 101 に記載したようにして、1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)スルホニル] - 4 - メチルピペラジン (Thunus L., Annales Pharmaceutiques Francaises 1977, 35, 197 - 203 に記載) および 5 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オンを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (50 : 3 : 0.3) を用いて精製した。この塩基をクロロホルム / メタノールに溶解し、ジエチルエーテル中の HCl (1M) を用いて塩酸塩に変換した。収率 : 35% の表題の化合物 : MS (ES) m/z 470 (M⁺ + 1)。

30

【0262】

実施例 108

3 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - オールのフマル酸塩

表題の化合物を、実施例 101 に記載したようにして、1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)スルホニル] - 4 - メチルピペラジン (Thunus L., Annales Pharmaceutiques Francaises 1977, 35, 197 - 203 に記載) および 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オンを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH₃ (水溶液) (100 : 7 : 0.7) を用いて精製した。この塩基を、実施例 103 に記載した手順によりフマル酸塩に変換した。収率 : 8% の表題の化合物 : MS (ES) m/z 456 (M⁺ + 1)。

40

【0263】

実施例 109

3 - {5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 2 - オール

表題の化合物を、実施例 101 に記載したようにして、1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)スルホニル] - 4 - メチルピペラジン (Thunus L., Annales Pharmaceutiques Francaises 1977, 35, 197 - 203 に記載) および 5 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2

50

H - インドール - 2 - オンを用いて製造した。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール / 濃 NH_3 (水溶液) (100 : 10 : 1) を用いて精製した後、酢酸エチル中で磨砕した。収率 : 1 % の表題の化合物 : $\text{MS (ES) } m/z$ 441 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0264】

実施例 110

3 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - オール塩酸塩

N, N - ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 中の水素化ナトリウム (油中 60 % 分散液、0.048 g、1.19 mmol、予めヘキサンで洗浄) の懸濁液に、5 - ニトロオキシインドール (0.185 g、1.04 mmol) を加えた。生成した混合物を室温で 5 分間攪拌し、2 - クロロ - 5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン 1 - オキシド (0.16 g、0.7 mmol) を加えた。生成した反応混合物を 130 で 30 分間攪拌した (N_2 雰囲気中)。溶剤を真空除去し、残った油状物をシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール (10 : 1) を用いて精製して、N - オキシド生成物を得た。この N - オキシドをクロロホルム (2 mL) に溶解し、三塩化リン (0.385 g、2.80 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 30 分間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して帯黄赤色の油状物にした。これをシリカゲルカラム上で、溶出剤としてクロロホルム / メタノール (10 : 1) を用いて精製して、表題の化合物 10 mg (収率 4 %) を遊離塩基として黄色固体として得た。この塩基 (10 mg、0.028 mmol) を塩化メチレン / メタノール (1 : 1) に溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M HCl 溶液で 0 において処理した。生成した帯橙黄色結晶を濾過して集め、ジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物 2 mg (収率 16 %) を得た : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 11.23 (s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.10 (dd, $J=10,2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=9,2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (d, $J=13$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J=12$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J=11$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J=10$ Hz, 2H)。

【0265】

薬理学

シンチレーション近接 GSK3 アッセイにおける ATP 競合の決定

GSK3 シンチレーション近接アッセイ

競合実験を、透明底マイクロタイタープレート (Wallac, Finland) において、10 の異なる阻害剤濃度を用いて二重に行った。ピオチン化ペプチド基質、ピオチン - Ala - Ala - Glu - Glu - Leu - Asp - Ser - Arg - Ala - Gly - Ser (PO_3H_2) - Pro - Gln - Leu (AstraZeneca, Lund) を、1 mU の組み換えヒト GSK3 (Dundee University, UK)、12 mM のモルホリンプロパンスルホン酸 (MOPS)、pH 7.0、0.3 mM の EDTA、0.01 % の β -メルカプトエタノール、0.004 % の Brij 35 (天然界面活性剤)、0.5 % のグリセロールおよび 0.5 μg の BSA を含むアッセイ緩衝液 25 μl に 1 μM の最終濃度で加えた。0.04 μCi [$-\text{}^{33}\text{P}$] ATP (Amersham, UK) および未標識 ATP を 1 μM の最終濃度および 25 μl のアッセイ体積で加えることにより、反応を開始させた。室温で 20 分間インキュベートしたのち、5 mM の EDTA、50 μM の ATP、0.1 % の Triton X-100 および 0.25 mg のストレプトアビジン被覆シンチレーション近接アッセイ (SPA) ビーズ (Amersham, UK) を含む 25 μl の停止溶液を加えることにより、各反応を終了させた。6 時間の後、放射能を液体シンチレーションカウンター (1450 MicroBeta TriLux, Wallac) で決定した。阻害曲線を、非線形回帰により GraphPad Prism, USA を用いて分析した。種々の化合物の阻害定数 (K_i) を計算するために用いられる、GSK3 に対する ATP の K_m 値は、20 μM であった。

【0266】

下記の略語を用いた：

M O P S モルホリンプロパンスルホン酸

E D T A エチレンジアミン四酢酸

B S A ウシ血清アルブミン

A T P アデノシン三リン酸

S P A シンチレーション近接アッセイ

G S K 3 グリコーゲン合成酵素キナーゼ3

M P - カーボネート

マクロ多孔質トリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート

P S - ジイソプロピルエチルアミン

N, N - (ジイソプロピル) アミノメチルポリスチレン

P S - チオフェノール

3 - (3 - メルカプトフェニル) プロパンアミドメチルポリスチレン

P S - イソシアネート

ポリスチレンメチルイソシアネート

【 0 2 6 7 】

結果

本発明の化合物の典型的な K_i 値は約 0.001 ~ 約 10,000 nM の範囲にある。他の K_i 値は約 0.001 ~ 約 1000 nM の範囲にある。さらに他の K_i 値は約 0.010 nM ~ 約 300 nM の範囲にある。

10

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/16 (2006.01)	A 6 1 P 15/16
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00
C 0 7 D 209/34 (2006.01)	C 0 7 D 209/34
C 0 7 D 213/61 (2006.01)	C 0 7 D 213/61
C 0 7 D 213/68 (2006.01)	C 0 7 D 213/68
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	C 0 7 D 213/71
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 213/81
C 0 7 D 213/89 (2006.01)	C 0 7 D 213/89
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14

1 1 1

(72)発明者 ステファン・ベルイ

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルテイエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルテイエ

(72)発明者 スヴェン・ヘルベルイ

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルテイエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルテイエ

(72)発明者 マーティン・ニュレーフ

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルテイエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルテイエ

(72)発明者 ヤーフエン・シュー

スウェーデン国S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

審査官 今村 玲英子

- (56)参考文献 特表2005-516961(JP,A)
特表2005-516960(JP,A)
特表2005-513082(JP,A)
特表2004-505078(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/04
C07D 403/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)