(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4933428号
(P4933428)

(45)発行日　平成24年5月16日(2012.5.16)　(24)登録日　平成24年2月24日(2012.2.24)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	138
C07D 209/34	(2006.01)	C07D 487/04	CSP
C07D 417/06	(2006.01)	C07D 209/34	
C07D 413/06	(2006.01)	C07D 417/06	
C07D 209/96	(2006.01)	C07D 413/06	

請求項の数 10　(全 124 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2007-517242 (P2007-517242)
(86)(22)出願日	平成17年5月13日 (2005.5.13)
(65)公表番号	特表2008-502709 (P2008-502709A)
(43)公表日	平成20年1月31日 (2008.1.31)
(86)国際出願番号	PCT/EP2005/052200
(87)国際公開番号	WO2005/111040
(87)国際公開日	平成17年11月24日 (2005.11.24)
審査請求日	平成20年5月8日 (2008.5.8)
(31)優先権主張番号	04011703.8
(32)優先日	平成16年5月17日 (2004.5.17)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　503385923
ベーリンガー　インゲルハイム　インターナショナル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100084009
弁理士　小川　信夫
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治

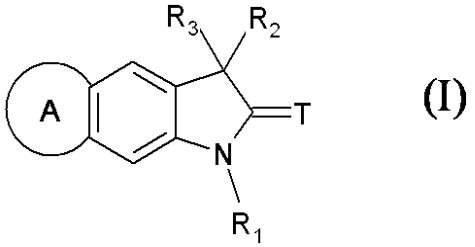
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピロロベンズイミダゾロン及びその抗増殖薬としての使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記式(Ｉ)の化合物、又はその塩。



(I)

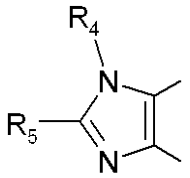
（式中、

R^1は、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロ脂環$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_x$OR_a、-$(CH_2)_x$C(=O)R_a、-$(CH_2)_x$S(=O)$_2R_a$、-$(CH_2)_x$S(=O)R_a、-$(CH_2)_x$SR_a、-$(CH_2)_x$OC(=O)R_a、-$(CH_2)_x$C(=O)OR_a、-$(CH_2)_x$S(=O)$_2$NR_aR'$_a$、-$(CH_2)_x$NR_aS(=O)R'$_a$、-$(CH_2)_x$C(=O)NR_aR'$_a$、-$(CH_2)_x$NR_aC(=O)R'$_a$及び-$(CH_2)_x$(R_a)C=NR_d、-$(CH_2)_x$C（３重結合）Ｎ；-$(CH_2)_x$OC(=O)NR_aR'$_a$、-$(CH_2)_x$NR_aC(=O)OR'$_a$及び-$(CH_2)_x$NR''$_a$C(=O)NR_aR'$_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択され；かつ

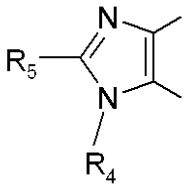
Ｔは、Ｏを表し；かつ

R_2及びR_3は、水素、又はC_{1-4}アルキル及びシクロアルキルから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択され；またR_2とR_3が結びついてスピロアルキル基を形成していてもよく；かつ

Aは、下記式(c-1)又は(c-2)



(c-1)



(c-2)

（式中、

R_4は、水素又はアルキルであり；

R_5は、水素、ハロ、ヒドロキシ、チオール及びシアノから成る群、又はC_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロ脂環-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aS(=O)_2R'_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2OR_a$、-$(CH_2)_xOS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xNR''_aS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$、-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$及び-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される）

から選択され；かつ

xは、０、１、２、３又は４であり；かつ

前記-$(CH_2)_x$基の１個以上の水素は、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシ、チオール及びアルキルチオから選択される基、又はアルキル及びアミノから成る任意に置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく；かつ

R_a、R'_a及びR''_aは、水素、又はアルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環及びアリールから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択され；またR_aとR'_aが結びついてヘテロ脂環式環を形成していてもよく；かつ

R_dは、水素、ヒドロキシから成る群、又はアミノ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環、炭素環式アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、N-アミド、N-チオアミド及びウレアから成る任意に置換されていてもよい基から選択され；

但し、

（ａ）R_1がメチル、エチル、メトキシエチル又はヒドロキシエチルの場合、R_5は無置換ピリジル、メトキシフェニル又はヒドロキシフェニルでなく；かつ

（ｂ）以下の化合物は除外される：

2-シアナミノ6,7-ジヒドロ-7,7-ジメチル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン

2-シアナミノ5,7,7-トリメチル-6,7-ジヒドロ-3H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン

2-シアナミノ6,7-ジヒドロ-7,7-シクロプロピル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン

2-ニトロメチル-6,7-ジヒドロ-7,7-ジメチル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン

2-((4-ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7,7-ジメチル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)-ベンズイミダゾール-6-オン

2-(3-キノリニル) 7,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾー

ル-6-オン
2-(4-キノリニル) 7,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾール-6-オン
7,7-ジメチル-2-(2-インドリル)-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾール-6-オン
7,7-ジメチル-2-(3-ピリジル-アミノ)-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾール-6-オン。）

【請求項２】

式中、

R_1が、C_{1-8}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$、-$(CH_2)_x$C（３重結合）N；-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$ 及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される、請求項１記載の式(Ｉ)の化合物。

【請求項３】

式中、

R_5が、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される、請求項１又は２記載の式(Ｉ)の化合物。

【請求項４】

式中、R_2及びR_3がメチルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の式(Ｉ)の化合物。

【請求項５】

式中、R_4が水素である、請求項１～４のいずれか１項に記載の式(Ｉ)の化合物。

【請求項６】

式中、

R_1が、C_{1-8}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$、-$(CH_2)_x$C（３重結合）N；-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択され；かつ

R_5が、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の式(Ｉ)の化合物。

【請求項７】

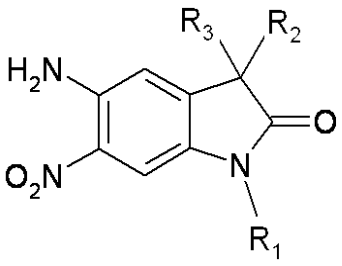
薬物としての請求項１～６のいずれか１項に記載の式(Ｉ)の化合物。

【請求項８】

抗増殖薬としての請求項１～６のいずれか１項に記載の式(Ｉ)の化合物。

【請求項９】

下記式(IA)の化合物。

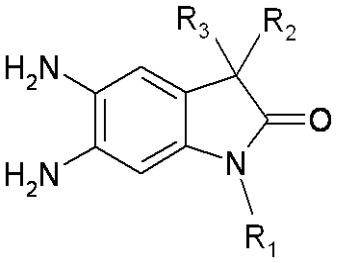


(IA)

（式中、R_1、R_2及びR_3は、請求項１～６で与えた意味を有する。但し、R_1はメチルでない。）

【請求項１０】

下記式(IB)の化合物。



(IB)

（式中、R_1、R_2及びR_3は、請求項１～６で与えた意味を有する。）

【発明の詳細な説明】

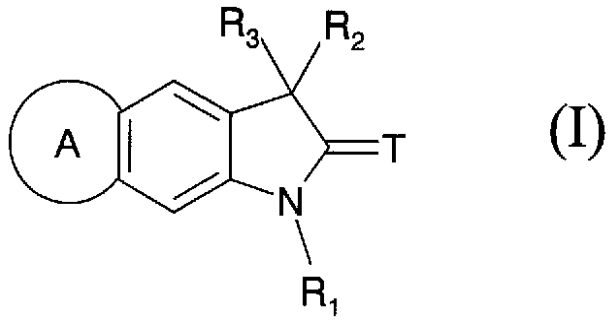
【発明の詳細な説明】

【０００１】

〔発明の概要〕

本発明は、チューブリン阻害活性を有する下記式(Ｉ)のピロロベンズイミダゾロン化合物、その医薬的に許容しうる塩及びその抗増殖薬としての使用に関する。

【化１】



(I)

【０００２】

〔発明の背景〕

微小管は、細胞運動、細胞器官輸送、細胞極性の維持及び細胞分割のような多くの細胞プロセスで必須の役割を果たすα/βチューブリンヘテロダイマーから構築される細胞骨格構造である。細胞分割時の安定化又は不安定化による微小管動態の妨害がG_2/M相における細胞分割静止及び細胞死をもたらす。

強力な細胞毒性及び抗腫瘍活性を示す種々の臨床的に有望な化合物は、チューブリンの効率的な阻害を通じてその主要態様の作用を発揮することが分かっている。数種の天然産物及びその誘導体、例えば、Taxol(登録商標)、Taxotere(登録商標)、Navelbine(登録商標)は微小管動態を妨害し、かつ抗癌作用と、神経毒性に加えて正常な増殖性組織、特に骨髄及び胃腸粘膜の用量-極限毒性との間の臨床的に有用な治療窓を示す。不運なことに、これら薬剤の臨床的な成功は薬物耐性腫瘍細胞の出現によって厳しく妨げられることがある。タキサン及びビンカアルカロイドによって膜Ｐ-糖タンパク質媒介多剤耐性（MDR）

が生じることが知られているが、タキサン及び他の有糸分裂阻害剤に対する耐性には、変化したチューブリンイソ型の特異の発現も関係があるとされている。

タキサン又はビンカアルカロイドの部位に近いか、重なるか又は異なる部位でチューブリンと相互作用する非MDR基質を発見しうるという期待により、チューブリン重合インヒビターに新たな関心が生じてきた。

チューブリンに結合すると、チューブリン重合を妨害する新規なチューブリン結合性分子は、増殖性疾患の治療用の新規薬剤を提供することができる。

ピロロベンズイミダゾロンは、技術的に抗血栓作用及び心臓血管に効果のある薬剤として知られている。DE3639466A1、DE3642315A1及びDE4027592A1は、心臓病及び循環器疾患の治療のためのピロロベンズイミダゾロンの使用について開示している。

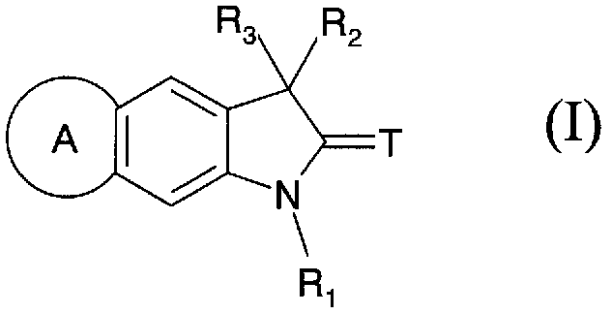
【０００３】

〔発明の詳細な説明〕

驚くべきことに、下記式(Ｉ)の化合物（式中、残基Ａ、Ｔ、R^1、R^2及びR^3は本明細書で定義するとおりの意味を有する）がチューブリン重合インヒビターとして作用することが分かった。

本発明は、下記式(Ｉ)の化合物、その塩又はその医薬的に許容しうる誘導体の、抗増殖性疾患の治療用薬物製造のための使用に関する。

【化２】



(I)

【０００４】

（式中、

R^1は、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロ脂環-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_x$$OR_a$、-$(CH_2)_x$$C(=O)R_a$、-$(CH_2)_x$$S(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_x$$S(=O)R_a$、-$(CH_2)_x$$SR_a$、-$(CH_2)_x$$OC(=O)R_a$、-$(CH_2)_x$$C(=O)OR_a$、-$(CH_2)_x$$S(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x$$NR_aS(=O)R'_a$、-$(CH_2)_x$$C(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x$$NR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_x$$(R_a)C=NR_d$、-$(CH_2)_x$Ｃ（３重結合）Ｎ；-$(CH_2)_x$$OC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x$$NR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_x$$NR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択され；かつ

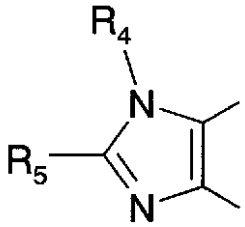
Ｔは、Ｏ、Ｓ又は２個の水素原子から選択され；かつ

R_2及びR_3は、水素、又はC_{1-4}アルキル及びシクロアルキルから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択され；またR_2とR_3が結びついてスピロアルキル基を形成していてもよく；かつ

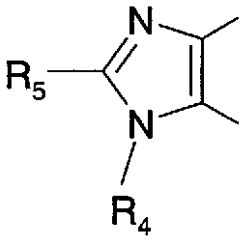
Ａは、下記式(c-1)又は(c-2)

【０００５】

【化３】



(c-1)



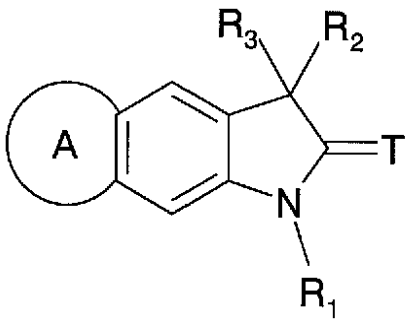
(c-2)

（式中、
R_4は、水素又は任意に置換されていてもよいアルキルであり；
R_5は、水素、ハロ、ヒドロキシ、チオール及びシアノから成る群、又はC_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロ脂環-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aS(=O)_2R'_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2OR_a$、-$(CH_2)_xOS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xNR''_aS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$、-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$及び-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される）
から選択され；かつ
ｘは、０、１、２、３又は４であり；かつ
前記-$(CH_2)_x$基の１個以上の水素は、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシ、チオール及びアルキルチオから選択される基、又はアルキル及びアミノから成る任意に置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく；
R_a、R'_a及びR''_aは、水素、又はアルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環及びアリールから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択され；またR_aとR'_aが結びついてヘテロ脂環式環を形成していてもよく；かつ
R_dは、水素及びヒドロキシから成る群、又はアミノ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環、炭素環式アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、N-アミド、N-チオアミド及びウレアから成る任意に置換されていてもよい基から選択される。）

【０００６】

本発明のさらなる局面は、下記式(Ｉ)の化合物、その塩又は医薬的に許容しうるその誘導体である。

【化４】



(I)

【０００７】

（式中、
R_1は、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、

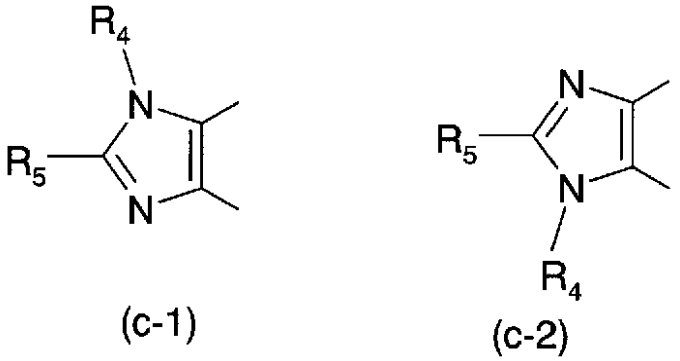
ビアリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロ脂環-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_x$$OR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_x$$SR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aS(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$及び-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$、-$(CH_2)_x$C（３重結合）N；-$(CH_2)_xOC(=O)NR_a$$R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択され；かつ

Ｔは、Ｏ、Ｓ又は２個の水素原子から選択され；かつ

R_2及びR_3は、水素、又はC_{1-4}アルキ及びシクロアルキルから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択され；R_2とR_3が結びついてスピロアルキル基を形成していてもよく；かつ

Ａは、下記式(c-1)又は(c-2)

【化５】



【０００８】

（式中、

R_4は、水素又は任意に置換されていてもよいアルキルであり；

R_5は、水素、ハロ、ヒドロキシ、チオール及びシアノから成る群、又はC_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロ脂環-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_x$$S(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aS(=O)_2R'_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2OR_a$、-$(CH_2)_xOS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xNR''_aS(=O)_2NR_a$$R'_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$、-$(CH_2)_xNR''_a$$C(=O)NR_aR'_a$及び-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される）

から選択され；かつ

ｘは、０、１、２、３又は４であり；かつ

前記-$(CH_2)_x$基の１個以上の水素は、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシ、チオール及びアルキルチオから選択される基、又はアルキル及びアミノから成る任意に置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく；かつ

R_a、R'_a及びR''_aは、水素、又はアルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環及びアリールから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択され；またR_aとR'_aが結びついてヘテロ脂環式環を形成していてもよく；かつ

【０００９】

R_dは、水素、ヒドロキシからなる群、又はアミノ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環、炭素環式アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、N-アミド、N-チオアミド及びウレアから成る任意に置換されていてもよい基から選択され；

但し、R_1がメチル、エチル、メトキシエチル又はヒドロキシエチルの場合、R_5は無置換ピリジル、メトキシフェニル又はヒドロキシフェニルでなく、かつさらに以下の化合物

は除外される：
2-シアナミノ6,7-ジヒドロ-7,7-ジメチル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン
2-シアナミノ5,7,7-トリメチル-6,7-ジヒドロ-3H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン
2-シアナミノ6,7-ジヒドロ-7,7-シクロプロピル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン
2-ニトロメチル-6,7-ジヒドロ-7,7-ジメチル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール-6-オン
2-((4-ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7,7-ジメチル-3H,5H-ピロロ(2,3-f)-ベンズイミダゾール-6-オン
2-(3-キノリニル) 7,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾール-6-オン
2-(4-キノリニル) 7,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾール-6-オン
7,7-ジメチル-2-(2-インドリル)-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾール-6-オン
7,7-ジメチル-2-(3-ピリジル-アミノ)-6,7-ジヒドロ-3H,5H-ピロロ-[2,3-f]ベンズイミダゾール-6-オン。）

【００１０】

本発明の別の局面は、式中、
R_1が、C_{1-8}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$、-$(CH_2)_x$C（３重結合）N；-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される、式(Ｉ)の化合物である。

本発明のさらなる局面は、式中、
R_5が、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される、式(Ｉ)の化合物である。

本発明のさらなる局面は、式中、Ｔが酸素である、式(Ｉ)の化合物である。

本発明の一局面は、式中、R_2及びR_3がメチルである、式(Ｉ)の化合物である。

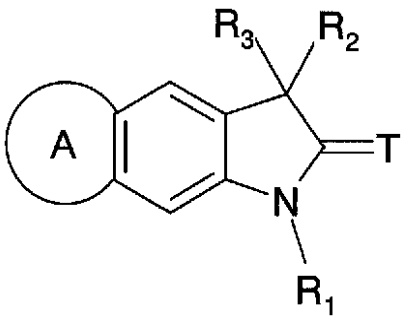
本発明のさらなる局面は、式中、R_4が水素である、式(Ｉ)の化合物である。

【００１１】

本発明の別の局面は、式中、
R_1が、C_{1-8}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$、-$(CH_2)_x$C（３重結合）N；-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択され；かつ
R_5が、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される、式(Ｉ)の化合物である。

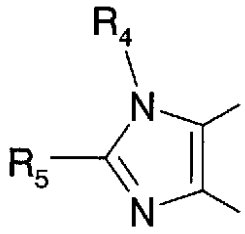
本発明のさらなる局面は、薬物としての式(Ｉ)の化合物である。

本発明のさらなる局面は、抗増殖性薬物としての式(Ｉ)の化合物である。
本発明の一局面は、抗増殖性疾患の治療用薬物製造のための式(Ｉ)の化合物の使用である。
本発明の別の局面は、癌の治療用薬物製造のための式(Ｉ)の化合物の使用である。
本発明のさらなる局面は、活性物質として１種以上の式(Ｉ)の化合物又はその生理学的に許容しうる塩を通常のアジュバント及び／又は担体と共に含有する医薬組成物である。
【００１２】
本発明のさらなる局面は、下記式(Ｉ)の化合物
【化６】

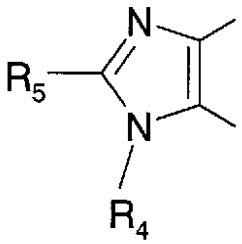


(I)

【００１３】
(式中、
R^1は、C_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロ脂環-$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_x$$OR_a$、-$(CH_2)_x$$C(=O)R_a$、-$(CH_2)_x$$S(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_x$$S(=O)R_a$、-$(CH_2)_x$$SR_a$、-$(CH_2)_x$$OC(=O)R_a$、-$(CH_2)_x$$C(=O)OR_a$、-$(CH_2)_x$$S(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x$$NR_aS(=O)R'_a$、-$(CH_2)_x$$C(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x$$NR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_x$$(R_a)C=NR_d$、-$(CH_2)_x$Ｃ（３重結合）Ｎ；-$(CH_2)_x$$OC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_x$$NR_aC(=O)OR'_a$及び-$(CH_2)_x$$NR''_aC(=O)NR_aR'_a$から成る任意に置換されていてもよい基から選択され；かつ
Ｔは、Ｏ、Ｓ又は２個の水素原子から選択され；かつ
R_2及びR_3は、水素、又はC_{1-4}アルキル及びシクロアルキルから成る任意に置換されていてもよい基から選択され；またR_2とR_3が結びついてスピロアルキル基を形成していてもよく；かつ
Ａは、下記式(c-1)又は(c-2)
【化７】



(c-1)



(c-2)

【００１４】
(式中、
R_4は、水素又は任意に置換されていてもよいアルキルから選択され；かつ
R_5は、水素、ハロ、ヒドロキシ、チオール及びシアノから成る群、又はC_{1-12}アルキル、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-、ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-、ビアリール-$(CH_2)_x$-、

ヘテロ脂環$(CH_2)_x$-、シクロアルキル-$(CH_2)_x$-、-$(CH_2)_xS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)R_a$、-$(CH_2)_xSR_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aS(=O)_2R'_a$、-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$、-$(CH_2)_xNR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOR_a$、-$(CH_2)_xC(=O)R_a$、-$(CH_2)_xS(=O)_2OR_a$、-$(CH_2)_xOS(=O)_2R_a$、-$(CH_2)_xNR''_aS(=O)_2NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$、-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$、-$(CH_2)_xNR''_aC(=O)NR_aR'_a$及び-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$から成る任意に置換されていてもよい基から選択される）

から選択され；かつ

ｘは、０、１、２、３又は４であり；かつ

前記-$(CH_2)_x$基の１個以上の水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシ、チオール及びアルキルチオ、又はアルキル及びアミノから成る任意に置換されていてもよい基から選択される基と置き換わっていてもよく；かつ

R_a、R'_a及びR''_aは、水素、又はアルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環及びアリールから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択され；またR_aとR'_aが結びついてヘテロ脂環式環を形成していてもよく；かつ

R_dは、水素及びヒドロキシから成る群、又はアミノ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環、炭素環式アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、N-アミド、N-チオアミド及びウレアから成る任意に置換されていてもよい基から選択される）、

又はその互変異性体、医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、若しくは生理学的に機能性の誘導体と、

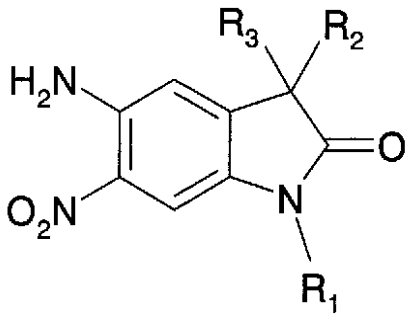
少なくとも１種の異なる細胞静止活性及び／又は細胞毒活性成分又はその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、若しくは生理学的に機能性の誘導体と、

医薬的に許容しうる担体又は賦形剤とを含んでなる医薬組成物である。

【００１５】

本発明のさらなる局面は、下記式(IA)の化合物である。

【化８】



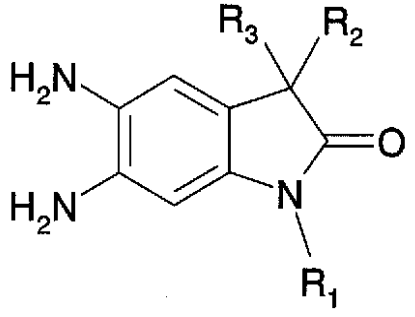
(IA)

（式中、R_1、R_2及びR_3は上記定義どおりの意味を有する。但し、R_1はメチルでない。）

【００１６】

本発明のさらなる局面は、下記式(IB)の化合物である。

【化９】



(IB)

（式中、R_1、R_2及びR_3は上記定義どおりの意味を有する。）

【００１７】

〔定義〕

本明細書では、特に指示しない限り、以下の定義を適用するものとする。

用語“任意に置換されていてもよい”は、表現“置換又は無置換”と相互交換可能に使用され、基が、１個又は２個以上の同一若しくは異なってよい置換基で置換されていてよいことを意味する。当該用語が本明細書で定義される場合、特に断らない限り、これら置換基は、アルキル、シクロアルキル、ビアリール、炭素環式アリール、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール、アシル、アミジノ、アミド、アミノ、アルコキシアミノ、カルバモイル、カルボキシ、シアノ、エーテル、グアニジン、ヒドロキサモイル、ヒドロキシル、イミノ、イソシアナト、イソチオシアナト、ハロ、ニトロ、シリル、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、チオカルボニル、チオール、チオシアナト、チオカルバモイル、チオアミド又はウレアから選択される。

本明細書では、用語“アルキル”は、脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル成分は、“飽和アルキル”基（如何なるアルケン又はアルキン成分も含まない意である）でよい。また、アルキル成分は、“不飽和アルキル”成分（少なくとも１個のアルケン又はアルキン成分を含む意である）でもよい。“アルケン”成分は、少なくとも２個の炭素原子と、少なくとも１個の炭素-炭素二重結合から成る基を意味する。“アルキン”成分は、少なくとも２個の炭素原子と、少なくとも１個の炭素-炭素三重結合から成る基を意味する。アルキル成分は、飽和又は不飽和のいずれにしても、分岐又は不分岐でよい。分岐とは、該アルキル成分が、１個以上の例えばメチル、エチル又はプロピルのような低級アルキル基で置換されていることを意味する。

アルキル基は明白に定義されている（例えばC_{1-12}アルキル）とおりの炭素原子数を有し、或いは定義されないこともある。本明細書で“１～12”のような数値範囲が用いられる場合は、その与えられた範囲の各整数を表す。例えば、“１～12個の炭素原子”は、該アルキル基が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子などから成り、12個までの炭素原子を含むことを意味する。炭素原子数が定義されていない場合、該アルキル基は、１～12個の炭素原子を有する。中間サイズのアルキルは、１～８個の炭素原子を有するアルキル基を表す。低級アルキル基は、１～５個の炭素原子を有するアルキル基を表す。アルキル基は、アルキル、飽和アルキル、不飽和アルキル、アルケン又はアルキンのいずれで呼ばれても、無置換でよく、又は本明細書で定義されるように置換されていてもよい。

【００１８】

用語“炭素環式”は、１個以上の共有結合的に閉じた環構造を含み、かつ該環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である化合物を表す。従って、この用語は“ヘテロ環式”環と炭素環式環を区別する。炭素環式基は、“シクロアルキル”基（非芳香族炭素環を意味する）と、“炭素環式アリール”（芳香族炭素環を意味する）の両者を包含する。炭素環式基は、本明細書で定義されるように任意に置換されていてもよい。

本明細書では、用語“シクロアルキル”は、単環式、二環式若しくは三環式環又は環系を表す。環系は“飽和環”（該環が如何なるアルケン又はアルキン成分も含まない意である）でよい。シクロアルキル基は“不飽和環”（該環が少なくとも１個のアルケン又はアルキン成分を含み、かつ該環が芳香族でないことを条件とする意である）でもよい。シクロアルキル基は無置換でよく、又は本明細書で定義されるように置換されていてもよく、置換基が相互に隣接して位置する場合、結びついて炭素環式又はヘテロ環式環系、例えばメチレンジオキシ又はジフルオロ-メチレンジオキシを形成していてもよい。上記置換基に加え、１個以上の環炭素原子が二重結合によって、Ｎ、Ｓ及びＯから選択されるヘテロ原子に結合していてもよく、かつＮは、任意にR_aで置換されていてもよい。

本明細書では、用語“アリール”は、少なくとも１個の芳香環を有する単環式、二環式若しくは三環式環又は環系を表す。アリール基は“炭素環式アリール”及び“ヘテロアリール”基の両者を包含する。アリール成分は無置換でよく、又は本明細書で定義されるよ

うに置換されていてもよく、置換基が相互に隣接して位置する場合、結びついてシクロアルキル又はヘテロ脂環式環系、例えばメチレンジオキシ又はジフルオロメチレンジオキシを形成していてもよい。

本明細書では、用語“ビアリール”は、単結合によって結びついて結合されている２個の本明細書で定義されるとおりのアリール基を表す。ビアリール成分は無置換でよく、又は本明細書で定義されるように置換されていてもよく、置換基が相互に隣接して位置する場合、結びついてシクロアルキル又はヘテロ脂環式環系、例えばメチレンジオキシ又はジフルオロメチレンジオキシを形成していてもよい。

本明細書では、用語“炭素環式アリール”は、少なくとも１個の芳香環を含み、かつその骨格を形成するすべての原子が炭素原子である単環式、二環式若しくは三環式環又は環系を表す。炭素環式アリール基の例として、限定するものではないが、フェニル、ナフチル及びアントラシルが挙げられる。炭素環式アリール成分は無置換でよく、又は本明細書で定義されるように置換されていてもよく、置換基が相互に隣接して位置する場合、結びついてシクロアルキル又はヘテロ脂環式環系、例えばメチレンジオキシ又はジフルオロメチレンジオキシを形成していてもよい。

【００１９】

本明細書では、用語“ヘテロ環式”又は“ヘテロ環”は、Ｎ、Ｓ及びＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含む単環式、二環式若しくは三環式環又は環系を表す。この環又は環系は、ヘテロ原子とは別に１～13個の炭素原子を含む。用語ヘテロ環式基は“ヘテロ脂環式”基（非芳香族ヘテロ環を意味する）と“ヘテロアリール”基（芳香族ヘテロ環を意味する）の両者を含む。ヘテロ環式成分は無置換でよく、又は本明細書で定義されるように置換されていてもよく、置換基が相互に隣接して位置する場合、結びついてシクロアルキル又はヘテロ脂環式環系、例えばメチレンジオキシ又はジフルオロメチレンジオキシを形成していてもよい。ヘテロ環式基は炭素原子又はヘテロ原子によって結合されうる。ヘテロ環式基は、該環中に窒素又はイオウが存在する場合、窒素及びイオウのオキシドをも包含する。

【００２０】

本明細書では、用語“ヘテロ脂環式”又は“ヘテロ脂環”は、該環の骨格を形成する原子の少なくとも１個がヘテロ原子である単環式、二環式若しくは三環式環又は環系を表す。環系は“飽和環”（該環が如何なるアルケン又はアルキン成分も含まない意である）でよく、或いは“不飽和環”（該環が少なくとも１個のアルケン又はアルキン成分を含み、該環系が芳香族でないことを条件とする意である）でもよい。ヘテロ脂環式基は無置換でよく、又は本明細書で定義されるように置換されていてもよい。置換基が相互に隣接して位置する場合、結びついて炭素環式又はヘテロ環式環系、例えばメチレンジオキシ又はジフルオロメチレンジオキシを形成していてもよい。ヘテロ脂環式基は、炭素原子又はヘテロ原子によって結合されうる。上記置換基に加え、１個以上の環炭素原子が二重結合によって、Ｎ、Ｓ及びＯから選択されるヘテロ原子に結合していてもよく、Ｎは、任意にR_aで置換されていてもよい。ヘテロ脂環式基は、該環中に窒素又はイオウが存在する場合、窒素及びイオウのオキシドをも包含する。

本明細書では、用語“ヘテロアリール”、“ヘテロ環式アリール”又は“ヘテロ芳香族基”は、Ｎ、Ｓ及びＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含む単環式、二環式若しくは三環式環又は環系を表す。該環又は環系は、ヘテロ原子と別に１～13個の炭素原子を含み、かつヘテロ原子を有する少なくとも１個の芳香環を含む。ヘテロアリール基は、窒素又はイオウが存在する場合、それぞれ窒素及びイオウのオキシドも包含する。単環式ヘテロアリール基の例として、限定するものではないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル及びトリアジニルが挙げられる。二環式ヘテロ環として、限定するものではないが、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリ

ル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル等が挙げられる。三環式ヘテロ環として、限定するものではないが、チアントレニル(thianthrenyl)、キサントレニル、フェノキサチイニル(phenoxathiinyl)、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルが挙げられる。ヘテロアリール基は無置換でよく、又は本明細書で定義されるように置換されていてもよい。置換基が相互に隣接して位置する場合、結びついてシクロアルキル又はヘテロ脂環式環、例えばメチレンジオキシ及びジフルオロメチレンジオキシを形成していてもよい。ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子によって結合されうる。

【００２１】

本明細書では、用語“ヘテロアリールアルキル”は、式ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-の化学成分を表す（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

本明細書では、用語“炭素環式アリールアルキル”は、式、炭素環式アリール-$(CH_2)_x$-の化学成分を表す（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

本明細書では、用語“ビアリールアルキル”は、式ビアリール-$(CH_2)_x$-の化学成分を表す（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

本明細書では、用語“ヘテロアリールアルキル”は、式ヘテロアリール-$(CH_2)_x$-の化学成分を表す（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

本明細書では、用語“ヘテロ脂環アルキル”は、式ヘテロ脂環$(CH_2)_x$-の化学成分を表す（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

本明細書では、用語“シクロアルキルアルキル”は、式シクロアルキル-$(CH_2)_x$-の化学成分を表す（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

本明細書では、用語“アシル”は、式-$(CH_2)_xC(=O)R_a$の化学成分を表す。

用語“アミジノ”は、式-$(CH_2)_xC(=NH)NR_aR'_a$を有する化学成分を表す。

用語“アミド”は、“C-アミド”基（式-$(CH_2)_xC(=O)NR_aR'_a$を有する化学成分を意味する）と、“N-アミド”基（式-$(CH_2)_xNR_aC(=O)R'_a$を有する化学成分の両者を表す。

用語“アミン”又は“アミノ”は、式-$(CH_2)_xNR_aR'_a$を有する化学成分を表す。アミンの定義は、そのN-オキシドを含むとも解釈される。

用語“アルコキシアミノ”は、“N-アルコキシアミノ”基（式-$(CH_2)_xNR_aOR'_a$を有する化学成分を意味する）と“0-アルコキシアミノ”基（式-$(CH_2)_xONR_aR'_a$有する化学成分を意味する）の両者を表す。

用語“カルバモイル”は、“0-カルバモイル”基（式-$(CH_2)_xOC(=O)NR_aR'_a$を有する化学成分を意味する）と“N-カルバモイル”基（-$(CH_2)_xNR_aC(=O)OR'_a$を有する化学成分を意味する）の両者を表す。

【００２２】

用語“カルボキシ”は、“0-カルボキシ”基（式-$(CH_2)_xOC(=O)R_a$を有する化学成分を意味する）と“C-カルボキシ”基（式-$(CH_2)_xC(=O)OR_a$を有する化学成分を意味する）の両者を表す。

“シアノ”基は-$(CH_2)_xC$（３重結合）Nを表す。

用語“エーテル”は、式-$(CH_2)_xOR_a$の化学成分を表す。

用語“グアニジノ”は、式-$(CH_2)_xNHC(=NH)NHR_f$を有する化学成分を表す。

用語“ヒドロキサモイル”は、式-$(CH_2)_xC(=O)NOR_a$を有する化学成分を表す。

本明細書では、用語“ヒドロキシ”又は“ヒドロキシル”は、式-OHの化学成分を表す。

本明細書では、用語“イミン”又は“イミノ”は、式-$(CH_2)_x(R_a)C=NR_d$の化学成分を表す。

“イソシアナト”基は、-NCO基を表す。

“イソチオシアナト”基は、-NCS基を表す。

用語“ハロゲン”又は“ハロ”は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から成る群から選択

される原子を表す。
本明細書では、用語“シリル”は、式-Si(R_e)$_3$を有する化学成分を表す。
用語“スルホン”又は“スルホニル”は、式-(CH_2)$_x$S(=O)$_2$$R_a$を有する化学成分を表す。
用語“スルフィニル”は、式-(CH_2)$_x$S(=O)R_aを有する化学成分を表す。
用語“スルフェニル”は、式-(CH_2)$_x$SR_aを有する化学成分を表す。
用語“スルホナト”は、“S-スルホナト”基（式-(CH_2)$_x$S(=O)$_2$OR_aを有する化学成分を意味する）と“O-スルホナト”基（式-(CH_2)$_x$OS(=O)$_2$$R_a$を有する化学成分を意味する）の両者を表す。
“スルファモイル”基は式-(CH_2)$_x$NR''$_a$S(=O)$_2$NR_aR'$_a$を有する化学成分を表す。
用語“スルホンアミド”は“S-スルホンアミド”基（式-(CH_2)$_x$S(=O)$_2$NR_aR'$_a$を有する化学成分を意味する）と“N-スルホンアミド”基（式-(CH_2)$_x$NR_aS(=O)$_2$R'$_a$を有する化学成分を意味する）の両者を表す。
用語“チオカルボニル”は、式-(CH_2)$_x$C(=S)R_aを有する化学成分を表す。
本明細書では、用語“チオ”又は“チオール”は、式-SHの化学成分を表す。
“チオシアナト”は、-CNS基を表す。

【００２３】

用語“チオカルバモイル”は、“O-チオカルバモイル”基（式-(CH_2)$_x$OC(=S)NR_aR'$_a$を有する化学成分を意味する）と“N-チオカルバモイル”基（式-(CH_2)$_x$NR_aC(=S)OR'$_a$を有する化学成分を意味する）の両者を表す。
用語“チオアミド”は、“C-チオアミド”基（式-(CH_2)$_x$C(=S)NR_aR'$_a$を有する化学成分を意味する）と“N-チオアミド”基（式-(CH_2)$_x$NR_aC(=S)R'$_a$を有する化学成分を意味する）の両者を表す。
“ウレア”基は、-(CH_2)$_x$NR''$_a$C(=O)NR_aR'$_a$を表す。
本明細書では、用語“アルコキシ”は、式-OR_bを有する化学成分を表す。
本明細書では、用語“アルキルチオ”は、式-SR_bの化学成分（そのS-オキシドを含む）を表す。
本明細書では、用語“アリールオキシ”は、式-OR_cの化学成分を表す。
本明細書では、用語“アリールチオ”は、式-SR_cの化学成分（そのS-オキシドを含む）を表す。
本明細書では、用語“ホルミル”は、式-C(=O)Hの化学成分を表す。
本明細書では、用語“オキシムエーテル”は、式-(CH_2)$_x$(R_a)C=NOR_aの化学成分を表す。

【００２４】

本明細書で２個の隣接した“Ｒ”基に言及する場合、“結びついて(combined)”という表現により、２個の“Ｒ”基が相互に共有結合して環系を形成していることを意味する。環系は、シクロアルキル、炭素環式アリール、ヘテロアリール又はヘテロ脂環式でよい。
本明細書では、用語“スピロアルキル”は、任意に置換されていてもよいアルキル基（前記アルキル基と第２の環系との間の結合が、両基に共有の単一原子から成る）を表す。第２の環系は、シクロアルキル又はヘテロ脂環式基でよい。
ｘは、０、１、２、３又は４から選択される整数である。-(CH_2)$_x$基の１個以上の水素は、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシ、チオール、アルキルチオ並びに任意に置換されていてもよいアルキル及びアミノから選択される基と置き換わりうる。-(CH_2)$_x$基は二重結合又は三重結合を含んでもよい。二重結合又は三重結合が存在する場合、水素原子又は置換基の数は、どの１つの炭素原子への結合も総数が４を超えないような数である。
R_a、R'$_a$及びR''$_a$は、水素、又はアルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環及びアリールから成る任意に置換されていてもよい基から独立的に選択される。R_aとR'$_a$、R_aとR''$_a$及びR'$_a$とR''$_a$が存在する場合、R_aとR'$_a$、R_aとR''$_a$及びR'$_a$とR''$_a$が結びつい

てヘテロ脂環式環を形成していてもよい。

R_bは、アルキル、シクロアルキル及びヘテロ脂環から成る任意に置換されていてもよい基から選択される。

R_cは、任意に置換されていてもよいアリール基である。

R_dは、水素、又はアミノ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環、炭素環式アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、N-アミド、N-チオアミド及びウレアから成る任意に置換されていてもよい基から選択される。

R_eは、水素及びヒドロキシから成る群、又はアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキル、ヘテロ脂環式、炭素環式アリール及びヘテロ環式アリールから成る任意に置換されていてもよい基から選択される（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

R_fは、水素及びシアノから成る群、又はアルキル、シクロアルキル、ヘテロ脂環式（環炭素を介して結合されている）、炭素環式アリール及びヘテロ環式アリール（環炭素を介して結合されている）から成る任意に置換されていてもよい基から選択される（当該用語は本明細書で定義されるとおり）。

この発明をさらに完全に理解してもらうため、以下の実施例について述べる。これら実施例は、この発明の実施態様を説明するという目的のためであり、如何なる場合にも、本発明の範囲を制限するものと解釈すべきでない。

以下の実施例は例示であり、当業者には明かなように、特定の試薬又は条件は、個々の化合物の必要に応じて変更することができる。以下のスキームで使用する出発原料は市販されており、又は当業者によって、市販原料から容易に調製される。

【００２５】

〔実施例の説明〕

〔実施例の一般的な実験の説明〕

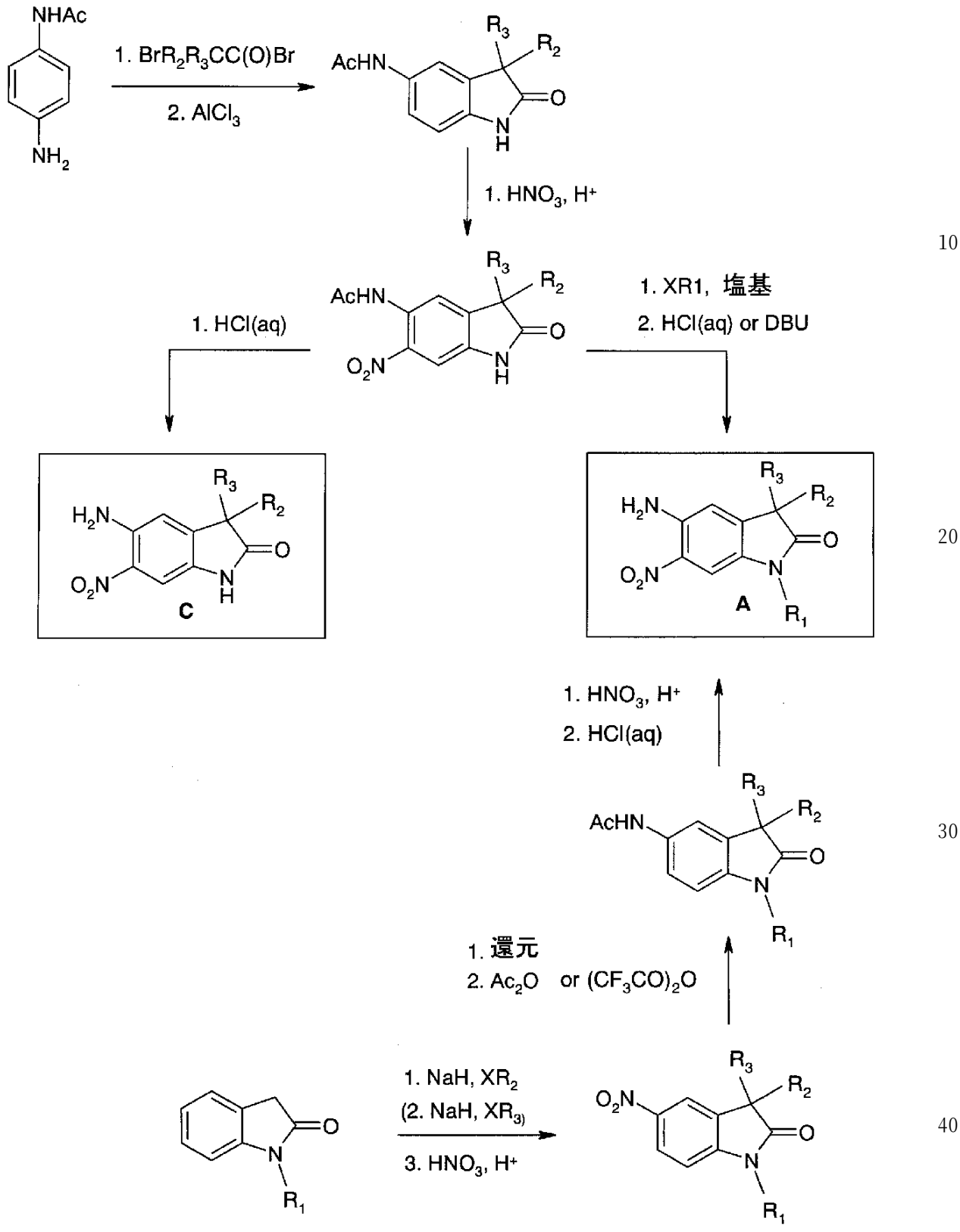
方法AM1～AM5によってHPLC保持時間と質量スペクトルを記録する。NMR Avance 400(400, 1330810MHz)又はNMR Avance 500(500, 1300038MHz)のどちらかで1H NMRスペクトルを記録する。Personal Chemistry Smith Synthesizer又はCEM Explorerのどちらかでマイクロ波加熱を行う。

特に言及しない限り、“水系仕上げ(aqueous workup)”は以下の手順を指す：
反応の完了及び溶媒の除去後、残留物をH_2OとEtOAcに取る。水相をEtOAcで抽出する（３回まで）。混ぜ合わせた有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させてエバポレートする。

【００２６】

〔構成要素(Building Block)Ａ及びＣを調製するためのスキームＩ〕

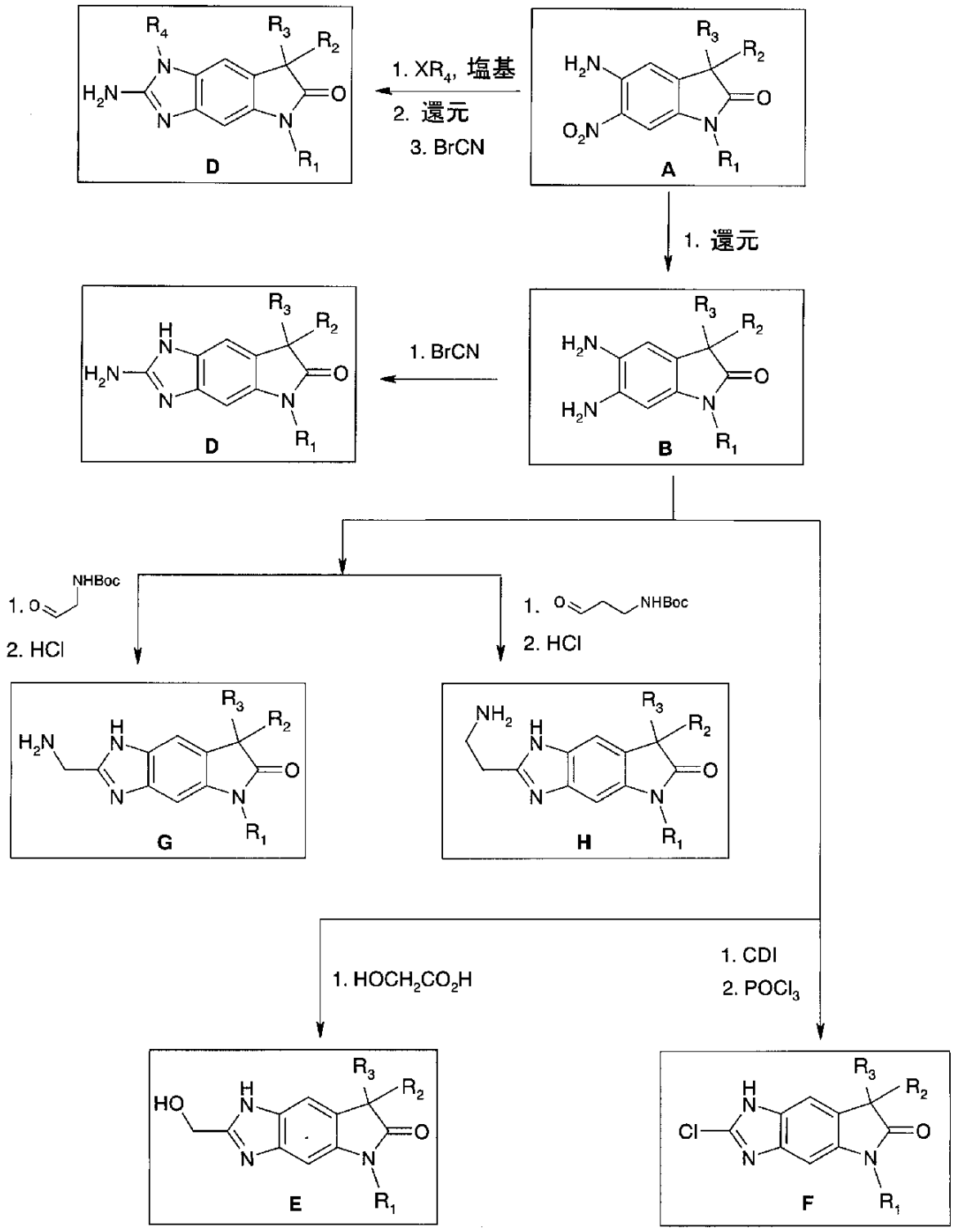
【化１０】



【００２７】

〔構成要素Ｂ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ及びＨを調製するためのスキームII〕

【化１１】



【００２８】

〔構成要素Ａの合成の一般手順(I)〕

N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミドをJ. Med. Chem. 1989, 32, 1481-1491に従って合成する。アセトン/N,N-ジメチルホルムアミド混合物(750ml)又は純粋なN,N-ジメチルホルムアミド中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.1mol)の溶液にハロゲン化アルキル(0.2mol)と粉砕したてのK_2CO_3(0.2mol)又はKOtBu(0.2mol)を連続的に加える。混合物をRT～65℃の温度で1～7日間撹拌する。必要な場合、さらにハロゲン化アルキルと塩基を加える。反応の完了後、エバポレーションにより溶媒を除去し、残留物を

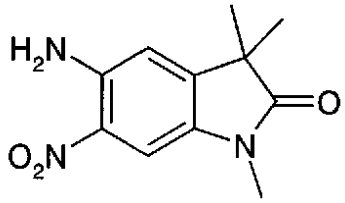
H_2OとEtOAcに取る。水相をEtOAcで(3回まで)抽出する。混ぜ合わせた有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして対応するN-(1-アルキル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミドを得る。アセチル基の除去のため該精製物質又は粗製物質をアルコール(MeOH又は2-プロパノール；250ml)と塩酸(6N,150ml)に溶かし、0.5～4時間加熱還流させる。反応の完了後、エバポレーションによってアルコールを除去する。水相を$NaHCO_3$で中和し、4回までEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させてエバポレートする。場合によっては、水系仕上げに代えて反応混合物を氷水中に注ぎ、ろ過で沈殿を収集することによって生成物を単離しうる。この粗製物質の精製は、再結晶又はシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって達成する。

【００２９】

〔構成要素A1～A54〕

(A1) 5-アミノ-1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１２】

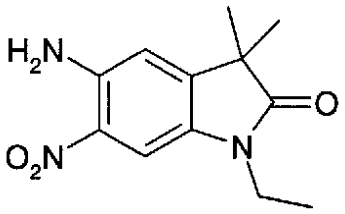


【００３０】

構成要素5-アミノ-1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンを文献の記載どおりに調製する(J. Med. Chem. 1989, 32, 1481-1491)。

(A2) 5-アミノ-1-エチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１３】

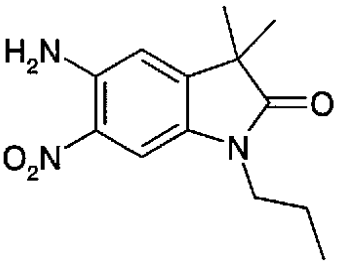


【００３１】

一般手順(I)と同様に55℃で7時間ヨウ化エチル(0.5ml;5.7mmol)とK_2CO_3(1.6g;11.6mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.75g)をアルキル化する。水系仕上げ後、2-プロパノール(3ml)と塩酸(5ml)中、還流条件下で粗製アルキル化アセトアミド(0.8g;2.74mmol)を脱アセチルする。水系仕上げ後、粗製5-アミノ-1-エチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.6g)をさらに精製せずに使用する。

(A3) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-プロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１４】



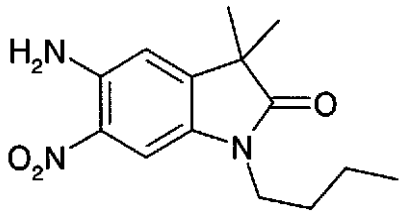
【００３２】

一般手順(I)と同様にRTで2日間ヨウ化プロピル(6ml)とK_2CO_3(8.4g;60.8mmol)を用いてN

-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(4g)をアルキル化する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(50:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミド(4.14g)を2-プロパノール(14ml)と塩酸(49ml)中、還流条件下で脱アセチルする。反応混合物を氷水中に注いで純粋な5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-プロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(3.2g)を沈殿させてろ過で収集する。

(A4) 5-アミノ-1-ブチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１５】

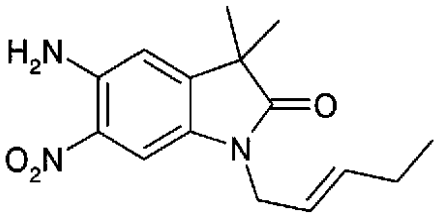


【００３３】

一般手順(I)と同様にRTで20時間ヨウ化ブチル(1.8ml;15.4mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(30:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、アルキル化アセトアミド(0.94g;2.93mmol)を2-プロパノール(3ml)と塩酸(6N;11ml)中、還流条件下で脱アセチルする。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーでCH_2Cl_2/MeOH(50:1)にて溶出して純粋な5-アミノ-1-ブチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.64g)を得る。

(A5) (E)-5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(ペンタ-2-エニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１６】



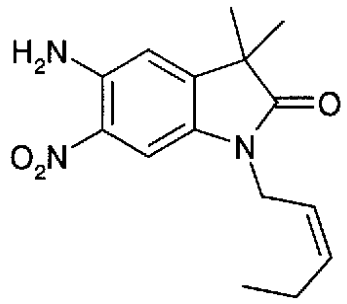
【００３４】

一般手順(I)と同様にRTで20時間(E)-1-ブロモ-2-ペンテン(1g;6.71mmol)とKOtBu(0.75g;6.71mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.47g)をアルキル化する。水系仕上げ及び軽質石油/EtOAc(2.5:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミド(0.85g;2.58mmol)をMeOH(60ml)中のDBU(0.6ml)を用いて還流条件下で脱アセチルする。水系仕上げ後、(E)-5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(ペンタ-2-エニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.6g)を得る。

【００３５】

(A6) (Z)-5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(ペンタ-2-エニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１７】



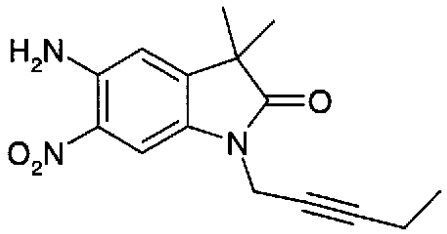
【００３６】

一般手順(I)と同様にRTで20時間(Z)-1-ブロモ-2-ペンテン(1g;6.71mmol)とKOtBu(0.75g;6.71mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.47g)をアルキル化する。水系仕上げ及び軽質石油/EtOAc(2.5:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミド(0.85g;2.56mmol)をMeOH(60ml)中のDBU(0.7ml)を用いて還流条件下で脱アセチルする。水系仕上げ後、(Z)-5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(ペンタ-2-エニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.62g)を得る。

【００３７】

(A7) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(ペンタ-2-イニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１８】



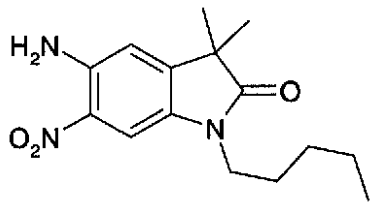
【００３８】

一般手順(I)と同様に40℃で20時間1-ブロモ-2-ペンチン(3.1ml;30.4mmol)とK_2CO_3(4.2g;30.4mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(4g)をアルキル化する。水系仕上げのみ行った後、粗製物質の一部(1g;3.04mmol)をMeOH(80ml)中のDBU(0.9ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、粗製5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(ペンタ-2-イニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.87g)をさらに精製せずに使用する。

【００３９】

(A8) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１９】



【００４０】

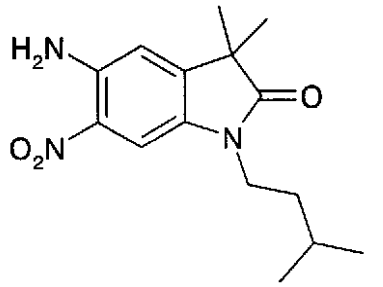
一般手順(I)と同様に60℃で24時間ヨウ化ペンチル(76.8g;0.38mol)とK_2CO_3(53.6g;0.38mol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(50g)をアルキル化する。水系仕上げ後、粗製物質を2-プロパノール(500ml)と塩酸(6N;300ml)中、還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、MeCNからの再結晶によって純粋な5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オ

ン(40.7g)を得る。

【００４１】

(A9) 5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(3-メチル-ブチル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化２０】



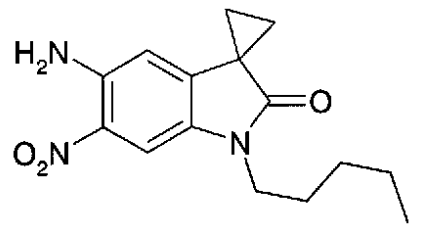
【００４２】

一般手順(I)と同様にRTで24時間1-ブロモ-3-メチルブタン(1.9ml;15.4mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。水系仕上げ及びフラッシュクロマトグラフィー後、純粋物質(0.62g;1.86mmol)を2-プロパノール(2ml)と塩酸(6N;7ml)中、還流下で脱アセチルする。CH_2Cl_2/MeOH(50:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって純粋な5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(3-メチル-ブチル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(419mg)を得る。

【００４３】

(A10) 5'-アミノ-6'-ニトロ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン

【化２１】



【００４４】

a) 1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(180ml)中の1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(Farmaco, Ed.Sci. 1977, 32, 703-712)(22g)と1,2-ジブロモエタン(14.1ml;162mmol)の溶液に15分間にわたって水素化ナトリウム(鉱油中60%,13g;325mmol)を少しずつ添加する。結果混合物を15℃で1時間撹拌する。MeOH(50ml)と飽和NH_4Cl溶液(200ml)を加え、水相をEt_2Oで抽出する。混ぜ合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させる。エバポレーション後、化合物(24.8g)を得る。

b) 5'-ニトロ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン

1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(24.8g)を酢酸(250ml)に懸濁させ、15分間にわたって15℃で硝酸(発煙,11.9ml)を加える。混合物を3時間撹拌し、水で希釈してEt_2O(3×300ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を水、飽和K_2CO_3溶液及び食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして化合物(29.3g)を得る。

c) 5'-アミノ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン

5'-ニトロ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(29.3g)をEtOAc(266ml)に溶かし、$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(96.0g;427mmol)を加える。反応混合物を一晩還流させ、冷却し、Al_2O_3でろ過する。ろ液の水系仕上げ後、化合物(2.9g)を得る。

d) 2,2,2-トリフルオロ-N-(2'-オキソ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-イン

ドール]-5'-イル)-アセトアミド

5'-アミノ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(1.8g)とトリフルオロ無水酢酸(4.54g;21.6mmol)を乾燥CH_2Cl_2(5ml)に溶かす。NEt_3(2.19g;21.6mmol)の添加後、混合物をRTで25分撹拌する。0.1N 塩酸で希釈後、混合物をCH_2Cl_2で抽出する。混ぜ合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物(2.4g)を得る。

【００４５】

e) 2,2,2-トリフルオロ-N-(6'-ニトロ-2'-オキソ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-5'-イル)-アセトアミド

酢酸(20ml)中の2,2,2-トリフルオロ-N-(2'-オキソ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-5'-イル)-アセトアミド(2.4g)の溶液に15℃で3分間にわたって硝酸(発煙,0.9ml)を加える。混合物をこの温度で1時間撹拌してから水で希釈する。水層をEt_2O(2×50ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を水、飽和K_2CO_3溶液及び食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させてエバポレートする。褐色がかった油として化合物(2.6g)を得る。

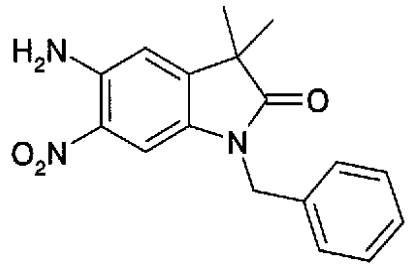
f) 5'-アミノ-6'-ニトロ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(A10)

2,2,2-トリフルオロ-N-(6'-ニトロ-2'-オキソ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-5'-イル)-アセトアミド(2.6g)をMeOH(20ml)と水(8ml)に溶かす。粉砕したてのK_2CO_3(3.7g;26.8mmol)を加え、反応混合物を50℃で12時間撹拌する。反応完了後、混合物を濃縮する。水とEtOAcを加える。水相をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水と食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させる。エバポレーション後、表題化合物(0.5g)を得る。

【００４６】

(A11) 5-アミノ-1-ベンジル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化２２】



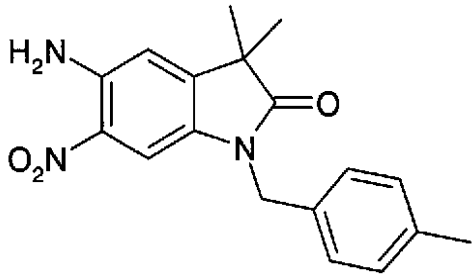
【００４７】

一般手順(I)と同様にRTで20時間臭化ベンジル(0.46ml;3.9mmol)とK_2CO_3(1.5g;10.9mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、粗製物質を2-プロパノール(10ml)と塩酸(6N,30ml)中、還流条件下で脱アセチルする。反応混合物を氷水中に注ぐことによって、純粋な5-アミノ-1-ベンジル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.04g)が沈殿する。

【００４８】

(A12) 5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(4-メチル-ベンジル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化２３】



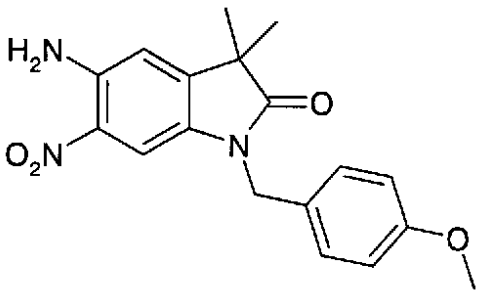
【００４９】

一般手順(I)と同様にRTで20時間4-メチルベンジルブロミド(0.71g;3.85mmol)とK_2CO_3(1.5g;10.9mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、粗製物質を2-プロパノール(10ml)と塩酸(6N;30ml)中、還流条件下で脱アセチルする。反応混合物を氷水中に注ぐことによって、純粋な5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(4-メチル-ベンジル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.18g)が沈殿する。

【００５０】

(A13) 5-アミノ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化２４】



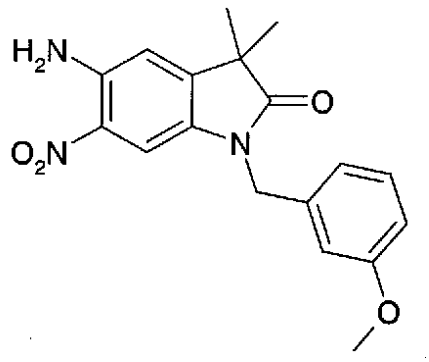
【００５１】

一般手順(I)と同様にRTで20時間4-メトキシベンジルクロリド(0.92g;5.86mmol)とK_2CO_3(2.3g;16.6mmol)を用いて一般手順によりN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミドを合成する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、粗製物質を2-プロパノール(15ml)と塩酸(6N;45ml)中、還流条件下で脱アセチルする。反応混合物を氷水中に注ぐことによって、純粋な5-アミノ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.71g)が沈殿する。

【００５２】

(A14) 5-アミノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化２５】



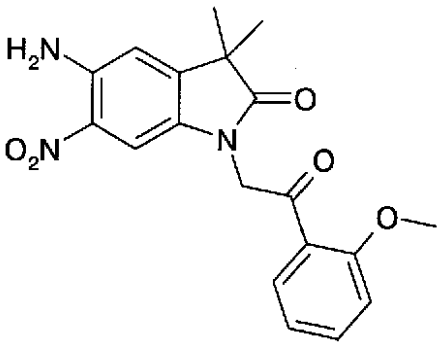
【００５３】

一般手順(I)と同様RTで20時間3-メトキシベンジルクロリド(0.6g;3.85mmol)とK_2CO_3(1.5g;10.9mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、粗製物質を2-プロパノール(10ml)と塩酸(6N;30ml)中、還流条件下で脱アセチルする。反応混合物を氷水中に注ぐことによって、純粋な5-アミノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.06g)が沈殿する。

【００５４】

(A15) 5-アミノ-1-[2-(2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化２６】



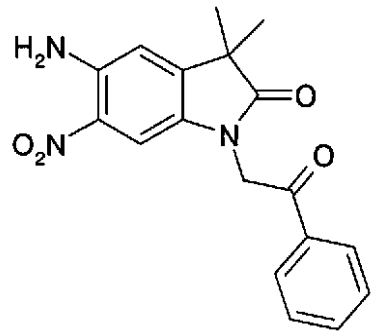
【００５５】

一般手順(I)と同様にRTで3日間2-メトキシフェナシルブロミド(9.6g;41.9mmol)とK_2CO_3(14.2g;102.7mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、粗製物質を2-プロパノール(150ml)と塩酸(6N;100ml)中、還流下で脱アセチルする。水系仕上げ及び再結晶によって純粋な5-アミノ-1-[2-(2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(8.5g)を得る。

【００５６】

(A16) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化２７】



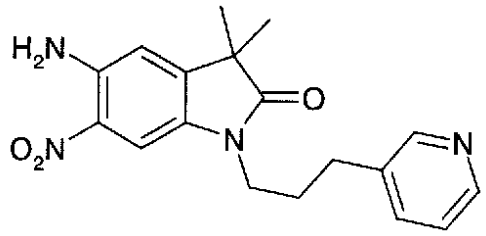
【００５７】

一般手順(I)と同様にRTで3時間3-ブロモアセトフェノン(6.8g;33.4mmol)とK_2CO_3(11.3g;82mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(8g)をアルキル化する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、粗製物質を2-プロパノール(111ml)と塩酸(6N;75ml)中、還流条件下で脱アセチルする。水系仕上げ及び再結晶によって、純粋な5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(8.5g)を得る。

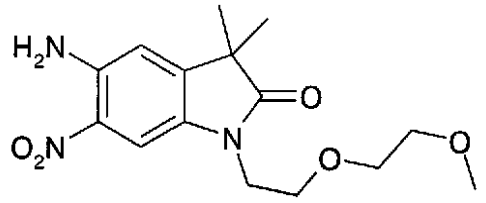
【００５８】

(A17) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-1,3-ジヒド

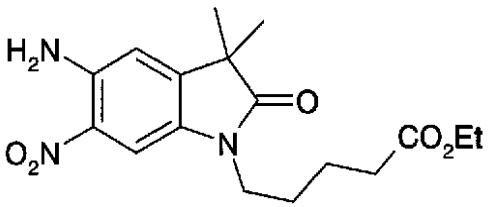
ロ-インドール-2-オン
【化２８】



【００５９】
一般手順(I)と同様にRTで4日間3-(3-ブロモ-プロピル)-ピリジン(3.04g;15.2mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(30:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミド(425mg;1.11mmol)を2-プロパノール(1.2ml)と塩酸(6N;3.7ml)中、還流条件下で脱アセチルする。水系仕上げによって5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(319mg)を得、さらに精製せずに使用する。
【００６０】
(A18) 5-アミノ-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
【化２９】



【００６１】
一般手順(I)と同様に50℃で10時間1-クロロ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタン(1.7ml;12.2mmol)とKOtBu(1.53g;13.7mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(3g)をアルキル化する。水系仕上げ及び軽質石油/EtOAc(2:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミド(1.84g;5.03mmol)を得る。この純粋物質の一部(0.77g;2.11mmol)を2-プロパノール(5ml)と塩酸(6N;3ml)中、還流条件下で脱アセチルする。水系仕上げ及びフラッシュクロマトグラフィー後、5-アミノ-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.62g)を得る。
【００６２】
(A19) 5-(5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ペンタン酸エチルエステル
【化３０】



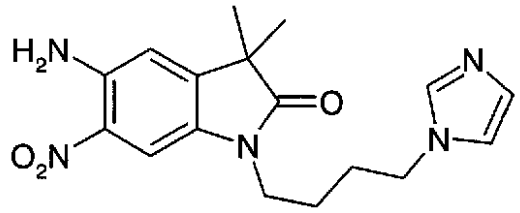
【００６３】
一般手順(I)と同様にRTで20時間5-ブロモ-ペンタン酸エチルエステル(1.4ml;8.91mmol)とKOtBu(1g;8.91mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2g)をアルキル化する。水系仕上げ及び軽質石油/EtOAc(

1:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミド(1.14g;2.91mmol)を得る。この純粋物質の一部(0.6g;1.53mmol)をEtOH(10ml)中の飽和HCl中、還流条件下で脱アセチルする。水系仕上げ後、粗製5-(5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ペンタン酸エチルエステル(0.51g)を得る。

【００６４】

(A20) 5-アミノ-1-(4-イミダゾール-1-イル-ブチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３１】



【００６５】

a) 1-(4-クロロ-ブチル)-1H-イミダゾールアセテート

乾燥THF中のNaH(1.11g;46.3mmol)の懸濁液に、15mlの乾燥THFに溶かしたイミダゾール(3g;44.1mmol)をRTで滴加する。添加完了後、混合物を1時間還流させる。RTに冷却後、1-ブロモ-4-クロロ-ブタン(15.2ml;132mmol)を加えて反応をRTで16時間撹拌する。混合物を酢酸で酸性にし、ろ過かつエバポレートする。残留物を塩酸(10%,80ml)に取り、EtOAc(2×20ml)で抽出する。炭酸塩緩衝液で水層をpH 8に調整し、生成物をEt_2Oで抽出する。1当量AcOHの添加後、有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して化合物(6.78g)を得る。

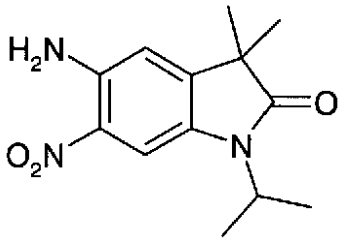
b) 5-アミノ-1-(4-イミダゾール-1-イル-ブチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(A20)

一般手順(I)と同様に70℃で3時間1-(4-クロロ-ブチル)-1H-イミダゾールアセテート(2.14g;9.8mmol)、Cs_2CO_3(6.39g;19.6mmol)及び触媒量のnBu_4NIを用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.29g;4.9mmol)をアルキル化する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(18:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミドを塩酸(6N,10ml)中、80℃にて1時間で脱アセチルする。反応混合物を$NaHCO_3$で中和して純粋な化合物(1.1g)を沈殿させる。

【００６６】

(A21) 5-アミノ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３２】



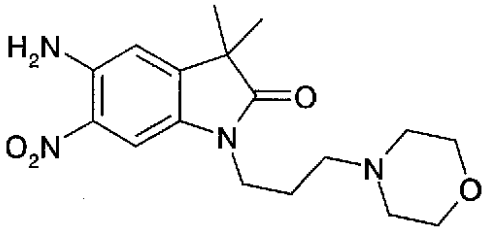
【００６７】

一般手順(I)と同様にRTで7日間ヨウ化イソプロピル(1.6ml;15.5mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(30:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、純粋なアルキル化アセトアミド(0.45g;1.46mmol)を2-プロパノール(1.5ml)と塩酸(6N;5.5ml)中、還流下で脱アセチルする。反応の完了後、混合物を氷水中に注ぎ、沈殿を収集して純粋な5-アミノ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.3g)を得る。

【００６８】

(A22) 5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(3-モルフォリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３３】



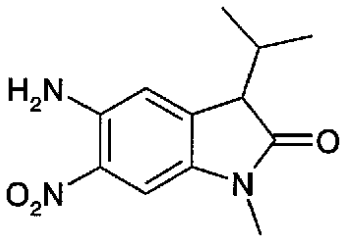
【００６９】

一般手順(I)と同様に70℃で4日間4-(3-クロロ-プロピル)-モルフォリン塩酸塩(0.57g;2.85mmol)、Cs_2CO_3(1.55g;4.75mmol)及び触媒量のnBu_4NIを用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.5g)をアルキル化する。水系仕上げ後、粗製物質を塩酸(6N,20ml)中、80℃にて4時間で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(3-モルフォリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.67g)を得る。

【００７０】

(A23) (rac)-5-アミノ-3-イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３４】



【００７１】

a) (rac)-3-イソプロピル-1-メチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

濃硫酸(7ml)中の(rac)-3-イソプロピル-1-メチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(4.5g)(J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986, 115-116)の溶液に、0℃で30分間にわたって硝酸(65%,1.7ml)と濃硫酸(2.8ml)の混合物を加える。反応混合物をこの温度で30分撹拌してから氷水中に注ぐ。沈殿をろ過で収集し、水洗して表題化合物(3.4g)を得る。

b) (rac)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

(rac)-3-イソプロピル-1-メチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(3.40g)を酢酸(30ml)に溶かし、3バールでのラネーニッケル(0.5g)による接触水素化に供する。水素化の完了後、混合物をろ過かつエバポレートする。残留物をRTで2時間無水酢酸(10ml)と処理する。混合物を真空中で濃縮して粗製アセトアミドを得る。

c) (rac)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

(rac)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミドを酢酸(3ml)に溶かして0℃に冷却する。次に、硝酸(発煙,1.5ml)を滴加し、反応混合物をこの温度で30分撹拌する。反応の完了後、混合物を氷水中に注いでCH_2Cl_2で抽出する。混ぜ合わせた有機層を水洗し、$MgSO_4$上で乾燥させてエバポレートする。残留物を軽質石油/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーに供して純粋な化合物(1.7g)を得る。

d) (rac)-5-アミノ-3-イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-

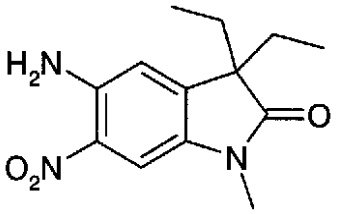
オン(A23)

(rac)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(686mg)を2-プロパノール(4ml)と塩酸(6N;6ml)に溶かして100℃で1時間加熱する。典型的な水系仕上げ後、粗製物質を軽質石油/EtOAc(1:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物(429mg)を得る。

【００７２】

(A24) 5-アミノ-3,3-ジエチル-1-メチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３５】



【００７３】

a) 3,3-ジエチル-1-メチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

濃硫酸(12ml)中の3,3-ジエチル-1-メチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(J.Chem.Soc., 1971, 1375)(7.6g)の溶液に0℃で30分間にわたって硝酸(65%,2.7ml)と濃硫酸(4.4ml)の混合物を加える。反応混合物をこの温度で30分撹拌してから氷水中に注ぐ。沈殿をろ過で収集し、水洗してそれぞれの化合物(9.3g)を得る。

b) N-(3,3-ジエチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

3,3-ジエチル-1-メチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(9.3g)を酢酸(100ml)に溶かし、3バールでのラネーニッケル(1g)による接触水素化に供する。水素化の完了後、混合物をろ過かつエバポレートする。残留物をRTで3時間無水酢酸(10ml)と処理する。混合物を真空中で濃縮し、軽質石油/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製する。ジイソプロピルエーテルからの再結晶後、化合物(7.1g)を白色固体として得る。

c) N-(3,3-ジエチル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

酢酸(5ml)中N-(3,3-ジエチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.2g)の懸濁液に0℃で硝酸(発煙,0.5ml)を滴加する。混合物をRTで30分撹拌してから氷水中に注ぐ。沈殿をろ過で収集し、水洗してN-(3,3-ジエチル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.38g)を得る。

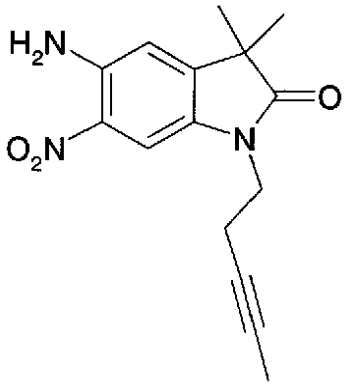
d) 5-アミノ-3,3-ジエチル-1-メチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(A24)

2-プロパノール(5ml)と塩酸(6N;20ml)中のN-(3,3-ジエチル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.38g)の懸濁液を100℃で2時間撹拌する。冷却後、混合物を水で希釈してCH_2Cl_2で抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して所望化合物(1.12g)を得る。

【００７４】

(A25) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-ペンタ-3-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３６】



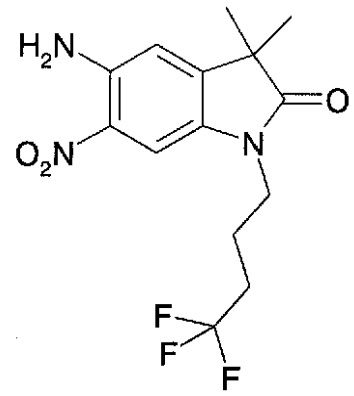
【００７５】

一般手順(I)と同様に40℃で5日間1-ヨード-3-ペンチン(4.42g;22.8mmol)とK_2CO_3(4.29g;30.4mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(3g)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この物質の一部(0.4g)をMeOH(30ml)中、還流下でDBU(0.4ml)を用いて脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-ペンタ-3-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.35g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００７６】

(A26) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３７】



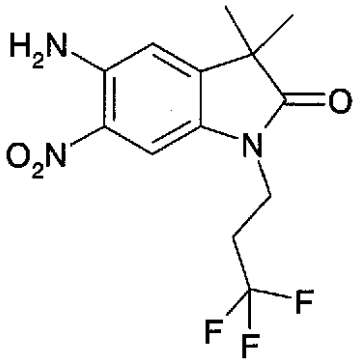
【００７７】

一般手順(I)と同様に60℃で3日間1-ヨード-4,4,4-トリフルオロ-ブタン(3.62g;15.2mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いて高圧反応容器内でN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2g)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この純粋物質(1.92g)をMeOH(200ml)中、還流下でDBU(1.6ml)を用いて脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.65g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００７８】

(A27) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３８】



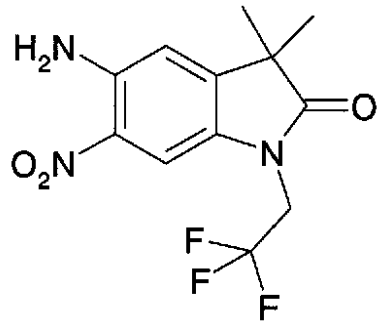
【００７９】

一般手順(I)と同様に60℃で14日間1-ヨード-3,3,3-トリフルオロ-プロパン(1.8ml;15.2mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2g)を高圧反応容器内でアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この純粋物質(0.38g;1.07mmol)をMeOH(80ml)中、還流下でDBU(0.3ml)を用いて脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.34g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００８０】

(A28) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化３９】



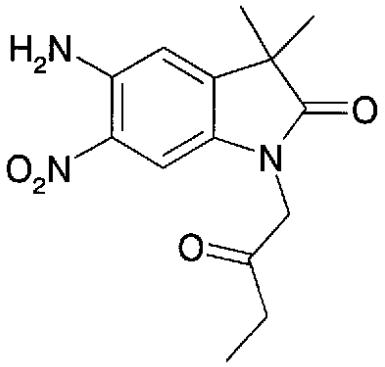
【００８１】

一般手順(I)と同様に50℃で14日間2-ヨード-1,1,1-トリフルオロ-エタン(5.7ml;38mmol)とK_2CO_3(5.25g;38mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(5g)を高圧反応容器内でアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この純粋物質(4g)をMeOH(150ml)中、還流下でDBU(3.6ml)を用いて脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(3.34g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００８２】

(A29) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(2-オキソ-ブチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４０】



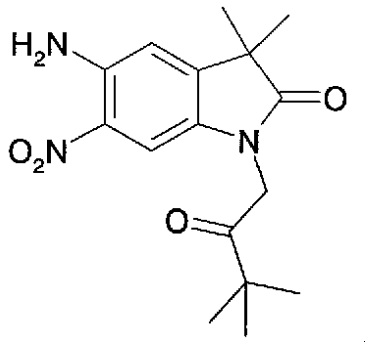
【００８３】

一般手順(I)と同様に30℃で24時間1-ブロモ-2-ブタノン(1.7ml;15.2mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2g)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この純粋物質(0.65g)をMeOH(70ml)中、還流下でDBU(0.6ml)を用いて脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(2-オキソ-ブチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.57g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００８４】

(A30) 5-アミノ-1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４１】



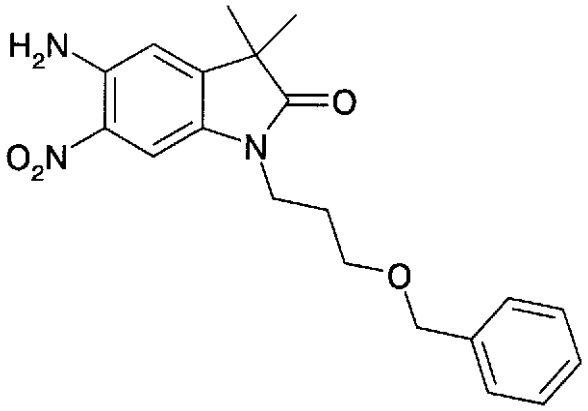
【００８５】

一般手順(I)と同様に40℃で16時間1-ブロモ-3,3-ジメチル-ブタン-2-オン(2.72g;15.2mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2g)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この純粋物質(1.65g)を塩酸(6N,10ml)中還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.42g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００８６】

(A31) 5-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-プロピル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４２】



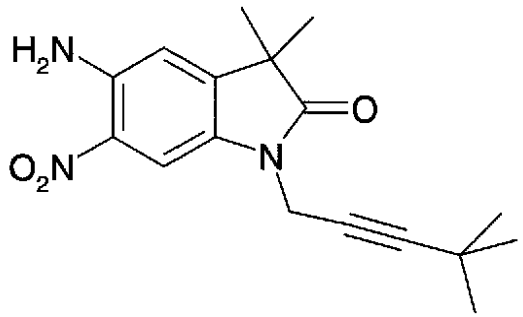
【００８７】

一般手順(I)と同様にRTで16時間(3-ブロモ-プロポキシメチル)-ベンゼン(1.36g;5.95mmol)とK_2CO_3(2.07g;15.0mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.49g)をアルキル化する。水系仕上げ後、粗製物質を塩酸(6N,60ml)中、還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-プロピル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(2.1g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００８８】

(A32) 5-アミノ-1-(4,4-ジメチル-ペンタ-2-イニル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４３】



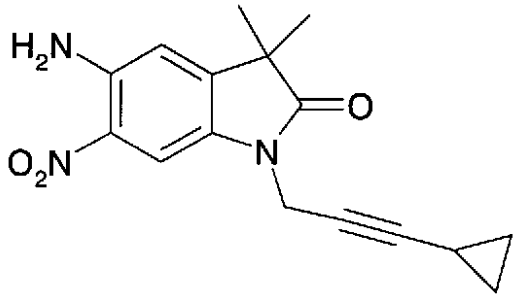
【００８９】

一般手順(I)と同様に40℃で16時間1-ブロモ-4,4-ジメチル-ペンタ-2-イン(7g;40mmol)とK_2CO_3(5.52g;40mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(10.5g)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この純粋物質(3.9g)をMeOH(250ml)中、還流下でDBU(3.58g)を用いて脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(4,4-ジメチル-ペンタ-2-イニル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(2.9g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００９０】

(A33) 5-アミノ-1-(3-シクロプロピル-プロパ-2-イニル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４４】



【００９１】

a) (3-ブロモ-プロパ-1-イニル)-シクロプロパン

CH_2Cl_2(60ml)中3-シクロプロピル-プロパ-2-イン-1-オール(2.95g)(Synlett 2002, 923-926)の溶液にRTにてCBr_4(10.2g; 30.7mmol)を添加する。30分後、PPh_3(8.05g;30.7mmol)を加えて混合物をRTで一晩撹拌する。溶媒の慎重なエバポレーション後、粗製物質をさらに精製せずに直接使用する。

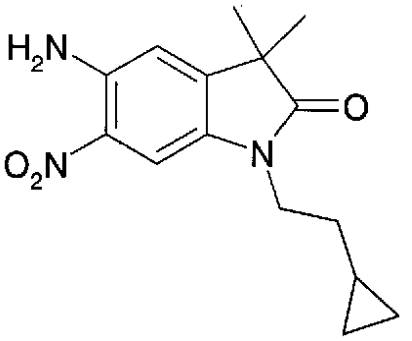
b) 5-アミノ-1-(3-シクロプロピル-プロパ-2-イニル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

一般手順(I)と同様に30℃で16時間(3-ブロモ-プロパ-1-イニル)-シクロプロパン(1.93g;12.2mmol)とK_2CO_3(1.71g;12.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.6g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(2.1g)をMeOH(200ml)中、還流化でDBU(0.5ml)を用いて脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(3-シクロプロピル-プロパ-2-イニル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.80g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００９２】

(A34) 5-アミノ-1-(2-シクロプロピル-エチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４５】



【００９３】

a) (2-ヨード-エチル)-シクロプロパン

CH_2Cl_2(350ml)中のヨウ化物(24.3g;95.8mmol)、イミダゾール(5.38g;76.6mmol)及びPPh_3(15.5g;58.1mmol)の溶液にRTで2-シクロプロピル-エタノール(5g;49.3mmol)を加えて混合物を12時間撹拌する。水系仕上げ後、有機層をエバポレートしてn-ペンタン(50ml)で処理する。生じた沈殿($P(O)Ph_3$)をろ過で除去し、ろ液を再びエバポレートして(2-ヨード-エチル)-シクロプロパン(6.13g)を得る。

b) 5-アミノ-1-(2-シクロプロピル-エチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

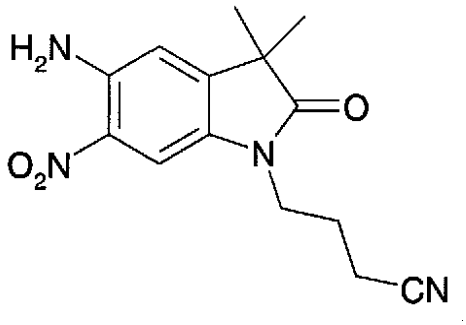
一般手順(I)と同様に55℃で12時間(2-ヨード-エチル)-シクロプロパン(5.36g;27.3mmol)とK_2CO_3(6.30g;45.6mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(4g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(4.21g)を塩酸(6N,30ml)中、還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(2-シクロプロピル-エチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(3.75

g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００９４】

(A35) 4-(5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ブチロニトリル

【化４６】



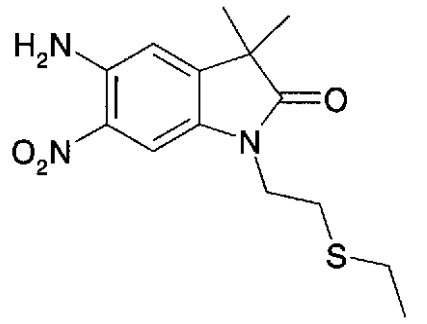
【００９５】

一般手順(I)と同様に50℃で3日間4-ブロモブチロニトリル(0.1ml;1mmol)とK_2CO_3(0.28g;2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.24g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(0.4g)をMeOH(10ml)中、DBU(0.1ml)を用いてRTにて3時間で脱アセチルする。水系仕上げ後、4-(5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ブチロニトリル(0.33g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００９６】

(A36) 5-アミノ-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４７】



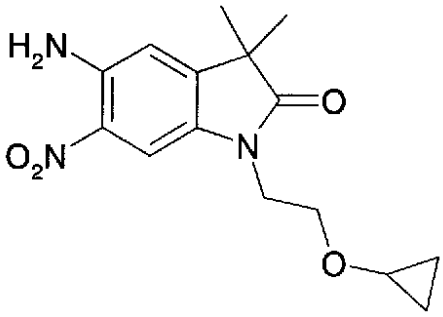
【００９７】

一般手順(I)と同様に40℃で4時間1-クロロ-2-エチルスルファニル-エタン(0.5ml;3.83mmol)とK_2CO_3(0.54g;3.83mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、この純粋物質(0.77g)をMeOH(35ml)中、DBU(0.3ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.65g)を得、さらに精製せずに使用する。

【００９８】

(A37) 5-アミノ-1-(2-シクロプロポキシ-エチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４８】



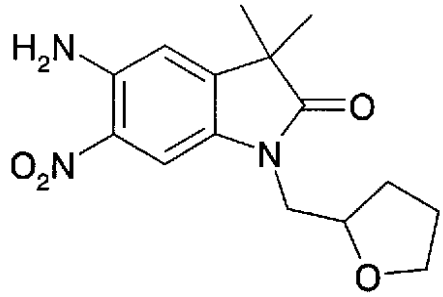
【００９９】

一般手順(I)と同様に40℃で5日間触媒として(2-クロロ-エトキシ)-シクロプロパン(0.5g;3.99mmol)、K_2CO_3(1.06g;7.68mmol)及びKI(100mg)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.01g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(1.33g)をMeOH(50ml)中、DBU(0.3ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(2-シクロプロポキシ-エチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.56g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１００】

(A38) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化４９】



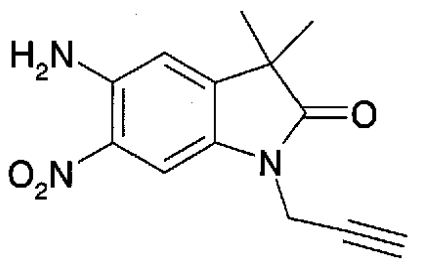
【０１０１】

一般手順(I)と同様に30℃で3日間2-ブロモメチル-テトラヒドロ-フラン(1.7ml;15.2mmol)とK_2CO_3(2.1g;15.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質をMeOH(150ml)中、DBU(2.3ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.88g)を得る。

【０１０２】

(A39) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-プロパ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５０】



【０１０３】

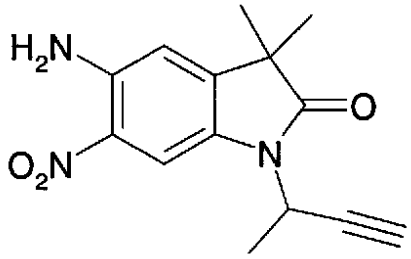
一般手順(I)と同様に3-ブロモ-プロピンとK_2CO_3を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-

オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミドをアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(5.11g)をMeOH(180ml)中、DBU(1.3ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-プロパ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(4.32g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１０４】

(A40) (rac)-5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(1-メチル-プロパ-2-イニル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５１】



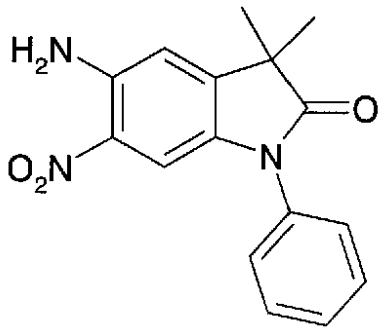
【０１０５】

一般手順(I)と同様に調製50℃で14日間(rac)-3-クロロ-ブタ-1-イン(0.86g;9.5mmol)とK_2CO_3(3.28g;23.7mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2.5g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(1.51g)をMeOH(40ml)中、DBU(0.3ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、(rac)-5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(1-メチル-プロパ-2-イニル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.3g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１０６】

(A41) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５２】



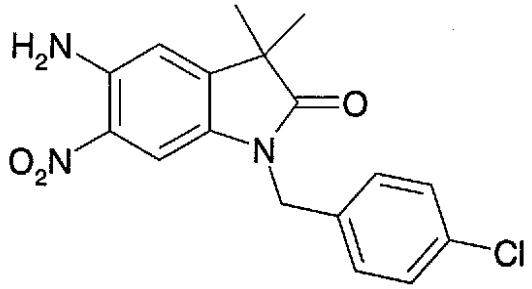
【０１０７】

CH_2Cl_2(15ml)中のフェニルボロン酸(0.47g;3.9mmol)、N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.5g;1.9mmol)及びNEt_3(0.5μl;3.9mmol)の溶液にモルシーブ(molsieves)(150mg;4Å)、$Cu(OAc)_2$(70mg;385μmol)、最後にTEMPO(0.33g;2.11mmol)を添加する。反応混合物を開放フラスコ内RTで7日間撹拌する。完了後、MeOH(20ml)を加えて混合物をシリカゲル上に吸着させる。クロマトグラフィーによる精製でN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.35g)を得る。この物質をMeOH(10ml)中、DBU(80μl)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.3g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１０８】

(A42) 5-アミノ-1-(4-クロロ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５３】



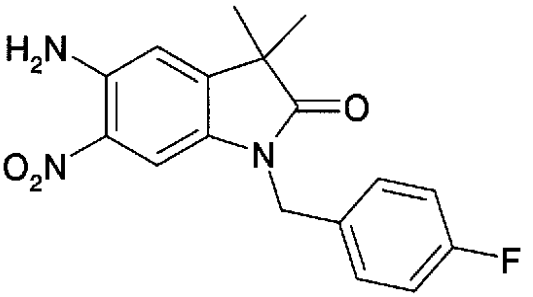
【０１０９】

一般手順(I)と同様にRTで18時間1-ブロモメチル-4-クロロ-ベンゼン(0.98g;4.77mmol)とK_2CO_3(1.8g;13mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.2g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質を塩酸(60ml;6N)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(4-クロロ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.44g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１１０】

(A43) 5-アミノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５４】



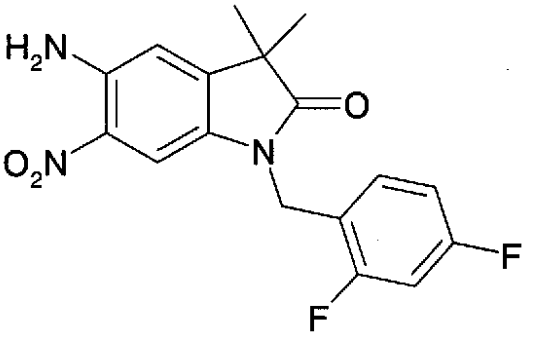
【０１１１】

一般手順(I)と同様にRTで18時間1-ブロモメチル-4-フルオロ-ベンゼン(0.88g;4.66mmol)とK_2CO_3(1.8g;13mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.2g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質を塩酸(60ml;6N)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.29g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１１２】

(A44) 5-アミノ-1-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５５】



【０１１３】

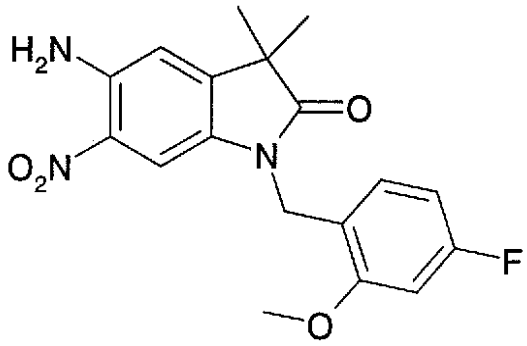
一般手順(I)と同様にRTで18時間1-ブロモメチル-2,4-ジフルオロ-ベンゼン(0.6ml;4.6m

mol)とK_2CO_3(1.8g;13mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.2g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質を塩酸(60ml;6N)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.95g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１１４】

(A45) 5-アミノ-1-(4-フルオロ-2-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５６】



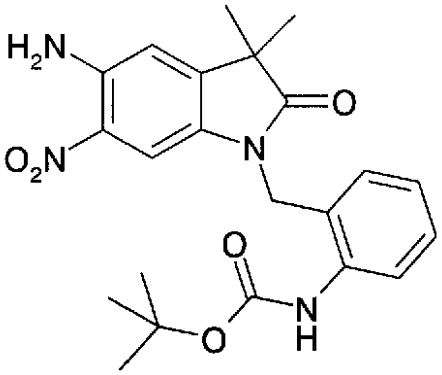
【０１１５】

一般手順(I)と同様にRTで18時間1-クロロメチル-4-フルオロ-2-メトキシ-ベンゼン(3.5g;20mmol)とK_2CO_3(8.31g;60.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(5.28g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質をMeOH(35ml)中、DBU(1.52g)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(4-フルオロ-2-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(6.95g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１１６】

(A46) [2-(5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化５７】



【０１１７】

a) メタンスルホン酸2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンジルエステル

EtOAc(15ml)中(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.8g;3.6mmol)の溶液に0℃にてNEt_3(610μl)と塩化メタンスルホニル(340μl)を加える。添加後、混合物をRTに戻して3日間撹拌する。完了後、反応混合物を希塩酸で酸性にしてEtOAcで2回抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートしてメタンスルホン酸2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンジルエステル(0.73g)を得る。

b) [2-(5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

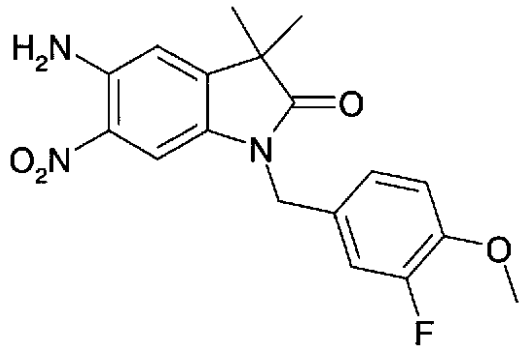
一般手順(I)と同様にRTで18時間メタンスルホン酸2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-

ベンジルエステル(0.69g;2.09mmol)とK_2CO_3(0.99g;7.19mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.55g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質をMeOH(50ml)中、DBU(0.3ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、[2-(5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.03g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１１８】

(A47) 5-アミノ-1-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５８】



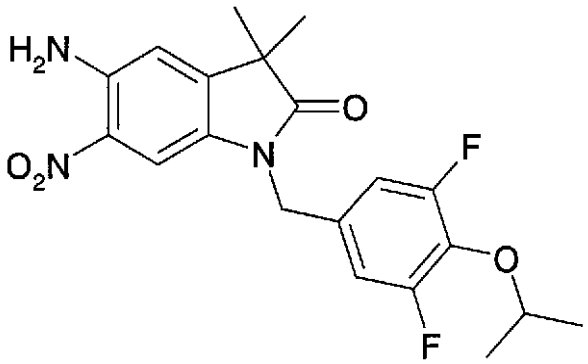
【０１１９】

一般手順(I)と同様にRTで18時間4-ブロモメチル-2-フルオロ-1-メトキシ-ベンゼン(0.5g;2.28mmol)とK_2CO_3(0.9g;6.52mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.57g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質を塩酸(20ml;6N)中、還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.68g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１２０】

(A48) 5-アミノ-1-(3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化５９】



【０１２１】

a) 3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド

CF_3COOH(10ml)中2,6-ジフルオロフェノール(1g;7.69mmol)の溶液にヘキサメチレンテトラミン(1.08g;7.69mmol)を加えて混合物をマイクロ波装置内で130℃にて15分加熱する。蒸発乾固させた後、残留物をCH_2Cl_2と飽和K_2CO_3溶液に取る。塩酸で酸性化後、水層をCH_2Cl_2(3×100ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発乾固させて3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドを無色固体として得る(0.82g)。

b) 3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンズアルデヒド

MeCN(15ml)中の無色固体(0.81g)として3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドとK_2CO_3(2.14g;15.4mmol)の懸濁液に2-ブロモプロパン(1.45ml)を滴加する。混合物を65℃で24時間撹拌する。溶媒のエバポレーション後、残留物をEt_2Oと水に取る。有機層を分けて食塩水で抽出し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンズアルデヒド(0.14g)を得る。

c) 5-クロロメチル-1,3-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-ベンゼン

EtOH(10ml)中3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンズアルデヒド(0.14g)の懸濁液に、$NaBH_4$(60.7mg;1.61mmol)を10℃にて5回に分けて添加する。混合物をゆっくりRTに戻して3時間撹拌する。水系仕上げ後、(3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-メタノールを得、RTで3時間CH_2Cl_2(10ml)中の$SOCl_2$(1ml;13.8mmol)を用いて直接塩素化する。水系仕上げ後、5-クロロメチル-1,3-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-ベンゼン(0.14g)を黄色油として得、さらに精製せずに使用する。

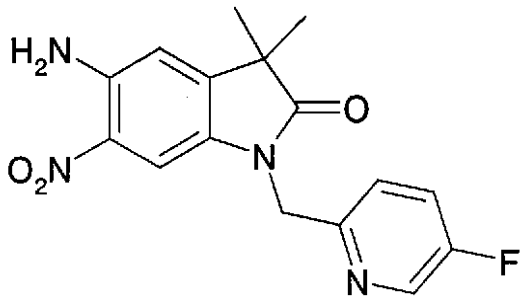
d) 5-アミノ-1-(3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

一般手順(I)と同様にRTで18時間5-クロロメチル-1,3-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-ベンゼン(0.15g;0.68mmol)とK_2CO_3(0.3g;2.16mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.17g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(0.27g)を塩酸(30ml;6N)中、還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.20g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１２２】

(A49) 5-アミノ-1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化６０】



【０１２３】

a) 2-ブロモメチル-5-フルオロ-ピリジン

CCl_4(25ml)中の5-フルオロ-2-メチル-ピリジン(0.75g)(J. Med. Chem. 1989, 32, 1970)の溶液にN-ブロモスクシンイミド(0.96g;5.4mmol)と過酸化ベンゾイル(200mg;0.8mmol)を加える。混合物を3時間加熱還流させ、RTに戻してさらに12時間撹拌する。この懸濁液をセライトでろ過し、ろ液をNa_2SO_4で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させてエバポレートする。約50%の二臭化物を含む粗製物質(0.22g)をさらに精製せずに使用する。

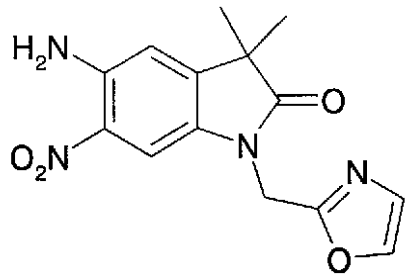
b) 5-アミノ-1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

一般手順(I)と同様に35℃で18時間2-ブロモメチル-5-フルオロ-ピリジン(0.22g;0.46mmol)とK_2CO_3(0.4g;0.23mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(0.3g;1.14mmol)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、純粋物質(87mg)をMeOH(6ml)中、DBU(16μl)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(75.0mg)を得、さらに精製せずに使用する。

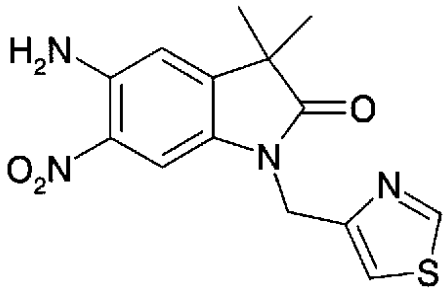
【０１２４】

(A50) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-オキサゾール-2-イルメチル-1,3-ジヒドロ-

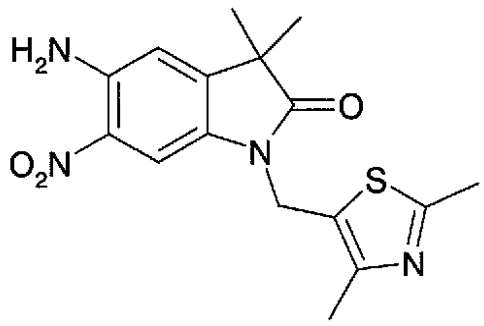
インドール-2-オン
【化６１】



【０１２５】
一般手順(I)と同様にRTで18時間2-クロロメチル-オキサゾール(0.47g;4mmol)とK_2CO_3(1.1g;7.96mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質(1.30g)をMeOH(30ml)中、DBU(280μl)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-オキサゾール-2-イルメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.09g)を得、さらに精製せずに使用する。
【０１２６】
(A51) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-チアゾール-4-イルメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
【化６２】



【０１２７】
一般手順(I)と同様に50℃で3日間4-クロロメチル-チアゾール塩酸塩(2.62g;15.4mmol)とK_2CO_3(4.41g;31.2mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(3.62g)をアルキル化する。水系仕上げ及びクロマトグラフィー(SiO_2;シクロヘキサン/EtOAc 勾配)による精製後、純粋物質(3.80g)をMeOH(100ml)中、DBU(1.6ml)を用いて70℃にて1.5時間で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-チアゾール-4-イルメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(3.37g)を得、さらに精製せずに使用する。
【０１２８】
(A52) 5-アミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルメチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
【化６３】



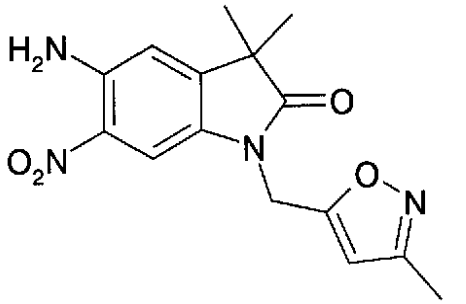
【０１２９】

一般手順(I)と同様に60℃で3日間5-クロロメチル-2,4-ジメチル-チアゾール(1.09g;6.74mmol)(Zh. Obshch. Khim. 1956, engl. transl. 3835)とK_2CO_3(1.05g;7.41mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(1.77g)をアルキル化する。水系仕上げ後、この粗製物質をMeOH(70ml)中、DBU(2.2ml)を用いて還流下で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルメチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.44g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１３０】

(A53) 5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルメチル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化６４】



【０１３１】

a) 5-クロロメチル-3-メチル-イソキサゾール

CH_2Cl_2(15ml)中のアセトアルデヒドオキシム(2g;33.9mmol)と3-クロロ-プロピン(1.9ml;37mmol)の冷却溶液(10℃)に次亜塩素酸ナトリウム水溶液(22.6ml;38mmol)を30分以内で添加する。混合物をRTで1時間撹拌する。CH_2Cl_2による抽出後、混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして5-クロロメチル-3-メチル-イソキサゾール(1.65g)を得る。

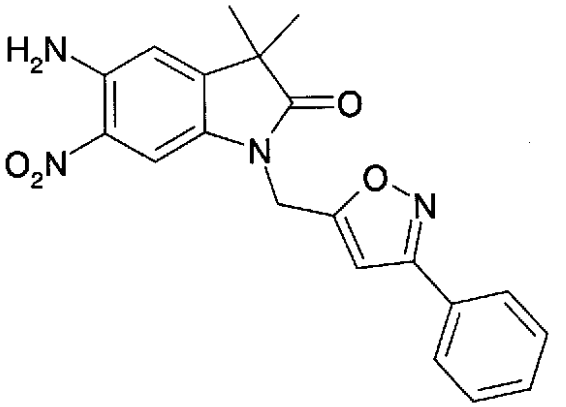
b) 5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルメチル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

一般手順(I)と同様にRTで3日間5-クロロメチル-3-メチル-イソキサゾール(1.65g;12.5mmol)とK_2CO_3(3.3g;23.9mmol)を用いてN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(3g)をアルキル化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、純粋物質(1.07g)をMeOH(50ml)中、DBU(220μl)を用いて60℃にて18時間で脱アセチルする。水系仕上げ後、5-アミノ-3,3-ジメチル-1-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルメチル)-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.93g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１３２】

(A54) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-(3-フェニル-イソキサゾール-5-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化６５】



【０１３３】

構成要素A53について述べたとおりに、ベンズアルデヒドオキシム(2.16g)、3-クロロ-プロピン(2ml;18.1mmol)及びN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2.33g)から出発して表題化合物(1.94g)を得る。

【０１３４】

〔構成要素Ａから出発する実施例〕

〔実施例１〕

a) 3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミド

乾燥ピリジン(1.9ml)中のA1(330mg)の溶液に、CH_2Cl_2(2ml)中の3-p-トリル-プロピオニルクロリドの溶液を滴加する。混合物をRTで20時間撹拌する。塩酸(2M;5ml)を加え、層を分け、水層をCH_2Cl_2(2×10ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を水洗し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して所望化合物(532mg)を得る。

b) 5,7,7-トリメチル-2-(2-p-トリル-エチル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

酢酸(8ml)中3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミド(532mg)の溶液をRTにて2～4バールでPd/C(10%,80mg)を用いて水素化すると、閉環が起こる。溶媒のエバポレーション後、残留物をNaOH溶液(2N)に取り、EtOAc(2×20ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させてエバポレートする。残存物質をアセトンと摩砕して所望化合物(466mg)を得る。

【０１３５】

〔実施例２〕

a) 3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミドは、A1(300mg)と3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオニルクロリド(606mg;2.55mmol)から、実施例1a)で述べたとおりに調製する。CH_2Cl_2/MeOH(30:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで粗製物質を精製する(558mg)。

b) 2-[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-5,7,7-トリメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミドから実施例1b)で述べたとおりに、Pd/C(497mg)に代えてラネーニッケル(71mg)を用いて調製する。

【０１３６】

〔実施例３〕

a) 3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミドは、A1(235mg)と3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオニルクロリド(172mg;1mmol)から、実施例1aで述べたとおりに調製する(380mg)。

b) 5,7,7-トリメチル-2-フェネチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

酢酸(3ml)中3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミド(125mg;248μmol)の溶液に鉄粉(403mg;7mmol)を加える。混合物をマイクロ波装置内で加熱かつ照射する(150℃;900秒)。再冷却後、混合物をろ過かつエバポレートする。残留物を水(40ml)と飽和K_2CO_3溶液(10ml)に取り、CH_2Cl_2で抽出する(4×50ml)。混ぜ合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮する。分取RP-HPLCで水/MeCN勾配により溶出して所望化合物(55.0mg)を得る。

実施例１～９は、A1から、実施例３で述べたとおり同様に調製する。

【０１３７】

〔実施例10〕

a) 2-クロロ-N-(1-エチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-イソニコチンアミド(602mg)は、A2(500mg)から実施例1aで述べたとおりに調製する。

b) 2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-エチル-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、2-クロロ-N-(1-エチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-イソニコチンアミド(230mg)から、実施例1bで述べたとおりに、Pd/Cに代えてラネーニッケル(50mg)を用いて調製する。ろ過後、ろ液を氷水中に注ぎ、沈殿をろ過で収集して所望化合物(140mg)を得る。

実施例11～13は、A2から、実施例10で述べたとおり同様に調製する。

【０１３８】

〔実施例14〕

a) N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

クロロベンゼン(8ml)中のA3(300mg)と調製したての4-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド(476mg;2.28mmol)の溶液を150℃で3時間撹拌する。再び冷却した後、混合物を氷水中に注ぎ、EtOAc(3×50ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮する。軽質石油/EtOAc(2:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで所望化合物(455mg)を得る。

b) 7,7-ジメチル-5-プロピル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(382mg)は、N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド(455mg;1.05mmol)から、実施例10で述べたとおりに調製する。

【０１３９】

〔実施例15〕

a) 4-クロロ-N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-ベンズアミドは、A3(300mg)と4-クロロベンジルクロリド(357mg;2.28mmol)から、実施例14aで述べたとおりに調製する。軽質石油/EtOAc(3:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物(403mg)を得る。

b) 2-(4-クロロ-フェニル)-7,7-ジメチル-5-プロピル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

MeOH(6ml)中の4-クロロ-N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-ベンズアミド(403mg)を、実施例1bで述べたとおりに、触媒としてラネーニッケル(35mg)を用いて水素化する。ろ過及びエバポレーション後、粗製物質を酢酸(6ml)に溶かして80℃で1時間撹拌すると、閉環が起こる。混合物を真空中で濃縮する。残留物をNaOH溶液(2M)に取り、EtOAc(3×50ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させてエバポレートする。軽質石油/EtOAc(1:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで所望化合物(280mg)を得る。

実施例16～17は、A3から、実施例15で述べたとおり同様に調製する。

【０１４０】

〔実施例18〕

a) N-(1-ブチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(4-イソプロポキシ-フェニル)-プロピオンアミドは、A4(500mg)と3-(4-イソプロポキシ-フェニル)-プロピオニルクロリド(1.01g;5.5mmol)から、実施例1aで述べたとおりに調製する。軽質石油/EtOAc(6:1)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで粗製物質を精製して所望化合物(791mg)を得る。

b) 5-ブチル-2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、N-(1-ブチル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(4-イソプロポキシ-フェニル)-プロピオンアミド(791mg)から、実施例1bで述べたとおりに、Pd/Cに代えてラネーニッケル(71mg)を用いて調製する。軽質石油/EtOAc(2:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで所望化合物(218mg)を得る。

実施例19～22は、A4から、実施例18で述べたとおりに２工程手順で調製する。

【０１４１】

〔実施例23〕

5-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-チオン

1,4-ジオキサン(1ml)中の5-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(82.9mg)の溶液にPS_5(101mg;227μmol)を加える。混合物を140℃で3時間撹拌する。RTに冷却後、反応混合物を氷水中に注ぐ。生じた沈殿をろ過して水洗する。軽質石油/EtOAc(1:2)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって所望化合物(57.0mg)を得る。

【０１４２】

〔実施例24〕

5-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール

乾燥THF(10ml)中の5-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(150mg)の溶液に、不活性雰囲気(N_2)下で$LiAlH_4$(31.4mg;826μmol)を加える。反応混合物を6時間還流させた後、RTでさらに15時間撹拌する。過剰な$LiAlH_4$をNaOH溶液(1M;30ml)で慎重に加水分解する。水層をCH_2Cl_2(3×30ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して所望化合物(140mg)を得る。

【０１４３】

〔実施例25〕

a) N-[3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-((E)-ペンタ-2-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-フェニル-プロピオンアミド

フェニル-プロピオン酸(360mg)を45分間還流下で塩化チオニル(8ml)と数滴のN,N-ジメチルホルムアミドと処理する。過剰の塩化チオニルを真空中で除去し、結果として生じた酸塩化物をクロロベンゼン(10ml)に溶かす。A5(580mg)の添加後、反応混合物を2時間加熱還流させる。真空中でクロロベンゼンを除去して残留物をEtOAcに取る。有機層を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させてエバポレートする。軽質石油/EtOAc(5:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより化合物(685mg)を得る。

b) 7,7-ジメチル-5-((E)-ペンタ-2-エニル)-2-フェネチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

N-[3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-((E)-ペンタ-2-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-フェニル-プロピオンアミド(470mg)を酢酸(7ml)に溶かして鉄粉(470mg;8.42mmol)を加える。混合物をマイクロ波装置内で加熱かつ照射後(150℃,15分)、RTに戻す。実施例3bで述べたとおりに水系仕上げして所望化合物(344mg)を得る。

〔実施例26〕

7,7-ジメチル-5-((Z)-ペンタ-2-エニル)-2-フェネチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5

-f]インドール-6-オン
この化合物(549mg)は、実施例25a及び25bで述べたとおりに、A6(600mg)から出発して調製する。
【０１４４】
〔実施例27〕
a) N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンタ-2-イニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-プロピオンアミドは、実施例25aで述べたとおりに、A7(73mg)から出発して、溶媒としてTHF(3ml)を用いて調製する。この粗製物質(106mg)をさらに精製せずに使用する。
b) 7,7-ジメチル-5-ペンタ-2-イニル-2-フェネチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン
THF(0.5ml)中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンタ-2-イニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-プロピオンアミド(50mg)の溶液に、塩酸(1M;2ml)中$SnCl_2$・H_2O(107mg;476μmol)の溶液をRTで添加する。混合物をRTで2時間、次いで40℃で2時間撹拌する。反応混合物をpH 12に調整してCH_2Cl_2(3×15ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮する。CH_2Cl_2/MeOH(99:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物(19mg)を得る。
【０１４５】
〔実施例28〕
a) (E)-N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(2-ニトロ-フェニル)-アクリルアミド
A8(0.6g)の溶液に、調製したての(E)-3-(2-ニトロ-フェニル)-アクリロイルクロリド(0.7g;3.31mmol)を加える。混合物を乾燥CH_2Cl_2(15ml)中でRTにて2時間撹拌する。水系仕上げ後、黄色固体として所望化合物を得る。
b) (E)-N-(6-アミノ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(2-アミノ-フェニル)-アクリルアミド
(E)-N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(2-ニトロ-フェニル)-アクリルアミドをEtOAc(70ml)に溶かす。$SnCl_2$・H_2O(5.44g;24.1mmol)を加え、結果混合物を20時間加熱還流させる。再冷却後、混合物を塩基性Al_2O_3(120g)でろ過し、真空中で濃縮する。残留物をEtOAcと飽和K_2CO_3溶液に取る。水系仕上げ後、黄色固体として所望化合物(0.82g)を得る。
c) 2-[(E)-2-(2-アミノ-フェニル)-ビニル]-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン
(E)-N-(6-アミノ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(2-アミノ-フェニル)-アクリルアミド(0.82g)を水、2-プロパノール及び濃塩酸に溶かして3時間加熱還流させる。再び冷却後、混合物を真空中で濃縮する。残留物をEtOAcと飽和K_2CO_3溶液に取る。水系仕上げ後、黄色固体として所望化合物(0.73g)を得る。小量を塩酸(2N)で処理し、純粋形態で沈殿する塩酸塩を得る。
実施例29～31は、A8から、実施例１で述べたとおり同様に調製する。
実施例32～37は、A8から、実施例14aで述べたとおり同様に調製する。
実施例38～53は、A8から、実施例1a及び3bで述べたとおり２工程手順で調製する。
【０１４６】
〔実施例54〕
a) 2-[(E)-2-(3-アミノ-フェニル)-ビニル]-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(177mg)は、A8(251mg)と(E)-3-(3-ニトロ-フェニル)-アクリロイルクロリド(200mg;1.01mmol)から実施例28a及び28bで述べたとおりに調製する。
b) 2-[(E)-2-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-ビニル]-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン
乾燥THF(2.5ml)と酢酸(0.3ml)中2-[(E)-2-(3-アミノ-フェニル)-ビニル]-7,7-ジメチル

-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(170mg)の溶液にp-ホルムアルデヒド(41.5mg;1.31mmol)と樹脂結合シアノボロヒドリド(MP-cyanoborohydride; Argonaut)(1.23g; 2.50mmol)を添加する。混合物を不活性雰囲気(Ar)下、RTで48時間穏やかに撹拌する。反応の完了後、混合物をろ過し、真空中で濃縮する。分取RP-HPLCで所望化合物(43.0mg)を得る。

【０１４７】

〔実施例55〕

a) 3-(3-アミノ-フェニル)-N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミド

この化合物は、A8(213mg)と調製したての3-(3-アミノ-フェニル)-プロピオニルクロリド(223mg;1.21mmol)から、実施例1aで述べたとおりに合成する。

b) N-{3-[2-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-エチル]-フェニル}-アセトアミドは、3-(3-アミノ-フェニル)-N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロピオンアミドから、実施例3bで述べたとおりに調製する。マイクロ波条件下、アセチル化生成物が生じる。CH_2Cl_2/MeOH(99:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望のN-{3-[2-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-エチル]-フェニル}-アセトアミド(229mg)を得る。

【０１４８】

〔実施例56〕

2-[2-(3-アミノ-フェニル)-エチル]-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

2-プロパノール(1ml)と塩酸(6M;1ml)中のN-{3-[2-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-エチル]-フェニル}-アセトアミド(70mg)の溶液を3.5時間加熱還流させる。混合物を真空中で濃縮後、残存水層を飽和$NaHCO_3$溶液で中和する。水系仕上げによって所望化合物を得る(47mg)。

【０１４９】

〔実施例57〕

a) N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-プロピオンアミド(1.17g)は、A8(807mg)と調製したての3-フェニル-プロピオニルクロリド(0.5ml;3.3mmol)から、実施例1aで述べたとおりに合成する。

b) N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-プロピオンアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(6ml)中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-プロピオンアミド(142mg)の溶液にK_2CO_3(163mg;1.18mmol)とヨウ化メチル(45μl;0.72mmol)を加える。混合物を75℃で2日間撹拌する。水系仕上げ後、所望化合物を得る。

c) 1,7,7-トリメチル-5-ペンチル-2-フェネチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、粗製N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-プロピオンアミドから、実施例3bで述べたとおりに調製する。CH_2Cl_2/MeOH(98:2)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物(78mg)を得る。

【０１５０】

〔実施例58〕

a) N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-N-エチル-3-フェニル-プロピオンアミドは、N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-プロピオンアミド(214mg)とヨウ化エチル(46μl;0.57mmol)から、実施例57bで述べたとおりに調製する。シクロヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物を得る(55mg)。

b) 1-エチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-2-フェネチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(44mg)は、N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-ペンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-N-エチル-3-フェニル-プロピオンアミド(55mg)から、実施例3bで述べたとおりに調製する。

〔実施例59〕

1-エチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-2-(3-フェニル-プロピル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(36mg)は、A8(200mg)、調製したての4-フェニル-ブチルクロリド(150mg;0.82mmol)及びヨウ化エチル(70μl;0.87mmol)から、実施例57で述べたとおりに調製する。

【０１５１】

〔実施例60〕

a) N-[3,3-ジメチル-1-(3-メチル-ブチル)-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミドは、A9(419mg)と4-メトキシ-ベンゾイルクロリド(491mg;2.88mmol)から、実施例1aで述べたとおりに調製する。CH_2Cl_2/MeOH(50:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって、N-[3,3-ジメチル-1-(3-メチル-ブチル)-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド(167mg)を得る。

b) 2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5-(3-メチル-ブチル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、N-[3,3-ジメチル-1-(3-メチル-ブチル)-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド(167mg)から、実施例1bで述べとおりに、ラネーニッケル(25mg)を用いて調製する。水系仕上げ後、軽質石油/EtOAc(1:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5-(3-メチル-ブチル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(120mg)を得る。

【０１５２】

〔実施例61〕

a) N-{[2',3'-ジヒドロ-6'-ニトロ-2'-オキソ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-[1H]インドール]-5'-イル}-4-メトキシ-フェニル ベンズアミド(178mg)は、A10(120mg)と調製したての4-メトキシ-ベンゾイルクロリド(170mg;1mmol)から、実施例1aで述べたとおりに合成する。

b) N-{[6'-アミノ-2',3'-ジヒドロ-2'-オキソ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-[1H]インドール]-5'-イル]-4-メトキシ-フェニルベンズアミドは、6'-ニトロ化合物(70mg)から、実施例28bで述べたとおりに、EtOAc(4ml)中$SnCl_2$・H_2O(149mg;0.66mmol)を用いて調製する。

c) 2'-(4''-メトキシ-フェニル)-5'-メチル-5',6'-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]-スピロ[シクロ-プロパン-1,7'-インドール]-6'-オンは、N-{[6'-アミノ-2',3'-ジヒドロ-2'-オキソ-1'-ペンチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-[1H]インドール]-5'-イル]-4-メトキシ-フェニル ベンズアミドから、実施例3bで述べたとおりに調製する。水/MeCNの勾配で溶出する分取RP-HPLCによって2'-(4''-メトキシ-フェニル)-5'-メチル-5',6'-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]-スピロ[シクロ-プロパン-1,7'-インドール]-6'-オン(54mg)を得る。

〔実施例62〕

2'-((E)-スチリル)-5'-メチル-5',6'-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]-スピロ[シクロ-プロパン-1,7'-インドール]-6'-オン

この化合物(66mg;0.18mmol)は、A10(165mg)から実施例61で述べたとおりに調製する。

【０１５３】

〔実施例63〕

a) (E)-N-(1-ベンジル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-アクリルアミドは、A11(93mg)と調製したての(E)-3-フェニル-アクリロイルクロリド(67mg;0.4mmol)から、実施例1aと同様に合成する。

b) 5-ベンジル-7,7-ジメチル-2-((E)-スチリル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]イ

ンドール-6-オン(52mg)は、(E)-N-(1-ベンジル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-アクリルアミドから、実施例3bで述べたとおりに調製する。精製は分取RP-HPLCで行う。

実施例64～68は、対応する構成要素Ａから、実施例63で述べたとおり同様に調製する。

【０１５４】

〔実施例69〕

a) N-[3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-フェニル-プロピオンアミドは、A17(319mg)と調製したての3-フェニル-プロピオニルクロリド(236mg;1.4mmol)から実施例1aで述べたとおりに調製する。塩酸(1N)を添加することにより表題化合物(367mg)を沈殿させてろ過で収集する。

b) 7,7-ジメチル-2-フェネチル-5-(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(330mg)は、N-[3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1-(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-フェニル-プロピオンアミド(367mg;0.78mmol)から実施例1bで述べたとおりに調製する。精製は、CH_2Cl_2/MeOH(15:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで行う。

【０１５５】

〔実施例70〕

a) N-{1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-3-フェニル-プロピオンアミドは、A18(621mg)と調製したての3-フェニル-プロピオニルクロリド(817mg;4.85mmol)から、実施例1aで述べたとおりに調製する。軽質石油/EtOAc(1:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって所望化合物(290mg)を得る。

b) 5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-7,7-ジメチル-2-フェネチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、N-{1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-3-フェニル-プロピオンアミド(290mg)から、実施例1bで述べたとおりに調製する。水系仕上げ後、所望化合物(199mg)を得る。

【０１５６】

〔実施例71〕

a) 5-[3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-5-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-ペンタン酸エチルエステルは、A19(510mg)と調製したての3-フェニル-プロピオニルクロリド(817mg;4.85mmol)から実施例14aで述べたとおりに調製する。

b) 5-(7,7-ジメチル-6-オキソ-2-フェネチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-5-イル)-ペンタン酸エチルエステルは、5-[3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-5-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-ペンタン酸エチルエステル(510mg)から、実施例15bで述べたとおり触媒としてPd/C(10%;60mg)を用いて得る。CH_2Cl_2/MeOH(96:4)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物を得る(230mg)。

【０１５７】

〔実施例72〕

a) N-[1-(4-イミダゾール-1-イル-ブチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド(1.11g;2.32mmol)は、A20(1g)と4-メトキシベンゾイルクロリド(512mg;3mmol)から、実施例1aで述べたとおりに調製する。精製は、EtOAc/MeOH(90:10)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで達成する。

b) 5-(4-イミダゾール-1-イル-ブチル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、N-[1-(4-イミダゾール-1-イル-ブチル)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド(1.11g)から、実施例1bで述べたとおりに調製する。EtOAc/MeOH(85:15)で

溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して所望化合物(654mg)を得る。

【０１５８】

〔実施例73〕

a). N-(1-イソプロピル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミドは、A21(296mg)と4-メトキシベンゾイルクロリド(384mg;2.25mmol)から実施例1aで述べたとおりに調製する。CH_2Cl_2/MeOH(50:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで粗製物質を精製して所望化合物(427mg)を得る。

b) 5-イソプロピル-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、N-(1-イソプロピル-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(427mg)から実施例1bで述べたとおり触媒としてラネーニッケル(70mg)を用いて調製する。反応混合物を水中に注ぐことによって、所望化合物(358mg)を沈殿させてろ過で収集する。

【０１５９】

〔実施例74〕

a) N-[3,3-ジメチル-1-(3-モルフォリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミドは、A22(665mg)と4-メトキシベンゾイルクロリド(376mg;2.20mmol)から、実施例1aで述べたとおりに調製する。塩酸(1N)を添加して、化合物(575mg)を沈殿させてろ過で収集する。

b) 2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5-(3-モルフォリン-4-イル-プロピル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、N-[3,3-ジメチル-1-(3-モルフォリン-4-イル-プロピル)-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド(575mg)から、実施例1bで述べたとおりラネーニッケル(70mg)を用いて70℃で水素化することによって調製する。触媒をろ別し、ろ液を100℃で2時間加熱する。濃アンモニアを添加して所望化合物(360mg)を沈殿させてろ過で収集する。

【０１６０】

〔実施例75〕

a) (rac)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(443mg;1.16mmol)は、A23(430mg)と4-メトキシベンゾイルクロリド(294mg;1.73mmol)から、実施例14aで述べたとおりに調製する。

b) (rac)-7-イソプロピル-2-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、(rac)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(443mg)から、実施例1b)で述べたとおりに触媒としてラネーニッケル(70mg)を用いて70℃で水素化することによって調製する。触媒をろ別し、ろ液を100℃で1時間加熱する。典型的な水系仕上げ後、軽質石油/EtOAc(3:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより粗製物質を精製して所望化合物(311mg)を得る。

【０１６１】

〔実施例76〕

a) N-(3,3-ジエチル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミドは、A24(419mg)と4-メトキシベンジルクロリド(273mg;1.6mmol)から、実施例14aで述べたとおりに調製する。溶媒のエバポレーション後、残留物をEt_2Oから再結晶させて化合物(260mg)を得る。

b) 7,7-ジエチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンは、N-(3,3-ジエチル-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(250mg)から、実施例1bで述べたとおりに触媒としてラネーニッケル(70mg)を用いて70℃で水素化することによって調製する。軽質石油/EtOAc(1:2)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより粗製物質を精製して所望化合物(95mg)を得る。

【０１６２】
〔分析HPLC法〕
〔方法１〕
HPLC: Agilent 1100 Series; MS: 1100 Series LC/MSD Trap (ESI-Mode);
カラム: Waters; Part No.186000594; Xterra MS C18 2.5μm; 2.1×50mmカラム
溶媒Ａ：H_2O （0.1% HCOOHで脱塩）；
溶媒Ｂ：MeCN HPLC グレード
検出：MS: 走査範囲：120 - 1000m/z；走査分解能：通常(13000m/z/分)；閾値：120；トラップ：ICC; 目標：1000; Max. Accu. Time: 100ms; 平均：10
UV: UV 254nm (バンドワイド(bandwide) 1, レファレンスオフ(reference off)); UV 230 nm (バンドワイド 1, レファレンスオフ); ピーク幅 >0.05分 (1s); 220-400nm
注入：10μl 標準, 針洗浄
分離：　フロー：0.6ml/分
　　カラム温度：30℃
　　ポンプ１(バイナリー)：0.0分　　10% 溶媒Ｂ
　　0.0 - 2分　　10%→90% 溶媒Ｂ
　　4.0 - 4分　　90% 溶媒Ｂ
　　4.5 - 6.0分　　90%→10% 溶媒Ｂ
　　ポンプ２(クォーターナリー)：10% 溶媒Ｂ

【０１６３】
〔方法２〕
HPLC: Agilent 1100 Series; MS: 1100 Series LC/MSD Trap (ESI-Mode);
カラム：Waters; Part No.186000594; Xterra MS C18 2.5μm; 2.1×50mmカラム
溶媒：Ａ：H_2O （0.1% HCOOHで脱塩）；
溶媒Ｂ：MeCN HPLC グレード
検出：MS：走査範囲：120 - 1000m/z；走査分解能：通常(13000m/z/分)；閾値：120；トラップ：ICC；目標：1000；Max. Accu. Time: 100ms; 平均：10
UV: UV 254nm (バンドワイド 1, レファレンスオフ)；UV 230nm (バンドワイド 1, レファレンスオフ)；ピーク幅 >0.05分 (1s)；220～400nm
注入：10μl 標準注入, 針洗浄
分離：　フロー：0.6ml/分
　　カラム温度：30℃
　　ポンプ１(バイナリー)：0.0分　　5% 溶媒Ｂ
　　0.0 - 3.5分　　5%→95% 溶媒Ｂ
　　3.5 - 4.0分　　95% 溶媒Ｂ
　　4.1 - 6.0分　　95%→5% 溶媒Ｂ
　　ポンプ２(クォーターナリー)：5% 溶媒Ｂ

【０１６４】
〔方法３〕
HPLC: Agilent 1100 Series; MS: 1100 Series LC/MSD (API-ES(+/-) 3000V, Quadrupol, G1946D); モード：Scan pos 100-1000, neg 100-1000
カラム：Waters; Part No.186000594; Xterra MS C18 2.5μm; 2.1×50mmカラム
溶媒：Ａ：H_2O （0.1% HCOOHで脱塩）；
溶媒Ｂ：アセトニトリル HPLC グレード（0.1% HCOOHと）
検出：ピークワイド >0.1分 (2s); 190-450nm; UV 254nm (バンドワイド 8, レファレンスオフ); UV 230nm (バンドワイド 8, レファレンスオフ)
注入：3μl 標準注入
分離：　フロー：0.6ml/分
　　カラム温度：35℃
　　ポンプ勾配：　　0.0 - 0.5分　　5% 溶媒Ｂ

0.5 - 1.5分　　5%→50% 溶媒Ｂ
1.5 - 4.0分　　50%→95% 溶媒Ｂ
4.0 - 6.0分　　95% 溶媒Ｂ
6.0 - 6.5分　　95%→5% 溶媒Ｂ

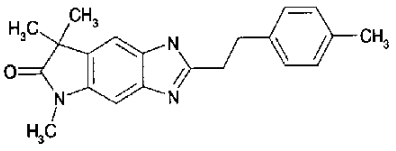
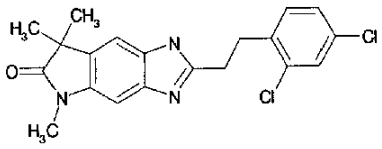
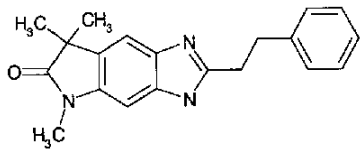
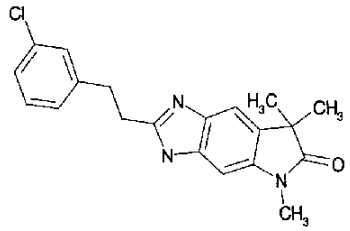
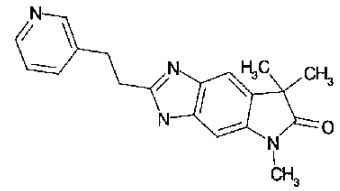
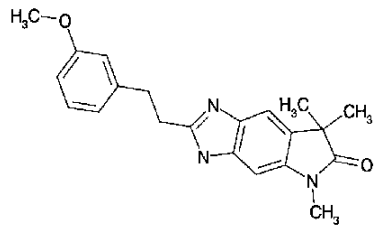
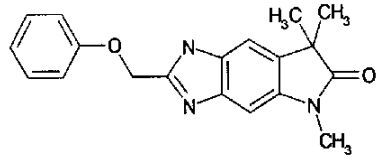
【０１６５】
〔方法４〕
MS: Waters Micromass ZQ; pos. ESI, cone Voltage 50 V
HPLCカラム：Xterra MS18, 3.5μｍ；4.6×50mm
フロー：1ml/分
溶媒Ａ：水/0.1% TFA
溶媒Ｂ：MeCN/0.1% TFA
ポンプ勾配：　0 - 5.0分　　5%→98% 溶媒Ｂ
5.0 - 7.5分　　98% 溶媒Ｂ
7.5 - 8.0分　　98%→5% 溶媒Ｂ

【０１６６】
〔方法５〕
MS: Waters Micromass ZQ; pos. ESI, cone Voltage 50 V
HPLCカラム：Xterra MS18, 3.5μｍ；4.6×50mm
フロー：1ml/分
溶媒Ａ：水/0.1% HCOOH
溶媒Ｂ：MeCN/0.1% HCOOH
ポンプ勾配：　0 - 5.0分　　5%→98% 溶媒Ｂ
5.0 - 7.5分　　98% 溶媒Ｂ
7.5 - 8.0分　　98%→5% 溶媒Ｂ

【０１６７】
〔方法６〕
HPLC: Agilent 1100 Series; MS: 1100 Series LC/MSD Trap (ESI-Mode);
カラム：Waters; Part No.186000592; Xterra MS C18 2.5μm; 2.1×30mmカラム
溶媒Ａ：H_2O （0.1% HCOOHで脱塩）；
溶媒Ｂ：MeCN HPLC グレード（0.1% HCOOHと）；
検出：MS：走査範囲：120 - 1000m/z；走査分解能：通常(13000m/z/分)；閾値：120；トラップ：ICC；目標：1000；Max. Accu. Time: 100ms; 平均：10
UV: UV 254nm(バンドワイド 1, レファレンスオフ)；UV 230nm(バンドワイド 1, レファレンスオフ)；ピーク幅 <0.01分 (1s); 220-400nm
注入：5μl 標準注入, 針洗浄
分離：　フロー：1.10ml/分
カラム温度：40℃
ポンプ１(バイナリー)：0.00分　　5% 溶媒Ｂ
0.00 - 2.50分　　5%→95% 溶媒Ｂ
2.50 - 2.80分　　95% 溶媒Ｂ
2.80 - 2.81分　　95%→5% 溶媒Ｂ
2.82　3.10分　　5% 溶媒Ｂ

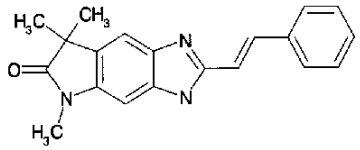
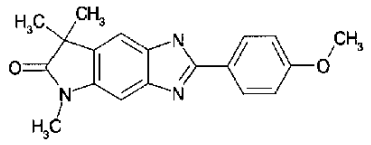
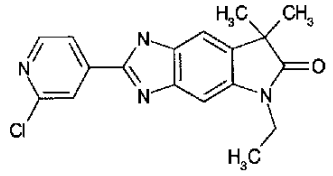
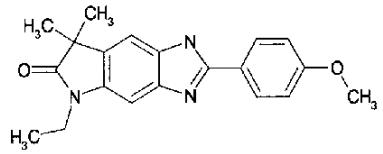
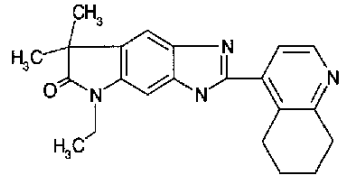
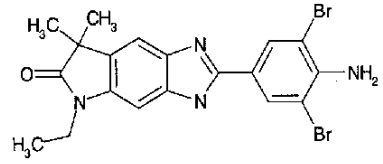
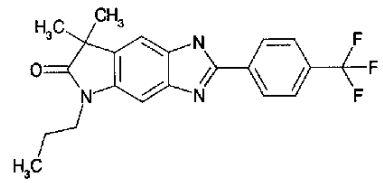
【０１６８】
〔実施例１～76〕

【化６６】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
1		3,14	334	(DMSO) d = 1.30 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.06 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 6.96/7.11 (2 s, 1H, 互変異性体), 7.08 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.38/7.48 (2 s, 1H, 互変異性体), 12.12 (br s, NH)
2			388/90/92	(DMSO) d = 1.30 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 5H), 6.98/7.11 (2 s, 1H, 互変異性体), 7.35 (m, 2H), 7.38/7.49 (2 s, 1H, 互変異性体), 7.59 (s, 1H), 12.18 (s, NH)
3		2,76	320	(DMSO) d = 1.30 (s, 6H), 3.09 (s, 4H), 3.17 (s, 3H), 6.97-7.09 (2 br s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.38-7.46 (2 br s, 1H)
4		2,62	354	(DMSO) d = 1.29 (s, 6H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.19-3.22 (m, 2H), 7.04 (1 br s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H)
5			321	(DMSO) d = 1.29 (s, 6H), 3.12-3.16 (m, 7H), 7.01 (1 br s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.41 (1 br s, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)
6		2,74	350	(DMSO) d = 1.29 (s, 6H), 3.08 (s, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 7.00 (1 br s, 1H), 7.14-7-20 (m, 1H), 7.43 (1 br s, 1H)
7		2,49	322	(DMSO) d = 1.31 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.00/7.19(2 br s, 1H, 互変異性体), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.43/7.58 (2 br s, 1H, 互変異性体), 12.62 (br s, 1H)

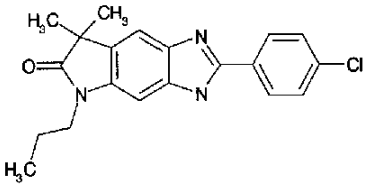
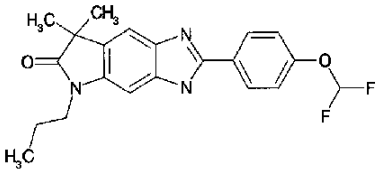
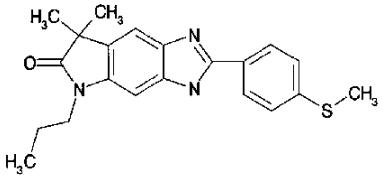
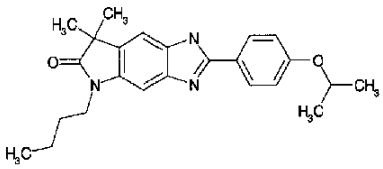
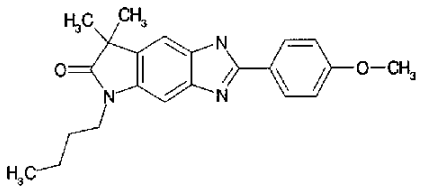
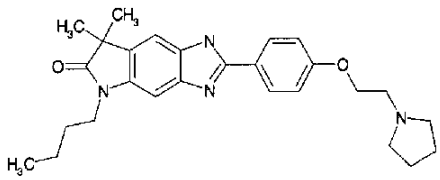
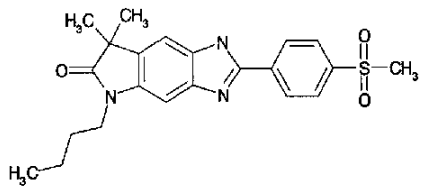
【０１６９】

【化６７】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
8		2,94	318	(DMSO) d = 1.32 (s, 6H), 3.19-3.21 (m, 3H), 7.02 (s, 0.5H, 互変異性体), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.21 (s, 0.5H, 互変異性体), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H + 0.5H, 互変異性体), 7.53-7.63 (m, 1H + 0.5H, 互変異性体), 7.63-7.70 (m, 2H)
9		2,45	322	
10			341/343	
11			336	
12		2.86	361	(DMSO) d= 1.17-1.24 (m, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.80-1.95 (m, 4H), 3.10-3.16 (m, 4H), 3.76-3.86 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.77-8.80 (m, 1H)
13		3.12	479	(DMSO) d= 1.15-1.22 (m, 3H), 1.27-1.37 (m, 6H), 3.70-3.83 (m, 2H), 5.73-5.76 (m, 2H), 7.02 (s, 0.5H, 互変異性体), 7.21 (s, 0.5H, 互変異性体), 7.43 (s, 0.5H, 互変異性体), 7.57 (s, 0.5H, 互変異性体), 8.15-8.25 (m, 2H), 12.66 (s, 1H)
14			388	

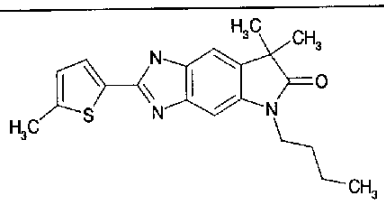
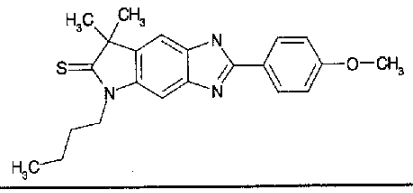
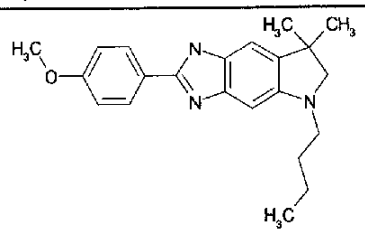
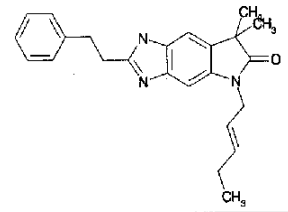
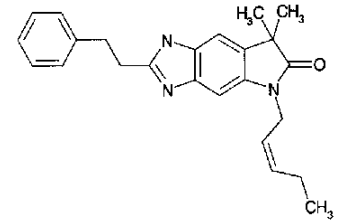
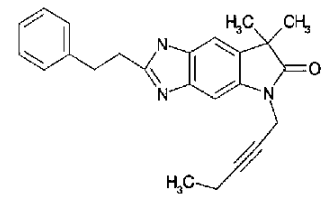
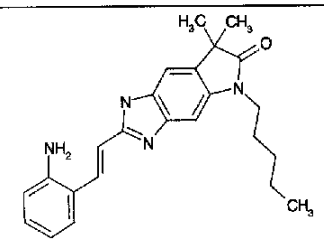
【０１７０】

【化６８】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
15			354/356	
16			386	
17		3.17	366	(DMSO) d= 0.85-0.93 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.62-1.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.67-3.76 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.54 (br s, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 12.78 (br s, 1H)
18		3,66	392	(DMSO) d = 0.92 (t, 3H), 1.30 (m, 14H), 1.63 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.07 (br d, 3H), 7.51 (br s, 1H), 8.02 (d, 2H), 12.60 (br s, NH)
19		3,36	364	(DMSO) d = 0.91 (t, 3H), 1.30 (m, 8H), 1.62 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.10 (d, 2H), 7.12 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H)
20		2,74	447	(DMSO) d = 0.92 (t, 3H), 1.32 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.10 (br d, 3H), 7.51 (br s, 1H), 8.05 (d, 2H), 12.65 (br s, NH)
21			412	(DMSO) d = 0.92 (t, 3H), 1.33 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (d, 2H)

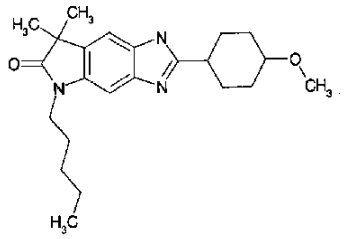
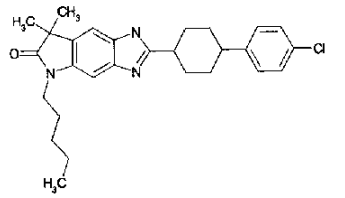
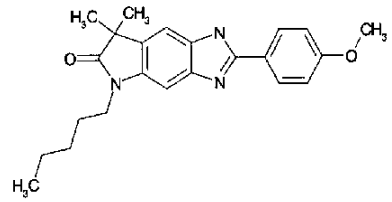
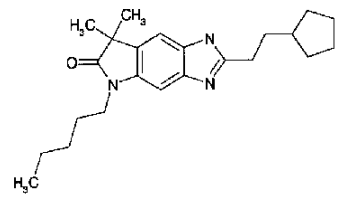
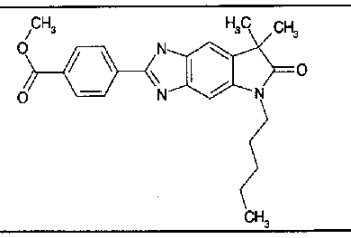
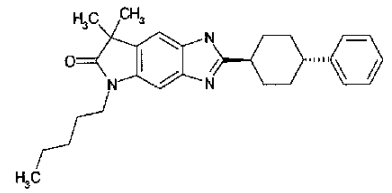
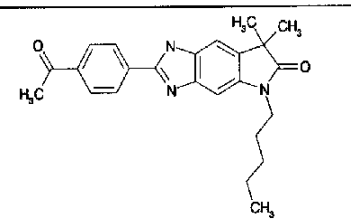
【０１７１】

【化６９】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
22		3,63	354	(DMSO) d = 0.91 (t, 3H), 1.30 (m, 8H), 1.62 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 12.72 (br s, NH)
23			380	(DMSO) d = 0.95 (t, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.72 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.30 (d, 2H)
24		3,83	350	(DMSO) d = 0.96 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.41/6.60 (2 br s, 1H, 互変異性体), 6.89/7.20 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.06 (d, 2H), 7.99 (m, 2H), 12.20/12.28 (2 br s, NH, 互変異性体)
25		3,46	374	(DMSO) d = 0.91 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 4.29 (d, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.45 (br s, 1H), 12.11 (br s, NH)
26		3,54	374	(DMSO) d = 1.01 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 4.37 (d, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.93 (br s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.45 (br s, 1H), 12.05 (br s, NH)
27		2,69	372	(DMSO) d = 0.99-1.05 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 2.10-2.19 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 4.52 (s, 2H), 7.01-7.33 (m, 6H), 7.41/7.50 (2 br s, 1H), 12.18 (s, 1H)
28		2,66	389	(DMSO) d = 0.77-0.91 (m, 3H), 1.10-1.42 (m, 10H), 1.56-1.71 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 6.63-6.73 (m, 1H), 6.77-6.84 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.62-8.72 (m, 1H)

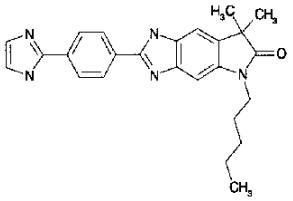
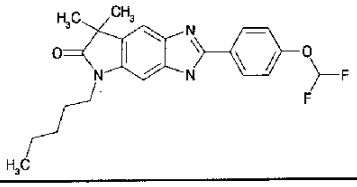
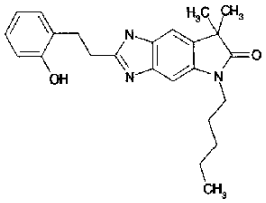
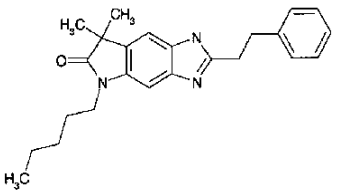
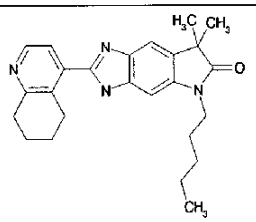
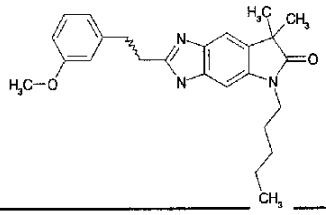
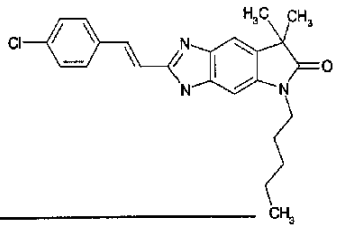
【０１７２】

【化７０】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
29		3,29	384	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.29 (m, 12H), 1.60 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.78/2.88 (2 m, 1H, 互変異性体), 3.25/3.28 (2 s, 3H, 互変異性体), 3.70 (m, 2H), 6.94/7.34 (2 br d, 1H, 互変異性体), 7.12/7.49 (2 br s, 1H, 互変異性体), 12.03/12.07 (2 br s, NH, 互変異性体)
30		4,06	464/466	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.29 (m, 10H), 1.61 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 6.98/7.15 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.10-7.51 (m, 5H), 12.10/12.12 (2 br s, NH)
31		3,54	378	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.01/7.22 (2s, 1H, 互変異性体), 7.10 (d, 2H), 7.43/7.60 (2s, 1H, 互変異性体), 8.08 (m, 2H), 12.69 (br s, NH)
32		3,64	368	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.05-1.81 (m, 23H), 2.79 (m, 2H), 3.70 (br s, 2H), 6.96/7.10 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.35/7.46 (2 br s, 1H, 互変異性体), 12.01/12.08 (2 br s, NH, 互変異性体)
33		4,23	406	(DMSO) d = 0.87 (t, 3H), 1.31 (m, 10H), 1.68 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.17 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 13.05 (br s, NH)
34		3,81	430	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.29 (m, 10H), 1.63 (m, 4H), 1.77 (br q, 2H), 1.96 (br d, 2H), 2.18 (br d, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 6.98/7.15 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.38/7.50 (2 br s, 1H, 互変異性体), 12.04/12.08 (2 br s, NH, 互変異性体)
35		3,89	390	(DMSO) d = 0.87 (t, 3H), 1.32 (m, 10H), 1.68 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 13.03 (br s, NH)

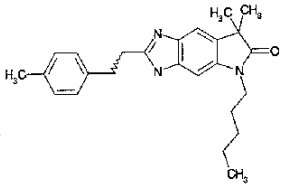
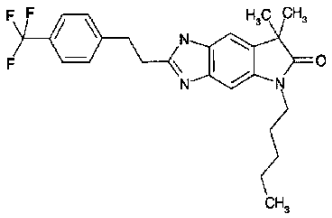
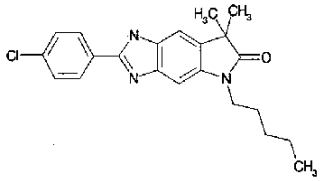
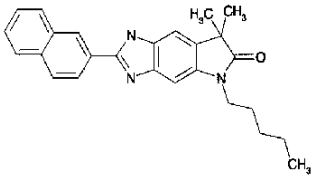
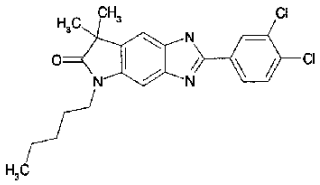
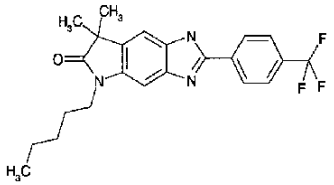
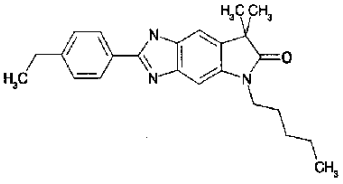
【０１７３】

【化７１】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
36		3,09	414	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.67 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 3H), 7.47-7.70 (m, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 12.63 (br s, NH), 12.88 (br s, NH)
37		4,03	414	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 7.00-7.69 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 12.84 (br s, NH)
38		2,83	392	(DMSO) d = 0.83-0.86 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 10H), 1.58-1.65 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 4 H), 3.68-3.73 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.98-7.12 (m, 3H), 7.44 (s, 1H)
39		2,84	375	(DMSO) d = 0.78-0.88 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 10H), 1.58-1.67 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.60-3.75 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.42 (br s, 1H),
40		2,86	403	(DMSO) d = 0.83-0.88 (m, 3H), 1.27-1.36 (m, 10H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 7.09/7.34 (2br s, 1H), 7.50/7.72 (2br s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 8.44-8.49 (m, 1H), 12.80 (br, 1H).
41		2,91	404	
42		2,84	408	

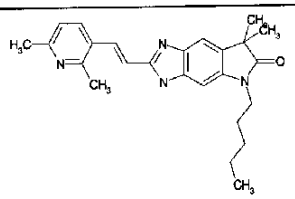
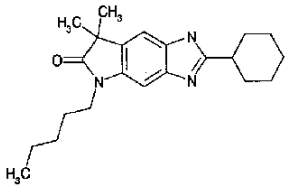
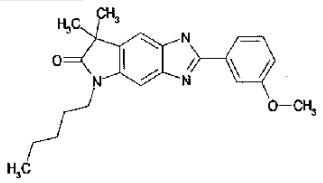
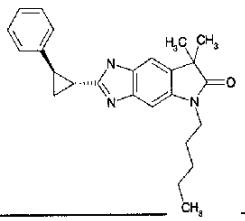
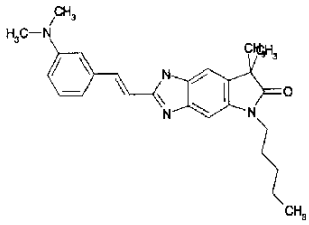
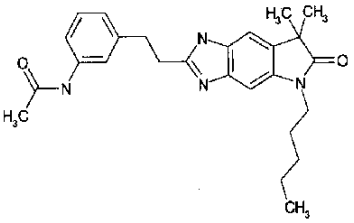
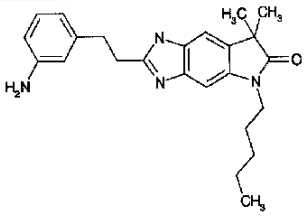
【０１７４】

【化７２】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
43		2,81	388	
44		2,94	444/445	(DMSO) d = 0.81-0.88 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 2H), 7.00 (br s, 0.5H, 互変異性体), 7.13 (br s, 0.5H, 互変異性体), 7.40 (br s, 0.5H, 互変異性体), 7.46-7.53 (m, 2H + 0.5H 互変異性体), 7.61-7.68 (m, 2H), 12.11-12.23 (m, 1H)
45		3,14	382	(DMSO) d = 0.84-0.89 (m, 3H), 1.27-1.35 (m, 10H), 1.62-1.69 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 7.05/7.27 (2s, 1H), 7.49/7.65 (2s, 1H) 7.59-7.62 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 12.90 (br, 1H).
46		3,09	398	(DMSO) d = 0.83-0.90 (m, 3H), 1.28-1.38 (m, 10H), 1.65-1.71 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.99-8.16 (m, 3H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).
47		3,35	416/418	(DMSO) d = 0.83-0.89 (m, 3H), 1.33 (br s, 10H), 1.63-1.69 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 2H), 7.10/7.30 (2br s, 1H), 7.53/7.69 (2br s, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 12.64-12.75 (m, 1H).
48		3,35	416/417	(DMSO) d = 0.83-0.87 (m, 3H), 1.29-1.36 (m, 10H), 1.64-1.69 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 7.06/7.32 (2s, 1H), 7.57/7.70 (2s, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 8.32-8.37 (m, 2H), 13.08-13.13 (m, 1H).
49		2,99	376	(DMSO) d = 0.83-0.88 (m, 3H), 1.20-1.32 (m, 13H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 7.05/7.25 (2br s, 1H), 7.49/7.60 (2br s, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H).

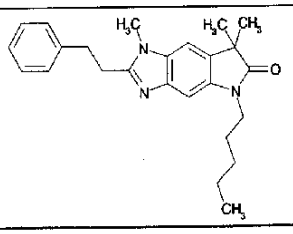
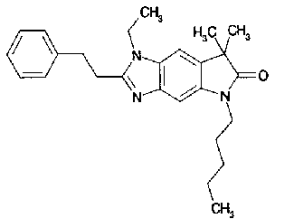
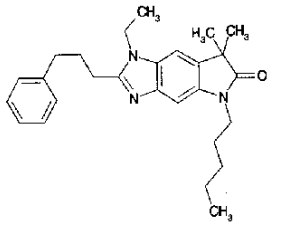
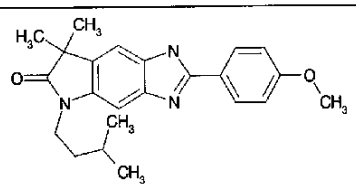
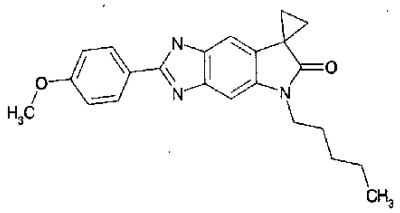
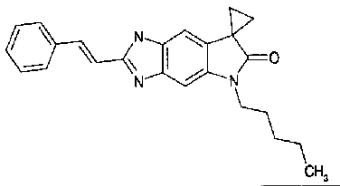
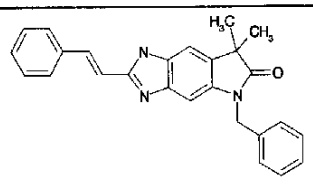
【０１７５】

【化７３】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
50		2,57	403	(DMSO) d = 0.80-0.90 (m, 3H), 1.21-1.38 (m, 10H), 1.59-1.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.44-7.61 (br s, 1H), 7.69-7.79 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H)
51		2,86	354	(DMSO) d = 0.83-0.87 (m, 3H), 1.23-1.46 (m, 14H), 1.57-1.75 (m, 4H), 1.79-1.83 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H).
52		2,99	378	(DMSO) d = 0.83-0.87 (m, 3H), 1.32 (br s, 10H), 1.61-1.69 (m, 2H), 3.70.3.77 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.03 (br s, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 2H), 12.78-12.80 (m, 1H).
53		2,91	388	(DMSO) d = 0.81-0.86 (m, 3H), 1.24-1.33 (m, 10H), 1.56-1.64 (m, 3H), 1.73-1.78 (m, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.41 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H),
54		2,84	417	(DMSO) d = 0.80-0.89 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 10H), 1.59-1.69 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.69-3.77 (m, 2H), 6.70-6.76 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 6.99-7.12 (br s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H).
55		2,74	433	(DMSO) d = 0.83-0.86 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 10H), 1.58-1.66 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.03-3.07 (m, 4H), 3.67-3.73 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.98/7.12 (2 br s, 1 H, 互変異性体), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H + 0.5H 互変異性体), 7.48 (br s, 0.5H, 互変異性体), 7.52 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 12.10-12.19 (m, 1H)
56		2,63	391	(DMSO) d = 0.82-0.87 (m, 3H), 1.25-1.34 (m, 10H), 1.58-1.67 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.37-6.41 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.98/7.12 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.37/7.47 (2 br s, 1H, 互変異性体)

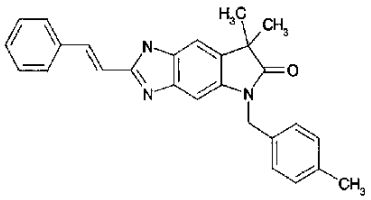
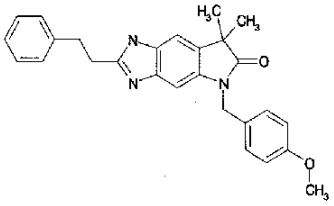
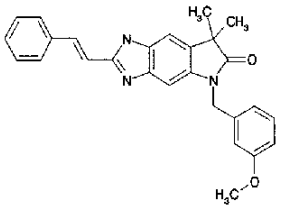
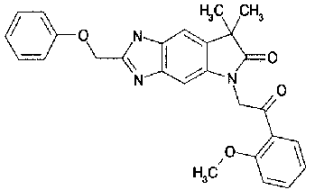
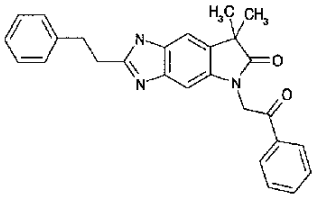
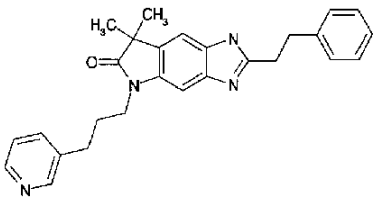
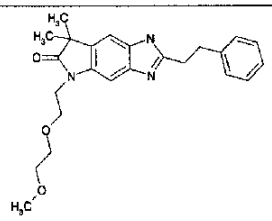
【０１７６】

【化７４】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
57		2,91	390	(DMSO) d = 0.82-0.87 (m, 3H), 1.27-1.33 (m, 10H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 4H), 3.65-3.66 (m, 3H), 3.68-3.73 (m, 2 H), 7.16 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 4 H), 7.51 (s, 1H)
58		2,92	404	(DMSO) d = 0.82-0.87(m, 3H), 1.18-1.25 (m, 3H), 1.25-1.34 (m, 10H), 1.60-1.67 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 4H), 3.67-3.73 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.54 (s, 1H)
59		2,96	418	(DMSO) d = 0.82-0.86 (m, 3H), 1.24-1.32 (m, 13H), 1.59-1.66 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 2H), 7.15-7.32 (m, 6H), 7.54 (s, 1H)
60		3,66	378	(DMSO) d = 0.96 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.00/7.20 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.10 (d, 2H), 7.44/7.60 (2 br s, 1H, 互変異性体), 8.07 (m, 2H), 12.68 (br s, NH)
61		2,8	376	(DMSO) d = 0.80-0.90 (m, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.48-1.71 (m, 6H), 3.75-3.86 (m, 5H), 7.01-7.37 (m, 4H), 8.01-8.10 (m, 2H)
62		2,84	372	(DMSO) d = 0.80-0.92 (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.46-1.71 (m, 6H), 3.75-3.86 (m, 2H), 6.99-7.30 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.55/7.59 (2 br s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H)
63		2,89	394	(DMSO) d = 1.40 (s, 6H), 4.98 (s, 2H), 6.75-7.18 (m, 2H), 7.19-7.38 (m, 6H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.44-7.67 (m, 4H), 12.38-12.67 (m, 1H)

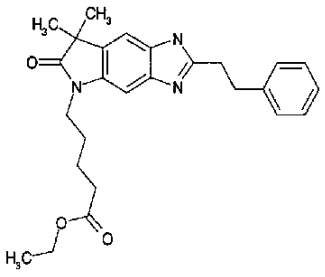
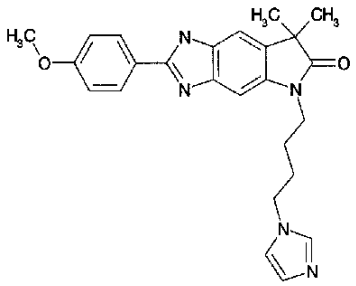
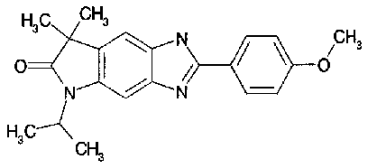
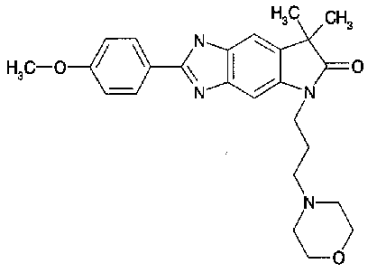
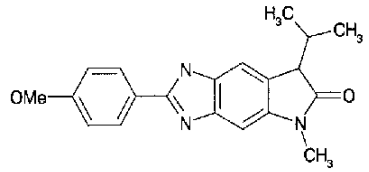
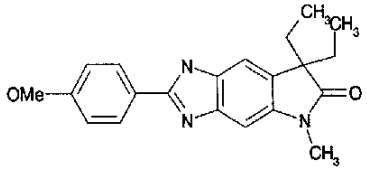
【０１７７】

【化７５】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
64		2,92	408	(DMSO) d = 1.38 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.64-7.27 (m, 7H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.37-7.70 (m, 5H), 11.90-12.80 (m, 1H)
65		2,7	426	(DMSO) d = 1.35 (s, 6H), 3.04 (s, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.77-7.03 (m, 3H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 6H), 7.31-7.53 (2br s, 1H), 11.96-12.20 (m, 1H)
66		2,89	424	(DMSO) d = 1.27-1.46 (m, 6H), 3.67-3.73 (m, 3H), 4.60-5.00 (m, 2H), 6.65-7.70 (m, 13H), 11.85-12.65 (m, 1H)
67		2,84	456	(CDCl3) d = 1.42 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.78 (br s, 1H), 6.66-7.00 (m, 5H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.72-7.78 (m ,1H)
68		2,64	424	(CDCl3) d = 1.34-1.43 (s, 6H), 3.01-3.15 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.47-7.56 (m ,1H), 7.84-7.91 (m, 2H)
69		2,66	425	(DMSO) d = 1.30 (s, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.10 (s, 4H), 3.77 (t, 2H), 7.08 (br s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 5H), 7.45 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 12.13 (br s, NH)
70			408	

【０１７８】

【化７６】

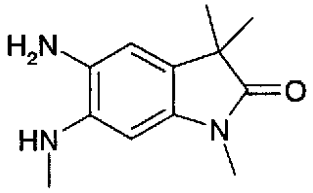
#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
71		3,33	434	(DMSO) d = 1.13 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.32 (t, 2H), 3.09 (s, 4H), 3.72 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 6.99/7.14 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.15-7.30 (m, 5H), 7.38/7.48 (2 br s, 1H, 互変異性体), 12.10/12.12 (2 br s, NH, 互変異性体)
72		2,66	430	(DMSO) d = 1.31 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00/7.27 (2 s, 1H, 互変異性体), 7.10 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.42/7.60 (2 s, 1H, 互変異性体), 7.60 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 12.65 (s, NH)
73			350	
74		2,61	435	(DMSO) d = 1.31 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.31 (m, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.06/7.28 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.10 (d, 2H), 7.42/7.59 (2 br s, 1H, 互変異性体), 8.07 (d, 2H), 12.62 (br s, NH)
75			336	
76			350	

【０１７９】

〔構成要素Ｂの合成〕

(B1) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-メチルアミノ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化７７】



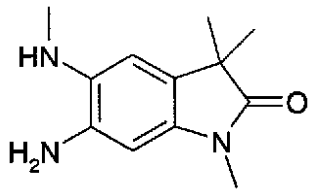
【０１８０】

3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンから出発する5-アミノ-3,3-ジメチル-6-メチルアミノ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの合成はJ. Med. Chem. 1989, 32, 1481-1491に記載されている。

【０１８１】

(B2) 6-アミノ-3,3-ジメチル-5-メチルアミノ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化７８】



【０１８２】

a) N-メチル-N-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-yl)-アセトアミド

N,N-ジメチルホルムアミド(53ml)中のN-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-5-yl)-アセトアミド(2g)の溶液にRTでKOtBu(4.11g;36.7mmol)とMeI(2.3ml;36.7mmol)を加える。混合物を20時間撹拌し、ろ過かつエバポレートする。水系仕上げ後、粗製物質をCH_2Cl_2/MeOH(15:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して化合物(1.04g)を得る。

b) N-メチル-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-yl)-アセトアミド

この純粋なアセトアミド(1.04g)の酢酸(6ml)中の冷却溶液にHNO_3(発煙;0.4ml)を滴加する。結果混合物をRTに温めて30分間撹拌する。反応混合物を氷水中に注ぐことによって、異性体の副生物と共に化合物を沈殿させ、ろ過で収集する(0.61g)。

c) 1,3,3-トリメチル-5-メチルアミノ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

この粗製N-メチル-N-(1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-yl)-アセトアミドを塩酸(6N;8ml)に溶かして3時間加熱還流させる。混合物を氷水中に注ぎ、生じた沈殿をろ過で収集する。乾燥後、化合物(176mg)を得る。

d) 6-アミノ-3,3-ジメチル-5-メチルアミノ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(B2)

1,3,3-トリメチル-5-メチルアミノ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(176mg)をMeOH(22ml)に溶かし、Pd/C(10%)(18mg)を用いて5時間3バールかつ40℃で水素化する。ろ過及びエバポレーション後、粗製物質をCH_2Cl_2/MeOH(30:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物(128mg)を得る。

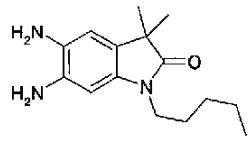
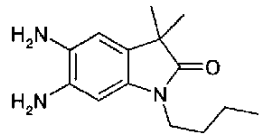
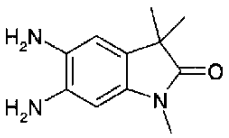
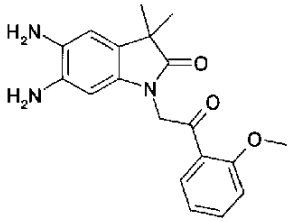
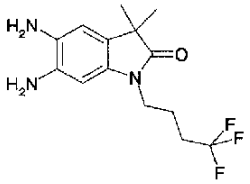
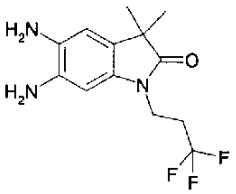
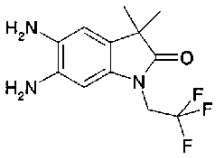
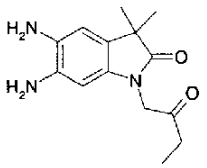
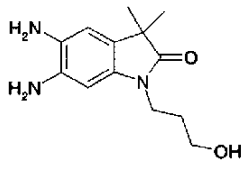
【０１８３】

〔構成要素B3～B28の合成のための一般手順(II)〕

対応する構成要素Ａ(1g)のMeOH又はTHF(40～80ml)中の溶液にPd/C 10%(0.08～0.13g)を加える。反応混合物を水素化反応器内、3～4バールの水素圧下でRTにて2～24時間撹拌する。水素化の完了後、混合物をろ過かつエバポレートして対応する5,6-ジアミノ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンを得る。

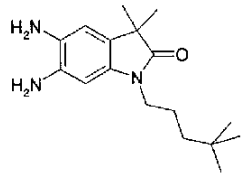
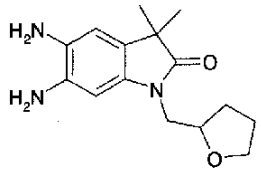
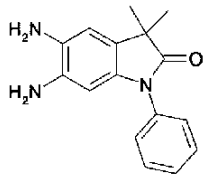
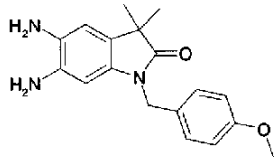
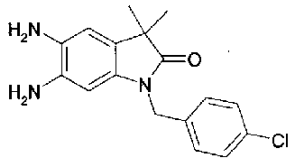
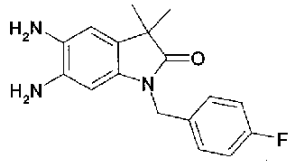
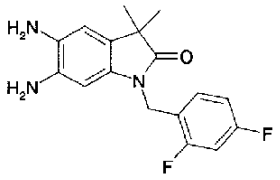
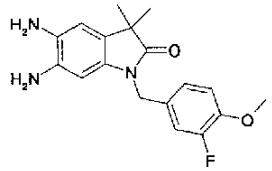
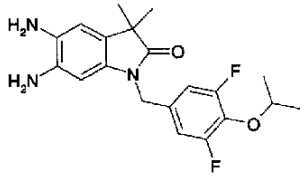
【０１８４】

【化７９】

#	構造	条件	収量
B3		A8 (11 g) Pd/C (1.1 g), MeOH (550 ml)	9.75 g
B4		A4 (2.95 g) Ra-Ni (0.5 g) MeOH (60 ml)	2.52 g
B5		A1 (3.9 g) Pd/C (0.4 g) MeOH (160 ml)h	3.30 g
B6		A15 (3.5 g) Pd/C (0.36 g) MeOH (140 ml)	3.13
B7		A26 (0.3 g) Pd/C (30 mg; 10 %) MeOH (30 ml)	0.30 g
B8		A27 (0.34 g) Pd/C (40 mg; 10 %) MeOH (40 ml)	0.27 g
B9		A28 (0.5 g) Pd/C (60 mg; 10 %) MeOH (60 ml)	0.42 g
B10		A29 (0.27 g) Pd/C (27 mg; 10 %) MeOH (27 ml)	0.19 g
B11		A31 (2.1 g) Pd/C (220 mg; 10 %) MeOH (60 ml) HCl (3.0 ml, 1 N)	1.13 g

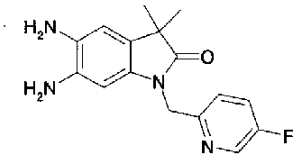
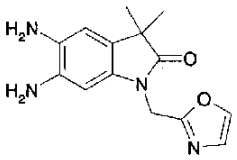
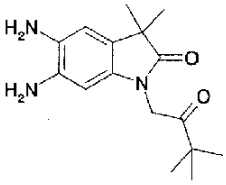
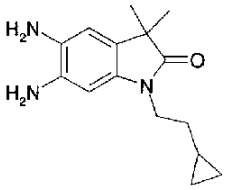
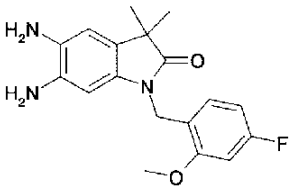
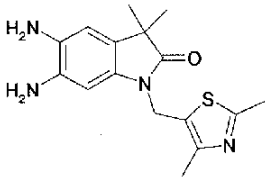
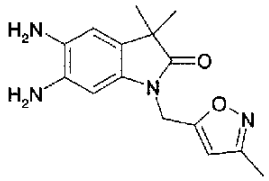
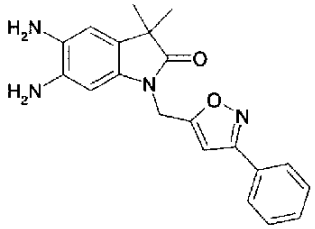
【０１８５】

【化８０】

#	構造	条件	収量
B12		A32 (0.45 g) Pd/C (100 mg; 10 %) MeOH (100 ml)	0.40 g
B13		A38 (0.94 g) Pd/C (90 mg; 10 %) MeOH (150 ml) HCl (15 ml; 1 N)	0.82 g
B14		A41 (0.19 g) Pd/C (50 mg; 10 %) MeOH (120 ml)	0.18 g
B15		A13 (0.25 g) Pd/C (40 mg; 10 %) MeOH (5 ml) HCl (0.3 ml; 1 N)	0.14 g
B16		A42 (0.15 g) Pd/C (15 mg; 10 %) MeOH (5 ml) HCl (0.3 ml, 1 N)	0.14 g
B17		A43 (0.15 g) Pd/C (15 mg; 10 %) MeOH (5 ml) HCl (0.3 ml, 1 N)	0.12 g
B18		A44 (0.15 g) Pd/C (15 mg; 10 %) MeOH (5 ml) HCl (0.3 ml; 1 N)	0.13 g
B19		A47 (0.17 g) Pd/C (30 mg; 10 %) MeOH (10 ml) HCl (0.5 ml; 1 N)	0.15 gl
B20		A48 (0.20 g) Pd/C (20 mg; 10 %) MeOH (15 ml) HCl (1 ml; 1 N)	0.18 g

【０１８６】

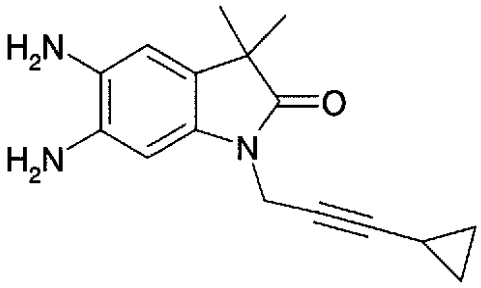
【化８１】

#	構造	条件	収量
B21		A49 (75.4 mg) Pd/C (17 mg; 10 %) MeOH (65 ml)	68.6 mg
B22		A50 (1.05 g) Pd/C (100 mg; 10 %) MeOH (100 ml)	0.94 g
B23		A30 (1.42 g) Pd/C (140 mg; 10 %) MeOH (200 ml)h	1.03 g
B24		A34 (2.10 g) Pd/C (200 mg, 10 %) MeOH (70 ml) HCl (10 ml; 1 N)	1.83 g
B25		A45 (1.70 g) Pd/C (200 mg; 10 %) MeOH (30 ml) HCl (4 ml; 1 N)	1.50 g
B26		A52 (1.04 g) Pd/C (104 mg; 10 %) MeOH (100 ml)	0.90 g
B27		A53 (0.93 g) Pd/C (100 mg; 10 %) MeOH (130 ml) HCl (20 ml; 1 N)	0.85 g
B28		A54 (1.g) Pd/C (100 mg; 10 %) MeOH (130 ml) HCl (20 ml; 1 N)	0.99 g

【０１８７】

(B29) 5,6-ジアミノ-1-(3-シクロプロピル-プロパ-2-イニル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８２】



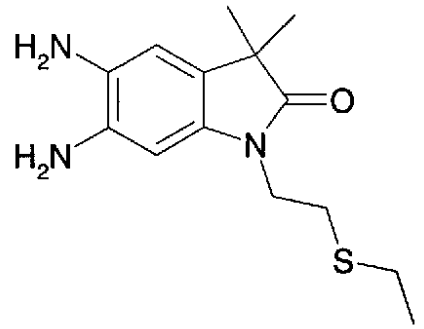
【０１８８】

A33(1g)のTHF(15ml)中の溶液に、$SnCl_2$二水和物(3.01g;13.4mmol)の塩酸(50ml;1N)中の溶液を滴加する。反応混合物を35℃で3日間撹拌する。完了後1N NaOH(pH 12まで)を加えて混合物をCH_2Cl_2(2×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして5,6-ジアミノ-1-(3-シクロプロピル-プロパ-2-イニル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.90g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１８９】

(B30) 5,6-ジアミノ-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８３】



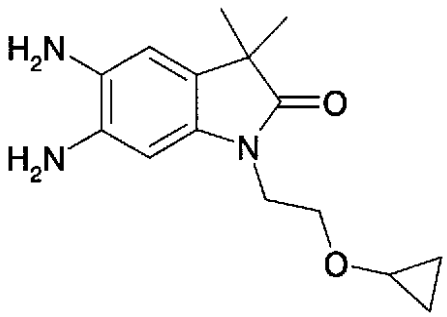
【０１９０】

A36(0.78g)のTHF(15ml)中の溶液に、$SnCl_2$二水和物(2.23g;9.88mmol)の塩酸(35ml;1N)中の溶液を滴加する。反応混合物をRTで4日間撹拌する。完了後1N NaOH(pH 12まで)を加えて混合物をCH_2Cl_2(2×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして5,6-ジアミノ-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.73g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１９１】

(B31) 5,6-ジアミノ-1-(2-シクロプロポキシ-エチル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８４】



【０１９２】

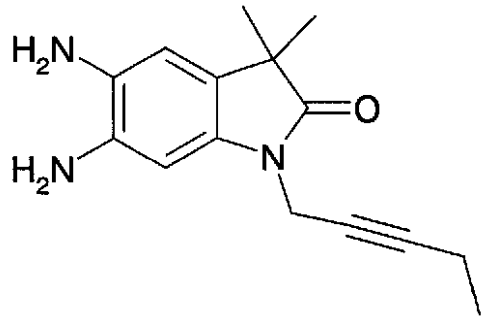
A37(0.55g)のTHF(50ml)中の溶液に$SnCl_2$二水和物(1.35g;5.98mmol)の塩酸(20ml;1N)中の溶液を滴加する。反応混合物をRTで14日間撹拌する。完了後1N NaOH(pH 12まで)を加え

て混合物をCH_2Cl_2(2×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させてエバポレートする。RPクロマトグラフィーで精製して5,6-ジアミノ-1-(2-シクロプロポキシ-エチル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.21g)を得る。

【０１９３】

(B32) 5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-ペンタ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８５】



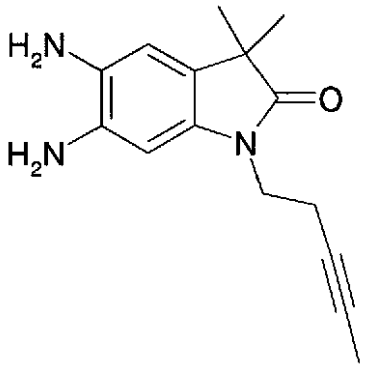
【０１９４】

A7(0.87g)のTHF(17ml)中の溶液に$SnCl_2$二水和物(2.73g;12.1mmol)の塩酸(50ml;1N)中の溶液を滴加する。反応混合物をRTで3時間撹拌する。完了後1N NaOH(pH 12まで)を加えて混合物をCH_2Cl_2(2×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-ペンタ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.51g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１９５】

(B33) 5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-ペンタ-3-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８６】



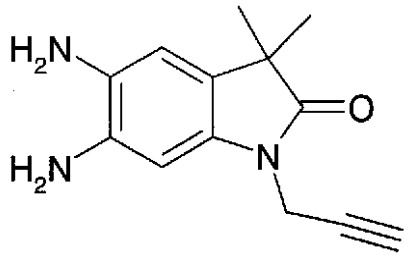
【０１９６】

A25(0.35g)のTHF(7ml)中の溶液に$SnCl_2$二水和物(1.1g;4.87mmol)の塩酸(20ml;1N)中の溶液を滴加する。反応混合物をRTで18時間撹拌する。完了後1N NaOH(pH 12まで)を加えて混合物をCH_2Cl_2(2×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-ペンタ-3-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.31g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１９７】

(B34) 5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-プロパ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８７】



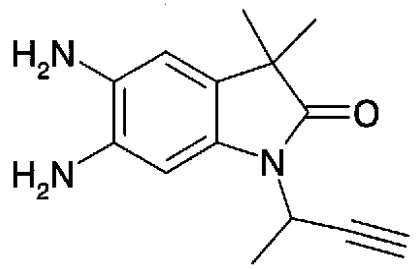
【０１９８】

A39(4.32g)のEtOAc(115ml)中の溶液に$SnCl_2$二水和物(15g;66.7mmol)を少しずつ加える。反応混合物を70℃に1時間加熱する。RTに冷却後、濃NH_3(20ml)を加え、生じた沈殿をろ過する。ろ液をEtOAc(3×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-プロパ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(3.32g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０１９９】

(B35) (rac)-5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-(1-メチル-プロパ-2-イニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８８】



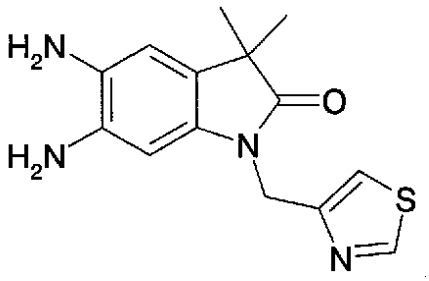
【０２００】

A40(1.3g)のTHF(25ml)中の溶液に$SnCl_2$二水和物(4.29g;19.0mmol)の塩酸(75ml;1N)中の溶液を滴加する。反応混合物を45℃で24時間撹拌する。完了後1N NaOH(pH 12まで)を加えて混合物をCH_2Cl_2(2×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして(rac)-5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-(1-メチル-プロパ-2-イニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.85g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２０１】

(B36) 5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-チアゾール-4-イルメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化８９】



【０２０２】

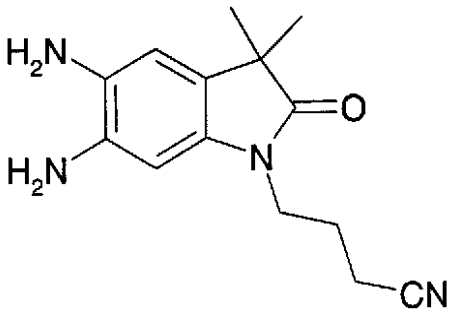
A51(1.54g)のTHF(30ml)中の溶液に$SnCl_2$二水和物(4.42g;19.6mmol)の塩酸(50ml;1N)中の溶液を滴加する。反応混合物を40℃で4日間撹拌する。完了後1N NaOH(pH 12まで)を加えて混合物をCH_2Cl_2(2×75ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-チアゾール-4-イルメチ

ル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.38g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２０３】

(B37) 4-(5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ブチロニトリル

【化９０】



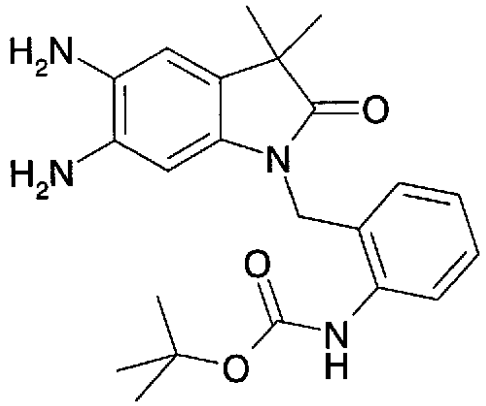
【０２０４】

A35(0.33g)のEtOH(20ml)中の溶液にPd/C(32mg;10%)とヒドラジン一水和物(150μl;3.03mmol)を加える。反応混合物をRTで18時間撹拌する。完了後、反応混合物をろ過かつエバポレートして4-(5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-ブチロニトリル(0.23g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２０５】

(B38) [2-(5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化９１】



【０２０６】

A46(0.93g)のEtOH(150ml)中の溶液にPd/C(331mg;10%)とヒドラジン一水和物(1ml;20.2mmol)を加える。反応混合物をRTで18時間撹拌する。完了後、反応混合物をろ過かつエバポレートして[2-(5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.85g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２０７】

〔構成要素Ｂから出発する実施例〕

〔実施例77〕

a) (E)-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチル-6-メチルアミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アクリルアミド

B1(200mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)中の溶液に(E)-3-フェニル-アクリル酸(142mg;0.96mmol)、TBTU(308mg;0.96mmol)及びNEt_3(97mg;0.96mmol)を加える。混合物をRTで20時間撹拌する。飽和$NaHCO_3$溶液を加えて水層をEtOAc(3×20ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮する。軽質石油/EtOAc(1:2)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで粗製物質を精製して化合物(288mg)

を得る。

b) 3,5,7,7-テトラメチル-2-((E)-スチリル)-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

(E)-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチル-6-メチルアミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アクリルアミド(288mg)の酢酸(6ml)中の溶液を1時間加熱還流させる。冷却後、混合物を氷水中に注ぐと、所望化合物(250mg)が沈殿する。

〔実施例78〕

1,5,7,7-テトラメチル-2-((E)-スチリル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(105mg;)は、B2(128mg)から、実施例77で述べたとおりに調製する。

【０２０８】

〔実施例79〕

2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中のB3(100mg)と6-メトキシ-ピリジン-3-カルバルデヒド(53mg;0.38mmol)の溶液を開口フラスコ内で35℃にて48時間撹拌する。反応の完了後、混合物を真空中で濃縮し、RP-MPLCに供して水/MeCNの勾配で溶出する。生成物含有フラクションを収集し、凍結乾燥させて所望化合物(63mg)を褐色がかった粉末として得る。

実施例80～91は、それぞれB3及びB4から出発して実施例79と同様に調製する。

【０２０９】

〔実施例92〕

a) [(S)-1-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-2-フェニル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(125mg)は、B3(110mg)とN-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-フェニルアラニナール(112mg)から、実施例79で述べたとおりに調製する。

b) 2-((S)-1-アミノ-2-フェニル-エチル)-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

[(S)-1-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-2-フェニル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(50mg)を1,4-ジオキサン(5ml)及び塩酸(2N;5ml)の混合物と50℃で15分間反応させる。溶媒を蒸発させ、残留物を凍結乾燥させる。塩酸塩(白色固体)として所望化合物(43mg)を得る。

〔実施例93〕

2-((R)-1-アミノ-2-フェニル-エチル)-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(42mg)は、B3(131mg)とN-(tertブチルオキシカルボニル)-D-フェニルアラニナール(138mg)から、実施例92で述べたとおりに調製する。

【０２１０】

〔実施例94〕

(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-カルバミン酸メチルエステル

B3(2.7g)のMeOH(70ml)中の溶液に1,3-ビス(メトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイドウレア(thiopseudourea)(2.25g;10.6mmol)を加え、混合物を10時間加熱還流させる。反応混合物を0℃に冷却し、生じた固体をろ過し、冷MeOHで洗浄して所望化合物(1.91g)を得る。さらに沈殿が生じる場合、ろ液を真空中で20mlまで濃縮する(1.11g)。

実施例95及び96は、対応するジアミノ構成要素から、実施例94で述べたとおりに調製する。

〔実施例97〕

(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルは、B3(200mg)と1,3-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイドウレア(285mg;0.78mmol)から、実施例94で述べたとおりに調製する。反応の完了後、混合物を真空中で濃縮し、CH_2Cl_2/MeOH(99:1)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物(118mg)を得る。

【０２１１】
〔実施例98〕
(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-カルバミン酸アリルエステル
(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-カルバミン酸メチルエステル(150mg)のアリルアルコール(2ml)中の懸濁液をマイクロ波装置内で120℃にて20分間加熱する。混合物をエバポレートして所望化合物を得る(161mg)。
実施例99～102は、(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-カルバミン酸メチルエステルから、実施例98で述べたとおり同様に調製する。
【０２１２】
〔実施例103〕
a) N-(6-アミノ-1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-プロピオンアミド
N,N-ジメチルホルムアミド(2.7ml)中のB5(400mg)と3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-プロピオン酸(346mg;1.82mmol)の溶液にTBTU(584mg;1.82mmol)とNEt_3(419mg;4.14mmol)を加える。結果混合物をRTで20時間撹拌し、水で希釈してEtOAc(3×20ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮する。CH_2Cl_2/MeOH(15:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって化合物(218mg)を得る。
b) 2-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エチル]-5,7,7-トリメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン
N-(6-アミノ-1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-プロピオンアミド(218mg)の酢酸(6ml)中の溶液を3時間加熱還流させる。再び冷却後、水を加えて混合物をEtOAc(3×30ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して所望化合物(90mg)を得る。
実施例104～110は、B3及び対応するカルボン酸から、実施例103で述べたとおり同様に調製する。
【０２１３】
〔実施例111〕
a) N-(6-アミノ-1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロピオンアミドは、B3(96mg)と3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロピオン酸(74mg;0.38mmol)から、実施例103aで述べたとおりに調製する。粗製物質の精製は、水/MeCNの勾配で溶出するRP-MPLCで行う。
b) 2-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-エチル)-5,7,7-トリメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン
N-(6-アミノ-1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロピオンアミド(60mg)の酢酸(1.6ml)中の溶液をマイクロ波装置内で150℃にて15分間加熱する。水で希釈後、混合物をEtOAc(3×15ml)で抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して所望化合物(57mg)を得る。
【０２１４】
〔実施例112〕
a) (E)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-アクリル酸メチルエステル
乾燥THF(5ml)中のトリメチルホスホノアセテート(0.86ml)の溶液にNaH(0.14g;5.63mmol)を不活性雰囲気(N_2)下で加える。混合物をRTで1時間撹拌する。1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(0.58g;5.27mmol)を加え、結果溶液をさらに2時間撹拌する。溶媒のエバポレーション後、残留物をEtOAcに取り、有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥さ

せ、真空中で濃縮して化合物(0.86g)を得る。

b) 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル

(E)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-アクリル酸メチルエステル(0.86g)をMeOH(10ml)に溶かし、触媒としてPd/C(10%,0.1g)を用いて3バールでRTにて2時間水素化する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、化合物(0.87g)を得る。

c) 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-プロピオン酸

3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル(0.87g)を塩酸(6N;5ml)とRTで20時間処理する。溶媒のエバポレーション後、化合物(0.86g)を塩酸塩として得る。

d) N-(6-アミノ-1-ブチル-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-プロピオンアミド(0.70g)は、B4(0.92g)と3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-プロピオン酸(0.74g;塩酸塩)から、実施例103aで述べたとおりに調製する。

e) 5-ブチル-7,7-ジメチル-2-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エチル]-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(0.42g)は、N-(6-アミノ-1-ブチル-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-プロピオンアミド(0.70g;1.83mmol)から実施例103bで述べたとおりに調製し、Et_2Oからの再結晶で精製する。

【０２１５】

〔実施例113〕

a) (E)-3-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル

(3-ブロモ-ベンジル)-ジメチル-アミン(1.10g)、アクリル酸エチル(0.8ml;7.7mmol)、トリ-o-トリル-ホスファン(156mg;0.53mmol)、$Pd(OAc)_2$(40mg;0.16mmol)及びNEt_3(1.4ml;10mmol)の混合物を8時間加熱還流させる。反応混合物をエバポレートし、CH_2Cl_2/MeOH(95:5)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーに残留物を供して化合物(800mg)を得る。

b) (E)-3-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アクリル酸

(E)-3-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル(400mg)のMeOH(3ml)中の溶液に水酸化ナトリウム溶液(2N;2.5ml;5mmol)を添加する。RTで2時間撹拌後、混合物を塩酸(1N;5ml;5mmol)で中和し、蒸発乾固させて化合物を得る(5mmolのNaClと共に)。

c) 2-[(E)-2-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-ビニル]-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

B3(340mg)とポリリン酸(800mg)の混合物を150℃で4時間加熱する。この後、反応混合物を水とアンモニアで希釈してCH_2Cl_2で抽出する。混ぜ合わせた有機層を水洗し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮する。CH_2Cl_2/MeOHで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーのより所望化合物(100mg)を得る。

〔実施例114〕

7,7-ジメチル-5-ペンチル-2-((E)-2-ピリダジン-3-イル-ビニル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

所望化合物(150mg)は、B3(471mg)と(E)-3-ピリダジン-3-イル-アクリル酸(300mg;2.00mmol)から、実施例113cで述べたとおりに調製する。

【０２１６】

〔実施例115〕

7,7-ジメチル-5-ペンチル-2-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

CH_2Cl_2(10ml)とEtOH(0.2ml)中の2-シアノエチル-ピペリジン(0.5ml)の溶液にHClガスを5分間通して泡立たせる。混合物を20時間撹拌し、蒸発乾固させる。残留物をCH_2Cl_2(10ml)に取り、B3(900mg)を加え、結果溶液を45℃で20時間撹拌する。典型的な水系仕上げ後、この粗製物質をCH_2Cl_2/MeOHで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精

製する。この純粋物質をHCl(Et_2O中で飽和)で処理して所望化合物(480mg)を塩酸塩として得る。

〔実施例116〕

7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

ギ酸(0.5ml;13.4mmol)と塩酸(4N,350ml)中のB3(3.5g)の溶液を3時間加熱還流させる。再び冷却後、混合物をアンモニアで中和してCH_2Cl_2で抽出する。混ぜ合わせた有機層を水洗し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中でエバポレートする。RP-MPLCで所望化合物(634mg)を得る。

〔実施例117〕

7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-カルボン酸フェニルアミド

B3(440mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中の溶液にN-フェニル-オキサルアミド酸エチルエステル(328mg;1.7mmol)を加える。混合物を12時間加熱還流させる。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して所望化合物(110mg)を得る。

〔実施例118〕

N-{5-[2-(4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-7,7-ジメチル-6-オキソ-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル}-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中のB6(150mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(111mg;0.44mmol)の溶液を100℃で3時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、シクロヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製して所望化合物(47mg)を得る。

〔実施例119〕

N-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中のB7(148mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(123mg;0.49mmol)の溶液を100℃で3時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出するRP-MPLCで残留物を精製して所望化合物(99mg)を得る。

【０２１７】

〔実施例120〕

N-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)中のB8(133mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(115mg;0.51mmol)の溶液を100℃で3時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出するRP-MPLCで残留物を精製して所望化合物(65mg)を得る。

〔実施例121〕

N-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中のB9(200mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(181mg;0.81mmol)の溶液を100℃で3時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出するRP-MPLCで残留物を精製して所望化合物(198mg)を得る。

〔実施例122〕

N-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(2-オキソ-ブチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中のB10(93mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(89.1mg;0.36mmol)の溶液を100℃で3時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出するRP-MPLCによるクロマトグラフィーで残留物を精製して所望化合物(15mg)を得る。

【０２１８】

〔実施例123〕

N-(5-{2-[(Z)-メトキシイミノ]-ブチル}-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド

N-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(2-オキソ-ブチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(80mg)のMeOH(20ml)中の溶液にO-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(20.5mg;0.25mmol)を加えて混合物をRTで18時間撹拌する。エバポレーション後、EtOAcを加えて有機相を飽和K_2CO_3溶液で3回洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させて再びエバポレートする。MeCN/水で溶出するRP-MPLCで残留物を精製して所望化合物(57mg)を得る。

〔実施例124及び125〕

(2R)-N-[5-(2-ヒドロキシ-ブチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド及び(2S)-N-[5-(2-ヒドロキシ-ブチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

CH_2Cl_2(3.5ml)とMeOH(1.5ml)中のN-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(2-オキソ-ブチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(150mg)の冷却溶液(0℃)に$NaBH_4$(29.1mg;0.77mmol)を加える。混合物を撹拌して一晩でRTに戻す。完了後、塩酸(5ml;1N)を加えて混合物をEtOAcで抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発乾固させてN-[5-(2-ヒドロキシ-ブチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(67mg)をラセミ混合物として得る。

調節剤として0.1% $NHEt_2$を用いてEtOH/MeOH=10:90で溶出するChiralpakADHカラム上HPLCでエナンチオマーを分離して、16mgの第１溶出エナンチオマーと19mg(0.05mmol)の第２溶出エナンチオマーを得る。

【０２１９】

〔実施例126〕

a) N-[5-(3-ヒドロキシ-プロピル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中のB11(1.13g)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(1.11g;4.91mmol)の溶液を2時間加熱還流させる。混合物を蒸発乾固させてN-[5-(3-ヒドロキシ-プロピル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(1.12g)を得、さらに精製せずに使用する。

b) N-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(3-オキソ-プロピル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

N-[5-(3-ヒドロキシ-プロピル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(1.12g)のCH_2Cl_2(10ml)中の溶液にDess-Martin試薬(3.5g;8.25mmol)を加えて混合物をRTで4時間撹拌する。蒸発乾固後、CH_2Cl_2/MeOHの勾配で溶出するフAlox B上フレッシュクロマトグラフィーで粗製物質を精製してN-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(3-オキソ-プロピル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(0.42g)を得る。

c) N-[5-(3-tert-ブトキシイミノ-プロピル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

MeOH(10ml)と水(1ml)中のN-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(3-オキソ-プロピル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(50mg)とO-tert-ブチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(117mg;0.93mmol)の溶液をRTで18時間撹拌する。蒸発乾固させた後、MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで粗製物質を精製して所望化合物(7mg)を得る。

【０２２０】

〔実施例127〕

N-[5-(4,4-ジメチル-ペンチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中のB12(0.33g)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(0.26g;1.14mmol)の溶液を65℃で3時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、残留物をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して所望化合物を得る(0.15g)。

〔実施例128〕

N-[7,7-ジメチル-6-オキソ-5-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中のB13(280mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(229mg;1.07mmol)の溶液を100℃で5時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、CH_3CN/水で溶出するRP-MPLCで残留物を精製して所望化合物(93mg)を得る。

〔実施例129〕

N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-フェニル-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中のB14(175mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(150mg;0.67mmol)の溶液を100℃で18時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出するRP-MPLCで残留物を精製して所望化合物(185mg)を得る。

〔実施例130〕

N-[5-(4-メトキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中のB15(68mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(49.6mg;0.22mmol)の溶液を2時間加熱還流させる。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出する分取RPで残留物を精製して所望化合物(32.5mg)を得る。

〔実施例131〕

N-[5-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

N-[5-(4-メトキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(10mg;0.02mmol)をCH_2Cl_2中のBBr_3溶液(1M;100μl)に懸濁させ、RTで18時間撹拌する。塩酸(200μl;1N)の添加後、混合物をRTでさらに1時間撹拌してから蒸発乾固させる。MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで粗製物質を精製して所望化合物(5mg)を得る。

【０２２１】

〔実施例132〕

N-[5-(4-クロロ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中のB16(140mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(105mg;0.47mmol)の溶液を2時間加熱還流させる。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで残留物を精製して所望化合物(36mg)を得る。

〔実施例133〕

N-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中のB17(116mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(95mg;0.42mmol)の溶液を2時間加熱還流させる。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで残留物精製して所望化合物(59mg)を得る。

〔実施例134〕

N-[5-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中のB18(131mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(102mg;0.45mmol)の溶液を2時間加熱還流させる。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで残留物を精製して所望化合物(83mg)を得る。

〔実施例135〕

N-[5-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)中のB19(152mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(109mg;0.49mmol)の溶液を2時間加熱還流させる。混合物を蒸発乾固させて所望化合物(210mg)を得る。

【０２２２】

〔実施例136〕

N-[5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

N-[5-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(105mg)をCH_2Cl_2中のBBr_3溶液(1M;700μl)に懸濁させてRTで18時間撹拌する。塩酸(400μl;1N)の添加後、混合物をRTでさらに1時間撹拌してから蒸発乾固させる。MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで粗製物質を精製して所望化合物(25mg)を得る。

〔実施例137〕

N-[5-(3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)中のB20(98mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(63.1mg;0.28mmol)の溶液を2時間加熱還流させる。混合物を蒸発乾固させて所望化合物(103mg)を得る。

〔実施例138〕

N-[5-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

N-[5-(3,5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド(90mg;0.18mmol)をCH_2Cl_2中のBBr_3溶液(1M;600μl)に懸濁させてRTで18時間撹拌する。塩酸(300μl;1N)の添加後、混合物をRTでさらに1時間撹拌してから蒸発乾固させる。MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで粗製物質を精製して所望化合物(27.7mg)を得る。

〔実施例139〕

N-[5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中のB21(69mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(57.5mg;0.23mmol)の溶液を80℃で18時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、シクロヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製して所望化合物(45.0mg)を得る。

〔実施例140〕

N-(7,7-ジメチル-5-オキサゾール-2-イルメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中のB22(100mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(85mg;0.38mmol)の溶液を45℃で18時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、シクロヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製して所望化合物(90mg)を得る。

【０２２３】

〔実施例141〕

N-[5-(3-シクロプロピル-プロパ-2-イニル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(13ml)中のB29(200mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(184mg;0.82mmol)の溶液をRTで24時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、シクロヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製して所望化合物(10mg)を得る。

〔実施例142〕

N-[5-(2-エチルスルファニル-エチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(35ml)中B30(0.73g)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(0.72g;2.70mmol)の溶液を80℃で18時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出する分取RP-MPLCで残留物を精製して所望化合物(0.76g)を得る。

〔実施例143〕

N-[5-(2-シクロプロポキシ-エチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(8ml)中のB31(210mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(165mg;0.73mmol)の溶液を40℃で24時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、シクロヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製して所望化合物(113mg)を得る。

〔実施例144〕

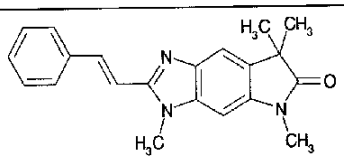
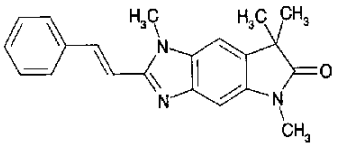
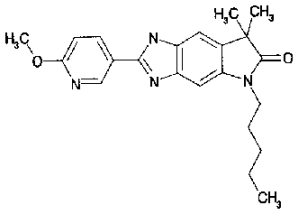
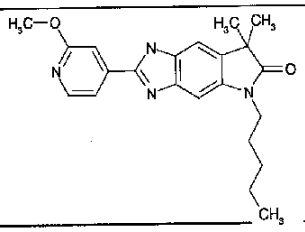
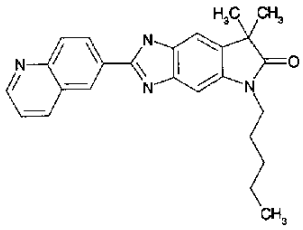
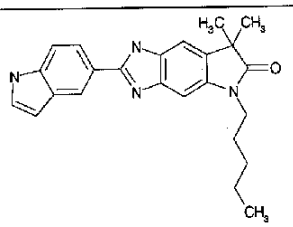
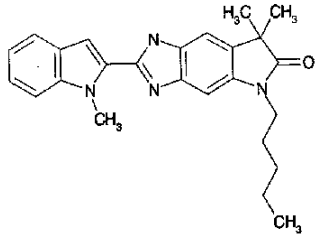
N-[5-(3-シアノ-プロピル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中B37(190mg)とN-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-ベンズアミド(150mg;0.67mmol)の溶液を150℃で24時間撹拌する。混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCで残留物を精製して所望化合物(84.2mg)を得る。

【０２２４】

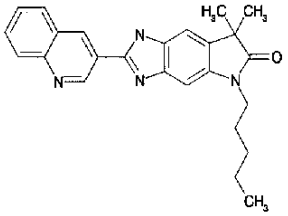
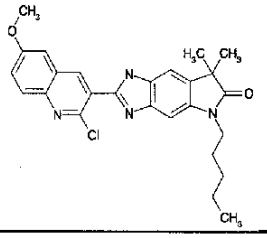
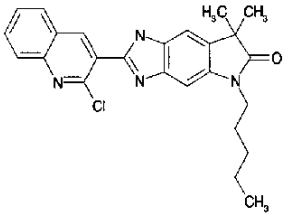
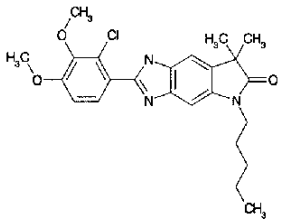
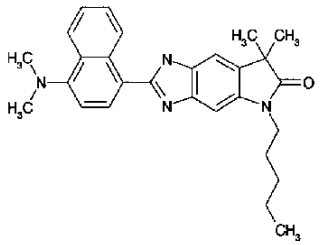
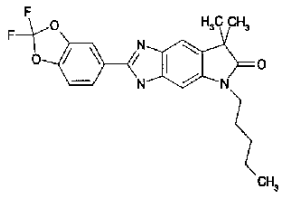
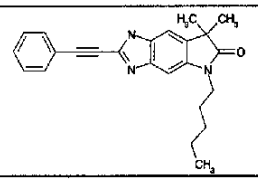
〔実施例77～144〕

【化９２】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
77			3,18	332	(DMSO) d = 1.32 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (t, 2H)
78			3,21	332	(DMSO) d = 1.35 (s, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (t, 2H)
79		206-208	2,79	379	(DMSO) d= 0.83-0.86 (m, 3H), 1.22-1.36 (m, 10H), 1.60-1.70 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.14/7.56 (2br s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.33-8.40 (m, 1H), 8.88-8.92 (m, 1H)
80		Zers. ~78	3,04	379	(DMSO) d= 0.80-0.89 (m, 3H), 1.22-1.39 (m, 10H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.95-7.37 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.49/7.80 (m, 2H), 8.27-8.37 (m, 1H)
81		Zers. ~102.5	2,89	399	(DMSO) d= 0.81-0.90 (m, 3H), 1.20-1.39 (m, 10H), 1.59-2.26 (m, 2H), 3.72-3.81 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.56-7.71 (m, 2H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.45-8.57 (m, 2H), 8.69-8.74 (m, 1H), 8.91-8.99 (m, 1H), 12.80-13.40 (br m, 1H, 互変異性体)
82		Zers. ~149	2,81	387	(DMSO) d= 0.80-0.91 (m, 3H), 1.24-1.27 (m, 10H), 1.60-1.70 (m, 2H), 3.69-3.79 (m, 2H), 6.53-6.58 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.41-7.66 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 11.25-11.35 (m, 1H), 12.63 (br s, 1H, 互変異性体)
83		Zers. ~103	3,34	401	(DMSO) d= 0.81-0.89 (m, 3H), 1.25-1.40 (m, 10H), 1.60-1.70 (m, 2H), 3.68-3.79 (m 2H), 4.28 (s, 3H), 7.06/7.34/7.49/7.71 (4 br s, 2H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 12.85 (br s, 1H, 互変異性体)

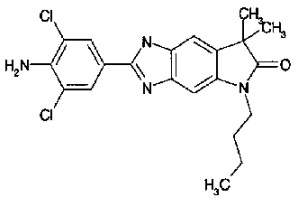
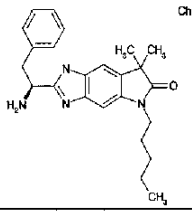
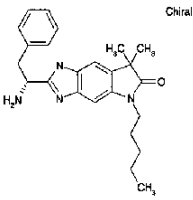
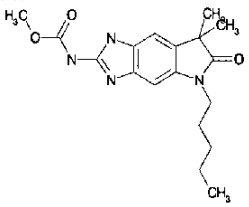
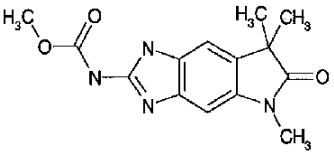
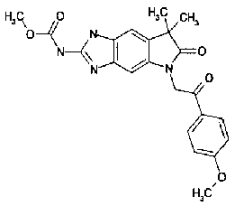
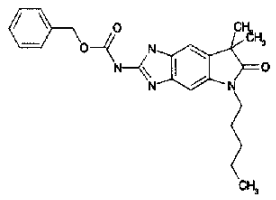
【０２２５】

【化９３】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
84		206-208	3,03	399	(DMSO) d= 0.81-0.89 (m, 3H), 1.24-1.40 (m, 10H), 1.61-1.72 (m, 2H), 3.74-3.82 (m 2H), 7.15/7.32 (2 br s, 1H), 7.54-7.80 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.07-8.19 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.62-9.70 (m, 1H), 13.25 (br s, 1H, 互変異性体)
85		Zers. ~115	3,31	463/65	(DMSO) d= 0.81-0.90 (m, 3H), 1.22-1.39 (m, 10H), 1.62-1.71 (m, 2H), 3.71-3.81 (m 2H), 3.93 (s, 3H), 7.15/7.33 (2 br s, 1H), 7.50-7.76 (m, 3H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.77/12.86 (2br s, 1H, 互変異性体)
86		Zers. ~121	3,28	433/35	(DMSO) d= 0.78-0.93 (m, 3H), 1.16-1.45 (m, 10H), 1.58-1.74 (m, 2H), 3.67-3.85 (m 2H), 7.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H, 互変異性体)
87		Zers. ~92	2,98	442/44	(DMSO) d= 0.79-0.90 (m, 3H), 1.22-1.39 (m, 10H), 1.59-1.71 (m, 2H), 3.69-3.77 (m 2H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.07/7.26/7.48/7.63 (3 br s, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 12.44/12.51 (2 br s, 1H, 互変異性体)
88		Zers. ~124	3,02	441	(DMSO) d= 0.81-0.89 (m, 3H), 1.24-1.39 (m, 10H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.72-3.79 (m 2H), 7.07/7.36/7.49/7.72 (4 br s, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 12.66/12.70 (2 br s, 1H, 互変異性体)
89			3,2	428	(DMSO) d= 0.80-0.91 (m, 3H), 1.23-1.40 (m, 10H), 1.60-1.71 (m, 2H), 3.68-3.82 (m 2H), 7.07/7.25 (2 br s, 1H), 7.45-7.71 (m, 2H), 7.95-8.03 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 12.90 (br s, 1H, 互変異性体)
90			3,35	372	(CDCl3) d = 0.83-0.90 (m, 3H), 1.28-1.40 (m, 10H), 1.64-1.73 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 7.46-7.51 (m ,3H)

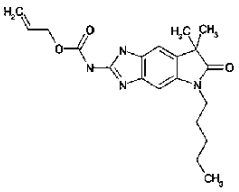
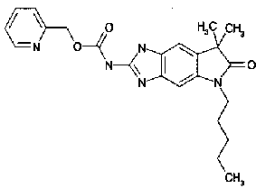
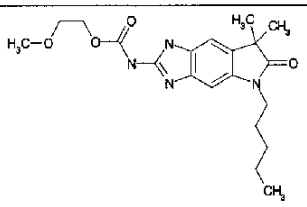
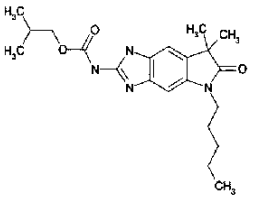
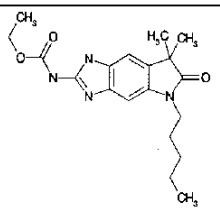
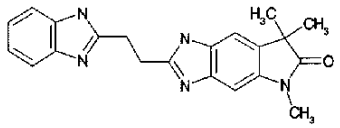
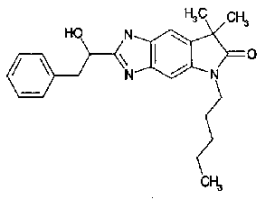
【０２２６】

【化９４】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
91			3,66	417/19/21	(DMSO) d = 0.91 (t, 3H), 1.30 (m, 8H), 1.61 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 5.95 (d, NH2), 7.00/7.20 (2 s, 1H, 互変異性体), 7.43/7.58 (2 s, 1H, 互変異性体), 8.00 (d, 2H), 12.65 (s, NH)
92		Zers. ~158	2,74	391	(DMSO) d= 0.78-0.88 (m, 3H), 1.20-1.36 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.66-4.82 (m, 4H), 4.88-4.98 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 6H), 7.69 (s, 1H), 9.11 (br s, 2H)
93		Zers. ~158	2,73	391	(DMSO) d= 0.79-0.86 (m, 3H), 1.18-1.35 (m, 10H), 1.56-1.65 (m, 2H), 2.70-4.70 (m, 4H), 4.84-4.93 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 6H), 7.66 (s, 1H), 9.04 (br s, 2H)
94		217,5-220,6	2,67	345	(DMSO) = 0.80-0.90 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 10H), 1.57-1.69 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 11.57 (br s, 2H, 互変異性体)
95			3,1	289	(DMSO) = 1.28 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 11.54 (br s, 2H, 互変異性体)
96			2,55	423	(DMSO) d = 1.35 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H)
97		149,6-152,9	3,13	421	(DMSO) = 0.81-0.88 (m, 3H), 1.22-.135 (m, 10H), 1.58-1.66 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 6H), 11.56 (br s, 2H, 互変異性体)

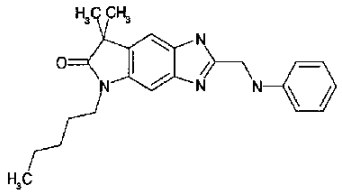
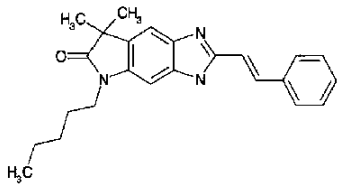
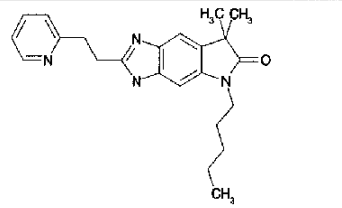
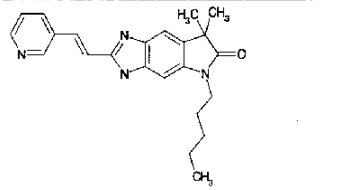
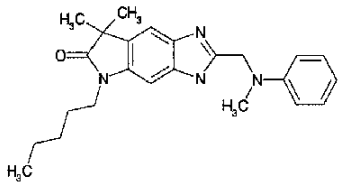
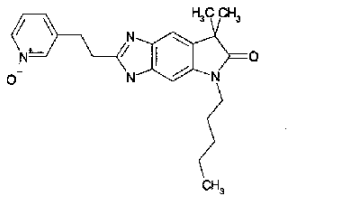
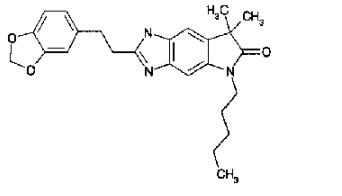
【０２２７】

【化９５】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
98		Zers. ~180	2,93	371	(DMSO) = 0.80-0.88 (m, 3H), 1.21-1.36 (m, 10H), 1.57-1.67 (m, 2H), 3.64-3.71 (m, 2H), 4.65-4.73 (m, 2H), 5.23-5.30 (m, 1H), 5.35-5.43 (m, 1H), 5.95-6.06 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 11.59 (br s, 2 H)
99		181,0-183,9	2,78	422	(DMSO) = 0.81-0.88 (m, 3H), 1.21-1.34 (m, 10H), 1.57-1.67 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.54-8.60 (m, 1H), 11.64 (br s, 2H, 互変異性体)
100		189,8-192,5	4,06	389	(DMSO) = 0.81-0.89 (m, 3H), 1.20-1.37 (m, 10H), 1.57-1.67 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.64-3.71 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 11.51 (br s, 2H, 互変異性体) [1個のCH3-基が隠れている]
101		107,9-111,4	3,05	387	(DMSO) = 0.80-0.87 (m, 3H), 0.91-0.98 (m, 6H), 1.21-1.36 (m, 10H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 11.48 (br s, 2H, 互変異性体)
102		192,7-195,8	2,88	359	(DMSO) = 0.81-0.88 (m, 3H), 1.22-1.36 (m, 13 H), 1.58-1.67 (m, 2H), 3.64-3.71 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 11.53 (br s, 2H, 互変異性体)
103			2,51	360	(DMSO) d = 1.29 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.35 (s, 4H), 6.95-7.56 (m, 6H), 12.30 (br s, NH)
104			3,39	392	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.21-1.39 (m, 10H), 1.59-1.69 (m, 2H), 3.15-3.45 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.05/7.44 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.13-7.30 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

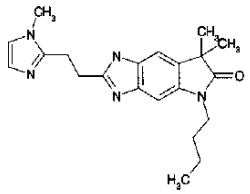
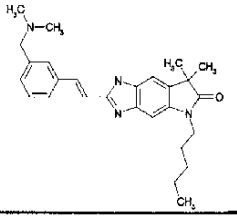
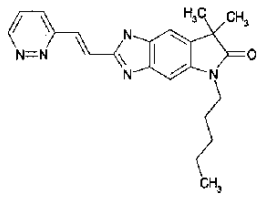
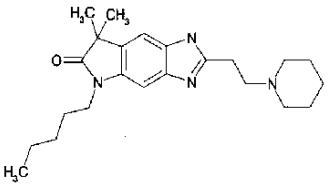
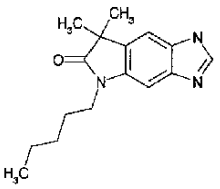
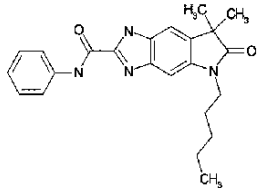
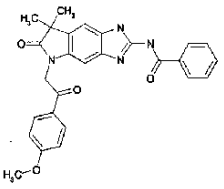
【０２２８】

【化９６】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
105			3,51	377	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 10H), 1.61 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.44 (d, 2H), 6.21 (t, NH), 6.58 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.98/7.16 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.06 (t, 2H), 7.38/7.52 (2 br s, 1H, 互変異性体), 12.11/12.20 (2 br s, NH, 互変異性体)
106			3,73	374	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.66 (d, 2H)
107			2,98	377	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.62 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 6.98/7.11 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.20 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.38/7.49 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.69 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.10/12.15 (2 br s, NH, 互変異性体)
108			3,26	375	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 7.00-7.70 (m, 5H), 8.12 (d, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.82 (br s, 1H), 12.61 (br s, NH)
109			4,09	391	(DMSO) d = 0.84 (t, 3H), 1.29 (m, 10H), 1.62 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 12.19 (br s, NH)
110			3,47	393	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.29 (m, 10H), 3.10 (m, 4H), 3.70 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.95 (br s, NH)
111			2,68	420	(DMSO) d = 0.80-0.89 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 10H), 1.56-1.67 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 4H), 3.64-3.77 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.66-6.73 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 12.13 (br s, 1H)

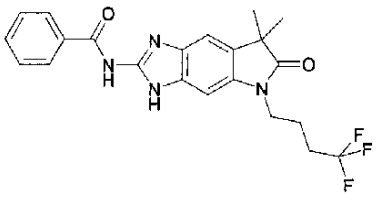
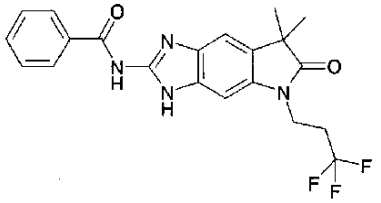
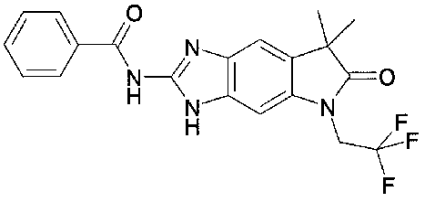
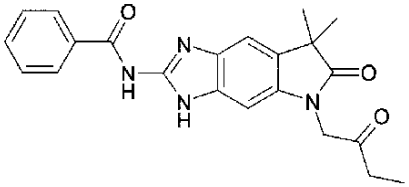
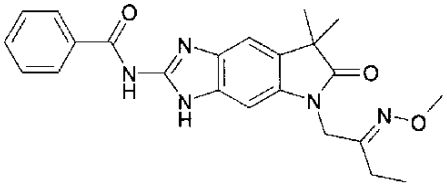
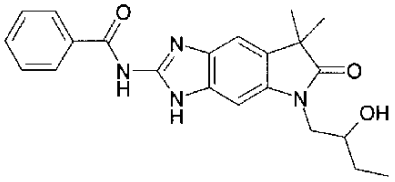
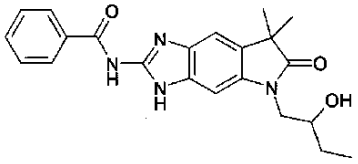
【０２２９】

【化９７】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
112			1,44	366	(DMSO) d = 0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 8H), 1.61 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 12.20 (br s, NH)
113			2,91	431	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 7.02/7.17 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.19 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.47/7.61 (2 br s, 1H, 互変異性体), 7.55 (t, 1H), 12.49/12.51 (2 br s, NH, 互変異性体)
114			3,76	376	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.64 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 7.54-7.85 (m, 5H), 8.10 (d, 1H), 9.15 (m, 1H), 12.83 (br s, NH)
115			2,81	383	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.52-1.68 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 3.25 (br s, 4H), 3.71 (s, 4H), 3.78 (t, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)
116			2,42	272	(DMSO) d = 0.77-0.91 (m, 3H), 1.19-1.41 (m, 10H), 1.56-1.68 (m, 2H), 3.65-3.79 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 12.36 (br s, 1H
117			5,09	391	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.21-1.39 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 7.03-7.16 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 10.68 (br s, NH), 13.38 (br s, NH)
118			2,85	469	(DMSO) d = 1.38 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 8.06-8.15 (m, 4H), 12.16 (br s, 1H)

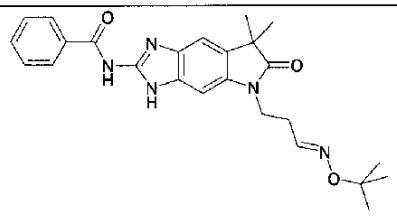
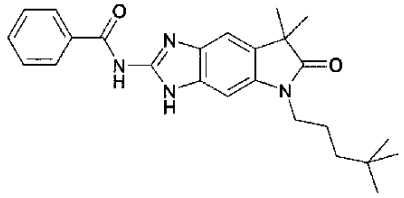
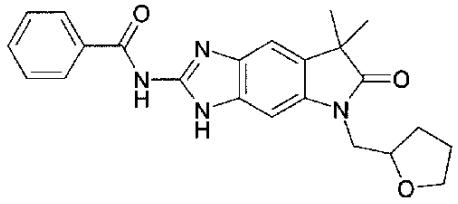
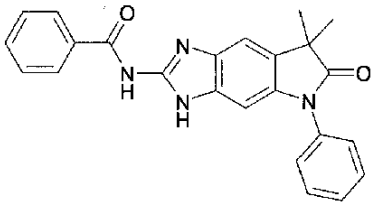
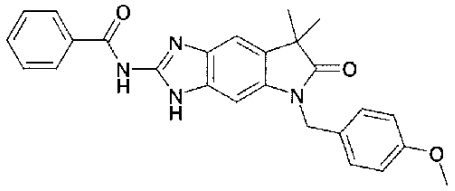
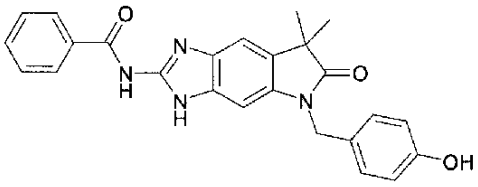
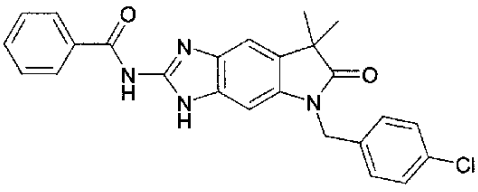
【０２３０】

【化９８】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
119			3.67	431	
120			3.57	417	
121			3.59	403	
122			3.35	391	
123			3.55	420	
124	Chiral 		3.33 (18.23 分 on Chiralpak ADH)	393	
125	Chiral 		3.33 (26.85 分 on Chiralpak ADH)	393	

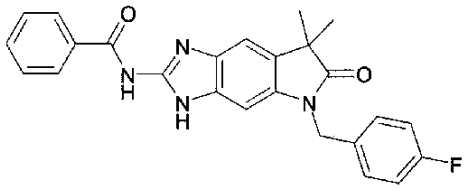
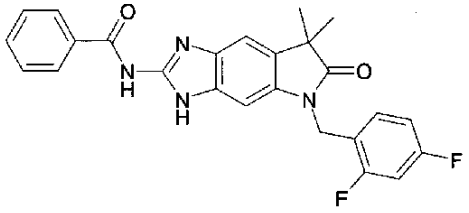
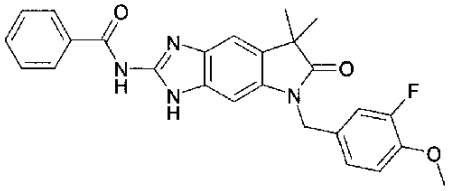
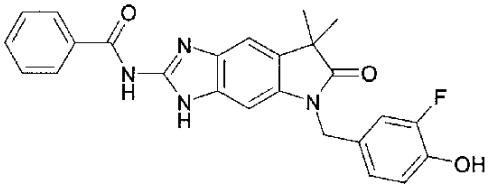
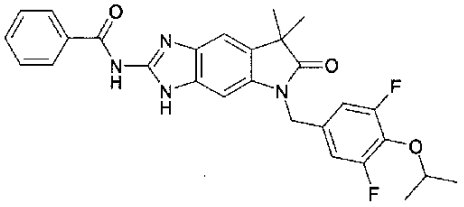
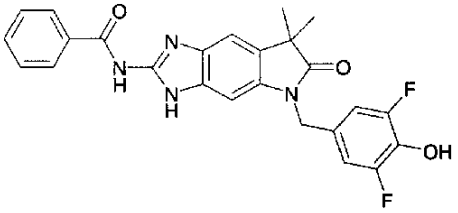
【０２３１】

【化９９】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
126			3.62	448 ·	
127			3.85	419	
128			3.21	405	
129			3.63	397	
130			3.60	441	
131			3.35	427	
132			3.80	445	

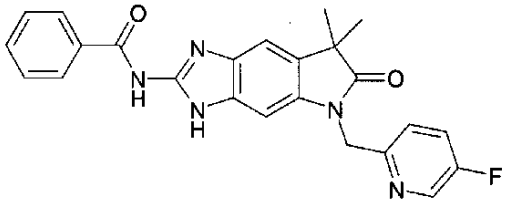
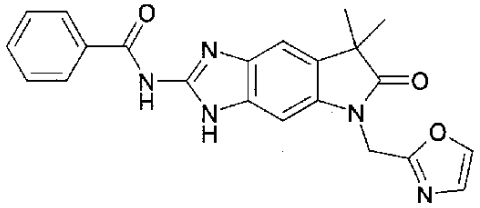
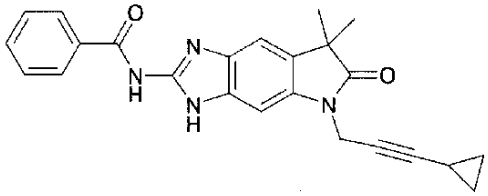
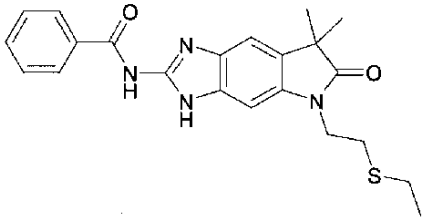
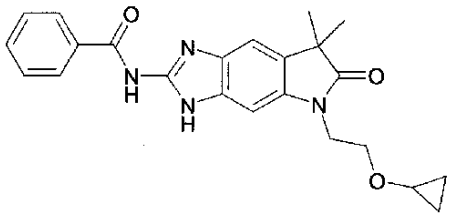
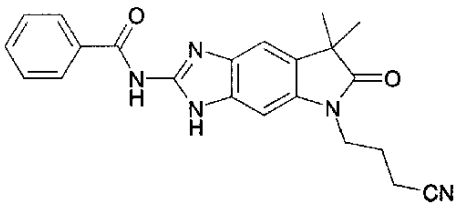
【０２３２】

【化１００】

#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
133			3.61	429	
134			3.70	447	
135			3.40	459	
136			3.23	445	
137				505	
138				463	

【０２３３】

【化１０１】

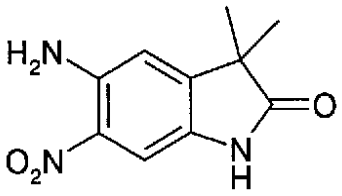
#	構造	Mp [°C]	HPLC Rt [分]	MS	NMR
139			3.36	430	
140			3.15	402	
141			3.62	399	
142			3.37	409	
143			3.37	405	
144			3.23	388	

【０２３４】

〔構成要素Ｃの合成〕

(C1) 5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化１０２】



【０２３５】

5-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(C1)は、4-アミノアセトアニリドから、EP0161632A1に記載されているとおりに調製する。

【０２３６】

〔構成要素Ｃから出発する実施例〕

〔実施例145〕

a) N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド

乾燥CH_2Cl_2(75ml)中のC1(3.1g)とピリジン(3.5ml;42mmol)の溶液に4-メトキシ-ベンゾイルクロリド(2.63g;15.4mmol)を2分間にわたって加える。添加後、混合物をRTで20時間撹拌する。$CHCl_3$(200ml)を加え、有機層を水酸化ナトリウム溶液(0.5N)と水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮する。粗製物質を沸騰しているEtOHと摩砕し、沈殿をろ過で収集する(3.73g)。

b) 5-アリル-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

アセトン(3.2ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(1.6ml)中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(200mg)、臭化アリル(78mg;0.65mmol)及びK_2CO_3(233mg;1.69mmol)の溶液を50℃で48時間撹拌する。混合物をろ過し、真空中で濃縮する。残留物を酢酸(3ml)に懸濁させ、鉄(150mg;粉末)を加え、結果混合物をマイクロ波装置内で150℃にて900秒加熱する。再び冷却後、混合物をろ過し、真空中で濃縮する。分取RP-HPLCで所望化合物を得る。

実施例146～164は、N-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミドと対応するハロゲン化アルキルから、実施例145bで述べたとおり同様に調製する。

【０２３７】

〔実施例165〕

5-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-5-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(33mg)とトリフルオロ酢酸(77μl)の混合物に、RTで48時間$SiEt_3$(30μl)を滴加する。混合物を真空中で濃縮して残留物をMeOH(5ml)、CH_2Cl_2(5ml)及び飽和$NaHCO_3$溶液に取る。結果溶液をRTで30分間撹拌し、塩酸(1N)で中和してCH_2Cl_2で抽出する。有機層を水洗し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートする。水/MeCNの勾配で溶出する分取RP-HPLCにより所望化合物(15mg)を得る。

〔実施例166〕

2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-5-カルボン酸プロピルアミド

乾燥トルエン(2ml)中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(200mg)とプロピルイソシアネート(59μl)の溶液をマイクロ波装置内で150℃にて900秒撹拌する。生じた固体をろ過で収集し、酢酸(3ml)に溶かし、鉄(200mg;粉末)を加えて混合物を再びマイクロ波装置内で150℃にて900秒撹拌してニトロ官能の還元と閉環を達成する。混合物をろ過し、真空中で濃縮する。分取RP-HPLCで所望化合物(65mg)を得る。

〔実施例167〕

2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-5-カルボン酸フェニルアミド

乾燥トルエン(2ml)中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(100mg)とフェニルイソシアネート(35mg;0.3mmol)の溶液をマイクロ波装置内で150℃にて900秒撹拌する。混合物をろ過し、真空中で濃縮する。残留物を酢酸(2ml)に溶かし、鉄(115mg;粉末)を加え、混合物を再びマイクロ波装置内で150℃にて900秒撹拌してニトロ官能の還元と閉環を達成する。混合物をろ過し、真空中で濃縮する。分取RP-HPLCで所望化合物(26mg)を得る。

〔実施例168〕

2-(4-メトキシ-フェニル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-5-カルボン酸 プロピルエステル

乾燥トルエン(3ml)中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(50mg)、クロロギ酸プロピル(18μl)及びNEt_3(0.2ml)の溶液をマイクロ波装置内で150℃にて900秒撹拌する。混合物をろ過し、真空中で濃縮する。残留物を酢酸(2.5ml)に溶かし、鉄(50mg;粉末)を加え、混合物を再びマイクロ波装置内で150℃にて900秒撹拌してニトロ官能の還元と閉環を達成する。混合物をろ過し、真空中で濃縮する。分取RP-HPLCで所望化合物(26mg)を得る。

【０２３８】

〔実施例169〕

a) 5-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 4-ニトロ-フェニルエステル

乾燥トルエン(3ml)中のN-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-メトキシ-ベンズアミド(200mg)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(166mg;0.83mmol)及びNEt_3(0.2ml)の溶液をマイクロ波装置内で150℃にて800秒撹拌する。結果として生じた沈殿をろ過で収集して冷トルエンで洗浄する。減圧下で乾燥後、化合物(240mg)を得る。

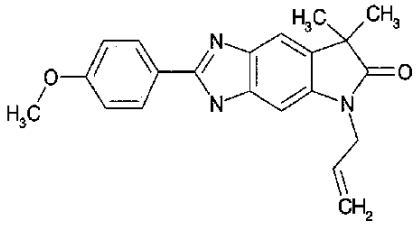
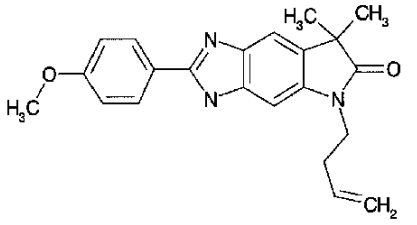
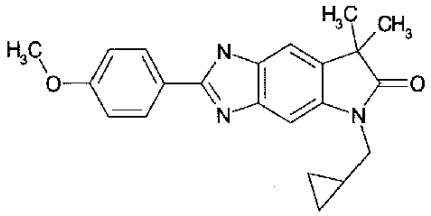
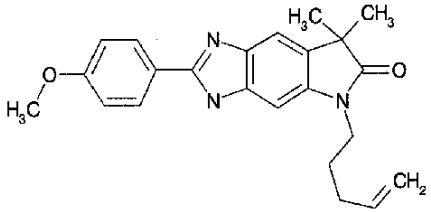
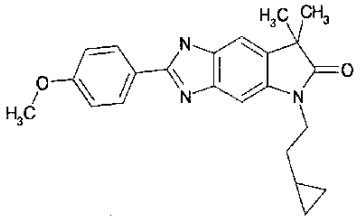
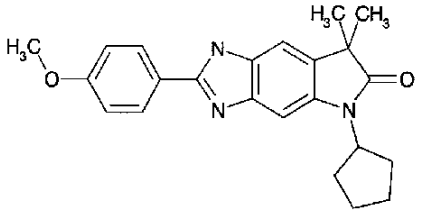
b) 5-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 ベンジルアミド

5-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-3,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 4-ニトロ-フェニルエステル(54mg)のCH_2Cl_2(10ml)中の溶液にRTでベンジルアミン(44μl)を加える。反応混合物をRTで20時間撹拌する。水系仕上げ及び真空中での濃縮後、残留物を酢酸(3ml)に溶かし、鉄(60mg;粉末)を加える。混合物をマイクロ波装置内で150℃にて900秒撹拌する。ろ過及び溶媒のエバポレーション後、粗製物質を分取RP-HPLCで精製する。

【０２３９】

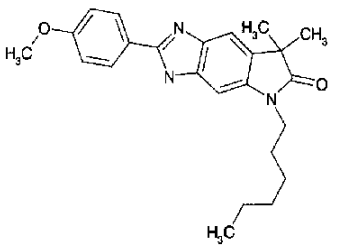
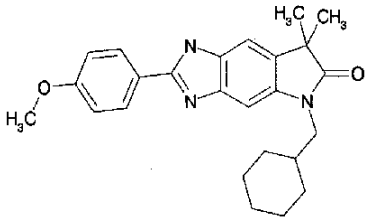
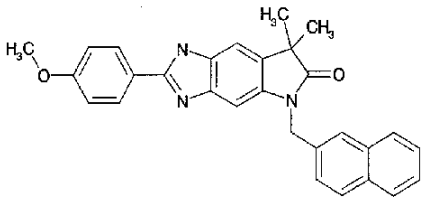
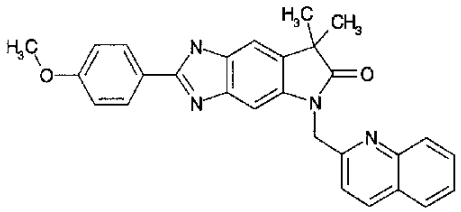
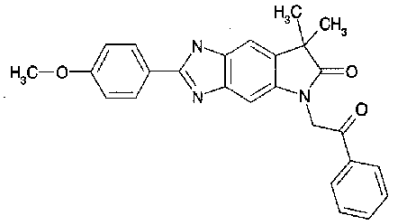
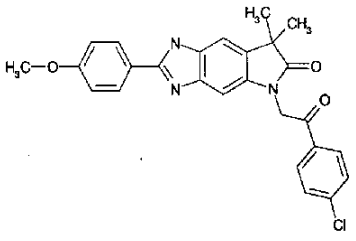
〔実施例145～169〕

【化１０３】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS	NMR
145		2,68	348	(DMSO) d = 1.37 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.37-4.39 (m, 2H), 5.15-5.22 (m, 2H), 5.85-5.94 (m, 1H), 6.99/7.02 (2s, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.88/7.90 (2s, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H), 12.66 (br, 1H).
146		2,75	362	(DMSO) d = 1.32 (s, 6H), 2.40-2.45 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 5H), 4.95-5.02 (m, 2H), 5.75-5.86 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.22 (br, 1H), 7.50 (br, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 12.66 (br, 1H).
147		2,78	362	(DMSO) d = 0.34-0.38 (m, 2H), 0.46-0.50 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.22-7.69 (m, 2H), 8.06-8.11 (m, 2H).
148		2,86	376	(DMSO) d = 1.33 (s, 6H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.90-5.67 (m, 2H), 5.81-5.92 (m, 1H), 7.02/7.24 (2br s, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.43/7.59 (2br s, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 12.65 (br, 1H).
149		2,66	376	(DMSO) d = 0.00-0.04 (m, 2H), 0.31-0.40 (m, 2H), 0.65-0.76 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.50-1.60 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 5H), 6.92-7.35 (m, 3H), 7.35-7.69 (br s, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H)
150		2,83	376	n.d.

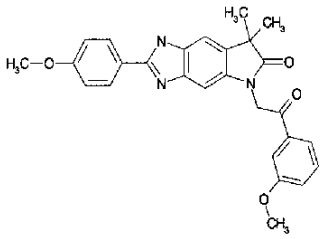
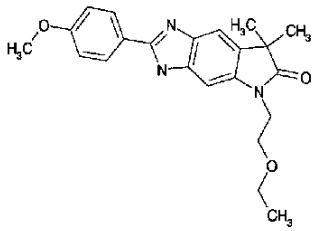
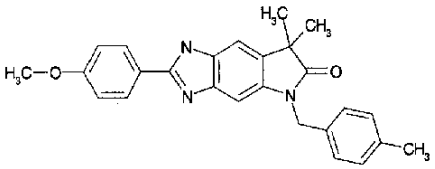
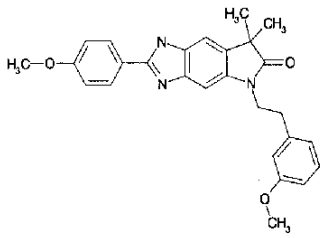
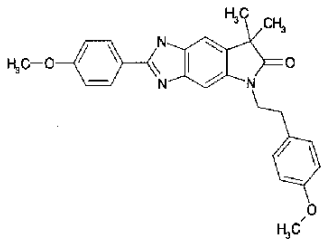
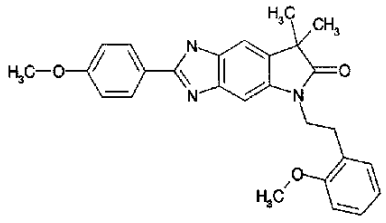
【０２４０】

【化１０４】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS	NMR
151		2,84	392	(DMSO) d = 0.79-0.88 (m, 3H), 1.21-1.37 (m, 12H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.08-7.18 (m, 3H),7.54 (s, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H)
152		2,88	404	(DMSO) d = 1.08-1.10 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.54-1.72 (m, 5H), 1.78-1.90 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.93-7.31 (m, 3H), 7.35-7.67 (br s, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H)
153		2,79	448	(DMSO) d = 1.43 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.79-7.14 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.45-7.66 (m, 3H), 7.82-7.94 (m, 4H), 7.95-8.02 (m, 2H), 12.31-12.82 (m, 1H)
154		2,66	449	(DMSO) d = 1.46 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.79-7.10 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.43-7.68 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 1H), 7.91-8.04 (m, 4H), 8.21-8.37 (m, 1H), 12.41-12.71 (2br s, 1H)
155		2,67	426	
156		2,95	460	(DMSO) d = 1.39 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.94-7.20 (m, 3H), 7.47-7.62 (br s, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 8.01-8.07(m, 2H), 8.00-8.14 (m, 2H)

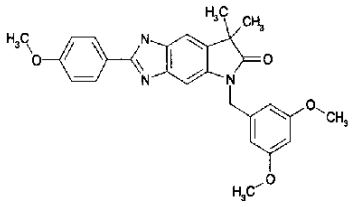
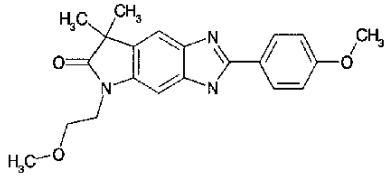
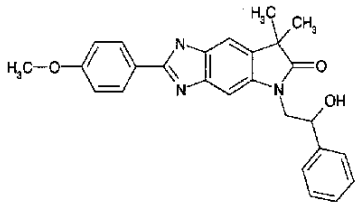
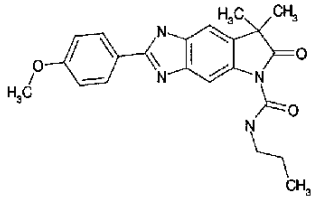
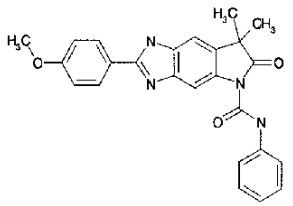
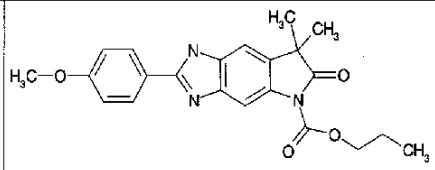
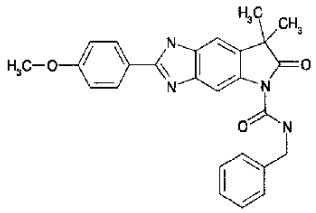
【０２４１】

【化１０５】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS	NMR
157		2,86	456	(DMSO) d = 1.39 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.90-7.20 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.41-7.66 (m, 3H), 7.68-7.74(m, 1H), 8.00-8,08 (m, 2H), 12.48-12.80 (2br s, 1H)
158		2,54	380	
159		2,86	412	
160		2,89	442	
161		2,7	442	
162		2,68	442	

【０２４２】

【化１０６】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS	NMR
163		2,86	458	
164		2.84	366	(DMSO) d = 1.32 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H), 12.65 (br s, 1H)
165		2,8	428	
166		2,87	393	(DMSO) d = 0.88-0.99 (m, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.51-1.66 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.43-7.74 (br s, 1H), 8.02-8.13 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.62-8.73 (m, 1H)
167		3,03	427	(DMSO) d = 1.50 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.53-7.76(m, 3H), 8.05-8.13 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 10.71 (s, 1H)
168		2,89	394	(DMSO) d = 0.99-1.05 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.72-1.81 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.29-4.35 (m, 2H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.48-7.71 (br s, 1H), 7.95-8.03 (br s, 1H), 8.04-8.13(m, 2H), 12.55-12.95 (br s, 1H)
169		3	441	(DMSO) d = 1.44 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.51-4.57 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.51-7.69(br s, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.06-9.11 (m, 1H)

【０２４３】

〔構成要素Ｄの合成のための一般手順(III)〕

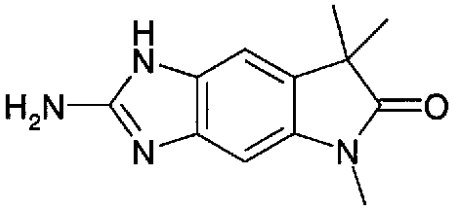
水(5～15ml)とTHF(2～10ml)中の対応する構成要素Ｂ(1mmol)の溶液にBrCN(CH_2Cl_2中3M溶液又は固体;1.1～2.0当量)を0℃で加える。混合物をRTに戻して20時間撹拌する。完了後、有機溶媒を真空中除去し、残りの水相をアルカリ性にして(NaOH、K_2CO_3又はNa_2CO_3)EtOAc(各20ml)で3回抽出する。混ぜ合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして2-アミノベンズイミダゾール構成要素Ｄを得る。精製は、再結

晶又はCH_2Cl_2/MeOHの勾配で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより行う。

【０２４４】

(D1) 2-アミノ-5,7,7-トリメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１０７】



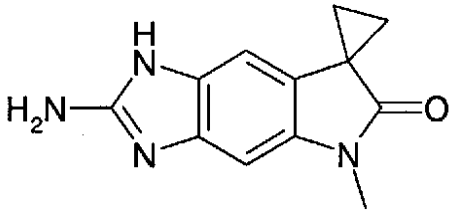
【０２４５】

一般手順(III)と同様に、水(120ml)及びTHF(60ml)中RTでBrCN(1.5g;14.2mmol)を用いてB5(2.8g)を環化する。水系仕上げ後、褐色がかった固体として純粋なD1(2.47g)を得る。

【０２４６】

(D2) 2'-アミノ-5'-メチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4',5'-f]-スピロ[シクロプロパン-1,7'-インドール]-6'-オン

【化１０８】



【０２４７】

a) 1'-メチル-5'-ニトロ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン

1'-メチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(8g)の酢酸(150ml)中の溶液に硝酸(発煙,5.5ml)を15℃で15分間にわたって加える。混合物をRTで3時間撹拌してから水中に注ぐ。沈殿をろ過で収集して水、2-プロパノール及びtertブチル-メチル-エーテルで洗浄して表題化合物(8.80g)を得る。

b) 5'-アミノ-1'-メチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン

1'-メチル-5'-ニトロ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(3g)をEtOAc(105ml)に溶かして$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(9g;46.5mmol)を加える。反応混合物を一晩還流させ、冷却してAl_2O_3上でろ過する。ろ液の水系仕上げ後、化合物(2.2g)を得る。

c) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1'-メチル-2'-オキソ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-5'-イル)-アセトアミド

粗製5'-アミノ-1'-メチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(2g)と無水トリフルオロ酢酸(2g;9.52mmol)を乾燥CH_2Cl_2(30ml)に溶かす。NEt_3(2g;19.7mmol)の添加後、混合物をRTで25分撹拌する。0.1N 塩酸で希釈後、混合物をCH_2Cl_2で3回抽出する。混ぜ合わせた有機層を連続的に0.1N 塩酸、水、飽和K_2CO_3溶液及び食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして化合物(3g)を得る。

d) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1'-メチル-6'-ニトロ-2'-オキソ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-5'-イル)-アセトアミド

2,2,2-トリフルオロ-N-(1'-メチル-2'-オキソ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-5'-イル)-アセトアミド(2g)の酢酸(20ml)中の溶液に15℃にて硝酸(発煙,0.8ml)を3分間にわたって加える。混合物をこの温度で1時間撹拌してから水で希釈する。水層をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層を水、飽和K_2CO_3溶液及び食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させてエバポレートする。化合物(2.25g)を褐色の半固体として得る。

e) 5'-アミノ-1'-メチル-6'-ニトロ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オ

ン

2,2,2-トリフルオロ-N-(1'-メチル-6'-ニトロ-2'-オキソ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-5'-イル)-アセトアミド(2g)をMeOH(15ml)、DMF(10ml)及び水(6.1ml)に溶かす。粉末にしたばかりのK_2CO_3(2.9g;21mmol)を加えて反応を50℃で12時間撹拌する。反応の完了後、混合物を水中に注ぎ、沈殿をろ過で収集して2-プロパノールとtertブチルメチルエーテルで洗浄する。化合物(1g)を赤色固体として得る。

f) 5',6'-ジアミノ-1'-メチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'-オン

この化合物は、一般手順(II)と同様に、5'-アミノ-1'-メチル-6'-ニトロ-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(50mg)から、MeOH(10ml)と塩酸(1ml)中で、触媒としてPd/C(15.0mg)を用いて(3時間;1バール)調製する。水系仕上げ後、該化合物をさらに精製せずに使用する。

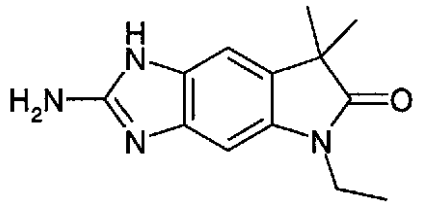
g) 2'-アミノ-5'-メチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4',5'-f]-スピロ[シクロ-プロパン-1,7'-インドール]-6'-オン(D2)

一般手順(III)と同様に、水(1.5ml)及びTHF(0.8ml)中、RTでBrCN(16.1mg;152μmol)を用いて5',6'-ジアミノ-1'-メチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(28mg)を環化する。水系仕上げ後、無色泡として化合物(27mg;118μmol)を得る。

【０２４８】

(D3) 2-アミノ-5-エチル-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１０９】



【０２４９】

a) 5,6-ジアミノ-1-エチル-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

一般手順(II)と同様に、A2(3.9g)から、MeOH(160ml)中、触媒としてPd/C(0.4g)を用いて(12時間)化合物(1.3g)を調製する。

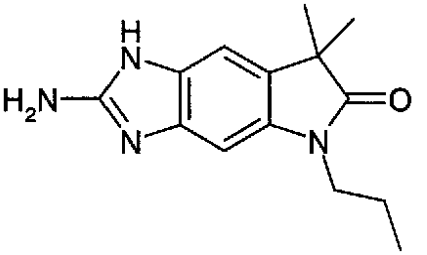
b) 2-アミノ-5-エチル-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(D3)

一般手順(III)と同様に、水(5ml)及びTHF(13ml)中、RTでBrCN(3M;2.2ml;6.6mmol)を用いて5,6-ジアミノ-1-エチル-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.32g)を環化する。水系仕上げ及びEtOAcからの再結晶後、所望化合物(1.03g)を固体として得る。

【０２５０】

(D4) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-プロピル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１０】



【０２５１】

a) 5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-プロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

一般手順(II)と同様に、A3(1.7g)から、MeOH(40ml)中で触媒としてPd/C(0.20g)を用い

て(12時間)化合物(1.51g)を調製する。

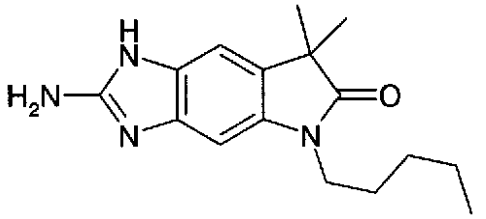
b) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-プロピル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(D4)

一般手順(III)と同様に、水(5ml)及びTHF(13ml)中、RTでBrCN(3M;2.4ml;7.2mmol)を用いて5,6-ジアミノ-3,3-ジメチル-1-プロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.52g)を環化する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(15:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、所望化合物(1.56g)を得る。

【０２５２】

(D5) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１１】



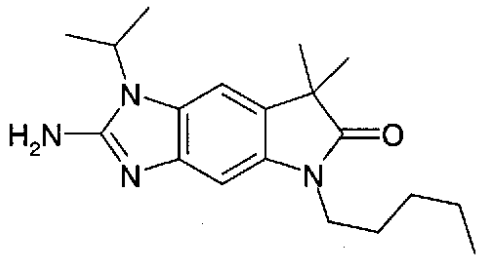
【０２５３】

一般手順(III)と同様に、水(200ml)及びTHF(100ml)中、RTでBrCN(2.04g;19.2mmol)を用いてB3(4.9g)を環化する。水系仕上げ後、固体として純粋なD5(4.54g)を得る。

【０２５４】

(D6) 2-アミノ-1-イソプロピル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１２】



【０２５５】

a) 5-イソプロピルアミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

N,N-ジメチルホルムアミド(7ml)中、RTにて20時間2-ヨードプロパン(0.5ml;5mmol)とKO tBu(561mg;5mmol)を用いてA8(0.5g)をアルキル化する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(98:2)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、化合物(200mg)を得る。

b) 6-アミノ-5-イソプロピルアミノ-3,3-ジメチル-1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

5-イソプロピルアミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(200mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、触媒としてPd/C(10%;0.1g)を用いてRTにて3バールで12時間水素化する。反応の完了後、混合物をろ過し、エバポレートして化合物(180mg)を得る。

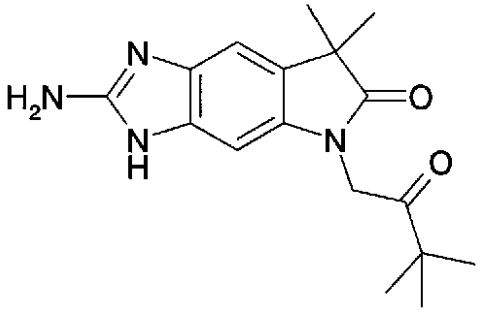
c) 2-アミノ-1-イソプロピル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

一般手順(III)と同様に、水(2.5ml)及びTHF(1ml)中、RTでBrCN(3M;0.2ml;600μmol)を用いて6-アミノ-5-イソプロピルアミノ-3,3-ジメチル-1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(180mg)を環化する。水系仕上げ後、所望化合物(190mg)を得る。

【０２５６】

(D7) 2-アミノ-5-(3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１３】



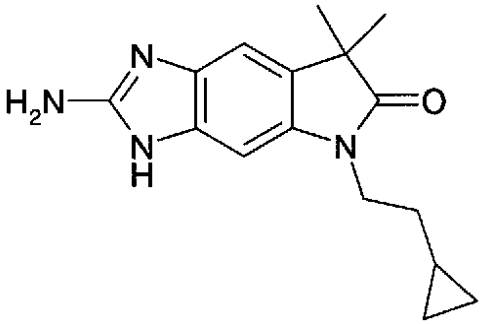
【０２５７】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.24g;2.18mmol)とTHF/H_2O(25/30ml)を用いてB23(0.63g)を環化する。水系仕上げ後、D7(0.61g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２５８】

(D8) 2-アミノ-5-(2-シクロプロピル-エチル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１４】



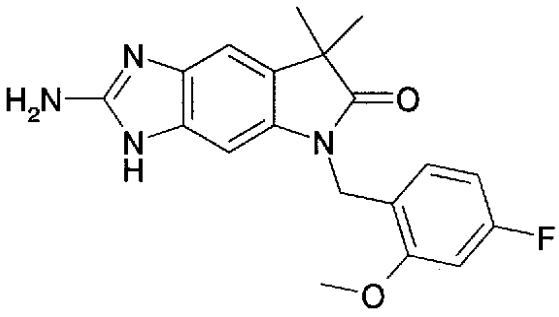
【０２５９】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.82g;7.76mmol)とTHF/H_2O(30/60ml)を用いてB24(1.83g)を環化する。水系仕上げ後、D8(1.91g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２６０】

(D9) 2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メトキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１５】



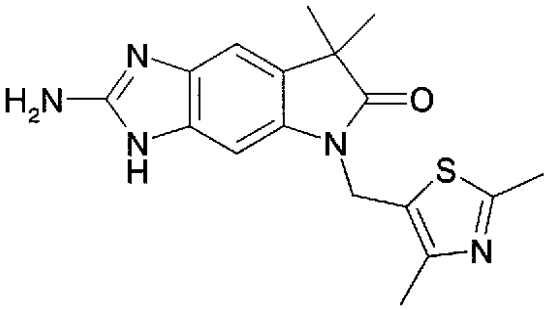
【０２６１】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.50g;4.69mmol)とTHF/H_2O(10/20ml)を用いてB25(1.53g)を環化する。水系仕上げ後、D9(1.32g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２６２】

(D10) 2-アミノ-5-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルメチル)-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１６】



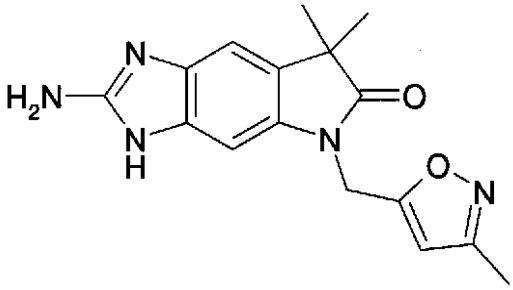
【０２６３】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.45g;4.10mmol)とTHF/H_2O(25/50ml)を用いてB26(1.30g)を環化する。水系仕上げ後、D10(0.93g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２６４】

(D11) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルメチル)-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１７】



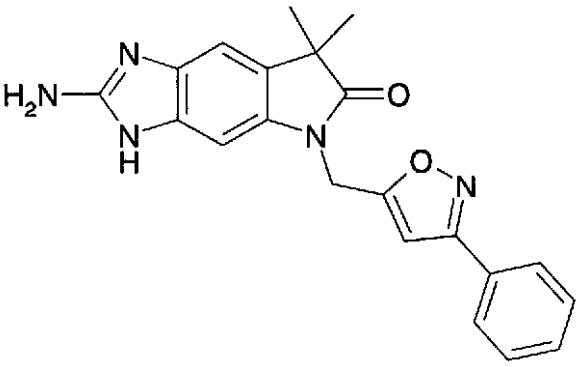
【０２６５】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.25g;2.29mmol)とTHF/H_2O(15/25ml)を用いてB27(0.64g)を環化する。水系仕上げ後、D11(0.75g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２６６】

(D12) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-(3-フェニル-イソキサゾール-5-イルメチル)-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１８】

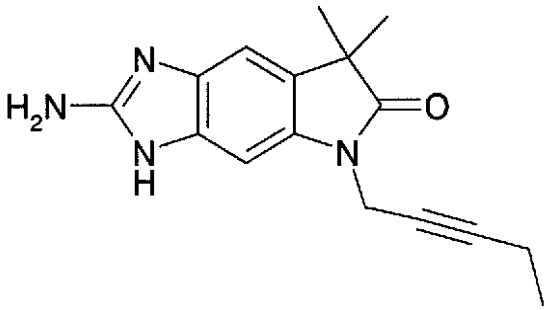


【０２６７】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.3g;2.75mmol)とTHF/H_2O(30/60ml)を用いてB28(0.95g)を環化する。水系仕上げ後、D12(1.05g)を得、さらに精製せずに使用する。

(D13) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-ペンタ-2-イニル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１１９】



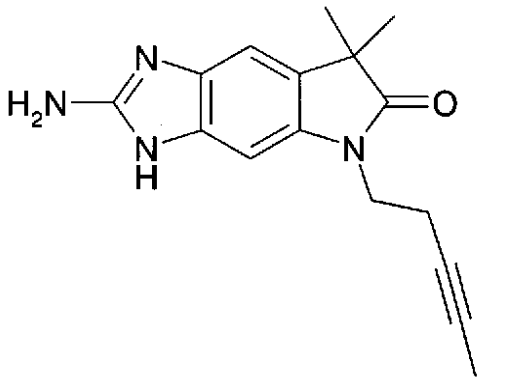
【０２６８】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.19g;1.75mmol)とTHF/H_2O(30/20ml)を用いてB32(0.45g)を環化する。水系仕上げ後、D13(0.49g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２６９】

(D14) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-ペンタ-3-イニル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１２０】



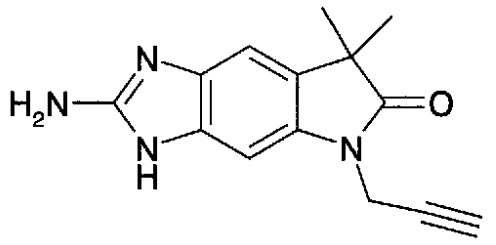
【０２７０】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(63.6mg;0.58mmol)とTHF/H_2O(6/9ml)を用いてB33(0.15g)を環化する。水系仕上げ後、D14(0.13g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２７１】

(D15) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-プロパ-2-イニル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１２１】



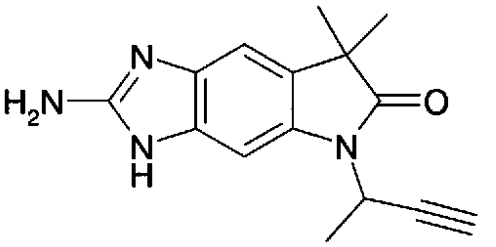
【０２７２】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(1.73g;15.9mmol)とTHF/H_2O(70/140ml)を用いてB34(3.31g)を環化する。水系仕上げ後、D15(3.62g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２７３】

(D16)(rac)-2-アミノ-7,7-ジメチル-5-(1-メチル-プロパ-2-イニル)-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１２２】



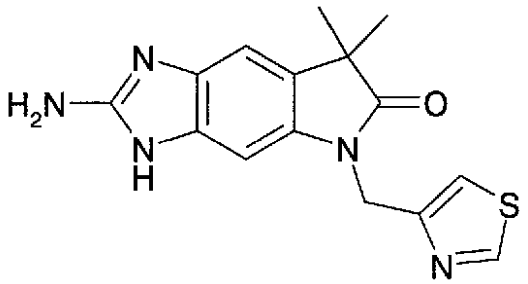
【０２７４】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.31g;2.73mmol)とTHF/H_2O(10/20ml)を用いてB35(0.70g)を環化する。水系仕上げ後、D16(0.57g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２７５】

(D17) 2-アミノ-7,7-ジメチル-5-チアゾール-4-イルメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１２３】



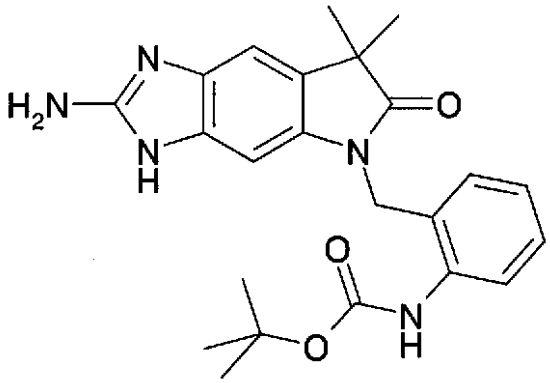
【０２７６】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(0.54g;4.95mmol)とTHF/H_2O(40/75ml)を用いてB36(1.38g)を環化する。水系仕上げ後、D17(1.42g)を得、さらに精製せずに使用する。

【０２７７】

(D18) [2-(2-アミノ-7,7-ジメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-5-イルメチル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化１２４】



【０２７８】

一般手順(III)と同様に、RTでBrCN(58mg;0.55mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(90μl;0.51mmol)及びTHF/H_2O(3/5ml)を用いてB38(0.27g)を環化する。水系仕上げ及びRPクロマトグラフィーによる精製後、D18(26.5mg)を得る。

【０２７９】

〔構成要素Ｄから出発する実施例〕

〔実施例170〕

N-(5,7,7-トリメチル-6-オキソ-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド

1,4-ジオキサン(5.5ml)中のD1(210mg)とDIPEA(4ml;23mmol)の溶液にRTで塩化ベンゾイル(158μl)を加える。混合物をRTで20時間及び80℃で2時間撹拌する。反応の完了後、水を加えて水層をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮する。CH_2Cl_2/MeOH(98:2)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物(135mg)を得る。

実施例171～172は、D1から、実施例170で述べたとおり同様に調製する。

【０２８０】

〔実施例173〕

N-(5'-メチル-6'-オキソ-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4',5'-f]-スピロ[シクロ-プロパン-1,7'-インドール]-2-イル)-ベンズアミド

乾燥THF(1ml)と乾燥CH_2Cl_2(5ml)中のD2(165mg)、塩化ベンゾイル(224mg;1.59mmol)及びNEt_3(0.1ml)の溶液を不活性雰囲気(Ar)下でRTにて1時間撹拌する。混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAc(25ml)に溶かす。有機層を水、飽和$NaHCO_3$及び食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮する。所望の一アシル化化合物と二アシル化化合物を含む生成物混合物を得る。そこで、この粗製物質をEtOH(6ml)とピペリジン(2ml)に溶かし、RTで2時間撹拌して、望ましくない二アシル化生成物の不安定なベンゾイル基を分解する。水系仕上げ後、生成物を分取RP-HPLCで精製して所望化合物(51mg)を得る。

〔実施例174〕

N-(5-エチル-7,7-ジメチル-6-オキソ-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド

ピリジン(15ml)中のD3(500mg)と塩化ベンゾイル(0.6ml;5.12mmol)の溶液をRTで20時間撹拌する。完了後、水を加えて水層をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層を塩酸(1N)、飽和$NaHCO_3$溶液及び食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮する。CH_2Cl_2/MeOH(30:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物(484mg)を得る。

〔実施例175〕

N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-プロピル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド(399mg)は、D4(500mg)から、実施例174で述べたとおりに調製する。

〔実施例176〕

2-ブロモ-N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド(136mg)は、D5(211mg)と2-ブロモベンゾイルクロリド(342mg;1.51mmol)から、実施例170で述べたとおりに調製する。

実施例179～180は、D5と調製したての対応するカルボン酸クロライドから、実施例170で述べたとおり同様に調製する。

【０２８１】

〔実施例181〕

N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-プロピオンアミド(37mg)は、D5(100mg)と塩化プロピオニル(71mg;0.77mmol)から、実施例173で述べたとおりに調製する。

〔実施例182〕

N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド

ピリジン(12ml)中のD5(100mg)と塩化ベンゾイル(298mg;2.12mmol)の溶液をRTで20時間撹拌してから80℃で2時間撹拌する。水系仕上げ後、EtOAc/MeOH(99.5:0.5)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって所望化合物を得る。

実施例183～186は、D5と対応するカルボン酸クロライドから、実施例182で述べたとおりに調製する。

【０２８２】

〔実施例187〕

N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

THF(25ml)中のD5(849mg)、TBTU(987mg;3.07mmol)及びDIPEA(1ml)の溶液に、2-トリフルオロメトキシ-安息香酸(737mg; 3.58mmol)のTHF(5ml)中の溶液を0℃にて15分間にわたって滴加する。反応混合物をRTに温めて20時間撹拌する。反応の完了後、溶液をAlox B上でろ過し、真空中で濃縮する。シクロヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより所望化合物(736mg)を得る。

〔実施例188〕

a) 7,7-ジメチル-2-メチルアミノ-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

カットしたてのナトリウム(300mg)を乾燥MeOH(12ml)に溶かしてD5(700mg)を加え、混合物を5分撹拌する。次に、p-ホルムアルデヒド(102mg;3.4mmol)を加えて混合物をRTで20時間撹拌する。$NaBH_4$(93mg;2.46mmol)の添加後、溶液を2時間加熱還流させ、RTに冷まして水で希釈する。水層をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮する。CH_2Cl_2/MeOH(95:5)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって化合物(700mg)を得る。

b) 7,7-ジメチル-2-メチルアミノ-5-ペンチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

7,7-ジメチル-2-メチルアミノ-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(230mg)のピリジン(6ml)中の溶液に4-メチル-ベンゼンスルホニルクロライド(160mg;0.84mmol)を0℃で加える。添加後、混合物をRTに温めて48時間撹拌する。反応溶液を水に溶かして水層をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層を塩酸(0.5N)と食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮する。CH_2Cl_2/MeOH(40:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにより化合物(135mg)を得る。

c) N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-N-メチル-ベンズアミド

7,7-ジメチル-2-メチルアミノ-5-ペンチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(120mg)のピリジン(5ml)中の溶液に塩化ベンゾイル(0.1ml;0.79mmol)を0℃で滴加する。添加後、混合物を130℃に5時間加熱する。水系仕上げ及びCH_2Cl_2/MeOH(40:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによる精製後、所望化合物(38mg)を得る。

【０２８３】

〔実施例189〕

2-アミノ-7,7-ジメチル-5-ペンチル-1-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(163mg)は、D5(214mg)から、実施例170で述べたとおりに調製する。CH_2Cl_2/MeOH(99:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー後、所望化合物を得る。

〔実施例190〕

1-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-3-フェニル-ウレア

アセトン(3ml)中のD5(172mg)とフェニルイソシアネート(72mg;0.6mmol)の溶液をRTで3日間撹拌する。アセトンを蒸発させ、CH_2Cl_2/MeOH(20:1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製して所望化合物(154mg)を得る。

〔実施例191〕

N-(1-Isoプロピル-7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-ベンズアミド

この化合物(170mg)は、D6(190mg)と塩化ベンゾイル(0.2ml;1.60mmol)から、実施例174で述べたとおりに調製する。

〔実施例192〕

N-[5-(3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ

-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

N,N-ジメチルホルムアミド(8ml)中の安息香酸(85.5mg)、TBTU(225mg;0.70mmol)及びDIPEA(240μl)の溶液をRTで5分撹拌する。その後、D7(210mg)を加えて混合物をRTで18時間撹拌する。溶媒のエバポレーション後、MeCN/水で溶出するRP-MPLCにより粗製物質を精製して所望化合物(186mg)を得る。

実施例193～201は、実施例192と同様に、適切な構成要素Ｄと安息香酸又は置換安息香酸から調製する。

【０２８４】

〔実施例202〕

a)(2-{7,7-ジメチル-6-オキソ-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-5-イルメチル}-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド(600μl)中のニコチン酸(11.8mg;0.09mmol)、TBTU(28.1mg;0.09mmol)及びDIPEA(33μl)の溶液をRTで5分撹拌する。その後、D18(26.5mg)を加えて混合物をRTで18時間撹拌する。溶媒のエバポレーション後、粗製物質をさらに精製せずに使用する。

b) N-[5-(2-アミノ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ニコチンアミド

(2-{7,7-ジメチル-6-オキソ-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-5-イルメチル}-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(33.2mg)をCH_2Cl_2(4ml)とTFA(1.5ml)に溶かす。混合物をRTで0.5時間撹拌する。飽和K_2CO_3溶液を加えて水層をCH_2Cl_2で抽出する。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出するRP-HPLCで残留物を精製して所望生成物を得る(4.5mg)。

〔実施例203〕

N-[5-(2-シクロプロピル-エチル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-ベンズアミド

THF(1ml)とCH_2Cl_2(3ml)中のD8(120mg)、安息香酸クロライド(87μl)、NEt_3(150μl)の溶液をRTで3時間撹拌する。エバポレーション後、EtOAcを加えて有機相を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させて再びエバポレートする。残留物を分取RP-HPLCで精製して所望化合物(13.4mg)を得る。

【０２８５】

〔実施例204〕

a) N-[5-(4-フルオロ-2-メトキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-3-メチル-ベンズアミド

3-メチル-ベンゾイルクロリド(62mg)のTHF(2ml)中の溶液にD9(35.4mg)とDIPEA(30μl)を加える。反応混合物を50℃で12時間撹拌する。その後、MeOH(1ml)とピペリジン(100μl)を加える。2時間振り混ぜた後、混合物を蒸発乾固させ、MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCにより精製して所望生成物(5mg)を得る。

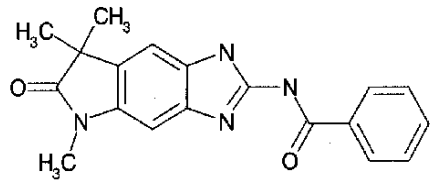
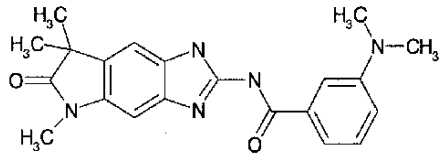
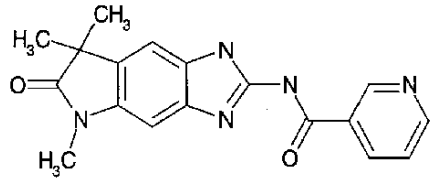
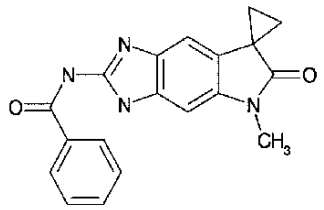
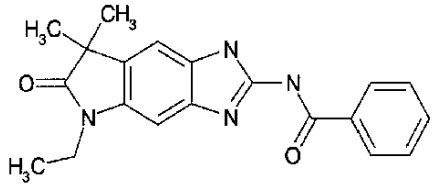
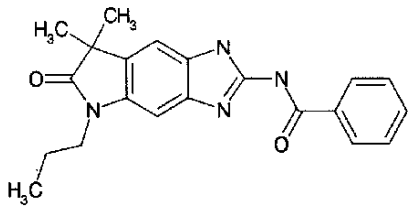
b) N-[5-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ(hyroxy)-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-3-メチル-ベンズアミド

N-[5-(4-フルオロ-2-メトキシ-ベンジル)-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル]-3-メチル-ベンズアミド(5mg)をCH_2Cl_2中のBBr_3溶液(1M;33μl)に懸濁させてRTで10時間撹拌する。塩酸(200μl;1N)の添加後、混合物をRTでさらに1時間撹拌してから蒸発乾固させる。MeCN/水で溶出する分取RP-HPLCにより粗製物質を精製して所望化合物(3.2mg)を得る。

【０２８６】

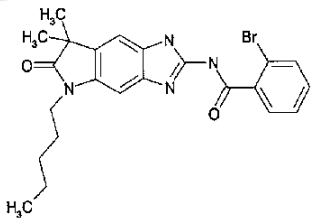
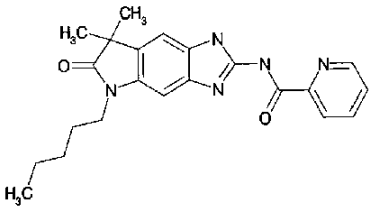
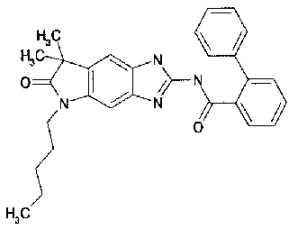
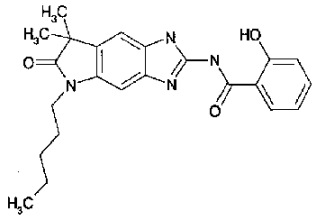
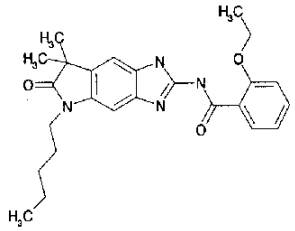
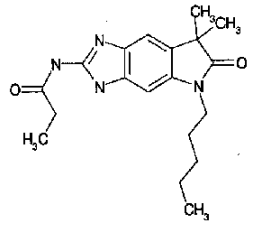
〔実施例170～204〕

【化１２５】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
170		2,51	335	(DMSO) d = 1.31 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.13-8.15 (m, 2H), 12.20 (br s, 2H),
171		2,76	378	(CDCl3) d = 1.29 (s, 6H), 2.87 (s, 6H), 3.08 (br s, 3H), 5.94/6.29 (2 br s, 1H), 6.75/7.12 (2 br s, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 11.68/ 13.77 (2 br s, 1H)
172		3,81	336	(DMSO) d = 1.31 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.73-8.76 (m, 1H), 9.26-9.28 (m, 1H), 11.64-12.50 (br s, 1H) [1 NH 見えない]
173		2,48	333	(DMSO) d = 1,48-1.61 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 3H), 8.09-8.17 (m, 2H)
174		3,49	349	(DMSO) d = 1.19 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.73 (q, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 8.14 (d, 2H), 12.19 (br s, NH)
175		3,69	363	(DMSO) d = 0.89 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 8.13 (d, 2H), 12.18 (br s, NH)

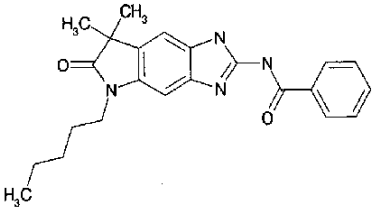
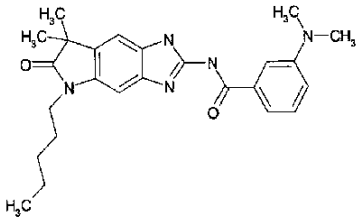
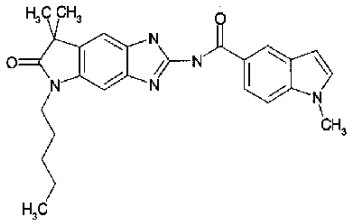
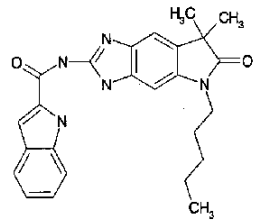
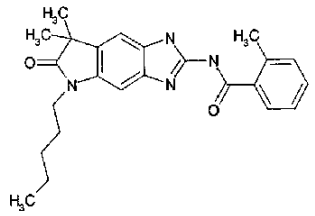
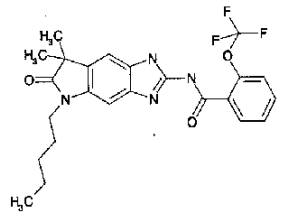
【０２８７】

【化１２６】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
176		3,22	469/471	(DMSO) d = 0.83-0.88 (m, 3 H), 1.26-1.35 (m, 10H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 12.17 (s, 1H)
177		4,06	392	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.29 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.78 (m, 1H)
178		3,27	467	(DMSO) d = 0.77-0.92 (m, 3H), 1.19-1.39 (m, 10H), 1.50-1.67 (m, 2H), 3.58-3.73 (m, 2H), 6.88-7.07 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 11.85-12.15 (m, 2H)
179		3,23	407	(DMSO) d = 0.80-0.90 (m, 3H), 1.20-1.39 (m, 10H), 1.56-1.68 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.09-7.13 (s, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.92-8.02 (m, 1H), 11.70-14.65 (br m, 2H) [OH 見えず]
180		3,37	435	(DMSO) d = 0.81-0.90 (m, 3H), 1.22-1.38 (m, 10H), 1.39-1.50 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 4.32-4.41 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.87-7.94 (m, 1H), 12.10 (br s, 1H) [1 NH 見えず]
181		2,68	343	(DMSO) d = 0.78-0.91 (m, 3H), 1.05-1.15 (m, 3H), 1.18-1.37 (m, 10H), 1.49-1.68 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 2H), 6.99-7.11 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 11.85-12.02 (m, 1H)

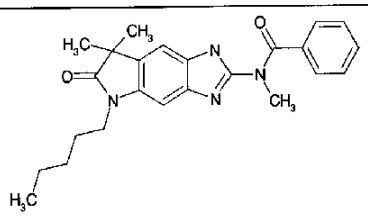
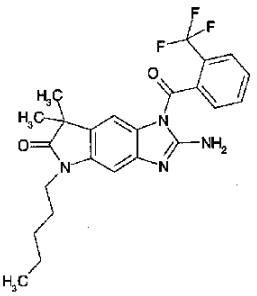
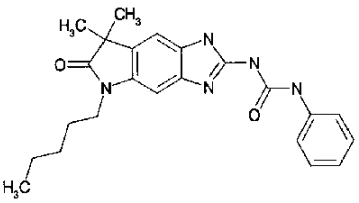
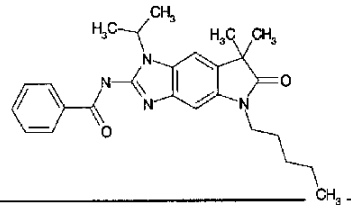
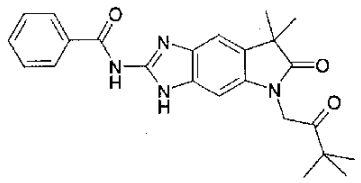
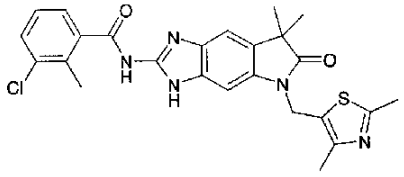
【０２８８】

【化１２７】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
182		4,26	391	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.22-1.39 (m, 10H), 1.64 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 8.14 (d, 2H)
183		3,15	434	(DMSO) = 0.80-0.90 (m, 3H), 1.21-1.37 (m, 10H), 1.59-1.69 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.67-3.73 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.31-7.47 (m, 4H), 12.13 (br s, 2H, 互変異性体)
184		4,23	444	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.61 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.20 (br s, NH)
185		4,39	430	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 11.72 (br s, NH), 12.10 (br s, NH)
186		3,13	405	(DMSO) d = 0.74-0.91 (m, 3H), 1.13-1.44 (m, 10H), 1.50-1.76 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.59-3.77 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 1H), 12.07 (br s, 2H)
187		3,29	475	(DMSO) d = 0.84-0.88 (m, 3H), 1.24-1.37 (m, 10 H), 1.60-1.68 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 7.09 (s 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 12.21 (br s, 2H)

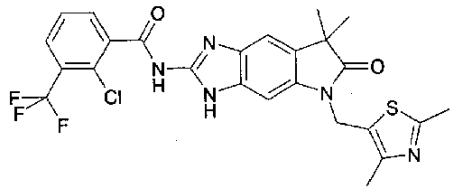
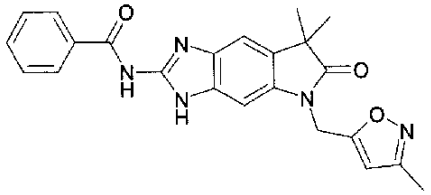
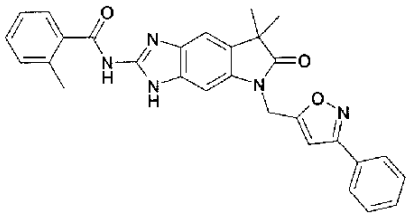
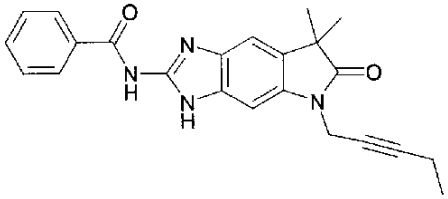
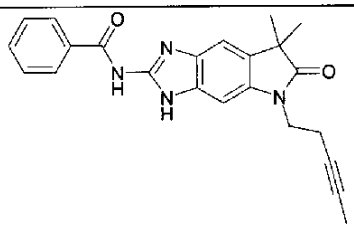
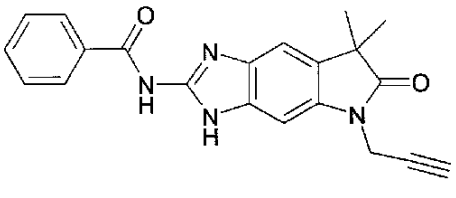
【０２８９】

【化１２８】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
188		4,13	405	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.12-1.38 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.76 (m, 1H)
189		3,26	459	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
190		3,94	406	(DMSO) d = 0.85 (t, 3H), 1.21-1.39 (m, 10H), 1.64 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 9.68 (br s, NH), 10.95 (br s, NH)
191		5,64	433	(DMSO) d = 0.86 (t, 3H), 1.31 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 1.64 (d, 6H), 3.68 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 12.79 (br s, NH)
192		3.55	410	
193		1.83	494	

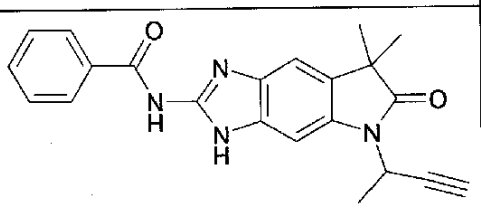
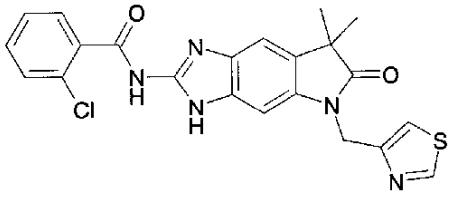
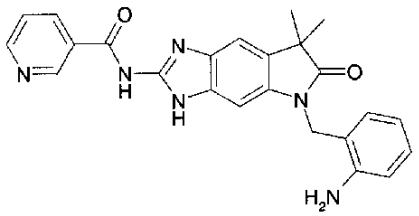
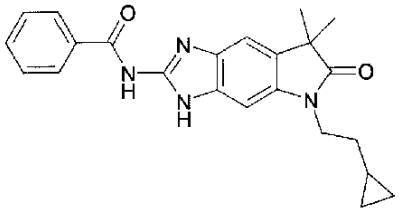
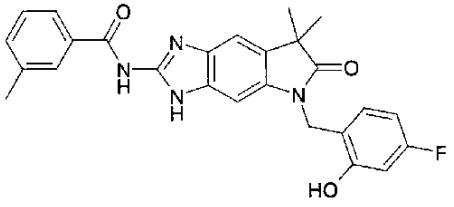
【０２９０】

【化１２９】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
194		1.92	548	
195		3.24	416	
196		3.75	478	
197		3.63	387	
198		4.05	387	
199		3.26	359	

【０２９１】

【化１３０】

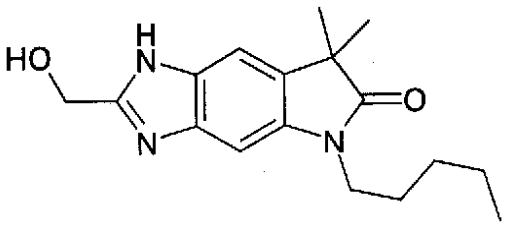
#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
200		3.40	373	
201		3.32	452	
202		3.02	427	
203		3.49	389	
204		3.35	459	

【０２９２】

〔構成要素E1の合成〕

(E1) 2-ヒドロキシメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１３１】



【０２９３】

B3(4.5g)とヒドロキシル酢酸(4.4g;57.9mmol)を塩酸(6N;90ml)に溶かして20時間還流させる。反応の完了後、混合物をRTに冷まし、NaOH溶液(8N)でアルカリ性にしてEtOAc(4回;各100ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートして所望化合物(4.36g)を得る。

〔実施例205〕

a) 2-クロロメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

E1(330mg)を$CHCl_3$(5ml)に溶かし、塩化チオニル(1.2ml)を加えて混合物を60℃で15時間撹拌する。反応混合物を真空中で濃縮して表題化合物を得る。

b) 7,7-ジメチル-5-ペンチル-2-フェノキシメチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

フェノール(107mg)のCH_2Cl_2(4ml)中の溶液にNaH(50mg;1.25mmol)を加え、結果の懸濁液をRTで5分撹拌する。次に、CH_2Cl_2(5ml)に溶かした調製したての2-クロロメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンを加えて混合物を40℃で2時間撹拌する。反応の完了後、混合物を真空中で濃縮し、シリカゲル上に吸着させてフラッシュクロマトグラフィーに供し、シクロヘキサン/EtOAcで溶出して所望の表題化合物(113mg)を得る。

実施例206～211は、E1と対応する求核試薬(フェノール、チオフェノール又はアミン、それぞれ)から、実施例205で述べたとおり同様に調製する。

【０２９４】

〔実施例212〕

2-ベンゼンスルフィニルメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

チオフェノール(70μl)のCH_2Cl_2(4ml)中の溶液にNaH(43mg;1.08mmol)を加え、結果の懸濁液をRTで5分撹拌する。次に、CH_2Cl_2(5ml)に溶かした調製したての2-クロロメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(265mg)を加えて混合物を40℃で20時間撹拌する。0℃に冷却後、3-クロロ-ベンゼンカルボペルオキソ酸(carboperoxoic acid)(186mg;0.83mmol)を加えてさらに3時間撹拌を続ける。反応の完了後、混合物を真空中で濃縮し、CH_2Cl_2/MeOHで溶出するNP-HPLCにより精製して所望化合物(5.8mg)を得る。

〔実施例213〕

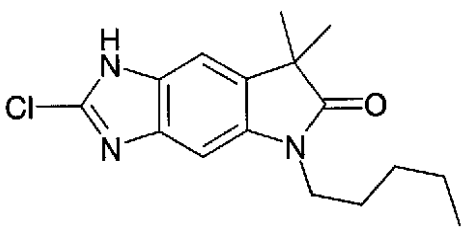
2-ベンゼンスルホニルメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(22mg)は。調製したての2-クロロメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(265mg)、チオフェノール(70μl)及び3-クロロ-ベンゼンカルボペルオキソ酸(372mg;1.66mmol)から、実施例212で述べたとおりに調製する。

【０２９５】

〔構成要素F1の合成〕

(F1) 2-Chloro-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１３２】



【０２９６】

a) 7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H,3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-2,6-ジ

オン

B3(4.5g)を乾燥THF(100ml)に溶かし、カルボニルジイミダゾール(3.4g;21mmol)を加える。混合物をRTで18時間撹拌する。エバポレーション後、残留物をEtOAcに取り、飽和$KHSO_4$溶液と食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、再びエバポレートして化合物(4.28g)を得る。

b) 2-クロロ-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(F1)

7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H,3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-2,6-ジオン(3.80g)を塩化ホスホリル(39ml)に懸濁させ、5時間加熱還流させる。RTに再冷却後、ダーク反応混合物を氷水(1 l)中に注ぎ、激しく撹拌する。水相をアルカリ性にしてCH_2Cl_2で抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、エバポレートしてF1(2.85g)をダーク油として得る。

〔実施例214〕

2-ベンジルアミノ-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

F1(100mg)とベンジルアミン(1.5ml;13.6mmol)の混合物をマイクロ波装置内で200℃にて8分撹拌する。再冷却後、混合物を真空中で濃縮し、水/MeCNの勾配で溶出するRP-MPLC(Polygoprep 100-50 C18)により精製して所望化合物(13mg)を得る。

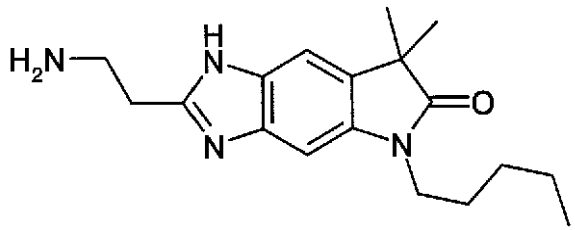
実施例215～216は、F1と対応するアミンから、実施例214で述べたとおり同様に調製する。

【０２９７】

〔構成要素G1の合成〕

(G1) 2-(2-アミノ-エチル)-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

【化１３３】



【０２９８】

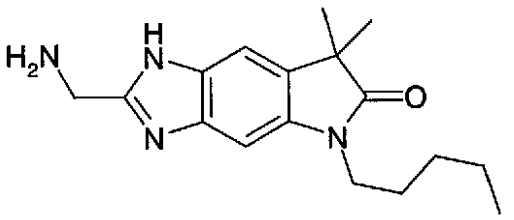
B3(2g)と3-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-プロパノール(1.33g;7.65mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶かしてRTで72時間撹拌する。エバポレーション後、水/MeCNの勾配で溶出するRP-MPLCにより粗製物質を精製して[2-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.17g)を得る。結果化合物を塩酸(1,4-ジオキサン中)で処理してboc-基を除去して所望化合物を塩酸塩(1.31g)として得る。

〔実施例217〕

ピリジン-2-カルボン酸[2-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-エチル]-アミド

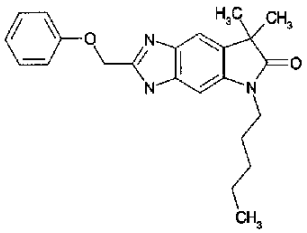
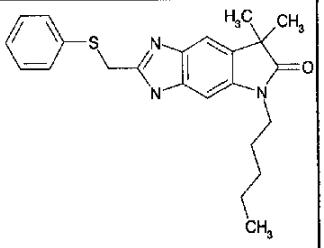
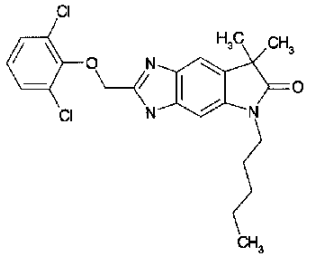
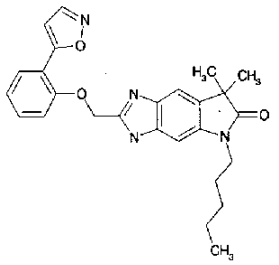
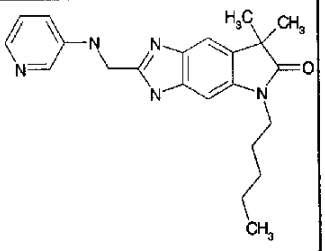
G1(140mg)のTHF(6ml)中の溶液にNEt_3(0.1ml)とピリジン-2-カルボニルクロリド(126mg;0.89mmol)を加え、結果の溶液をRTで2時間撹拌する。反応の完了後、混合物を真空中で濃縮し、残留物を水に取り、EtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液と食塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮する。この粗製物質をMeOH(3ml)とピペリジン(1ml)に溶かしてRTで2時間撹拌して、望ましくない二アシル化副生物の不安定なアシル基を分解する。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、水/MeCNの勾配で溶出するRP-MPLCによって粗製混合物を精製する。凍結乾燥により所望化合物(82mg)を黄色がかった固体として得る。

〔実施例218〕
N-[2-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-エチル]-3-メトキシ-ベンズアミド(108mg)は、G1(100mg)と3-メトキシ-ベンゾイルクロリド(109mg)から、実施例217で述べたとおりに調製する。
【０２９９】
〔構成要素H1の合成〕
(H1) 2-アミノメチル-7,7-ジメチル-5-ペンチル-5,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン
【化１３４】



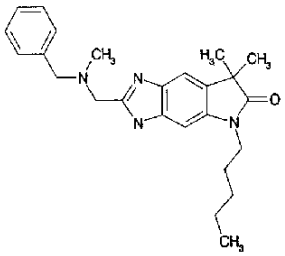
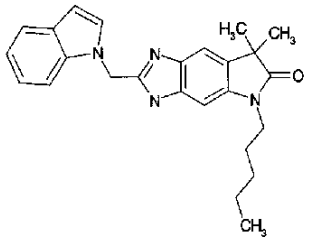
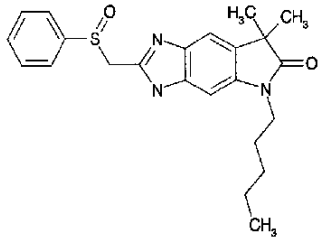
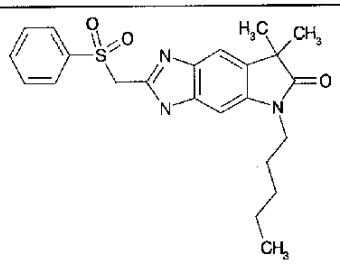
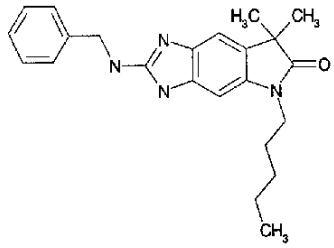
【０３００】
B3(1.51g)と2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-エタノール(0.92g; 5.78mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶かしてRTで72時間撹拌する。エバポレーション後、水/MeCNの勾配で溶出するRP-MPLCによって粗製物質を精製して(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.08g;2.70mmol)を得る。このboc-保護された化合物を塩酸(1,4-ジオキサン中)と反応させ、保護基を除去して所望化合物を塩酸塩(0.91g)として得る。
〔実施例219〕
N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イルメチル)-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド(74mg)は、H1(100mg)と3-メトキシ-ベンゼンスルホニルクロリド(138mg;0.67mmol)から、実施例217で述べたとおりに調製する。
〔実施例220〕
N-(7,7-ジメチル-6-オキソ-5-ペンチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イルメチル)-3-メトキシ-ベンズアミド(101mg)は、H1(100mg)と3-メトキシ-ベンゾイルクロリド(114mg;0.67mmol)から、実施例217で述べたとおりに調製する。
【０３０１】
〔実施例205～220〕

【化１３５】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
205		3,03	378	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
206		2,99	394	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
207		3,18	446/448	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
208		4,7	445	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
209		2,23	378	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)

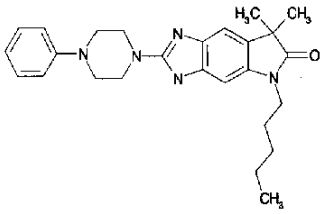
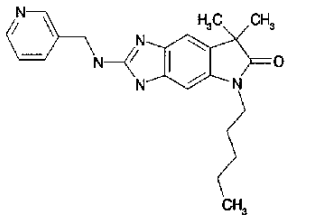
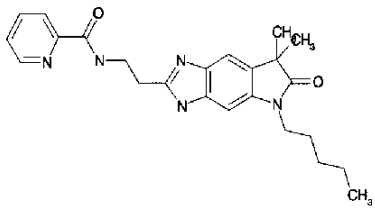
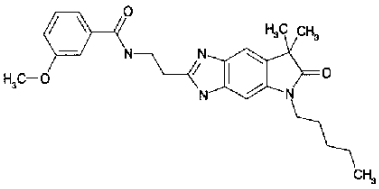
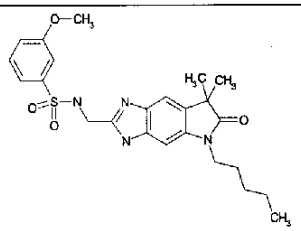
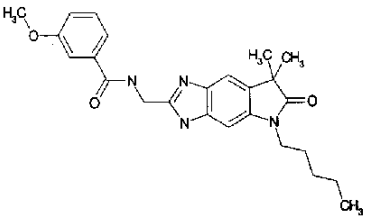
【０３０２】

【化１３６】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
210		2,79	405	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
211		2,91	401	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
212		2,88	410	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
213		3,06	426	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
214		2,76	377	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)

【０３０３】

【化１３７】

#	構造	HPLC Rt [分]	MS [M+H]+	NMR
215		2,87	431	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
216		3,8	378	(DMSO) d = 0.81-0.84 (m, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)
217		2,55	420	(DMSO) d= 0.77-0.89 (m, 3H), 1.21-1.36 (m, 10H), 1.58-1.67 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.75-3.82 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.39-7.52 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.96-8.02 (M, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 8.94-9.06 (m, 1H), 12.20 (br s, 1H, 互変異性体)
218		2,74	449	(DMSO) d= 0.80-0.89 (m, 3H), 1.21-1.35 (m, 10H), 1.57-1.66 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.63-3.74 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.91-7.18 (m, 2H), 7.33-7.57 (m, 4H), 11.99-12.47 (m, 1H, 互変異性体)
219		2,71	471	(DMSO) d= 0.79-0.87 (m, 3H), 1.21-1.36 (m, 10H), 1.57-1.67 (m, 2H), 3.66-3.74 (m 2H), 3.78 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 3H), 8.29 (br s, 1H), 12.20 (br s, 1H, 互変異性体)
220		2,68	435	(DMSO) d= 0.76-0.90 (m, 3H), 1.17-1.36 (m, 10H), 1.48-1.66 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.81 (s, 3H9, 4.61-4.69 (m, 2H), 7.00-7.16 (m, 2H), 7.34-7.57 (m, 4H), 9.14-9.24 (m, 1H)

【０３０４】

〔生物学的実験〕

本発明の化合物は、チューブリンに結合することによってチューブリンの活性を阻害することで役に立つ。その際、本発明の化合物は、チューブリンに結合することによって病気のプロセスを遮断するのに役立つ。従って、本発明の化合物は、癌又は他の異常な増殖性疾患の治療で有用である。癌は２つの方法、すなわち癌が生じた組織のタイプ（組織学的タイプ）と、一次部位、つまり癌が最初に発生した体内の位置によって分類される。癌が発生する最も一般的な部位として、皮膚、肺、女性の乳房、前立腺、大腸及び直腸、頸

部及び子宮が挙げられる。

従って、本化合物は種々の癌の治療で有用である。限定するものではないが、以下の癌が挙げられる：

AIDS-関連癌、例えばカポジ肉腫；骨関連癌、例えばユーイング系統の腫瘍及び骨肉腫；脳関連癌、例えば成人脳腫瘍、小児脳幹神経膠腫、小児小脳星細胞腫、小児大脳星細胞腫/悪性神経膠腫、小児上衣細胞腫、小児髄芽細胞腫、小児テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児視路及び視床下部の神経膠腫並びに他の小児脳腫瘍；乳癌；消化/胃腸管関連癌、例えば肛門癌、肝臓外胆管癌、胃腸管カルチノイド腫瘍、大腸癌、食道癌、胆嚢癌、成人原発性肝臓癌、小児肝臓癌、膵臓癌、直腸癌、小腸癌及び胃癌；内分泌関連癌、例えば副腎皮質癌、胃腸管カルチノイド腫瘍、膵島細胞癌(膵内分泌部)、副甲状腺癌、クロム親和細胞腫、下垂体腫瘍及び甲状腺癌；眼関連癌、例えば眼内黒色腫、及び網膜芽細胞腫；泌尿生殖器関連癌、例えば膀胱癌、腎臓(腎細胞)癌、陰茎癌、前立腺癌、移行細胞腎盂及び尿管癌、睾丸癌、尿道癌、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍；生殖細胞関連癌、例えば小児性腺外生殖細胞腫瘍、卵巣生殖細胞腫瘍及び睾丸癌；婦人科関連癌、例えば子宮頚癌、子宮体癌、妊娠性絨毛性腫瘍、卵巣上皮癌、卵巣生殖細胞腫瘍、卵巣の悪性の可能性が低い腫瘍、子宮肉腫、膣癌及び外陰癌；頭頚部関連癌、例えば下咽頭癌、喉頭癌、唇及び口腔癌、潜在性原発性の転移性扁平上皮頚部癌、鼻咽頭癌、口咽頭癌、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌及び唾液腺癌；血液学的/血液関連癌、例えば白血病、例えば成人急性リンパ芽球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、成人急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病及びヘアリーセル白血病；及びリンパ腫、例えばAIDS-関連リンパ腫、皮膚T-細胞リンパ腫、成人ホジキンリンパ腫、小児ホジキンリンパ腫、妊娠中のホジキンリンパ腫、菌状息肉症、成人非ホジキンリンパ腫、小児非ホジキンリンパ腫、妊娠中の非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、セザール症候群、皮膚T-細胞リンパ腫及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症並びに他の血液学的/血液関連癌、例えば慢性骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫/プラスマ細胞腫瘍、骨髄異形性症候群及び骨髄異形性/骨髄増殖性疾患；肺関連癌、例えば非小細胞肺癌及び小細胞肺癌；筋骨格関連癌、例えばユーイング系統の腫瘍、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、小児横紋筋肉腫、成人軟組織肉腫、小児軟組織肉腫及び子宮肉腫；神経関連癌、例えば成人脳腫瘍、小児脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫/悪性神経膠腫、上衣細胞腫(ependmoma)、髄芽細胞腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視路及び視床下部の神経膠腫並びに他の脳腫瘍、例えば神経芽細胞腫、下垂体腫瘍及び原発性中枢神経系リンパ腫；呼吸器/胸部関連癌、例えば非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫、胸腺腫及び胸腺癌；皮膚関連癌、例えば皮膚T-細胞リンパ腫、カポジ肉腫、黒色腫、メルケル細胞癌及び皮膚癌。

【０３０５】

チューブリンに結合する化合物は血管形成をも阻害し、異常な細胞増殖に影響を及ぼすので、本化合物を用いて、網膜の血管形成、関節炎、特に炎症性関節炎、多発性硬化症、再狭窄及び乾癬に関連する特定形態の失明を治療することができ、かつ正常な発達及びホメオスタシスにとって重大な、アポトーシス、生理的細胞死プロセスを誘発することができる。

本発明の化合物は、例えば、濾胞性リンパ腫、p53突然変異による癌、乳房、前立腺及び卵巣のホルモン依存性腫瘍、並びに前癌性病変、例えば家族性腺腫性ポリポージス、ウイルス感染、自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス、免疫媒介糸球体腎炎、リウマチ様関節炎、乾癬、炎症性腸疾患及び自己免疫性糖尿病の治療にも有用である。

本発明の化合物は、公知の抗癌薬及び放射線療法といった治療と併用（特にその２番目の薬物が細胞周期の異なる相で作用する場合）することができる。

【０３０６】

〔方法〕

本発明の化合物の生物学的活性のin vitro評価は以下のように行う。

〔in vitroチューブリン重合アッセイ(TPA)〕

このアッセイは、Bollag MDらの記述に従って行う(エポチロン、タキソール様の作用機序を有する新分類の微小管安定化薬(Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action)。 Cancer Research 55: 2325-2333, 1995)。総体積100μl中1mMのGTPを含有するPEM(100mM PIPES,1mM EGTA,及び1mM $MgCl_2$)緩衝液(pH 6.6)中、37℃で1時間、ウシ脳由来(Cytoskeleton)のチューブリンヘテロダイマー(1.6mg/ml;160μg/アッセイ)を試験化合物(10μM 最終濃度)とインキュベートする。次に、試料(80μl)を96-ウェルMillipore Multiscreen Durapore親水性の0.22-μm孔サイズのろ過プレートに移す。フィルター上の微小管を回収して50μlのアミドブラック溶液[0.1%w/v ナフトールブルーブラック(Sigma),45%v/v メタノール,及び10%v/v酢酸]で2分間染色する。減圧し、200μlの脱染溶液(90%v/v メタノール, 2%v/v 酢酸)を2回添加して未結合染料を除去する。200μlの溶出液(25mM NaOH,0.05mM EDTA,及び50%v/v エタノール)との20分のインキュベーションにより微小管結合染料を溶出する。次に、150μlの溶出液を96-ウェルのハーフエリアプレートに移し、Wallac Victor Multilabelカウンター(Perkin-Elmer/Wallac, Freiburg, Germany)を用いて600nmにおける吸光度を測定する。このアッセイ形式は新規チューブリンリガンドの同定を可能にし、かつその作用機序（例えば、微小管の安定剤又は不安定剤）についていくつかの指標を与える。50%未満という結果は、チューブリン重合の阻害を示唆する（不安定剤）。150%を超える結果は、チューブリン重合の誘導を示唆する（安定剤）。本化合物の多くは50%未満の値を有するので、不安定剤である。

【０３０７】

〔in vitro細胞毒性アッセイ(MTS)〕

細胞毒性は、HeLaヒト扁平上皮細胞癌において、T.L.Rissらが“in vitro増殖及び化学感受性アッセイに対するMTT、XTT及び新規テトラゾリウム化合物MTSの比較(“Comparison of MTT, XTT and a novel tetrazolium compound MTS for in vitro proliferation and chemosensitivity assays”)” Mol. Biol. Cell 3(Suppl.):184a, 1992で報告したとおりのMTS(3-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルフェニル)-2H-テトラゾリウム,内部塩)アッセイで評価する。

96ウェル微量定量プレートに細胞を2500細胞/ウェルで塗布し、24時間後に薬物を加えて段階希釈する(10μM 開始濃度)。細胞を37℃で4～5日間インキュベートし、このとき、333μg/ml(最終濃度)のテトラゾリウム染料、MTSを25μM(最終濃度)の電子カップリング剤フェナジンメトスルフェート(methosulfate)と共に加える。次に、細胞を37℃で2～3時間インキュベートする。このアッセイは、生きている(代謝活性)細胞でのみ活性な“スクシナート-テトラゾリウムレダクターゼ”ミトコンドリア酵素によってテトラゾリウム化合物MTSが着色ホルマザンに分解することに基づいている。電子カップリング試薬PMSの存在が安定な溶液の形成を可能にする。492nMで染料の量を分光光度的に定量化する。吸光度は変換した染料の濃度の関数であり、培養内で代謝活性な(生きている)細胞の数に正比例する。結果は、未処理のコントロール細胞の細胞増殖の50%まで細胞増殖を阻害するのに必要な薬物濃度であるIC50で表される。

この発明の化合物のIC50値は10μM未満に下がる。

【０３０８】

本発明の化合物は、経口、経皮若しくは腸管外経路又は吸入によって投与することができる。本発明の化合物は、例えばプレーン錠剤若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、座剤、経皮システム等のような通常の製剤、例えば基本的に不活性な通常の担体と、有効な用量の活性物質から成る組成物中の活性成分として存在する。本発明の化合物の有効な用量は、経口投与で1～100、好ましくは1～50、さらに好ましくは5～30mg/用量、静脈内又は筋肉内投与では0.001～50、好ましくは0.1～10mg/用量である。吸入では、0.01～1.0、好ましくは0.1～0.5%の活性物質を含む溶液が本発明に好適である。吸入では、散剤の使用が好ましい。注入用液として、好ましくは生理食塩水又栄養塩類液中で本発明の化合物を使用することもできる。

本発明の化合物は単独で使用でき、或いは本発明の他の活性物質と共に使用しうる。任

意に、他の薬理学的に活性な物質と併用することもできる。好適な製剤として、例えば、錠剤、カプセル剤、座剤、液剤、エリキシル剤、乳剤又は分散性粉末が挙げられる。適切な錠剤は、例えば、活性物質を、公知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはラクトースのような不活性な希釈剤、トウモロコシデンプン若しくはアルギン酸のような崩壊剤、デンプン若しくはゼラチンのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム若しくはタルクのような潤沢剤及び／又は放出を遅らせるための薬剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、若しくはポリ酢酸ビニルと混合することによって得られる。錠剤は、数層を含んでもよい。

従って、コーティング錠剤は、錠剤と同様に生成されたコアを錠剤コーティングのために常用されている物質、例えばコリドン若しくはシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることによって調製される。遅延放出を達成するため又は不適合を防止するため、コアはいくつかの層から成ってもよい。同様に、錠剤コーティングは、おそらく、錠剤について上述した賦形剤を用いて、いくつかの層から成って、遅延放出を達成することができる。

【０３０９】

本発明の活性物質又はその組合せを含むシロップ剤又はエリキシル剤は、さらにサッカリド、シクラメート、グリセロール又は糖のような甘味料及び香味増強剤、例えばバニリン又はオレンジエキスのような香料を含んでよい。シロップ剤又はエリキシル剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのような懸濁アジュバント若しくは増粘剤、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物のような湿潤剤、又はp-ヒドロキシベンゾエートのような保存剤を含んでもよい。

注射用及び注入用液は、常法で、例えば、p-ヒドロキシベンゾエートのような保存剤、又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩のような安定剤を添加して調製され、注射バイアル又はアンプルに移される。

１種以上の活性物質又は活性物質の組合せを含むカプセル剤は、例えば、活性物質を、ラクトース又はソルビトールのような不活性な担体と混合し、それをゼラチンカプセルに詰めることによって調製される。

適切な座剤は、例えば、この目的のために提供される担体、例えば中性脂肪又はポリエチレングリコール若しくはその誘導体と混合することによって製造される。

治療的に有効な１日の用量は、成人で１～800mg、好ましくは10～300mgである。

【０３１０】

以下の実施例は本発明を説明するが、本発明の範囲を制限しない。

〔医薬製剤の実施例〕

錠剤	１錠当たり
式(Ｉ)の活性物質	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシデンプン	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	500mg

微細に粉砕した活性物質、ラクトース及びいくらかのトウモロコシデンプンを一緒に混合する。混合物を篩ってからポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、混練し、湿式顆粒化して乾燥させる。この顆粒、残りのトウモロコシデンプン及びステアリン酸マグネシウムを一緒に混合する。混合物を圧縮して適切な形状と大きさの錠剤を製造する。

【０３１１】

錠剤	１錠当たり
式(Ｉ)の活性物質	80mg
ラクトース	55mg
トウモロコシデンプン	190mg
微結晶性セルロース	35mg

ポリビニルピロリドン	15mg
ナトリウム-カルボキシメチルデンプン	23mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	400mg

微細に粉砕した活性物質、いくらかのトウモロコシデンプン、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンを一緒に混合する。混合物を篩い、残りのトウモロコシデンプン及び水とこねて顆粒を形成し、乾燥させて篩う。ナトリウムカルボキシメチルデンプンとステアリン酸マグネシウムを加えてよく混ぜ合わせ、混合物を圧縮して適切な大きさの錠剤を形成する。

【０３１２】

コーティング錠剤	１コーティング錠当たり
式(Ｉ)の活性物質	5mg
トウモロコシデンプン	41.5mg
ラクトース	30mg
ポリビニルピロリドン	3mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
	80mg

活性物質、トウモロコシデンプン、ラクトース及びポリビニルピロリドンを完全に混合して水で湿らせる。この湿潤練薬を1mmメッシュサイズの篩いに通して押し出し、約45℃で乾燥させてから該顆粒を同じ篩いに通す。ステアリン酸マグネシウムをよく混ぜ合わせた後、錠剤製造機で直径6mmの凸状錠剤コアを打錠する。このようにして作った錠剤コアを公知の方法で基本的に糖とタルクから成る被覆剤でコーティングする。この完成コーティング錠剤をワックスで磨く。

【０３１３】

カプセル剤	１カプセル剤当たり
式(Ｉ)の活性物質	50mg
トウモロコシデンプン	268.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	320mg

活性物質とトウモロコシデンプンを混合して水で湿らせる。この湿潤練薬を篩って乾燥させる。この乾燥顆粒を篩ってステアリン酸マグネシウムと混合する。完成混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

【０３１４】

アンプル溶液	
活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用水	5ml

活性物質をそれ自体のpH又は任意にpH 5.5～6.5で水に溶かし、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を熱源なしでろ過し、ろ液を無菌条件下でアンプルに移してから滅菌かつ融合封止する。アンプルは、5mg、25mg及び50mgの活性物質を含む。

【０３１５】

座剤	
式(Ｉ)の活性物質	50mg
固形脂肪	1650mg
	1700mg

硬質脂肪を融かす。40℃で、粉砕した活性物質を均質に分散させる。これを38℃に冷ましてわずかに冷却した座剤型中に注ぐ。

【０３１６】

〔略語のリスト〕

AcOH－酢酸

Ctrl－コントロール
decomp.－分解
DBU－ジアザ(1,3)ビシクロ[5.4.0]ウンデカン
DIPEA－ジイソプロピルエチルアミン
DMF－N,N-ジメチルホルムアミド
EGTA－エチレングリコール-ビス-(2-アミノエチル)-N,N,N',N'-テトラ酢酸
EtOAc－酢酸エチル
GTP－グアニジン三リン酸
HPLC－高速液体クロマトグラフィー
LC/MS－液体クロマトグラフィー質量分析計
MS－質量分析計
MTS－3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルフェニル)-2H-テトラゾリウム,内部塩
n.d.－決定せず
NMR－核磁気共鳴
NP-HPLC－順相-高速液体クロマトグラフィー
PIPES－ピペラジン-N,N'-ビス(2-エタンスルホン酸)
PMS－N-メチルジベンゾピラジンメチル硫酸塩
RP-HPLC－逆相高速液体クロマトグラフィー
RP-MPLC－逆相中圧液体クロマトグラフィー
rt－保持時間
RT－室温
TBTU－O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
TFA－トリフルオロ酢酸
THF－テトラヒドロフラン
TPA－チューブリン重合アッセイ
UV－紫外線

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
C07D 401/06		*(2006.01)*	C07D	209/96	
C07D 405/06		*(2006.01)*	C07D	401/06	
C07D 403/06		*(2006.01)*	C07D	405/06	
A61K	*31/4188*	*(2006.01)*	C07D	403/06	
A61K	*31/4439*	*(2006.01)*	A61K	31/4188	
A61K	*31/4709*	*(2006.01)*	A61K	31/4439	
A61K	*31/501*	*(2006.01)*	A61K	31/4709	
A61K	*31/454*	*(2006.01)*	A61K	31/501	
A61K	*31/422*	*(2006.01)*	A61K	31/454	
A61K	*31/427*	*(2006.01)*	A61K	31/422	
A61K	*31/496*	*(2006.01)*	A61K	31/427	
A61K	*31/5377*	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１０５
A61P	*31/12*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	1/00	
			A61P	29/00	
			A61P	3/10	

(74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
(72)発明者 マコーネル ダリル
オーストリア アー１２００ ヴィーン ウンターベルガーガッセ ４／３２
(72)発明者 シュトイラー シュテフェン
オーストリア アー１１９０ ヴィーン ヴァイマラー シュトラーセ １０３／７
(72)発明者 クリシュト ベルント
ドイツ連邦共和国 ８６４５０ アルテンミュンシュター クロイツシュトラーセ ３
(72)発明者 ヴァイアー ツェルニロフスキー ウルリケ
オーストリア アー２５００ バーデン クレスハイムシュトラーセ ２８
(72)発明者 インパニャティエロ マリア
オーストリア アー１０３０ ヴィーン ウンテレ ヴァイスゲルバーシュトラーセ ３６／１２
(72)発明者 トロイ マティアス
オーストリア アー１０８０ ヴィーン ヨゼフシュテーター シュトラーセ ４７－４９／２／１１
(72)発明者 カウフマン ヘフナー イリス
ドイツ連邦共和国 ８８４４８ アッテンヴァイラー エールバッハシュトラーセ １０／１
(72)発明者 ガリン チェサ ピラル
オーストリア アー１２３０ ヴィーン リザーガッセ ６０
(72)発明者 シュナップ アンドレアス
ドイツ連邦共和国 ８８４００ ビベラッハ エシュテルブーフ ５

審査官　冨永　保

(56)参考文献　特開昭６３－１６２６９２（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－１４５０８３（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－０６３２６４（ＪＰ，Ａ）
Chemical Abstracts, vol. 73,abs. no. 109741

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
CA/REGISTRY(STN)