

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4544820号
(P4544820)

(45) 発行日 平成22年9月15日(2010.9.15)

(24) 登録日 平成22年7月9日(2010.7.9)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 209/42 (2006.01)	C O 7 D 209/42 C S P
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06

請求項の数 28 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-571464 (P2002-571464)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月8日(2002.3.8)
 (65) 公表番号 特表2004-520434 (P2004-520434A)
 (43) 公表日 平成16年7月8日(2004.7.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/007168
 (87) 国際公開番号 W02002/072548
 (87) 国際公開日 平成14年9月19日(2002.9.19)
 審査請求日 平成17年3月8日(2005.3.8)
 (31) 優先権主張番号 60/274,900
 (32) 優先日 平成13年3月9日(2001.3.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/343,259
 (32) 優先日 平成13年12月21日(2001.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598093026
 オーソー・マクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869-0602ラリタン・ユーエスルートナンバー202
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 カールサーズ, ニコラス・アイ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州92064ポウエイ・シルバーハイツロード14370

前置審査

最終頁に続く

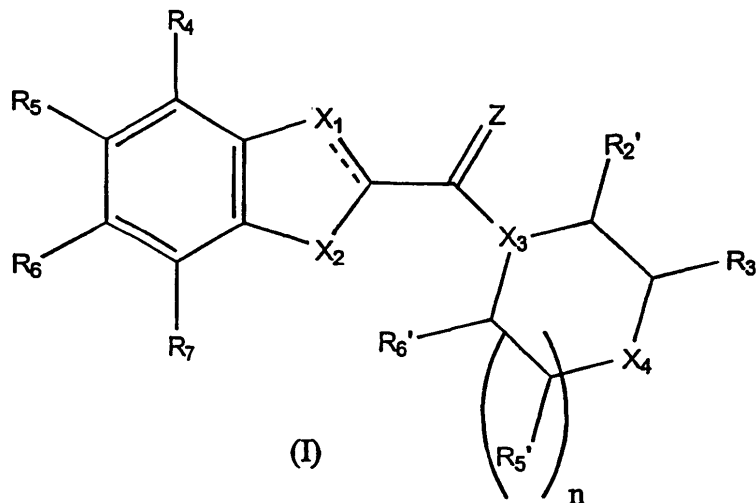
(54) 【発明の名称】 複素環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



10

[式中、R₁はR_a、R_aR_b-、R_a-O-R_b-もしくは(R_c)(R_d)N-R_b-であり

20

、式中 R_a はH、シアノ、 $-(C=O)N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルもしくは C_{2-5} 複素環基であり；
式中 R_b は C_{1-8} アルキレン、 C_{2-8} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、二価の C_{3-8} 複素環基もしくはフェニレンであり；

ならびに、 R_c および R_d はそれぞれ独立にH、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルもしくはフェニルであり；

R_2' は、H、メチル、エチル、 NR_pR_q 、 $-(CO)NR_pR_q$ 、 $-(CO)OR_r$ 、 $-CH_2NR_pR_q$ もしくは CH_2OR_r であり；式中、 R_p 、 R_q および R_r は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル；(C_{3-6} シクロアルキル)(C_{1-2} アルキレン)、ベンジルもしくはフェネチルから独立に選択されるか；または、 R_p および R_q は、それらが結合される窒素と一緒にあって、O、SおよびNから選択される0もしくは1個の付加的なヘテロ原子を含む4-7員複素環を形成し；

10

R_3' は、H、メチル、エチル、 NR_sR_t 、 $-(CO)NR_sR_t$ 、 $-(CO)OR_u$ 、 $-CH_2NR_sR_t$ もしくは CH_2OR_u であり；式中、 R_s 、 R_t および R_u は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル；(C_{3-6} シクロアルキル)(C_{1-2} アルキレン)、ベンジルもしくはフェネチルから独立に選択されるか；または、 R_s および R_t は、それらが結合される窒素と一緒にあって、O、SおよびNから選択される0もしくは1個の付加的なヘテロ原子を含む4-7員複素環を形成し；

R_5' はメチル、エチルもしくはHであり；

R_6' はメチル、エチルもしくはHであり；

20

R_7' はメチル、エチルもしくはHであり；

X_4 は NR_1 であり；

X_1 は CR_3 であり；

R_3 は、F、Cl、Br、CHO、 R_f 、 R_fR_g- 、 R_f-O-R_g- 、もしくは $(R_h)(R_i)N-R_g-$ であり、式中 R_f はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-5} 複素環基もしくはフェニルであり；式中 R_g は C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-6} シクロアルキレン、二価の C_{3-6} 複素環基もしくはフェニレンであり；ならびに、 R_h および R_i は、それぞれ独立にH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキルもしくはフェニルであり；

X_2 は NR_e であり；R

30

e はHもしくは C_{1-6} アルキルであり；

X_3 はNであり；

Zは=Oであり；

R_4 および R_6 のそれぞれは、独立にH、F、Cl、Br、I、COOH、OH、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H、F、Cl、Br、I、 $(C=O)R_j$ 、OH、ニトロ、 NR_jR_k 、シアノ、フェニル、 $-OCH_2-Ph$ 、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

R_7 は、H、F、Cl、Br、I、 $(C=O)R_m$ 、OH、ニトロ、 NR_lR_m 、シアノ、フェニル、 $-OCH_2-Ph$ 、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

式中、 R_j 、 R_k 、 R_l および R_m のそれぞれは、H、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、フェネチルおよび C_{1-6} アルコキシから独立に選択され；

40

上記アルキル、アルコキシ、フェニル、ベンジル、シクロアルキルおよび複素環基のそれぞれは、 C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1と3個との間の置換基で独立にかつ場合によっては置換され；

式中、nは1であり；但し、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 の最低1個がH以外であり；

ならびに、但し、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_2' 、 R_3' 、 R_5' および R_6' のそれぞれがHである場合には、 X_2 がNHである場合には R_1 が(i)メチル、ピリジル、フェニルもしくはベンジルでなく；

ならびに、但し、 X_2 がNHであり、 R_1 がメチルであり、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_2' 、 R_3' 、

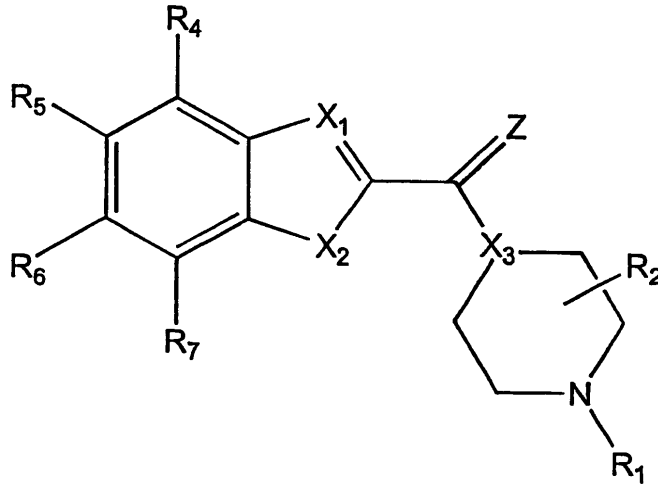
50

R₅'およびR₆'のそれぞれがHである場合には、R₅はメトキシでない] ;
 の化合物あるいはその製薬学的に許容できる塩を含んでなる、H₄媒介性の疾患もしくは
 病状を治療もしくは予防するための医薬組成物。

【請求項2】

前記化合物が以下の式：

【化2】



10

20

[式中、R₁はR_a、R_aR_b-、R_a-O-R_b-もしくは(R_c)(R_d)N-R_b-であり、
 式中R_aはH、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈アルケニル、C₃₋₈シクロアルキルもしくはC₂₋₅
 複素環基であり；式中R_bはC₁₋₈アルキレン、C₃₋₈アルケニレン、C₃₋₈シクロアルキレ
 ン、二価のC₃₋₈複素環基もしくはフェニレンであり；ならびに、R_cおよびR_dは、それ
 ぞれ独立にH、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₃₋₈シクロアルキルもしくはフェニ
 ルであり；

R₂はオルトもしくはメタであり、かつ、メチルもしくはHであり；

X₁はCR₃であり；

R₃は、F、Cl、Br、R_f、R_fR_g-、R_f-O-R_g-、もしくは(R_h)(R_i)N-
 R_g-であり、式中R_fはH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、
 C₂₋₅複素環基もしくはフェニルであり；式中R_gはC₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、
 C₃₋₆シクロアルキレン、二価のC₃₋₆複素環基もしくはフェニレンであり；ならびに、
 R_hおよびR_iはそれぞれ独立にH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアル
 キルもしくはフェニルであり；

30

X₂はNR_eであり；R_eはHもしくはC₁₋₆アルキルであり；

X₃はNであり；

Zは=Oであり；

R₄およびR₆のそれぞれは、独立にH、F、Cl、Br、I、COOH、OH、ニトロ、
 アミノ、シアノ、C₁₋₄アルコキシもしくはC₁₋₄アルキルであり；

R₅は、H、F、Cl、Br、I、(C=O)R_j、OH、ニトロ、NR_jR_k、シアノ、
 OCH₂-Ph、C₁₋₄アルコキシもしくはC₁₋₄アルキルであり；

40

R₇は、H、F、Cl、Br、I、(C=O)R_m、OH、ニトロ、NR_lR_m、シアノ、C
 1-4アルコキシもしくはC₁₋₄アルキルであり；

式中、R_j、R_k、R_lおよびR_mのそれぞれは、H、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、フェニ
 ル、ベンジル、フェネチルおよびC₁₋₆アルコキシから独立に選択され；

上記アルキル、アルコキシ、フェニル、ベンジル、シクロアルキルおよび複素環基のそれ
 ぞれは、C₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択され
 る1と3個との間の置換基で独立にかつ場合によっては置換されるが；

但し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇の最低1個がH以外である]

を有する、請求項1記載の組成物。

50

【請求項3】

R_1 が R_a 、 R_aR_b -、 R_a-O-R_b -もしくは $(R_c)(R_d)N-R_b$ -であり、式中 R_a はH、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルもしくは C_{2-5} 複素環基であり；式中 R_b は C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-8} アルケニレンであり；ならびに、 R_c および R_d はそれぞれ独立にH、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルもしくはフェニルであり；

$R_{2'}$ がメチルもしくはHであり；

$R_{3'}$ がメチルもしくはHであり；

$R_{5'}$ がメチルもしくはHであり；

$R_{6'}$ がメチルもしくはHであり；

$R_{7'}$ がメチルもしくはHであり；

X_1 が CR_3 であり；

R_3 が、F、Cl、Br、メチル、エチルもしくはプロピルであり；

X_2 が NR_e であり； R_e はHもしくは C_{1-6} アルキルであり；

X_3 がNであり；

Zが=Oであり；

R_4 および R_6 のそれぞれが、独立にH、F、Cl、Br、I、COOH、OH、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-3} アルコキシもしくは C_{1-3} アルキルであり；

R_5 が、H、F、Cl、Br、I、 $(C=O)R_j$ 、OH、ニトロ、 NR_jR_k 、シアノ、 $-OCH_2-Ph$ 、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

R_7 が、H、F、Cl、Br、I、 $(C=O)R_m$ 、OH、ニトロ、 NR_lR_m 、シアノ、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

式中、 R_j 、 R_k 、 R_l および R_m のそれぞれが、H、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、フェネチルおよび C_{1-6} アルコキシから独立に選択され；

上記アルキル、アルコキシ、フェニル、ベンジル、シクロアルキルおよび複素環基のそれぞれは、 C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1と3個との間の置換基で独立にかつ場合によっては置換され；

nが1であるが；

但し、 R_1 、 $R_{2'}$ 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 の最低1個がH以外である、請求項1記載の組成物。

【請求項4】

R_1 がH、メチルもしくはエチルであり、

$R_{2'}$ および $R_{3'}$ の一方がメチルであり、かつ、他方がHであり、式中 R_1 がHであり； R_2 はそうでなければHであり；

X_1 が CR_3 であり； R_3 はH、F、ClもしくはBrであり；

X_2 が NR_e ；

R_e がHもしくは C_{1-3} アルキルであり；

Zが=Oであり；

R_4 および R_6 のそれぞれが独立にH、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノもしくはアミノであり；

R_5 がH、F、Cl、Br、COOH、OH、アミノ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；ならびに

R_7 が、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノもしくはアミノであるが；但し R_5 および R_7 の少なくとも一方がHでない、請求項1記載の組成物。

【請求項5】

R_1 がH、メチルもしくはエチルであり；

$R_{2'}$ および $R_{3'}$ が独立にメチルもしくはHであり；

X_1 が CR_3 であり； R_3 がH、FもしくはClであり；

X_2 が NR_e であり； R_e はHもしくは C_{1-6} アルキルであり；

Zが=Oであり；

R₄およびR₆のそれぞれがHであり；
R₅が、H、F、Cl、Br、メチル、エチルもしくはプロピルであり；ならびに
R₇が、H、F、Cl、BrもしくはC₁₋₄アルキルであるが；但し、R₅およびR₇の少なくとも一方がHでない、請求項1記載の組成物。

【請求項6】

R₁がH、メチルもしくはエチルである、請求項1記載の組成物。

【請求項7】

R₁がメチルである、請求項6記載の組成物。

【請求項8】

R₂'がHである、請求項1記載の組成物。

10

【請求項9】

R₂'がメチルである、請求項1記載の組成物。

【請求項10】

R₃がHもしくはClである、請求項1記載の組成物。

【請求項11】

R₃がClである、請求項10記載の組成物。

【請求項12】

R₅がF、Cl、Brもしくはメチルであり、かつ、R₇がF、ClもしくはBrである、請求項1記載の組成物。

【請求項13】

20

R₅およびR₇のそれぞれが、H、F、Cl、Brおよびメチルから独立に選択されるが、但し、R₅およびR₇の少なくとも一方がHでない、請求項1記載の組成物。

【請求項14】

R₄およびR₆のそれぞれが独立にH、メチルもしくはClである、請求項1記載の組成物。

【請求項15】

R₃がHもしくはClであり；R₅がF、Cl、Brもしくはメチルであり；およびR₇がH、F、ClもしくはBrである、請求項1記載の組成物。

【請求項16】

R₄およびR₆のそれぞれが独立にH、メチルもしくはClである、請求項15記載の組成物。

30

【請求項17】

(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-フルオロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-プロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-メチル-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5,7-ジフルオロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(7-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5,7-ジクロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メ
タノン；および(3,5-ジクロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンから選択される、化合物。

40

【請求項18】

(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-プロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-メチル-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5,7-ジフルオロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；および(5,7-ジクロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンから選択される、請求項17記載の化合物。

50

【請求項 19】

(4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - メタノン; (7 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - アミノ - 7 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (7 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - アミノ - 7 - ブロモ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (7 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (6 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - ブロモ - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (6 - ブロモ - 7 - ヒドロキシ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (4 - ブロモ - 7 - ヒドロキシ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; および (4 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノンから選択される、化合物。

10

【請求項 20】

(5, 7 - ジクロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン; (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン; (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5, 6 - ジフルオロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; および (4, 6 - ジフルオロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノンから選択される、化合物。

20

【請求項 21】

1 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル; 4 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル; 4 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸アミド; 1 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸アミド; 4 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルアミド; 1 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド; 4 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド; 1 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド; (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (3 - メトキシメチル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (2 - メトキシメチル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - 3 - メチルアミノメチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - 2 - メチルアミノメチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (3 - ジメチルアミノメチル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン; および (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (2 - ジメチルアミノメチル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノンから選択される、化合物。

30

40

【請求項 22】

50

製薬学的に許容できる担体を含んで成る請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 3】

製薬学的に許容できる担体を含んで成る請求項 2 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 4】

製薬学的に許容できる担体を含んで成る請求項 3 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 5】

(a) 製薬学的に許容できる担体を含んで成る請求項 1、2 もしくは 3 記載の製薬学的組成物、ならびに (b) H_4 媒介性の疾患もしくは病状の治療もしくは予防のための前記組成物の投与のための説明書を含んで成る包装された薬物。

【請求項 2 6】

前記 H_4 媒介性の病状が：炎症性障害、喘息、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、アレルギー性障害、自己免疫疾患、リンパ障害および免疫不全障害から選択される、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記 H_4 媒介性の病状が、炎症性障害もしくはアレルギー性障害である、請求項 2 6 記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記炎症性障害が：急性炎症、アレルギー性炎症および慢性炎症から選択される炎症媒介性の病状である、請求項 2 7 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒスタミン H_4 受容体により媒介される障害および病状を治療もしくは予防するための、新規の製薬学的に有効な縮合複素環化合物およびそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミンは最初にホルモンとして同定され（非特許文献 1）、そして以来、 H_1 受容体を介する炎症の「三重応答」（非特許文献 2）、 H_2 受容体を介する胃酸分泌（非特許文献 3）、および H_3 受容体を介する中枢神経系における神経伝達物質の放出（非特許文献 4）に關与する多様な生理学的過程において主要な役割を演じることが立証されている（総説については非特許文献 5 を参照されたい）。全 3 種のヒスタミン受容体サブタイプが G タンパク質共役型受容体のスーパーファミリーのメンバーであることが立証されている（非特許文献 6；非特許文献 7；非特許文献 8）。しかしながら、受容体が同定されていない、報告されたヒスタミンの付加的な機能が存在する。例えば、1994 年に、Raible らは、ヒスタミンおよび R - -メチルヒスタミンがヒト好酸球中のカルシウム移動を活性化する可能性があることを立証した（非特許文献 9）。これらの応答は H_3 受容体アンタゴニスト、チオペラミドにより封鎖された。しかしながら、R - -メチルヒスタミンはヒスタミンより有意により少なく強力であり、これは、既知の H_3 受容体サブタイプの関与と一貫しなかった。従って、Raible らは、非 H_1 、 H_2 もしくは H_3 であつた好酸球上の新規ヒスタミン受容体の存在を仮説として提出した。最も近年、いくつかのグループ（非特許文献 10；非特許文献 11；非特許文献 12；非特許文献 13；非特許文献 14）が、第四のヒスタミン受容体サブタイプ、すなわち H_4 受容体を同定かつ特徴づけした。この受容体は、ヒスタミン H_3 受容体に対するおよそ 40% の相同性を伴う、390 アミノ酸の 7 個の膜貫通 G タンパク質共役型受容体である。主として脳中に配置される H_3 受容体と対照的に、 H_4 受容体は、Morse ら（上記を参照されたい）により報告されるとおり、細胞のなかでも好中球および肥満細胞中でより高レベルで発現される。

【0003】

炎症応答を導き出す事象は、物理的刺激（外傷を包含する）、化学的刺激、感染、およ

10

20

30

40

50

び外来体による侵襲を包含する。炎症応答は、疼痛、増大された温度、発赤、腫脹、低下された機能、もしくはこれらの組合せを特徴とする。アレルギー、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム硬化症、ならびに慢性関節リウマチおよび狼瘡を包含する自己免疫疾患のような多くの病状は、過度のもしくは延長された炎症を特徴とする。白血球の動員の阻害は有意の治療的価値を提供する可能性がある。炎症性疾患、または炎症媒介性の疾患もしくは病状は、限定されるものでないが急性炎症、アレルギー性炎症および慢性炎症を挙げることができる。

【0004】

肥満細胞の脱顆粒（エキソサイトーシス）は、ヒスタミンに調節される膨疹および発赤反応を最初に特徴とするかもしれない炎症応答につながる。広範な免疫学的（例えばアレルギーもしくは抗体）および非免疫学的（例えば化学的）刺激が、肥満細胞の活性化、動員および脱顆粒を引き起こすかもしれない。肥満細胞の活性化はアレルギー性（ H_1 ）炎症応答を開始し、それが順に、炎症応答にさらに寄与する他のエフェクター細胞の動員を引き起こす。ヒスタミン H_2 受容体は胃酸分泌を調節し、また、ヒスタミン H_3 受容体は、中枢神経系における神経伝達物質の放出に影響を及ぼす。

【0005】

炎症の主題に関する教科書の例は、非特許文献15；非特許文献16；非特許文献17；および非特許文献18を包含する。

【0006】

本発明の要約が後に続く。

【非特許文献1】Barger *ら*, J. Physiology 41:19-59, 1910

【非特許文献2】Ash *ら*, Br. J. Pharmacology 27:427-439, 1966

【非特許文献3】Black *ら*, Nature 236:385-390, 1972

【非特許文献4】Arrang *ら*, Nature 302:832-837, 1983

【非特許文献5】Hill *ら*, Pharmacol. Rev. 49:253-278, 1997

【非特許文献6】Gantz *ら*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88:429-433, 1991

【非特許文献7】Lovenberg *ら*, Mol. Pharmacol. 55:1101-1107, 1999

【非特許文献8】Yamashita *ら*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88:11515-11519, 1991

【非特許文献9】Raible *ら*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149:1506-1511, 1994

【非特許文献10】Oda *ら*, J. Biol. Chem. 275(47):36781-36786, 2000

【非特許文献11】Liu *ら*, Mol. Pharmacol. 59:420-426, 2001

【非特許文献12】Nguyen *ら*, Mol. Pharmacol. 59:427-433, 2001

【非特許文献13】Zhu *ら*, Mol. Pharmacol. 59(3):434-441, 2001

【非特許文献14】Morse *ら*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 296(3):1058-1066, 2001

【非特許文献15】J. I. GallinとR. Snyderman, Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 第3版、(リップピンコット ウィリアムス アンド ウィルキンス (Rippincott Williams & Wilkins)、フィラデルフィア、199

10

20

30

40

50

9)

【非特許文献16】V. Stvr̄tinova, J. JakubovskyとI. Hul̄in, "Inflammation and Fever", Pathophysiology Principles of Diseases (Textbook for Medical Students, アカデミック プレス (Academic Press)、1995)

【非特許文献17】Cecilら, Textbook Of Medicine, 第18版 (W. B. ソンダース カンパニー (W. B. Saunders Company)、1988)

【非特許文献18】ステッドマン医学大辞典 (Steadmans Medical Dictionary) 10

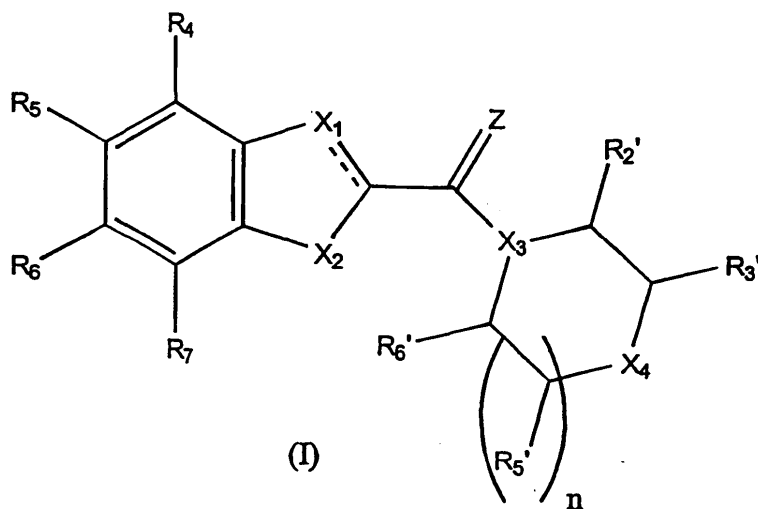
【発明の開示】

【0007】

本発明は、式(I)：

【0008】

【化1】



20

30

【0009】

[式中、 R_1 は R_a 、 $R_a R_b$ -、 $R_a - O - R_b$ -もしくは $(R_c)(R_d)N - R_b$ -であり、式中 R_a はH、シアノ、 $-(C=O)N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-5} 複素環基もしくはフェニルであり；式中 R_b は C_{1-8} アルキレン、 C_{2-8} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、二価の C_{3-8} 複素環基もしくはフェニレンであり；ならびに、 R_c および R_d は、それぞれ独立にH、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルもしくはフェニルであり；

R_2' は、H、メチル、エチル、 $NR_p R_q$ 、 $-(CO)NR_p R_q$ 、 $-(CO)OR_r$ 、 $-CH_2NR_p R_q$ もしくは CH_2OR_r であり；式中、 R_p 、 R_q および R_r は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル； $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $(C_{1-2}$ アルキレン)、ベンジルもしくはフェネチルから独立に選択されるか；または、 R_p および R_q は、それらが結合される窒素と一緒に、O、SおよびNから選択される0もしくは1個の付加的なヘテロ原子を含む4-7員複素環を形成し；

R_3' は、H、メチル、エチル、 $NR_s R_t$ 、 $-(CO)NR_s R_t$ 、 $-(CO)OR_u$ 、 $-CH_2NR_s R_t$ もしくは CH_2OR_u であり；式中、 R_s 、 R_t および R_u は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル； $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $(C_{1-2}$ アルキレン)、ベンジルもしくはフェネチルから独立に選択されるか；または、 R_s および R_t は、それらが結合される窒素と一緒に、O、SおよびNから選択され

40

50

る0もしくは1個の付加的なヘテロ原子を含む4 - 7員複素環を形成し；

R₅' はメチル、エチルもしくはHであり；

R₆' はメチル、エチルもしくはHであり；

R₇' はメチル、エチルもしくはHであり；

X₄ はNR₁もしくはSであり；

X₁ はCR₃であり；

R₃ は、F、Cl、Br、CHO、R_f、R_fR_g-、R_f-O-R_g-、もしくは(R_h)(R_i)N-R_g-であり、式中R_fはH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₅複素環基もしくはフェニルであり；式中R_gはC₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₃₋₆シクロアルキレン、二価のC₃₋₆複素環基もしくはフェニレンであり；ならびに、R_hおよびR_iは、それぞれ独立にH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキルもしくはフェニルであり；

X₂ はNR_eもしくはOであるが、但し、X₁がNである場合はX₂がNR_eであり；R_eはHもしくはC₁₋₆アルキルであり；

X₃ はNであり；

Zは=Oもしくは=Sであり；

R₄およびR₆のそれぞれは、独立にH、F、Cl、Br、I、COOH、OH、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₄アルコキシもしくはC₁₋₄アルキルであり；

R₅は、H、F、Cl、Br、I、(C=O)R_j、OH、ニトロ、NR_jR_k、シアノ、フェニル、-OCH₂-Ph、C₁₋₄アルコキシもしくはC₁₋₄アルキルであり；

R₇は、H、F、Cl、Br、I、(C=O)R_m、OH、ニトロ、NR₁R_m、シアノ、フェニル、-OCH₂-Ph、C₁₋₄アルコキシもしくはC₁₋₄アルキルであり；式中、R_j、R_k、R₁およびR_mのそれぞれは、H、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、フェネチルおよびC₁₋₆アルコキシから独立に選択され；

上のヒドロカルビル(アルキル、アルコキシ、フェニル、ベンジル、シクロアルキルなどを包含する)もしくは複素環基のそれぞれは、C₁₋₃アルキル、八員、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される1と3個との間の置換基で独立にかつ場合によっては置換され；

式中、nは0、1もしくは2であり；nが2である場合、部分-(CHR₅')_{n=2}-は-(CHR₅'-CHR₇')-であり、式中CHR₅'はCHR₆'とCHR₇'との間であるが；但し、ZがOである場合、R₁、R₂'、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇の最低1個がH以外であり；

ならびに、但し、ZがOであり、n=1、ならびにR₄、R₅、R₆、R₇、R₂'、R₃'、R₅'およびR₆'のそれぞれがHである(または、これら10個の制限の最低7、8もしくは9個が当てはまる)場合には、(a)X₂がNHである場合にはR₁が(i)メチル、ピリジル、フェニルもしくはベンジルでないか、または(ii)開示される可能性から選択されるが、しかしC₁₋₂アルキルでなく、かつ、6員のアリールもしくは6員の窒素含有ヘテロアリールもしくはフェニル(C₁₋₂アルキレン)でなく(あるいは、但し、ZがOであり、n=1、およびX₂がNHである場合には、R₄、R₅、R₆、R₇、R₂'、R₃'、R₅'およびR₆'の最低2(もしくは3)個がH以外であり)；そして(b)X₂がOである場合にはR₁はメチルでなく；

ならびに、但し、ZがOであり、X₂がNHであり、n=1、R₁がメチルであり、R₄、R₆、R₇、R₂'、R₃'、R₅'およびR₆'のそれぞれがHである(あるいは、これらの11個の制限の最低7、8、9もしくは10個が当てはまる)場合には、R₅は(i)メトキシでないか、(ii)メトキシもしくはエトキシでないか、(iii)C₁₋₄アルコキシでないか、または(iv)メトキシもしくはヒドロキシでない]

の化合物あるいはその製薬学的に許容できる塩、エステルもしくはアミドを特徴とする。

【0010】

10

20

30

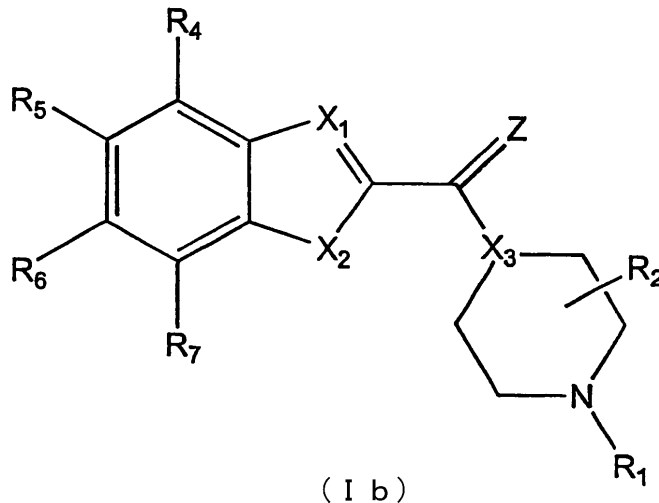
40

50

本発明の一局面により、本発明は、以下の式 (I b) :

【0011】

【化2】



10

【0012】

[式中、 R_1 は R_a 、 $R_a R_b$ -、 $R_a - O - R_b$ -もしくは $(R_c)(R_d)N - R_b$ であり、式中 R_a はH、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-5} 複素環基もしくはフェニルであり；式中 R_b は C_{1-8} アルキレン、 C_{3-8} アルケニレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、二価の C_{3-8} 複素環基もしくはフェニレンであり；ならびに、 R_c および R_d は、それぞれ独立にH、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキルもしくはフェニルであり；

20

R_2 はオルト(式(I)中の R_2' のような)もしくはメタ(式(I)中の R_3' のような)であり、かつ、メチルもしくはHであり；

X_1 は CR_3 であり；

R_3 は、F、Cl、Br、 R_f 、 $R_f R_g$ -、 $R_f - O - R_g$ -、もしくは $(R_h)(R_i)N - R_g$ -であり、式中 R_f はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-5} 複素環基もしくはフェニルであり；式中 R_g は C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-6} シクロアルキレン、二価の C_{3-6} 複素環基もしくはフェニレンであり；ならびに、 R_h および R_i は、それぞれ独立にH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキルもしくはフェニルであり；

30

X_2 は NR_e もしくはOであるが、但し、 X_1 がNである場合は X_2 が NR_e であり； R_e はHもしくは C_{1-6} アルキルであり；

X_3 はNであり；

Zは=Oもしくは=Sであり；

R_4 および R_6 のそれぞれは、独立にH、F、Cl、Br、I、COOH、OH、ニトロ、アミノ、シアノ、

C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

40

R_5 は、H、F、Cl、Br、I、 $(C=O)R_j$ 、OH、ニトロ、 $NR_j R_k$ 、シアノ、 $-OCH_2 - Ph$ 、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

R_7 は、H、F、Cl、Br、I、 $(C=O)R_m$ 、OH、ニトロ、 $NR_1 R_m$ 、シアノ、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり；

式中、 R_j 、 R_k 、 R_1 および R_m のそれぞれは、H、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシから独立に選択され；ならびに、

上のヒドロカルビルもしくは複素環基のそれぞれは、 C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1と3個との間の置換基で独立にかつ場合によっては置換されるが；

但し、Zが=Oである場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 の最低1個

50

がH以外である]

の化合物;

またはその製薬学的に許容できる塩、エステルもしくはアミドを特徴とする。

【0013】

本発明はまた、こうした化合物の作成方法、ならびに製薬学的組成物、包装された薬物、ならびにH₄媒介性の疾患および病状、とりわけH₄受容体に拮抗することが望ましいものの治療もしくは予防における使用方法も特徴とする。例えば、数種の白血球および肥満細胞を包含する免疫細胞中のH₄受容体の発現は、(アレルギー、慢性もしくは急性の炎症のような)ある範囲の免疫学的および炎症性障害における治療的介入のための重大な標的としてそれを確立する。とりわけ、H₄受容体のリガンドは、多様な哺乳動物の疾患状態の治療もしくは予防に有用であることが期待される。例は：炎症性障害(白血球もしくは肥満細胞により媒介されるもののような)、喘息、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、アレルギー性障害、自己免疫疾患、リンパ障害、アテローム硬化症、および免疫不全障害を包含する。

10

【0014】

加えて、H₄受容体のリガンドは化学療法に対する補助物質として有用であるかもしれない。上の治療方法において、本発明は、H₄媒介性の病状を治療するための製薬学的組成物、およびH₄媒介性の疾患の治療方法において、上の「但し、ZがOである場合に、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇の最低1個がH以外である」のような但し書きを伴わない式(I)および(Ib)に記述される化合物を使用することもまた包含する。こうした化合物は、例えば実施例4である。

20

【0015】

上の化合物の重要な合成中間体は、R₄、R₅、R₆およびR₇の1個もしくはそれ以上が、Br、I、シアノ、ニトロ、アルコキシもしくは-OCH₂Phであるものを包含し、それらは広範な置換基を提供するようにさらに改変することができる。

【0016】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳述される記述、実施例および付属として付けられる請求の範囲で明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

30

【0017】

本発明は、式(I)および(Ib)の化合物、それらの製造方法、ならびに、H₄媒介性の疾患および病状の治療もしくは予防のための製薬学的組成物の調製におけるそれらの使用方法を特徴とする。

A.用語

以下の用語は、下にかつ本開示を通じてのそれらの使用により定義する。

【0018】

「アルキル」は、基(radical group)を形成するように除去された最低1個の水素を伴う直鎖および分枝状炭化水素を包含する。アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを包含する。アルキルはシクロアルキルを包含しない。

40

【0019】

「アルケニル」は、最低1個の炭素-炭素二重結合(sp²)を伴う上のような直鎖および分枝状炭化水素基を包含する。アルケニルは、エテニル(もしくはビニル)、プロプ-1-エニル、プロプ-2-エニル(もしくはアリル)、イソプロペニル(もしくは1-メチルビニル)、プト-1-エニル、プト-2-エニル、ブタンジエニル、ペンテニル、ヘキサ-2,4-ジエニルなどを包含する。2-ペンテン-4-イニルのような二重結合および三重結合の混合物を有する炭化水素基は、本明細書でアルキニルとしてグループ分けする。アルケニルはシクロアルケニルを包含しない。

50

【 0 0 2 0 】

「アルキニル」は、最低 1 個の炭素 - 炭素三重結合 (s p) を伴う上のような直鎖および分枝状炭化水素基を包含する。アルキニルは、エチニル、プロピニル、ブチニルおよびペンチニルを包含する。2 - ペンテン - 4 - イニルのような二重結合および三重結合の混合物を有する炭化水素基は、本明細書でアルキニルとしてグループ分けする。アルキニルはシクロアルキニルを包含しない。

【 0 0 2 1 】

「アルコキシ」は、該分子の残部にアルキル基を連結する末端酸素を伴う直鎖もしくは分枝状アルキル基を包含する。アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t - ブトキシ、ペントキシなどを包含する。「アミノアルキル」、
10 「チオアルキル」および「スルホニルアルキル」はアルコキシに類似であり、それぞれ N H (もしくは N R)、S および S O ₂ でアルコキシの末端酸素原子を置き換える。

【 0 0 2 2 】

「アリール」は、フェニル、ナフチル、ピフェニルなどを包含する。

【 0 0 2 3 】

「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどを包含する。

【 0 0 2 4 】

「シクロアルケニル」は、シクロブテニル、シクロブタジエニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘキサトリエ
20 ニル (フェニル)、シクロヘプテニルなどを包含する。「シクロアルキニル」は、1 個もしくはそれ以上の三重結合を伴う類似の環を包含する。

【 0 0 2 5 】

「複素環基」は、環中に炭素原子および最低 1 個のヘテロ原子 (O、S、N) もしくはヘテロ原子部分 (S O ₂、C O、C O N H、C O O) を有する芳香族および非芳香族環を包含する。別の方法で示されない限り、複素環基は、3 - フリルもしくは 2 - イミダゾリルのような炭素原子により、または N - ピペリジルもしくは 1 - ピラゾリルのようなヘテ
30 ロ原子により、該分子の残部にそれを結合する原子価を有してよい。複素環基の例は、チアゾリル、フリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノ
リル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニルおよびモルホリニルを包含する。例えば、R₃ についての好ましい複素環基は、モルホリニル、ピペラジ
ニル、ピロリジニル、ピリジル、シクロヘキシルイミノ、シクロヘプチルイミノ、および
より好ましくはピペリジルを包含する。

【 0 0 2 6 】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード、ならびに好ましくはフルオロもしくはクロロを包含する。

【 0 0 2 7 】

「患者」もしくは「被験体」は、関連する疾患もしくは病状に関して観察、実験、治療
40 もしくは予防の必要なヒトおよび動物 (イヌ、ネコ、ウマ、ラット、ウサギ、マウス、非ヒト霊長類) のような哺乳動物を包含する。好ましくは、患者はヒトである。

【 0 0 2 8 】

「組成物」は、明記された量の明記された成分を含んで成る生成物、ならびに明記された量の明記された成分の組合せから直接もしくは間接的に生じるいかなる生成物も包含する。

【 0 0 2 9 】

本開示および請求の範囲の多様な基に関して、2 つの一般的な発言がなされる。第一の
50 発言は原子価に関する。飽和であれ、不飽和であれ、芳香族であれ、また、環状であれ、

直鎖状であれ、分枝状であれ、全部の炭化水素基（ヒドロカルビル）でのように、そしてまた、全部の複素環基で同様に、各基は、請求の範囲の文脈により示されるとおり、その型の置換基、ならびに一価、二価および多価の基を包含する。ヒドロカルビルは、アルコキシ基のアルキル部分が置換されてよいためにアルコキシを包含する。該文脈は、置換基が、除去された最低2個の水素原子（二価）もしくは除去されたより多くの水素原子（多価）を伴うアルキレンもしくは炭化水素基であることを示すことができる。分子の2部分を連結する二価基の一例は、式（I）中の R_b であり、これは $N(R_c)(R_d)$ を該分子の残部の環窒素原子と結合することができる。二価の部分の別の例はアルキレンもしくはアルケニレンである。

【0030】

第二に、本明細書で定義されるところの基もしくは構造断片は、置換された基もしくは構造断片を包含することが理解される。一例として「アルキル」を使用すれば、「アルキル」は、1と5、1と3、もしくは2と4個との間の置換基のような1個もしくはそれ以上の置換基を有する置換アルキルを包含すると理解されるべきである。置換基は、同一（ジヒドロキシ、ジメチル）、類似（クロロフルオロ）もしくは異なって（クロロベンジル - もしくはアミノメチル - 置換）よい。置換アルキルの例は、ハロアルキル（フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、パークロロメチル、2 - プロモエチルおよび3 - ヨードシクロペンチルのような）、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ニトロアルキル、アルキルアルキルなどを包含する。 R_a についての好ましい置換基は、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、パーフルオロメチル（トリフルオロメチル）、1 - フルオロエチル、2 - フルオロエチル、エトキシ、フルオロエトキシ、フルオロ、クロロおよびプロモ、ならびにとりわけメチル、フルオロメチル、パーフルオロ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、メトキシおよびフルオロを包含する。

B. 化合物

本発明は式（I）および（Ib）の化合物を特徴とする。好ましい化合物は：（a） X_1 が CR_3 である；（b） X_3 がNである；（c） X_2 がNである；（d） R_1 がH、メチルもしくはエチルである；（e） X_2 がNでありかつ X_1 が CR_3 である；（f） X_2 がOでありかつ X_1 が CR_3 である；（g） X_2 がNでありかつZがOである；（h） R_7 がHもしくはClである；（i） R_1 がメチルもしくはエチルである；（j） R_3' もしくは R_2' 、または双方がHである；（k） R_3 がHもしくはClである；（l） R_5 および R_7 のそれぞれがH、F、ClおよびBrから独立に選択される；（m） R_3 がClである；（n） R_5 および R_7 の少なくとも一方がF、Cl、Brもしくはメチルである；（o） R_5 もしくは R_7 、または双方がH、F、ClもしくはBrである（から独立に選択される）；（p） R_1 がHである場合に R_3' もしくは R_2' がメチルであるか； R_3' もしくは R_2' がそうでなければHである；あるいは（q） R_5 および R_7 の一方がHでないもの；あるいは（r）それらの組合せを包含する。

【0031】

上の好ましい化合物もしくは組合せの付加的な例は：

（s） X_3 がNであり； R_3 がHもしくはClであり； R_5 がF、Cl、Brもしくはメチルであり；および R_7 がH、F、ClもしくはBrである；

（t） R_3 がHもしくはClであり； R_5 がF、Cl、Brもしくはメチルであり；および R_7 がH、F、Cl、Brもしくはメチルである；

（u） R_1 がHである場合に R_2 がメチルであり； R_2 がそうでなければHであり； X_1 が CR_3 であり； R_3 がH、FもしくはClであり； X_2 が NR_e もしくはOであるが、但し、 X_1 がNである場合に X_2 が NR_e であり； R_e がHもしくは C_{1-3} アルキルであり；Zが=Oもしくは=Sであり； R_4 および R_6 のそれぞれが独立にH、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノもしくはアミノであり； R_5 がH、F、Cl、Br、 $(C=O)R_j$ 、OH、アミノ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシもしくは C_{1-4} アルキルであり； R_7 がH、F、Cl、Br、 $(C=O)R_m$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_1

10

20

30

40

50

・₄ アルコキシ、シアノもしくはアミノである；ならびに
 (v) R₃' および R₂' がメチルもしくはHであり；X₁ がC R₃ であり；R₃ がH、
 FもしくはClであり；X₂ がN R_e もしくはOであるが、但し、X₁ がNである場合に
 X₂ がN R_e であり；R_e がHもしくはC₁₋₆ アルキルであり；Z が=Oもしくは=S
 であり；R₄ およびR₆ のそれぞれがHであり；R₅ がH、F、Cl、Br、メチル、エ
 チルもしくはプロピルであり；ならびにR₇ がH、F、Cl、BrもしくはC₁₋₄ アル
 キルである

ものを包含する。

【0032】

化合物の例は：(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(5-トリフルオロメチル-
 1H-インドル-2-イル)-メタノン；(7-アミノ-5-メチル-1H-インドル-
 2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-アミノ-7-メ
 チル-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン
 ；(7-アミノ-5-プロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン
 -1-イル)-メタノン；(5-アミノ-7-プロモ-1H-インドル-2-イル)-(
 4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-フルオロ-7-メチル-1H-
 インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(7-フル
 オロ-5-メチル-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル
)-メタノン；(6-プロモ-5-ヒドロキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メ
 チル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-プロモ-6-ヒドロキシ-1H-イン
 ドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(6-プロモ-
 7-ヒドロキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)
 -メタノン；(4-プロモ-7-ヒドロキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチ
 ル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(6-プロモ-7-メチル-1H-インドル-
 2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；および(4-プロモ-
 7-メチル-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メ
 タノンを包含する。

【0033】

化合物の付加的な例は：(5,7-ジクロロ-1H-インドル-2-イル)-ピペラジ
 ン-1-イル-メタノン；(5,7-ジフルオロ-1H-インドル-2-イル)-ピペラ
 ジン-1-イル-メタノン；(5,7-ジフルオロ-1H-インドル-2-イル)-(3
 -メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5,6-ジフルオロ-1H-インドル
 -2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(4,6-ジフルオ
 ロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンを
 包含する。

【0034】

化合物のさらなる例は：1-(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-4
 -メチル-ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル；4-(5-クロロ-1H-イン
 ドール-2-カルボニル)-1-メチル-ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル；
 4-(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-1-メチル-ピペラジン-2
 -カルボン酸アミド；1-(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-4-メ
 チル-ピペラジン-2-カルボン酸アミド；4-(5-クロロ-1H-インドール-2-
 カルボニル)-1-メチル-ピペラジン-2-カルボン酸メチルアミド；1-(5-クロ
 ロ-1H-インドール-2-カルボニル)-4-メチル-ピペラジン-2-カルボン酸メ
 チルアミド；4-(5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-1-メチル-ピ
 ペラジン-2-カルボン酸ジメチルアミド；1-(5-クロロ-1H-インドール-2-
 カルボニル)-4-メチル-ピペラジン-2-カルボン酸ジメチルアミド；(5-クロロ
 -1H-インドル-2-イル)-(3-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペラジン-1
 -イル)-メタノン；(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(3-メトキシメチ
 ル-4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン；(5-クロロ-1H-インドル-
 2-イル)-(3-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノ
 ン；(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(3-メトキシメチル-4-メチル-ピ
 ペラジン-1-イル)-メタノンを包含する。

10

20

30

40

50

2 - イル) - (2 - メトキシメチル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - 3 - メチルアミノメチル -
 ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4
 - メチル - 2 - メチルアミノメチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - クロロ
 - 1 H - インドル - 2 - イル) - (3 - ジメチルアミノメチル - 4 - メチル - ピペラジン
 - 1 - イル) - メタノン ; および (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (2 - ジ
 メチルアミノメチル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノンを包含する。

【0035】

好ましい化合物の例は : (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル -
 ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - フルオロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (10
 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - ブロモ - 1 H - インドル - 2 -
 イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - メチル - 1 H - イン
 ドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 , 7 - ジフ
 ルオロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノ
 ン ; (7 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル
) - メタノン ; (5 , 7 - ジクロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペ
 ラジン - 1 - イル) - メタノン ; および (3 , 5 - ジクロロ - 1 H - インドル - 2 - イル
) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノンを包含する。この群のより好まし
 い化合物は、(5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン -
 1 - イル) - メタノン ; (5 - ブロモ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピ
 ペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 -
 メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドル -
 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - フルオロ - 1 H
 - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (7 - ア
 ミノ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノ
 ン ; (7 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル)
 - メタノン ; および (5 , 7 - ジクロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル -
 ピペラジン - 1 - イル) - メタノンを包含する。

【0036】

好ましい化合物のさらなる例は、(6 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 -
 メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (1 H - インドル - 2 - イル) - (3 - メ
 チル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (7 - ブロモ - 1 H - インドル - 2 - イル)
 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; (5 - ブロモ - ベンゾフラン - 2
 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; および (1 H - インドル
 - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタネチオンを包含する。

【0037】

最も好ましい化合物は (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピ
 ペラジン - 1 - イル) - メタノンである。

【0038】

開示される化合物は次の節に従って製造することができる。

C . 合成

開示される化合物は、スキーム 1 - 12 および化学的実施例 1 - 86 で下に概説される
 ところのコンビナトリアルもしくは伝統的有機合成法、または類似の反応により作成して
 よい。

【0039】

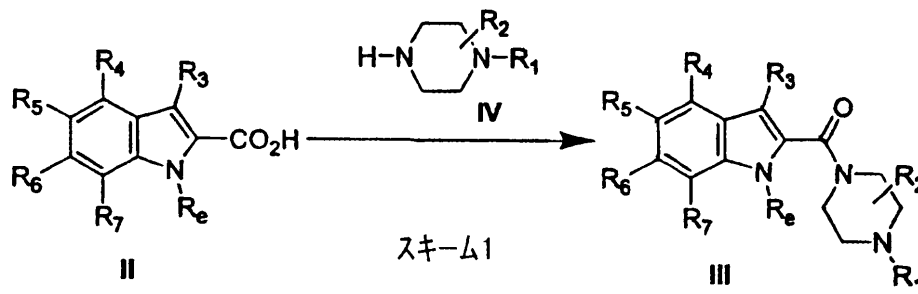
10

20

30

40

【化3】



10

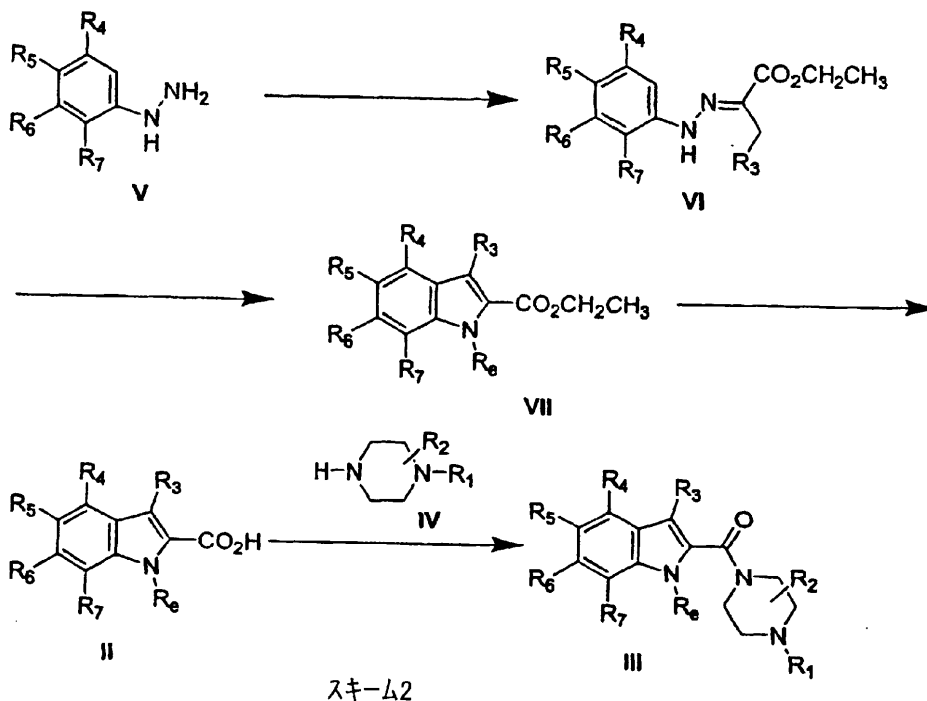
【0040】

式IIIの化合物は、慣習的なアミド結合形成方法を使用して式IIの化合物から製造してよい。例えば、式IIのカルボキシル基を、活性エステル、酸塩化物、無水物、混合無水物、炭酸混合無水物などとして活性化し、そしてアミン含有基で処理して式IIIの化合物を生じてよい。例えば、式IIの化合物を、トリエチルアミンもしくはN,N-ジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在下に、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドもしくは1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩の存在下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールでの処理に際して対応する活性エステルに転化して、式IIIの化合物が生じられるかもしれない。好ましい一態様において、式IIの化合物を、アミン化合物IVと一緒に溶媒、例えばDMF、THFなど中で、ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-tetramethyluronium (HATU) および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) ならびにN,N-ジイソプロピルエチルアミンで処理して、式IIIの化合物を生じる。付加的な好ましい一態様において、式IIの化合物を溶媒、例えばTHF、DMF、ジクロロメタンなど中で、カルボニルジイミダゾール(CDI)、次いでアミン成分IVで処理して、式IIIの化合物が生じられるかもしれない。

20

【0041】

【化4】



30

40

【0042】

50

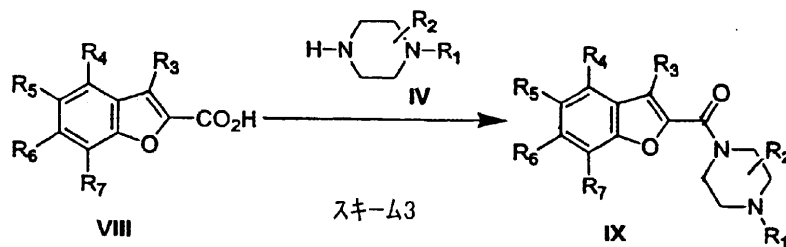
式ⅠⅠⅠの化合物は、中間体ヒドラゾンを生じるアルデヒドもしくはケトンとのフェニルヒドラジンの縮合を伴うフィッシャーインドール合成により製造されるかもしれない。従って、式Ⅴの化合物は、通常は酸触媒、例えば硫酸の存在下にピルビン酸エチルと縮合して式ⅤⅠのヒドラゾンを提供するかもしれない。式ⅤⅠの化合物は、必要とされる場合は上昇された温度で、プロトン性もしくはルイス酸での処理に際して式ⅤⅠⅠのインドールに転化して環化を遂げるかもしれない。酸の例は；ポリリン酸、パラトルエンスルホン酸、ピリジン塩酸塩、塩化亜鉛、三塩化リン、ポリリン酸トリメチルシリルエステルおよび酢酸を包含する。化合物ⅤⅠはまた、溶媒、例えばエチレングリコール、テトラリンなど中、上昇された温度、例えば約150ないし250で式ⅤⅠの化合物を加熱することにより熱的条件下で式ⅤⅠⅠの化合物に転化されるかもしれない。式ⅤⅠの化合物の式ⅤⅠⅠの化合物への環化は、式Ⅴの化合物が置換基を含有する場合に異性体を生じさせる可能性があることが、当業者により認識されるであろう。環化を遂げるための条件が、式ⅤⅠの異なる化合物について異なるかもしれないことが、さらに認識されるであろう。

【0043】

さらなる一態様において、式ⅤⅠⅠの化合物は、塩基の存在下に適切に置換された2-ニトロトルエンをシュウ酸ジエステルと縮合させること、次いで式ⅤⅠⅠの化合物を提供するための中間体の還元により製造されるかもしれない。好ましい一態様において、2-ニトロトルエンは、エタノール、メタノールもしくはブタノールのような溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムブトキシドもしくはナトリウムエトキシドのような塩基の存在下にピルビン酸エチルと縮合する。例えば、エタノール中の2-ニトロトルエンの溶液を、ナトリウムエトキシドの存在下に還流温度でピルビン酸エチルとともに加熱する。縮合生成物は、還元剤、好ましくは水性酢酸中亜鉛を使用して、式ⅤⅠⅠの化合物に転化されるかもしれない。式ⅤⅠⅠの化合物は、エステル加水分解の標準的方法を使用して、例えば必要な場合は上昇された温度での水性酸もしくは塩基での処理に際して式ⅠⅠの化合物に転化されるかもしれない。好ましい一態様において、加水分解は、アルコール性溶媒、好ましくはエタノール中、水酸化リチウムの溶液で式ⅤⅠⅠの化合物を処理することに際して遂げられるかもしれない。式ⅠⅠの化合物は、以前に記述された手順に従って、式ⅠⅠⅠの化合物に転化してよい。

【0044】

【化5】



【0045】

式ⅠⅠⅠの化合物は、式ⅤⅠⅠⅠの適切なカルボン酸をアミン成分Ⅳと縮合させることによる式ⅠⅠの化合物からの式ⅠⅠⅠの化合物の製造について記述されたとおり、慣習的なアミド結合形成方法を使用して、式ⅤⅠⅠⅠの化合物から製造されるかもしれない。

【0046】

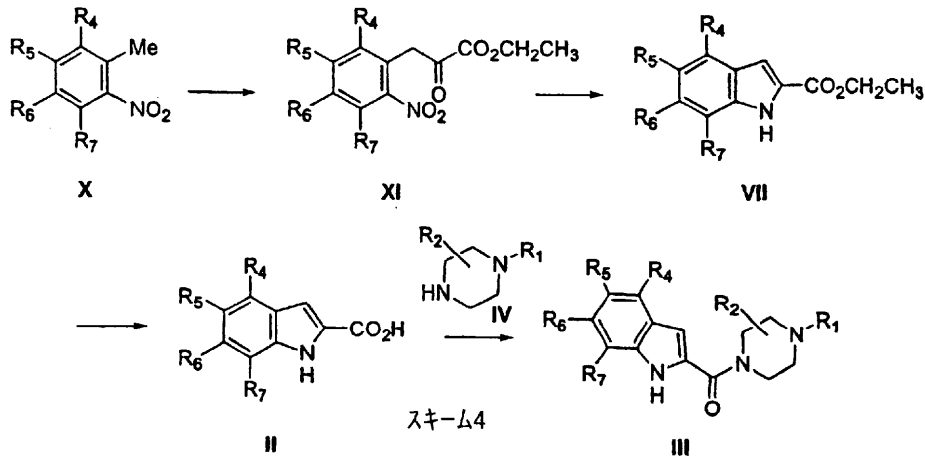
10

20

30

40

【化6】



10

【0047】

式IIIの化合物はまた、スキーム4で描かれるとおりに製造してもよい。塩基の存在下でのシュウ酸ジエチルのようなシュウ酸エステルの場合によっては置換された2-ニトロトルエン(式X)の処理は、式XIの2-ケトエステルを提供する。この転換を遂げるのに使用される典型的な塩基は、カリウムエトキシド、水素化ナトリウムおよびリチウムt-ブトキシドを包含する。式XIの化合物のニトロ基の対応するアニリンへの還元は、インドール2-カルボキシレート(式VIIの化合物)への環化により付随される。この転換のための典型的な還元剤(reducant)は、パラジウム上水素、塩化スズ(II)およびイオウを包含する。式VIIの化合物は、標準的エステル加水分解方法を使用して、例えば、必要な場合は上昇された温度での水性酸もしくは塩基での処理に際して、式IIの化合物に転化されるかもしれない。好ましい一態様において、加水分解は、THF中水酸化リチウムの溶液で式VIIの化合物を処理することに際して遂げられるかもしれない。標的化合物IIIへの転化は、スキーム2に記述されるとおり遂げられる。

20

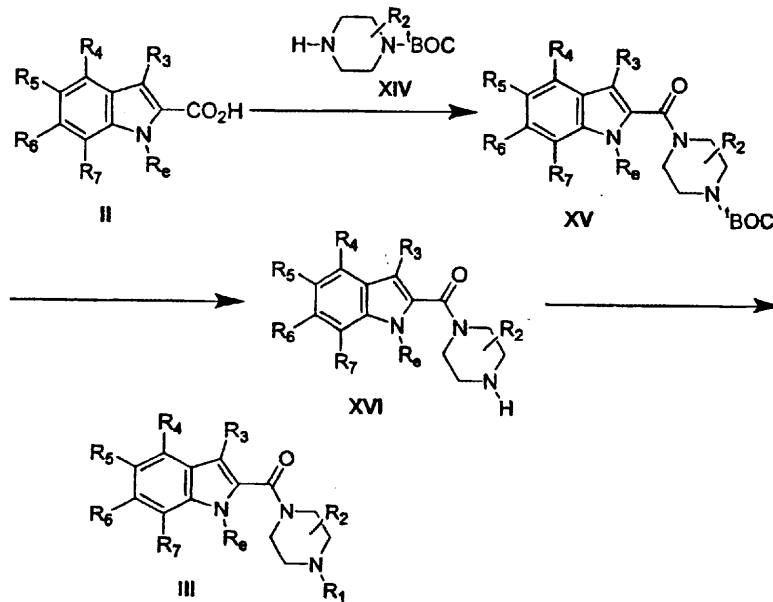
【0048】

式IIIおよびIIIは本開示に存在しない。

30

【0049】

【化7】



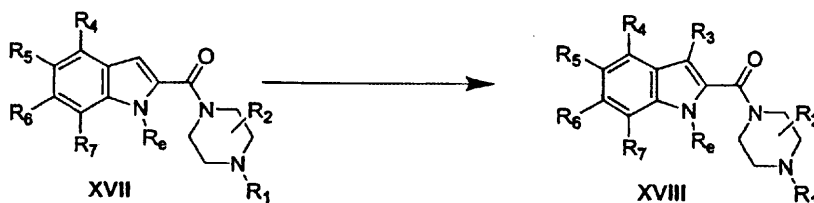
スキーム5

【0050】

式IIIの化合物はまた、式IIの化合物からの式IIIの化合物の製造について記述されたところの慣習的アミド結合形成方法を使用して、式XIVのピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを式IIの化合物と縮合させることにより、式IIの化合物から製造されるかもしれない。好ましい態様において、式IIの化合物は、溶媒、例えばTHF、DMF、ジクロロメタンなど中のカルボニルジイミダゾール(CDI)、次いで式XIVのピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルで処理して、式XVの化合物を提供する。化合物XVは、溶媒、例えばジクロロメタン、THF、ジオキサンなど中の酸、例えばトリフルオロ酢酸もしくは塩酸での処理に際して、式XVIの化合物に転化されるかもしれない。好ましい態様において、酸はトリフルオロ酢酸、および溶媒はジクロロメタンである。式IIIの化合物は、塩基の存在下でのアルキル化剤での処理に際して式XVIの化合物から得られるかもしれない。適するアルキル化剤は、臭化アルキル、塩化アルキル、ヨウ化アルキル、メシル酸アルキルおよびトシル酸アルキルを包含する。この変換は、溶媒、例えばエタノール、メタノール、アセトン、ジクロロメタン、DMF、THFなど中、塩基、例えば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミンなどの存在下に遂げられる。好ましい条件はアセトン中炭酸カリウムを使用する。該反応は、上昇された温度、好ましくは約50で実施してよい。

【0051】

【化8】



スキーム6

10

20

30

40

50

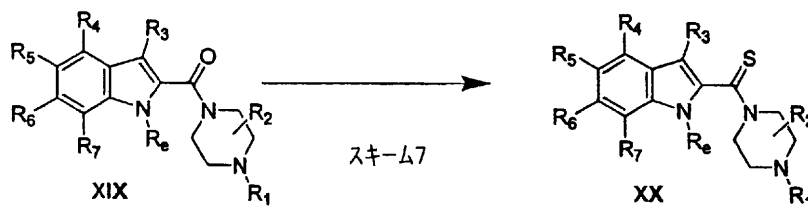
【 0 0 5 2 】

式XVIIの化合物は、インドール核のC-3での既知の官能性化方法に従って、式XVIIの化合物から製造してよい。こうした方法は、限定されるものでないが；ハロゲン化、例えば溶媒中ハロゲン供給源での処理、例えば酢酸中臭素、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルムなど中N-クロロスクシニアミド、N-ブロモスクシニアミド、N-ヨードスクシニアミドでの処理に際して；例えば式XVIIの化合物のDMF溶液をオキシ塩化リンとともに加熱する（ヴィルスマイヤー-ハーク（Vilsmeier-Haack）の条件）ことによるホルミル化；例えばアミンおよびホルムアルデヒドの供給源の混合物で式XVIIの化合物を処理する（マンニッヒ条件）ことによるアミノアルキル化を挙げることができる。当業者は、親電子体とのインドールの全部の反応がC-3単独での置換に至るわけではないことができること、および付加的な置換もまた起こるかもしれないこと、ならびに生成物の混合物が得られるかもしれないことを認識するであろう。該置換反応の生成物（3-置換インドール）をさらなる転換に使用してよいことがさらに認識されるかもしれない。

10

【 0 0 5 3 】

【化9】



20

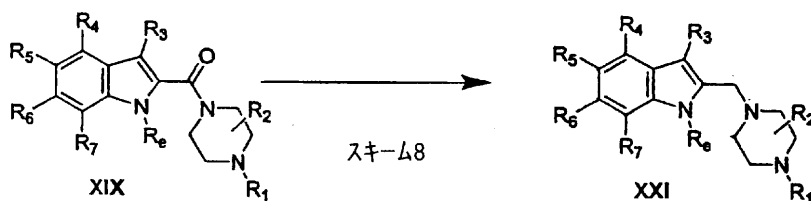
【 0 0 5 4 】

式XXの化合物は、溶媒、例えばエーテル、THFもしくはジオキサン中、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド（ラウエッソン（Lawesson）試薬としてもまた知られる）での処理に際して、式XIXの化合物から得られるかもしれない。好ましい一態様において、式XIXの化合物を、周囲温度でTHF中ラウエッソン試薬で処理して、式XXの化合物を生じる。

30

【 0 0 5 5 】

【化10】



40

【 0 0 5 6 】

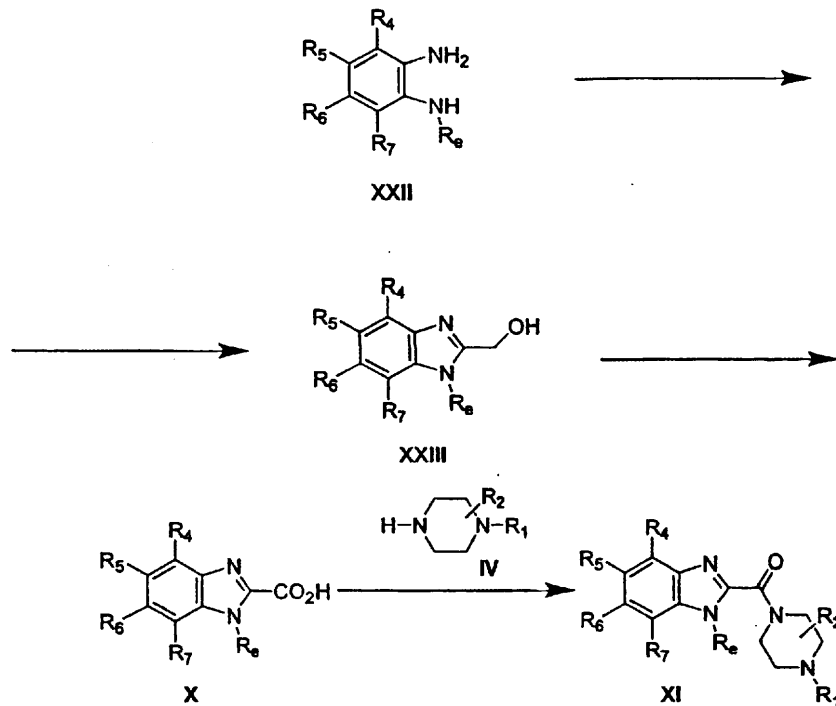
式XXIの化合物は、慣習的なアミド結合還元方法を使用して式XIXの化合物から得られるかもしれない。例えば、THF中水素化アルミニウムリチウム、THF中水素化アルミニウムマグネシウム、THF中水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)-アルミニウムリチウムもしくはアラン、およびTHF中ボランもしくはボラン-硫化ジメチル複合体を使用する。好ましい一方法は、25 から選

50

扱された溶媒の沸点までで、溶媒、例えばTHF、ジオキサン、エーテルなど中での水素化アルミニウムリチウムの使用である。より好ましい一態様において、還元剤は還流温度でのTHF中の水素化アルミニウムリチウムである。下のスキームに示されるとおり、式XIの化合物は、ベンズイミダゾール核を生成させる、カルボン酸などとのオルトアレーレンジアミンの縮合を必要とするフィリップス型の反応を利用することにより製造されるかもしれない。従って、式XXIIの化合物は、

【0057】

【化11】



10

20

30

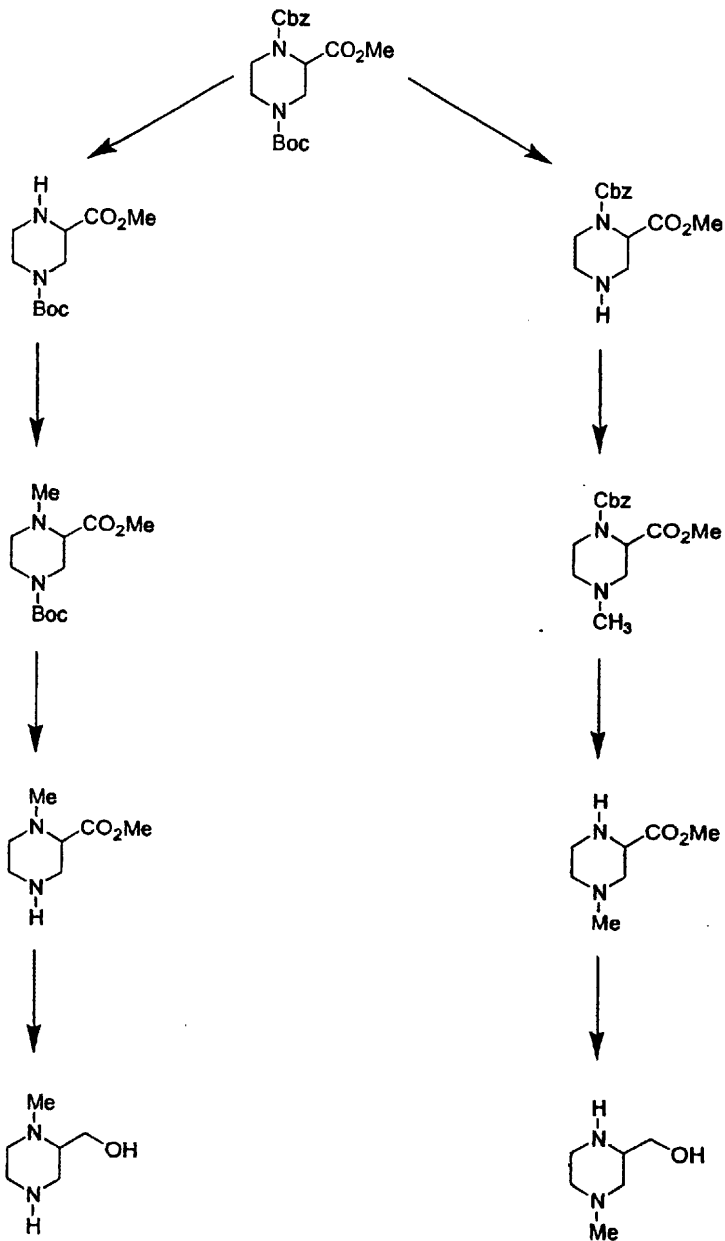
【0058】

グリコール酸、および典型的には酸触媒、例えば塩酸と縮合させて式XXIIIの化合物を提供するかもしれない。式XXIIの化合物の式XXIIIの化合物への縮合が、式XXIIの化合物が置換基を含有する場合に異性体を生じさせる可能性があることが、当業者により認識されるであろう。式XXIIIの化合物は、適する酸化剤で酸化して式Xの化合物を生じさせるかもしれない。酸化剤は、過マンガン酸カリウム、三酸化クロム、次亜塩素酸ナトリウム、塩化オキザリルを含むジメチルスルホキシド、二酸化マンガン、もしくはそれらのいずれかの組合せを包含してよい。式Xの化合物は、式Xの適切なカルボン酸をアミン成分IVと縮合させることによる式XIの化合物について前述された手順に従って、式XIの化合物に転化されるかもしれない。

40

【0059】

【化12】



スキーム10

【0060】

スキーム10は置換された近位および遠位の位置異性体の作成方法を具体的に説明する。類似の方法を、5もしくは7員環のような6員以外の環で使用してよい。さらなる改変を、限定されるものでないがスキーム11および12に詳述される方法を挙げる事ができる当業者に公知の方法を使用して、ヒドロキシメチルおよびメチルエステル置換基を変えるために行ってよい。ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1-ベンジルエステル4-tert-ブチルエステル2-メチルエステルは、Biggerら(Tetrahedron Lett. 30: 5193-5196, 1989)の手順に従って製造してよい。CbzもしくはBocいずれかの基の選択的脱保護は、標準的方法を使用して達成することができる。例えば、ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1-ベンジルエステル4-tert-ブチルエステル2-メチルエステルのCbz基の選択的除去は、限定されるものでないが、エタノールもしくは酢酸エチルなどのような溶媒中、H₂およびPd/Cもしくはギ酸アンモニウムおよびPd/Cを挙げる事ができる処理に際して達成する

40

50

ことができ、ピペラジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステルを生じる。ピペラジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステルの 4 - メチル - ピペラジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステルへの転化は、還元的アミノ化についての標準的条件を使用して達成することができる。これらは、限定されるものでないが、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、1, 2 - ジクロロエタン、トリフルオロエタノールなどのような溶媒中、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウムもしくはトリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどのような還元剤の存在下でのパラホルムアルデヒドでの処理を挙げることができる。当業者は、約 7 未満の pH に反応混合物の pH を低下させるための酸の添加が、反応を遂げるのに必要であるかもしれないことを認識するであろう。ここで、酸は必要とされるように添加し、そして酢酸、塩酸などのようである。好ましい還元剤はシアノホウ水素化ナトリウムもしくはトリアセトキシホウ水素化ナトリウムである。BOC 基の除去は、溶媒、例えばジクロロメタン、THF、ジオキササンなど中の酸、例えばトリフルオロ酢酸もしくは塩酸での処理に際して達成することができ、1 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを生じる。メチルエステルの還元は、限定されるものでないが、THF もしくはジエチルエーテルなどのような溶媒中、水素化アルミニウムリチウムもしくは水素化ジイソブチルアルミニウムなどのような還元剤での処理を挙げることができる標準的条件を使用して達成することができ、(1 - メチル - ピペラジン - 2 - イル) - メタノールを提供する。

10

【0061】

20

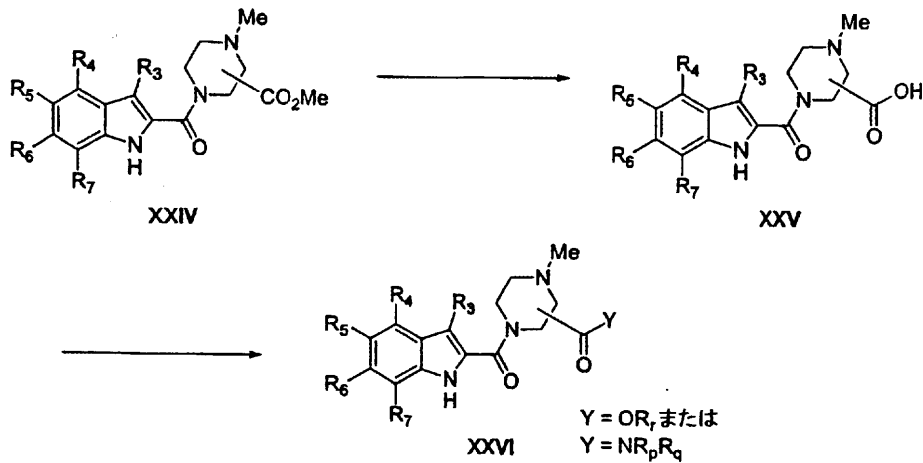
あるいは、ピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1 - ベンジルエステル 4 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステルの BOC 基の選択的除去は、溶媒、例えばジクロロメタン、THF、ジオキササンなど中の酸、例えばトリフルオロ酢酸もしくは塩酸での処理に際して達成することができ、ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 2 - メチルエステルを生じる。ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 2 - メチルエステルの 4 - メチル - ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 2 - メチルエステルへの転化は、還元的アミノ化についての標準的条件を使用して達成することができる。これらは、限定されるものでないが、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、1, 2 - ジクロロエタン、トリフルオロエタノールなどのような溶媒中、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウムもしくはトリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどのような還元剤の存在下でのパラホルムアルデヒドでの処理を挙げることができる。当業者は、約 7 未満の pH に反応混合物の pH を低下させるための酸の添加が反応を遂げるのに必要であるかもしれないことを認識するであろう。ここで、酸は必要とされるように添加し、そして酢酸、塩酸などのようである。好ましい還元剤はシアノホウ水素化ナトリウムもしくはトリアセトキシホウ水素化ナトリウムである。4 - メチル - ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 2 - メチルエステルの CBz 基の除去は、限定されるものでないが、エタノールもしくは酢酸エチルなどのような溶媒中での H₂ および Pd / C もしくはギ酸アンモニウムおよび Pd / C を挙げることができる処理に際して達成することができ、4 - メチル - ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを生じる。メチルエステルの還元は、限定されるものでないが、THF もしくはジエチルエーテルなどのような溶媒中、水素化アルミニウムリチウムもしくは水素化ジイソブチルアルミニウムなどのような還元剤での処理を挙げることができる標準的条件を使用して達成することができ、(4 - メチル - ピペラジン - 2 - イル) - メタノールを提供する。

30

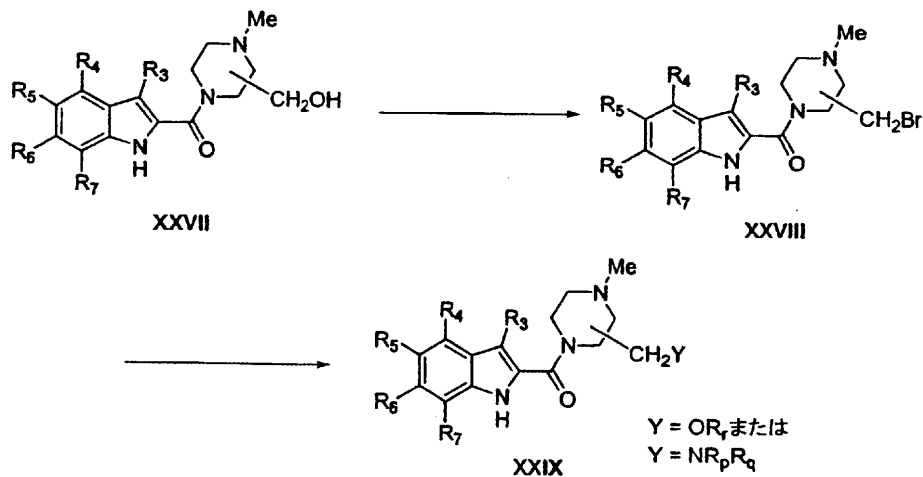
40

【0062】

【化13】



スキーム11



スキーム12

【0063】

式XXIVおよびXXVIIの化合物は、スキーム10に記述されるもののような、アミン成分と式IIの適切なカルボン酸を縮合させることによる、式IIの化合物からの式IIIの化合物の製造について記述されたところの慣習的なアミド結合形成方法を使用して、式IIの化合物から製造されるかもしれない。スキーム11および12は、化合物XXVIおよびXXIX中に示される置換ピペラジンのような置換された環の制限しない提供方法を具体的に説明する。スキーム11について、エステルの加水分解は、例えば、必要な場合は上昇された温度での水性酸もしくは塩基での処理に際しての標準的なエステル加水分解方法を使用して達成することができる。Yが窒素である式XXVIの化合物は、式XXVの適切なカルボン酸を適するアミン成分と縮合することによる式IIの化合物からの式IIIの化合物の製造について記述されたところの慣習的なアミド結合形成方法を使用して製造することができる。Yが酸素である式XXVIの化合物は、限定されるものではないが、塩化オキザリルなどのような試薬を使用する酸塩化物への転化、次いで適切な

10

20

30

40

50

アルコールでの処理を挙げることができる慣習的なエステル形成方法を使用して製造することができる。スキーム 12 について、式 XXVII の化合物は、限定されるものでないがトリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素、臭化チオニルもしくは HBr での処理を挙げることができる慣習的方法を使用して、式 XXVII の化合物から製造することができる。式 XXVII の化合物は、おそらく、限定されるものでないが炭酸セシウムもしくはトリエチルアミンを挙げることができる適する塩基の存在下に、アルコールもしくはアミンで処理して、Y がそれぞれ酸素もしくは窒素である式 XXI の化合物を提供するかもしれない。

D. 用途

本発明により、開示される化合物および組成物は、以下の病状および疾患、すなわち炎症性障害、喘息、アテローム硬化症、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、アレルギー性障害、皮膚科学的障害、自己免疫疾患、リンパ障害および免疫不全障害に関連する症状の軽減、それらの治療および予防に有用である。開示される化合物はまた、化学療法の補助物質として、もしくは掻痒性皮膚の治療においても有用であるかもしれない。本発明はまた、開示される化合物の 1 種もしくは複数、および製薬学的に許容できる担体もしくは賦形剤を制限なしに包含する製薬学的組成物も特徴とする。

【0064】

本発明の局面は、(a) 式 (I) もしくは (Ib) の 1 種の化合物、または本明細書に記載されるところの 1 種もしくはそれ以上の好ましい化合物、および製薬学的に許容できる担体を含んで成る製薬学的組成物；(b) (1) 請求項 1、2 もしくは 3 記載の化合物および製薬学的に許容できる担体を含んで成る製薬学的組成物、ならびに (2) H₄ 媒介性の疾患もしくは病状の治療もしくは予防のための前記組成物の投与のための説明書を含んで成る包装された薬物、を包含する。

【0065】

本発明はまた、患者における H₄ 媒介性の病状の治療方法も提供し、前記方法は、製薬学的に有効な量の、式 (I) もしくは (Ib) の化合物または他の開示されたもしくは好ましい化合物を含んで成る組成物を患者に投与することを含んで成る。例えば、本発明は、患者における H₄ 媒介性の病状の治療方法を特徴とし、前記方法は、製薬学的に有効な H₄ 拮抗量の、式 (I) もしくは (Ib) の化合物または他の開示されるもしくは好ましい化合物を含んで成る組成物を患者に投与することを含んで成る。

【0066】

アンタゴニストの効果はインバースアゴニストによってもまた生じられるかもしれない。インバースアゴニズムは、構成的活性を表す受容体を能動的に止める化合物の特性を記述する。構成的活性は、ヒト H₄ 受容体を過剰発現することを余儀なくされている細胞で同定することができる。構成的活性は、cAMP レベルを検査することにより、もしくはフォルスコリンのような cAMP 刺激剤での処理後に cAMP レベルに感受性のレポーター遺伝子を測定することにより、測定することができる。H₄ 受容体を過剰発現する細胞は、発現しない細胞よりもフォルスコリン処理後により低い cAMP レベルを表すことができる。H₄ アゴニストとして挙動する化合物は、H₄ を発現する細胞中のフォルスコリンに刺激される cAMP レベルを用量依存性に低下させることができる。インバース H₄ アゴニストとして挙動する化合物は、H₄ を発現する細胞中の cAMP レベルを用量依存性に刺激することができる。H₄ アンタゴニストとして挙動する化合物は、cAMP の H₄ アゴニストに誘導される増大のいずれかを封鎖することができる。

【0067】

本発明のさらなる態様は、哺乳動物ヒスタミン H₄ 受容体機能の阻害剤、インビボもしくはインビトロの炎症もしくは炎症応答の阻害剤、哺乳動物ヒスタミン H₄ 受容体タンパク質の発現の調節物質、インビボもしくはインビトロの多核白血球の活性化の阻害剤、または上の組合せである開示される化合物、ならびに、開示される化合物の使用を含んで成

10

20

30

40

50

る対応する治療、予防および診断方法を包含する。

1. 投薬量

当業者は、既知の方法により、年齢、重量、全般的健康状態、治療を必要とする症状の型および他の医薬の存在のような因子を考慮に入れて、患者に適切な投薬量を決定することが可能であることができる。一般に、有効量は、1日あたり0.01と1000 mg/kgとの間、好ましくは0.5と300 mg/kg体重との間であることができ、また、1日投薬量は、通常体重の成体被験体について10と5000 mgとの間であることができる。カプセル剤、錠剤もしくは他の製剤（液体および薄膜コーティング錠剤のような）は、1、3、5、10、15、25、35、50 mg、60 mgおよび100 mgのような0.5と200 mgとの間のものであってよく、そして開示される方法に従って投与する

10

2. 製剤

投薬単位形態は、個別の用量への細分に適合された容器中に包装された、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、水性および非水性の経口溶液および懸濁剤、ならびに非経口溶液を包含する。投薬単位形態は、皮下埋込物のような制御放出製剤を包含する多様な投与方法にもまた適合させることができる。投与方法は、経口、直腸、非経口（静脈内、筋肉内、皮下）、槽内、腔内、腹腔内、膀胱内、局所（滴剤、散剤、軟膏剤、ゲル剤もしくはクリーム剤）、および吸入（頬側もしくは鼻スプレー）によるを包含する。

【0068】

非経口製剤は、その製造のため、製薬学的に許容できる水性もしくは非水性の溶液、分散剤、懸濁剤、乳剤、および滅菌粉末を包含する。担体の例は、水、エタノール、多価アルコール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、植物油、およびエチルオレエートのような注入可能な有機エステルを包含する。流動性は、レシチンのようなコーティングの使用、界面活性剤、もしくは適切な粒子径を維持することにより維持することができる。固体の投薬形態のための担体は、(a)増量剤もしくは希釈剤、(b)結合剤、(c)軟釈剤(humectant)、(d)崩壊剤、(e)溶液凝固遅延剤、(f)吸収促進剤、(g)吸着剤、(h)滑沢剤、(i)緩衝剤、および(j)噴射剤を包含する。

20

【0069】

組成物はまた、保存剤、湿潤剤(wetting agent)、乳化剤および分散剤；パラベン、クロロブタノール、フェノールおよびソルビン酸のような抗菌剤；糖もしくは塩化ナトリウムのような等張剤；アルミニウムモノステアレートおよびゼラチンのような吸収延長剤；ならびに吸収促進剤のような補助物質も含有してよい。

30

3. 関連化合物

本発明は、開示される化合物、および、その塩、エステル、アミド、水和物もしくは溶媒和された形態；マスキングもしくは保護された形態；ならびにラセミ混合物、または鏡像異性的にもしくは光学的に純粋な形態のような、緊密に関係した製薬学的に許容できる形態の開示される化合物を提供する。

【0070】

製薬学的に許容できる塩、エステルおよびアミドは、過度の毒性、刺激もしくはアレルギー応答を伴わない、合理的な利益/危険比内の、薬理的に有効かつ患者の組織との接触に適する、カルボン酸塩（例えばC₁₋₈アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくは非芳香族複素環）、アミノ酸付加塩、エステル、およびアミドを包含する。代表的塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオネートおよびラウリルスルホン酸塩を包含する。これらは、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ金属およびアルカリ土類陽イオン、ならびに非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、ならびにテトラメチルアンモニウム、メ

40

50

チルアミン、トリメチルアミンおよびエチルアミンのようなアミン陽イオンを包含してよい。例えば、S. M. Bergeら、"Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19 (引用することにより本明細書に組み込まれる)を参照されたい。本発明の代表的な製薬学的に許容できるアミドは、アンモニア、一級C₁₋₆アルキルアミンおよび二級ジ(C₁₋₆アルキル)アミン由来のものを包含する。二級アミンは、最低1個の窒素原子および場合によっては1と2個との間の付加的なヘテロ原子を含有する5もしくは6員の複素環もしくは複素芳香族環部分を包含する。好ましいアミドはアンモニア、C₁₋₃アルキル一級アミンおよびジ(C₁₋₂アルキル)アミン由来である。本発明の代表的な製薬学的に許容できるエステルは、C₁₋₇アルキル、C₅₋₇シクロアルキル、フェニルおよびフェニル(C₁₋₆)アルキルエステルを包含する。好ましいエステルはメチルエステルを包含する。

10

【0071】

本発明はまた、保護基によりマスキングされた1個もしくはそれ以上の官能基(例えば、ヒドロキシル、アミノもしくはカルボキシル)を有する開示される化合物も包含する。これらのマスキングもしくは保護された化合物のいくつかは製薬学的に許容でき;他者は中間体として有用であることができる。本明細書に開示される合成の中間体および方法、ならびにそれらの小さな改変もまた、本発明の範囲内にある。

ヒドロキシル保護基

ヒドロキシル基の保護は、メチルエーテル、置換メチルエーテル、置換エチルエーテル、置換ベンジルエーテルおよびシリルエーテルを包含する。

20

置換メチルエーテル

置換メチルエーテルの例は、メトキシメチル、メチルチオメチル、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、グアヤコールメチル、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル] - 4-メトキシピペリジン-4-イル、1,4-ジオキサソ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニルおよび2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イルを包含する。

30

置換エチルエーテル

置換エチルエーテルの例は、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニルおよびベンジルを包含する。

40

置換ベンジルエーテル

置換ベンジルエーテルの例は、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-および4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p, p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル、4,4',4''-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4''

50

- トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾル-1-イルメチル)ビス(4',4''-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イル、ならびにベンズイソチアゾリルS,S-ジオキシドを包含する。

シリルエーテル

シリルエーテルの例は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルテキシルシリル(dimethylhexylsilyl)、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびt-ブチルメトキシフェニルシリルを包含する。

10

エステル

エーテルに加え、ヒドロキシル基はエステルとして保護してよい。エステルの例は、ギ酸エステル、ベンゾイルギ酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、p-クロロフェノキシ酢酸エステル、p-P-フェニル酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル(レブリン酸エステル)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタン酸エステル、ピバロン酸エステル、アダマントエート、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、p-フェニル安息香酸エステル、2,4,6-トリメチル安息香酸エステル(メシトエート)を包含する。

20

カーボネート

カーボネートの例は、9-フルオレニルメチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(フェニルスルホニル)エチル、2-(トリフェニルホスホニオ)エチル、イソブチル、ビニル、アリル、p-ニトロフェニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルおよびメチルジチオカーボネートを包含する。

補助される切断(assisted cleavage)

補助される切断の例は、2-ヨード安息香酸エステル、4-アジド酪酸エステル、4-ニトロ-4-メチルペンタン酸エステル、o-(ジプロモメチル)安息香酸エステル、2-ホルミルベンゼンスルホン酸エステル、2-(メチルチオメトキシ)エチルカーボネート、4-(メチルチオメトキシ)酪酸エステルおよび2-(メチルチオメトキシメチル)安息香酸エステルを包含する。

30

雑多なエステル

雑多なエステルの例は、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸エステル、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸エステル、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸エステル、クロロジフェニル酢酸エステル、イソ酪酸エステル、モノスクシノエート、(E)-2-メチル-2-ブテン酸エステル(チグロン酸エステル)、o-(メトキシカルボニル)安息香酸エステル、p-P-安息香酸エステル、-ナフトン酸エステル、硝酸エステル、アルキルN,N,N',N'-テトラメチルホスホロジアミデート、N-フェニルカルバメート、ハウ酸エステル、ジメチルホスフィノチオイル、および2,4-ジニトロフェニルスルフェン酸エステルを包含する。

40

スルホン酸エステル

スルホン酸エステルの例は、硫酸エステル、メタンスルホン酸エステル(メシル酸エステル)、ベンジルスルホン酸エステルおよびトシル酸エステルを包含する。

1,2-および1,3-ジオールの保護

環式アセタールおよびケタール

環式アセタールおよびケタールの例は、メチレン、エチリデン、1-t-ブチルエチリ

50

デン、1 - フェニルエチリデン、(4 - メトキシフェニル)エチリデン、2, 2, 2 - トリクロロエチリデン、アセトニド(イソプロピリデン)、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、ベンジリデン、p - メトキシベンジリデン、2, 4 - ジメトキシベンジリデン、3, 4 - ジメトキシベンジリデンおよび2 - ニトロベンジリデンを包含する。

環状オルトエステル

環状オルトエステルの例は、メトキシメチレン、エトキシメチレン、ジメトキシメチレン、1 - メトキシエチリデン、1 - エトキシエチリデン、1, 2 - ジメトキシエチリデン、- メトキシベンジリデン、1 - (N, N - ジメチルアミノ)エチリデン誘導体、- (N, N - ジメチルアミノ)ベンジリデン誘導体、および2 - オキサシクロペンチリデンを包含する。

10

シリル誘導体

シリル誘導体の例は、ジ - t - ブチルシリレン基および1, 3 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサニリデン)誘導体を包含する。

アミノ保護基

アミノ基の保護は、カルバメート、アミドおよび特定の - NH 保護基を包含する。

【0072】

カルバメートの例は、メチルおよびエチルカルバメート、置換エチルカルバメート、補助される切断のカルバメート(assisted cleavage carbamate)、光分解切断カルバメート、尿素型誘導体および雑多なカルバメートを包含する。

20

カルバメート

メチルおよびエチルカルバメートの例は、メチルおよびエチル、9 - フルオレニルメチル、9 - (2 - スルホ)フルオレニルメチル、9 - (2, 7 - ジブromo)フルオレニルメチル、2, 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10, 10 - テトラヒドロチオキサニル)]メチル、ならびに4 - メトキシフェナシルを包含する。

置換エチル

置換エチルカルバメートの例は、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - フェニルエチル、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ハロエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブromoエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチル、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニル)エチル、1 - (3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル)1 - メチルエチル、2 - (2' - および4' - ピリジル)エチル、2 - (N, N - ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチル、t - ブチル、1 - アダマンチル、ビニル、アリル、1 - イソプロピルアリル、シンナミル、4 - ニトロシンナミル、8 - キノリル、N - ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、p - メトキシベンジル、p - ニトロベンジル、p - ブromoベンジル、p - クロロベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、4 - メチルスルフィニルベンジル、9 - アントリルメチルならびにジフェニルメチルを包含する。

30

補助される切断

補助される切断の例は、2 - メチルチオエチル、2 - メチルスルホニルエチル、2 - (p - トルエンスルホニル)エチル、[2 - (1, 3 - ジチアニル)]メチル、4 - メチルチオフェニル、2, 4 - ジメチルチオフェニル、2 - ホスホニオエチル、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピル、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、m - クロロ - p - アシルオキシベンジル、p - (ジヒドロキシボリル)ベンジル、5 - ベンズイソキサゾリルメチルおよび2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルを包含する。

40

光分解切断

光分解切断の例は、m - ニトロフェニル、3, 5 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルおよびフェニル(o - ニトロフェニル)メチルを包含する。

尿素型誘導体

50

尿素型誘導体の例は、フェノチアジニル - (1 0) - カルボニル誘導体、N' - p - トルエンシルホニルアミノカルボニル、およびN' - フェニルアミノチオカルボニルを包含する。

雑多なカルバメート

雑多なカルバメートの例は、t - アミル、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、p - デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2, 2 - ジメトキシカルボニルビニル、o - (N, N - ジメチルカルボキサミド) ベンジル、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド) プロピル、1, 1 - ジメチルプロピニル、ジ (2 - ピリジル) メチル、2 - フラニルメチル、2 - ヨードエチル、イソボルニル、イソブチル、イソニコチニル、p - (p' - メトキシフェニルアゾ) ベンジル、1 - メチルシクロブチル、1 - メチルシクロヘキシル、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチル、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチル、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチル、フェニル、p - (フェニルアゾ) ベンジル、2, 4, 6 - トリ - t - ブチルフェニル、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジルおよび2, 4, 6 - トリメチルベンジルを包含する。

10

アミドの例は：

アミド

N - ホルミル、N - アセチル、N - クロロアセチル、N - トリクロロアセチル、N - トリフルオロアセチル、N - フェニルアセチル、N - 3 - フェニルプロピオニル、N - ピコリノイル、N - 3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - ベンゾイル、N - p - フェニルベンゾイル。

20

補助される切断

N - o - ニトロフェニルアセチル、N - o - ニトロフェノキシアセチル、N - アセトアセチル、(N' - ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ) アセチル、N - 3 - (p - ヒドロキシフェニル) プロピオニル、N - 3 - (o - ニトロフェニル) プロピオニル、N - 2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ) プロピオニル、N - 2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ) プロピオニル、N - 4 - クロロブチリル、N - 3 - メチル - 3 - ニトロブチリル、N - o - ニトロシンナモイル、N - アセチルメチオニン誘導体、N - o - ニトロベンゾイル、N - o - (ベンゾイルオキシメチル) ベンゾイルおよび4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン。

30

環状イミド誘導体

N - フタルイミド、N - ジチアスクシノイル、N - 2, 3 - ジフェニルマレオイル、N - 2, 5 - ジメチルピロリル、N - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物、5 - 置換1, 3 - ジメチル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換1, 3 - ジベンジル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、および1 - 置換3, 5 - ジニトロ - 4 - ピリドニルを包含する。

【 0 0 7 3 】

40

特定のNH保護基の例は、

N - アルキルおよびN - アリアルアミン

N - メチル、N - アリル、N - [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル、N - 3 - アセトキシプロピル、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 3 - イル)、四級アンモニウム塩、N - ベンジル、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチル、N - 5 - ジベンゾスベリル、N - トリフェニルメチル、N - (4 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル、N - 9 - フェニルフルオレニル、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレン、N - フェロセニルメチルおよびN - 2 - ピコリルアミンN' - オキシド。

イミン誘導体

50

N - 1 , 1 - ジメチルチオメチレン、N - ベンジリデン、N - p - メトキシベンジリデン、N - ジフェニルメチレン、N - [(2 - ピリジル) メシチル] メチレンおよび N - (N ' , N ' - ジメチルアミノメチレン)

を包含する。

カルボニル基の保護

非環式アセタールおよびケタール

非環式アセタールおよびケタールの例は、ジメチル、ビス (2 , 2 , 2 - トリクロロエチル)、ジベンジル、ビス (2 - ニトロベンジル) およびジアセチルを包含する。

環式アセタールおよびケタール

環式アセタールおよびケタールの例は、1 , 3 - ジオキサソラン、5 - メチレン - 1 , 3 - ジオキサソラン、5 , 5 - ジブプロモ - 1 , 3 - ジオキサソラン、5 - (2 - ピリジル) - 1 , 3 - ジオキサソラン、1 , 3 - ジオキサソラン、4 - ブロモメチル - 1 , 3 - ジオキサソラン、4 - (3 - プテニル) - 1 , 3 - ジオキサソラン、4 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサソラン、4 - (2 - ニトロフェニル) - 1 , 3 - ジオキサソラン、4 , 5 - ジメトキシメチル - 1 , 3 - ジオキサソラン、O , O ' - フェニレンジオキシおよび 1 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 4 - ベンゾジオキサセピンを包含する。

10

非環式ジチオアセタールおよびケタール

非環式ジチオアセタールおよびケタールの例は、S , S ' - ジメチル、S , S ' - ジエチル、S , S ' - ジブプロピル、S , S ' - ジブチル、S , S ' - ジペンチル、S , S ' - ジフェニル、S , S ' - ジベンジルおよび S , S ' - ジアセチルを包含する。

20

環式ジチオアセタールおよびケタール

環式ジチオアセタールおよびケタールの例は、1 , 3 - ジチアソラン、1 , 3 - ジチオランおよび 1 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 4 - ベンゾジチエピンを包含する。

非環式モノチオアセタールおよびケタール

非環式モノチオアセタールおよびケタールの例は、O - トリメチルシリル - S - アルキル、O - メチル - S - アルキルもしくは S - フェニル、および O - メチル - S - 2 - (メチルチオ) エチルを包含する。

環式モノチオアセタールおよびケタール

環式モノチオアセタールおよびケタールの例は 1 , 3 - オキサチオランを包含する。

雑多な誘導体

30

O - 置換シアノヒドリン

O - 置換シアノヒドリンの例は、O - アセチル、O - トリメチルシリル、O - 1 - エトキシエチルおよび O - テトラヒドロピラニルを包含する。

置換ヒドラゾン

置換ヒドラゾンの例は N , N - ジメチルおよび 2 , 4 - ジニトロフェニルを包含する。

オキシム誘導体

オキシム誘導体の例は、O - メチル、O - ベンジルおよび O - フェニルチオメチルを包含する。

イミン

置換メチレン誘導体、環状誘導体

40

置換メチレンおよび環状誘導体の例は、オキサゾリジン、1 - メチル - 2 - (1 ' - ヒドロキシアルキル) イミダゾール、N , N ' - ジメチルイミダゾリジン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール、ジエチルアミン付加物、およびメチルアルミニウムビス (2 , 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノキシド) (M A D) 錯体を包含する。

ジカルボニル化合物の一保護

- および - ジケトンの選択的保護

- および - ジケトンの選択的保護の例は、エナミン、エノールアセテート、エノールエーテル、メチル、エチル、i - ブチル、ピペリジニル、モルホリニル、4 - メチル - 1 , 3 - ジオキサソラニル、ピロリジニル、ベンジル、S - ブチルおよびトリメチルシリルを包含する。

50

環式ケタール、モノチオおよびジチオケタール

環式ケタール、モノチオおよびジチオケタールの例は、ビスメチレンジオキシ誘導体およびテトラメチルビスメチレンジオキシ誘導体を包含する。

カルボキシル基の保護

エステル

置換メチルエステル

置換メチルエステルの例は、9 - フルオレニルメチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、メトキシエトキシメチル、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジルオキシメチル、フェナシル、p - プロモフェナシル、-メチルフェナシル、p - メトキシフェナシル、カルボキサミドメチルおよびN - フタルイミドメチルを包含する。

10

2 - 置換エチルエステル

2 - 置換エチルエステルの例は、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - ハロエチル、-クロロアルキル、2 - (トリメチルシリル)エチル、2 - メチルチオエチル、1, 3 - ジチアニル - 2 - メチル、2 - (p - ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2 - (p - トルエンスルホニル)エチル、2 - (2' - ピリジル)エチル、2 - (ジフェニルホスフィノ)エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、t - ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリル、3 - プテン - 1 - イル、4 - (トリメチルシリル) - 2 - プテン - 1 - イル、シンナミル、-メチルシンナミル、フェニル、p - (メチルメルカプト)フェニルおよびベンジルを包含する。

20

置換ベンジルエステル

置換ベンジルエステルの例は、トリフェニルメチル、ジフェニルメチル、ビス(o - ニトロフェニル)メチル、9 - アントリルメチル、2 - (9, 10 - ジオキソ)アントリルメチル、5 - ジベンゾスベリル、1 - ピレニルメチル、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロミルメチル、2, 4, 6 - トリメチルベンジル、p - プロモベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - メトキシベンジル、2, 6 - ジメトキシベンジル、4 - (メチルスルフィニル)ベンジル、4 - スルホベンジル、ピペロニル、4 - ピコリルおよびp - P - ベンジルを包含する。

シリルエステル

シリルエステルの例は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t - ブチルジメチルシリル、i - プロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリルおよびジ - t - ブチルメチルシリルを包含する。

30

活性化されたエステル

活性化されたエステルの例はチオールを包含する。

雑多な誘導体

雑多な誘導体の例は、オキサゾール、2 - アルキル - 1, 3 - オキサゾリン、4 - アルキル - 5 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン、5 - アルキル - 4 - オキソ - 1, 3 - ジオキサラン、オルトエステル、フェニル基およびペンタアミノコバルト(III)錯体を包含する。

スタンニルエステル

スタンニルエステルの例はトリエチルスタンニルおよびトリ - n - ブチルスタンニルを包含する。

40

アミド

アミドの例は、N, N - ジメチル、ピロリジニル、ピペリジニル、5, 6 - ジヒドロフェナントリジニル、o - ニトロアニリド、N - 7 - ニトロインドリル、N - 8 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリルおよびp - P - ベンゼンスルホンアミドを包含する。

ヒドラジド

ヒドラジドの例はN - フェニルおよびN, N' - ジイソプロピルを包含する。

【0074】

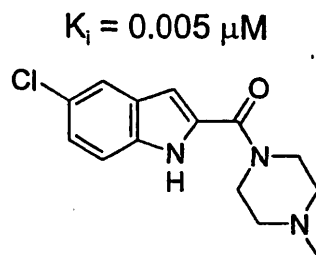
50

E. 化学的実施例

【実施例 1】

【0075】

【化14】



10

【0076】

(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタンオン

DMF (0.6 ml) 中 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (0.234 g)、HATU (0.569 g)、HOAT (0.203 g) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.191 ml) の混合液を、N-メチルピペラジン (0.1 ml) と処理し、周囲温度で 48 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール中 3-10% 2 M アンモニア/ジクロロメタン) により精製して、表題の化合物 (0.18 g) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.60 (br s, 1H), 7.65 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, 1.8Hz, 1H), 6.76 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.0 (br m, 4H), 2.56 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 2.41 (s, 3H). 分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$ についての計算値; C, 60.54; H, 5.81; N, 15.13; 実測値: C, 59.99; H, 5.94; N, 18.87。

【0077】

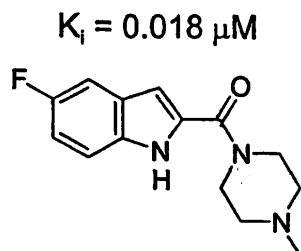
次の実施例 (2-14) の表題の化合物は、実施例 1 について指示したように、スキム 1 の一般的操作にしたがって製造した。

30

【実施例 2】

【0078】

【化15】



40

【0079】

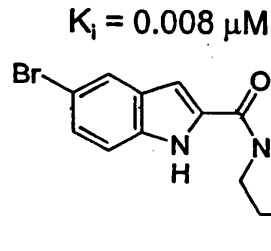
(5-フルオロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタンオン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.70 (br s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.97 (br m, 4H), 2.53 (dm, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.38 (s, 3H)。

【実施例 3】

【0080】

【化16】



【0081】

(5-ブロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン 10

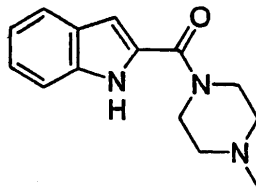
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.65 (br s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.97 (br m, 4H), 2.53 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H)。

【実施例4】

【0082】

【化17】

$K_i = 0.117 \mu\text{M}$



20

【0083】

(1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

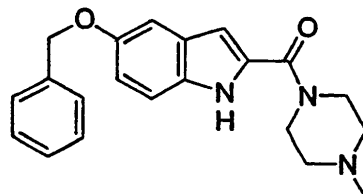
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 7.63-7.56 (m, 1H), 7.40 (dt, $J = 1.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 0.8\text{Hz}$), 6.72 (d, $J = 0.8\text{Hz}$), 3.88 (br m, 4H), 2.48 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.31 (s, 3H)。 30

【実施例5】

【0084】

【化18】

$K_i = 7 \mu\text{M}$



40

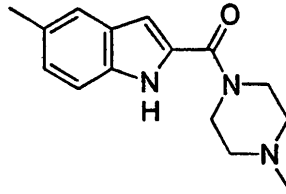
【0085】

(5-ベンジルオキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【実施例6】

【0086】

【化19】

 $K_i = 0.011 \mu\text{M}$ 

【0087】

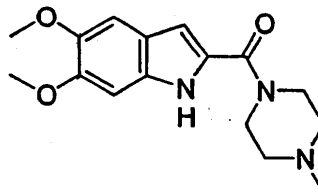
(5-メチル-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン 10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.91 (br s, 1H), 7.34 (dm, $J = 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (br m, 4H), 2.44 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

【実施例7】

【0088】

【化20】

 $K_i = 10 \mu\text{M}$ 

20

【0089】

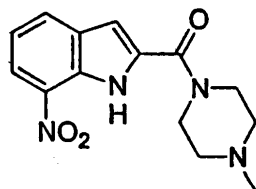
(5,6-ジメトキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【実施例8】

【0090】

【化21】

30

 $K_i = 2 \mu\text{M}$ 

【0091】

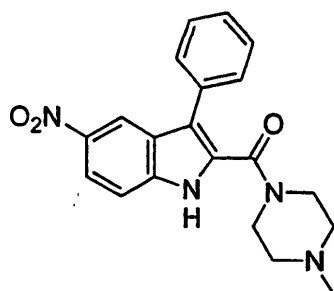
(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(7-ニトロ-1H-インドル-2-イル)-メタノン 40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.46 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), (t, 1H), 3.94 (br m, 4H), 2.54 (t, 4H), 2.40 (s, 3H)。

【実施例9】

【0092】

【化22】

 $K_i = 10 \mu\text{M}$ 

10

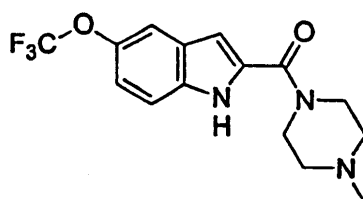
【0093】

(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(5-ニトロ-3-フェニル-1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例10】

【0094】

【化23】

 $K_i = 1.7 \mu\text{M}$ 

20

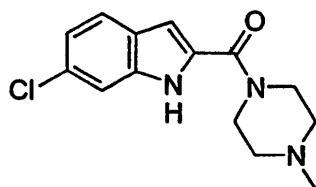
【0095】

(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(5-フルオロメトキシ-1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例11】

【0096】

【化24】

 $K_i = 0.124 \mu\text{M}$ 

40

【0097】

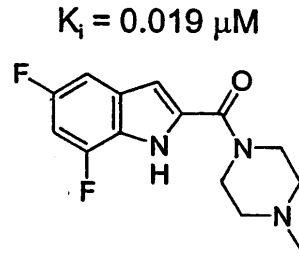
(6-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.14 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.00 (br m, 4H), 2.54 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.38 (s, 3H). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ について計算された正確な質量, 277.10; m/z 実測値, 278.1 [M+H] $^+$.

【実施例12】

【0098】

【化25】



【0099】

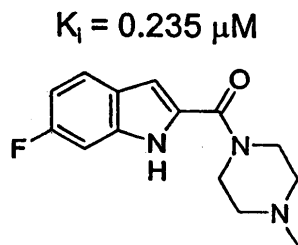
(5,7-ジフルオロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.94 (br s, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.77 (t, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (br m, 4H), 2.53 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ について計算された正確な質量, 279.12; m/z 実測値, 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【実施例13】

【0100】

【化26】



【0101】

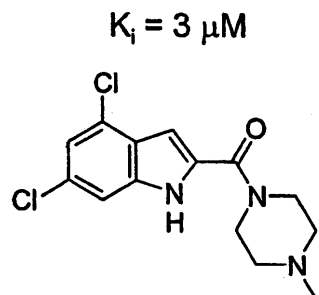
(6-フルオロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.45 (br s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.69 (dd, $J = 2.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.89 (br m, 4H), 2.44 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.88 (s, 3H).

【実施例14】

【0102】

【化27】



【0103】

(4,6-ジクロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【実施例15】

【0104】

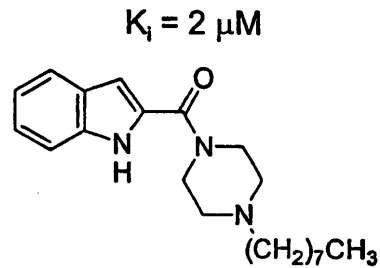
10

20

30

40

【化28】



【0105】

10

(1H-インドル-2-イル)-(4-オクチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン
THF (25 ml) 中インドール-2-カルボン酸 (0.193 g) を、カルボニルジ
イミダゾール (0.178 g) と処理し、そして周囲温度で2時間攪拌し、これに1-オ
クチルピペラジン (0.142 g) を添加した。混合液を、周囲温度で18時間攪拌し、
そして溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウ
ム溶液で洗浄し、そして有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。
溶媒を蒸発させて、表題の化合物 (0.28 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.50 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.1
3-7.09 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.79 (s, 4H), 2.46 (t, $J=4.7\text{Hz}$
, 4H), 2.32 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.46 (br s, 2H), 1.36-1.03 (m, 12H), 0.82-0.79 (m
, 3H)。

20

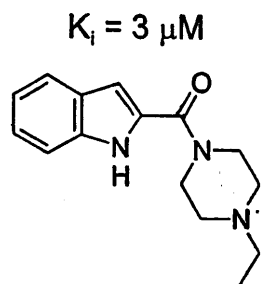
【0106】

次の実施例 (16-38) の表題の化合物は、実施例15について指示したように、ス
キム1の一般的操作にしたがって製造した。

【実施例16】

【0107】

【化29】



30

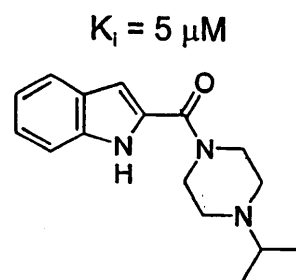
【0108】

(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例17】

【0109】

【化30】



40

【0110】

(1H-インドル-2-イル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノ

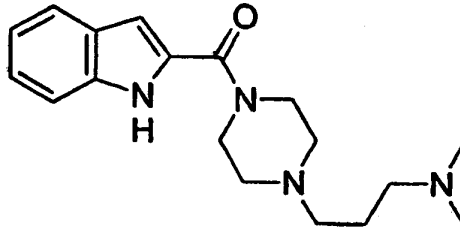
50

ン

【実施例 18】

【0111】

【化31】

 $K_i = 5 \mu\text{M}$ 

10

【0112】

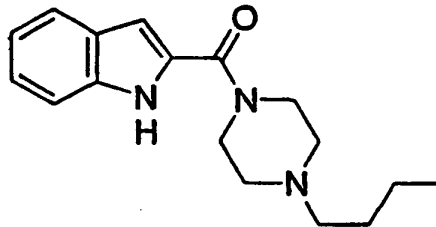
[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例 19】

【0113】

【化32】

20

 $K_i = 7 \mu\text{M}$ 

30

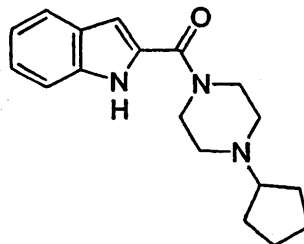
【0114】

(4-ブチル-ピペラジン-1-イル)-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例 20】

【0115】

【化33】

 $K_i = 7 \mu\text{M}$ 

40

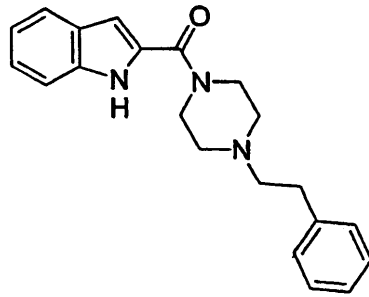
【0116】

(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例 21】

【0117】

【化34】

 $K_i = 7 \mu\text{M}$ 

10

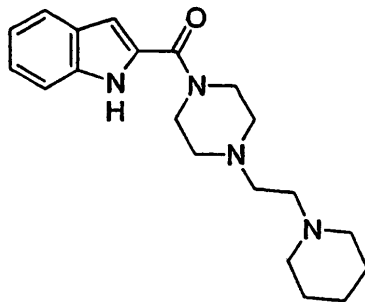
【0118】

(1H-インドル-2-イル)-(4-フェネチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【実施例22】

【0119】

【化35】

 $K_i = 7 \mu\text{M}$ 

20

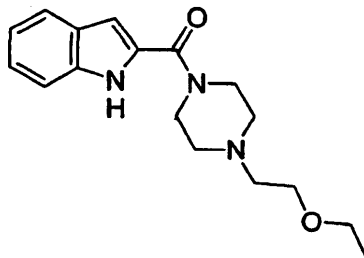
【0120】

(1H-インドル-2-イル)-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【実施例23】

【0121】

【化36】

 $K_i = 8 \mu\text{M}$ 

40

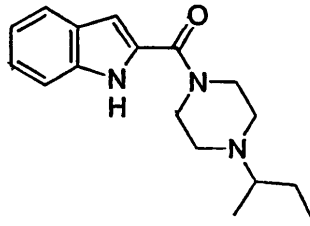
【0122】

[4-(2-エトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例24】

【0123】

【化37】

 $K_i = 8 \mu\text{M}$ 

【0124】

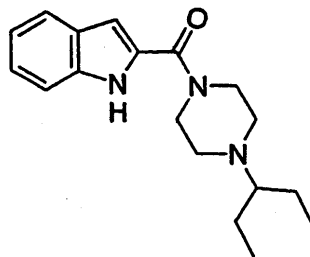
(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

10

【実施例25】

【0125】

【化38】

 $K_i = 8 \mu\text{M}$ 

20

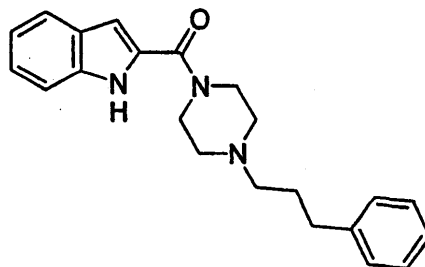
【0126】

[4-(1-ethylpropyl)-piperazin-1-yl]-(1H-indol-2-yl)-methanone

【実施例26】

【0127】

【化39】

 $K_i = 8 \mu\text{M}$ 

40

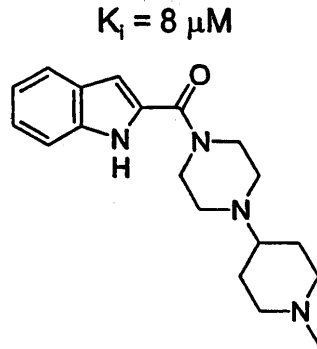
【0128】

(1H-indol-2-yl)-[4-(3-phenylpropyl)-piperazin-1-yl]-methanone

【実施例27】

【0129】

【化40】



10

【0130】

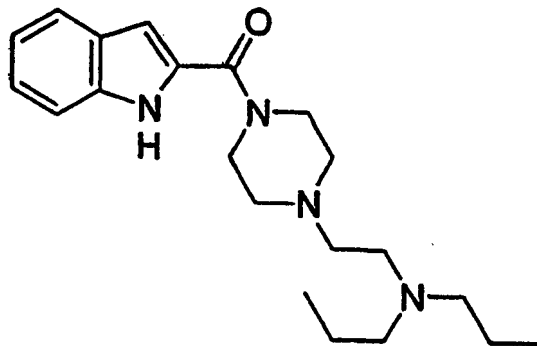
(1H-インドル-2-イル) - [4 - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

【実施例28】

【0131】

【化41】

$K_i = 8 \mu\text{M}$



20

30

【0132】

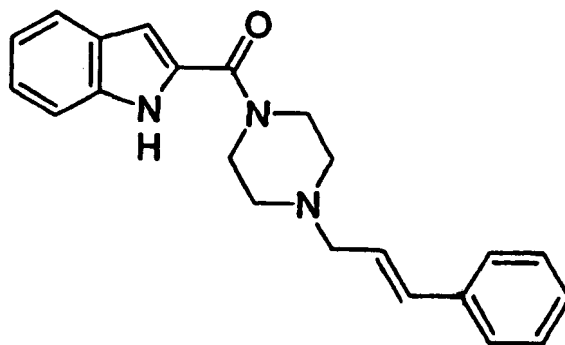
[4 - (2-ジプロピルアミノ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - (1H-インドル-2-イル) - メタノン

【実施例29】

【0133】

【化42】

$K_i = 10 \mu\text{M}$



40

【0134】

(1H-インドル-2-イル) - [4 - (3-フェニル-アリル) - ピペラジン-1-イ

50

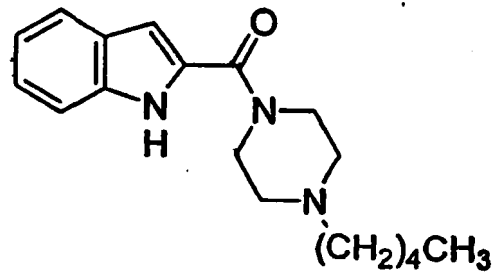
ル] - メタノン

【実施例 30】

【0135】

【化43】

$K_i = 9 \mu\text{M}$



10

【0136】

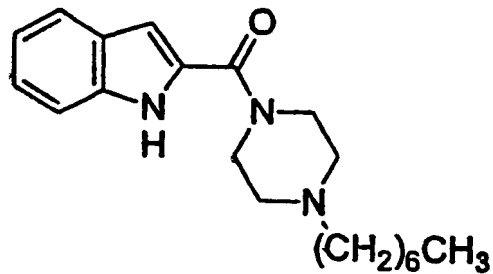
(1H-インドル-2-イル) - (4-ペンチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン

【実施例 31】

【0137】

【化44】

$K_i = 9 \mu\text{M}$



20

【0138】

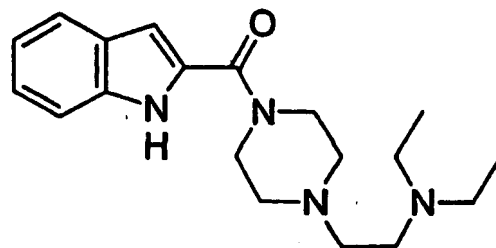
(4-ヘプチル-ピペラジン-1-イル) - (1H-インドル-2-イル) - メタノン

【実施例 32】

【0139】

【化45】

$K_i = 9 \mu\text{M}$



40

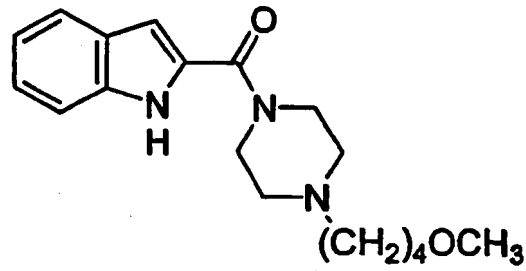
【0140】

[4-(2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル] - (1H-インドル-2-イル) - メタノン

【実施例 33】

【0141】

【化46】

 $K_i = 9 \mu\text{M}$ 

10

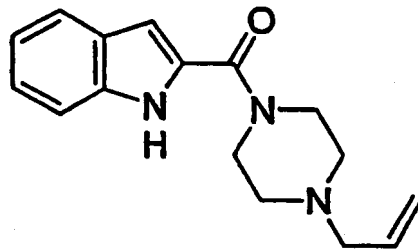
【0142】

(1H-インドル-2-イル)-[4-(4-メトキシ-ブチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【実施例34】

【0143】

【化47】

 $K_i = 9 \mu\text{M}$ 

20

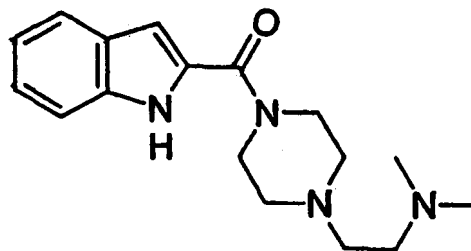
【0144】

(4-アリル-ピペラジン-1-イル)-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例35】

【0145】

【化48】

 $K_i = 9 \mu\text{M}$ 

40

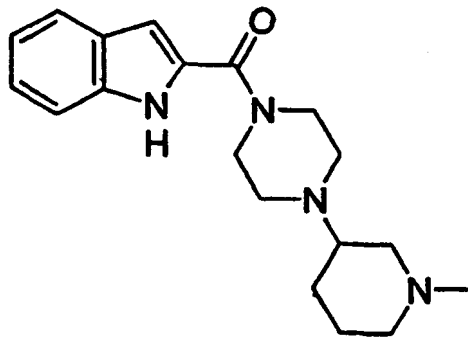
【0146】

[4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例36】

【0147】

【化 4 9】

 $K_i = 10 \mu\text{M}$ 

10

【0148】

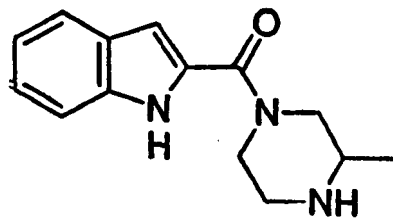
(1H-インドル-2-イル) - [4-(1-メチル-ピペリジン-3-イル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

【実施例 37】

【0149】

【化 5 0】

20

 $K_i = 0.1 \mu\text{M}$ 

【0150】

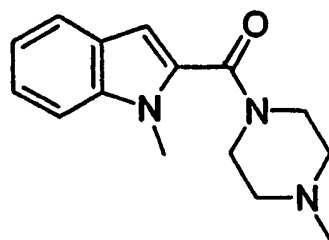
(1H-インドル-2-イル) - (3-メチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.16 (s, 1H), 7.65 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.14 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.14 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 3H).

30

【実施例 38】

【0151】

【化 5 1】

 $K_i = 10 \mu\text{M}$ 

40

【0152】

(1-メチル-1H-インドル-2-イル) - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.64 (dt, $J=1.0, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.3, 0.8\text{Hz}$

50

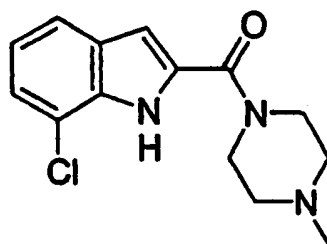
z, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.62 (d, J = 0.8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (br m, 4H), 2.49 (br m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

【実施例 39】

【0153】

【化52】

$K_i = 0.023 \mu\text{M}$



10

【0154】

(7-クロロ-1H-インドール-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタンオン

エタノール(25 ml)中塩酸2-クロロフェニルヒドラジン(0.5 g)を、ピルピ
ン酸エチル(0.324 g)および濃硫酸(3滴)と処理した。混合液を周囲温度で5分
間攪拌し、そしてポリリン酸(0.5 g)と処理した。混合液を還流温度において24時
間加熱し、これにさらなるポリリン酸(0.5 g)を添加し、そして加熱をさらに48時
間継続した。反応混合液を、周囲温度まで冷却し、そして減圧濃縮した。残渣を酢酸エチ
ルと水の間で分配し、そして水層のpHを飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によって中
性に調節した。有機画分を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過
し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5-10%酢酸エチル/ヘ
キサン)により精製して、7-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステ
ル(0.227 g)を得た。この材料(0.102 g)を、さらなる精製なしに使用した
。エステルをエタノール(5 ml)中1M水酸化リチウムと、続いて水(3 ml)と処理
し、そして周囲温度で18時間攪拌した。溶液を10%塩酸で酸性にして、水で希釈し、
そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
し、濾過し、そして濃縮して、7-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸(0.0
89 g)を得た。この材料(0.089 g)を、HATU(0.259 g)、HOAT(
0.093 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.158 ml)およびDMF
(0.6 ml)中N-メチルピペラジン(0.05 ml)と処理し、そして周囲温度で1
8時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1M塩酸、飽
和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過
し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール中2-10
% 2Mアンモニア/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(0.56 g)を得
た。

20

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.17 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 0.8Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.88 (br m, 4H), 2.45 (t, J = 5.1Hz, 4H), 2.29 (s, 3H)。

40

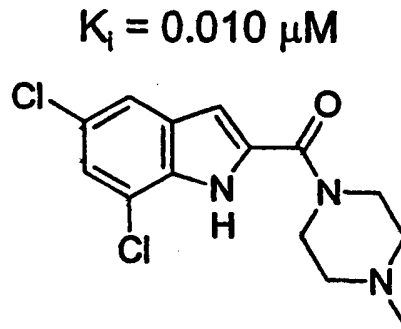
【0155】

次の実施例(40-43)の表題の化合物は、実施例39について指示したように、スキム2の一般的操作にしたがって製造した。

【実施例40】

【0156】

【化53】



10

【0157】

(5,7-ジクロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

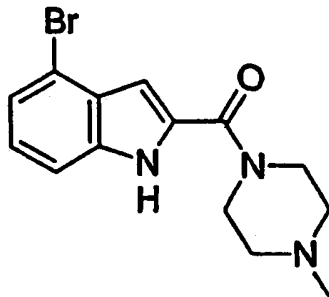
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.08 (br s, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.77 (br m, 4H), 2.34 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.20 (s, 3H)。

【実施例41】

【0158】

【化54】

$K_i = 0.040 \mu\text{M}$



20

【0159】

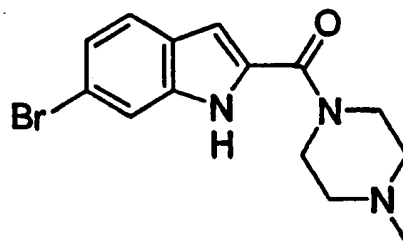
(4-ブロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【実施例42】

【0160】

【化55】

$K_i = 0.188 \mu\text{M}$



40

【0161】

(6-ブロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

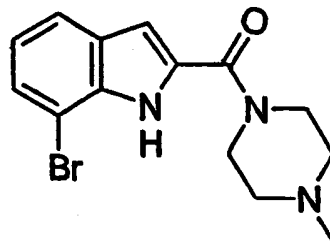
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.70 (br s, 1H), 7.69 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.98 (br m, 4H), 2.54 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H)。

50

【実施例 4 3】

【0162】

【化56】

 $K_i = 0.055 \mu\text{M}$ 

10

【0163】

(7-プロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタンオン

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.06 (br s, 1H), 7.51 (dt, $J=0.8, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 3.87 (br m, 4H), 2.43 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 2.28 (s, 3H). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$ について計算された正確な質量, 321.05; m/z 実測値, 322.1 [M+H] $^+$.

【0164】

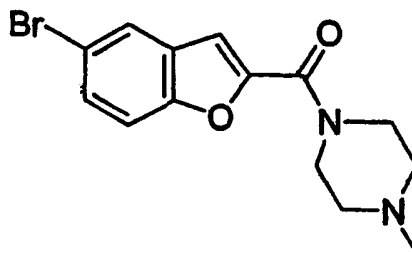
20

次の実施例(44)の表題の化合物は、スキム3の一般的操作にしたがって製造した。

【実施例 4 4】

【0165】

【化57】

 $K_i = 0.095 \mu\text{M}$ 

30

【0166】

(5-プロモ-ベンゾフラン-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタンオン

THF (7 ml) 中 5-プロモ-ベンゾフラン-2-カルボン酸 (0.346 g) を、カルボニルジイミダゾール (0.214 g) と処理し、そして周囲温度で2時間攪拌し、これにメチル-ピペラジン (0.129 g) を添加した。混合液を、周囲温度で18時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、そして有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。溶媒を蒸発させ、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール中5% 2 M アンモニア/ジクロロメタン) により精製して、表題の化合物 (0.222 g) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=8.8, 19\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (br s, 4H), 2.48 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.33 (s, 3H)

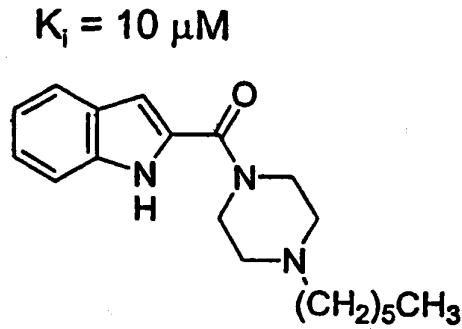
$^13\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 159.4, 153.4, 150.3, 129.6, 129.0, 124.9, 116.8, 113.5, 111.3, 55.3, 54.9, 46.8, 46.1, 42.9.

【実施例 4 5】

【0167】

50

【化58】



10

【0168】

(4-ヘキシル-ピペラジン-1-イル)-(1H-インドール-2-イル)-メタノン THF (200 ml) 中インドール-2-カルボン酸 (5.2 g) を、カルボニルジイミダゾール (4.8 g) と処理し、そして周囲温度で10分間攪拌し、これに4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.0 g) を添加した。混合液を、周囲温度で72時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過し、そして溶媒を蒸発させて固形物を得た。熱アルコールからの再結により4-(1H-インドール-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.2 g) を得た。

20

【0169】

ジクロロメタン (10 ml) 中4-(1H-インドール-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.165 g) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) と処理し、そして周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、(1H-インドール-2-イル)-ピペラジン-1-イル-メタノン トリフルオロ酢酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.12 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.35 (t, J=5.3Hz, 4H)。

この中間体をアセトン (5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.22 g)、ヨードヘキサン (0.106 g) と処理し、そして50 °C で10時間加熱した。減圧下で溶媒を蒸発させて粗生成物を得て、これを10%メタノール/ジクロロメタンで溶出する調製用薄層クロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物 (0.06 g) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=8.1, 7.1, 1.1Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.89 (br s, 4H), 2.56 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.34 (br s, 6H), 0.94-0.90 (m, 3H)。

【0170】

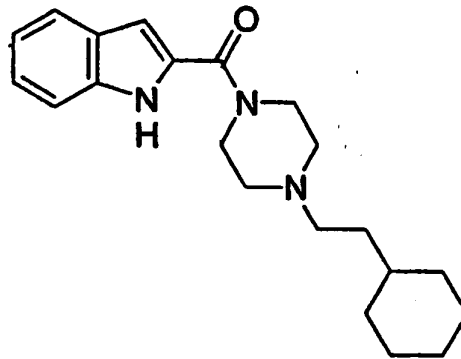
次の実施例 (46-47) の表題の化合物は、実施例74について指示したように、スキム5の一般的操作にしたがって製造した。

40

【実施例46】

【0171】

【化59】

 $K_i = 10 \mu\text{M}$ 

10

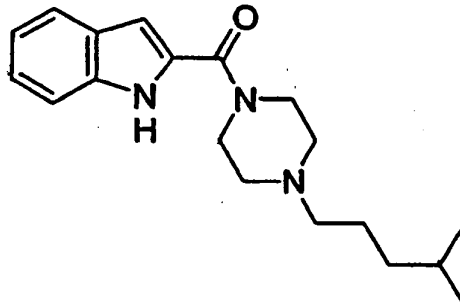
【0172】

[4-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-(1H-インドル-2-イル)-メタノン

【実施例47】

【0173】

【化60】

 $K_i = 10 \mu\text{M}$ 

20

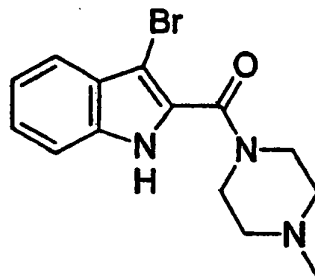
【0174】

(1H-インドル-2-イル)-[4-(4-メチル-ペンチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【実施例48】

【0175】

【化61】

 $K_i = 3 \mu\text{M}$ 

40

【0176】

(3-プロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-

50

メタノン

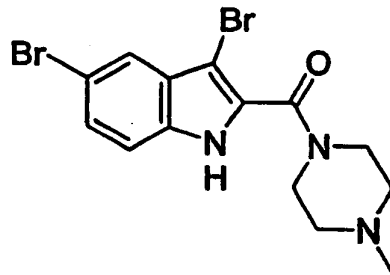
周囲温度において酢酸（1 ml）中（1 H - インドル - 2 - イル） - （4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル） - メタノン（実施例 4 , 0 . 2 2 2 g）を、臭素（0 . 0 5 ml）と処理し、そして7時間攪拌した。反応混合液を水に注入し、1 M水酸化ナトリウムの添加によって塩基性 pH に調節した。混合液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1 - 8 %メタノール / ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物（0 . 1 5 4 g）を得た。

【実施例 4 9】

【0 1 7 7】

【化 6 2】

10

 $K_i = 3 \mu\text{M}$ 

20

【0 1 7 8】

（3 , 5 - ジブromo - 1 H - インドル - 2 - イル） - （4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル） - メタノン

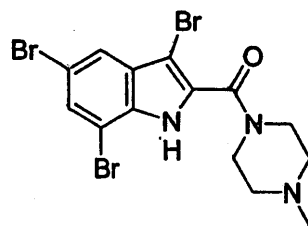
周囲温度において酢酸（1 ml）中（1 H - インドル - 2 - イル） - （4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル） - メタノン（実施例 4 , 0 . 2 2 2 g）を、臭素（0 . 1 0 ml）と処理し、そして7時間攪拌した。反応混合液を水に注入し、1 M水酸化ナトリウムの添加によって塩基性 pH に調節した。混合液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1 - 8 %メタノール / ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物（0 . 1 2 3 g）を得た。

30

【実施例 5 0】

【0 1 7 9】

【化 6 3】

 $K_i = 9 \mu\text{M}$ 

40

【0 1 8 0】

（4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル） - （3 , 5 , 7 - トリブromo - 1 H - インドル - 2 - イル） - メタノン

周囲温度において酢酸（1 ml）中（1 H - インドル - 2 - イル） - （4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル） - メタノン（実施例 4 , 0 . 2 2 2 g）を、臭素（0 . 1 5 ml）と処理し、そして7時間攪拌した。反応混合液を水に注入し、1 M水酸化ナトリウムの添加によって塩基性 pH に調節した。混合液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合

50

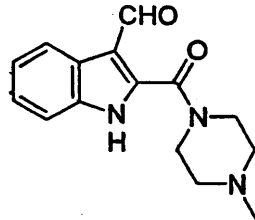
わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1 - 8 %メタノール/ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物 (0 . 0 3 8 g) を得た。

【実施例 5 1】

【0181】

【化64】

$K_i = 7 \mu\text{M}$



10

【0182】

2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド

0 においてDMF (1 . 5 m l) 中 (1 H - インドール - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン (実施例 4 , 0 . 2 0 6 g) を、オキシ塩化リン (0 . 1 m l) と10分以上処理した。反応混合液を周囲温度まで加温し、そして16時間攪拌した。反応混合液を水に注入し、1M水酸化ナトリウムの添加によって中性pHに調節した。混合液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1 - 8 %メタノール/ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物 (0 . 1 0 8 g) を得た。

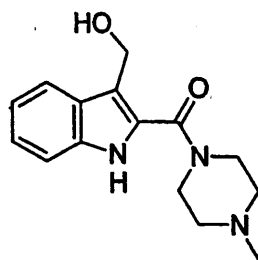
20

【実施例 5 2】

【0183】

【化65】

$K_i = 10 \mu\text{M}$



30

【0184】

(3 - ヒドロキシメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

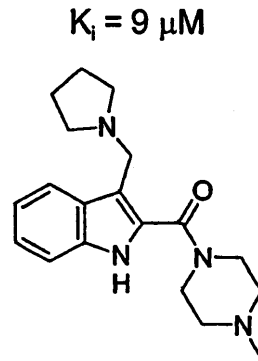
40

酢酸エチル (1 . 5 m l) 中 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド (実施例 5 1 , 0 . 0 9 4 g) をホウ水素化ナトリウム (0 . 0 2 4 g) と処理し、そして周囲温度において3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と処理し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を1 - 8 %メタノール/ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物 (0 . 0 4 2 g) を得た。

【実施例 5 3】

【0185】

【化 6 6】



10

【0186】

(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(3-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドル-2-イル)-メタノン

周囲温度において酢酸(1.5 ml)中(1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(実施例4, 0.231 g)をパラホルムアルデヒド(0.4 g)およびピロリジン(0.16 ml)と処理した。反応混合液を6時間60

に加熱し、次いで水に注入し、そして溶液を1M水酸化ナトリウムの添加によって塩基性pHに調節した。混合液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1-8%メタノール/ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物(0.1 g)を得た。

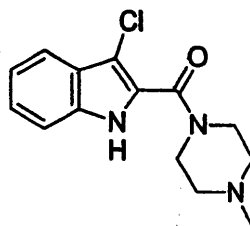
20

【実施例54】

【0187】

【化 6 7】

$K_i = 0.378 \mu\text{M}$



30

【0188】

(3-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

周囲温度においてジクロロメタン(3 ml)中(1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(実施例4, 0.5 g)をN-クロロスクシンイミド(0.301 g)と処理し、そして6時間撹拌した。反応混合液をエーテルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1-8%メタノール/ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物(0.36 g)を得た。

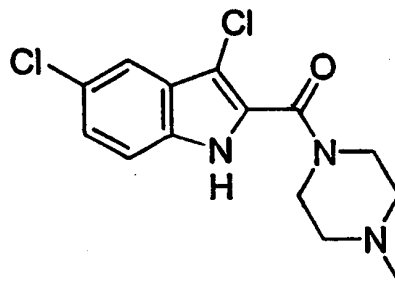
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.36 (3H), 2.52 (4H), 3.79 (4H), 7.21 (1H), 7.31 (1H), 7.38 (1H), 7.64 (1H), 9.05 (1H)。

【実施例55】

【0189】

【化 6 8】

 $K_i = 7.0 \mu\text{M}$ 

10

【0190】

(3,5-ジクロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

周囲温度においてジクロロメタン(3ml)中(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(実施例1, 0.23g)をN-クロロスクシンイミド(0.123g)と処理し、そして18時間攪拌した。反応混合液をエーテルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1-8%メタノール/ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物(0.13g)を得た。

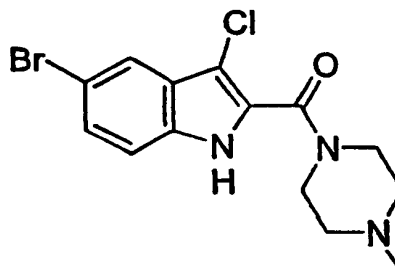
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.36 (3H), 2.53 (4H), 3.79 (4H), 7.22 (1H), 7.29 (1H), 7.58 (1H), 10.39 (1H)。

【実施例56】

【0191】

【化 6 9】

 $K_i = 0.238 \mu\text{M}$ 

30

【0192】

(5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

40

周囲温度においてジクロロメタン(3ml)中(5-ブロモ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(実施例3, 0.27g)をN-クロロスクシンイミド(0.103g)と処理し、そして18時間攪拌した。反応混合液をエーテルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。1-8%メタノール/ジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題の化合物(0.16g)を得た。

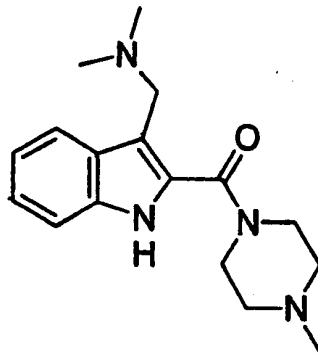
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.35 (3H), 2.52 (4H), 3.78 (4H), 7.23 (1H), 7.35 (1H), 7.74 (1H), 9.84 (1H)。

【実施例57】

50

【 0 1 9 3 】

【 化 7 0 】

 $K_i = 9 \mu\text{M}$ 

10

【 0 1 9 4 】

(3-ジメチルアミノメチル-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

表題の化合物を、実施例53の一般的操作にしたがって(1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(実施例4)から製造した(参照: *J. Am. Chem. Soc.*, 71: 3541, 1949)。

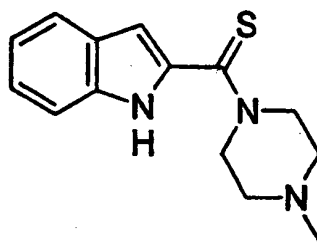
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.39 (br, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.69 (br, 4H), 2.40 (br, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ について計算された 正確な質量, 300.20; m/z 実測値, 301.1 [M+H] $^+$ 。

【 実施例 5 8 】

【 0 1 9 5 】

【 化 7 1 】

 $K_i = 0.132 \mu\text{M}$ 

30

【 0 1 9 6 】

(1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタンチオン THF (1 ml) 中(1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(実施例4, 0.123 g)をLawesson's 試薬(0.243 g)と処理し、そして周囲温度において一夜攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、そして残渣を調製用薄層クロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物(0.02 g)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.21 (br s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.39 (br s, 4H), 3.85 (br s, 4H), 2.63 (s, 3H)。

【 0 1 9 7 】

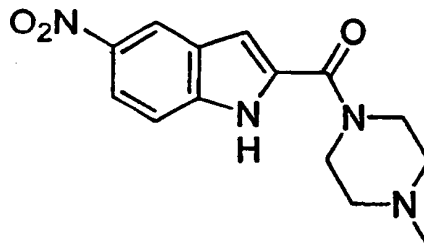
次の実施例(59および60)の表題の化合物は、スキム1の一般的操作にしたがって製造した。

【 実施例 5 9 】

50

【 0 1 9 8 】

【 化 7 2 】

 $K_i = 46 \text{ nM}$ 

10

【 0 1 9 9 】

(4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ニトロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - メタノン

ジクロロメタン (150 ml) 中 5 - ニトロインドール - 2 - カルボン酸 (4.38 g) および塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (EDC, 4.89 g) の混合液を、N - メチルピペラジン (2.83 ml) と処理し、そして周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合液をジクロロメタン (200 ml) に注入し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール中 0 - 10 % 2 M アンモニア / ジクロロメタン) により精製して、表題の化合物 (1.8 g) を得た。

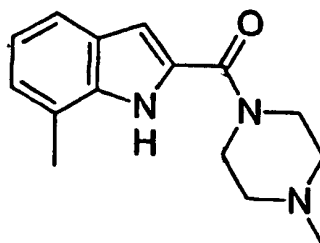
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.97 (br s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.15\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J = 2.15, 7.04\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 9.00\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.95 (br m, 4H), 2.52 (t, $J = 4.89\text{Hz}$, 4H), 2.34 (s, 3H). MS (電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ について計算された 正確な質量, 288.12; m/z 実測値, 289.1 [M+H] $^+$ 。

【 実施例 6 0 】

【 0 2 0 0 】

【 化 7 3 】

 $K_i = 6.6 \text{ nM}$ 

30

【 0 2 0 1 】

(7 - メチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

CH_2Cl_2 (100 ml) 中 7 - メチルインドール - 2 - カルボン酸 (1.79 g, 10 mmol)、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (EDC, 2.88 g, 15 mmol) の混合液を、N - メチルピペラジン (2.22 ml, 20 mmol) と処理した。反応混合液を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (100 ml) に溶解し、水 (25 ml X 2)、次いでブライン (25 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (5 - 10 % メタノール / ジクロロメタン) により精製して、白色固体としての表題の化合物 (2.5 g) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 11.07 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.04\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.92

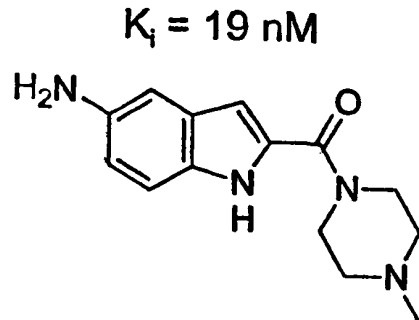
50

(m, 2H), 6.71 (d, J = 1.96Hz, 1H), 3.86 (br s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 4H), 2.19 (s, 3H). MS(電子スプレー): C₁₅H₁₉N₃O について計算された 正確な質量, 257.15; m/z 実測値, 258.2 [M+H]⁺.

【実施例 6 1】

【0202】

【化74】



10

【0203】

(5-アミノ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

実施例 5 9 の生成物、(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(5-ニトロ-1H-インドル-2-イル)-メタノン (1.8 g) を CH₃OH (50 ml) 中に溶解した。室温において、ギ酸アンモニウム (3.94 g) を、続いて炭素に担持した 10% パラジウム (0.66 g) を添加した。反応混合液を 50 分間加熱還流し、冷却し、そしてセライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (メタノール中 3-10% 2 M アンモニア/ジクロロメタン) により精製して、表題の化合物 (1.60 g) を得た。

20

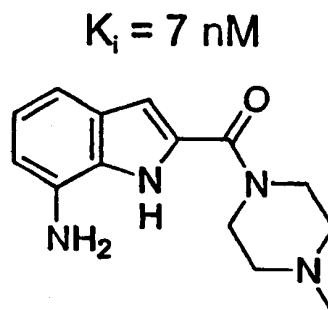
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.46 (br s, 1H), 7.12 (d, J = 8.80Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.15Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.15, 6.46Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.37Hz, 1H), 3.88 (br m, 4H), 3.70 (br s, 2H), 2.40 (t, J = 4.70Hz, 4H), 2.25 (s, 3H). MS(電子スプレー): C₁₄H₁₈N₄O について計算された 正確な質量, 258.15; m/z 実測値, 259.1 [M+H]⁺.

30

【実施例 6 2】

【0204】

【化75】



40

【0205】

(7-アミノ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

実施例 8 の生成物、(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(7-ニトロ-1H-インドル-2-イル)-メタノン (6.4 g, 22.2 mmol) を CH₃OH (110 ml) 中に溶解した。室温において、ギ酸アンモニウム (14.0 g, 222 mmol) を、続いて炭素に担持した 10% パラジウム (2.4 g, 2.22 mmol) を添加した。反応混合液を 40 分間加熱還流し、冷却し、そしてセライトパッドを通して濾過した。濾

50

液を濃縮し、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール中3 - 10% 2 M アンモニア / ジクロロメタン）により精製して、オフホワイト固体としての表題の化合物（4.4 g, 76.7%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 7.08 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 6.94 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.58 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (br s, 4H), 2.51 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ について計算された 正確な質量, 258.15; m/z 実測値, 259.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0206】

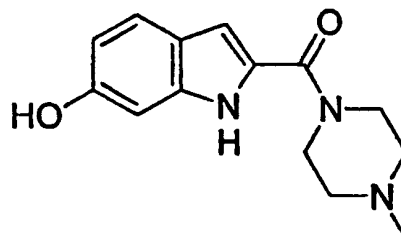
次の実施例（63 ~ 66）の表題の化合物は、スキム1の一般的操作にしたがって製造した。

【実施例63】

【0207】

【化76】

$K_i = 32.5 \text{ nM}$



【0208】

（6 - ヒドロキシ - 1 H - インドル - 2 - イル） - （4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル） - メタノン

6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル（5.0 g）を THF（90 ml）中水酸化リチウム（2.33 g）と、続いて水（30 ml）と処理し、そして周囲温度で16時間撹拌した。溶液を10%塩酸で酸性にして、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸（4.60 g）を得た。ジクロロメタン（200 ml）中この材料（4.64 g）および塩酸1 - （3 - ジメチルアミノプロピル） - 3 - エチルカルボジイミド（5.60 g）を、N - メチルピペラジン（3.23 ml）と処理し、そして周囲温度で16時間撹拌した。反応混合液を、ジクロロメタン（200 ml）に注入し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール中0 - 10% 2 M アンモニア / ジクロロメタン）により精製して、（6 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル） - （4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル） - メタノン（6.60 g）を得た。この材料（0.16 g）をジクロロメタン（10 ml）に溶解した。室温において、1 M 三臭化ホウ素（1.5 ml）を滴下した。反応混合液を一夜加熱還流し、続いて冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール中0 - 10% 2 M アンモニア / ジクロロメタン）により精製して、表題の化合物（0.12 g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 7.22 (d, $J=8.41\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=2.15\text{Hz}$, 1H), 6.5-6.47 (m, 2H), 3.69 (br s, 4H), 2.30 (t, $J=5.09\text{Hz}$, 4H), 2.13 (s, 3H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ について計算された 正確な質量, 259.13; m/z 実測値, 260.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【実施例64】

【0209】

10

20

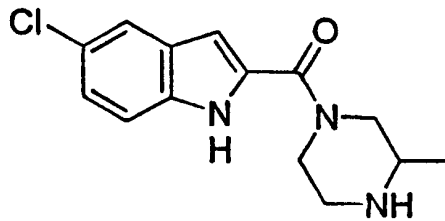
30

40

50

【化77】

$K_i = 41 \text{ nM}$



10

【0210】

(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

ジクロロメタン(10ml)中5-クロロインドール-2-カルボン酸(0.196g)および塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(0.288g)の混合液を、2-メチル-ピペラジン(0.15g)と処理し、そして周囲温度で16時間攪拌した。反応混合液をジクロロメタン(50ml)に注入し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(0.229g)を得た。

20

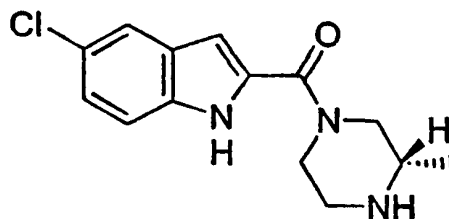
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.99 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.96, 6.65\text{Hz}$, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.23-2.61 (m, 5H), 1.76 (br s, 1H), 1.08 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 1H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ について計算された 正確な質量, 277.10; m/z 実測値, 278.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【実施例65】

【0211】

【化78】

$K_i = 36 \text{ nM}$



30

【0212】

(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

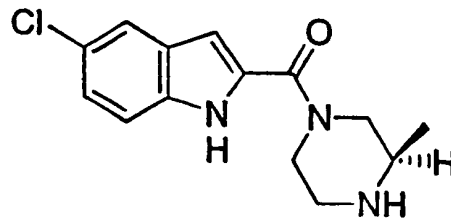
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.99 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.96, 6.65\text{Hz}$, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.23-2.61 (m, 5H), 1.76 (br s, 1H), 1.08 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 1H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ について計算された 正確な質量, 277.10; m/z 実測値, 278.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【実施例66】

【0213】

【化79】

 $K_i = 34 \text{ nM}$ 

10

【0214】

(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

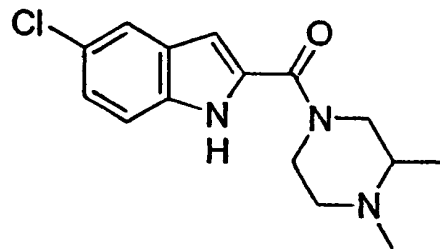
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.99 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.96, 6.65\text{Hz}$, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.23-2.61 (m, 5H), 1.76 (br s, 1H), 1.08 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 1H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ について計算された 正確な質量, 277.10; m/z 実測値, 278.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【実施例67】

【0215】

【化80】

20

 $K_i = 27 \text{ nM}$ 

30

【0216】

(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(3,4-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

実施例64の生成物、(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(0.19g)をジクロロメタン(10ml)に溶解した。室温において、パラホルムアルデヒド(0.031g)を、続いて酢酸(1滴)を添加した。反応混合液を周囲温度で5時間攪拌した。ホウ水素化トリアセトキシナトリウム(sodium triacetoxyborohydride)(0.318g)を添加した。反応混合液を周囲温度で16時間攪拌し、そしてジクロロメタン(20ml)に注入し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(0.22g)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.69 (br s, 1H), 7.56 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J = 1.96, 6.66\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.36 (m, 2H), 3.63-2.67 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 1H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ について計算された 正確な質量, 291.11; m/z 実測値, 292.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0217】

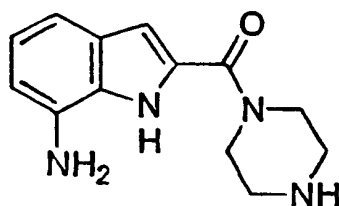
次の実施例(68)の表題の化合物は、スキム5の一般的操作にしたがって製造した。

【実施例68】

50

【 0 2 1 8 】

【 化 8 1 】

 $K_i = 43 \text{ nM}$ 

10

【 0 2 1 9 】

(7-アミノ-1H-インドル-2-イル)-ピペラジン-1-イル-メタノン
ジクロロメタン(50ml)中7-ニトロインドール-2-カルボン酸(4.38g)および塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(4.89g)の混合液を、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.63g)と処理し、そして周囲温度で16時間攪拌した。反応混合液をジクロロメタン(20ml)に注入し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-5%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、4-(7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.17g)を得た。この材料(1.69g)をCH₃OH(50ml)中に溶解した。室温において、ギ酸アンモニウム(2.85g)を、続いて炭素に担持した10%パラジウム(0.47g)を添加した。反応混合液を40分間加熱還流し、冷却し、そしてセライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、4-(7-アミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.34g)を得た。この材料(1.3g)を20%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(50ml)と処理し、そして周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去して、(7-アミノ-1H-インドル-2-イル)-ピペラジン-1-イル-メタノン トリフルオロ酢酸塩を得た。この中間体をジクロロメタン(100ml)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール中0-10%アンモニア/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(0.824g)を得た。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): 7.09 (d, J=7.83Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.63Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (d, J=7.63Hz, 1H), 4.20 (br s, 4H), 3.88 (br s, 4H), 2.94 (t, J=5.09Hz, 3H). MS(電子スプレー): C₁₃H₁₆N₄O について計算された 正確な質量, 244.13; m/z 実測値, 245.1 [M+H]⁺.

【 0 2 2 0 】

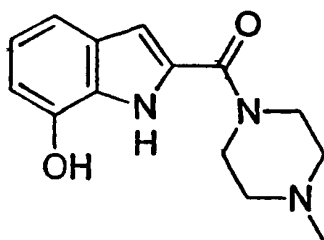
次の実施例(69-70)の表題の化合物は、スキム4の一般的操作にしたがって製造した。

40

【 実施例 6 9 】

【 0 2 2 1 】

【化 8 2】

 $K_i = 47 \text{ nM}$ 

10

【 0 2 2 2】

(7-ヒドロキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

室温において、シュウ酸ジエチル(13.6 ml)を、無水エチルエーテル(200 ml)中カリウムエトキシド(8.4 g)溶液に添加した。10分後、3-メチル2-ニトロアニソール(16.7 g)を添加し、そして周囲温度で24時間撹拌した。塊状の濃紫色カリウム塩を濾過によって分離し、そして濾液が無色になるまで無水エーテルで洗浄した。この塩を塩化アンモニウム水溶液に溶解し、そして溶液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5-30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、3-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)-2-オキシ-プロピオン酸エチルエステル(14.0 g)を得た。この材料(14.0 g)を活性炭素に担持の5 wt.%パラジウム(1.4 g)を含有するエタノール(200 ml)に溶解し、そして60 psig H_2 において Parr ハイドロゲネーター内においた。2時間後、混合液をセライトを通して濾過し、そして濃縮して透明液を得た。液をシリカゲルクロマトグラフィー(5-30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、(7-メトキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(11.7 g)を得た。このエチルエステル(4.0 g)を THF (100 ml) 中水酸化リチウム(1.75 g)と、続いて水(30 ml)と処理し、そして周囲温度で16時間撹拌した。溶液を10%塩酸で酸性にして、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(3.50 g)を得た。ジクロロメタン(100 ml)中この材料(3.50 g)および塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(5.26 g)を、N-メチルピペラジン(3.05 ml)と処理し、そして周囲温度で16時間撹拌した。反応混合液を、ジクロロメタン(200 ml)に注入し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、(7-メトキシ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(4.50 g)を得た。この材料(3.5 g)をジクロロメタン(85 ml)に溶解した。室温において、1 M 三臭化ホウ素(2.42 ml)を滴下した。反応混合液を2時間加熱還流し、冷却し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止した。懸濁液を濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(1.95 g)を得た。

20

30

40

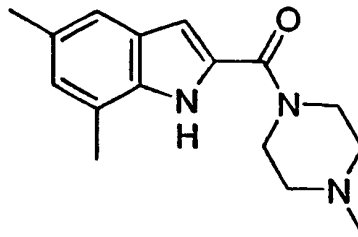
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): 7.52 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=0.78, 7.24$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.63$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=0.98, 6.65$ Hz, 1H), 3.93 (br s, 4H), 2.55 (t, $J=5.09$ Hz, 4H), 2.38 (s, 3H). MS(電子スプレー): $C_{14}H_{17}N_3O_2$ について計算された 正確な質量, 259.13; m/z 実測値, 260.1 [M+H] $^+$.

【実施例 7 0】

50

【 0 2 2 3 】

【 化 8 3 】

 $K_i = 30 \text{ nM}$ 

10

【 0 2 2 4 】

(5 , 7 - ジメチル - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

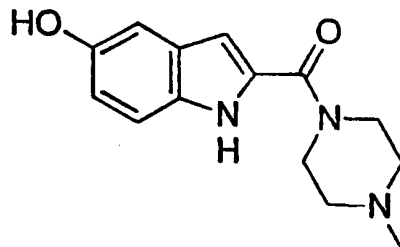
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 10.68 (br s , 1H) , 7.20 (s , 1H) , 6.80 (s , 1H) , 6.65 (d , $J = 2.15\text{Hz}$, 1H) , 3.91 (br s , 4H) , 2.39 (t , $J = 4.50\text{Hz}$, 4H) , 2.35 (s , 6H) , 2.26 (s , 3H) . MS (電子スプレー) : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ について計算された 正確な質量 , 271.17 ; m/z 実測値 , 272.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 実施例 7 1 】

【 0 2 2 5 】

【 化 8 4 】

20

 $K_i = 19 \text{ nM}$ 

30

【 0 2 2 6 】

(5 - ヒドロキシ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

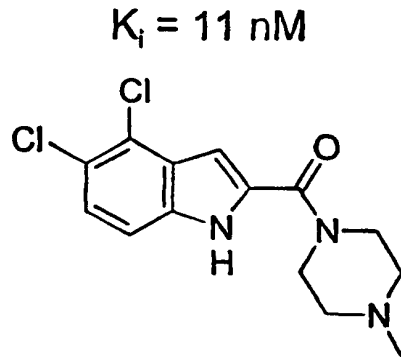
エタノール (3 ml) および酢酸エチル (5 ml) の混合液中実施例 5 の生成物、(5 - ベンジルオキシ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン (0 . 2 g) 混合液を、炭素に担持の 10 % パラジウム (約 0 . 0 2 5 g) をと処理し、そして大気圧において 2 時間水素化した。反応混合液をセライトのパッドを通して濾過し、そして残渣をメタノールで洗浄した。合わせた濾液中の溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール中 3 - 10 % 2 M アンモニア / ジクロロメタン) により精製して、表題の化合物 (0 . 0 3 4 g , 23 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) : 7.20 (d , $J = 8.0\text{Hz}$, 1H) , 6.90 (m , 1H) , 6.75 (dd , $J = 4 , 8\text{Hz}$, 1H) , 6.54 (m , 1H) , 3.80 (br . m , 4H) , 2.44 (m , 4H) , 2.27 (s , 3H) . MS (電子スプレー) : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ について計算された 正確な質量 , 259.13 ; m/z 実測値 , 260.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

40

【 実施例 7 2 】

【 0 2 2 7 】

【化 8 5】



10

【0228】

(4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタン

表題の化合物をスキム2の一般的操作にしたがって製造した。ベンゼン(50ml)中3,4-ジクロロフェニル(5.0g)混合液を、ピルビン酸エチル(2.6ml)およびパラトルエンスルホン酸(痕跡量)と連続して処理した。混合液を還流温度(Dean and Stark条件)において5時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却して2-[(3,4-ジクロロ-フェニル)-ヒドラゾノ]-プロピオン酸エチルエステル溶液を得た。別に、ベンゼン(150ml)中p-トルエンスルホン酸(15g)溶液を還流温度(Dean and Stark条件)において2時間加熱し、次いでヒドラゾン溶液と処理した。3時間後、反応混合液を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびジエチルエーテルと処理した。有機画分を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発して橙色固形物を得た。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー(15-75%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(0.5g, 8%)および5,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(0.297g, 5%)を得た。これらの材料をさらなる精製なしに別々に使用した。

20

【0229】

4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(0.5g)を、エタノール中1M水酸化リチウム(3ml)と処理し、そして水浴で2時間加熱した。溶液を10%塩酸で酸性にして、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸(0.27g, 60%)を得た。この材料を、塩酸-エチル-3(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(0.5g)と処理し、DMF(2ml)およびジクロロメタン(2ml)中HOBt(0.4g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1ml)をN-メチルピペラジン(0.2ml)と処理し、周囲温度で18時間攪拌し、次いで水で希釈した。有機部分を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧除去し、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール中3-8%2Mアンモニア/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(0.15g, 40%)を得た。

30

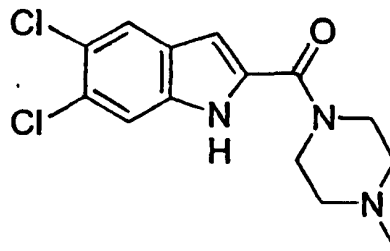
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.2 (br.s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.75 (d, J=2Hz, 1H), 3.92 (br.m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ について計算された 正確な質量, 311.06; m/z 実測値, 312.0 [M+H] $^+$.

40

【実施例73】

【0230】

【化 8 6】

 $K_i = 259 \text{ nM}$ 

10

【 0 2 3 1】

(5, 6 - ジクロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

前記実施例 (72) の操作を用いて、表題の化合物を 5, 6 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.9 (br.s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.20 (br.m, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.26 (s, 3H). MS(電子スプレー): $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ について計算された 正確な質量, 311.06; m/z 実測値, 312.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 3 2】

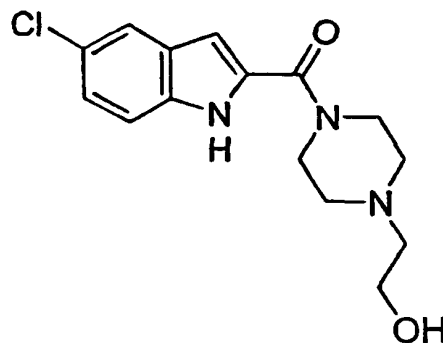
次の実施例 (74) の表題の化合物は、スキム 5 の一般的操作にしたがって製造した。

20

【実施例 74】

【 0 2 3 3】

【化 8 7】

 $K_i = 0.025 \mu\text{M}$ 

30

【 0 2 3 4】

(5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン

A. 4 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

40

CH_2Cl_2 (200 ml) 中 5 - クロロインドール - 2 - カルボン酸 (10 g)、1 - ピペラジニカルボン酸 tert - ブチル (10.5 g) および 4 - ジメチルアミノピリジン (6.3 g) の混合液を触媒量の HOBT (0.2 g) と処理した。得られる混合液を 0 に冷却し、そして EDCl (10.8 g) を添加した。次いで反応液を徐々に周囲温度まで温め、そして 24 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られる残渣に水を添加した。生成物を沈殿させ、そして水 (2 x 50 ml) および Et_2O (30 ml) で洗浄した。得られる固形物を減圧下で乾燥して得た (18.2 g)。MS (エレクトロスプレー): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ の正確な計算質量、363.13; m/z 測定値、362.3 $[\text{H}-\text{H}]^-$.

B. (5 - クロロ - 1 H - インドル - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン

50

段階Aからの生成物(11g)を CH_2Cl_2 (75ml)中に懸濁し、そしてTFAを滴下した(75ml)。得られる溶液を周囲温度において一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、そして得られる残渣を CH_2Cl_2 (100ml)に溶解した。飽和 NaHCO_3 水溶液(100ml)を攪拌しながら徐々に添加した。20分後、有機層を分離し、水(10ml)、次いでブライン(30ml)で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。次いで、有機層を減圧濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(0-35%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(7.6g)を得た。MS(エレクトロスプレー): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ の正確な計算質量、263.08; m/z 測定値、264.1 [M+H]⁺。

C. (5-クロロ-1H-インドル-2-イル) - [4-(2-ヒドロキシ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

10

段階Bからの生成物(1.0g)を CH_3CN (10ml)中に溶解し、そして2-プロモエタノール(0.5g)、次いで K_2CO_3 (0.8g)と処理した。得られる混合液を60において一夜加熱した。混合液を周囲温度に冷却し、濾過し、そして減圧濃縮した。得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(0.5g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 10.09 (br s, 1H), 7.61 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 6.69 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.95 (br m, 3H), 3.72-3.69 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.52 (br s, 3H)。MS(電子スプレー): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ について計算された 正確な質量, 307.78; m/z 実測値, 308.1 [M+H]⁺。

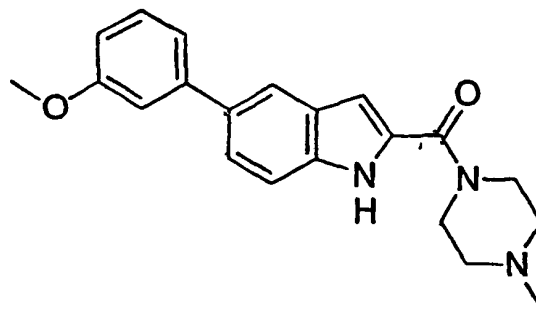
20

【実施例75】

【0235】

【化88】

$K_i = 0.145 \mu\text{M}$



30

【0236】

[5-(3-メトキシ-フェニル)-1H-インドル-2-イル] - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン

乾燥トルエン(0.5ml)中(5-プロモ-1H-インドル-2-イル] - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン(実施例3, 0.057g)の懸濁液を、 N_2 雰囲気下で $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.001g)と処理した。次いで、得られる混合液を3-メトキシフェニルボロン酸(0.057g)と、次いで K_3PO_4 (0.12g)と処理し、そして95で24時間加熱した。反応混合液を周囲温度まで冷却し、そして水(2ml)およびトルエン(10ml)で希釈した。有機層を分離し、ブライン(2ml)で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-12%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(0.005g)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.96 (br s, 1H), 7.53 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.87 (dd, J=2.2, 8.1Hz, 1H), 6.82 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.99 (br s, 4H), 3.86 (s,

50

3H), 2.52 (t, J = 4.9Hz, 4H), 2.35 (s, 3H). MS(電子スプレー): C₂₁H₂₃N₃O₂ について計算された 正確な質量, 349.18; m/z 実測値, 350.2 [M+H]⁺。

【0237】

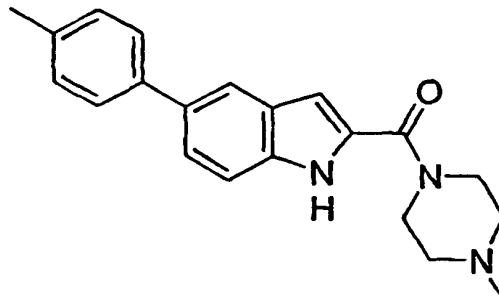
次の実施例(76)の表題の化合物は、実施例75の一般的操作にしたがって製造した。

【実施例76】

【0238】

【化89】

$K_i = 0.327 \mu\text{M}$



10

【0239】

(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-(5-p-トリル-1H-インドル-2-イル)-メタノン

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.24 (br s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 0.7, 2.1Hz, 1H), 3.97 (br s, 4H), 2.52 (t, J = 5.1, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS(電子スプレー): C₂₁H₂₃N₃O について計算された 正確な質量, 333.18; m/z 実測値, 334.2 [M+H]⁺。

【0240】

F. 生物学的実施例

実施例1

【0241】

組み換えヒト・ヒスタミンH₄受容体における結合アッセイ

SK-N-MC細胞またはCOS7細胞を、pH4.8により一過性にトランスフェクションし、そして150cm²組織培養皿において増殖した。細胞を生理食塩水で洗浄し、細胞スクレイパーでこすり取り、そして遠心分離(1000rpm, 5分)によって回収した。細胞膜は、polytron組織ホモジナイザーを用いて高速で10秒間、20mM Tris-HCl中での細胞ペレットのホモジナイゼーションによって調製された。ホモジネートを4で5分間1000rpmにおいて遠心した。次いで、上澄液を回収し、そして4で25分間20,000xgにおいて遠心した。最終ペレットを50mM Tris-HCl中に再懸濁した。細胞膜を、過剰のヒスタミン(10000nM)の存在または不在下で³H-ヒスタミン(5nM-70nM)とともにインキュベートした。インキュベーションは室温で45分間行われた。膜は、Whatman GF/Cフィルター上での急速濾過によって回収し、そして氷冷50mM Tris-HClで4回洗浄した。次いで、フィルターを乾燥し、シンチレーターと混合し、そして放射能をカウントした。ヒト・ヒスタミンH₄受容体を発現しているSK-N-MCまたはCOS7細胞が使用されて、試験される種々の濃度のインヒビターまたは化合物の存在下で上記反応液をインキュベートすることによって他の化合物の結合親和力ならびにそれらの³H-リガンド結合置換能を測定した。³H-ヒスタミンを用いる競合結合研究では、K_i値は、Cheng and Prusoffにしたがって実験的に決定した5nMのK_D値および5nMリガンド濃度に基づいて計算された; $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$ 。

実施例2

20

30

40

50

【0242】

マウスにおけるザイモサンで誘導される腹膜炎の、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストによる抑制

この実施例は、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストが、サッカロミセス・セレビスエ (*Saccharomyces cerevisiae*) 細胞壁の不溶性多糖成分であるザイモサンによって誘導される腹膜炎を阻止できることを例証する。これは、通常、マウスにおいて腹膜炎を誘導するために使用され、そしてマスト細胞依存様式で作用すると考えられる。

【0243】

材料および方法動物

オスの異系交配 Swiss 白子マウスは、Bantin and Kingman (T.O. strain; Hull, Humber side) から購入し、そして水道水とともに標準チャウ (chow) ペレット食を自由摂取させ、そして12:00時間明/暗周期で維持した。すべての動物を、実験当日に体重を~30gに達せさせるために実験前少なくとも3日間飼育した。この特定の試験では、体重は30.5±0.3g (n=32) であった。動物は、下記の全 s.c. および i.p. 処置のために八口タンで短時間 (30-60秒) 麻酔された。

【0244】

薬物処置および実験計画

薬物は室温、暗所で保存された。実験当日、薬物を下記のように無菌PBSに溶解し、そして十分に撹拌した。

【0245】

化学的実施例1からの化合物を10mg/5mlに調製し、そして5ml/kgにおいて注射した。イメチット (imetit) は5mg/5mlに調製し、そして5ml/kgにおいて注射した。

チオペラミド (thiopramide) を5mg/5mlに調製し、そして5ml/kgにおいて注射した。

【0246】

時間 -15分: 化合物またはPBSを報告した用量でs.c.投与。

【0247】

時間 0: 時間0において、マウスは1mgザイモサンA (Sigma) i.p. を受けた。

【0248】

時間 +2時間: 化合物またはPBSを報告した用量でs.c.投与。

【0249】

時間 +4: 腹膜腔を、4時間後に3mMEDTAを含有するPBS3mlで洗浄し、そして洗浄液の一定分量 (100μl) を採取し、Turk's 溶液 (3%酢酸中0.01%クリスタルバイオレット) において1:10希釈することによって遊走した白血球数を決定した。そこで、サンプルを撹拌し、そして染色された細胞溶液10μlをNeubauer 血球計に置いた。分別細胞カウントを光学顕微鏡 (Olympus B061) を用いて実施した。それらの染色質特性およびそれらの核と細胞質の外観に鑑みて、多形核白血球 (PMN; >95%好中球) は容易に同定できた。

【0250】

実験群は下記のとおりである:

PBS + ザイモサン, n = 8

実施例1からの化合物 + ザイモサン, n = 8

イメチット + ザイモサン, n = 8

チオペラミド + ザイモサン, n = 8

統計学

10

20

30

40

50

データは、1匹のマウスについて示され、そしてまた、1群当たり8マウスの平均値 ± SDまたは標準誤差 (SE) として示される。また、抑制%が示される。統計学的差異は、Bonferroni's post-hoc検定によって決定された。

【0251】

結果

【0252】

【表1】

表1. ガイモサン腹膜炎に及ぼす化合物の影響

処置	n	PMN (10 ⁶ /マウス)	平均値	SD	SE	P値 (抑制%)
PBS (s.c.)	1	15.9	17.2	2.4	0.8	
	2	18.3				
	3	16.2				
	4	17.4				
	5	19.8				
	6	12.6				
	7	19.8				
	8	17.7				
化合物1 (10mg/kg; s.c.)	1	9.9	6.6	2.7	1.0	0.001 (-62%)
	2	3.6				
	3	9.3				
	4	3.3				
	5	8.1				
	6	5.1				
	7	6.9				
イマチット (5mg/kg; s.c.)	1	19.8	17.3	2.6	0.9	n.s.
	2	17.1				
	3	14.1				
	4	15.3				
	5	21.3				
	6	17.7				
	7	14.1				
	8	18.6				
チオヘラミド (5mg/kg; s.c.)	1	9.3	9.3	3.4	1.2	0.001 (-46%)
	2	16.5				
	3	7.2				
	4	10.8				
	5	5.4				
	6	9.9				
	7	6.9				
	8	8.1				

【0253】

データ解析から、ザイモサンは、4時間時点で強い白血球溢出応答を起こすことが分かった。10 mg / kg 化合物1による処置は、PMN流入を有意に減少させた(表1において、化合物1群に対するPBS群の比較)。抑制の程度は>60%であった。イメチット(5 mg / kg)は活性がなかったが、一方、有意な抑制効果が5 mg / kg チオペラミドによって得られた。

【0254】

結論

結果的に、この研究は、用量10 mg / kgで投与されたヒスタミンH₄受容体アンタゴニスト、化合物1が、マウス腹膜腔におけるザイモサンの局所的適用に応答する細胞補充(recruitment)の実験モデルにおいてPMN蓄積を減少するのに効果的であることを例証している。さらにまた、二重H₃/H₄受容体アンタゴニストであるチオペラミドもまた効果的である。二重H₃/H₄受容体アゴニスト、イメチットは何らの効果も有しない。このことは、ヒスタミンH₄受容体のアンタゴニストがザイモサンによって誘導される炎症を阻止できることを示している。

10

実施例3

【0255】

マウスにおける尿酸ナトリウム結晶で誘導される腹膜炎の、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストによる抑制

この実施例は、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストが、尿酸ナトリウム結晶によって誘導される腹膜炎を阻止できるという最初の発見を例証する。そのような結晶は、急性痛風性関節炎に関連する炎症の主原因である。

20

【0256】

材料および方法

動物

オスの異系交配Swiss白子マウスは、Bantin and Kingman(T.O. strain; Hull, Humber side)から購入し、そして水道水とともに標準チャウペレット食を自由摂取させ、そして12:00時間明/暗周期で維持した。すべての動物を、実験当日に体重を~30gに達せさせるために実験前少なくとも3日間飼育した。この特定の実験では、体重は30 ± 1g (n = 32)であった。

30

【0257】

薬物処置および実験計画

化合物1は室温、暗所で保存された。実験当日、化合物1は、濃度3 mg / mlになるようリン酸塩緩衝生理食塩水(PBS)に溶解した。時間 - 15分において、化合物1は、用量10 mg / kgにおいてs.c.投与され、一方、対照群は媒質(10 ml / kg)のみを受けた。3 mgの尿酸モノナトリウム結晶(MSU)を受けるマウスは、時間0において腹腔内に投与された。時間 + 2時間および時間 + 4時間では、化合物1(10 mg / kg)または媒質(10 ml / kg)がs.c.投与された。

時間 + 6時間 : 腹膜腔を、6時間後に3 mM EDTAを含有するPBS 3 mlにより洗浄し、そして洗浄液の一定分量(100 μl)を採取し、Turk's溶液(3%酢酸中0.01%クリスタルバイオレット)において1:10希釈することによって遊走した白血球数を決定した。そこで、サンプルを攪拌し、そして染色された細胞溶液10 μlをNeubauer血球計に置いた。分別細胞カウントを光学顕微鏡(Olympus B061)を用いて実施した。それらの染色質特性およびそれらの核と細胞質の外観に鑑みて、細胞多形核細胞(PMN; >95%好中球)は容易に区別できた。

40

【0258】

実験群は下記のとおりである :

媒質 + MSU結晶, n = 8

化合物1 + MSU結晶, n = 8

統計学

データは、1匹のマウスについて示され、そしてまた、1群当たり(n)マウスの平均

50

値 ± S Eとして示される。統計学的差異は、Student's t検定によって決定された。P値 < 0.05は有意ととらえられる。

【0259】

結果

【0260】

【表2】

表2. 6時間時点で評価される、MSU誘導の白血球遊走に及ぼす化合物1の影響

処置	n	PMN (10 ⁶ /マウス)	平均値	SD	SE	P値 (抑制%)
PBS (s.c.)	1	9.6	8.9	2.2	0.8	
	2	12.9				
	3	7.2				
	4	9.9				
	5	6.6				
	6	7.2				
	7	10.5				
	8	7.5				
化合物1 (10mg/kg; s.c.)	1	7.8	6.8	2.1	0.7	0.04 (-24%)
	2	4.5				
	3	3.0				
	4	7.8				
	5	8.1				
	6	9.3				
	7	6.6				
	8	7.2				

【0261】

マウスは、-15分、+2時間および+4時間においてPBS(10ml/kg)または化合物1(10mg/kg)のいずれかにより、そして時間0において3mgのMSU結晶により処置された。腹膜腔へのPMN流入は、実験の部において記述されたように、洗浄液の回収と特異的染色の後6時間時点で測定された。

【0262】

結論

期待したように、MSU結晶は、6時間時点で強いPMN溢出を起こした。特異的ヒスタミンH₄受容体アンタゴニスト、化合物1による処置は、PMN遊走を有意に減少させた(表2)：抑制の程度は24%であった。結果的に、この研究は、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストが、マウス腹膜腔におけるMSU結晶の局所的適用に应答する細胞補充の実験モデルにおいてPMN蓄積を減少させるのに効果的であることを例証している。

実施例4

【0263】

マウスにおけるクロトン油で誘導される局所的炎症の、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストによる抑制

この実施例は、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストが、クロトン油の局所的適用に伴う炎症を阻止できるという発見を例証する。

【0264】

材料および方法動物

体重 22 ± 1 g のオスまたはメスの I C R 由来マウスが使用された。5 動物用の空間割り付けは $45 \times 23 \times 15$ cm であった。マウスは A P E C R ケージにおいて飼育された。すべての動物を、12 : 00 時間明 / 暗周期を有する制御される温度 ($22 - 24$) と湿度 ($60\% - 80\%$) 下で維持した。マウス用の標準 Lab チャウ (Lab Diet Rodent Diet , PMI Nutrition International , USA) および水道水の自由摂取が許された。

【0265】

化学品

アセトン (W a k o , J a p a n) 、クロトン油 (S i g m a , U S A) 、インドメタシン (S i g m a , U S A) および発熱物質不含の生理食塩水 (A s t a r , T a i w a n) 。

【0266】

プロトコル クロトン油誘導の局所的炎症

体重 22 ± 1 g の 5 匹の I C R 由来オス・マウス群を使用した。化合物 1 (10 mg / kg) および媒質 (0.9% NaCl) ならびにポジティブ対照インドメタシン (30 mg / kg) が、クロトン油 (20μ l アセトン中 8%) を局所的に適用した 30 分前ならびに 2 および 4 時間後に試験動物に皮下投与された。耳の腫脹を炎症の指標として、クロトン油 6 時間後に D y e r モデルマイクロメーターゲージによって測定した。

【0267】

結果

【0268】

10

20

【表3】

表3. クロトン油誘導の局所的炎症に及ぼす化合物1の影響

処置	n	耳における差異			P値 (抑制%)
		厚さ(x0.01 mm)	平均値	SE	
PBS (s.c.)	1	12	16.6	1.4	
	2	17			
	3	15			
	4	19			
	5	20			
化合物1 (10mg/kg; s.c.)	1	12	12.0	1.2	0.03 (-28%)
	2	10			
	3	13			
	4	9			
	5	16			
インドメタシン (30mg/kg; s.c.)	1	5	10.0	1.3	0.001 (-40%)
	2	10			
	3	12			
	4	12			
	5	11			

【0269】

結論

クロトン油で誘導される局所的炎症の耳腫脹アッセイにおいて、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニスト、化合物1は、用量10mg/kg x 3 (s.c.)において、媒質対照に較べて有意に腫脹を低下させた。この効果はインドメタシン(30mg/kg x 3)に類似していた。これらの結果は、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニストが抗炎症薬剤として作用できることを示している。

実施例5

【0270】

H₄発現の細胞タイプ分布状態

RNAは、種々の細胞からRNeasyキット(Qiagen, Valencia, CA)を使用して製造者の指示にしたがって調製された。RNAサンプル(5µg)をRNAゲルにおいて展開し、次いで、ナイロンプロット(Hybond, Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ)に一夜転移した。プロットを、ExpressHyb溶液(CLONTECH)と68°Cで30分間プレハイブリダイズした。H₄受容体DNAは、rediprime IIキット(Amersham Pharmacia Biotech)を用いて標識された。プロットを、68°Cで2時間ハイブリダイズし、続いて室温で40分の1回洗浄段階(23 SSCおよび0.05% SDS)、および50°Cで40分の第2洗浄段階(0.13 SSCおよび0.1% SDS)を実施した。プロットを、2種の増感紙を用いて一夜27°CでX線フィルムに露出した。

【0271】

結論

ノザンプロットの結果は、H₄受容体が、骨髓由来のマスト細胞（BMMC）腹膜マスト細胞、および好酸球において発現されることを示す。これらのポジティブな結果は公表された文献と一致している（例えば、背景の部における、Oda et al., Nguyen et al., and Morse et al.）。しかしながら、ノザンプロット実験のネガティブな結果、例えば好中球によって発現された明らかに測定不能なレベルのH₄受容体の発見は、上記文献の知見とは若干異なっている。これは、使用された異なる方法によって説明できるであろう。また、さらなる研究がこれらの結果を明らかにするであろう。

【0272】

10

【表4】

表4. ノザンプロットによるH₄受容体発現の細胞タイプ分布状態

種	細胞タイプ	H ₄
ヒト	好酸球	+
	未熟樹枝状細胞	-
	成熟樹枝状細胞	-
	CD14 ⁺ 単球	-
	CD4 ⁺ T細胞	-
	CD8 ⁺ T細胞	-
	B細胞	-
	好中球	-
マウス	好酸球	+
	腹膜マスト細胞	+
	BMMC	+
	BM由来マクロファージ	-
	腹膜マクロファージ	-
	CD4 ⁺ T細胞	-
	B細胞	-

20

30

【0273】

G. 他の実施態様

本発明の特徴および利点は当該技術分野における普通の技術者には明白である。概要、詳細な記述、背景、実施例および請求の範囲を含むこの開示に基づいて、当該技術分野における普通の技術者は、種々の条件および使用への改変および応用を作成することができるであろう。本明細書に記述される公表物は、引用によって完全に組み入れられている。また、これらの他の実施態様は本発明の範囲内にある。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
		C 0 7 D 403/06

- (72)発明者 チヤイ, ウエニング
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 6 サンディエゴ・コンパスポイントドライブサウス9 5
1 9
- (72)発明者 ドボラク, カート・エイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 6 サンディエゴ・エンジェルノロード7 6 5 7
- (72)発明者 エドワーズ, ジェイムズ・ピー
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 9 サンディエゴ・ヘスピーコート8 7 2 3
- (72)発明者 グライス, シェリル・エイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 0 0 9 カールスバド・カミノコート3 4 4 9
- (72)発明者 ジャブプロノウスキ, ジル・エイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 9 サンディエゴ・フリーポートロード1 3 6 5 1
- (72)発明者 カールソン, ラース
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 0 3 7 ラジヨラ・ファーンングレン3 3 6
- (72)発明者 カツヤ, ハリパダ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 9 サンディエゴ・ピアシマベラ1 3 6 2 4
- (72)発明者 クライスバーグ, ジェニファー・デイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 0 1 4 デルマル・カミニトデルカント1 2 8 2 5
- (72)発明者 クオク, アネット・ケイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 9 サンディエゴ・パセオモントリル9 9 7 5
- (72)発明者 ラベンバーグ, テイモシー・ダブリュー
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 3 0 サンディエゴ・コートランドテラス1 3 2 5 2
- (72)発明者 リー, キープ・エス
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 6 サンディエゴ・ナンバー1 7 2・ダブニードライブ1
0 6 2 0
- (72)発明者 ピオ, バーバラ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 1 1 サンディエゴ・アシユフォードストリート3 8 9 8
- (72)発明者 シヤー, チヤンドラバダン・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 9 サンディエゴ・ダルハウジーロード1 4 2 1 3
- (72)発明者 サン, シカン
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 9 サンディエゴ・アンバースカイレーン1 3 9 1 9
- (72)発明者 サーモンド, ロビン・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 1 5 サンディエゴ・コンスタンスドライブ4 6 5 4
- (72)発明者 ウエイ, ジャンメイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 2 9 サンディエゴ・センダパナセア1 2 5 1 6
- (72)発明者 シアオ, ウエイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州92130サンディエゴ・カーメルスプリングスウェイ4043

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開平05-025131(JP,A)
国際公開第99/009025(WO,A1)
特開平01-132579(JP,A)
特開昭48-061484(JP,A)
英国特許出願公開第01008260(GB,A)
西独国特許第01212984(DE,B)
Eur.J.Med.Chem., 1995年, 30, 963-971
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, 1998年, 26, 10, 1008-1018
Chemical Abstracts, 1994年, 121, 121:230739u

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 203/00-209/96
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-33/44
CA/REGISTRY(STN)