

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-102017

(P2012-102017A)

(43) 公開日 平成24年5月31日(2012.5.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/42 (2006.01)	C07D 209/42 C S P	4C050
A61P 13/08 (2006.01)	A61P 13/08	4C063
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C086
C07D 403/06 (2006.01)	C07D 403/06	4C204
A61K 31/404 (2006.01)	A61K 31/404	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-49019(P2009-49019)
 (22) 出願日 平成21年3月3日(2009.3.3)

(71) 出願人 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (74) 代理人 100109357
 弁理士 矢野 恵美子
 (74) 代理人 100117846
 弁理士 鈴木 ▲頼▼子
 (74) 代理人 100137464
 弁理士 濱井 康丞
 (72) 発明者 ▲薊▼ 英範
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール化合物

(57) 【要約】

【課題】本発明の課題は、医薬組成物、例えば17 HSD type 5の関与する疾患の治療剤として有用な化合物の提供である。

【解決手段】本発明者らは、17 HSD type 5の関与する疾患の治療剤として有用な化合物について鋭意検討した結果、2位に置換カルバモイル基を有するインドール化合物が、強力な17 HSD type 5阻害活性を有すること、並びに、テストロン減少による副作用を伴わない、前立腺肥大症及び前立腺癌等の17 HSD type 5の関与する疾患の治療剤及び/又は予防剤となりうることを知見して本発明を完成した。

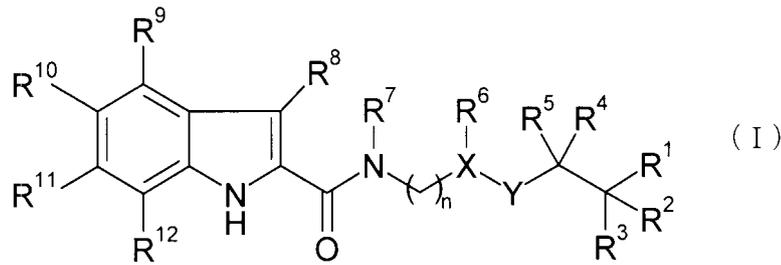
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその塩。

【化 9】



10

(式中、

R^1 は、OH、 OR^0 又はハロゲン；

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一又は互いに異なって、H 又は R^0 ；或いは、 R^2 と R^3 又は R^4 と R^5 が一体となって C_{2-5} アルキレンを形成してもよく；或いは、 R^1 と R^2 が一体となってオキシ；

R^6 及び R^7 は、同一又は互いに異なって、H 又は R^0 、或いは、 R^6 と R^7 が一体となって R^{00} ；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、同一又は互いに異なって、H、 R^0 、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、OH、 $O-R^0$ 、SH、 $S-R^0$ 、 $SO-R^0$ 、 SO_2-R^0 、 O -ハロゲノ低級アルキル、 O -シクロアルキル、 O -ヘテロシクロアルキル、 O -アリール、 O -ヘテロアリール、 $O-R^{00}$ -OH、 $O-R^{00}$ - $O-R^0$ 、 $O-R^{00}$ -シクロアルキル、 $O-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $O-R^{00}$ -アリール、 $O-R^{00}$ -ヘテロアリール、 $O-R^{00}$ -（置換されていてもよいアミノ）、 $O-R^{00}$ - CO_2H 、 $O-R^{00}$ - CO_2R^0 、 $O-R^{00}$ - CO -（置換されていてもよいアミノ）、 CO_2H 、 CO_2R^0 、 CO -（置換されていてもよいアミノ）、 R^{00} -OH、 R^{00} - $O-R^0$ 、 R^{00} -（置換されていてもよいアミノ）、 R^{00} - CO -（置換されていてもよいアミノ）、 R^{00} -シクロアルキル、 R^{00} -ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、 NO_2

20

ここに、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールは、それぞれ、低級アルキル、OH、 $O-R^0$ 及びハロゲンから選択される基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^9 と R^{10} 、又は、 R^{10} と R^{11} が一体となって $-O-R^{00}-O-$ ；

30

R^0 は、同一又は互いに異なって、低級アルキル；

R^{00} は、同一又は互いに異なって、低級アルキレン；

X は、N 又は CH；

Y は、メチレン、O 又は単結合を示し；

n は、1 又は 2 をそれぞれ示す。）

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬組成物、例えば前立腺肥大症や前立腺癌治療用医薬組成物の有効成分として有用なインドール化合物に関する。

40

【背景技術】

【0002】

前立腺肥大症 (Benign Prostatic Hyperplasia : BPH) は主に 50 歳以上の高齢男性に出現する排尿障害を伴う疾患であり、加齢と共に発症頻度が増加する。日本における BPH 患者数は、人口構成の急速な高齢化に伴い、近年増加の一途をたどっている。BPH は、その排尿障害により高齢男性の生活の質を著しく低下させ、また泌尿器診療において最も多く診断・治療されることから医療経済的にも重要な疾患である。

BPH に伴う排尿障害の原因として、前立腺の肥大による直接的な尿道圧迫 (機械的閉塞) と、交感神経を介した前立腺平滑筋の過剰収縮による尿道内圧の上昇 (機能的閉塞) の 2 つの要因が同時に関与することが明らかになっている。薬物療法はその両方の機序に対

50

応可能であり、機械的閉塞には5-還元酵素阻害薬、機能的閉塞には1-交感神経遮断薬（1-遮断薬）が主に用いられている。5-還元酵素阻害薬は、5-還元酵素によるテストステロンからより強力なアンドロゲンである5-デヒドロテストステロン（DHT）への変換抑制に基づく抗アンドロゲン作用により、前立腺を退縮させる。しかし退縮するのは前立腺上皮のみであり、薬効発現までに長期間（数週間から数ヶ月）を必要とする。一方1-遮断薬は投与後速やかに薬効が発揮され、安全性にも優れていることから、現在は1-遮断薬がBPH治療の第一選択薬となっている。しかし長期の臨床試験の結果、5-還元酵素阻害薬は1-遮断薬単独の場合に比べて侵襲的治療への移行を有意に遅延させたことなどから（The New England Journal of Medicine, 2003, 349, 2387-2398）、近年5-還元酵素阻害薬の有用性が再認識されつつある。

10

【0003】

前立腺内のDHTは、精巣で産生されて内分泌的に前立腺へ供給されたテストステロンから5-還元酵素により生成されると考えられてきた。しかし近年、前立腺内のDHT及びその前駆体であるテストステロンの約半分は、前立腺の細胞内で副腎由来ステロイドのデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）から合成されていることが報告されている（Frontier in Neuroendocrinology, 2001, 22, 185-212）。このような性ホルモン標的臓器の細胞内における性ホルモン産生系はintracrinologyと呼ばれている。

5-還元酵素阻害薬では、この前立腺局所におけるテストステロン合成（intracrineなテストステロン合成）を阻害することは困難である。例えば5-還元酵素阻害薬であるフィナステリド（finasteride）投与後のBPH患者において、前立腺内DHT濃度は投与前の約20%に低下したのに対して、前駆体である前立腺内テストステロン濃度は4倍に上昇したという報告がある（The Journal of Urology, 1999, 161, 332-337）。つまり5-還元酵素阻害薬は前立腺内DHT濃度抑制効果を有するが、前立腺内テストステロン濃度抑制効果はなく、逆に濃度を上昇させてしまう。テストステロンはDHTの半分程度のアンドロゲン受容体結合活性を有するため、この前立腺局所におけるテストステロン濃度上昇が、フィナステリドのBPHに対する不十分な薬効の一因とも考えられている。

20

【0004】

前立腺癌においても、外科的去勢術や性腺刺激ホルモン放出ホルモン作動薬による抗アンドロゲン療法が用いられている。これらの抗アンドロゲン療法によっても、前立腺内のテストステロン濃度抑制効果は不十分であることが報告されている。例えば上記の抗アンドロゲン療法を行った前立腺癌患者において、血中テストステロン濃度は治療前の約10%程度に低下したのに対して、前立腺内DHT濃度は半分程度残存していた（The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995, 80, 1066-1071）。これはすなわち前立腺内テストステロン濃度も十分に低下していないことを示唆している。また抗アンドロゲン療法後に再燃した前立腺癌（Hormone Refractory Prostate Cancer）においても、アンドロゲン受容体は核に局在しており、再燃前立腺癌組織のテストステロン濃度と正常前立腺のテストステロン濃度の間には有意な差が見られなかった（Clinical Cancer Research, 2004, 10, 440-448）。これらの報告は、再燃前立腺癌治療において既存の治療法では前立腺内テストステロン濃度低下作用はまったく不十分であり、前立腺内テストステロン合成機構、すなわち前立腺のintracrineなテストステロン合成の抑制が前立腺癌治療の新たな標的となりうることを強く示唆している。

30

40

上記の公知技術より、前立腺のintracrineなテストステロン合成阻害剤は、前立腺内テストステロン濃度低下作用を有し、かつ血中テストステロン濃度低下作用がないことから、（1）前立腺内のテストステロン濃度のみならずDHT濃度も低下させ、（2）精巣由来である血中テストステロン濃度の抑制による副作用を回避出来る、非常に魅力的なBPH治療薬及び/又は前立腺癌治療薬となることが期待される。

【0005】

テストステロンの生合成において、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素（17 β -hydroxysteroid dehydrogenase: 17 β -HSD）は必須である。17 β -HSDにはいくつかのサブタイプが存在するが、ヒト前立腺では17 β -HSDタイプ5（17 β -HSD type 5）が高発現してお

50

り、前立腺癌及び再燃前立腺癌での発現上昇も報告されている (Steroids, 2004, 69, 79 5-801; Cancer Research, 2006, 66, 2815-2825)。一方血中のテストステロンは、そのほぼ全てが精巣で17 HSDタイプ3 (17 HSD type 3) により生成されており、17 HSD type 3は前立腺を含む他の組織での発現がほとんど見られない (Nature Genetics, 1994, 7, 34-39)。したがって前立腺のintracrineなテストステロン合成は17 HSD type 5が担っていると考えられ、17 HSD type 5選択的阻害剤により前立腺のintracrineなテストステロン合成が選択的に抑制されることが期待される。また、乳腺などエストロゲン依存性組織においても17 HSD type 5の寄与は指摘されており、乳癌などエストロゲン依存性疾患においても効果が期待される (Endocrine Reviews, 2003, 24, 152-182)。また、アルド - ケトリダクターゼ (AKR) のサブタイプであるAKR1C3 (17 HSD type 5の別名) が、Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) を代謝して活性酸素種 (ROS) を産生すること (The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277 (27), 24799-24808)、酸化ストレスに関連するAKR1C3遺伝子の1塩基多型 (SNP) が肺癌のリスクと相関すること (Carcinogenesis, 2004, 25 (11), 2177-2181) が報告されている。すなわち肺におけるAKR1C3の活性は、PAHからのROSの生成を介して肺癌のリスクを高めることが示唆され、17 HSD type 5の選択的阻害剤は、肺癌に対しても効果が期待される。

10

【0006】

17 HSD type 5阻害剤としては、ステロイド誘導体 (特許文献1) やFlufenamic acid やインドメタシン等のNSAIDs (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs) (非特許文献1)、桂皮酸誘導体 (非特許文献2) 等が報告されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開WO99/046279号パンフレット

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Cancer Research, 2004, 64, 1802-1810

【非特許文献2】Molecular and Cellular Endocrinology, 2006, 248, 233-235

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0009】

本発明の課題は、医薬組成物、例えば17 HSD type 5の関与する疾患の治療剤として有用な化合物の提供である。

【課題を解決するための手段】

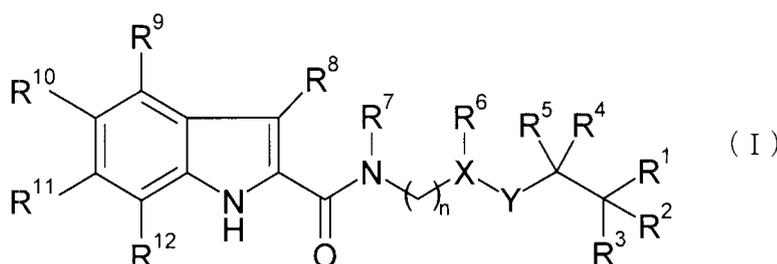
【0010】

本発明者らは、17 HSD type 5の関与する疾患の治療剤として有用な化合物について鋭意検討した結果、2位に置換カルバモイル基を有するインドール化合物が、強力な17 HSD type 5阻害活性を有すること、並びに、テストステロン減少による副作用を伴わない、前立腺肥大症及び前立腺癌等の17 HSD type 5の関与する疾患の治療剤及び/又は予防剤となりうることを知見して本発明を完成した。

40

即ち、本発明は、式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

【化1】



50

(式中、

R^1 は、OH、 OR^0 又はハロゲン；

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一又は互いに異なって、H又は R^0 ；或いは、 R^2 と R^3 又は R^4 と R^5 が一体となって C_{2-5} アルキレンを形成してもよく；或いは、 R^1 と R^2 が一体となってオキソ；

R^6 及び R^7 は、同一又は互いに異なって、H又は R^0 、或いは、 R^6 と R^7 が一体となって R^{00} ；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、同一又は互いに異なって、H、 R^0 、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、OH、 $O-R^0$ 、SH、 $S-R^0$ 、 $SO-R^0$ 、 SO_2-R^0 、 O -ハロゲノ低級アルキル、 O -シクロアルキル、 O -ヘテロシクロアルキル、 O -アリール、 O -ヘテロアリール、 $O-R^{00}$ -OH、 $O-R^{00}$ - $O-R^0$ 、 $O-R^{00}$ -シクロアルキル、 $O-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $O-R^{00}$ -アリール、 $O-R^{00}$ -ヘテロアリール、 $O-R^{00}$ -(置換されていてもよいアミノ)、 $O-R^{00}$ - CO_2H 、 $O-R^{00}$ - CO_2R^0 、 $O-R^{00}$ - CO -(置換されていてもよいアミノ)、 CO_2H 、 CO_2R^0 、 CO -(置換されていてもよいアミノ)、 R^{00} -OH、 R^{00} - $O-R^0$ 、 R^{00} -(置換されていてもよいアミノ)、 R^{00} - CO -(置換されていてもよいアミノ)、 R^{00} -シクロアルキル、 R^{00} -ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、 NO_2

10

ここに、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールは、それぞれ、低級アルキル、OH、 $O-R^0$ 及びハロゲンから選択される基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^9 と R^{10} 、又は、 R^{10} と R^{11} が一体となって $-O-R^{00}-O-$ ；

R^0 は、同一又は互いに異なって、低級アルキル；

20

R^{00} は、同一又は互いに異なって、低級アルキレン；

Xは、N又はCH；

Yは、メチレン、 O 又は単結合を示し；

nは、1又は2をそれぞれ示す。)

なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

【0011】

また、本発明は式(I)の化合物又はその塩を含有する17 HSD type 5の関与する疾患の治療及び/又は予防用医薬組成物に関する。なお、この医薬組成物は式(I)の化合物又はその塩を含有する17 HSD type 5の関与する疾患の予防又は治療剤を包含する。

30

また、本発明は17 HSD type 5の関与する疾患を治療及び/又は予防するための医薬組成物を製造するための式(I)の化合物又はその塩の使用に関する。更に、本発明は17 HSD type 5の関与する疾患を治療及び/又は予防するため使用される式(I)の化合物又はその塩にも関する。

また、本発明は式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる、17 HSD type 5の関与する疾患の治療及び/又は予防方法に関する。なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

【0012】

また、本発明は式(I)の化合物又はその塩を含有する17 HSD type 5の阻害剤に関する。

40

また、本発明は式(I)の化合物若しくはその塩、及び製薬学的に許容される担体、溶剤、若しくは賦形剤を混合する工程を含む、17 HSD type 5の関与する疾患の予防若しくは治療用医薬組成物を生産する方法に関する。

また、本発明は式(I)の化合物又はその塩を含有する医薬組成物、及び、式(I)の化合物又はその塩が、17 HSD type 5の関与する疾患の治療及び/又は予防するために使用され得る又は使用されるべき旨の記載を含むコマーシャルパッケージに関する。

【発明の効果】

【0013】

式(I)の化合物は、17 HSD type 5阻害活性を有し、17 HSD type 5の関与する疾患

50

の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。例えば、アンドロゲンに関連する疾患の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において、「アルキル」及び「アルキレン」とは、特に断らない限り、直鎖又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。

「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6（以後、 C_{1-6} と略す）のアルキル、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等である。別の態様としては、 C_{1-4} アルキルであり、更に別の態様としては、 C_{1-3} アルキルであり、また更に別の態様としては、メチルである。

「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状の C_{1-6} のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン等である。別の態様としては、 C_{1-4} アルキレンであり、さらに別の態様としては、メチレン、エチレンであり、またさらに別の態様としては、メチレンである。

【0015】

「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された、 C_{1-6} アルキルである。別の態様としては、1～5個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、さらに別の態様としては、1～5個のFで置換された C_{1-3} アルキルであり、またさらに別の態様としては、トリフルオロメチルである。

「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等である。別の態様としては、 C_{3-8} シクロアルキルであり、さらに別の態様としては、 C_{3-6} シクロアルキルであり、またさらに別の態様としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、 C_{5-8} シクロアルケンとその二重結合部位で縮合した環基を包含する。例えば、フェニル、ナフチル、1-テトラヒドロナフチル、5-テトラヒドロナフチル、1-インダニル、4-インデニル、1-フルオレニル等である。別の態様としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルであり、さらに別の態様としては、フェニルである。

【0016】

「ヘテロ環」として以下の態様が挙げられる。

(1) 単環式飽和ヘテロ環

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えば、アゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゾカニル等；

(b) 1～3個の窒素原子、ならびに1～2個の硫黄原子および/または1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル等；

(c) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えば、テトラヒドロチオピラニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、オキサチオラニル等；

(e) 1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、オキシラニル、オキセタニル、ジオキソラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル等；

【0017】

(2) 単環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、

10

20

30

40

50

ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル等；

(b) 1～3個の窒素原子、ならびに1～2個の硫黄原子および/または1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル等；

(c) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えば、チエニル、チエピニル、ジヒドロジチオピラニル、ジヒドロジチオニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含むもの、具体的には、ジヒドロオキサチオピラニル等；

10

(e) 1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、フリル、ピラニル、オキセピニル、ジオキソリル等；

【0018】

(3) 縮合多環式飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、キヌクリジニル、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザピシクロ[3.2.2]ノナニル等；

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および/または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、トリチアジアザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル等；

(c) 1～3個の硫黄原子および/または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、2,6-ジオキサピシクロ[3.2.2]オクト-7-イル等；

20

【0019】

(4) 縮合多環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒゾロベンゾイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾピラゾリル、テトラヒドロベンゾピラゾリル、ピロピリジル、インダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、カルバゾリル、アクリジニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、フタラジニル、ジヒドロインダゾリル、ベンゾピリミジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル等；

30

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および/または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリル、フロピロリル、チエノピロリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル等；

(c) 1～3個の硫黄原子を含むもの、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾジチオピラニル、ジベンゾ[b, d]チエニル等；

(d) 1～3個の硫黄原子および1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾオキサチオピラニル、フェノキサジニル等；

(e) 1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、ジベンゾ[b, d]フラニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル等；

40

など。

【0020】

「含窒素ヘテロ環」とは、上記の「ヘテロ環」のうち、(1)(a)、(1)(b)、(2)(a)、(2)(b)、(3)(a)、(3)(b)、(4)(a)及び(4)(b)等のように、少なくとも1個の窒素原子を含んでいるものをいう。

「ヘテロアリアル」とは、上記の「ヘテロ環」の(2)及び(4)のうち、芳香族性を有するヘテロ環基であり、ある態様としては、環を構成する炭素原子に結合手を有する基を意味する。例えば、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、

50

イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、フリル等の単環式ヘテロアリアル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フトラジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジニル等の二環式ヘテロアリアル、カルバゾリル、ジベンゾ[b,d]フラニル、ジベンゾ[b,d]チエニル等の三環式ヘテロアリアルであり、別の態様としては、ピリジル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、インドリル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジニルである。

10

「ヘテロシクロアルキル」とは、上記の「ヘテロ環」の(1)及び(3)のように、環原子間の結合が単結合のみからなるヘテロ環基であり、ある態様としては、環を構成する炭素原子に結合手を有する基を意味する。例えば、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルであり、別の態様としてはオキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルである。

【0021】

「置換されていてもよいアミノ」とは、 NH_2 、或いは、1又は2個の任意の基で置換されたアミノ基を意味し、環を構成する窒素原子に結合手を有する「ヘテロアリアル」及び「ヘテロシクロアルキル」を包含する。「1又は2個の任意の基で置換されたアミノ基」における置換基のある態様としては、 R^0 、ハロゲノ低級アルキル、 $\text{R}^{00}\text{-OH}$ 、 $\text{R}^{00}\text{-O-R}^0$ 、 CO-R^0 、 CO-H ハロゲノ低級アルキル、 $\text{CO-R}^{00}\text{-OH}$ 、 $\text{CO-R}^{00}\text{-O-R}^0$ 、 CO-シクロアルキル 、 CO-ヘテロシクロアルキル 、 CO-アリアル 、 CO-ヘテロアリアル 、 $\text{SO}_2\text{-R}^0$ 及び $\text{SO}_2\text{-(R}^0\text{、ハロゲノ低級アルキルもしくはO-R}^0\text{で置換されていてもよいアリアル)}$ から選択される基である。また、環を構成する窒素原子に結合手を有する「ヘテロアリアル」及び「ヘテロシクロアルキル」のある態様としては、1-アゼパニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピラゾリジニル、1-ピペラジニル、4-チオモルホリニル、3-オキサゾリジニル、モルホリノ、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-インドリル、2-イソインドリル、1-テトラヒドロインドリル、1-インドリニル、1-ベンゾイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリルであり、別の態様としては、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノである。

20

30

【0022】

「17 HSD type 5阻害」のある態様としては「17 HSD type 5選択的阻害」である。「17 HSD type 5選択的阻害」とは、17 HSD type 5に対する阻害活性が17 HSD type 3に対する阻害活性よりも強いことを意味し、ある態様としては、 IC_{50} 値において3倍以上、好ましくは10倍以上、更に好ましくは100倍以上の差異があることを意味する。

本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは1~5個の同一又は異なる置換基で置換されていることを意味する。なお、複数個の置換基がある場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

【0023】

本発明のある態様を以下に示す。

(1) R^1 のある態様としては、 OH 、 O-C_{1-3} アルキル、 F 又は Cl であり、別の態様としては、 OH 又は O-C_{1-3} アルキルであり、更に別の態様としては、 OH である。

(2) R^2 及び R^3 のある態様としては、同一又は互いに異なって、 H 又は R^0 であり、別の態様としては、 H 又は C_{1-3} アルキルであり、更に別の態様としては、 C_{1-3} アルキルであり、更に別の態様としては、メチル又はエチルである。また、 R^2 の別の態様として R^1 と一体となってオキソ基を形成し、且つ、 R^3 がメチル又はエチルである。また更に R^2 及び R^3 の別の態様としては、一体となって C_{2-5} アルキレンである。

(3) R^4 及び R^5 のある態様としては、同一又は互いに異なって、 H 又は R^0 であり、別の態様としては、 H 、メチル又はエチルであり、更に別の態様としては H である。

40

50

(4) R^6 及び R^7 のある態様としては、 R^6 と R^7 が一体となって C_{1-4} アルキレンであり、別の態様としてはメチレンであり、更に別の態様としてはエチレンであり、更に別の態様としてはトリメチレンである。

(5) R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} のある態様としては、H、 R^0 、ハロゲン、 $O-R^0$ 、 O -シクロアルキル、 O -ヘテロシクロアルキル、 $O-R^{00}$ -OH、 $O-R^{00}$ - $O-R^0$ 、 $O-R^{00}$ -シクロアルキル、 $O-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $O-R^{00}$ -アリール、 $O-R^{00}$ -ヘテロアリール、 $O-R^{00}$ - CO_2H 、 $O-R^{00}$ - CO - (置換されていてもよいアミノ)、 CO_2H 、 CO_2R^0 、 CO - (置換されていてもよいアミノ)、 R^{00} -OH、 R^{00} - $O-R^0$ 、 R^{00} - (置換されていてもよいアミノ)、 R^{00} -ヘテロシクロアルキル、アリール、ニトロ、置換されていてもよいアミノである。

ここに、「置換されていてもよいアミノ」のある態様としては、(i) NH_2 、(ii) 1又は2個の R^0 、ハロゲン低級アルキル、 R^{00} -OH、 R^{00} - $O-R^0$ 、 $CO-R^0$ 、 CO -ハロゲン低級アルキル、 $CO-R^{00}$ -OH、 $CO-R^{00}$ - $O-R^0$ 、 CO -シクロアルキル、 CO -ヘテロシクロアルキル、 CO -アリール、 CO -ヘテロアリール、 SO_2-R^0 及び $SO_2-(R^0$ 、ハロゲン低級アルキルもしくは $O-R^0$ で置換されていてもよいアリール) から選択される基で置換されたアミノ、及び (iii) 1-アゼパニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピラゾリジニル、1-ピペラジニル、4-チオモルホリニル、3-オキサゾリジニル、モルホリノ、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-インドリル、2-イソインドリル、1-テトラヒドロインドリル、1-インドリニル、1-ベンゾイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリルであり、別の態様としては、(iv) NH_2 、(v) 1又は2個の C_{1-3} アルキル、ハロゲン C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレン-OH、 C_{1-3} アルキレン- $O-C_{1-3}$ アルキル、 $CO-C_{1-3}$ アルキル、 CO -ハロゲン C_{1-3} アルキル、 $CO-C_{1-3}$ アルキレン-OH、 $CO-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-3}$ アルキル、 CO -シクロアルキル、 CO -ヘテロシクロアルキル、 CO -アリール、 CO -ヘテロアリール、 SO_2-C_{1-3} アルキル及び $SO_2-(C_{1-3}$ アルキル、ハロゲン C_{1-3} アルキルもしくは $O-C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよいアリール) から選択される基で置換されたアミノ、及び (vi) 1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノである。

(6) Xのある態様としてはNであり、別の態様としてはCHである。

(7) Yのある態様としてはOであり、別の態様としては単結合であり、更に別の態様としてはメチレンである。

(8) nのある態様としては1であり、別の態様としては2である。

【0024】

本発明の式(I)の化合物のある態様としては、上記(1)~(8)に記載の基の態様の1以上の組合せからなる化合物であり、具体的には、例えば以下の組合せが挙げられる。

(9) XがCH、 R^1 がOH、 $O-C_{1-3}$ アルキル、F又はClであり、 R^4 及び R^5 がH、メチル又はエチルである化合物。

(10) XがCH、 R^1 がOH又はClであり、 R^4 及び R^5 がH、メチル又はエチルである化合物。

(11) XがCH、 R^1 がOH又はClであり、 R^4 及び R^5 がHである化合物。

(12) R^2 及び R^3 がH又は R^0 である(9)~(11)に記載の化合物。

(13) R^2 及び R^3 が一体となって C_{2-5} アルキレンである(9)~(11)に記載の化合物。

(14) R^2 及び R^3 が R^0 である(9)~(11)に記載の化合物。

(15) nが2である(9)~(14)に記載の化合物。

(16) Yが単結合であり、nが2である(9)~(14)に記載の化合物。

(17) Yがメチレン又はOであり、nが1である(9)~(14)に記載の化合物。

(18) R^6 と R^7 が一体となって C_{1-4} アルキレンである(9)~(17)に記載の化合物。

(19) R^6 と R^7 が一体となってメチレンである(9)~(17)に記載の化合物。

(20) R^6 と R^7 が一体となってエチレンである(9)~(17)に記載の化合物。

(21) R^6 と R^7 が一体となってトリメチレンである(9)~(17)に記載の化合物。

(22) R^8 と R^{12} の一方、又は両方がHである(9)~(21)に記載の化合物。

【 0 0 2 5 】

本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

- 2-[1-(1H-インドール-2-イルカルボニル)アゼチジン-3-イル]エタノール、
 2-{{4-(2-クロロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インドール、
 1-(1-{{5-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-
 イル)-2-メチルプロパン-2-オール、
 2-[(2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インド
 ール-5-イル)オキシ]アセトアミド、
 5-クロロ-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミ
 ド、
 3-({1-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}メチル)ペンタ
 ン-3-オール、
 1-({1-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-2-メ
 チルプロパン-2-オール、
 2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-N,N-ジメチル-
 1H-インドール-5-カルボキサミド、
 1-(1-{{5-(メトキシメチル)-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-
 メチルプロパン-2-オール、
 1-{{1-[(6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-
 2-メチルプロパン-2-オール、
 1-{{1-[(6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-
 メチルプロパン-2-オール、
 4-{{1-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチルブタ
 ン-2-オール、
 1-{{1-[(4-プロモ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-
 メチルプロパン-2-オール、
 1-{{1-[(5-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メ
 チルプロパン-2-オール、
 1-(1-{{5-(シクロペンチルオキシ)-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イ
 ル)-2-メチルプロパン-2-オール、及び
 1-(1-{{5-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル)
 -2-メチルプロパン-2-オール。

10

20

30

【 0 0 2 6 】

式 (I) の化合物のいくつかは、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式 (I) の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式 (I) の化合物のいくつかは、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式 (I) の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

40

【 0 0 2 7 】

さらに、本発明は、式 (I) で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

【 0 0 2 8 】

また、式 (I) の化合物の塩とは、式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロ

50

ピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸又はアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【0029】

さらに、本発明は、式(I)の化合物及びその塩の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

10

【0030】

(製造法)

式(I)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)で保護しておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウツツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を製造することができる。

20

また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造することができる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

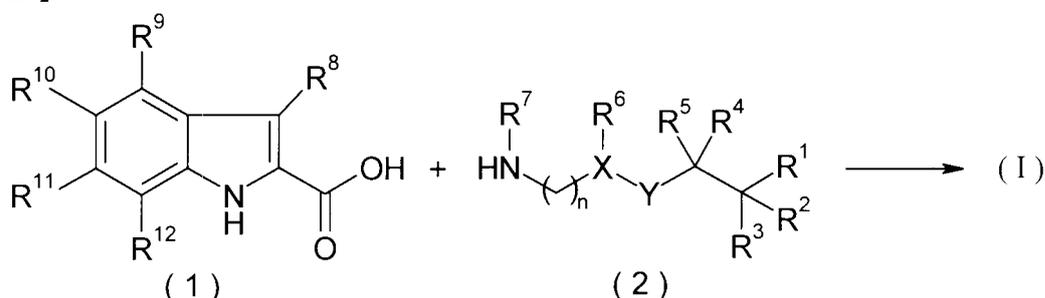
以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

【0031】

30

(第1製法)

【化2】



40

本発明化合物(I)は、化合物(1)と化合物(2)との反応により得ることができる。

この反応では、化合物(1)と化合物(2)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20 ~ 60 において、通常0.1時間~5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、1-(3-ジメチルアミノ)ブ

50

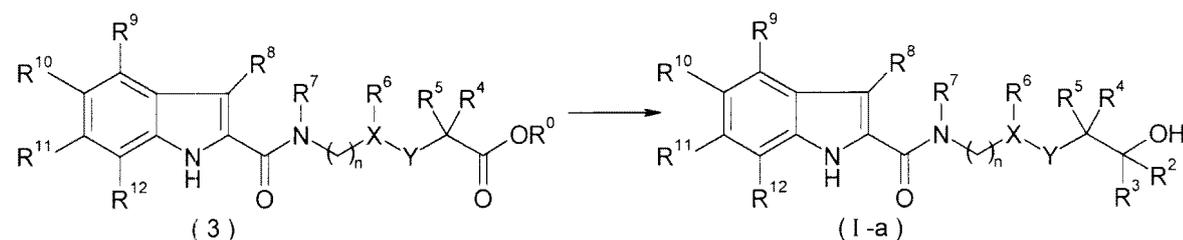
ロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤（例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）を用いることが反応に好ましい場合がある。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、カルボン酸（1）を反応性誘導体へ変換した後にアミン（2）と反応させる方法も用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体と化合物（2）との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、-20 ～60 で行うことができる。

【0032】

（第2製法）

【化3】



R¹がOHである本発明化合物（I-a）は、対応するエステル化合物（3）より得ることができる。即ち、エステル化合物（3）を還元することによりR²及びR³がHである化合物が、エステル化合物（3）をGrignard反応に付すことによりR²及びR³が低級アルキルである化合物が製造できる。

この反応では、化合物（3）に対し還元剤又はGrignard試薬を等量若しくは過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20 ～室温下において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤の例としては、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウム、トリ-tert-ブトキシアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。またGrignard試薬の例としては、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミド等が挙げられ、例えばSynthesis 1983, 12, 1030-1031に記載の方法が適用できる。

【0033】

（その他の製法）

種々の本発明化合物（I）は、本発明化合物（I）を原料として、当業者が通常行う、アミド化、酸化、還元、加水分解、アルキル化、縮合反応、置換反応等を用いて適宜製造することができる。

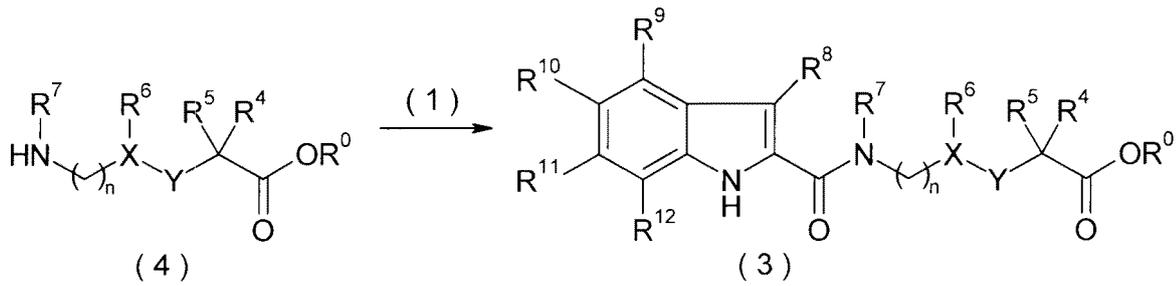
例えば、R¹がOHである化合物を、塩化チオニルやオキシ塩化リンで処理することでR¹がClの化合物を、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファー トリフルオリド等で処理することでR¹がFの化合物を得ることができる。また、R¹がOR⁰である化合物は、R¹がOHである化合物をO-アルキル化反応に付すことにより製造できる。

【0034】

（原料合成）

原料化合物(1)は、Fischerのインドール合成反応、例えばロビンソン(Robinson)著、「The Fischer Indole Synthesis (1982年)」に記載の方法を参照して製造できる。

【化4】

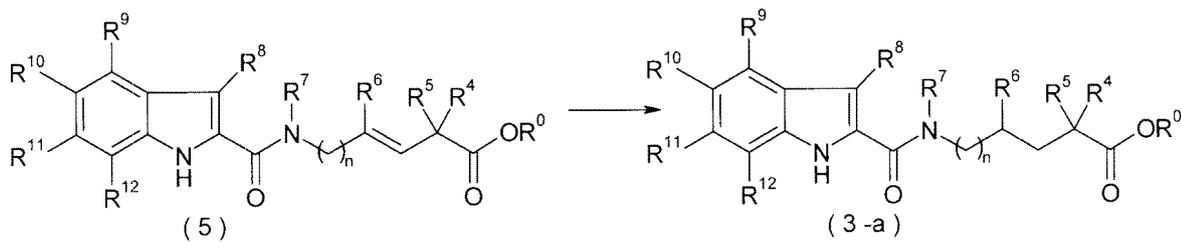


10

原料化合物(3)は、原料化合物(4)及び(1)の反応により製造できる。反応条件は前記第1製法に準じて行うことができる。

【0035】

【化5】

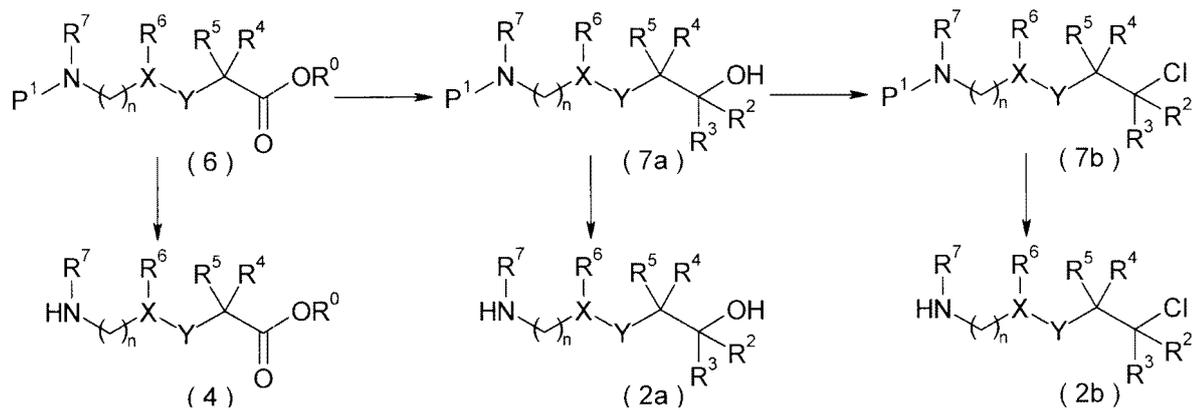


20

また、XがCH、Yがメチレンである原料化合物(3-a)は、対応するオレフィン化合物(5)を、水素雰囲気下、パラジウム炭素等を触媒とする接触還元反応に付すことにより製造できる。

【0036】

【化6】



30

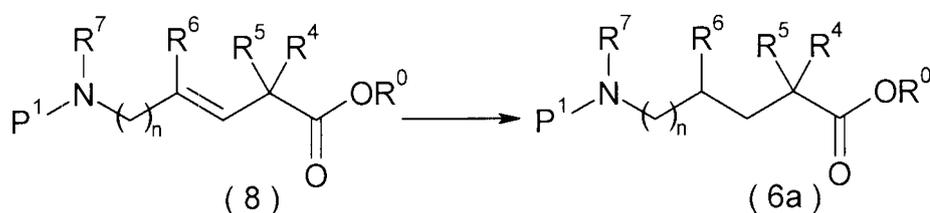
(式中、P¹はアミノ基の保護基を示す。)

原料化合物(4)、(2a)及び(2b)は、それぞれ対応する原料化合物の脱保護により得ることができる。原料化合物(7b)は、化合物(6)の還元又はGrignard反応により得られる化合物(7a)のクロロ化により製造できる。

40

【0037】

【化7】

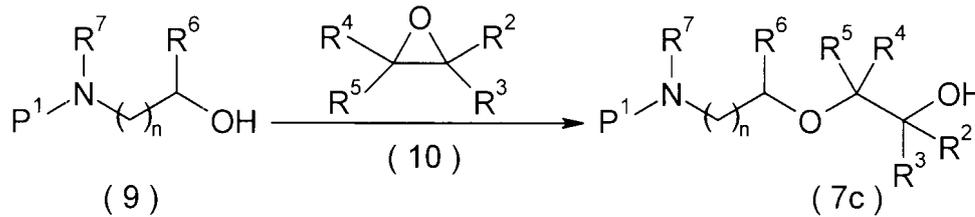


50

XがCH、Yがメチレンである原料化合物は、オレフィン化合物(8)の接触還元により得られる化合物(6a)を、前記と同様に処理することで種々の化合物が得られる。

【0038】

【化8】



10

XがCH、YがOである化合物は、アルコール化合物(9)を、エポキシ化合物(10)と反応させることで得ることができる。塩基又はルイス酸の存在下に反応を行うのが有利な場合がある。

【0039】

式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

20

【0040】

試験例

本発明化合物のヒト17 HSD type 5の阻害活性及び17 HSD type 3阻害活性は、以下に示す試験方法により確認した。詳細な試験手順は、Maniatis, T.ら、Molecular Cloning-A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory, NY (1982)等を参考にすることができる。また、下記1及び2に記載のヒト17 HSD type 5及びtype 3をコードする遺伝子及び17 HSD type 5及びtype 3は、Molecular Endocrinology 1997, 11 (13), 1971-1984に記載の方法によっても得ることができる。

30

【0041】

1. ヒト17 HSD type 5をコードする遺伝子の単離及び酵素精製

本発明の薬理試験に用いるヒト17 HSD type 5をコードする全長cDNAは、ヒト肺癌由来細胞株のA549細胞由来のcDNAをテンプレートとしてPCR法により取得した。得られたcDNAの塩基配列はジデオキシターミネーター法により解析し、公知のヒト17 HSD type 5配列(GenBank accession No. NM_003739)と合致したクローンを選択した。これらを含むプラスミドにて、大腸菌BL21を形質転換させた後に大量培養し、当該蛋白質をGSTrapFFカラム(アマシャム社製)とPreScissionProtease(アマシャム社製)を用いて精製した。精製法はGSTrapFFカラムに添付された説明書に従った。

40

【0042】

2. ヒト17 HSD type 3をコードする遺伝子の単離及び酵素精製

本発明の薬理試験に用いるヒト17 HSD type 3をコードする全長cDNAは、ヒト精巣由来のcDNAをテンプレートとしてPCR法により取得した。得られたcDNAの塩基配列はジデオキシターミネーター法により解析し、公知のヒト17 HSD type 3配列(GenBank accession No. BC034281)と合致したクローンを選択した。その後これらを含むプラスミドにてヒト胎児腎由来細胞株の293細胞を形質転換させ、24時間後に細胞を回収した。次に回収した細胞を、5%グリセロールを含むリン酸緩衝液(100 mm-dish 1枚当たり500 µlの5%グリセロールを含むリン酸緩衝液(pH7.4, 200 mM))中で破碎し、遠心分離(16000rpm,

50

5 min, 4) 後その上清を酵素源とした。

【 0 0 4 3 】

3 . ヒト17 HSD type 5及びtype 3の酵素活性の測定

酵素活性の測定は、Trevor M. PenningらBiochem. J., 2000, 351, 67-77を参考にして行った。具体的には、100 mMリン酸カリウムバッファー (pH6.0) を用いて、(1) 最終濃度が10 µg/mlとなる量の上記1で精製した酵素、(2) 最終濃度が300 nMとなる量のアンドロステンジオン、(3) 最終濃度が200 µMとなるNADPH、及び(4) 試験物質とを混合して室温にて2時間反応後、産生されたテストステロン量をDELFLIA (登録商標) Testosterone Reagents R050-201 (パーキンエルマー社製) を用いて測定した。測定法は添付の説明書に従った。酵素未添加時のテストステロン量を0%、化合物未添加時のテストステロン産生量を100%として、化合物添加時におけるテストステロン産生の減少量を相対値として求めた。次いで、IC₅₀値をロジスティック (Logistic) 回帰法により算出した。

本発明化合物に含まれる幾つかの実施例化合物のヒト17 HSD type 5の阻害活性のIC₅₀値を表1に示す。Exは後記実施例化合物番号を示す。

【 0 0 4 4 】

【表1】

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	200	28	264
3	5	31	96
7	203	35	323
14	80	38	182
15	48	48	129
24	127	49	298
26	83	55	670
27	100	56	1341

【 0 0 4 5 】

また、より生体に近いin vitroモデルとして、上記酵素活性はヒト17 HSD type 5等を発現させた細胞を用いて測定することもできる。

【 0 0 4 6 】

4 . ヒト17 HSD type 5発現LNCaP細胞の作製

上記1で選択したクローンを含むプラスミドにてヒト前立腺癌由来細胞株のLNCaP細胞を形質転換させ、安定発現細胞株を得た

【 0 0 4 7 】

5 . ヒト17 HSD type 5発現LNCaP細胞を用いた細胞増殖能の測定

上記4で得られた形質転換細胞を96穴プレートに5000細胞/穴になるように播種して一晚培養した後、試験化合物とともに最終濃度5 nMとなるようにAndrostenedioneを添加して5日間培養した。培養後に細胞数をCellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay (プロメガ社) を用いて測定した。CellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assayは、細胞内ATP量をルシフェラーゼによる発光強度でモニターすることにより細胞数を測定する試薬である。なお実験操作は添付の説明書に従った。Androstenedione未添加時の細胞数を増殖0%、Androstenedione添加、試験化合物未添加時の細胞数を増殖100%として、試験化合物添加時における細胞増殖抑制活性を相対値として求めた。次いで、IC₅₀値をロジスティック (Logistic) 回帰法により算出した。

【 0 0 4 8 】

上記試験結果から明らかなように、式 (I) の化合物はヒト17 HSD type 5阻害活性を有することが確認された。

従って、式 (I) の化合物は、17 HSD type 5の関与する疾患の予防及び/又は治療用

医薬組成物の有効成分として使用しうる。例えば17 HSD type 5の阻害によりアンドロゲン合成やエストロゲン合成が抑制されるので、アンドロゲンやエストロゲンの関与する疾患の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

【0049】

17 HSD type 5の関与する疾患、即ち、アンドロゲンもしくはエストロゲンの関与する疾患のある態様としては、前立腺癌、前立腺肥大、アクネ、脂漏症、多毛症、禿頭症、脱毛症、性早熟症、副腎肥大、多嚢胞性卵巣症候群、乳癌、子宮内膜症及び平滑筋腫等が挙げられ、別の態様としては前立腺癌であり、更に別の態様としては前立腺肥大である。また、更に別の態様としては肺癌等の酸化ストレスに関連する疾患である。例えば、前立腺のintracrineなアンドロゲン合成は17 HSD type 5が担っていると考えられることから、特に前立腺においてアンドロゲンの関与する疾患である前立腺癌や前立腺肥大症の予防及び/又は治療に有用である。

10

【0050】

また本発明のある態様であるヒト17 HSD type 3阻害活性が弱い化合物は、精巣におけるヒト17 HSD type 3由来のテストステロン生合成への影響を与えることなく、17 HSD type 5選択的阻害作用により前立腺のintracrineなテストステロン合成を選択的に抑制することが期待できる。即ち式(I)の化合物は血中テストステロン濃度に対して影響を及ぼさないことから、血中テストステロン濃度の抑制による性機能障害などの副作用を伴わない前立腺肥大症や前立腺癌の治療及び/又は予防に使用しうる。

【0051】

式(I)の化合物又はその塩の1種又はそれ以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

20

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0052】

経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又はそれ以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

30

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0053】

非経口投与のための注射剤は、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水溶性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

40

【0054】

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水溶性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

【0055】

50

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

10

【0056】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

【0057】

式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、別個に製剤化されていても、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と式(I)の化合物とを含む医薬組成物であってもよい。

20

【実施例】

【0058】

以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に、公知化合物の製造を参考例にそれぞれ示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組合せ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造される。

30

【0059】

また、実施例及び製造例において、以下の略号を用いることがある。

Ex: 実施例番号、Pre: 製造例番号、No: 化合物番号、mp: 融点()、Dat: 物理化学的データ (FAB+: FAB-MS(M+H)⁺、FAB-: FAB-MS(M-H)⁻、ESI+: ESI-MS(M+H)⁺、ESI-: ESI-MS(M-H)⁻、APCI+: APCI-MS(M+H)⁺、APCI/ESI+: APCI/ESI-MS(M+H)⁺、APCI/ESI-: APCI/ESI-MS(M-H)⁻、EI: EI-MS(M)⁺、CI+: CI-MS(M+H)⁺、NMR: DMSO-d₆中の¹H NMRにおけるピークの(ppm)、RT: HPLCでの保持時間(分)、Str: 構造式、Syn: 同様の方法で製造した製造例又は実施例番号、DMF: N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO: ジメチルスルホキシド、THF: テトラヒドロフラン、4 M HCl/EtOAc: 4 mol/L 塩化水素酢酸エチル溶液、MeOH: メタノール、EtOH: エタノール、Me: メチル、Et: エチル、iPr: 2-プロピル、cPr: シクロプロピル、tBu: tert-ブチル、cBu: シクロブチル、cPen: シクロペンチル、Ac: アセチル、Bn: ベンジル、Boc: tert-ブトキシカルボニル。

40

RTを求めるために行ったHPLCの条件

カラム: Wakosil-II 5C18AR (登録商標) (粒径: 5 μm 内径: 2.0 mm 長さ: 30 mm);
 流速: 1.2 ml/min; 検出波長: 254 nm; カラム温度: 35.0 ; 注入量: 5 μl
 移動相 A液: 5 mMトリフルオロ酢酸水溶液; B液: メタノール

【表 2】

時間(分)	A液 (%)	B液 (%)	溶出
0-4	90→0	10→100	グラジエント
4-4.5	0	100	イソクラティック

【0060】

製造例 1

tert-ブチル 3-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート 237 mg 及びトリフルオロ酢酸 0.1 ml のクロロホルム 4 ml 溶液を室温で1時間攪拌した。混合物に4 M HCl/EtOAc 2 ml を加え、同温度で2時間攪拌した後、混合物を減圧濃縮した。残渣の DMF 5 ml 溶液にインドール-2-カルボン酸 180 mg、トリエチルアミン 0.41 ml、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 230 mg、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 160 mg を 0 で加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物に 0.5 M塩酸及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を1 M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮して、エチル [1-(1H-インドール-2-イルカルボニル)アゼチジン-3-イリデン]アセテート 96 mg を無色油状物として得た。

製造例 2

2-フルオロ-4-メチルピリジン 2 g のTHF 30 ml 溶液に 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 16 ml を -78 で滴下した後、混合物を同温度で1時間攪拌した。混合物にアセトン 2.5 ml を加えた後、同温度で1時間攪拌した。混合物に水と酢酸エチルを加えて室温に昇温し、分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 1:0-10:1) にて精製し、1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 1.45 g を無色油状物として得た。

【0061】

製造例 3

ベンジル 4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 5.07 g のTHF 100 ml 溶液に 1.4 M メチルマグネシウムプロマイドのトルエン/THF (75/25) 20 ml 溶液を 0 で滴下した。混合物を1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して、ベンジル 4-(2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート 5.38 g を無色油状物として得た。

製造例 4

DMSO 4.7 ml のジクロロメタン40 ml 溶液にオキサリルクロリド 3 ml を -60 以下で滴下した。混合物を同温度で20分攪拌した後、混合物にベンジル 4-(2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート 4.63 g のジクロロメタン30 ml 溶液を40分かけて滴下した。さらに混合物を同温度で10分攪拌した後、トリエチルアミン 9 ml を混合物に20分かけて滴下した。反応液を20分かけて-30 まで昇温した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を混合物に加え、分液した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層をまとめて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1-1:1) にて精製し、ベンジル 4-(2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート 1.82 g を無色油状物として得た。

【0062】

製造例 5

エチル 5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート 400 mg、トリブチルホスフィン 0.72 ml、シクロプロピルメタノール 0.31 ml 及びTHF 10 ml の混合物に、1,1'-ア

10

20

30

40

50

ゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド) 504 mgを加え、室温で3時間攪拌した。混合物にトリブチルホスフィン 0.72 ml、シクロプロピルメタノール0.31 ml、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド) 504 mgを追加し、さらに室温で10分間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 100:0-80:20)にて精製し、エチル 5-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキシレート 149 mgを白色固体として得た。

製造例 6

エチル 5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート 400 mg、シクロペンチルメタノール 390 mg、トリフェニルホスフィン 1.02 g及びTHF 10 mlの混合物に、0 で、アゾジカルボン酸ジエチル 1.77 mlを加え、室温で終夜攪拌した。混合物に0 で、シクロペンチルメタノール 390 mg、トリフェニルホスフィン 1.02 g及びアゾジカルボン酸ジエチル 1.77 mlを追加し、さらに室温で3日間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 100:0-80:20)にて精製し溶出液を濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄、ろ取して、エチル 5-(シクロペンチルメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキシレート 260 mgを白色固体として得た。

【0063】

製造例 7

ベンジルメチルカルバメート 11.62 g及びDMF 50 mlの混合物に、0 で、55%水素化ナトリウムを加え、室温で1時間攪拌した。次いで、5-プロモペンタン酸エチルを加え、室温で2時間、70 で2時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 100:0-50:50)にて精製し、エチル 5-{(ベンジルオキシ)カルボニル}(メチル)アミノ}ペンタノエート 5.88 gを無色油状物として得た。

製造例 8

エチル 5-{(ベンジルオキシ)カルボニル}(メチル)アミノ}ペンタノエート5.88 g及びTHF 50 ml混合物に 3 M メチルマグネシウムクロライドのTHF 16.7 ml 溶液を 0 で滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した後、水、1 M 塩酸 50 ml、及び酢酸エチルを混合物に加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 100:0-0:100)にて精製して、無色油状物 2.91 gを得た。

無色油状物2.91 g、MeOH 20 mlの混合物に、54%含水10%パラジウム炭素 481 mgを加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をジオキサン 50 mlに溶解し、4 M HCl/ジオキサン溶液 10 mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、溶媒を減圧下濃縮し、2-メチル-6-(メチルアミノ)-2-ヘキサノール 塩酸塩 1.89 gを無色油状物として得た。

【0064】

製造例 9

tert-ブチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アゼパン-1-カルボキシレート 4.43 g及びMeOH 30 mlの混合物に、54%含水10%パラジウム炭素370 mgを加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、溶媒を減圧下濃縮し、tert-ブチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)アゼパン-1-カルボキシレート 3.62 gを無色油状物として得た。

製造例 10

tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アゼパン-1-カルボキシレート 1.75 g、ジオキサン 20 mlの混合物に、4 M HCl/ジオキサン溶液 16.13 mlを滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液にトルエンを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄、ろ取し、4-(2-クロロ-2-メチルプロピル)アゼパン 塩酸塩 1.07 gを白色固体として得

10

20

30

40

50

た。

【0065】

製造例 1 1

tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート 300 mg、2,2-ジメチルオキシラン 0.78 ml、粉末状水酸化カリウム 117 mg、及びDMSO 1.5 ml の混合物を 30 で 4時間攪拌した後、混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 0:10-5:5）にて精製して、tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート 282 mg を白色固体として得た。

10

製造例 1 2

ベンジル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 2.00 g及び THF 10 mlの混合物に、0 で、3 M エチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 5.24 mlを加え、室温で3時間攪拌した。混合物に、3 M エチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 2.62 mlを追加し、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に0 で、1M 塩酸 23.6 ml及び酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100:0-65:35）にて精製し、ベンジル 4-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 1.21 gを黄色油状物として得た。

20

【0066】

製造例 1 3

ベンジル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 2.00 g、オルトチタン酸テトライソプロピル 0.387 ml及びジエチルエーテル 30 mlの混合物に、3 M エチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 6.55 mlをゆっくり滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を0 に冷却し、1 M 塩酸 32.8 ml及び酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100:0-50:50）にて精製し、ベンジル 4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート 550 mgを無色油状物として得た。

30

製造例 1 4

1-tert-ブチル 2-エチル 5-ヒドロキシ-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート 100 mg、(3R)-テトラヒドロフラン-3-オール 57.7 mg及び(トリブチルホスホラニリデン)アセトニトリル 158 mg のトルエン 1 ml 溶液を60 で終夜攪拌した。混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 0:10-3:7）にて精製して、1-tert-ブチル 2-エチル 5-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート 112 mg を無色油状物として得た。

【0067】

製造例 1 5

1-tert-ブチル 2-エチル 5-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート 111 mg、EtOH 1 ml、及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml の混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を濃縮し1 M 塩酸で酸性に調整した後、メタノール-クロロホルムの混合溶媒（1:9）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して 60 mg の固体を得た。固体を ジオキサン及び4 M HCl/ジオキサン溶液の混合液（1:1）に溶解して終夜室温で放置した。混合物を濃縮して乾燥した後、残渣をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒で粉末化して、5-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 45 mg を褐色粉末として得た。

40

製造例 1 6

50

2-(エトキシカルボニル)-1H-インドール-5-カルボン酸 1.00 g及びTHF 40 mlの混合物に、0 で、1.06 M ボランのTHF溶液 16.2 mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1 M 塩酸 30 ml、酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：（10%メタノール/クロロホルム）= 100:0-60:40）にて精製した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、ろ取して、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート 500 mgを白色固体として得た。

【0068】

製造例 17

1-(1-{[5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-メチル-2-プロパノール 224 mg及びジクロロメタン 30 mlの混合物に、二酸化マンガ 10
ン 589 mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、溶媒を減圧下濃縮し、2-{[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-5-カルバルデヒド 179 mgを白色固体として得た。

【0069】

製造例 18

エチル 5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート 300 mg、フッ化セシウム 44
4 mg、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート 0.288 ml及びDMF 3
mlの混合物を50 で終夜攪拌した。混合物に水 50 ml を加え、沈殿物を濾取して水洗し
、乾燥して褐色固体を得た。固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： 20
ヘキサン = 0:10-4:6）で精製して、エチル 5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-インド
ール-2-カルボキシレート 228 mg を白色固体として得た。

【0070】

製造例 19

エチル 6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート 1.34g、MeOH 16 m
l 及びTHF 8 ml の混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 8 ml を加え50 で5時間攪拌し
た。反応液を放冷後濃縮し、残渣に水 30 ml及び1 M 塩酸 8 ml を加えて固体を濾取し、
水及びEtOHで洗浄して、6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 1.09 g を
ベージュ色固体として得た。

製造例 20

1-tert-ブチル 2-エチル 5-プロモ-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート 1.00 g、
シクロプロピルボロン酸 303 mg、トリシクロヘキシルホスフィン 152 mg、リン酸三カリ
ウム 2.02 g、トルエン 20 ml及び水 2 mlの混合物に、酢酸パラジウム 61 mgを加え、アル
ゴン雰囲気下、100 で3時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、分液操作を行
った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100:0-70:30）にて精製し、1-tert-
ブチル 2-エチル 5-シクロプロピル-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート 816 mgを黄
色油状物として得た。

【0071】

製造例 21

1-tert-ブチル 2-エチル 5-シクロプロピル-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート 8
16 mg、ジクロロメタン 20 mlの混合物に、トリフルオロ酢酸 2.00 mlを加え、室温で30
分間攪拌した。反応液にトルエンを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100:0-80:20）にて精製し、エチル 5-シ
クロプロピル-1H-インドール-2-カルボキシレート 513 mgを黄色固体として得た。

製造例 22

エチル 5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート 616 mg のDMF 10 ml 溶液に
炭酸カリウム 1.24 g、及びプロモシクロペンタン 0.64 ml を加え 80 で 16 時間攪拌
した。混合物に酢酸エチル及び 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機
層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した
50

。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 10:0-4:1）で精製して、エチル 5-(シクロペンチルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 622 mg をベージュ色固体として得た。

【0072】

製造例 23

2-メチル-1-{1-[(5-ニトロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-プロパノール 838 mgのメタノール 15 ml溶液に、10%パラジウム炭素 80 mgを加え、水素雰囲気下室温で1日間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール = 1:0-10:1〕にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルを用いて固化して1-{1-[(5-アミノ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチル-2-プロパノール 576 mgを淡褐色固体として得た。

10

製造例 24

5-メトキシインドール-2-カルボン酸 478 mg及び2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-2-プロパノール432 mgのDMF 8 ml溶液に、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 575 mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 169 mgを加え、室温にて1日間攪拌した。反応液に 0.2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.2 M水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール = 1:0-24:1〕にて精製し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルの混液から結晶化して、1-{1-[(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチルプロパン-2-オール 683 mgを白色結晶として得た。

20

【0073】

製造例 25

ピペリジン-4-イル酢酸エチル 5 gのジオキサン50 ml及び水50 ml溶液に、0 にて炭酸水素ナトリウム 3 gを加えた後、クロロギ酸ベンジル 4.6 mlを滴下し、室温にて3日間攪拌した。反応液を減圧下半量まで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、ベンジル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボシレート 8.9 gを無色油状物として得た。

30

製造例 26

ベンジル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボシレート 8.9 gのTHF 100 ml溶液に、0 にて1.4 Mメチルマグネシウムプロミドのトルエン-THF溶液 46 mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に1 M塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を併せて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、ベンジル 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート 8.5 gを無色油状物として得た。

【0074】

製造例 27

ベンジル 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート 8.5 gのメタノール 120 ml溶液に、10%パラジウム炭素500 mgを加え、水素雰囲気下、室温にて1日間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を減圧下濃縮して、2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-2-プロパノール 5.6 gを白色固体として得た。

40

製造例 28

エチル 6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート 2.07 g、ジ-tert-ブチルジカーボネート 3.3 g、及びジオキサン 20.7 ml の混合物にトリエチルアミン 2.1 ml を室温で加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、混合物に水及び 1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、淡黄色固体を得た。固体をヘキサン 100 ml で粉末化して1-tert-ブチル 2-エチル 6-ヒドロキシ-1H-

50

インドール-1,2-ジカルボキシレート 2.83 g を白色粉末として得た。

【0075】

製造例 29

1-tert-ブチル 2-エチル 6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-1,2-ジカルボキシレート 143 mg、EtOH 2 ml、及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml の混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を濃縮し1 M 塩酸で酸性に調整した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、メタノール/クロロホルムの混合溶媒(1:9)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンより粉末化の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 1:0-9:1)にて精製し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルの混合溶媒から粉末化して、6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 78.5 mg を白色粉末として得た。

10

上記製造例の方法と同様にして、後記表に示す製造例化合物を製造した。製造例化合物の構造、物理化学的データ及び製造法を後記表に示す。

【0076】

実施例 1

エチル [1-(1H-インドール-2-イルカルボニル)アゼチジン-3-イリデン]アセテート 94 mg のTHF 2 ml 溶液に水素化ホウ素リチウム 20 mg を加え、室温で1日攪拌した。混合物に水と酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をメタノール 2 ml に溶解し、50%含水10%パラジウム炭素10 mg を加え水素雰囲気下1日攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 1:0-10:1)にて精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、2-[1-(1H-インドール-2-イルカルボニル)アゼチジン-3-イル]エタノール 25 mgを白色粉末として得た。

20

実施例 2

エチル 2-[1-(1H-インドール-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-メチルプロパナート 250 mg のTHF 5 ml 溶液に水素化ホウ素リチウム 20 mg を加え、室温で1日攪拌した。混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 1:0-10:1)にて精製し、ジイソプロピルエーテルで固体化して、2-[1-(1H-インドール-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2-メチルプロパン-1-オール 32 mg を白色粉末として得た。

30

【0077】

実施例 3

1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 1.45 g、EtOH 14 ml、及び1 M 塩酸 14 ml の混合物に酸化白金 100 mg を加えた。混合物を3.1 atmの水素雰囲気下で室温で1日攪拌した後、不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣のDMF 8 ml 溶液に、1H-インドール-2-カルボン酸 300 mg、トリエチルアミン 0.3 ml、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 360 mg、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 250 mg を加えた。混合物を室温で1日攪拌した後、混合物に 0.5 M 塩酸及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を1 M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 1:0-10:1)にて精製した後、ジイソプロピルエーテルで固体化し、2-{{[4-(2-クロロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール 74 mg を白色粉末として得た。

40

実施例 4

ベンジル4-(2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート 300 mg のMeOH 5 ml 溶液に50%含水10%パラジウム炭素 30 mgを加えた。混合物を水素雰囲気下室温で1日攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾去した。濾液に 1 M塩酸を加えた後、混合物を減圧濃縮

50

した。残渣のDMF 6 ml 溶液に1H-インドール-2-カルボン酸 190 mg、トリエチルアミン 0.16 ml、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 230 mg、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 160 mgを加え、室温で1日攪拌した。反応混合物に約0.5 M塩酸と酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を約0.5 M水酸化ナトリウムと飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム:メタノール = 1:0-10:1）にて精製し、ジソプロピルエーテルにて固体化し、1-[1-(1H-インドール-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]アセトン 147 mgを白色粉末として得た。

【0078】

実施例 5

[(2-{[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-5-イル)オキシ]酢酸エチル 481 mg、MeOH 20 mlの混合液に、4 M 水酸化リチウム水溶液 0.9 mlを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に、水、クロロホルムを加え、分液操作を行った。水層に、1 M 塩酸をpH1になるまで加え、クロロホルムにて分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、[(2-{[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-5-イル)オキシ]酢酸 300 mgを白色粉末として得た。

実施例 6

1-{1-[5-メトキシ-1H-インドール-2-イル]カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチル-2-プロパノール 150 mg、ジクロロメタン3 mlの混合液に、-78 アルゴン雰囲気下ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリドを滴下し、室温で1時間攪拌した。氷水で冷やした飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、水、酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム:(10%メタノール/クロロホルム)=100:0-70:30)にて精製し溶出液を濃縮した。残渣を70 下、酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを白濁するまでゆっくりと滴下した。室温まで冷却後、固体をろ取りし、2-{[4-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-メトキシ-1H-インドール 14 mgを白色粉末として得た。

【0079】

実施例 7

tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロボキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート 282 mg のジオキササン 1.4 ml 溶液に4 M HCl/ジオキササン溶液を 0 で加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、濃縮、終夜減圧乾燥して無色の固体 198 mg を得た。固体 198 mg 及び5-クロロインドール-2-カルボン酸 150 mg のDMF溶液にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 176 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 124 mg、及びトリエチルアミン 0.15 ml を加え、室温で1日攪拌した。混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:ヘキサン = 50:50-100:0）にて精製し、クロロホルム及びヘキサンの混合溶媒より粉末化して、1-({1-[5-クロロ-1H-インドール-2-イル]カルボニル}アゼチジン-3-イル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール 112 mg を白色固体として得た。

実施例 8

エチル 5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート 350 mg及びMeOH 15 ml の混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 4.79 ml を加え60 で3時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 4.79 ml を加えて、減圧濃縮、乾燥し白色固体 305 mg を得た。

白色固体 305 mg及び2-メチル-1-ピペリジン-4-イル-2-プロパノール276 mgのDMF 25 ml溶液に、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 459 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 324 mg、及びトリエチルアミン 1.11 ml を加え、混合物を室温にて終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（

10

20

30

40

50

クロロホルム：(10%メタノール/クロロホルム) = 100:0-30:70) にて精製し溶出液を濃縮した。残渣を80 下、酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを白濁するまでゆっくりと滴下した。室温まで冷却後、固体をろ取し、1-(1-{{5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-メチル-2-プロパノール 330 mgを白色粉末として得た。

【0080】

実施例 9

ジメチルアミン塩酸塩 109 mg及びジクロロメタン 5 mlの混合液にトリエチルアミン 0.374 ml、及び2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インドール-5-カルバルデヒド 88 mgを順次加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで混合物にナトリウム トリアセトキシボロヒドリド 170 mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及びクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：(10%メタノール/クロロホルム) = 100:0-80:20) にて精製し溶出液を濃縮した。残渣を70 下、酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを白濁するまでゆっくりと滴下した。室温まで冷却後、固体をろ取し、1-{{1-{{5-{{ジメチルアミノ}メチル}-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル}-2-メチル-2-プロパノール 68 mgを白色粉末として得た。

実施例 10

1-{{1-{{5-アミノ-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル}-2-メチル-2-プロパノール 150 mg、トリエチルアミン 0.199 ml、ジクロロメタン3 ml、及びTHF 3 mlの混合液に、0 で、2,2-ジメチルプロパノイルクロリド 0.064 mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水、クロロホルム、少量のメタノールを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：(25%メタノール/クロロホルム) = 100:0-80:20) にて精製し溶出液を濃縮した。残渣を70 下、酢酸エチルに懸濁し、ヘキサンを少量滴下した。室温まで冷却後、固体をろ取し、N-(2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インドール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 137 mgを白色粉末として得た。

【0081】

実施例 11

1-{{1-{{5-アミノ-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル}-2-メチル-2-プロパノール 120 mg、トリエチルアミン 0.159 ml、及びTHF 3 ml の混合液に、メタンスルホンクロリド 0.032 mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：(25%メタノール/クロロホルム) = 100:0-80:20) にて精製し溶出液を濃縮した。残渣を70 下、酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを白濁するまでゆっくりと滴下した。室温まで冷却後、固体をろ取し、N-(2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インドール-5-イル)メタンスルホンアミド 83 mgを黄色粉末として得た。

実施例 12

1-{{1-{{5-アミノ-1H-インドール-2-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル}-2-メチル-2-プロパノール 120 mg、トリエチルアミン 0.159 ml、及びTHF 3 ml の混合液に、トリフルオロ酢酸無水物 0.086 ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水、クロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：(25%メタノール/クロロホルム) = 100:0-80:20) にて精製し溶出液を濃縮した。残渣を70 で、酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを白濁するまでゆっくりと滴下した。室温まで冷却後、固体をろ取し、2,2,2-トリフルオロ-N-(2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インドール-5-イル)アセトアミド 99 mgを白色粉末として得た。

【0082】

実施例 13

1-{1-[(5-アミノ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチル-2-プロパノール 100 mg、プロピオン酸 0.028 ml、DMF 3 ml の混合液に、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 91 mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 64 mgを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:(25%メタノール/クロロホルム)=100:0-70:30)にて精製し溶出液を濃縮した。残渣を70℃下、酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを白濁するまでゆっくりと滴下した。室温まで冷却後、固体をろ取し、N-(2-{[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-5-イル)プロパンアミド 44 mgを白色粉末として得た。

10

実施例 14

メチル 3-{1-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}プロパナート 254 mg のTHF 4 ml 溶液に、0.93 M メチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 3.92 ml を0℃で2回に分割して加えた後、混合物を室温で2時間攪拌した。1 M塩酸 4 ml を0℃で加えた後、混合物を酢酸エチル 15 ml 及び水 15 ml を加え分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 10 mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:0-96:4)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:2)6 mlから粉末化して、4-{1-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチルブタン-2-オール103 mgをベージュ色粉末として得た。

20

【0083】

実施例 15

5-イソプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 178 mg 及び2-メチル-3-ピペリジン-4-イル-2-プロパノール 140 mgのDMF 5 ml 溶液に、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 187 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 55 mg、及びトリエチルアミン 0.034 ml を加え、室温にて20時間攪拌した。混合液に0.2 M塩酸及び酢酸エチルを加えて分液操作を行った。有機層を0.2 M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:0-96:4)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(5:3)8 mlから粉末化して、1-{1-[(5-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチルプロパン-2-オール 272 mgをベージュ色粉末として得た。

30

実施例 16

1-{1-[(5-アミノ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-メチルプロパン-2-オール 150 mg のジクロロメタン5 ml 混合物に、ホルムアルデヒド液 0.19 ml、及び酢酸を加え、室温で30分間攪拌した後、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド 318 mg を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、酢酸エチル、及び少量のMeOHを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:(25%メタノール/クロロホルム)=1:0-7:3)にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルを用いて粉末化して、1-(1-{[5-(ジメチルアミノ)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 66 mg を黄色固体として得た。

40

【0084】

実施例 17

2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-2-プロパノール 4.7 mg、3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 5.3 mg、トリエチルアミン 0.0042 ml、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 4.0 mg の DMF 0.5 ml 溶液に室温にてPS-カルボジイミド(PS-Carbodiimide:アルゴノートテクノロジー社) 100 mg を加え終夜攪拌した。反応液に室温にてMP-カルボナート(

50

MP-Carbonate:アルゴノートテクノロジー社) 50 mg、及びPS-イソシアナート(PS-Isocyanate:アルゴノートテクノロジー社) 50 mg を加え2時間攪拌し、不溶物を濾過した。濾液を減圧下濃縮し2-メチル-1-{1-[(3-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2-プロパノール 7.2 mg を得た。

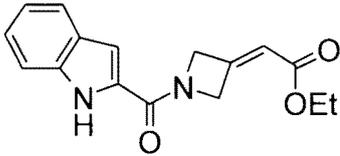
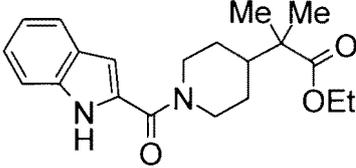
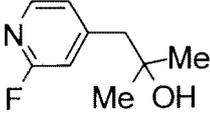
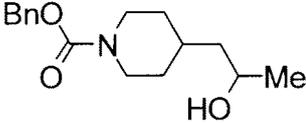
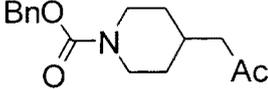
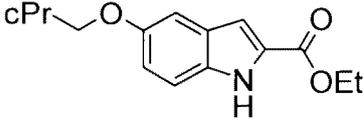
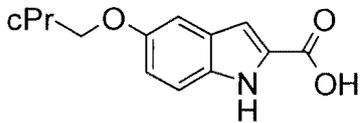
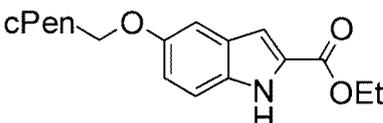
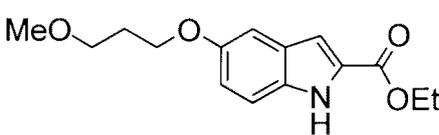
実施例 1 8

[(2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インドール-5-イル)オキシ]酢酸、及びジメチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 1 5 と同様にして2-[(2-{{4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1H-インドール-5-イル)オキシ]-N,N-ジメチルアセトアミドを製造した。

上記実施例の方法と同様にして、後記表に示す実施例化合物を製造した。実施例化合物の構造、物理化学的データ及び製造法を後記表に示す。

【 0 0 8 5 】

【表 3】

Pre	Syn	Str	Dat
1	1		ESI+: 285
30	24		FAB+: 343
2	2		ESI+: 170
3	3		CI+: 278
4	4		CI+: 276
5	5		APCI+: 260
31	19		ESI+: 232
6	6		APCI+: 288
32	22		ESI+: 278

10

20

30

40

【表 5】

38	11		APCI/ESI+: 160 [M-Boc]
39	11		APCI/ESI+: 160 [M-Boc]
40	11		APCI/ESI+: 174 [M-Boc]
41	25		ESI+: 320
12	12		ESI+: 320
42	27		ESI+: 186
43	26		ESI+: 328
44	27		APCI+: 172
13	13		ESI+: 290
45	27		ESI+: 156

10

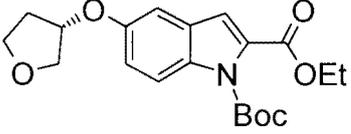
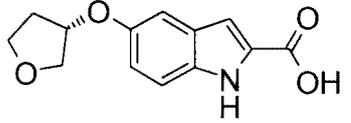
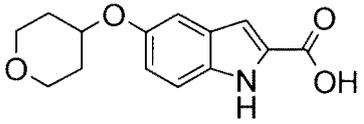
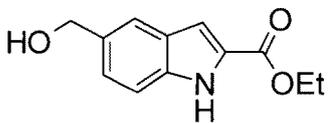
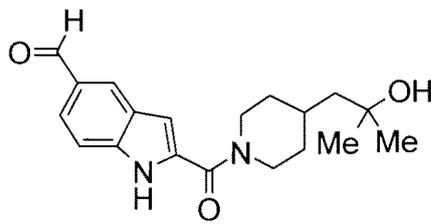
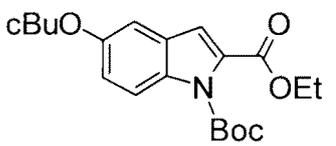
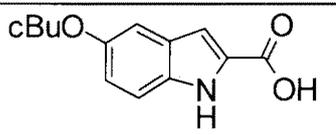
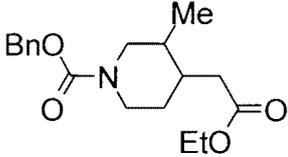
20

30

40

【 0 0 8 8 】

【表 6】

14	14		ESI+: 376
15	15		ESI-: 246
46	14		ESI+: 390
47	15		ESI-: 260
16	16		ESI-: 218
17	17		ESI+: 329
48	14		ESI+: 360
49	15		ESI+: 232
50	25		ESI+: 320

10

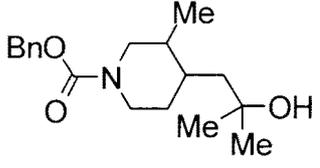
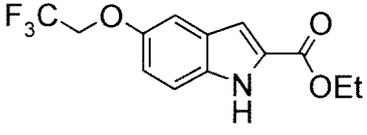
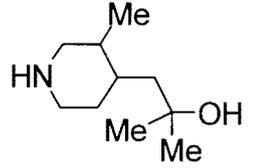
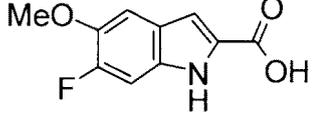
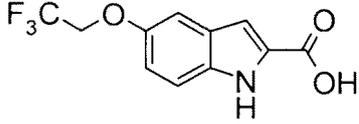
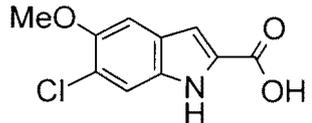
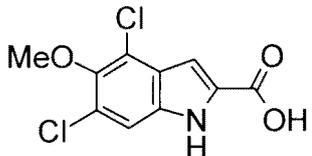
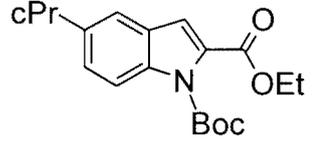
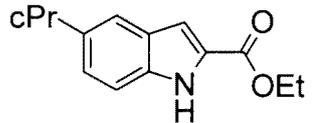
20

30

40

【 0 0 8 9 】

【表 7】

51	26		ESI+: 306
18	18		APCI/ESI+: 288
52	27		APCI+: 172
19	19		FAB-: 208
53	19		FAB-: 258
54	19		FAB-: 226, 224
55	19		FAB+: 263, 261, 259
20	20		APCI+: 228
21	21		ESI+: 230

10

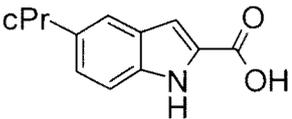
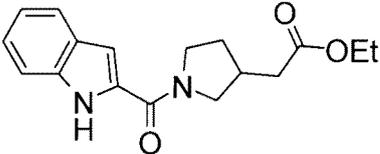
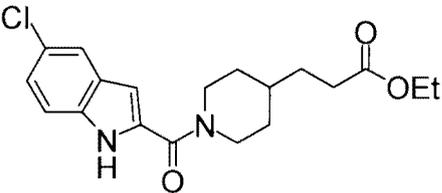
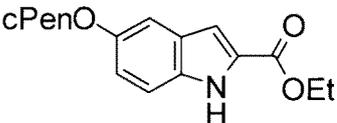
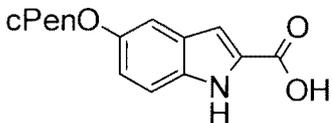
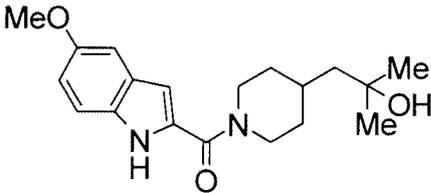
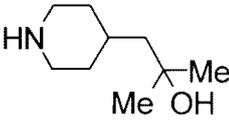
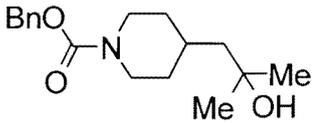
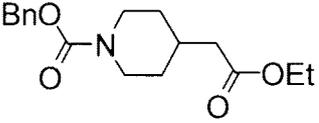
20

30

40

【 0 0 9 0 】

【表 8】

56	19		ESI+: 202
57	24		ESI+: 301
58	24		ESI+: 349
22	22		ESI+: 274
59	19		ESI+: 246
24	24		FAB+: 331
27	27		EI: 157
26	26		CI+: 292
25	25		FAB+: 306

10

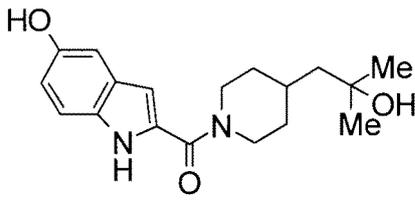
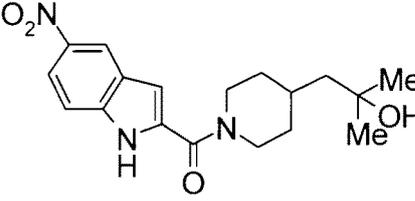
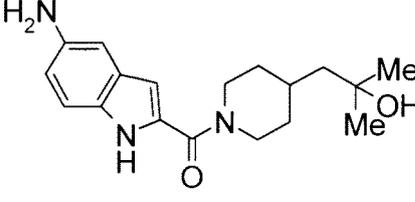
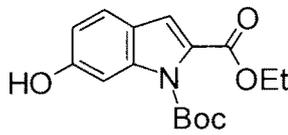
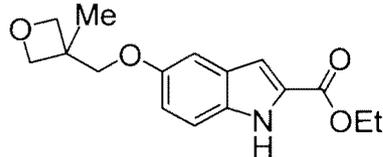
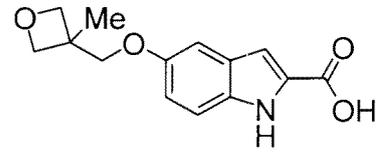
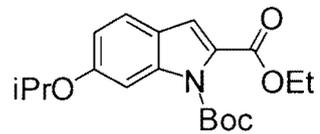
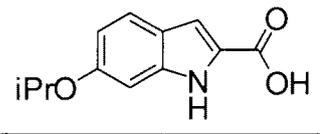
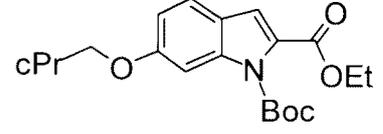
20

30

40

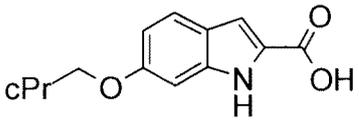
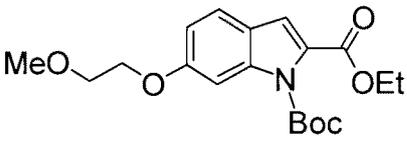
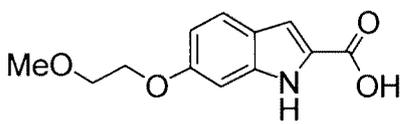
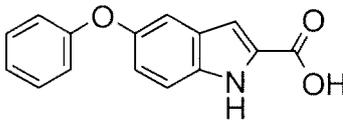
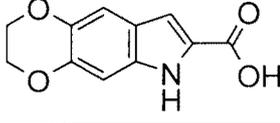
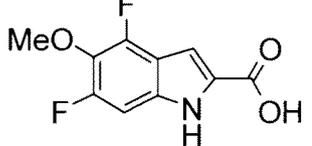
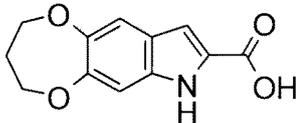
【 0 0 9 1 】

【表 9】

60	24		FAB+: 317	
61	24		ESI+: 346	10
23	23		ESI+: 316	20
28	28		FAB-: 304	
62	5		ESI+: 290	
63	19		ESI+: 262	30
64	5		ESI+: 348	
65	29		ESI+: 220	40
66	5		FAB+: 360	

【 0 0 9 2 】

【表 10】

29	29		ESI+: 232
67	5		ESI+: 364
68	29		ESI+: 236
69	19		APCI/ESI+: 348, 346
70	19		APCI/ESI+: 254
71	19		APCI/ESI+: 220
72	19		APCI/ESI-: 226
73	19		APCI/ESI+: 234
74	19		APCI/ESI+: 316

10

20

30

40

【 0 0 9 3 】

【表 1 1】

Ex	Str
19	
20	
1	
2	
3	
21	
22	
23	
4	

【 0 0 9 4 】

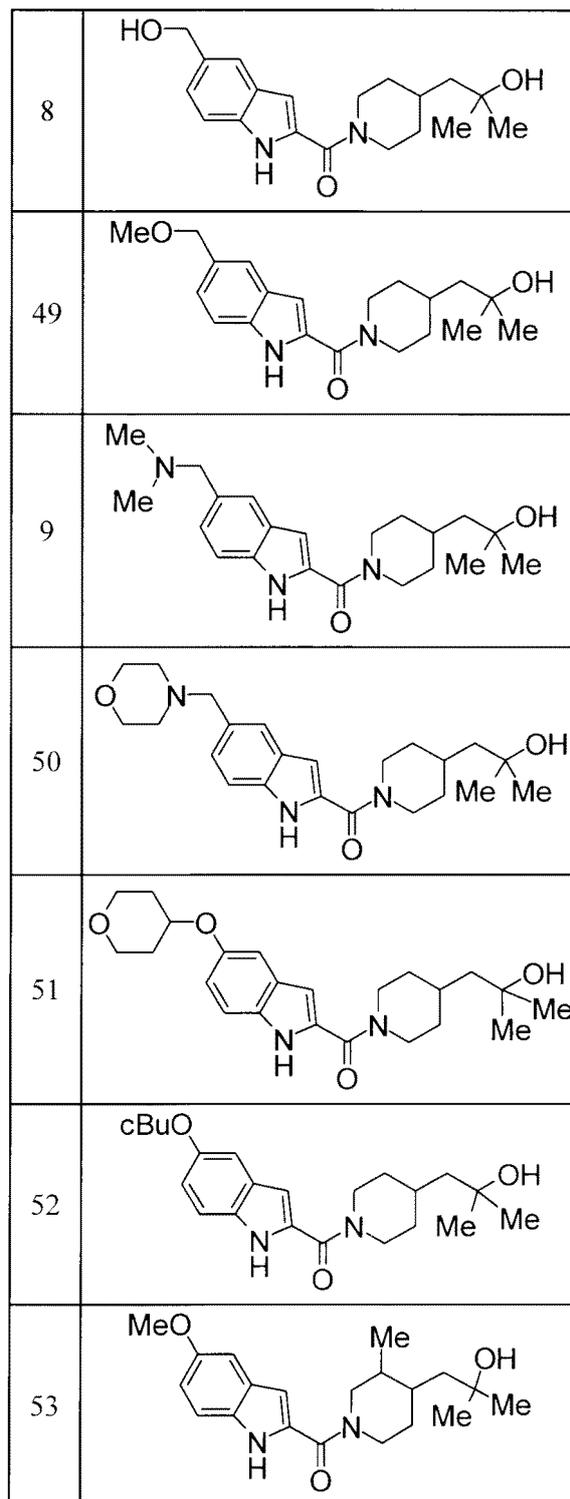
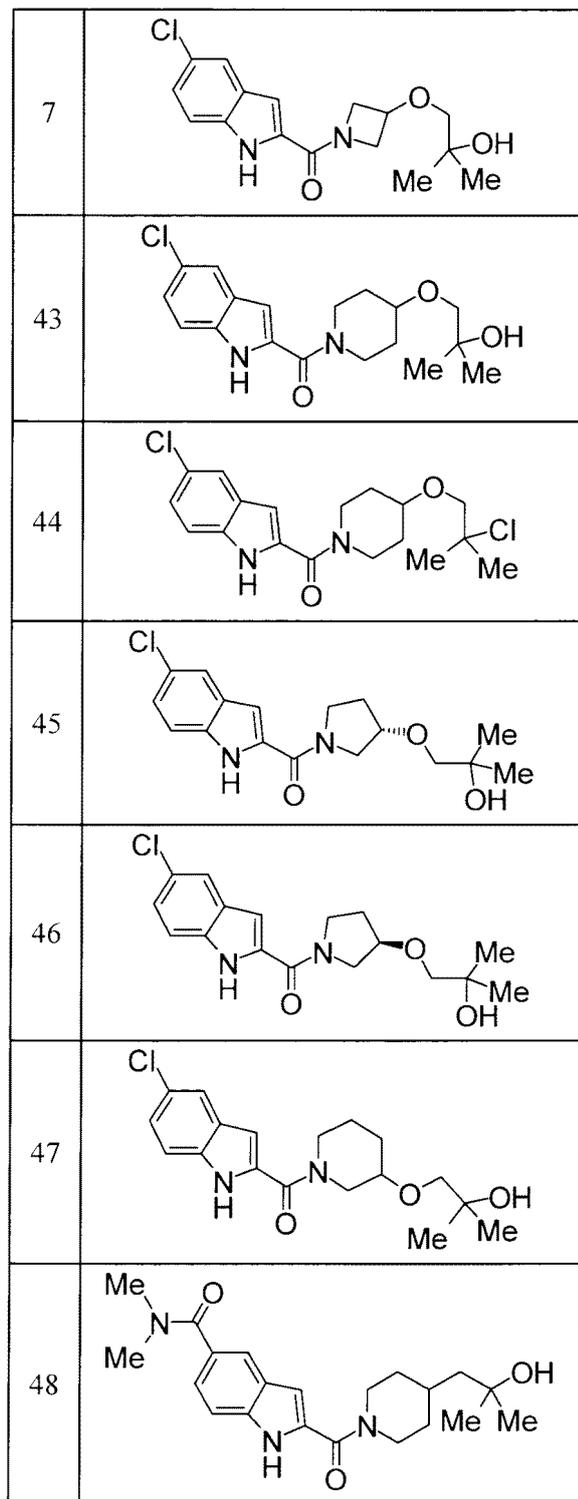
14		
24		10
25		
15		20
26		
27		30
28		
29		40

【表 1 2】

30		35		
5		36		10
31		37		
18		38		20
32		39		
33		40		30
6		41		
34		42		40

【 0 0 9 5 】

【表 1 3】



10

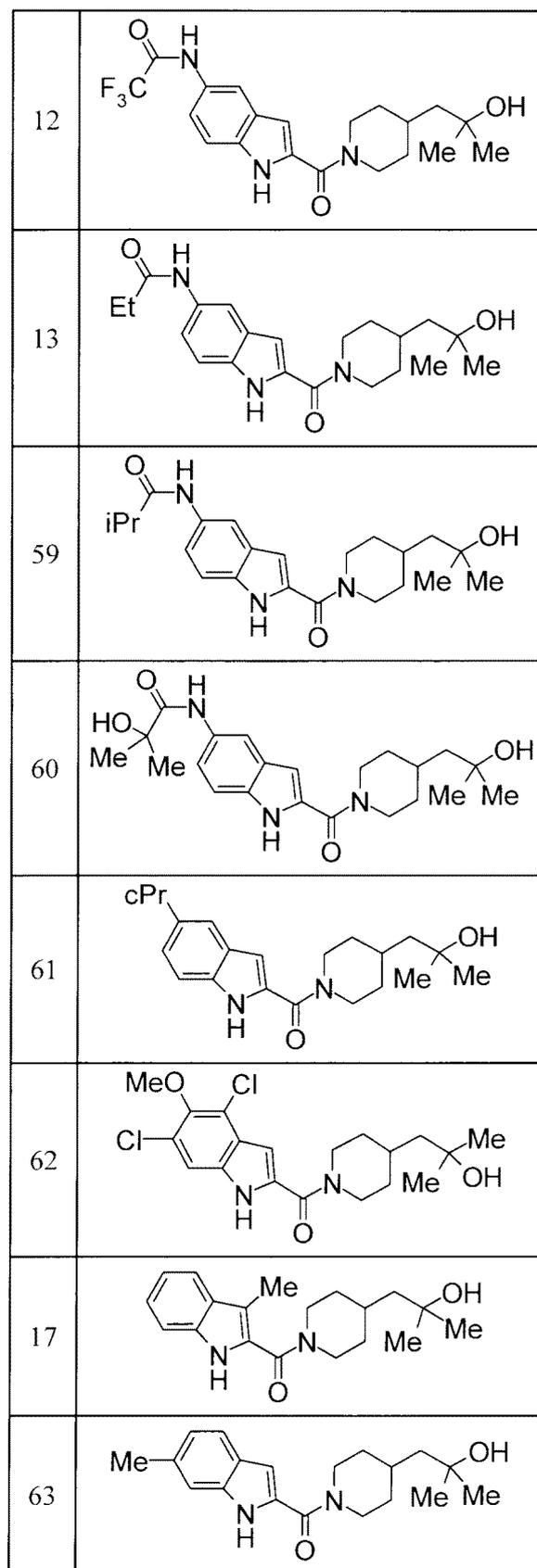
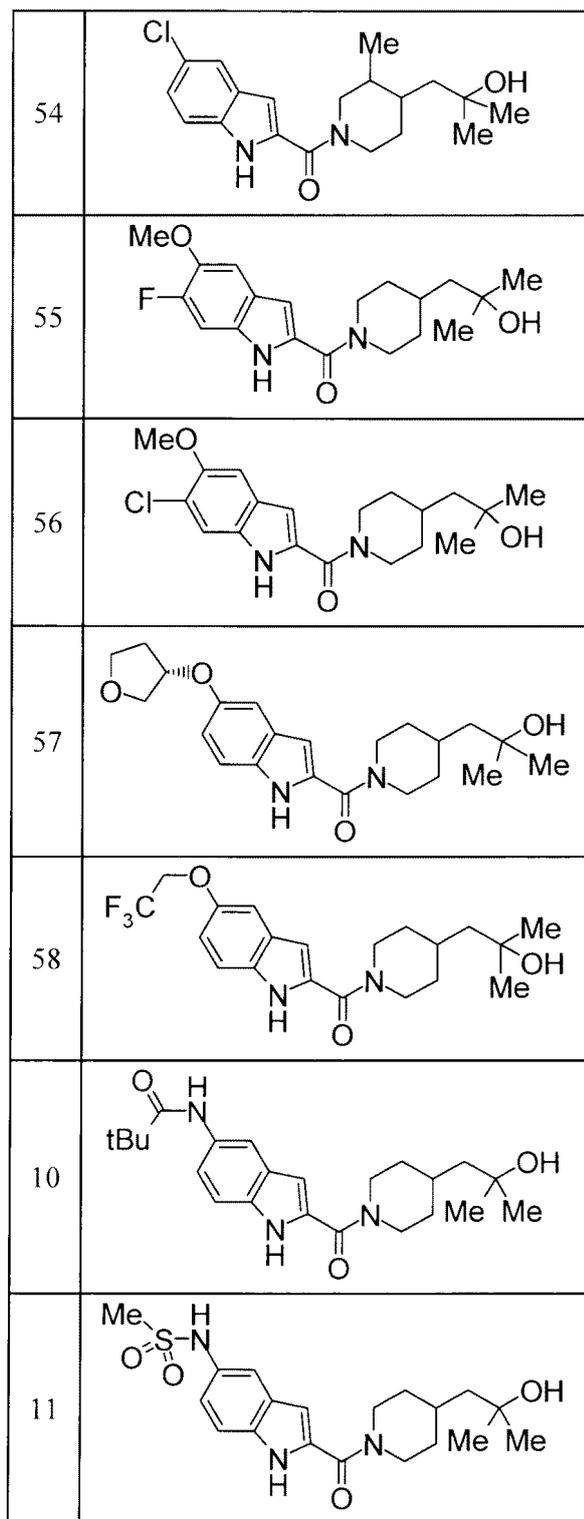
20

30

40

【 0 0 9 6 】

【表 1 4】



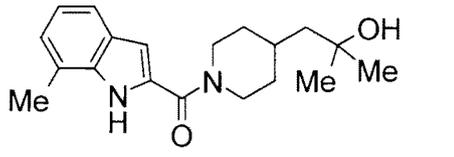
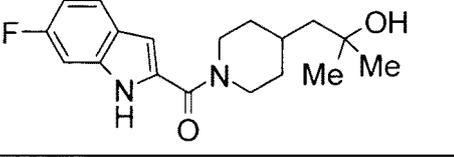
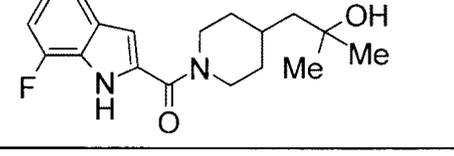
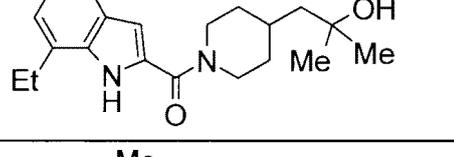
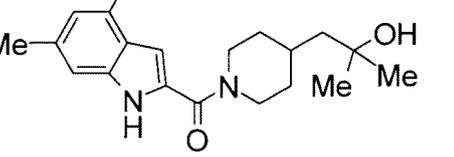
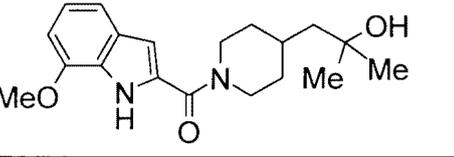
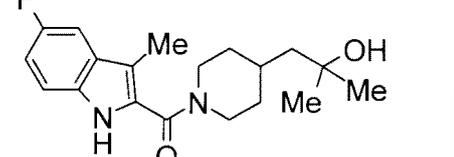
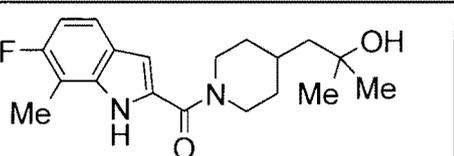
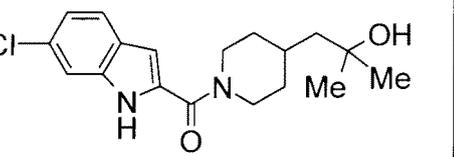
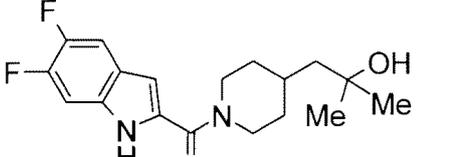
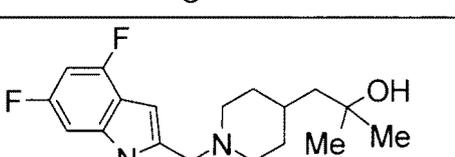
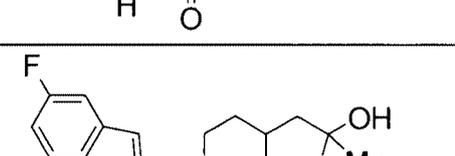
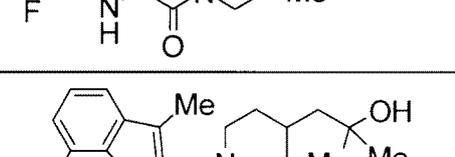
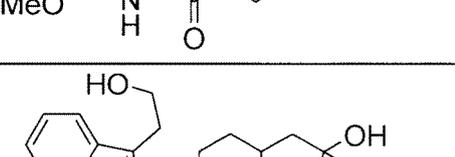
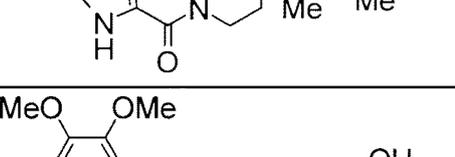
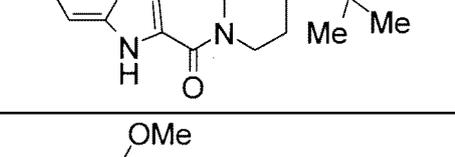
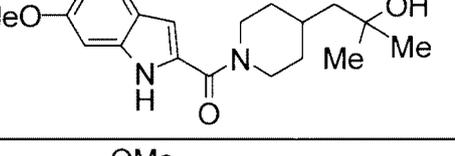
10

20

30

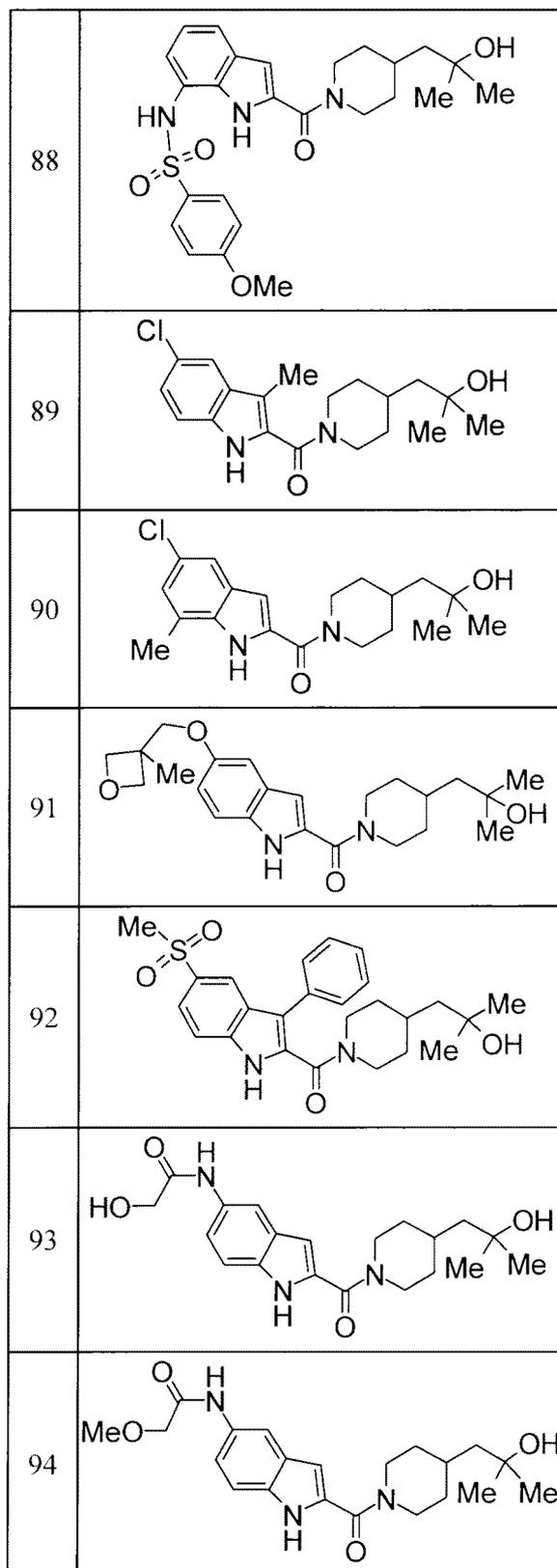
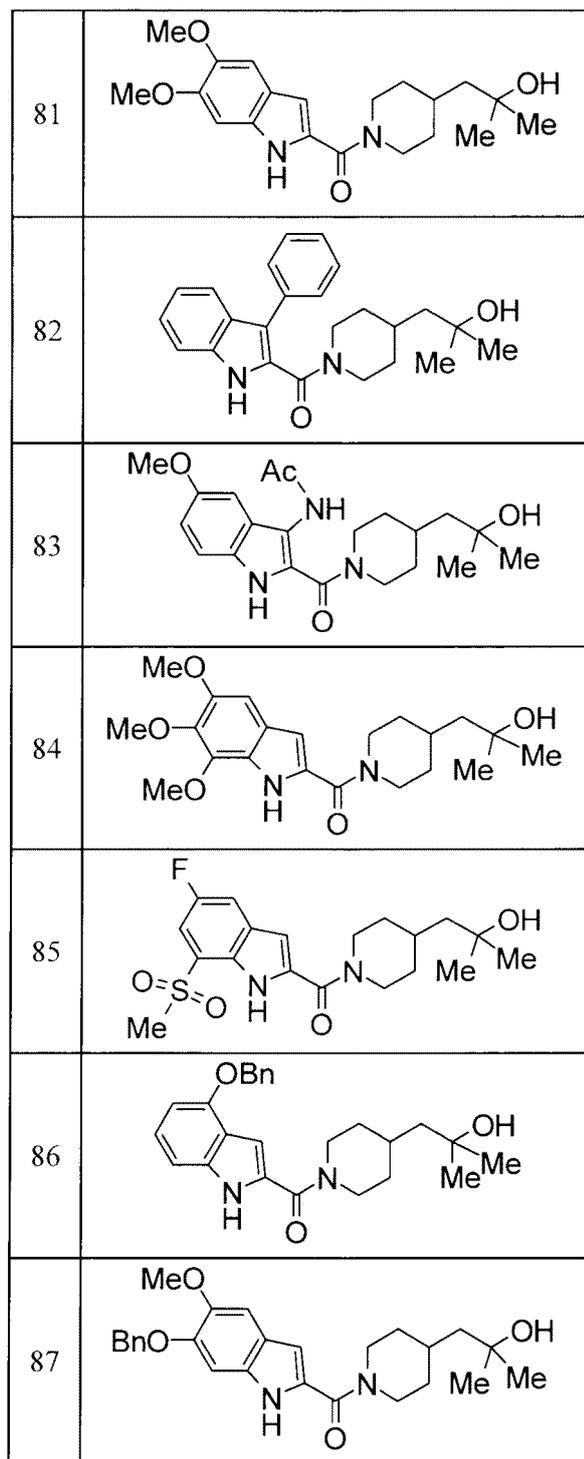
40

【表 15】

64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		10
75		
76		20
77		
78		30
79		
80		40

【 0 0 9 8 】

【表 16】



10

20

30

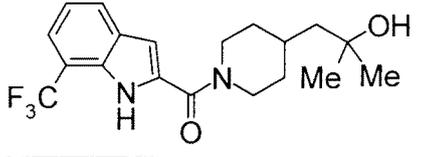
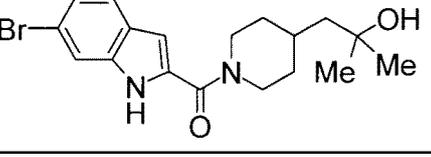
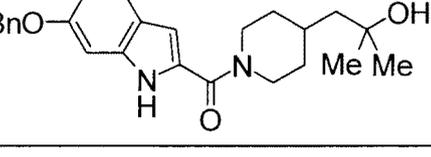
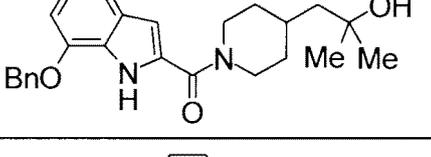
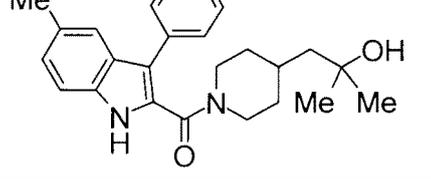
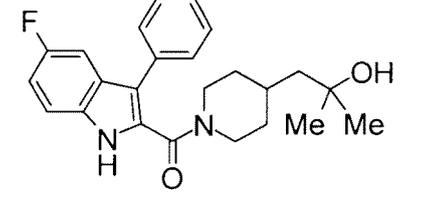
40

【表 17】

95		
96		
97		
98		
99		
100		
16		
101		
102		
103		10
104		
105		20
106		
107		30
108		
109		40

【 0 1 0 0 】

【表 18】

110	
111	
112	
113	
114	
115	

【 0 1 0 1 】

10

20

30

【表 19】

Ex	Syn	Dat
19	15	FAB+: 288
20	15	FAB+: 301
1	1	ESI+: 245
2	2	FAB+: 301
3	3	FAB+: 319
21	2	FAB+: 259
22	15	FAB+: 346
23	14	FAB+: 287
4	4	FAB+: 285; FAB-: 283
14	14	NMR: 1.07 (6H, s), 1.07-1.55 (7H, m), 1.76 (2H, d, J = 11.8 Hz), 2.80-3.20 (2H, m), 4.05 (1H, s), 4.38-4.42 (2H, m), 6.72 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.72 (1H, s); mp: 172-173; ESI+: 349
24	15	NMR: 1.12 (6H, s), 1.12-1.87 (7H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (1H, s), 4.30-4.40 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.9 Hz), 11.73 (1H, s); mp: 161-162; ESI+: 409
25	15	ESI+: 345
15	15	NMR: 1.12 (6H, s), 1.12-1.20 (2H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.33 (2H, d, J = 5.4 Hz), 1.75-1.86 (3H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 4.10 (1H, s), 4.35-4.38 (2H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, s), 11.33 (1H, s); ESI+: 359
26	15	ESI+: 385
27	15	NMR: 1.12 (6H, s), 1.12-1.20 (2H, m), 1.33 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.75-1.90 (3H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.65-3.68 (2H, m), 4.05-4.08 (3H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.34 (1H, s); ESI+: 375
28	15	NMR: 0.30-0.33 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.12 (6H, s), 1.12-1.24 (3H, m), 1.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.76-1.88 (3H, m), 2.8-3.2 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.08 (1H, s), 4.36 (2H, m), 6.60 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.9 Hz), 11.32 (1H, s); ESI+: 371; mp: 126-127
29	15	ESI+: 389
30	15	ESI+: 399
5	5	ESI+: 375
31	18	ESI+: 374

10

20

30

40

【表 2 0】

18	18	ESI+: 402	
32	15	ESI+: 332	
33	15	ESI+: 336,338	
6	6	NMR: 1.11-1.28 (2H, m), 1.35 (6H, d, J = 21.3 Hz), 1.5-1.9 (5H, m), 2.86-3.2 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.39 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J = 2.2, 8.9 Hz), 7.05-7.08 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.9 Hz), 11.34 (1H, s); ESI+: 333; mp: 141-142	10
34	15	ESI+: 319	
35	15	ESI+: 323	
36	15	ESI+: 363,365	
37	15	ESI+: 359	
38	15	NMR: 0.78 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.1-1.23 (2H, m), 1.28 (2H, d, J = 5.4 Hz), 1.38 (4H, q, J = 7.4 Hz), 1.72-1.87 (3H, m), 2.8-3.2 (2H, m), 3.77 (1H, s), 4.27-4.42 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.71 (1H, s); ESI+: 363, 365; mp: 139	20
39	15	ESI+: 345	
40	15	ESI+: 349, 351	
41	15	ESI+: 329	
42	15	ESI+: 333	
7	7	NMR: 1.11 (6H, s), 3.19 (2H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.25-4.50 (4H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 6.82 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 1.9, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 11.79 (1H, s); ESI+: 323; mp: 254-257	
43	7	ESI+: 351	30
44	7	ESI+: 369, 371	
45	7	NMR: 1.03-1.07 (6H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.55-4.29 (6H, m), 6.96 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, s), 11.73 (1H, s); ESI+: 337; mp: 206-209	
46	7	NMR: 1.03-1.07 (6H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.55-4.29 (6H, m), 6.96 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, s), 11.73 (1H, s); ESI+: 337; mp: 206-209	
47	7	ESI+: 351	40
48	15	NMR: 1.13 (6H, s), 1.13-1.22 (2H, m), 1.34 (2H, d, J = 5.3 Hz), 1.74-1.90 (3H, m), 2.98 (6H, s), 2.98-3.22 (2H, m), 4.09 (1H, s), 4.32-4.40 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, s), 11.69 (1H, s); ESI+: 372; mp: 113-115	
8	8	ESI+: 331	

【表 2 1】

49	15	NMR: 1.12 (6H, s), 1.12-1.22 (2H, m), 1.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.75-1.90 (3H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.26 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.32-4.40 (2H, m), 4.44 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, s), 11.50 (1H, s); ESI+: 345; mp: 102-103	
9	9	ESI+: 358	
50	9	ESI+: 400	
51	15	ESI+: 401	10
52	15	ESI+: 371	
53	15	ESI+: 345	
54	15	ESI+: 349	
55	15	NMR: 1.1-1.3 (8H, m), 1.33 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.7-1.9 (3H, m), 3.0 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.36 (2H, d, J = 13.2 Hz), 6.68 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.6 Hz), 11.41 (1H, s); ESI+: 349; mp 165-166	
56	15	NMR: 1.1-1.3 (8H, m), 1.33 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.7-1.9 (3H, m), 3.0 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.34 (2H, d, J = 12.8 Hz), 6.68 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.43 (1H, s), 11.46 (1H, s); ESI+: 367, 365; mp 199-200	20
57	15	ESI+: 387	
58	15	ESI+: 399	
10	10	ESI+: 400	
11	11	NMR: 1.12 (6H, s), 1.12-1.22 (2H, m), 1.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.74-1.88 (3H, m), 2.87 (3H, s), 2.87-3.22 (2H, m), 4.09 (1H, s), 4.30-4.40 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 9.30 (1H, s), 11.53 (1H, s); ESI+: 394; mp: 219-220	30
12	12	ESI+: 412	
13	13	ESI+: 372	
59	13	ESI+: 386	
60	13	ESI+: 402	
61	15	NMR: 0.60-0.66 (2H, m), 0.86-0.92 (2H, m), 1.12 (6H, s), 1.12-1.22 (2H, m), 1.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.72-2.02 (4H, m), 2.86-3.18 (2H, m), 4.08 (1H, s), 4.32-4.40 (2H, m), 6.61 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 11.34 (1H, s); ESI+: 341; mp: 140-141	40
62	15	ESI+: 403, 401, 399	
17	17	RT:3.05; ESI+: 315	
63	17	RT: 3.12; ESI+: 315	
64	17	RT: 3.11; ESI+: 315	
65	17	RT: 3.01; ESI+: 319	

【 0 1 0 4 】

【表 2 2】

66	17	RT: 2.99; ESI+: 319	
67	17	RT: 3.29; ESI+: 329	
68	17	RT: 2.29; ESI+: 329	
69	17	RT: 2.99; ESI+: 331	
70	17	RT: 3.13; ESI+: 333	
71	17	RT: 3.21; ESI+: 333	
72	17	RT: 3.21; ESI+: 335	10
73	17	RT: 3.1; ESI+: 337	
74	17	RT: 3.21; ESI+: 337	
75	17	RT: 3.1; ESI+: 337	
76	17	RT: 3.11; ESI+: 345	
77	17	RT: 2.61; ESI+: 345	
78	17	RT: 2.68; ESI+: 361	
79	17	RT: 2.93; ESI+: 361	
80	17	RT: 2.94; ESI+: 361	20
81	17	RT: 2.62; ESI+: 361	
82	17	RT: 3.41; ESI+: 377	
83	17	RT: 2.19; ESI+: 388	
84	17	RT: 2.81; ESI+: 391	
85	17	RT: 2.76; ESI+: 397	
86	17	RT: 3.43; ESI+: 407	
87	17	RT: 3.22; ESI+: 437	
88	17	RT: 3.12; ESI+: 486	30
89	17	RT: 3.04; ESI+: 349	
90	17	RT: 3.01; ESI+: 349	
91	15	NMR: 1.12 (6H, s), 1.12-1.17 (2H, m), 1.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.38 (3H, s), 1.75-1.90 (3H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.09 (1H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.36 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.36 (1H, s); ESI+: 401; mp: 179-180	
92	15	ESI+: 455	40
93	13	ESI+: 374	

【 0 1 0 5 】

【表 2 3】

94	13	NMR: 1.12 (6H, s), 1.10-1.20 (2H, m), 1.33 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.75-1.90 (3H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.09 (1H, s), 4.36 (2H, d, J = 13.0 Hz), 6.69 (1H, s), 7.31-7.34 (2H, m), 7.96 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.43 (1H, s); ESI+: 388; mp: 152-153	
95	13	ESI+: 404	
96	13	ESI+: 384	
97	13	ESI+: 428	10
98	15	ESI+: 359	
99	15	NMR: 0.24-0.27 (2H, m), 0.40-0.43 (2H, m), 0.80-1.24 (3H, m), 1.11 (6H, s), 1.33 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.70-1.90 (3H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 4.03-4.07 (3H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 6.48 (1H, s), 6.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 6.82 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.19 (1H, s); ESI+: 371; mp: 80-82	
100	15	ESI+: 375	
101	16	ESI+: 344	
101	15	ESI+: 487, 485	20
102	15	ESI+: 393	
103	15	ESI+: 367	
104	15	NMR: 1.12 (6H, s), 1.06-1.20 (2H, m), 1.33 (2H, d, J = 5.4 Hz), 1.75-1.95 (3H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 4.08 (1H, s), 4.19-4.23 (4H, m), 4.36 (2H, d, J = 13.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.81 (1H, s), 7.00 (1H, s), 11.05 (1H, s); ESI+: 359	
105	15	APCI/ESI+: 373	
106	17	RT: 2.74; ESI+: 329	30
107	17	RT: 2.86; ESI+: 369	
108	17	RT: 2.86; ESI+: 369	
109	17	RT: 2.82; ESI+: 369	
110	17	RT: 2.68; ESI+: 369	
111	17	RT: 2.7; ESI+: 379	
112	17	RT: 2.86; ESI+: 407	
113	17	RT: 2.91; ESI+: 407	
114	17	RT: 2.89; ESI+: 391	40
115	17	RT: 2.81; ESI+: 395	

【 0 1 0 6 】

また、後記表に、式 (I) の化合物のその他の態様を示す。これらの化合物は、上記の製造法や実施例に記載の方法、及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に製造することができる。

【 0 1 0 7 】

【表 2 4】

No	Str	No	Str
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

10

20

30

【産業上の利用可能性】

40

【0108】

式(I)の化合物は、17 HSD type 5阻害活性を有し、17 HSD type 5の関与する疾患の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。例えば、アンドロゲンに関連する疾患の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 491/056	(2006.01)	C 0 7 D 491/056	
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	

- (72)発明者 阿部 友亮
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 掛札 昭夫
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 近藤 裕
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 渡邊 和志
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 神川 晃雄
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 安田 実
茨城県つくば市東光台二丁目21番1号 シャンベルクT 202

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB04 CC18 CC19 EE01 FF03 GG01 HH01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB04 BB08 BB09 CC06 CC10 CC19 CC72 CC73
CC78 DD02 DD03 DD06 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC21 BC31 BC50 BC73 CB22 GA02
GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZB26
4C204 BB01 CB03 DB07 DB26 DB30 DB31 EB02 EB03 FB01 GB05
GB06 GB14 GB24 GB25 GB30 GB32