

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509113

(P2008-509113A)

(43) 公表日 平成20年3月27日(2008.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/42 (2006.01)</b>	C07D 209/42 C S P	4C086
<b>A61K 31/404 (2006.01)</b>	A61K 31/404	4C204
<b>A61P 11/00 (2006.01)</b>	A61P 11/00	4H039
<b>A61P 13/00 (2006.01)</b>	A61P 13/00	
<b>A61P 1/04 (2006.01)</b>	A61P 1/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-524371 (P2007-524371)  
 (86) (22) 出願日 平成17年8月2日 (2005.8.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年3月29日 (2007.3.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2005/002014  
 (87) 国際公開番号 W02006/024776  
 (87) 国際公開日 平成18年3月9日 (2006.3.9)  
 (31) 優先権主張番号 0408652  
 (32) 優先日 平成16年8月5日 (2004.8.5)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

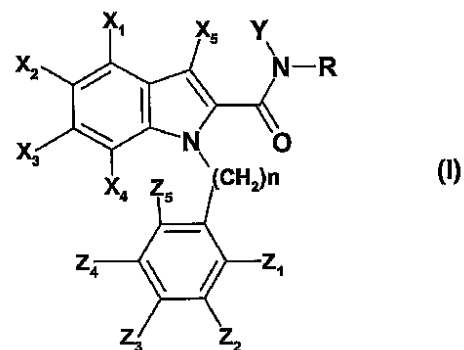
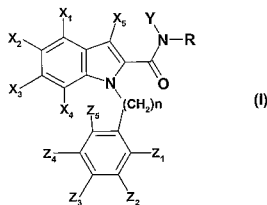
(71) 出願人 504456798  
 サノファイアベンテイス  
 フランス国、エフー75013・パリ、ア  
 ブニユ・ドウ・フランス、174  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100140523  
 弁理士 渡邊 千尋  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100103920  
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N - (1H-インドリル) - 1H-インドール-2-カルボキサミド誘導体、それらの調製法およびそれらの治療学的使用

(57) 【要約】

本発明は、塩基または酸付加塩、水和物または溶媒和物の形態における、一般式 (I) の化合物：



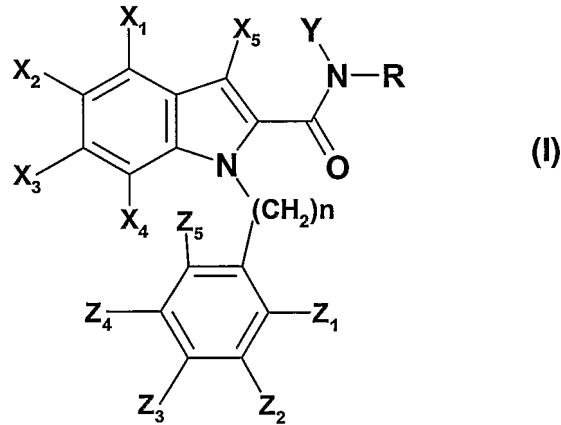
(式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> および Z<sub>5</sub> は、互いに独立に、水素もしくはハロゲン原子、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルコキシ、シアノ、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、ニトロ、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> チオアルキル、S(O)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> またはアリール基を表し；X<sub>5</sub> は、水素もしくはハロゲン原子

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

塩基または酸付加塩の形態、および水和物または溶媒和物の形態における、式 (I)

## 【化 1】



10

(式中、

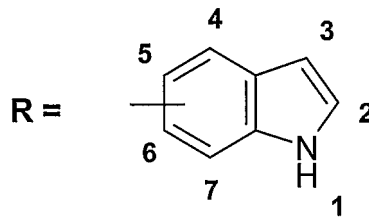
$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  は、互いに独立に、水素もしくはハロゲン原子、または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシ、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルコキシ、シアノ、 $C(O)NR_1R_2$ 、ニトロ、 $NR_1R_2$ 、 $C_1$  -  $C_6$  チオアルキル、 $S(O)(C_1 - C_6)$  アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$  もしくはアリール基を表し；

20

$X_5$  は、水素もしくはハロゲン原子、または  $C_1$  -  $C_6$  アルキルもしくは  $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル基を表し；

$R$  は、4、5、6 または 7 インドリル基

## 【化 2】



30

を表し、

$R$  は、 $C_1$  -  $C_6$  アルキルおよび  $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル基より選択される、1つ以上の基によって、1、2 および / または 3 位で場合により置換され；

$R$  は、ハロゲン原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシもしくは  $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルコキシ基より選択される、1つ以上の基によって、4、5、6 および / または 7 位で場合により置換され；

40

$Y$  は、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基を表し；

$n$  は、0、1、2 または 3 と等しく；

$R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立に、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル ( $C_1 - C_3$ ) アルキルもしくはアリール基を表し；または  $R_1$  および  $R_2$  はこれらを有する窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンまたはホモピペラジン基を形成し、この基は  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル ( $C_1 - C_3$ ) アルキルまたはアリール基によって場合により置換され；

$R_3$  および  $R_4$  は、互いに独立に、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキルもしくはアリール

50

基を表し；

R<sub>5</sub> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリール基を表す )  
 に対応する化合物。

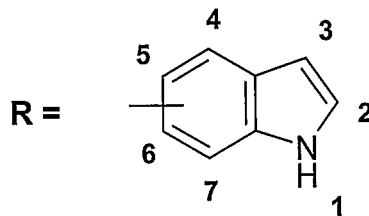
【請求項 2】

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> および Z<sub>5</sub> は、互いに独立に、水素  
 もしくはハロゲン原子、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルコキシ、ニトロ  
 、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> チオアルキル、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)  
 アルキルもしくはアリール基を表し；

X<sub>5</sub> は、水素原子または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基を表し；

R は、4、5、6 または 7 インドリル基

【化 3】



を表し、

R は、1 つ以上の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基によって、1、2 および / または 3 位で場合によ  
 り置換され；

Y は、水素原子を表し；

n は、0、1、2 または 3 と等しく；

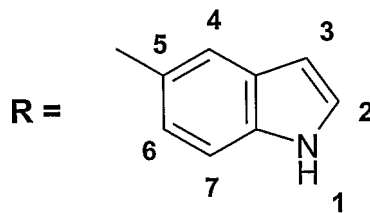
R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、互いに独立に、水素原子を表す；

ことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物または溶媒和物の形態にお  
 ける、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

R は、インドール 5 イル基

【化 4】



を表し、

R は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルキル基より選択される、1 つ以  
 上の基によって、1、2 および / または 3 位で場合により置換され；

R は、ハロゲン原子または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>  
 アルコキシもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルコキシ基より選択される、1 つ以上の基に  
 よって、4、5、6 および / または 7 位で場合により置換される；

ことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物または溶媒和物の形態にお  
 ける、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

X<sub>2</sub> および / または X<sub>3</sub> が水素原子以外である；

ことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物または溶媒和物の形態にお  
 ける、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

X<sub>5</sub> が水素原子を表す；

10

20

30

40

50

ことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物または溶媒和物の形態における、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

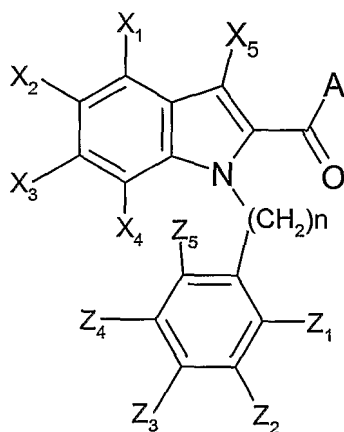
Y が水素原子を表す；

ことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物または溶媒和物の形態における、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を調製するための方法であって、一般式 (IV) の化合物

【化 5】

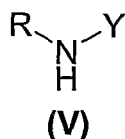


(IV)

(式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub> および n は、請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されるとおりであり、A は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ基を表す)

が、一般式 (V)

【化 6】



(V)

(式中、R および Y は、請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されるとおりである) の化合物のアミドと、溶媒の還流下で反応し、該一般式 (V) の化合物のアミドが、トリメチルアルミニウムと一般式 (V) のアミノインドールとの前反応によって調製されることを特徴とする、方法。

【請求項 8】

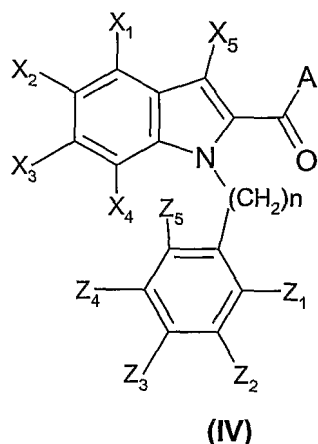
請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を調製するための方法であって、一般式 (IV) の化合物

10

20

30

## 【化 7】

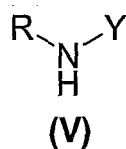


10

(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  および  $n$  は、請求項 1 記載の一般式 (I) で定義されるとおりであり、 $A$  はヒドロキシル基を表す) が、溶媒の還流下で、塩化チオニルの作用によって酸塩化物に転換すること、および次いで、得られた一般式 (IV) の化合物 (式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  および  $n$  は、請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されるとおりであり、 $A$  は塩素原子を表す) が塩基の存在下で、一般式 (V) のアミノインドール

20

## 【化 8】



(式中、 $R$  および  $Y$  は、請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されるとおりである) と反応すること、

または、カップリング反応を、一般式 (IV) の化合物 (式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  および  $n$  は、請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されるとおりであり、 $A$  はヒドロキシル基を表す) および一般式 (V) のアミノインドール (式中、 $R$  および  $Y$  は、請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されるとおりである) の間で、溶媒中のカップリング剤および塩基の存在下、行うことを特徴とする、方法。

30

## 【請求項 9】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できる塩、または式 (I) の化合物の水和物もしくは溶媒和物をまた含むことを特徴とする、薬物。

## 【請求項 10】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できる塩、この化合物の水和物もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容できる賦形剤を含むことを特徴とする、医薬組成物。

40

## 【請求項 11】

TRPV1 型の受容体が関与する病状を予防または治療することが意図された薬物の調製における、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の使用。

## 【請求項 12】

疼痛および炎症、泌尿器科学的障害、婦人科的障害、胃腸障害、呼吸器障害、乾癬、そう痒、皮膚、目もしくは粘膜の過敏、ヘルペスもしくは帯状ヘルペスを予防もしくは治療すること、またはうつ病を治療することが意図された薬物の調製における、請求項 11 記載の式 (I) の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

本発明の対象は、TRPV1（またはVR1）型の受容体に対するインピトロおよびインピボアンタゴニスト活性を示すN（1H-インドリル）-1H-インドール-2-カルボキサミドから誘導される化合物である。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

書類国際公開番号WO/A/03049702号で開示される化合物のVR1型の受容体が関与する疾患の治療における使用は、既知である。

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

10

## 【 0 0 0 3 】

良好なインピボ活性を示す物質を発見し、開発する必要性は、依然として存在する。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 4 】

本発明は、VR1型の受容体に対するインピトロおよびインピボアンタゴニスト活性を示す新規の化合物を提供することによって、この目的をかなえる。

## 【 0 0 0 5 】

本発明の第1の対象は、以下の一般式(I)に対応する化合物である。

## 【 0 0 0 6 】

本発明の他の対象は、以下の一般式(I)の化合物の調製のための方法である。

20

## 【 0 0 0 7 】

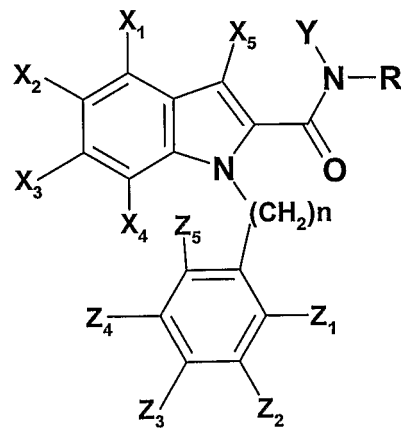
本発明の他の対象は、特に薬物または医薬組成物における、式(1)の化合物の使用である。

## 【 0 0 0 8 】

本発明の化合物は、一般式：

## 【 0 0 0 9 】

## 【 化 9 】



(I)

30

(式中、

40

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  は、互いに独立に、水素もしくはハロゲン原子、または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシ、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルコキシ、シアノ、 $C(O)NR_1R_2$ 、ニトロ、 $NR_1R_2$ 、 $C_1$  -  $C_6$  チオアルキル、 $S(O)$  ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、 $S(O)_2$  ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$  もしくはアリアル基を表し；

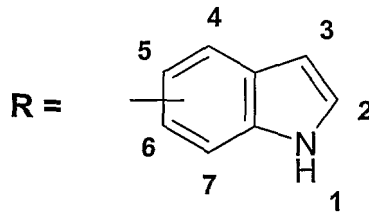
$X_5$  は、水素もしくはハロゲン原子、または  $C_1$  -  $C_6$  アルキルもしくは  $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル基を表し；

R は、4、5、6 または 7 インドリル基

## 【 0 0 1 0 】

50

## 【化10】



を表し、

Rは、 $C_1$  -  $C_6$  アルキルおよび  $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキルより選択される、1つ以上の基によって、1、2および/または3位で場合により置換され； 10

Rは、ハロゲン原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシもしくは  $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルコキシ基より選択される、1つ以上の基によって、場合により4、5、6および/または7位で置換され；

Yは、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基を表し；

nは、0、1、2または3と等しく；

$R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立に、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル、( $C_3$  -  $C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルもしくはアリール基を表し；または  $R_1$  および  $R_2$  は、それらを有する窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンまたはホモピペラジン基を形成し、該基は、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル、( $C_3$  -  $C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルまたはアリール基によって、場合により置換され； 20

$R_3$  および  $R_4$  は、互いに独立に、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキルもしくはアリール基を表し；

$R_5$  は、 $C_1$  -  $C_6$  アルキルまたはアリール基を表す) に対応する。

## 【0011】

本発明の文脈において：

$C_t$  -  $C_z$  (式中、tおよびzは1~6の値をとることができる)は、tからzの炭素原子を有することができる炭素鎖を意味すると理解され、例えば  $C_1$  -  $C_3$  は1~3の炭素原子を有することができる炭素鎖を意味すると理解される； 30

アルキルは飽和、直鎖または分枝の脂肪族基を意味すると理解される。例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルまたはペンチル基等を挙げることができる；

シクロアルキルは、環式炭素基を意味すると理解される。例として、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基等を挙げることができる；

フルオロアルキルは、その1つ以上の水素原子がフッ素原子によって置換されたアルキル基を意味すると理解される；

アルコキシは、O-アルキルラジカル(ここで、アルキル基は上で定義されるとおりである)を意味すると理解される； 40

フルオロアルコキシは、その1つ以上の水素原子がフッ素原子によって置換されたアルコキシ基を意味すると理解される；

チオアルキルは、S-アルキルラジカル(ここで、アルキル基は上で定義されるとおりである)を意味すると理解される；

アリールは、6~10の炭素原子を含む環式芳香族基を意味すると理解される。例として、アリール基、フェニルまたはナフチル基を挙げることができる；

ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味すると理解される。

## 【0012】

式(I)の化合物は、塩基または酸付加塩の形態で存在することができる。このような 50

付加塩は、本発明の一部を形成する。

【0013】

これらの塩は、薬学的に許容できる酸で有利に調製されるが、例えば、式(I)の化合物の精製または単離において使用する他の酸の塩はまた本発明の一部を形成する。

【0014】

一般式(I)の化合物は、水和物または溶媒和物の形態で、すなわち、水の1つ以上の分子と、または溶媒との結合もしくは会合の形態で、存在することができる。このような水和物または溶媒和物はまた、本発明の一部を形成する。

【0015】

本発明の対象である式(I)の化合物の中で、化合物の第1の亜群は：

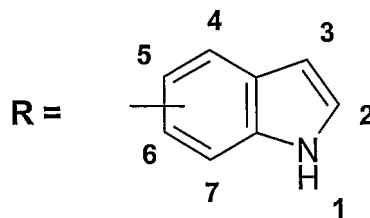
$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  が、互いに独立に、水素またはハロゲン原子、より詳細にはフッ素、臭素または塩素、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル基、より詳細にはメチル、プロピル、イソプロピル、*sec* ブチル、*tert* ブチルまたはペンチル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル基、より詳細にはシクロペンチルまたはシクロヘキシル、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル、より詳細には  $CF_3$ 、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシ基、より詳細にはメトキシまたはエトキシ、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルコキシ基、より詳細には  $OCF_3$ 、ニトロ基、 $NR_1R_2$  基、 $C_1$  -  $C_6$  チオアルキル基、より詳細にはチオメチル、 $S(O)(C_1 - C_6)$  アルキル基、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル基、より詳細には  $S(O)_2CH_3$ 、またはアリール基、より詳細にはフェニルを表し；および/または

$X_5$  が、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基、より詳細にはメチルを表し；および/または

$R$  が、4、5、6 または7 インドリル基

【0016】

【化11】



を表し、

$R$  が、1つ以上の  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基、より詳細にはメチルまたはイソプロピル基によって、1、2および/または3位で、場合により置換され；および/または

$Y$  が、水素原子を表し；および/または

$n$  が、0、1、2または3と等しく；

$R_1$  および  $R_2$  が、互いに独立に、水素原子を表す化合物から構成される。

【0017】

本発明の対象である式(I)の化合物の中で、化合物の第2の亜群は：

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  が、互いに独立に、水素またはハロゲン原子、より詳細にはフッ素、臭素または塩素、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル基、より詳細には、メチル、プロピル、イソプロピル、*sec* ブチル、*tert* ブチルまたはペンチル、 $C_3$  -  $C_7$  シクロアルキル基、より詳細にはシクロペンチルまたはシクロヘキシル、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルキル、より詳細には  $CF_3$ 、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシ基、より詳細にはメトキシまたはエトキシ、 $C_1$  -  $C_6$  フルオロアルコキシ基、より詳細には  $OCF_3$ 、ニトロ基、 $C_1$  -  $C_6$  チオアルキル基、より詳細にはチオメチル、 $S(O)(C_1 - C_6)$  アルキル基、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル基、より詳細には  $S(O)_2CH_3$ 、またはアリール基、より詳細にはフェニルを表し；および/または  $X_5$  が、水素原子または  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、より詳細にはメチルを表し；および/また

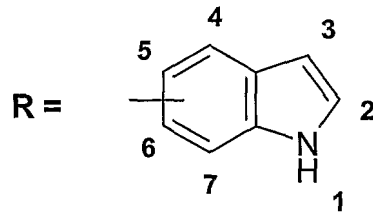


は

R が、4、5、6 または7 インドリル基

【0018】

【化12】



10

を表し、

R が、1つ以上の  $C_1 - C_6$  アルキル基、より詳細にはメチル基によって、1、2および/または3位で、場合により置換され；および/または

Y が、水素原子を表し；および/または

n が、0、1、2または3と等しい

化合物から構成される。

【0019】

本発明の対象である式(I)の化合物の中で、化合物の第3の亜群は：

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  が同時に水素原子を表す場合、n が2または3と等しいという条件下で、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および  $Z_5$  が、互

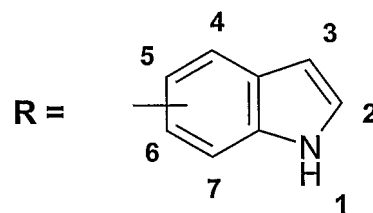
いに独立に、水素もしくはハロゲン原子、または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_1 - C_6$  フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  フルオロアルコキシ、シアノ、 $C(O)NR_1R_2$ 、ニトロ、 $NR_1R_2$ 、 $C_1 - C_6$  チオアルキル、 $S(O)(C_1 - C_6)$  アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$  もしくはアリアル基を表し；

$X_5$  が、水素もしくはハロゲン原子、または  $C_1 - C_6$  アルキルもしくは  $C_1 - C_6$  フルオロアルキル基を表し；

R が、4、5、6 または7 インドリル基

【0020】

【化13】



30

を表し、

R が、 $C_1 - C_6$  アルキルおよび  $C_1 - C_6$  フルオロアルキル基より選択される、1つ以上の基によって、場合により1、2および/または3位で置換され；

R がハロゲン原子または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシもしくは  $C_1 - C_6$  フルオロアルコキシ基より選択される、1つ以上の基によって、4、5、6および/または7位で、場合により置換され；

Y が、水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基；

n が、0、1、2または3と等しく；

$R_1$  および  $R_2$  が、互いに独立に、水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル  $(C_1 - C_3)$  アルキルもしくはアリアル基を表し；または、 $R_1$  および  $R_2$  が、それらを有する窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ペペラジンまたはホモペペラジン基を形成し、この基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル  $(C_1 - C_3)$  アルキルまたはアリアル基によって場合によ

40

50

り置換され；

$R_3$  および  $R_4$  が、互いに独立に、水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキルもしくはアリール基を表し；

$R_5$  が、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリール基を表す化合物から構成される。

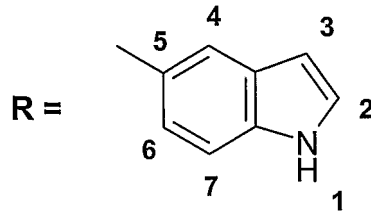
【0021】

本発明の対象である式 (I) の化合物の中で、化合物の第4の亜群は：

$R$  が、インドール 5-イル基

【0022】

【化14】



10

を表し、

$R$  が、 $C_1 - C_6$  アルキルおよび  $C_1 - C_6$  フルオロアルキル基より選択される、1つ以上の基によって、1、2および/または3位で場合により置換され；

$R$  が、ハロゲン原子または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシもしくは  $C_1 - C_6$  フルオロアルコキシ基より選択される、1つ以上の基によって、4、5、6および/または7位で場合により置換され；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$ 、 $Y$ 、 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  が、上の一般式 (I) で定義されるとおりであり、または第1、第2もしくは第3の亜群で定義されるとおりである

化合物から構成される。

【0023】

本発明の対象である式 (I) の化合物の中で、化合物の第5の亜群は：

$X_2$  および/または  $X_3$  が水素原子以外であり；

$X_1$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$ 、 $R$ 、 $Y$ 、 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  が、上の一般式 (I) で定義されるとおりであり、または第1、第2、第3もしくは第4の亜群で定義されるとおりである

化合物から構成される。

【0024】

本発明の対象である式 (I) の化合物の中で、化合物の第6の亜群は：

$X_5$  が水素原子を表し；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$ 、 $R$ 、 $Y$ 、 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  が、上の一般式 (I) で定義されるとおりであり、または第1、第2、第3、第4もしくは第5の亜群で定義されるとおりである

化合物から構成される。

【0025】

本発明の対象である式 (I) の化合物の中で、化合物の第7の亜群は：

$Y$  が水素原子を表し；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$ 、 $R$ 、 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  が、上の一般式 (I) で定義されるとおりであり、または第1、第2、第3、第4、第5もしくは第6の亜群で定義されるとおりである

化合物から構成される。

【0026】

本発明によると、一般式 (I) の化合物を、以下のスキーム1で示される方法に従って調製することができる。

20

30

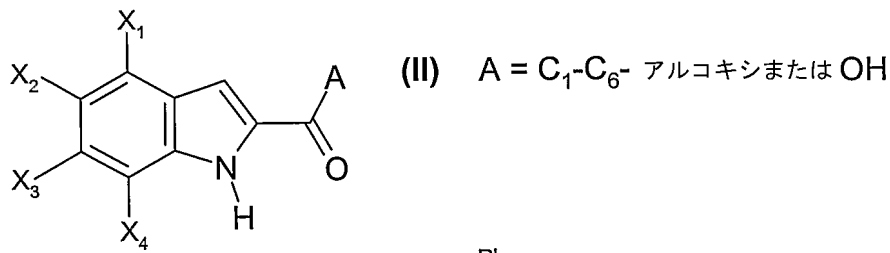
40

50

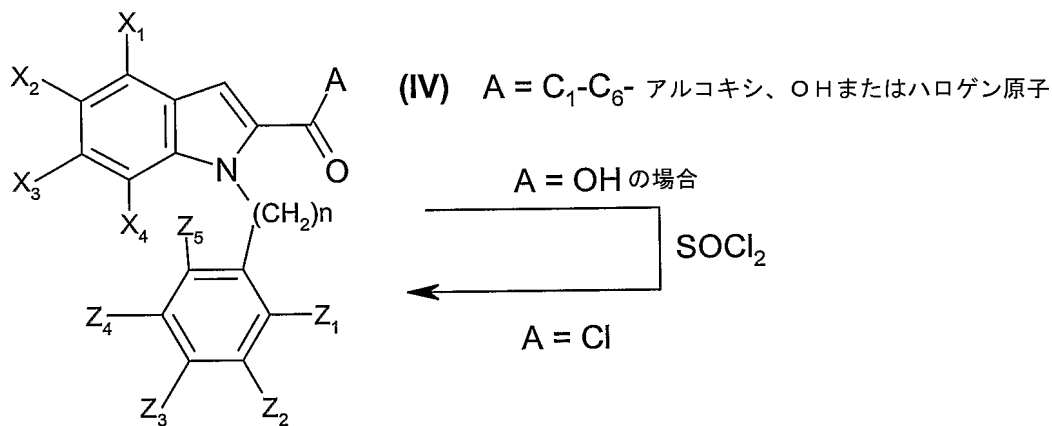
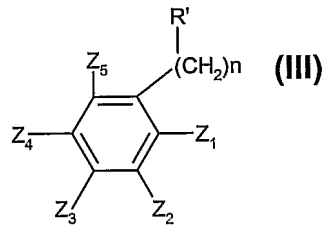
【 0 0 2 7 】

【 化 1 5 】

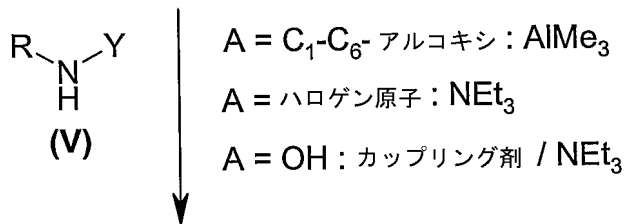
スキーム 1



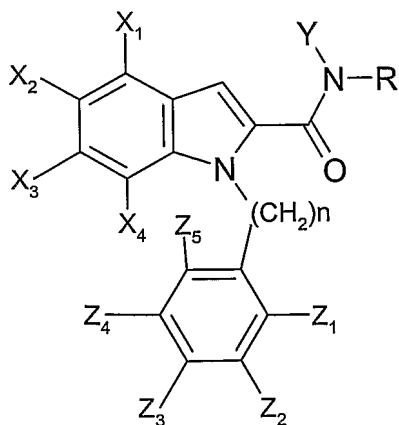
10



20



30



40

【 0 0 2 8 】

スキーム 1 によれば、一般式 (IV) の化合物は、一般式 (II) の化合物 (式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  は上の一般式 (I) で定義されるとおりであり、 $A$  は、

50

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシまたはヒドロキシを表す)と、一般式 ( I I I ) の化合物 ( 式中、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub> および n は上の一般式 ( I ) で定義されるとおりであり、R' は臭素またはヨウ素原子、トシラート基または任意の他の等価基を表す) の反応によって得ることができる。

【 0 0 2 9 】

n = 1、2 または 3 である場合、一般式 ( I I I ) の化合物は、臭化ベンジル ( n = 1 : K o l a s a T . , B i o o r g . M e d . C h e m . , 1 9 9 7 , 5 , ( 3 ) 5 0 7 ) またはヨウ化フェネチル ( n = 2 : A b r a m o v i t c h R . , S y n t h . C o m m u n . , 1 9 9 5 , 2 5 ( 1 ) , 1 ) 等のハロゲン化アルキルであることができ、また該反応を、水素化ナトリウムまたは炭酸カリウム等の塩基の存在下で、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトン等の極性溶媒中で、行うことができる。

10

【 0 0 3 0 】

n = 0 である場合、一般式 ( I I I ) の化合物は、ヨウ化または臭化アリールであり、また該反応を、80 ~ 250 の温度で、臭化銅または酸化銅等の銅に基づいた触媒、および炭酸カリウム等の塩基の存在下で、行うことができる ( M u r a k a m i Y . , C h e m . P h a r m . B u l l . , 1 9 9 5 , 4 3 ( 8 ) , 1 2 8 1 ) 。より穏やかな条件を使用することも可能である ( S . L . B u c h w a l d , J . A m . C h e m . S o c . , 2 0 0 2 , 1 2 4 , 1 1 6 8 4 に記載)。

【 0 0 3 1 】

別法として、一般式 ( I V ) の化合物 ( 式中、n = 0 ) は、W . W . K . R . M e d e r s k i , T e t r a h e d r o n , 1 9 9 9 , 5 5 , 1 2 7 5 7 に記載のプロトコルに類似の、一般式 ( I I ) の化合物とボロン酸型の一般式 ( I I I ) の化合物 ( n = 0 、 R ' = B ( O H )<sub>2</sub> ) との、トリエチルアミンまたはピリジン等の塩基および二酢酸銅の存在下における、反応によって得ることができる。

20

【 0 0 3 2 】

一般式 ( I I ) の化合物は市販されている、または文献 ( 例えば、D . K n i t t e l , S y n t h e s i s , 1 9 8 5 , 2 , 1 8 6 , および T . M . W i l l i a m s , J . M e d . C h e m . , 1 9 9 3 , 3 6 ( 9 ) , 1 2 9 1 ) に記載される多数の方法に従って調製される。

【 0 0 3 3 】

一般式 ( I V ) のインドール ( 式中、A は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基を表す) の場合、一般式 ( I ) の化合物は、上で得られるような一般式 ( I V ) の化合物と、一般式 ( V ) の化合物のアミド ( 式中、R および Y は上の一般式 ( I ) で定義されるとおりである) の、トルエン等の溶媒の還流下での反応によって得られる。一般式 ( V ) の化合物のアミドは、トリメチルアルミニウムと一般式 ( V ) のアミノインドールの前反応によって調製される。

30

【 0 0 3 4 】

一般式 ( I V ) のインドール ( 式中、A はヒドロキシル基を表す) の場合、カルボン酸官能基は、ジクロロメタンまたはジクロロエタン等の溶媒の還流下で、塩化チオニルの作用によって、酸塩化物等の酸ハロゲン化物にあらかじめ転換できる。一般式 ( I ) の化合物は、次いで、一般式 ( I V ) の化合物 ( 式中、A は塩素原子を表す) と一般式 ( I V ) のアミノインドールの、トリエチルアミン等の塩基の存在下での反応によって得られる。

40

【 0 0 3 5 】

別法として、一般式 ( I V ) のインドール ( 式中、A はヒドロキシル基を表す) は、ジアルキルカルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸 ( ベンゾトリアゾール 1 - イルオキシ ) トリ - ピロリジノホスホニウム、ジエチルシアノホネートまたは当業者に公知の任意の他のカップリング剤等のカップリング剤の存在下で、トリエチルアミン等の塩基の存在下、ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて、一般式 ( V ) のアミノインドールに結合することができる。

【 0 0 3 6 】

50

一般式(V)のアミノインドールは、I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104 (Y = H), I. T. Forbes, 国際公開番号W09205170号 (Y = アルキル) 等の文献に記載の方法に従って、調製される。

【0037】

スキーム1において、式(II)、(III)および(V)の化合物ならびに他の反応物は、それらの調製方法が記載されない場合、市販されているかまたは文献に記載されているか、あるいはそこに記載のまたは当業者に公知の方法に従って調製可能である。

【0038】

一般式(II)、(IV)および(I)の化合物(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  は、シアノ基またはアールを表す)は、パラジウム等の金属によって触媒され、一般式(II)、(IV)または(I)(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  は酸素原子を表す)の対応する化合物について行われるカップリング反応によって得ることができる。

10

【0039】

一般式(II)、(IV)および(I)の化合物(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  は $C(O)NR_1R_2$ を表す)は、一般式(II)、(IV)または(I)の対応する化合物(ここで、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  はシアノ基を表す)から、文献に記載のまたは当業者に公知の方法に従って得ることができる。

20

【0040】

一般式(II)、(IV)および(I)の化合物(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  は $S(O)$  アルキルまたは $S(O)_2$  アルキル基を表す)は、文献に記載のまたは当業者に公知の方法に従って、一般式(II)、(IV)または(I)の対応する化合物(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  は $C_1$  -  $C_6$  チオアルキル基を表す)の酸化によって得ることができる。

【0041】

一般式(II)、(IV)および(I)の化合物(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  は $NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ または $NR_3SO_2R_4$ 基を表す)は、一般式(II)、(IV)または(I)の対応する化合物(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  はニトロ基を表す)から、文献に記載のまたは当業者に公知の方法に従って、例えば、還元および次いでアシル化またはスルホン化によって得ることができる。

30

【0042】

一般式(II)、(IV)および(I)の化合物(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  および/または $Z_5$  は $SO_2NR_1R_2$ 基を表す)は、Pharmazie, 1990, 45, 346に記載の方法に類似した方法によって、または文献に記載のもしくは当業者に公知の方法に従って得ることができる。

【0043】

以下の実施例は、本発明によるいくつかの化合物の調製法を記載する。これらの実施例は、限定しているものではなく、単に本発明を説明するものである。例示された化合物番号は、表1に示した番号を指す。微量元素分析、LC-MS(質量分析と連結した液体クロマトグラフィー)分析ならびにIRおよびNMRスペクトルによって、得られた化合物の構造を確認する。

40

【0044】

別に示さない限り、実施例で使用される化学反応試薬は、全て市販されている。

【実施例1】

【0045】

(化合物NO. 1)

50

N (1 メチル 1H インドール 5 イル) 1 (3 トリフルオロメチルベンジル) 1H インドール 2 カルボキサミド  
1.1 1 (3 トリフルオロメチルベンジル) 1H インドール 2 カルボン酸エチル

50 mlのジメチルホルムアミド中の0.492 g (2.6 mmol)の1H-インドール 2 カルボン酸エチル、0.683 g (2.86 mmol)の3 トリフルオロメチルベンジルプロミドおよび0.898 g (6.5 mmol)の炭酸カリウムの懸濁液を、60 で24時間攪拌する。該反応混合物を冷却し、氷 冷水および酢酸エチルの混合物中に注ぐ。沈静後、有機相を分離し、次いで50 mlの水で2回洗浄し、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。該溶液を、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。0.8 gの油が得られ、この油をそのまま以下の段階に使用する。

【0046】

1.2 N (1 メチル 1H インドール 5 イル) 1 (3 トリフルオロメチル ベンジル) 1H インドール 2 カルボキサミド (化合物NO.1)

15 mlのトルエン中の0.231 g (1.58 mmol)の1 メチル 1H 5 アミノインドール (I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36 (8), 1104)の溶液を、6 mlのトルエン中の0.93 ml (1.87 mmol)のトリメチルアルミニウム (トルエン中2 M) 溶液中に、0 で滴下する。15分間の攪拌の後、段階1.1で得られた0.5 g (1.44 mmol)の1 (3 トリフルオロメチルベンジル) 1H インドール 2 カルボン酸エチルを加える。該混合物を50 で4時間加熱する。該反応混合物を、10 mlの水を加えることによって、続いて加水分解し、次いでそれを100 mlの酢酸エチル中に入れる。該有機相を、100 mlの1 N塩酸で洗浄し、50 mlの水で2回洗浄し、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。該残渣を、シリカカラム上で、シクロヘキサンおよびジクロロメタンの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製し、次いでそれをイソプロパノールから再結晶する。0.33 gの生成物を、このようにして得る。

【0047】

融点: 189 ~ 190

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): (ppm): 3.75 (s, 3H), 5.93 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.4 (m, 11H), 7.71 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

【実施例2】

【0048】

(化合物NO.2)

N (1 メチル 1H インドール 5 イル) 5 メトキシ 1 (3 トリフルオロメチルベンジル) 1H インドール 2 カルボキサミド

2.1 5 メトキシ 1H インドール 2 カルボン酸エチル

1.91 ml (26.15 mmol)の塩化チオニルを、52 mlのエタノール中の1 g (5.23 mmol)の5 メトキシ 1H インドール 2 カルボン酸の溶液中に、0 で攪拌しながら滴下する。該反応混合物を2時間、還流下で加熱し、次いでそれを冷却して、減圧下で濃縮する。該残渣を100 mlの酢酸エチル中に入れ、該溶液を50 mlの水で2回洗浄し、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。1.2 gの生成物が得られ、この生成物をそのまま以下の段階に使用する。

【0049】

2.2 5 メトキシ 1 (3 トリフルオロメチルベンジル) 1H インドール 2 カルボン酸エチル

50 mlのジメチルホルムアミド中の、段階2.1において得られた1.2 g (5.47 mmol)の5 メトキシ 1H インドール 2 カルボン酸エチルの溶液を、10 mlのジ

10

20

30

40

50

メチルホルムアミド中の、0.306 gの水素化ナトリウム懸濁液に滴下する。該混合物を1時間、周囲温度で攪拌し、次いで1.01 ml (6.57 mmol)の3-トリフルオロメチルベンジルブロミドを加え、攪拌を更に4時間維持する。該反応混合物を200 mlの氷冷水および100 mlの酢酸エチル上に注ぎ入れる。沈静後、該有機相を分離し、次いで50 mlの水で3回、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。2 gの生成物が得られ、この生成物をそのまま以下の段階に使用する。

## 【0050】

2.3-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-メトキシ-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(化合物NO.2)

15 mlのトルエン中の0.278 g (1.91 mmol)の1-メチル-1H-5-アミノインドール(I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104)の溶液を、10 mlのトルエン中の1.59 ml (3.18 mmol)のトリメチルアルミニウム(トルエン中2 M)の溶液に、0 で滴下する。15分間の攪拌の後、段階2.2で得られた、0.6 g (1.59 mmol)の5-メトキシ-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルを加える。該混合物を50 で4時間加熱する。該反応混合物を10 mlの水の添加によって加水分解し、次いでそれを100 mlの酢酸エチル中に入れる。該有機相を、100 mlの1 N塩酸、50 mlの水(2回)、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。該得られた生成物をシリカカラム上で、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製し、次いでそれをイソプロパノールから再結晶する。0.55 gの生成物が得られる。

## 【0051】

融点: 176 ~ 177

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): (ppm): 3.8 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.2 (m, 8H), 7.48 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

## 【実施例3】

## 【0052】

(化合物NO.3)

N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-インドール-2-カルボキサミド  
3.1-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

10 mlのジメチルホルムアミド中の0.207 g (1 mmol)の5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル、0.173 g (1.2 mmol)の3-フルオロベンジルクロリドおよび0.276 g (2 mmol)の炭酸カリウムの懸濁液を、60 で24時間攪拌する。次いで、該反応混合物を冷却し、氷冷水および酢酸エチルの混合物中に注ぐ。沈静後、有機相を分離し、次いで50 mlの水で2回洗浄し、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。該溶液を、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。0.195 gの油が得られ、この油を、そのまま以下の段階に使用する。

## 【0053】

3.2-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(化合物NO.3)

15 mlのトルエン中の0.146 g (0.7 mmol)の1-メチル-1H-5-アミノインドール(I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104)の溶液を、3 mlのトルエン中の0.7 ml (1.4 mmol)のトリメチルアルミニウム(トルエン中2 M)の溶液に、0 で滴下する。15分間の攪拌の後、段階3.1で得

10

20

30

40

50

られた、0.195 g (0.62 mmol) の 5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルを加える。該混合物を 50 で 4 時間加熱する。該反応混合物を 10 ml の水の添加によって加水分解し、次いでそれを 100 ml の酢酸エチル中に入れる。該有機相を、100 ml の 1 N 塩酸、50 ml の水 (2 回)、次いで 50 ml の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。該残渣をシリカカラム上で、シクロヘキサンおよびジクロロメタンの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製する。0.152 g の生成物が得られる。

## 【0054】

融点：187 ~ 189

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$  DMSO) : (ppm) : 3.77 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7.32 (m, 7H), 7.98 (s, 1H).

## 【実施例 4】

## 【0055】

(化合物 NO. 30)

N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

20

4.1.1 (4-イソプロピルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 200 ml のジメチルホルムアミド中の 128.8 g (0.8 mol) の 1H-インドール-2-カルボン酸、159.2 g (0.8 mol) の 4-プロモクメン、111.6 g (0.808 mol) の炭酸カリウム、および 8 g (0.1 mol) の酸化銅の懸濁液を、還流下で 24 時間攪拌する。冷却後、6 l の水を、得られたベージュ色の懸濁液に加える。該懸濁液を濾過し、次いで、不溶物質を 1 l の 5 N 塩酸溶液中に入れる。この混合物を、500 ml のジクロロメタンで抽出する。該有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮する。減圧下での乾燥後、204.4 g の白色固体が得られ、この固体をそのまま以下の段階に使用する。

## 【0056】

融点：203 ~ 204

30

4.2.1 (4-イソプロピルフェニル)-1H-インドール-2-カルボニルクロリド

2 ml のジクロロエタン中の、段階 4.1 で得られた 111 mg (0.4 mmol) の 1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸、および 90 マイクロリットル (1.2 mmol) の塩化チオニルの溶液を、3 時間還流下で攪拌する。該反応媒質を、減圧下で濃縮する。残渣が得られ、この残渣をそのまま以下の段階に使用する。

## 【0057】

4.3 N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物 NO. 30)

40

2 ml のテトラヒドロフラン中の、段階 4.2 で得られた 119 mg (0.4 mmol) の 1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-インドール-2-カルボニルクロリド、70 mg (0.48 mmol) の 1-メチル-1H-5-アミノインドールおよび 110 マイクロリットル (0.8 mmol) のトリエチルアミンの溶液を、18 時間、周囲温度で攪拌する。該反応混合物を減圧下で濃縮し、20 ml の水および 50 ml のジクロロメタン中に入れる。該有機相を分離し、50 ml の 1 N 塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮する。該残渣をシリカカラム上で、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製する。0.133 g の生成物が得られる。

## 【0058】

融点：178 ~ 179

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : (ppm) : 1.39 (d, 6H), 3.05 (sept, 1H), 3.8 (s, 3H), 6.4 (d, 1H), 7.29 (m, 11H), 7



. 7 8 ( m , 3 H ) .

【実施例 5】

【0059】

(化合物 NO. 4)

N ( 1 メチル 1 H インドール 5 イル ) 1 ( 3 トリフルオロメチルフェニル ) 1 H インドール 2 カルボキサミド

5 . 1 1 ( 3 トリフルオロメチルフェニル ) 1 H インドール 2 カルボン酸

該化合物を、実施例 4 の段階 4 . 1 に記載の方法に類似する方法に従って、該 4 プロモクメンを 3 プロモ , , トリフルオロトルエンに置き換えて調製することができる。

10

【0060】

5 . 2 N ( 1 メチル 1 H インドール 5 イル ) 1 ( 3 トリフルオロメチルフェニル ) 1 H インドール 2 カルボキサミド

20 ml のジメチルホルムアミド中の 2 g ( 6 . 5 5 mmol ) の 1 ( 3 トリフルオロメチルフェニル ) 1 H インドール 2 カルボン酸 ( 実施例 4 の段階 4 . 1 に記載の方法に類似する方法に従って調製される )、1 . 1 4 g ( 7 . 8 6 mmol ) の 1 メチル 1 H 5 アミノインドール ( I . T . Forbes , J . Med . Chem . , 1 9 9 3 , 3 6 ( 8 ) , 1 1 0 4 )、1 . 2 ml ( 7 . 8 6 mmol ) のジエチルシアノホスホネートおよび 2 . 0 3 ml ( 1 4 . 4 1 mmol ) のトリエチルアミンの溶液を、周囲温度で 1 8 時間攪拌する。該反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、それを 5 0 ml の水中に入れる。該溶液を 5 0 ml のジクロロメタンで 2 回抽出する。該有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。該残渣をシリカカラム上で、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製する。

20

【0061】

1 . 9 7 g の生成物を単離する。

【0062】

融点 : 2 2 5 ~ 2 2 6

<sup>1</sup> H NMR ( d<sub>6</sub> DMSO ) : ( ppm ) : 3 . 7 9 ( s , 3 H ) , 6 . 4 1 ( d , 1 H ) , 7 . 0 5 ( d , 1 H ) , 7 . 2 8 ( m , 3 H ) , 7 . 7 7 ( m , 7 H ) .

30

【実施例 6】

【0063】

(化合物 NO. 41)

N ( 1 メチル 1 H インドール 5 イル ) 1 ( 3 イソプロピルフェニル ) 5 トリフルオロメチルオキシ 1 H インドール 2 カルボキサミド

6 . 1 1 ( 3 イソプロピルフェニル ) 5 トリフルオロメチルオキシ 1 H インドール 2 カルボン酸エチル

5 ml のジクロロメタン中の 0 . 2 g ( 0 . 7 3 mmol ) の 5 トリフルオロメチルオキシ 1 H インドール 2 カルボン酸エチル、0 . 2 4 g ( 1 . 4 6 mmol ) の 3 イソプロピルフェニルボロン酸、0 . 2 g ( 1 . 1 mmol ) の二酢酸銅および 0 . 1 2 ml ( 1 . 4 6 mmol ) のピリジンの混合物を、4 分子篩の存在下、周囲温度で 4 日間攪拌する。該混合物を、1 0 0 ml の水および 5 0 ml のジクロロメタン上に注ぐ。該有機相を分離し、1 N の塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮する。該残渣をシリカカラム上で、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製する。0 . 1 g の生成物が得られ、この生成物をそのまま以下の段階に使用する。

40

【0064】

6 . 2 N ( 1 メチル 1 H インドール 5 イル ) 1 ( 3 イソプロピルフェニル ) 5 トリフルオロメチルオキシ 1 H インドール 2 カルボキサミド ( 化合物 NO. 41 )

50

5 mlのトルエン中の0.0493 g (0.34 mmol)の1-メチル-5-アミノ-1H-インドール (I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104)の溶液を、2 mlのトルエン中の0.28 ml (0.56 mmol)のトリメチルアルミニウムの溶液に、0 で滴下する。15分間の攪拌の後、段階6.1で得られた0.1 g (0.28 mmol)の1-(3-イソプロピルフェニル)-5-トリフルオロメチルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルを加える。該混合物を50 で4時間加熱する。該反応混合物を10 mlの水の添加によって加水分解し、次いでそれを100 mlの酢酸エチル中に入れる。該有機相を、100 mlの1 N塩酸、50 mlの水(2回)、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。該残渣をシリカカラム上で、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製し、次いでそれをイソプロパノールから再結晶する。0.136 gの生成物が得られる。

【0065】

融点：164 ~ 165

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$  DMSO) : (ppm) : 1.22 (d, s, 6H), 2.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.9 (m, 2H).

【実施例7】

【0066】

(化合物NO.70)

N-(1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

50 mlのトルエン中の0.46 g (3.49 mmol)の5-アミノ-1H-インドールの溶液を、10 mlのトルエン中の4.76 ml (9.51 mmol)のトリメチルアルミニウム(トルエン中2 M)の溶液に0 で滴下する。15分間の攪拌の後、実施例3の段階3.1で得られた1 g (3.17 mmol)の5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルを加える。該混合物を50 で4時間加熱する。該反応混合物を10 mlの水の添加によって加水分解し、次いでそれを100 mlの酢酸エチル中に入れる。該有機相を、100 mlの1 N塩酸、50 mlの水(2回)、次いで50 mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、次いで該濾過物を減圧下で濃縮する。該残渣をシリカカラム上で、シクロヘキサンおよびジクロロメタンの混合物で溶離するクロマトグラフィーによって精製する。0.7 gの生成物が得られる。

【0067】

融点：158 ~ 163

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$  DMSO) : (ppm) : 5.87 (s, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

【0068】

本発明による一般式(I)のいくつかの化合物の化学構造および物理的特性は、以下の表1中に示される。この表中：

カラム「M.p.」は、摂氏度( )における生成物の融点を与える。生成物が無定形固体または油の形態で単離された場合、それらはこのカラム中それらの質量によって特徴付けられる([MH]<sup>+</sup>)；

Me、MeO、EtO、n-Pr、i-Pr、s-Buおよびt-Buは、それぞれメチル、メトキシ、エトキシ、プロピル、イソプロピル、sec-ブチルおよびtert-ブチル基を表す。

【0069】

10

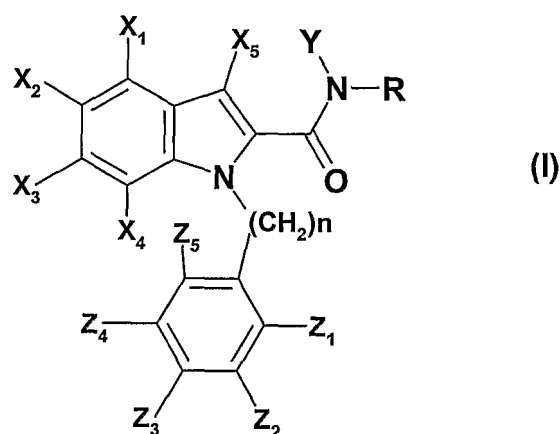
20

30

40

【化 1 6】

表 1



10

【 0 0 7 0】

【表 1】

番号	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	M. p. (°C)
1	H, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	189 - 190
2	H, MeO, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	176 - 177
3	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	187 - 189
4	H, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	225 - 226
5	H, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	0	H	Me	H	Me	H	142 - 144
6	H, Me, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	195 - 196
7	H, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	0	H	H	H	H	H	182 - 184
8	H, H, MeO, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	160 - 161
9	H, Cl, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	205 - 206
10	MeO, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	215 - 217
11	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	188 - 191
12	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	220 - 221
13	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	199 - 200
14	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	Me	H	H	H	161 - 163
15	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	MeO	H	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 428
16	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	173 - 174
17	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	H	t-Bu	H	H	217 - 218

20

30

40

番号	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	M. p. (°C)
18	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	Cl	H	H	H	171 - 172
19	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	F	H	H	224 - 225
20	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	SMe	H	H	73 - 74
21	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	s-Bu	H	H	191 - 192
22	H, MeO, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	H	H	H	166 - 168
23	H, H, Me, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	i-Pr	H	H	147 - 148
24	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	n-ペンチル	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 436
25	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	シクロペンチル	H	H	221 - 222
26	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	Ph	H	H	194 - 195
27	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	233- 235
28	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	n-Pr	H	H	144- 146
29	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	Me	H	H	H	86- 88
30	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	i-Pr	H	H	178 - 179
31	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	t-Bu	H	H	169 - 170
32	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	シクロヘキシル	H	H	227 - 229
33	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	EtO	H	H	94 - 95
34	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	H	Cl	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 400
35	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	F	H	[MH] <sup>+</sup> : 434
36	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	F	H	H	H	H	204 - 206
37	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	198 - 199
38	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	H	Br	H	H	209 - 210
39	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	Me	Me	H	H	148 - 150
40	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	2	H	H	H	H	H	158 - 159
41	H, CF <sub>3</sub> O, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	iPr	H	H	H	164 - 165
42	H, CF <sub>3</sub> , H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	197 - 198
43	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	131 - 132
44	H, CF <sub>3</sub> , H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	181 - 182
45	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-6-イル	H	0	H	Me	H	Me	H	161 - 163

10

20

30

40

番号	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	M. p. (°C)
46	H, H, H, H, H	1, 2, 3 - トリメチルインドール - 5 - イル	H	0	H	Me	H	Me	H	179 - 181
47	H, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 4 - イル	H	0	H	Me	H	Me	H	94 - 106
48	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 6 - イル	H	1	H	F	H	H	H	173 - 175
49	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 7 - イル	H	1	H	F	H	H	H	153 - 155
50	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	2	F	H	H	H	H	187 - 188
51	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	2	H	H	F	H	H	198 - 199
52	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	3	H	H	H	H	H	177 - 178
53	H, MeO, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	165 - 166
54	H, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 7 - イル	H	0	H	Me	H	Me	H	180 - 182
55	H, F, H, H, H	1, 2, 3 - トリメチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	183 - 185
56	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 4 - イル	H	1	H	F	H	H	H	197 - 199
57	H, F, H, H, H	1, 2 - ジメチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	206 - 208
58	H, F, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	2	H	H	t-Bu	H	H	182 - 184
59	H, H, MeO, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	202 - 205
60	MeO, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	177 - 179
61	MeO, H, OMe, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	183 - 185
62	H, Cl, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	201 - 202
63	H, Me, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 412
64	H, SO <sub>2</sub> Me, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	221 - 223
65	H, NO <sub>2</sub> , H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 443
66	H, F, H, H, H	1 - イソプロピルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	167 - 168
67	F, H, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	184 - 185
68	H, iPr, H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	190 - 191
69	H, CF <sub>3</sub> , H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
70	H, F, H, H, H	インドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	158 - 163
71	H, OCF <sub>3</sub> , H, H, H	1 - メチルインドール - 5 - イル	H	1	H	F	H	H	H	188 - 189

10

20

30

40

番号	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	M. p. (°C)
72	Me, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	204 - 205
73	H, tBu, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	209 - 210
74	H, NH <sub>2</sub> , H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	189 - 191
75	H, H, Me, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	206 - 208
76	H, H, F, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	230 - 231
77	H, OMe, OMe, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	243 - 246
78	H, H, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	F	H	H	H	185 - 186
79	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
80	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	2	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	172 - 173
81	H, F, H, H, H	1-メチルインドール-5-イル	H	2	H	F	H	H	H	178 - 180

10

20

## 【0071】

本発明の化合物を、治療学的活性を有する物質としてのそれらの利点を実証したインビトロまたはインビボ薬理的試験に供した。

## 【0072】

## ラットDRGsに関するカプサイシンによって誘導された電流の阻害の試験

ラット脊髄神経節(DRG)細胞の一次培養:

DRGのニューロンは、TRPV1受容体を自然に発現する。

## 【0073】

新生児のラットのDRGの一次培養を、1日齢のラットから調製する。簡潔には、解剖の後、神経節をトリプシン処理し、それらの細胞を穏やかな粉砕によって、機械的に解離する。10%の胎児ウシ血清、25mMのKCl、2mMのグルタミン、100µg/mlのゲンタマイシンおよび50ng/mlのNGFを含むイーグル基礎培養培地中で、該細胞を再懸濁し、次いでラミニン(カバースリップあたり0.25×10<sup>6</sup>細胞数)で被覆されたガラスカバースリップ上に沈着させ、これを、続いて12ウェルコーニング(Corning)皿中に配置する。該細胞を、5%のCO<sub>2</sub>および95%の空気を含む、加湿した雰囲気下、37℃で培養する。非ニューロン細胞の成長を妨げるために、培養後48時間に、シトシンDアラビノシド(1µM)を加える。7~10日間の培養後、該カバースリップを、パッチクランプ試験のための実験用チャンパー中に移す。

30

## 【0074】

電気生理学:

該細胞調製物を含む測定チャンパー(容量800µl)を、Hoffman計量器(Modulation Contrast, New York)を備える倒立顕微鏡の載物台上に置き、400xの倍率で観察する。8つ入口を有する溶液の分配器を使用して、重力で連続的にチャンパーを灌流し(2.5ml/min)、ポリエチレンチューブ(開口部500µm)から構成される分配器の出口は、試験された細胞から少なくとも3mmに位置する。パッチクランプ法の「全細胞」構造を使用した。ホウ珪酸塩ガラスピペット(抵抗5~10Mohms)を、3D圧電マイクロマニピュレーター(Burleigh, PC1000)を使用して、細胞に接近させた。全電流(-60mVに調節された膜電位)を、Pclamp8ソフトウェア(Axon Instrument)により制御されたPCに接続された、Axopatch1D増幅器(Axon Instruments, Fos

40

50

ter City, California) で記録する。該電流プロットを、紙上に記録し、同時にデジタル方式で記録し(サンプリング周波数 15 ~ 25 Hz)、PCのハードディスク上に取得する。

【0075】

300nMカプサイシン溶液の適用によって、DRG細胞(-70mVに設定された電圧)に関する、内向きカチオン電流が生じる。受容体の脱感作を最小にするために、カプサイシンの2つの適用間に、1分の最小の間隔を保持する。調節期間(カプサイシン単独応答の安定化)の後、該試験化合物を、10nMの濃度で、4~5分間、単独で適用し、その間いくつかのカプサイシン+化合物試験を実行する(最大の阻害を得る)。該結果は、調整カプサイシン応答の阻害の%として表す。

10

【0076】

カプサイシン(300nM)応答の阻害のパーセントは、10nMの濃度で試験された本発明の最も活性化化合物に対して、20%~100%の間である(表2中のいくつかの例を参照)。

【0077】

したがって、本発明の化合物は、TRPV1型の受容体の効果的なインビトロアンタゴニストである。

【0078】

【表2】

表2

20

化合物 NO	% DRGパッチ技法による阻害
1	56
11	48

【0079】

マウス角膜過敏試験

この器官は、C線維によって最も刺激されるものの1つであるので、このカプサイシンの刺激性質は、容易に評価される。この文脈において、予備実験によると、動物の角膜の表面におけるカプサイシンの非常に微量の適用(160µMの濃度で2µl)は、記録し易い刺激に関する多数の常同行動を生じる。これらには、目をまばたきすること、同側の前足で滴注した目をこすること、2つの前足で顔をこすること、および後足で同側の顔をひっかくことが含まれる。行動のこれらの種類の持続期間は、観察の2分間を超えず、該動物は、通常の活動性を取り戻す。その様子も更にまた、通常である。該マウスは、毛を逆立てて隅に隠れず、また観察できるなんらの苦痛の徴候を生じない。そこから、これらの用量におけるカプサイシンの作用の持続期間は、2分間未満であると結論できる。

30

【0080】

方法論の概要:

本実験のシリーズの原則は、本発明の化合物が、所与の量のカプサイシンによって誘導された行動応答に影響することができるかどうかを決定することである。カプサイシンは最初にDMSO中で2.5mMに希釈し、最終的な使用には、生理食塩水中で10% Tween 80中に希釈する。対照試験から、該溶媒は、これらの条件下で、効果を有さないことが明らかである。

40

【0081】

実施において、試験生成物は経口的に投与され、また薬物動態学的データに依存する遅れ(治療前の時間: t)で投与され、また該動物は、上で示されるように調製された160µMのカプサイシン溶液の2µlの目への滴注を受ける。滴注に続く2分間の観察の間、同側の前足で滴注された目の上をこする行動の数を記録する。

50

## 【0082】

所与の動物に対して、防護率は以下のように計算する：

$$P = 100 - (「観察されたひっかき行動の数 / 溶媒で処置した群のひっかき行動の平均の数」 \times 100)$$

この防護率は、動物のそれぞれの群に対する平均に変換される（ $n$  = 本発明の化合物で試験された動物の数）。

## 【0083】

60mg/kgの用量で使用された（p.o）、本発明の化合物の最も活性な化合物に対するこのモデルにおいて評価された防護率は、80%～100%である（表3中のいくつかの例を参照）：

## 【0084】

## 【表3】

表3

化合物 NO	%P-60mg/kg (p.o) での (t) - (n=8)
1	26% - (1時間)
14	60% - (1時間)

## 【0085】

これらの試験の結果は、本発明の最も活性な化合物が、TRPV1受容体の刺激によって誘導された効果を遮断することを示す。

## 【0086】

したがって、本発明の化合物は、薬物の調製のために、特にTRPV1型の受容体が関与する病状を予防または治療することが意図された薬物の調製のために使用することができる。

## 【0087】

したがって、その態様のもう一つによると、本発明の対象は、式(I)の化合物または薬学的に許容できる塩、または前記化合物の水和物もしくは溶媒和物を含む薬物でもある。

## 【0088】

これらの薬物は、治療において、特に、疼痛および炎症、慢性、神経障害性の（外傷性の、糖尿病性の、代謝の、感染性の、毒性の、抗癌治療によって誘導されるまたは医原性の）、変形性関節症のまたはリウマチ性の疼痛、線維筋痛症、骨の疼痛、癌に関連する疼痛、三叉神経痛、頭痛、片頭痛、歯の疼痛、熱傷、日焼け、咬傷または刺痛、ヘルペス後神経痛、筋肉痛、神経圧迫（中枢および/または末梢の）、骨髄のおよび/または脳の損傷、虚血（骨髄および/または脳の）、神経変性、出血性血管偶発症候（haemorrhagic vascular accidents）（骨髄および/または脳の）または脳卒中後疼痛の予防および/または治療に使用される。

## 【0089】

本発明の化合物は膀胱多動、膀胱反射亢進、膀胱不安定性、失禁、切迫排尿、尿失禁、膀胱炎、腎仙痛、骨盤の過敏症および骨盤の疼痛等の泌尿器学的障害の予防および/または治療することが意図された薬物の調製のために使用することができる。

## 【0090】

本発明の化合物は外陰病変、卵管炎に関する疼痛または月経困難症等の婦人科障害を予防および/または治療することが意図された薬物の調製のために使用することができる。

## 【0091】

これらの化合物は食道逆流障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、機能性消化不良、大腸炎、IBS、クローン病、膵臓炎、食道炎または胆石仙痛等の胃腸障害を予防および/または治

10

20

30

40

50



療することが意図された薬物の調製のために使用することができる。

【0092】

同様に、本発明の生成物は、喘息、咳、C O R D、気管支収縮および炎症性障害等の呼吸障害を予防および/または治療するために使用することができる。これらの生成物はまた、乾癬、そう痒、皮膚の過敏、目もしくは粘膜の過敏、ヘルペスもしくは帯状ヘルペスを予防もしくは治療するために使用することができる。

【0093】

本発明の化合物はまた、うつ病を治療することが意図された薬物の調製のために使用することができる。

【0094】

その態様のもう一つによれば、本発明は、本発明による化合物を活性成分として含む医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は、本発明による少なくとも1つの化合物、または薬学的に許容できる塩、前記化合物の水和物または溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容できる賦形剤の有効量を含む。

【0095】

前記賦形剤は、薬学的形態および望ましい投与の方法に従って、当業者に公知の通常の賦形剤から選択される。

【0096】

経口、舌下、皮下、筋内、静脈内、局所的、局所の、気管内、鼻腔内、経皮的または直腸の投与のための本発明の医薬組成物において、上の式(I)の活性成分またはその任意の塩、溶媒和物または水和物を、単位投与形態で、従来の薬学的賦形剤との混合物として、上に示された障害または疾患の予防または治療のために、動物または人間に投与することができる。

【0097】

適切な単位投与形態は、錠剤、軟性または硬性ゼラチンカプセル、粉末、顆粒および内用液または懸濁液等の経口的形態、舌下、口腔、気管内、眼内および鼻腔内の投与形態、吸入、局所的、経皮、皮下、筋内または静脈内の投与形態、直腸投与形態および埋め込みを含む。本発明による化合物は、クリーム、ゲル、軟膏またはローション剤で局所適用に使用することができる。

【0098】

例として、錠剤の形態の本発明による化合物の単位投与形態は、以下の成分を含むことができる：

本発明による化合物	50 . 0 mg
マンニトール	223 . 75 mg
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0 mg
トウモロコシデンプン	15 . 0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 25 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 mg

【0099】

前記単位形態は、薬学的剤型によって、体重kgあたり、0 . 001 ~ 30 mgの活性成分の毎日の投与を可能にするための用量を含む。

【0100】

より高いまたはより低い投薬量が適切である、特異的な場合があり得る；このような投薬量は、本発明の範囲から逸脱しない。通常の診療に従えば、各患者に適切な投薬量は、投与の方法、ならびに前記患者の体重および応答に従って医師によって決定される。

【0101】

その態様のもう一つによると、本発明はまた、患者への、本発明の化合物の有効量、またはその薬学的に許容できる塩の1つ、または水和物もしくは溶媒和物の投与を含む、上に示される病状の治療のための方法に関する。

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/002014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D209/42 A61K31/404 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/049702 A (AMGEM INC; BO, YUNXIN, Y; CHAKRABARTI, PARTHA, P; CHEN, NING; DOHERTY,) 19 June 2003 (2003-06-19) abstract examples 76,78-82	1,9-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 December 2005		Date of mailing of the international search report 15/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Diederens, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR2005/002014

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03049702 A	19-06-2003	AU 2002364549 A1	23-06-2003
		CA 2468544 A1	19-06-2003
		EP 1463714 A2	06-10-2004
		JP 2005518371 T	23-06-2005

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No PCT/FR2005/002014
--

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE C07D209/42 A61K31/404 A61P29/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 03/049702 A (AMGEM INC; BO, YUNXIN, Y; CHAKRABARTI, PARTHA, P; CHEN, NING; DOHERTY,) 19 juin 2003 (2003-06-19) abrégé exemples 76,78-82	1,9-12
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention	
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément	
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier	
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	"&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
5 décembre 2005	15/12/2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Fonctionnaire autorisé  Diederens, J	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/002014

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03049702 A	19-06-2003	AU 2002364549 A1	23-06-2003
		CA 2468544 A1	19-06-2003
		EP 1463714 A2	06-10-2004
		JP 2005518371 T	23-06-2005

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

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

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 デュボワ, ローラン

フランス国、エフ - 9 2 3 5 0 ・ ル ・ プレシ - ロバンソン、アブニユ・ドウ・ラ・レジスタンス、1 3 2

(72)発明者 エバノ, ヤニク

フランス国、エフ - 9 1 4 9 0 ・ ダンヌモワ、リュ・ドウ・クーランス、1 2

(72)発明者 エバン, リュク

フランス国、エフ - 7 5 0 1 5 ・ パリ、リュ・ルクルブ、7 7

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA33

ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZB33 ZC42

4C204 CB03 DB01 DB26 EB02 FB03 FB13 GB01 GB32

4H039 CA71 CD90

## 【要約の続き】

、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルキル基を表し；Rは、場合によって置換された4、5、6または7 インドリル基を表し；Yは、水素原子またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基を表し；nは、0、1、2または3と等しく；R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、互いに独立に、水素原子またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルもしくはアリール基を表し；またはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それらを有する窒素原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペラジン基を形成し、前記の基は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルまたはアリール基によって、場合により置換され；R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、互いに独立に、水素原子またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルもしくはアリール基を表し；R<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリール基を表す)に関する。本発明はまた、前記化合物を調製するための方法およびそれらの治療学的使用に関する。