(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2006-348043
(P2006-348043A)
(43)公開日　平成18年12月28日(2006.12.28)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 231/56	(2006.01)	C07D 231/56	CSPA	4C050
A61K 31/416	(2006.01)	A61K 31/416		4C063
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04		4C065
C07D 405/04	(2006.01)	C07D 405/04		4C086
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 417/12		

審査請求 有　請求項の数 9　ＯＬ　（全 344 頁）　最終頁に続く

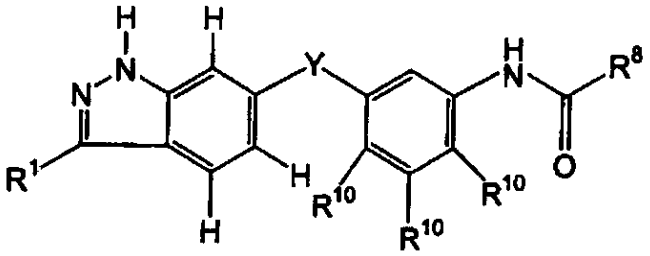
(21)出願番号　特願2006-232927 (P2006-232927)
(22)出願日　平成18年8月30日 (2006.8.30)
(62)分割の表示　特願2001-507809 (P2001-507809)の分割
原出願日　平成12年6月30日 (2000.6.30)
(31)優先権主張番号　60/142,130
(32)優先日　平成11年7月2日 (1999.7.2)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　500184006
アグロン　ファーマシューテイカルズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２０３７、ラ・ホイア、ノース・トーリー・パインズ・ロード１０３５０
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100105290
弁理士　三輪　昭次

最終頁に続く

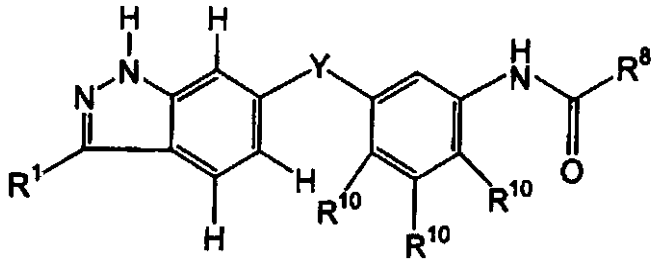
(54)【発明の名称】インダゾール及びプロテインキナーゼ阻害のためのその使用

(57)【要約】
【課題】　プロテインキナーゼ阻害活性を有し、悪性腫瘍の治療薬として有用な化合物を提供する。
【解決手段】　次式の化合物が提供される。
【化１】



式中、R^1は、置換、不置換のアリール、ヘテロアリール又はＣＨ＝ＣＨ－R^3、ＣＨ＝Ｎ－R^3（R^3は置換、不置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールである）であり；Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、CH_2、$CHCH_3$、ＮＨ、Ｎ－（C_1－C_8アルキル）であり；R^8は、置換、不置換のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシル、アリールオキシであり；R^{10}は、水素、ハロゲン、低級アルキルである。

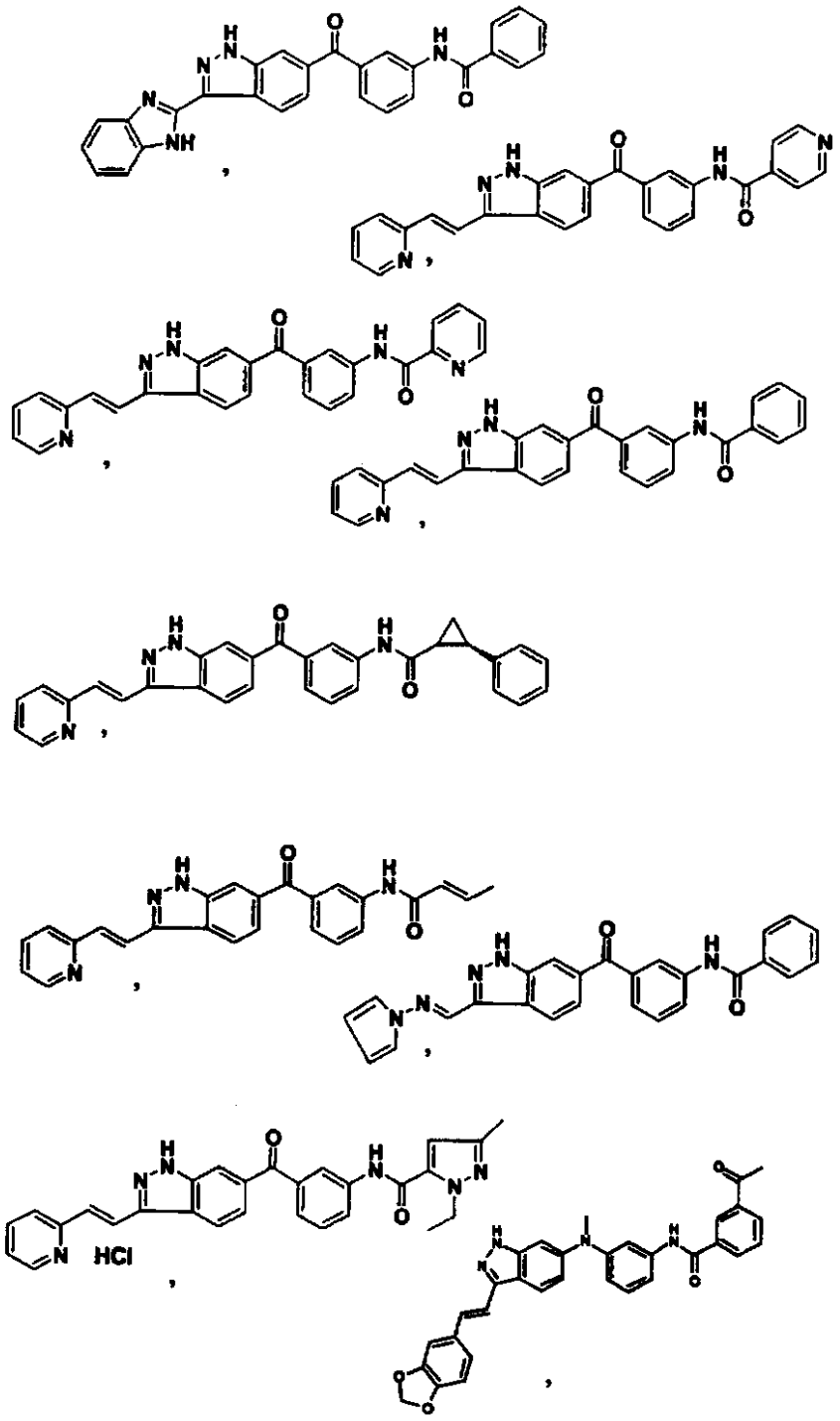
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式III：
【化１】



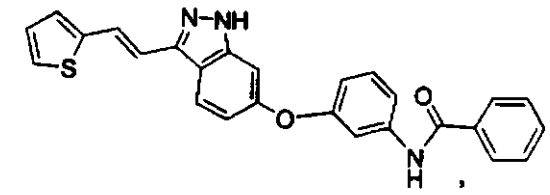
III

［式中：
R^1は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3若しくはＣＨ＝Ｎ－R^3の基（式中、R^3は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；
Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、CH_2、$CHCH_3$、ＮＨ又はＮ－（C_1－C_8アルキル）基であり；
R^8は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシル基又はアリールオキシ基であり；
R^{10}は、水素、ハロゲン及び低級アルキル基から独立して選択されるものである］
の化合物、又は、その医薬上許容される塩。
【請求項２】
R^1は、置換若しくは不置換の２環ヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3（式中、R^3は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である）の基であり；
Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝Ｏ、ＮＨ、又は、Ｎ－（C_1－C_8アルキル）基であり；
R^8は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、アルキル基、及び、アルケニル基であり；そして
R^{10}は、水素又はハロゲンである；
請求項１記載の化合物、又は、その医薬上許容される塩。
【請求項３】
R^1は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3の基（式中、R^3は不置換のヘテロアリールである）であり；
Ｙは、ＮＨであり；
R^8は、置換のヘテロアリール基であり；そして
R^{10}は、水素又はハロゲンである；
請求項２に記載の化合物、又は、その医薬上許容される塩。
【請求項４】

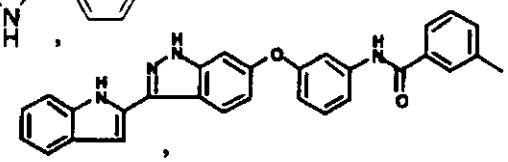
【化２】



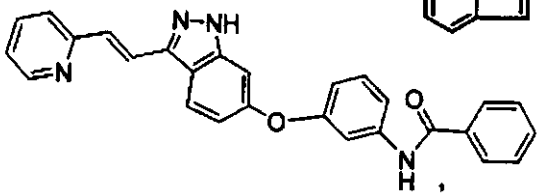
【化３】



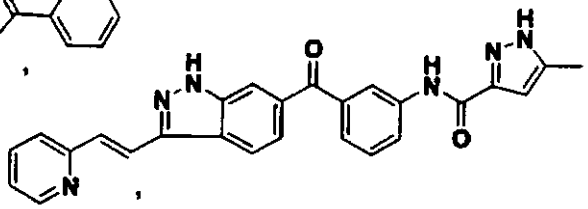
,



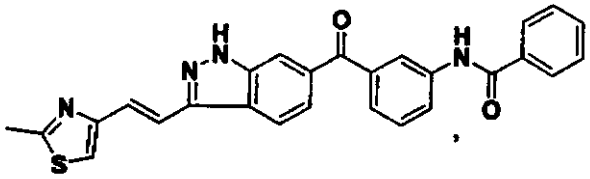
,



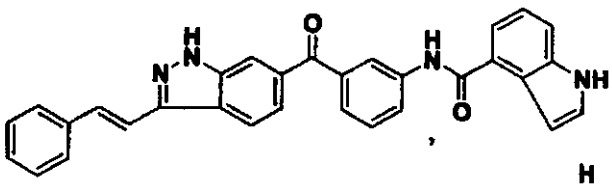
,



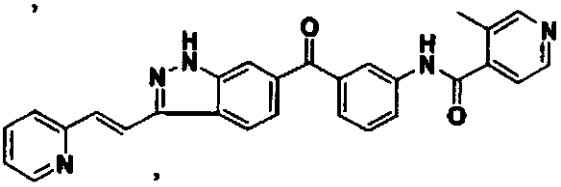
,



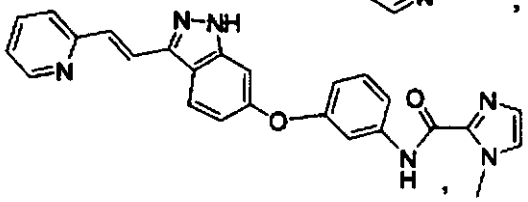
,



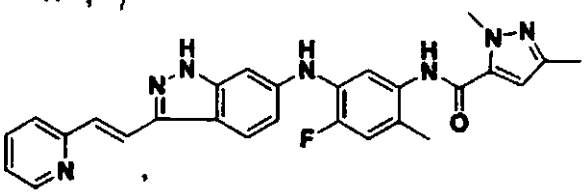
,



,

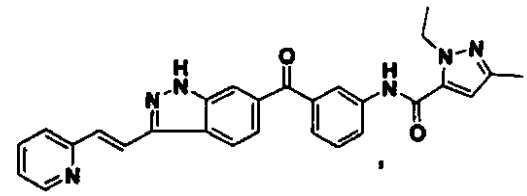


,

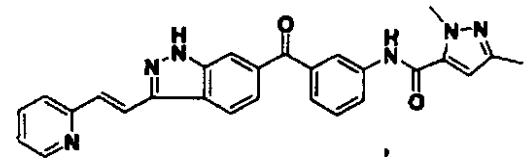


,

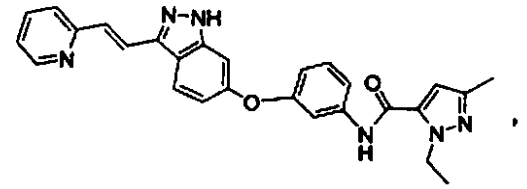
【化４】



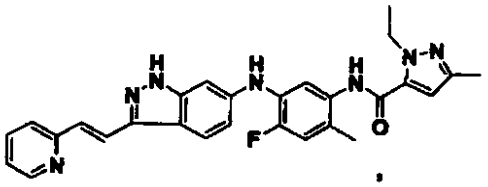
,



,

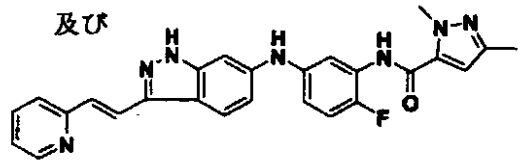


,



,

及び



から選択されることを特徴とする化合物、又は、その医薬上許容される塩。

【請求項５】

（ａ）治療上有効量の請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、又は、その医薬上許容される塩；及び、

（ｂ）それに対する医薬上許容される基剤、希釈剤、又は、賦形剤

を含有する医薬組成物。

【請求項６】

治療上有効量の請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、又は、その医薬上許容される塩を含有する、プロテインキナーゼ活性によって媒介される哺乳類の疾患症状の処置用医薬。

【請求項７】

哺乳類の疾患症状が、腫瘍成長、細胞増殖又は血管形成に関連するものである請求項６記載の医薬。

【請求項８】

有効量の請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、又は、その医薬上許容される塩とプロテインキナーゼ受容体とを接触させることにより該キナーゼ受容体の活性を調節するための医薬。

【請求項９】

プロテインキナーゼ受容体が、ＶＥＧＦ受容体である請求項８記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互表示

本願は、１９９９年７月２日出願のＵ．Ｓ．仮特許出願Ｎｏ．６０／１４２，１３０の利益を主張するものである。

本発明は、一定のプロテインキナーゼ活性を調節及び／又は阻害するインダゾール化合物、並びに、上記化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明は、この化合物及び組成物の治療上及び予防上の使用、並びに、この化合物を有効量投与して、ガン及び望ましくない腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖に関連するその他の疾患症状を処置する方法にも関する。

【背景技術】

【０００２】

プロテインキナーゼは、タンパク質中の特定のチロシン、セリン又はスレオニン残基の水酸基のリン酸化を触媒する酵素ファミリーである。

典型的には、上記リン酸化は、タンパク質の機能を劇的に不安定化する、すなわちプロテインキナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化及び細胞生存などの幅広い細胞プロセスの調節の中枢である。プロテインキナーゼ活性が必要とされていることが知られている多くの様々な細胞機能のうち、プロセスに、一定の疾患状態に対する治療介入の魅力的な標的を示すものがある。プロテインキナーゼが中枢的役割を果たす２つの例は、腫瘍起因性血管形成及び細胞周期コントロールである；これらのプロセスは、固体腫瘍の成長及びその他の疾患に必須のものである。

【０００３】

腫瘍起因性血管形成は、新たな毛細血管を既存の血管から形成する機構である。必要な場合、血管系は、組織及び器官の適正な機能を維持する為の新たな血管網状組織を生じる潜在能力を有する。しかしながら、成人において、腫瘍起因性血管形成は非常に制限されており、子宮内膜の傷の治癒及び新血管形成のプロセスにおいてのみ生じる。参照、Ｍｅｒｅｎｍｉｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｇｒｏｗｔｈ ＆ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ，８，３－１０（１９９７）。一方で、望ましくない腫瘍起因性血管形成は、網膜症、乾鮮、リュウマチ性関節炎、老化が関連する斑紋変性（ＡＭＤ）及びガン（固体腫瘍）等のいくつかの疾患の顕著な特徴である。Ｆｏｌｋｍａｎ，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．，１，２７－３１（１９９５）。腫瘍起因性血管形成プロセスに関与することが示されているプロテインキナーゼとして、成長因子受容体チロシンキナーゼ・ファミリーの３つのメンバー：ＶＥＧＦ－Ｒ２（ＫＤＲ（キナーゼ挿入ドメイン受容体）及びＦＬＫ－１としても知られている血管内皮成長因子受容体２）；ＦＧＦ－Ｒ（繊維芽細胞成長因子受容体）；及び、ＴＥＫ（Ｔｉｅ－２としても知られている）が挙げられる。

【０００４】

内皮細胞中にのみ発現するＶＥＧＦ－Ｒ２は、強力な血管内皮腫瘍起因性血管形成成長因子ＶＥＧＦと結合して、その細胞内キナーゼ活性の活性化により、後のシグナル変換を媒介する。すなわち、シグナル変換を媒介できないＶＥＧＦ－Ｒ２変異株で示されたように、ＶＥＧＦ－Ｒ２キナーゼ活性を直接阻害した結果、外因性ＶＥＧＦの存在下でも腫瘍起因性血管形成は減少するであろうことが予想される（参照、Ｓｔｒａｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｃｈ，５６，３５４０－３５４５（１９９６））。Ｍｉｌｌａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｃｈ，５６，１６１５－１６２０（１９９６）。さらに、ＶＥＧＦ－Ｒ２は、ＶＥＧＦの腫瘍起因性血管形成活性を媒介する機能以外、成人中で機能を有しないと思われる。それゆえ、ＶＥＧＦ－Ｒ２キナーゼ活性の選択的阻害剤は、少ししか毒性を示さないことが予想されよう。

【０００５】

同様に、ＦＧＦ－Ｒは、腫瘍起因性血管形成成長因子ａＦＧＦ及びｂＦＧＦに結合して

、後の細胞内シグナル伝達を介在する。最近、ｂＦＧＦ等の成長因子は一定のサイズに達した固体腫瘍中で腫瘍起因性血管形成を誘導する決定的な役割を果たしうることが示唆された。Ｙｏｓｈｉｊｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，５７，３９２４－３９２８（１９９７）。しかし、ＶＥＧＦ－Ｒ２とは違って、ＦＧＦ－Ｒは、体中の多数の様々な細胞種で発現して、成人でのその他の正常な生理学的プロセスにおいて重要な役割を果たしうる、又は、果たしえない。にもかかわらず、ＦＧＦ－Ｒキナーゼ活性の小分子阻害剤の全身投与は、見かけ上の毒性なく、マウス中でｂＦＧＦ誘導腫瘍起因性血管形成を阻害することが報告された。Ｍｏｈａｍｍａｄｉ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ，１７，５８９６－５９０４ （１９９８）。

【０００６】

ＴＥＫ（Ｔｉｅ－２としても知られている）は、腫瘍起因性血管形成で役割を有することが示された内皮細胞上のみで発現される別の受容体チロシンキナーゼである。アンギオポイエテン（ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ）－１因子の結合により、ＴＥＫのキナーゼドメインの自己リン酸化が生じ、上皮細胞と上皮周辺支持細胞との相互作用を媒介すると思われるシグナル変換プロセスが生じ、新たに形成した血管の成熟を促進する。一方、アンギオポイエテン－２因子は、ＴＥＫ上のａアンギオポイエテン－１の作用を弱めるものと思われ、腫瘍起因性血管形成を妨害する。Ｍａｉｓｏｎｐｉｅｒｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７７，５５－６０（１９９７）。

上記発展の結果、ＶＥＧＦ－Ｒ２、ＦＧＦ－Ｒ及び／又はＴＥＫのキナーゼ活性を阻害する化合物の使用により、腫瘍起因性血管形成を処置することが提案された。例えば、ＷＩＰＯ国際公報Ｎｏ．ＷＯ９７／３４８７６は、ガン、糖尿病、乾鮮、リュウマチ、カポジ肉腫、血管腫、急性腎炎、慢性腎炎、関節炎、動脈再発挟搾症、自己免疫疾患、急性炎症、及び、網膜管増殖に関連する眼病等の異常腫瘍起因性血管形成並びに／又は管脈透過性増加に関連する疾患状態の処置に使用してよいＶＥＧＦ－Ｒ２の阻害剤である一定のシノリン（ｃｉｎｎｏｌｉｎｅ）誘導体を開示している。

【０００７】

ホスホリラーゼキナーゼはグリコーゲンホスホリラーゼを活性化する、すなわちグリコーゲン分解及び肝臓のグルコース放出を増加する。肝臓のグルコース生産は、２型糖尿病において脱調節化され、高血糖症を促進する第一の要因であり、高血糖症患者を悩ます第２の合併症を多く導く。すなわち、肝臓からのグルコース放出の減少は血漿グルコース濃度の上昇を減少させるであろう。それゆえ、ホスホリラーゼキナーゼ阻害剤は、すなわち、患者における高血糖を減少させるホスホリラーゼ活性及びグリコーゲン分解を減少させるはずである。

別のＶＥＧＦに対する生理学的応答は、腫瘍起因性血管形成の初期段階で役割を果たすことが提唱されていた透過性亢進である。脳卒中障害で生じるもの等の虚血組織中、低酸素によりＶＥＧＦ発現が誘発され、透過性亢進の増加、最終的に周囲組織中で浮腫が生じる。脳卒中に関するラットモデルにおいて、ｖａｎ Ｂｒｕｇｇｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔ．，１０４，１６１３－２０（１９９９）によって、ＶＥＧＦに対するモノクローナル抗体の投与により梗塞体積が減少されることが示された。すなわち、ＶＥＧＦＲ阻害剤は、脳卒中の処置に有用であることが期待される。

【０００８】

腫瘍起因性血管形成でのその役割の他、プロテインキナーゼは細胞周期コントロールにおいて決定的な役割も果たす。調節されない細胞増殖はガンのしるしである。細胞増殖が様々な刺激に応答することは、細胞が増殖そして分裂するプロセスである細胞分裂周期の脱調節により証明される。腫瘍細胞は、細胞分裂周期の進行を直接的又は間接的に調節する遺伝子に対する損傷を通常有している。

サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）は、細胞周期の様々な期の間の移行を調節する重要な役割を果たすセリン－スレオニン・プロテインキナーゼである。参照、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７４，１６４３－１６７７（１９９６）に編集された記事。ＣＤＫ複合体は、調節サイクリン・サブユニット（例えばサイクリンＡ，Ｂ１，Ｂ２，Ｄ１，Ｄ２，Ｄ３及びＥ

）並びに触媒反応キナーゼサブユニット（例えば、ｃｄｃ２（ＣＤＫ１）、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、ＣＤＫ５及びＣＤＫ６）の会合により形成される。その名が示すように、ＣＤＫは、その標的基質をリン酸化するためサイクリン・サブユニットに完全な依存性を示し、様々なキナーゼ／サイクリン・ペアは細胞周期の特定の相の進行を調節する機能を有する。

【０００９】

Ｄサイクリンに複合したＣＤＫ４は、休止期又は静止期から細胞が細胞分裂に付する段階へと細胞分裂周期を開始する重要な役割を果たすものである。この進行は、否定的にも肯定的にも、様々な成長調節機構に従属するものである。このコントロール系での異常、特にＣＤＫ４機能に影響するものは、悪性腫瘍、特に家族性メラノーマ、食道ガン腫、膵ガン等の高度な増殖状態に関連する細胞の助長に関与してきたものである。参照、Ｋａｍｂ，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，１１，１３６－１４０（１９９５）；Ｋａｍｂ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２６４，４３６－４４０（１９９４）。

【００１０】

無数の出版物が、種々の治療標的に対して有用な種々の化学化合物を記載している。例えば、ＷＩＰＯ国際特許公報Ｎｏ．ＷＯ９９／２３０７７及びＮｏ．ＷＯ９９／２３０７６は、インダゾールのカテコールへの生物等配電子置換により生じるホスホジエステラーゼＩＶ型阻害活性を有するインダゾール含有化合物を記載している。Ｕ．Ｓ．特許Ｎｏ．５，７６０，０２８は、α，β_3インテグリン及び関連細胞表面接着タンパク質の受容体の拮抗薬として有用である３－［１－［３－（イミダゾリン－２－イルアミノ）プロピル］インダゾール－５－イルカルボニルアミノ］－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピオン酸等の複素環を開示している。ＷＩＰＯ国際特許公報Ｎｏ．ＷＯ９８／０９９６１は、一定のインダゾール誘導体、及び、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）ＩＶ型又は腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）の哺乳類中での生産阻害剤としてのその使用を開示している。既知の化合物の実際の文献で最近加えるものとして、ＣＤＫを阻害する抗増殖治療薬剤として記載されたものが挙げられる。例えば、Ｘｉｏｎｇ ｅｔ ａｌ．のＵ．Ｓ．特許Ｎｏ．５，６２１，０８２は、ＣＤＫ６阻害剤をコードする核酸を開示し、ヨーロッパ特許公報Ｎｏ．０６６６２７０Ａ２は、ＣＤＫ１阻害剤及びＣＤＫ２阻害剤として作用するペプチド及びペプチド類似体を記載している。ＷＩＰＯ国際特許公報Ｎｏ．ＷＯ９７／１６４４７は、サイクリン依存性キナーゼ、特にＣＤＫ４／サイクリンＤ１等のＣＤＫ／サイクリン複合体の阻害剤であり、過剰細胞増殖又は異常細胞増殖の阻害に、それゆえガン処置に有用である一定の染色糸アナログを記載している。ＷＩＰＯ国際特許公報Ｎｏ．ＷＯ９９／２１８４５は、ＣＤＫ阻害剤として有用な４－アミノチアゾール誘導体を記載している。

【００１１】

容易に合成でき、１つ若しくは複数のＣＤＫ又はＣＤＫ／サイクリン複合体を阻害するのに有効な小分子化合物は、未だ必要性がある。ＣＤＫ４は大抵の細胞の細胞分裂の一般的な活性化因子としての要件を充たしうるものであり、ＣＤＫ４及びＤ型サイクリンの複合体は細胞周期の初期G_1相を決定するものであるので、１種又は複数種の腫瘍を処置するためのＣＤＫ４及びそのＤ型サイクリン複合体の有効な阻害剤は必要性がある。また、G_1／Ｓ相及びG_2／Ｍ転移のそれぞれにおけるサイクリンＥ／ＣＤＫ２キナーゼ及びサイクリンＢ／ＣＤＫ１キナーゼの枢要の役割は、ガンにおける脱調節化細胞周期の進行を抑制する点で、治療介入（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎ）に関するさらなる標的を提供する。

別のプロテインキナーゼＣＨＫ１は、細胞周期の進行においてチェックポイント（ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ）として重要な役割を果たす。チェックポイントとは、サイクリン依存性キナーゼの形成、活性化及びその後の不活性化に影響して、細胞周期の進行を調整するコントロール系でありうる。チェックポイントは不適当な時間での細胞周期の進行を防止し、細胞が拘束されている間、細胞の代謝バランスを維持し、チェックポイントの必要条件が満たされないとアポトーシス（プログラムされた細胞死）を誘導しうる場合がありう

る。参照、例えば、O’Connor, Cancer Surveys, 29, 151－182（1997）；Nurse, Cell, 91, 865－867（1997）；Hartwell et al., Science, 266, 1821－1828（1994）；Hartwell et al., Science, 246, 629－634（1989）。

【0012】

一連のチェックポイントは、遺伝子の完全さを調整して、DNA損傷を感知して、この「DNA損傷チェックポイント」がG_1相及びG_2相での細胞周期の進行を阻止し、S期の進行を遅延させる。参照、例えば、O’Connor, Cancer Surveys, 29, 151－182（1997）；Hartwell et al., Science, 266, 1821－1828（1994）。この作用により、DNA修復プロセスは、遺伝子複製前にその役目を完了することが可能になり、その後その遺伝子物質の新たな娘細胞への分離が生じる。重要なことは、ヒトガン中の最も一般的な変異遺伝子であるp53腫瘍サプレッサー遺伝子は、G_1相中の細胞周期進行を阻害するDNA損傷チェックポイント・タンパク質を製造し、及び／又は、アポトーシス（プログラムされた細胞死）、続いてDNA損傷を誘導することである；Hartwell et al., Science, 266, 1821－1828（1994）。p53腫瘍サプレッサーは、細胞周期におけるG_2相中でのDNA損傷チェックポイントの作用を強化することも示された。参照、Bunz et al., Science, 282, 1497－1501（1998）；Winters et al., Oncogene, 17, 673－684（1998）；Thompson, Oncogene, 15, 3025－3035（1997）。

【0013】

ヒトガン中にp53腫瘍サプレッサー経路の枢要な性質を付与する為、p53欠陥ガンにおける欠点を利用した治療介入が積極的に探索されてきた。欠点を発生させる1つに、p53欠陥ガン細胞中のG_2チェックポイントの操作がある。ガン細胞はG_1チェックポイントのコントロールを欠くので、DNA損傷剤の細胞死効果からそれを保護する決定的な存続関門：G_2チェックポイントの排除に特に弱い。G_2チェックポイントは、酵母からヒトへ保存されてきたコントロール系により調節されている。DNA損傷感覚性複合体からシグナルを導入して、有糸分裂の開始（entry）を促進するサイクリンB／Cdc2キナーゼの活性化を阻害するキナーゼCHK1は、その保存系において重要である。参照、Peng et al., Science, 277, 1501－1505（1997）；Sanchez et al., Science, 277, 1497－1501（1997）。CHK1の不活性化は、抗ガン剤又は内因性DNA損傷の何れかで生じたDNA損傷により誘導されるG_2拘束を弱めること、得られるチェックポイント欠陥細胞の選択死が生じることの両方が示された。参照、例えば、Nurse, Cell, 91, 865－867（1997）；Weinert, Science, 277, 1450－1451（1997）；Walworth et al., Nature, 363, 368－371（1993）；及びAl－Khodairy et al., Molec. Biol. Cell, 5, 147－160（1994）。

【0014】

ガン細胞におけるチェックポイント・コントロールの選択的操作は、ガン化学療法養生法及び放射線療法養生法において広範な利用を提供しうるものであり、そして、更にヒトのガンの一般的で顕著な特徴である「遺伝的不安定性」を供し、ガン細胞の破壊に関する選択的基準として利用されてよい。DNA損傷チェックポイント・コントロールにおける枢要な標的として、CHK1は数多くの要素によって特徴付けられる。これとS相の進行を調節するCHK1と協同することが近時発見されたキナーゼCdc1／CHK2等、機能的に関連するキナーゼ（参照、Zeng et al., Nature, 395, 507－510（1998）；Matsuoka, Science, 282, 1893－1897（1998））の阻害剤の解明は、価値ある新規な治療物をガン処置に付与しうるも

のであった。

ＥＣＭに結合するインテグリン受容体は、細胞運動性、細胞増殖及び生存に関与するＦＡＫ（病巣付着キナーゼ）により媒介される細胞内シグナルを起こす。ヒトのガンにおいて、ＦＡＫ過剰発現は、インテグリン媒介シグナリング経路におけるその役割を介した、腫瘍発生及び転移の潜在性に結果として影響を与える。チロシンキナーゼは、（細胞外ドメイン、トランスメンブラン・ドメイン及び細胞内ドメインを有する）受容体型、又は、（完全に細胞内である）非受容体型でありうる。少なくとも１つの非受容体タンパク質チロシンキナーゼ、すなわちＬＣＫは、細胞表面タンパク質（Ｃｄ４）と架橋抗Ｃｄ４抗体との相互作用からのシグナルのＴ細胞内での変換を媒介すると考えられている。非受容体チロシンキナーゼのさらに詳しいディスカッションは、引例として本願に包括される、Ｂｏｌｅｎ、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、８、２０２５－２０３１（１９９３）中で提供される。

【００１５】

上記プロテインキナーゼの他に、他の多くのプロテインキナーゼが治療標的であると考えられ、以下にまとめたように数多くの文献がキナーゼ活性阻害剤を開示している；ＭｃＭａｈｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ，５，３－１０（２０００）；Ｈｏｌａｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，１８，５３５６－６２（１９９９）；Ｔｈｏｍａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７４，３６６８４－９２（１９９９）；Ｃｏｈｅｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，３，４５９－６５（１９９９）；Ｋｌｏｈｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｃｈｅｍ，．Ｂｉｏｌ．，１０，５４４－４９（１９９９）；ＭｃＭａｈｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＆ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，１，１３１－１４６（１９９８）；Ｓｔｒａｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｒｕｇｓ，７，５５３－５７３（１９９８）。ＷＩＰＯ国際公報ＷＯ００／１８７６１は、プロテインキナーゼ阻害剤として一定の置換３－シアノキノリンを開示している。

プロテインキナーゼの有効な阻害剤の必要性が未だある。その上、当業者らに理解されているように、キナーゼ阻害剤は、標的キナーゼに対し高親和性であると同時にその他のプロテインキナーゼに対して高選択性を有することが望まれている。

【発明の開示】

【００１６】

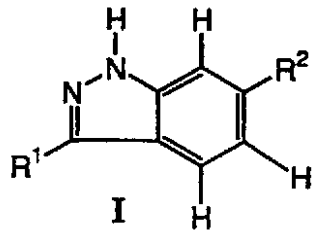
すなわち、本発明の目的は、プロテインキナーゼの強力な阻害剤を発見することである。別の本発明の目的は、１つ又は複数の特定のキナーゼに対して強力で選択的な親和性を有する効果的なキナーゼ阻害剤を発見することである。

以下の記載で明らかになるであろう本発明の各種の目的は、プロテインキナーゼ活性を調節及び／又は阻害する、下記のインダゾール化合物、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩（上記化合物、プロドラッグ、代謝産物及び塩をまとめて「薬剤（ａｇｅｎｔｓ）」と称する）の発見によって達成された。このような薬剤を含有する医薬組成物は、ガン、並びに、糖尿病性網膜症、新血管形成緑内障、リュウマチ性関節炎及び乾鮮等、望ましくない腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖に関連する疾患等、キナーゼ活性により介在される疾患の処置に有用である。さらに薬剤は、ＶＥＧＦ－Ｒ、ＦＧＦ－Ｒ、ＣＤＫ複合体、ＣＨＫ１、ＬＣＫ、ＴＥＫ、ＦＡＫ及びホスホリラーゼキナーゼに関連するキナーゼ活性を調節及び／又は阻害に関連する好適な性質を有する。

【００１７】

一般的な側面において、本発明は、式Ｉ：

【化１】



【００１８】

式中：

R^1は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3若しくはＣＨ＝Ｎ－R^3の基（式中、R^3は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；そして

R^2は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、Ｙ－Ｘ（式中、Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、アルキリデン基、ＮＨ又はＮ－（C_1－C_8アルキル）基であり、Ｘは、置換若しくは不置換のＡｒ、ヘテロアリール基、ＮＨ－（アルキル）基、ＮＨ－（シクロアルキル）基、ＮＨ－（ヘテロシクロアルキル）基、ＮＨ（アリール）基、ＮＨ（ヘテロアリール基）、ＮＨ－（アルコキシル）基又はＮＨ－（ジアルキルアミド）基であり、Ａｒはアリールである）である；

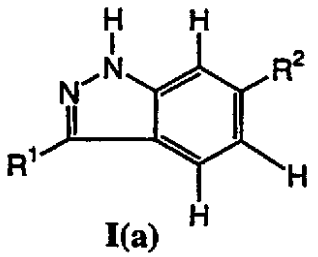
の化合物に関する。

本発明は、式Ｉの化合物の医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩にも関する。式Ｉの化合物を製造する好適な方法も記載している。

【００１９】

別の一般的な側面において、発明は、式Ｉ（ａ）：

【化２】



【００２０】

式中：

R^1は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3若しくはＣＨ＝Ｎ－R^3の基（式中、R^3は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；

R^2は、置換若しくは不置換のアリール基又はＹ－Ａｒ（式中、Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、CH_2、ＣＨＣH_3、ＮＨ又はＮ－（C_1－C_8アルキル）基であり、Ａｒは置換又は不置換のアリール基である）である；

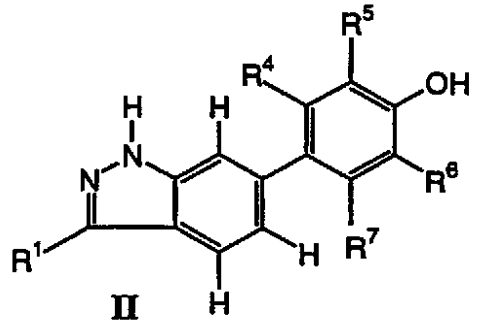
の化合物に関する。

本発明は、式Ｉ（ａ）の化合物の医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩にも関する。式Ｉ（ａ）の化合物を製造する好適な方法も記載されている。

【００２１】

ある好ましい一般的の実施形態において、発明は、式ＩＩ：

【化３】



【００２２】

式中：

R^1は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3若しくはＣＨ＝Ｎ－R^3の基（式中、R^3は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；

R^4及びR^7は、それぞれ独立して、水素、ＯＨ、ハロ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシル基、C_1－C_8アルケニル基、アリールオキシ基、チオアリール基、CH_2－ＯＨ、CH_2－Ｏ－（C_1－C_8アルキル）基、CH_2－Ｏ－アリール、CH_2－Ｓ－（C_1－C_8アルキル）基、CH_2－Ｓ－アリール基であり；

R^5及びR^6は、それぞれ独立して、水素、ＯＨ、ハロ基、Ｚ－アルキル基、Ｚ－アリール基、又は、Ｚ－CH_2ＣＨ＝CH_2（式中、Ｚは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ又はCH_2であり、Ｚ－アルキル基及びＺ－アリール基のアルキル基及びアリール基はそれぞれ任意に置換されているものである）である；

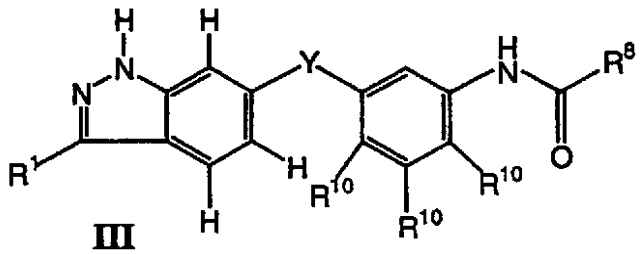
の化合物、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩に関する。

式ＩＩの好ましい実施形態において：R^1は、置換若しくは不置換の２環ヘテロアリール、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3の基（式中、R^3は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である）であり；R^4及びR^7は、それぞれ独立して、水素又はC_1－C_8アルキル基であり；そして、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、ハロ基、Ｚ－アルキル基又はＺ－CH_2ＣＨ＝CH_2（式中、Ｚは、Ｏ又はＳである）である。

【００２３】

別の好ましい一般的な実施形態において、本発明の化合物は、式ＩＩＩ：

【化４】



【００２４】

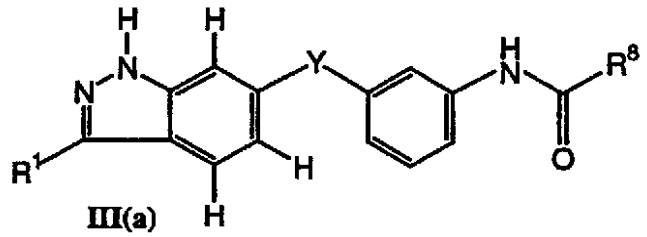
式中：

R^1は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－R^3若しくはＣＨ＝Ｎ－R^3の基（式中、R^3は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；

Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、CH_2、ＣＨCH_3、ＮＨ又は

Ｎ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）基であり；
Ｒ^{8}は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシル基又はアリールオキシ基であり；
Ｒ^{10}は、水素、ハロゲン及び低級アルキル基から独立して選択されるものである；
のもの、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物及び医薬上許容される塩に関する。
さらに好ましくは、式ＩＩＩにおいて：Ｒ^{1}は、置換若しくは不置換の２環ヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ^3（式中、Ｒ^{3}は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である）の基であり；Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝Ｏ、ＮＨ又はＮ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）基であり；
Ｒ^{8}は、置換若しくは不置換のアリール基、ヘテロアリール基、アルキル基、アルケニル基（式中Ｒ^{10}は、水素又はハロゲンである）である。

【００２５】
別の好ましい一般的な実施形態において、本発明は、式ＩＩＩ（ａ）：
【化５】

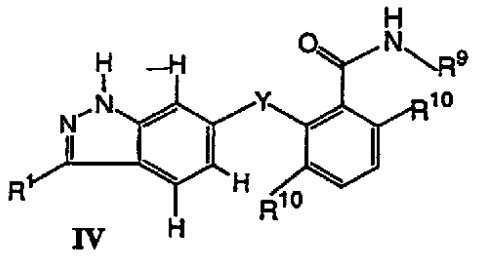


III(a)

【００２６】
式中：
Ｒ^{1}は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ^{3}若しくはＣＨ＝Ｎ－Ｒ^{3}の基（式中、Ｒ^{3}は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；
Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、ＳＯ$_2$、ＣＨ$_2$、ＣＨＣＨ$_3$、ＮＨ又はＮ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）基であり；
Ｒ^{8}は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシル基又はアリールオキシ基である；
のもの、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物及び医薬上許容される塩に関する。
より好ましくは、式ＩＩＩ（ａ）において：Ｒ^{1}は、置換若しくは不置換の２環ヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ^{3}の基（式中、Ｒ^{3}は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である）であり；Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝Ｏ、ＮＨ又はＮ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）基であり；Ｒ^{8}は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である。

【００２７】
別の好ましい一般的な実施形態において、発明の化合物は、式ＩＶ：

【化６】



IV

【００２８】

式中：

Ｒ[1]は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基、又は、式ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ[3]若しくはＣＨ＝Ｎ－Ｒ[3]（式中、Ｒ[3]は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である）であり；

Ｙは、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、ＳＯ$_2$、ＣＨ$_2$、ＣＨＣＨ$_3$、ＮＨ又はＮ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）基であり；

Ｒ[9]は、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシル基、アリールオキシ基、シクロアルコキシル基、ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）基、ＮＨ－（アリール）基、ＮＨ－（ヘテロアリール）基、Ｎ＝ＣＨ－（アルキル）基、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）Ｒ[11]基又はＮＨ$_2$（式中、Ｒ[11]は、水素、置換若しくは不置換のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基から独立して選択されるものである）であり；

Ｒ[10]は、水素、ハロゲン及び低級アルキル基から独立して選択されるものである；

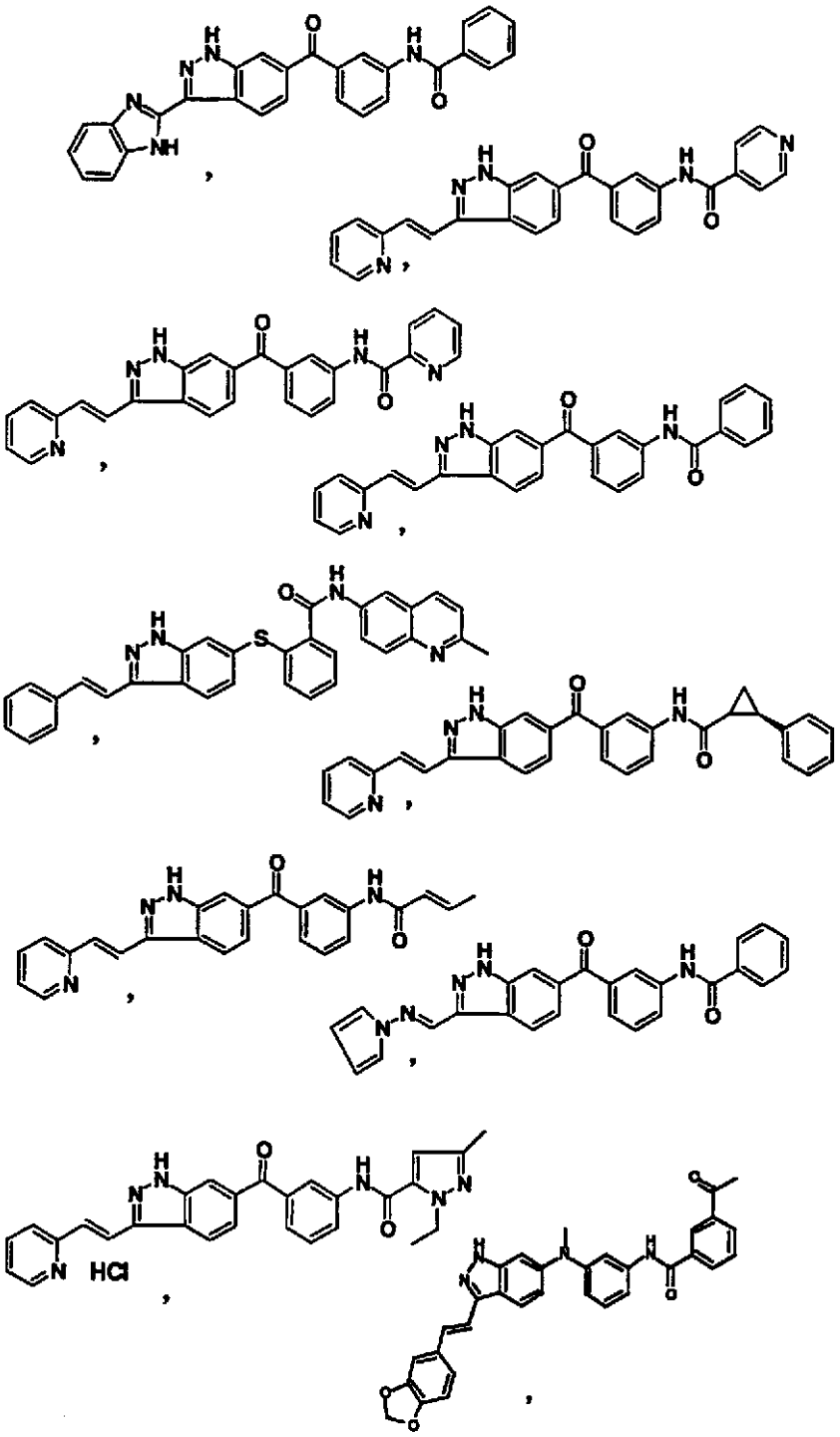
のもの、並びに、その医薬上許容されるプロドラッグ、医薬上許容される代謝産物及び医薬上許容される塩に関する。

【００２９】

さらに好ましくは、式ＩＶにおいて：Ｒ[1]は、式ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ[3]基（式中、Ｒ[3]は、置換若しくは不置換のアリール基又はヘテロアリール基である）であり；Ｙは、Ｓ又はＮＨであり；そして、Ｒ[9]は、置換若しくは不置換のアルキル基、アルコキシル基又はＮＨ－（ヘテロアリール）基である。

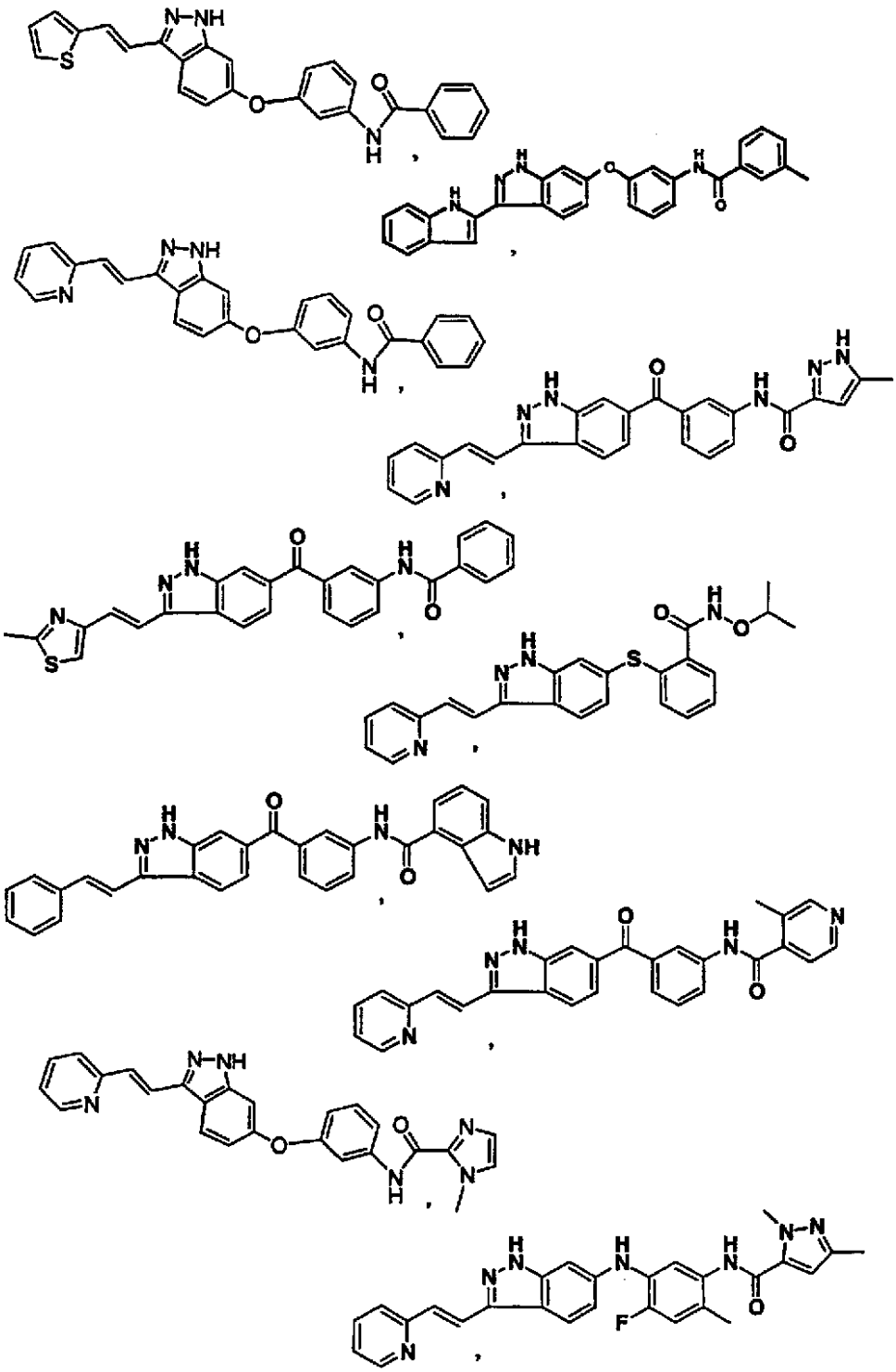
【００３０】

【化７】



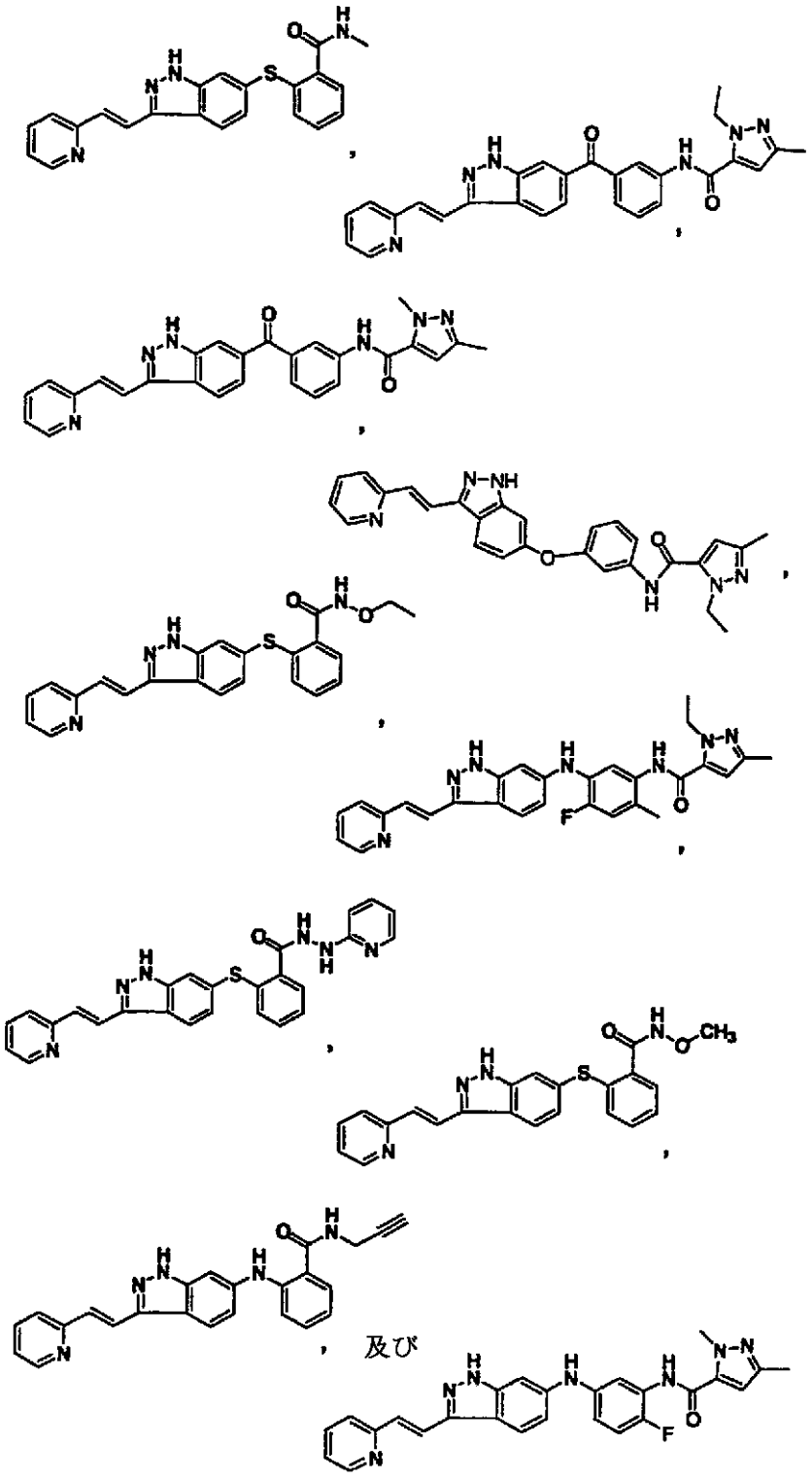
【００３１】

【化８】



【００３２】

【化９】



【００３３】

から選択される本発明の化合物は、最も好ましい。

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ若しくはＩＶの化合物、又は、その医薬上許容されるプロドラック、医薬上の活性代謝産物若しくは医薬上許容される塩を投与することによって、ＶＥＧＦ－Ｒ、ＦＧＦ－Ｒ、ＣＤＫ複合体、ＣＨＫ１、ＬＣＫ、ＴＥＫ、ＦＡＫ及び／又はホスホリラーゼキナーゼのキナーゼ活性を調節及び／又は阻害する方法にも関する。選択的キナーゼ活性を有する－すなわち、１つ又は複数の特定のキナーゼに対し著しい活性を有する一方で、１つ又は複数の別のキナーゼに対して、より少ない又は最小の活性を

有する－本発明の化合物は好ましい。本発明のある好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ＦＧＦ－Ｒ１受容体チロシンキナーゼに対するよりＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼに対して著しく高い効能を有する式Ｉの化合物である。本発明は、ＦＧＦ受容体チロシンキナーゼ活性を有為に調節することなく、ＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ活性を調節する方法にも関する。

【００３４】

本発明の化合物は、その他の既知の治療剤と組み合わせて好適に使用されてよい。例えば、抗腫瘍性血管形成活性を有する式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ又はＩＶの化合物は、タキソール、タキソテレ（ｔａｘｏｔｅｒｅ）、ビンブラスチン、シスプラチン、ドキソルビシン、アドリアマイシン等の細胞毒性化学療法剤と共投与され、抗腫瘍効果を強化する。治療上の効果の強化又は相乗強化は、コンブレタスタチン（ｃｏｍｂｒｅｔａｓｔａｔｉｎ）Ａ－４、エンドスタチン、プリノマスタット、セレコキシブ、ロホコキシブ、ＥＭＤ１２１９７４、ＩＭ８６２、抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体、及び、抗ＫＤＲモノクローナル抗体等のその他の抗腫瘍性血管形成剤と一緒に抗腫瘍性血管形成活性を有する式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ又はＩＶの化合物の共投与により得られうる。

【００３５】

本発明は、式Ｉの化合物、並びに、その医薬上許容される塩、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容されるプロドラックから選択される有効量の薬剤；並びに、上記薬剤に対する医薬上許容される基剤又は賦形剤：をそれぞれ含有する医薬組成物にも関する。さらに、本発明は、ガン、並びに、望ましくない腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖に関連するその他の疾患症状の処置を必要とする患者へ、有効量の上記薬剤を投与することからなる処置方法も提供する。

【００３６】

発明の詳細な説明及び好ましい実施形態

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ及びＩＶの発明の化合物は、プロテインキナーゼ活性を媒介するのに有用である。さらに詳しくは、化合物は抗腫瘍起因性血管形成薬剤、並びに、プロテインキナーゼ活性を調整及び／又は阻害する、すなわち、ガン又はプロテインキナーゼにより媒介された細胞増殖に関連するその他の疾患の処置を付与するための薬剤として有用である。

本明細書において使用される「アルキル基」と言う用語は、１～１２の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を表す。典型的なアルキル基として、メチル基（Ｍｅ）、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基（ｔ－Ｂｕ）、ペンチル基、イソペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。「低級アルキル基」と言う用語は、１～８の炭素原子を含有するアルキル基（C_{1-8}－アルキル基）を表す。適した置換アルキル基として、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、３－フルオロプロピル基、ヒドロキシメチル基、２－ヒドロキシエチル基、３－ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

【００３７】

「アルキリデン基」と言う用語は、１～１２の炭素原子を有する２価基を表す。例示的なアルキリデン基として、CH_2、$CHCH_3$、$(CH_3)_2$などが挙げられる。

「アルケニル基」と言う用語は、２～１２の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を表す。例示的なアルケニル基として、２－プロペニル、２－ブテニル基、３－ブテニル基、２－メチル－２－プロペニル基、２－ヘキセニル基などが挙げられる。

「アルキニル基」と言う用語は、２～１２の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキニルを表す。

【００３８】

「シクロアルキル基」と言う用語は、２環シクロアルキル構造、三環シクロアルキル構造等、３～１２の炭素原子を有する飽和又は部分的に不飽和の炭素環を表す。適したシクロアルキル基として、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘ

キシル基及びシクロヘプチル基などが挙げられる。

【００３９】

「ヘテロシクロアルキル基」と言う用語は、炭素原子、好ましくは４又は５の環炭素原子、及び、窒素、酸素及びイオウから選択される少なくとも１つの複素原子を含有する部分的に飽和又は部分的不飽和の単環基を意味することが意図される。

「アリール基」及び「ヘテロアリール基」と言う用語は、単環式及び多環式の不飽和又は芳香族の環構造を表し、「アリール基」は炭素環であるものを表し、「ヘテロアリール基」は複素環であるものを表す。芳香族環構造の例として、フェニル基、ナフチル基、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジニル基、ピリゾイル基、イミダゾイル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、１，２，３－トリアジニル基、１，２，４－オキサジアゾイル基、１，３，４－オキサジアゾイル基、１－Ｈ－テトラゾール－５－イル、インドールイル基、キノリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基（チアナフテニル基）等が挙げられる。上記基は、例えば、Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ等の、結合環構造又は架橋構造により任意に置換されてよい。

【００４０】

「アルコキシル基」と言う用語は、－Ｏ－アルキル基を意味することが意図される。例示的な例として、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基が挙げられる。

「アリールオキシ基」と言う用語は、－Ｏ－アリール基を表し、式中アリール基は上記定義したものである。

「シクロアルコキシル基」と言う用語は、－Ｏ－シクロアルキル基を表し、式中シクロアルキル基は上記定義したものである。

「ハロゲン」と言う用語は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。「ハロ」はクロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードを表す。

一般的に、式中の不特定基となる様々な基又は官能基は、１つ又は複数の適した置換基により任意に置換されうる。

例となる置換基として、ハロゲン（Ｆ，Ｃｌ，Ｂｒ又はＩ）、低級アルキル基、－ＯＨ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｏ－低級アルキル基、－アリール基、－アリール－低級アルキル基、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ハロアルキル基（例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）、－Ｏ－ハロアルキル基（例えば、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$）などが挙げられる。

「を含有する（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「が挙げられる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」と言う用語は、制約のない、制限のない意味で使用される。

式Ｉの化合物は、互変異性体の現象を示しうる一方で、本明細書中の式の図は、あり得る互変異性体型の１つのみを、特に示したものである。それゆえ、本発明内で、式は、何らかの図式化した化合物の互変異性体型を表すことを意図したものであり、式の図により記載された特定の互変異性体型に単に制限されるものでない。

【００４１】

本発明の化合物のあるものは、単一の立体異性体（すなわち、他の立体異性体を本質的に含有しないもの）、ラセミ体、並びに／又は、エナンチオマー及び／若しくはジアステレオマーの混合物として存在してよい。上記単一の立体異性体、ラセミ体、及び、それらの混合物は、全て本発明の範疇内にあることが意図されている。好ましくは、光学的に活性である発明の化合物は、光学的に純粋な型で使用される。

当業者によって一般的に理解されるものとして、１つのキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、２つのあり得るエナンチオマーのうちの１つから本質的になるもの（すなわち、エナンチオマーとして純粋なもの）であり、１つ以上のキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマーとして純粋であり、エナンチオマーとしても純粋なものである。好ましくは、本発明の化合物は少なくとも９０％光学的に純粋な型、すなわち、少なくとも９０％（８０％エナンチオマー過剰（“ｅ．ｅ．”）又はジアステレオマー過剰（“ｄ．ｅ．”））の単一異性体、より好ましくは、少なくとも９５％（９０％ｅ．ｅ．又はｄ．ｅ．）の単一異性体、さらにより好ましくは、少なくとも９７．５％（９

５％ｅ．ｅ．又はｄ．ｅ．）の単一異性体、最も好ましくは、少なくとも９９％（９８％ｅ．ｅ．又はｄ．ｅ．）の単一異性体を含有する型で使用される。

更に、式は定義した構造の溶媒和型及び不溶媒和型を包含することが意図されている。例えば、式Ｉとして、水和型及び非水和型の両方で示唆した構造の化合物が挙げられる。その他の溶媒和物の例として、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミンと組み合わせた構造が挙げられる。

【００４２】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ及びＩＶの化合物の他、発明として、上記化合物の医薬上許容されるプロドラック、医薬上の活性代謝産物及び医薬上許容される塩が挙げられる。

「医薬上許容されるプロドラック」は、生理学的条件下又は可溶媒分解で特定化した化合物又は上記化合物の医薬上許容される塩に変換されてよい化合物である。

「医薬上の活性代謝産物」は、特定化した化合物又はその塩の体内における代謝で製造される生理学的活性産物を意味することが意図されている。化合物の代謝産物は、技術上知られている慣例の技術を使用して識別されてよく、その活性は明細書に記載した試験を使用して測定されてよい。

化合物のプロドラック及び活性代謝産物は、技術上既知の慣例的な技術を使用して識別されうる。参照、例えば、Ｂｅｒｔｏｌｉｎｉ，Ｇ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，４０，２０１１－２０１６（１９９７）；Ｓｈａｎ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，８６（７）７６５－７６７；Ｂａｇｓｈａｗａ Ｋ．，Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．Ｒｅｓ．，３４，２２０－２３０（１９９５）；Ｂｏｄｏｒ，Ｎ．，Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｒｅｓ．，１３，２２４－３３１（１９８４）；Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．，Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｐｒｅｓｓ １９８５）：及び、Ｌａｒｓｅｎ，Ｉ．Ｋ．，Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ（Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９９１）。

【００４３】

「医薬上許容される塩」は、特定化した化合物の遊離塩及び遊離塩基の生物学的効能を維持した、生物学上又はその他で不適当でない塩を意味することが意図されている。本発明の化合物は、充分な酸性基、充分な塩基性基、又は、両方の官能基を有してよく、多数の無機塩基又は有機塩基、並びに、無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、医薬上許容される塩を形成する。硫酸塩、ピロ硫酸塩、二硫酸塩、亜硫酸塩、二亜硫酸塩、リン酸塩、１水素リン酸塩、２水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、蟻酸塩、イソブチル酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、蓚酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－ジオレート、ヘキシン－１，６－ジオレート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブチル酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ－ヒドロキシブチル酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン－スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩及びマンデレート（ｍａｎｄｅｌａｔｅｓ）等の無機酸若しくは有機酸又は無機塩基と本発明の化合物との反応により調製される塩が、例示的な医薬上許容される塩として挙げられる。

【００４４】

本発明の化合物が塩基である場合、望ましい医薬上許容される塩は、技術上利用される適した方法のいずれか、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、又は、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、蓚酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸やガラクトロン酸等のピラノシジル酸、クエン酸や酒石酸等のα－ヒドロキシ酸、アスパラギン酸やグルタミン酸等のアミノ酸、安息

香酸や桂皮酸等の芳香族酸、ｐ－トルエンスルホン酸やエタンスルホン酸等のスルホン酸等、有機酸での遊離塩基の処理で調製されてよい。

本発明の化合物が酸である場合、望ましい医薬上許容される塩は、いずれかの適した方法、例えば、（１級、２級又は３級）アミン、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物等の無機塩基又は有機塩基での遊離酸の処理により調製されてよい。適した塩の例示例として、グリシン及びアルギニン等のアミノ酸、アンモニア、１級アミン、２級アミン及び３級アミン、並びに、ピペリジン、モルホリン及びピペラジン等の環状アミンから誘導される有機塩、並びに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

固体である薬剤の場合、当業者は本発明の化合物及び塩は、様々な結晶型又は多形性型で存在してもよく、その全ては、本発明及び特定化した式の範疇内にあることが意図されている。

【００４５】

本発明の薬剤は、治療上有効な量でプロテインキナーゼの調整又は調節により媒介された疾患の処置に使用されてよい。「有効な量」とは、上記処置を必要とする哺乳類に投薬された場合、１つ又は複数の、チロシンキナーゼ等のプロテインキナーゼ活性により媒介される疾患に対する処置を果たすのに充分な量を意味することが意図される。すなわち、例えば式Ｉの化合物、又は、その塩、活性代謝産物若しくはプロドラックの治療上有効な量は、その活性により媒介された疾患症状を軽減又は緩和するような１つ又は複数のプロテインキナーゼ活性を調整、調節又は阻害するのに充分な量である。

【００４６】

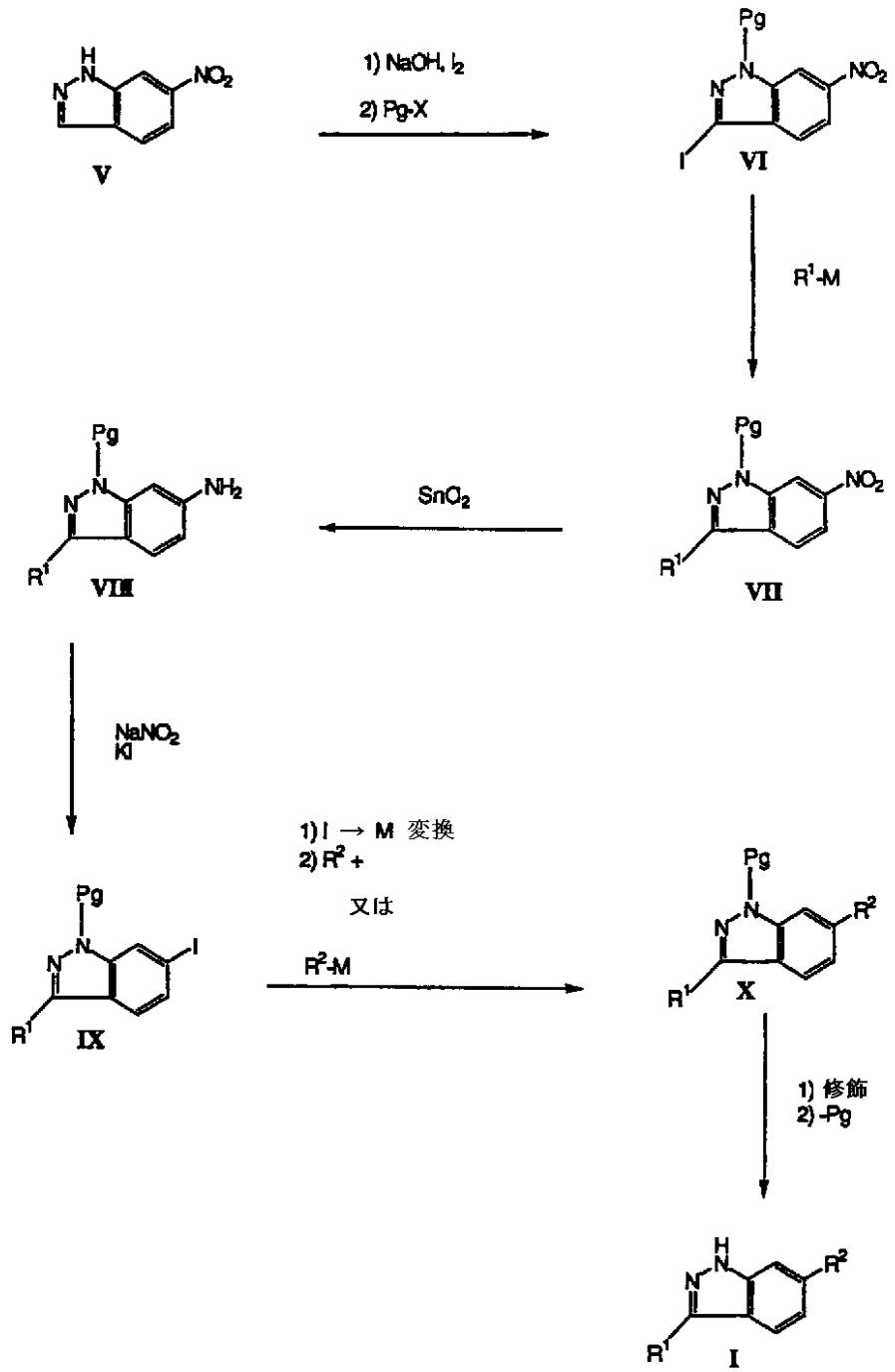
上記量に該当する所定の薬剤量は、特定化した化合物、疾患症状及びその重度、処置を必要とする哺乳類の個性（例えば体重）等の要素によって変化するであろうが、にもかかわらず当業者によって慣例で決定されうる。「処置」は、チロシンキナーゼ等の１つ又は複数のプロテインキナーゼ活性によって、感染したヒト等、哺乳類の疾患症状の少なくとも緩和を意味することが意図され、特に哺乳類が疾患症状に罹患しやすくなることが分かっているが、罹患していると診断されていない場合、疾患症状が哺乳類に生じることを予防する；疾患症状を調節及び／若しくは阻害する；並びに／又は、疾患症状を緩和することが挙げられる。

本発明の薬剤は、下記の反応経路及び合成スキームを使用して、利用しやすい開始物質を使用する技術上利用しやすい方法を用いて調製されてよい。

ある一般合成プロセスにおいて、式Ｉの化合物は、以下の反応スキームに従い調製される：

【００４７】

【化１０】



【００４８】

好ましくはジオキサンの水／有機物混合液中で、６－ニトロインダゾール（化合物Ｖ）をヨード及び塩基、例えばＮａＯＨで処理する。混合液を酸性化して、生成物を濾過して分離する。得られた３－ヨード－６－ニトロインダゾールのジクロロメタン－５０％ＫＯＨ水溶液へ、保護基（Ｐｇ）試薬（式中Ｘ＝ハロ）、好ましくはトルメチルシリルエトキシメチルクロライド（ＳＥＭ－Ｃｌ）、及び、相転移触媒、例えばテトラブチルアンモニウムブロマイド（ＴＢＡＢｒ）を０℃で添加する。１～４時間後、２層を希釈して、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して、濃縮する。粗成生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、式ＶＩの化合物を得る。適した有機溶媒中にある式ＶＩの化合物を、例えば炭酸ナトリウム等の水溶性塩基、及び、適した触媒、好ましくはＰｄ（ＰPh_3）$_4$の存在下で、適したR^1－有機金属試薬、好ましくはR^1－ホウ酸で処理して、抽出操作及びシリカゲルクロマトグラフィーをして、式ＶＩＩの化合物を得る。酸化的開裂（例えばオゾン分解）した後、得られたアルデヒド基へＷｉｔｔｉｇ変換又は縮合変

換で添加することにより、本スキーム中の式ＶＩＩの化合物内又は本化合物中間体内でR^1置換基を交換する（実施例４２（ａ～ｅ）で典型化されている）。還元剤、好ましくは$SnCl_2$で式ＶＩＩの化合物を処理して、従来の水溶液処理して精製を行って、式ＶＩＩの化合物を得る。Ｙ＝ＮＨ又はＮ－低級アルキル基である一連の誘導体では、式ＶＩＩの化合物を、塩基、好ましくはCs_2CO_3、及び、触媒、好ましくはＰｄ－ＢＩＮＡＰ（式中、後のアルキル化過程で、Ｙ＝Ｎ－低級アルキル基である）の存在下で、アリール基、又は、ヘテロアリールのクロライド、ブロマイド、ヨード若しくはトリフラートで処理して、式Ｘの化合物を与える。その他のＹ結合を製造するために、冷却標準酸性水溶液条件下で硝酸ナトリウムを式ＶＩＩＩの化合物へ添加して、ヨードカリウムを添加して、穏やかに加温する。標準的な操作及び精製で、式ＩＸのヨード化合物を得る。

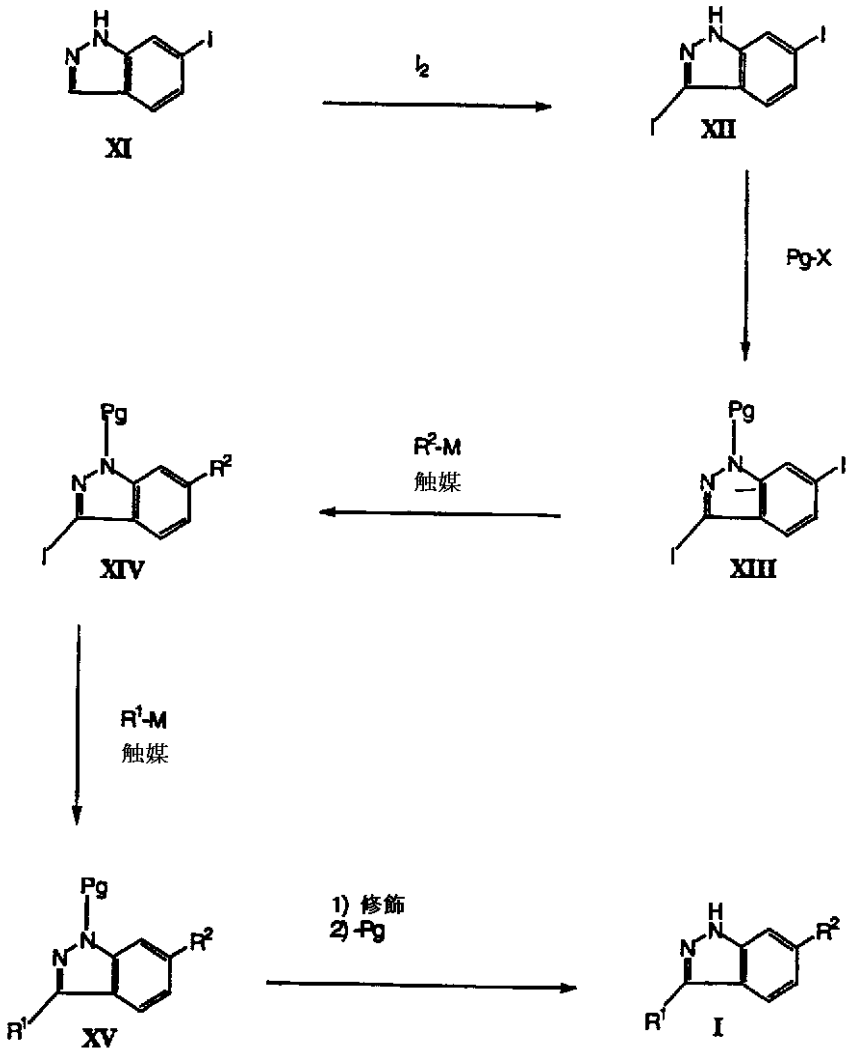
【００４９】

有機金属試薬、例えばブチルリチウムで式ＩＸの化合物を処理して、リチウムハロゲン交換を促進する。そして、添加する金属及び触媒、好ましくは塩化亜鉛及び$Pd(PPh_3)_4$のありうる介在により、この中間体をR_2求電子剤、例えばカルボニル又はトリフラートで反応させ、式Ｘの化合物を得る。代替的に式ＩＸの化合物を、触媒、例えば$Pd(PPh_3)_4$の存在下で、一酸化炭素雰囲気下で、有機ホウ酸等の有機金属試薬で処理して、式Ｘの化合物を得てよい。代替的に、Ｙ＝ＮＨ又はＳの誘導体では、塩基、好ましくはCs_2CO_3又はK_3PO_4、及び、触媒、好ましくはＰｄ－ＢＩＮＡＰ、Ｐｄ－（ｂｉｓ－シクロヘキシル）ビフェニルホスフィンの存在下で、式ＩＸの化合物を好適なアミン又はチオールで処理して、式Ｘの化合物を得てよい。酸化、還元、アルキル化、アシル化、縮合、脱保護等、従来の官能基相互交換を使用して、さらに式Ｉの最終化合物を与えるその一連のものを誘導してよい。

発明の式Ｉの化合物は、以下のスキームで示された一般的な方法に従い調製されてもよい：

【００５０】

【化１１】



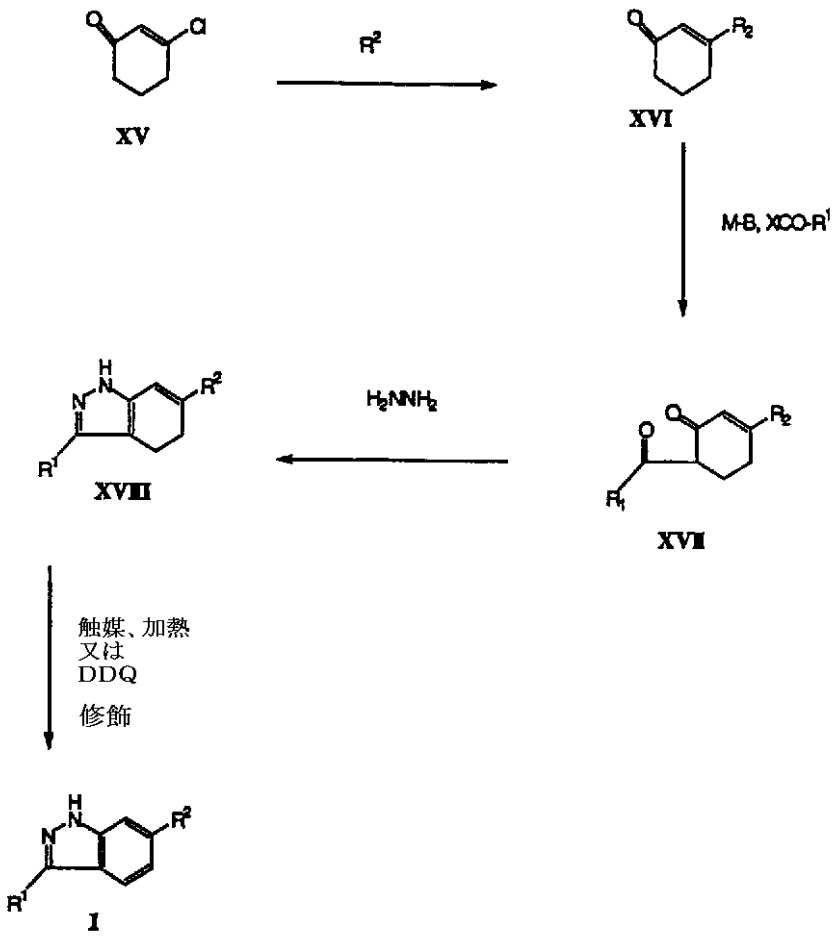
【００５１】

好ましくはジオキサンを有する水／有機物混合液中で、６－ヨードインダゾール（化合物ＸＩ）を、ヨード及び塩基、例えばＮａＯＨで処理する。混合液を酸性化して、生成物ＸＩＩを濾過して分離する。得られた３，６－ジヨードインダゾールのジクロロメタン－５０％ＫＯＨ水溶液へ、保護基試薬、好ましくはＳＥＭ－Ｃｌ、及び、相転移触媒、例えばＴＢＡＢｒを０℃で添加する。２層を希釈して、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して、濃縮する。粗成生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、式ＸＩＩＩの化合物を得る。適した有機溶媒中、適したR^2－有機金属試薬、例えばR^2－ＺｎＣｌ試薬又はホウ素R^2－ホウ素試薬等、及び、適した触媒、好ましくは$Pd(PPh_3)_4$で式ＸＩＩＩの化合物を処理して、抽出操作及びシリカゲルクロマトグラフィーをして、式ＸＩＶの化合物を得る。水溶性塩基、炭酸ナトリウム、及び、適した触媒、好ましくは$Pd(PPh_3)_4$の存在下、適した有機溶媒中、適したR^1－有機金属試薬（例えばホウ素R^1－ホウ素試薬又はR^1－ＺｎＣｌ）で、式ＸＩＶの化合物を処理して、抽出処理及びシリカゲルクロマトグラフィーして、式ＸＶの化合物を得る。酸化、還元、アルキル化、アシル化、縮合、脱保護等、従来の官能基相互交換を使用して、さらに式Ｉの最終化合物を与えるその一連のものを誘導してよい。

代替的に、R^2は置換又は不置換のＹ－Ａｒ（式中、ＹはＯ又はＳである）である場合、式Ｉの化合物は、以下の一般スキームに従って調製されてよい：

【００５２】

【化１２】



【００５３】

攪拌した３－クロロ－シクロヘキセ－２－ノン（ＸＶ）、Ｈ－Ｒ^{2}及び無水炭酸カリウムのアセトン溶液を、１５～２４時間還流して、冷却し、濾過した。濃縮して、濾液をシリカゲルでクロマトグラフィーして、３－Ｒ^{2}－シクロヘキセ－２－ノン（ＸＶＩ）を得る。

式ＸＶＩのケトンを、適した塩基（Ｍ－Ｂ）、好ましくはリチウムビス（トリメチルシリル）アミンで反応させてよく、Ｒ^{1}－ＣＯ－Ｘ（式中、Ｘ＝ハロゲン）で反応させ、標準的な酸処理及び精製をして、式ＸＶＩＩの化合物を得てよい。

ＨＯＡｃ／ＥｔＯＨ中にあるこの生成物を、ヒドラジン１水和物と合わせて、適した温度で好適な時間、好ましくは６０～８０℃で２～４時間加熱する。冷却後、混合液を飽和二炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、有機溶媒で抽出して、濃縮し、シリカゲルで精製して、式ＸＶＩＩＩの化合物を得る。

式ＸＶＩＩＩの化合物を、様々な既知の方法を使用して酸化し、式Ｉの化合物を得てよい。

【００５４】

その他の式Ｉの化合物は、上記記載の一般的な方法又は本明細書中の実施例で記載した詳細な方法と類似の方法で調製してよい。受容体に対する本発明の化合物の親和性は、極めて近接したリガンドの多数のコピーを付与、好ましくは担体部分（ｍｏｉｅｔｙ）により付与された足場材料（ｓｃａｆｆｏｌｄｉｎｇ）を使用することにより強化されうる。このような多原子価化合物を最適な基間間隔で付与することで受容体との結合が著しく向上する。参照、例えばＬｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ，２３，４２５５（１９８４）。多原子価及び間隔は、適した担体部分又はリンカー・ユニットの選択によって調節されうる。上記部分として、本発明の化合物に関連する官能基と反応されうる様々な官能

基を含有する分子支持体が挙げられうる。もちろん、さまざまな担体が使用され、ＢＳＡやＨＡＳ等のタンパク質、例えばペンタペプチド、デカペプチド、ペンタデカペプチド等の多数のペプチド等が挙げられる。ペプチド又はタンパク質は、側鎖に遊離アミノ基を含有するアミノ酸残基を必要な数含有しうる；しかしながら、メルカプト基又はヒドロキシル基等のその他の官能基は適した結合を得るのにも使用されうる。

【００５５】

受容体であるＶＥＧＦ、ＦＧＦ、ＣＤＫ複合体、ＴＥＫ、ＣＨＫ１、ＬＣＫ、ＦＡＫ及びホスホリラーゼキナーゼ等に関連するプロテインキナーゼ活性を強力に調節、調整又は阻害して、腫瘍起因性血管形成及び／又は細胞増殖を阻害する化合物は、望ましい、そして本発明のある好ましい実施形態である。本発明は、発明の薬剤を投与して、例えば哺乳類組織中でプロテインキナーゼ活性を調節又は阻害する方法にもさらに関する。キナーゼ活性等、プロテインキナーゼ活性の調節剤としての本発明の化合物の活性は、生体内アッセイ及び／又は試験管内アッセイ等、当業者に利用できるいずれかの方法で測定されてよい。活性測定のための適したアッセイの例として、Ｐａｒａｓｔ Ｃ．ｅｔ ａｌ．，ＢｉｏＣｈｅｍｉｓｔｒｙ，３７，１６７８８－１６８０１（１９９８）；Ｊｅｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３７６，３１３－３２０（１９９５）；ＷＩＰＯ国際公報 Ｎｏ．ＷＯ９７／３４８７６；ＷＩＰＯ国際公報 Ｎｏ．ＷＯ９６／１４８４３等に記載されたものが挙げられる。これらの性質は、以下の実施例で示した生物学的試験方法を１つ又は複数使用して評価してよい。

【００５６】

本発明の活性剤は、以下の医薬組成物中に処方されてよい。本発明の医薬組成物は、有効な調整、調節又は阻害の量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ又はＩＶの化合物、及び、不活性な医薬上許容できる担体又は賦形剤を含有する。ある医薬組成物の実施形態において、プロテインキナーゼ調整に関わる治療上の利点を付与する為に、本発明の薬剤を有効量付与する。「有効量」とは、プロテインキナーゼの効果が最小限調節される量を意味する。この組成物は、例えば非経口投与や経口投与等の投与形態に好適な単位投薬量型で調製される。

発明の薬剤は、活性成分として治療上有効な量の薬剤（例えば式Ｉの化合物）と、従来の方法に従った好適な医薬基剤又は賦形剤とを組み合わせて調製される従来の投薬量型で投与される。この手法は、必要な調製に好適な成分を、攪拌、粉砕、及び、圧縮又は溶解することを伴ってよい。

【００５７】

使用される医薬基剤は固体又は液体のいずれかであってよい。固体基剤の例として、ラクトース、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などがある。液体基剤の例として、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、水などがある。同様に、基剤又は賦形剤として、単独又はワックス、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレートなどと一緒にしたグリセリルモノステアレート、グリセリルジステアレート等の技術上知られている時間遅延物質又は時間解離物質を挙げてよい。

様々な医薬型が使用されうる。すなわち、固体基剤が使用される場合、調剤は、錠剤化して、粉末型若しくはペレット型、又は、トローチ型若しくはトローチ剤型で硬ゼラチンカプセル中に配置されてよい。固体基剤の量は変化してよいが、一般に約２５ｍｇ～約１ｇであろう。液体基剤を使用する場合、調剤はシロップ型、エマルション型、軟ゼラチンカプセル型、アンプル又は容器中の滅菌注入溶液型若しくは懸濁液型、又は、非水溶性液体懸濁液型にされよう。

適した水溶性投薬量型を得る為に、本発明の薬剤の医薬上許容される塩は、コハク酸又はクエン酸の０．３Ｍ溶液等、有機酸又は無機酸の水溶液中に溶解される。可溶塩型が利用できない場合、薬剤は適した共溶媒又は共溶媒の組み合わせ中に溶解されてよい。適した共溶媒の例として、総体積の０～６０％範囲の濃度である、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール３００、ポリソルベート８０、グリセリン等が挙げられるが、限定されない。例示的な実施形態において、式Ｉの化合物はＤＭＳＯ中に溶解さ

れ、水に希釈される。組成物は、水又は等張圧食塩水又はデキストロース溶液等の好適な水溶性賦形剤中にある活性成分の塩型の溶液型でもよい。

【００５８】

本発明の組成物で使用される薬剤の実際の投薬量は、使用される特定の複合体、処方される特定の組成物、投与形態、処置すべき特定の部位、ホスト及び疾患に従って変化するであることが好適である。所定の条件に対する最適な投薬量は、薬剤の実験データに鑑み従来の投薬量決定試験を使用して、当業者によって確かめられうる。経口投与の場合、一般に使用される例示的な１日の投薬量は、好適な間隔で繰り変えされる処置のクールで、約０．００１～約１０００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．００１～約５０ｍｇ／ｋｇ体重である。プロドラックの投与は、完全な活性型の重量濃度と化学的に等量である重量濃度で典型的に投薬される。

本発明の組成物は、例えば混合、攪拌、粉砕、糖衣錠製造、糊状化、乳化、カプセル封入化、封入又は凍結乾燥等の従来の技術を使用して、医薬組成物を調製するのに一般的に知られた方法で製造されてよい。医薬組成物は、活性化合物を医薬上使用されうる調剤に加工することを容易にする補形薬又は補助剤から選択されてよい生理学的に許容される基剤を１つ又は複数使用した従来の方法で処方されうる。

【００５９】

適正な処方は、選択した投与経路に依存する。本発明の薬剤は、注入のために水溶液、好ましくは、Ｈａｎｋｓの溶液、Ｒｉｎｇｅｒの溶液又は生理学的食塩水緩衝液等、生理学的適合性のある緩衝液中に処方されてよい。経粘膜投与のために、透過すべき障壁に好適な浸透剤が処方中に使用される。上記浸透剤は、技術上一般に知られている。

経口投与の為に、化合物は活性化合物と技術上既知の医薬上許容される基剤とを組み合わせて容易に処方されうる。上記基剤によって、本発明の化合物は、錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ジェル、シロップ、スラリー、懸濁液等として、処置すべき患者による経口摂取のために処方されることが可能となる。経口使用のための医薬調剤は、活性成分（薬剤）と混合して固体補形薬を使用し、任意に得られた混合物を粉砕して、そして必要な場合、適した補助薬を添加した後、粉末混合物を加工して、錠剤内殻又は糖衣錠内殻を得ることによって得られうる。適した補形薬として；ラクトース、スクロース、マンニトール又はソルビトール等、糖等のフィラー；例えば大豆デンプン、小麦デンプン、米デンプン、イモデンプン、ゼラチン、ゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、又は、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）等のセルロース調剤が挙げられる。必要な場合、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム等のそれらの塩等、分解剤を添加してよい。

糖衣錠内殻は、適したコーティングと一緒に付与される。この目的の為に、任意にアラビアゴム、ポリビニルピロリドン、カーボポールジェル（Ｃａｒｂｏｐｏｌ　ｇｅｌ）、ポリエチレングリコール及び／若しくは二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに、適した有機溶媒又は溶媒混合液を任意に含有してよい濃縮糖溶液が使用されうる。色素又は顔料を、活性剤の識別又は様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤又は糖衣錠のコーティングへ添加されてよい。

【００６０】

経口で使用されうる医薬調剤は、ゼラチンから製造されるｐｕｓｈ－ｆｉｔカプセル、並びに、ゼラチン及びグリセロール又はソルビトール等の可塑剤から製造される軟封入カプセルが挙げられる。ｐｕｓｈ－ｆｉｔカプセルは、ラクトース等のフィラー、デンプン等の結合剤、及び／又は、タルク若しくはステアリン酸マグネシウム等の滑剤、並びに、任意に安定剤と混合した活性成分を含有しうる。軟カプセル中、活性剤は、脂肪油、液体パラフィン若しくは液体ポリエチレングリコール等の適した液体中に溶解又は懸濁されてよい。さらに、安定剤が添加されてよい。経口投与用の処方は、全て上記投与に適した投薬量にすべきである。口内投与のために、組成物は従来の方法で処方される錠剤型又はトローチ剤型であってよい。

鼻腔内又は吸入投与のため、本発明の使用のための化合物は、例えばジクロロジフロオ

ロメタン、トリクロロフロオロメタン、ジクロロテトラフロオロメタン、二酸化炭素又はその他の適したガス等の適した高圧ガスを使用して、圧縮化パック又はネブライザーからのエアゾールスプレー押し出し型で一般的に運ばれる。

圧縮化エアゾールの場合、投薬量単位は、計量した量を運ぶバブルを付与して決定してよい。吸入器又は吹き入れ器等の中で使用するゼラチンのカプセル及び薬包は、化合物の粉末混合及びラクトース又はデンプン等の適した粉末主剤を含有して処方されうる。

化合物は、巨丸注入又は連続注入等の注入による非経口投与で投与されてよい。注入の為の処方は、例えばアンプル又は多投薬量容器中で保存剤を追加して単位投薬量型で供してよい。組成物は、油状賦形剤又は水溶性賦形剤中で懸濁液、溶液、又はエマルション等の型にしてよく、また懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤等の処方剤を含有してよい。

【００６１】

非経口投与のための医薬処方として、水溶性型の活性化合物の水溶液が挙げられる。さらに、活性剤の懸濁液は好適な油状注入懸濁液として調製されてよい。適した脂溶性溶媒又は賦形剤として、ゴマ油等の脂肪油、オレイン酸エチル又はエチルトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル又はリポソームが挙げられる。水溶性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール又はデキストラン等、懸濁液の粘性を向上する物質を含んでよい。任意に、懸濁液は、化合物の溶解性を向上させ高度に濃縮した溶液の調製を可能にする適した安定剤又は薬剤を含有してもよい。

眼への投与の為、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ又はＩＶの化合物は、前部小室、後部小室、硝子体、水様液、硝子液、角膜、虹彩／毛様体、水晶体、脈絡膜／網膜及びセレラ（ｓｅｌｅｒａ）等、眼の角膜部分及び内部部分を化合物が浸透するのを可能とするのに充分な時間、眼の表面と接触し続けるような、医薬上許容される眼賦形剤中に運ばれる。医薬上許容される眼賦形剤は、軟膏、野菜油又はカプセル封入物質でよい。本発明の化合物は硝子液及び水様液中へ直接注入されてもよい。

代替的に、活性成分は、使用前に、例えば滅菌無発熱物質水等の適した賦形剤で構築用の粉末型にしてよい。例えば、ココア・バター又はその他のグリセリド等、従来の座薬主剤を含有する座薬又は停留浣腸剤等の直腸組成物中に化合物を処方してもよい。

【００６２】

上記処方の他、化合物は、貯留物調剤として処方されてもよい。上記長時間作用処方は、（例えば、皮下、筋内若しくは眼内）移植又は筋内注入によって投与されてよい。このように、例えば、（例えば、許容される油中のエマルションとして）適した重合物質若しくは疎水性物質、又は、例えば難溶性塩等の難溶性誘導体としてイオン交換樹脂と一緒に処方されてよい。

疎水性化合物用の医薬主剤は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー及び水相を含有する共溶媒系である。共溶媒系は、ＶＰＤ共溶媒系でよい。ＶＰＤは、３％ｗ／ｖベンジルアルアルコール、８％ｗ／ｖ非極性界面活性剤ポリソルベート８０、及び、６５％ｗ／ｖポリエチレングリコール３００、残りは無水エタノールでメスアップした溶液である。ＶＰＤ共溶媒系（ＶＰＤ：５Ｗ）は、水溶液中に５％デキストロースで１：１に希釈したＶＰＤを含有する。この共溶媒系は、疎水性化合物によく溶解し、それ自体は全身投与において低毒性を示す。本来、共溶媒系の割合は、その溶解性及び毒性の性質を損なうことなく大きく変化されてよい。その上、共溶媒組成物の特性は変化されうる：例えば、別の低毒性非極性界面活性剤は、ポリソルベート８０の代わりに使用されてよい；ポリエチレングリコールの分画サイズは変更されてよい；その他の生物適合性ポリマーをポリエチレングリコール、例えばポリビニルピロリドンに置換してよい；そして、その他の糖又は多糖をデキストロースに置換してよい。

【００６３】

代替的に、疎水性医薬化合物用の別の運搬系を使用してよい。リポソーム及びエマルションは、疎水性薬品用の運搬賦形剤又は主剤の例として知られている。通常毒性が大きくなる代償があるが、ジメチルスルホキシドなどの一定の有機溶媒も使用されてよい。さらに、化合物は、治療薬剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなど維持

放出系を使用して運ばれてよい。様々な維持放出物質が確立されており、当業者に知られている。維持放出カプセルは、その化学的性質に応じて、数週間～約１００日までの間化合物を放出する。治療薬剤の化学性質及び生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化の為のさらなる方法が用いられてよい。

医薬組成物は、適した固体相若しくはゲル相の主剤又は賦形剤も含有してもよい。上記主剤又は賦形剤の例として、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン及びポリエチレングリコール等のポリマー等が挙げられる。

本発明の化合物で医薬上適合性のある対カチオンとの塩として付与してよいものがある。医薬上適合性のある塩は、塩酸、硫酸，酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸等の多くの酸で形成されてよい。塩は、該当する遊離塩基型より水溶液又はその他のプロトン性溶媒中でより溶解しやすい傾向がある。

本発明の好ましい化合物の調製は、以下の実施例中で詳細に記載しているが、記載の化学反応は、多数の本発明のその他のプロテインキナーゼ阻害剤を調製するのに容易に適用されてよいことを、当業者は認識するであろう。例えば、干渉基を適当に保護、技術上知られている別の適した試薬に変更、又は、反応条件に慣例の改良を講じる等、当業者に明らかな改良により、本発明の例示されていない化合物の合成を首尾よく行うことができる。代替的に、明細書開示又は技術上知られている別の反応は、別の本発明の化合物の調製への適用性を有するものとして認識されよう。

【実施例】

【００６４】

以下に示す実施例において、他に記載のない限りは、全ての温度は摂氏、全ての部及びパーセントは重量で示した。試薬はアルドリッチ・ケミカルカンパニー又はランカスター・シンセシス・リミテッドのような市販の供給業者から購入し、他に記載のない限りは更なる精製を行なわずに使用した。テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジクロロメタン、トルエン及びジオキサンは、アルドリッチよりＳｕｒｅシール瓶で購入し、受領したもののまま使用した。全ての溶媒は、他に記載のない限りは当業者に公知の標準的な方法で精製した。

【００６５】

以下に示す実験は、通常、アルゴン又は窒素による加圧下、又は、乾燥管を用い、（他に記載のない限りは）室温、無水溶媒中で行い、反応フラスコにはシリンジを通して基質及び試薬を導入するためのゴム隔壁をつけた。ガラス器具はオーブン乾燥、及び／又は、加熱乾燥を行なった。分析的薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、ガラス支持シリカゲル６０Ｆ２５４プレートＡｎａｌｔｅｃｈ（０．２５ｍｍ）で行い、適当な溶媒比（ｖ／ｖ）で溶出し、適当な位置に表示した。反応はＴＬＣで分析し、出発物質の消費により判断して終了した。

【００６６】

ＴＬＣプレートの視覚化はｐ－アニスアルデヒドスプレー試薬、又は、ホスホモリブデン酸試薬（アルドリッチ・ケミカル、エタノール中２０重量％）により行い、加熱により活性化した。後処理は、通常、他に記載のない限りは、反応溶媒又は抽出溶媒で反応容量を２倍にし、抽出容量の２５％容量の記載の水溶液で洗浄することにより行なった。生成物溶液は、溶媒の濾過及びロータリーエバポレーターでの減圧下蒸発の前に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去したものとして示した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｓｔｉｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，４３，２９２３（１９７８））は、ベッカー（Ｂａｃｋｅｒ）グレードフラッシュシリカゲル（４７－６１μｍ）及びシリカゲルを用いて行なった：粗原料の比は、他に記載のない限りは約２０：１～５０：１であった。

加水分解は、実施例に記載の圧力又は常圧で行なった。

【００６７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは３００ＭＨｚで操作のＢｒｕｋｅｒ械器で記録し、^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトルは７５ＭＨｚで操作して記録した。ＮＭＲスペクトルはクロロホルムを

対照標準（７．２５ｐｐｍ及び７７．００ｐｐｍ）として用いたＣＤＣｌ$_3$溶液（ｐｐｍで記載）、又は、ＣＤ$_3$ＯＤ（３．４及び４．８ｐｐｍ並びに４９．３ｐｐｍ）として、好適な場合には内部テトラメチルシラン（０．００ｐｐｍ）を用いて得た。他のＮＭＲ溶媒を必要により使用した。多重ピークが報告された場合には以下の省略形を使用した：ｓ（シングレット）、ｄ（ダブレット）、ｔ（トリプレット）、ｍ（マルチプレット）、ｂｒ（ブローデンド）、ｄｄ（ダブレットでダブレット）、ｄｔ（トリプレットでダブレット）。カップリング定数が与えられている場合にはヘルツ（Ｈｚ）で示した。

【００６８】

赤外（ＩＲ）スペクトルはＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　ＦＴ－ＩＲスペクトロメーターにより、ニートオイル、ＫＢｒペレット、又は、ＣＤＣｌ$_3$溶液として記録し、与えられている場合には波数（ｃｍ$^{-1}$）で示した。質量スペクトルはＬＳＩＭＳ又はエレクトロスプレーにより得た。全ての融点（ｍｐ）は、補正されていない。

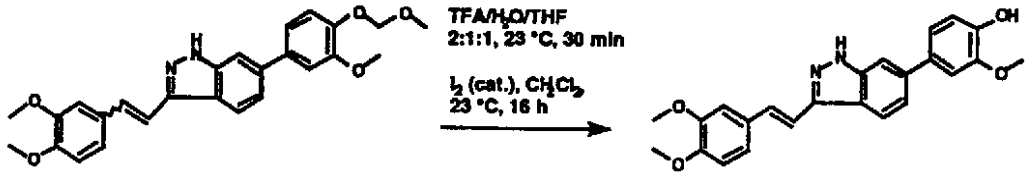
【００６９】

実施例１（ａ）

３－［Ｅ－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）ビニル］－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【００７０】

【化１３】



【００７１】

３－［Ｅ／Ｚ－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）ビニル］－６－［３－メトキシ－４－（メトキシメトキシ）フェニル］－１Ｈ－インダゾール（～２０５ｍｇ，０．４６１ｍｍｏｌ（理論値））をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ、１０ｍＬ）に溶解して、水（１０ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ、２０ｍＬ）で処理した。反応混合液を２３℃、３０分（ｍｉｎ．）で攪拌した。混合液をトルエン（１００ｍＬ）で希釈して、減圧下（３０ｍｍＨｇ，３５℃）で揮発性物質を除去して、濃縮体積を～５ｍＬで与えた。再びトルエン（１００ｍＬ）を添加して、混合液を減圧下で濃縮して、まだある程度の酸を含有する粗成物質を得た。物質を酢酸エチル及び飽和二炭酸ナトリウムで分画して、有機物質を分離して硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮した。残渣、オレフィン異性体混合物（～１８５ｍｇ，０．４６１ｍｍｏｌ（理論値））をジクロロメタン（５０ｍＬ）に２３℃で投入し、ヨウ化物（８０ｍｇ）で処理した。混合液を２３℃で１２時間（ｈ）攪拌した。混合液を飽和二炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）及び５％二硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で処理した。混合液を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈して、有機物質を飽和二炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮して、粗成生成物を得た。粗成物をシリカ（４０ｍＬ，６：４→７：３酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、所望の物質を含有する分画を全て合わせて、濃縮しジクロロメタン／ヘキサンの２層（１：３）から沈殿化して、３－［Ｅ－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）ビニル］－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体（９３ｍｇ、合わせて得たもの）として得た：Ｒ$_f$ ｓｍ０．４２，ｐ０．３５（酢酸エチル－ヘキサン７：３）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３３２４，１６００，１５１４，１４６３，１４２２，１２６４，１１３７，１０２４，９５９，８５２ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．０（ｂｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５９（ｓ，１Ｈ，）７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４，８．４Ｈｚ），７．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ），７．２０－７．１２（ｍ，４Ｈ），

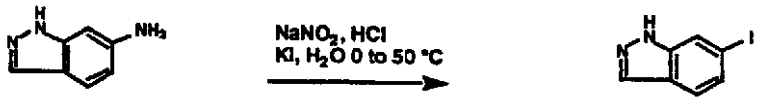
７．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．６８（ｂｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（$CDCl_3$）δ１４９．６，１４９．５，１４６．０，１４４．０，１４２．６，１４０．８，１３３．９，１３１．４，１３０．７，１２１．７，１２１．４，１２０．９，１２０．４，１２０．２，１１８．６，１１５．４，１１１．７，１１０．８，１０９．１，１０８．２，５６．４，５６．３，５６．２．ＨＲＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４０３．１６５８，ｆｏｕｎｄ４０３．１６５８．［ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４０１．Ｆｏｕｎｄ４０１．

開始物質を以下のようにして調製した：

【００７２】

【化１４】

(i)



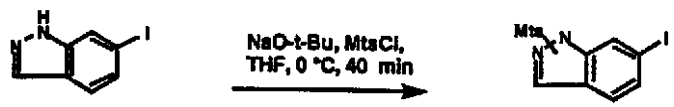
【００７３】

大きなマグネチックスターラーバーを有する２リットル（２－Ｌ）丸底フラスコ中にある６－アミノインダゾール（４０．８ｇ，０．３０６５ｍｍｏｌ、１当量）へ、氷（２５６ｇ）を添加し、続いて水（１２８ｍＬ）を添加し、反応容器をアイスバス中に置いた。スラリーを攪拌しながら、ここへ濃縮ＨＣｌ水溶液（１２８ｇ，１．５３ｍｍｏｌ、５当量）を０℃で添加した。その後すぐ、$NaNO_2$（２３．３ｇ，０．３３８ｍｍｏｌ、１．１当量）の水溶液（９６ｍＬ）を添加した。０℃で１０分間攪拌後、ＫＩ（６１ｇ，０．３６８ｍｍｏｌ、１．２当量）を最初にゆっくり（その時点で～１００ｍｇ、当初の少量のＫＩが急なガスの放出を起こすので）、そして素早く添加した（総時間５分）。冷却バスから取り出し、反応混合液を４０℃に温めた（ガスが生じた）。ガス放出速度が減少した時点（～３０分）で、反応混合液を５０℃で３０分間温めた。そして、混合液を２３℃に冷却して、３Ｎ　ＮａＯＨ（３２０ｍＬ）を添加して中和し、続いて５０％飽和$NaHCO_3$（３２０ｍＬ）を添加した。そして、スラリーをブフナー漏斗で濾過して、暗赤茶色固体を得た。固体を温めたＴＨＦ（８００ｍＬ）中に投入し、シリカ（６００ｍＬ乾燥）を攪拌しながら添加した。このスラリーへ、ヘキサン（１．２Ｌ）を添加して、大きなフリットフィルター中にあるシリカ（３００ｍＬ）のパット（ｐａｄ）で、混合液を吸引濾過した。２Ｌの４０％ＴＨＦヘキサン溶液でシリカを更に洗浄した。濾液を合わせて減圧濃縮して、固体を得た。固体をさらに酢酸エチル（～１００ｍＬ）で粉末状にして、濾過して、減圧下で乾燥して、６－ヨード－１Ｈ－インダゾールを淡茶色固体（３６．１ｇ、収率４８％）として得た：R_f ｓｍ０．１２，ｐ０．４８（Ｈｅｘ－ＥｔＯＡｃ１：１）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）７．９（ｓ，１Ｈ），７．８（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．３３（ｄ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ２４５，Ｆｏｕｎｄ２４５，［ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ２４３，Ｆｏｕｎｄ２４３．

【００７４】

【化１５】

(ii)



【００７５】

アルゴン下で０℃に冷却した６－ヨード－１Ｈ－インダゾール（７．３５ｇ、３０．１

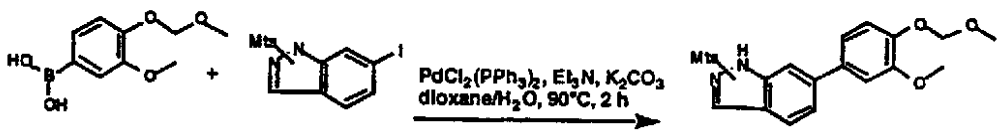
ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ溶液へ、ナトリウムｔ－ブトキシド（２．８９ｇ、３０．１ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。オレンジから赤への色の変化が観察された。

メシチレンスルホニルクロライド（６．６０ｇ、３０．１ｍｍｏｌ、１当量）を１度に添加して、アイスバスから取り出し、反応混合液を２３℃にした。４０分後、混合液を飽和アンモニウムクロライドで停止して、水及び酢酸エチルで分画した。水相を酢酸エチルで全部で3回抽出した。合わせた有機物質を食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮して、６－ヨード－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾールをオレンジ色固体（１２．８ｇ、収率１００％、２：１混合液）として得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）８．５１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，０．６６Ｈ，ｍａｊｏｒ　ｉｓｏｍｅｒ），７．９１（ｓ，０．３３Ｈ，ｍｉｎｏｒ　ｉｓｏｍｅｒ），７．４７（ｄ，０．３３Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．２９（ｄ，０．３３Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．２６（ｄ，０．６６Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．１８（ｄ，０．６６Ｈ，８．９Ｈｚ），６．８４（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，６Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．

【００７６】

【化１６】

(iii)



【００７７】

アルゴン下の６－ヨード－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾール（５．７８ｇ、１３．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－メトキシ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼン－ホウ酸（３．４５ｇ、１６．２７ｍｍｏｌ、１．２０当量）の混合物を、ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）中に溶解した。この溶液へ、トリエチルアミン（２．８３ｍｌ、２０．３ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸カリウム（２．８ｇ、２０．３ｍｍｏｌ、１．５当量）及びジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４７６ｍｇ、０．６７８ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。反応混合液を９０℃で２時間加熱しし、そして２３℃に冷却した。混合液を酢酸エチル（２５０ｍＬ）及び飽和二炭酸ナトリウム（１５０ｍＬ）間で分離した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮して、粗成６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾールを得て、１５時間高吸引下で乾燥して、更に精製せずに使用した。

【００７８】

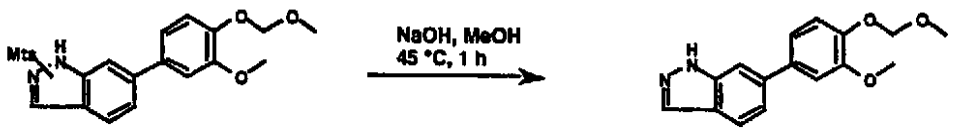
３－メトキシ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼンホウ酸を以下のように調製した：１００ｍＬフラスコ中に、５０％ＫＯＨ水溶液の混合液（２０ｇＫＯＨ、７当量、２０ｇ氷）をアルゴン下で調製した。この急速に攪拌した０℃（アイスバスで維持した）の混合液へ、ジクロロメタン（５０ｍＬ）、続いて４－ブロモ－２－メトキシフェノール（１０．１ｇ、５０ｍｍｏｌ、１．００当量）、メトキシメチルクロライド（ＭＯＭＣｌ）（４．００ｍＬ、４２．５ｍｍｏｌ、１．０５当量）及びテトラブチルアンモニウムブロマイド（３２２ｍｇ、１ｍｍｏｌ、０．０２当量）を添加した。バスから取り出し、混合液を2時間急速に攪拌しながら、ゆっくり２３℃とした。混合液を分離用漏斗中に移して、移送の助けとなるジクロロメタンメタン（３５０ｍＬ）及び水（３００ｍＬ）で希釈した。（その時点で下層にある）有機物質を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮して、４－ブロモ－２－メトキシ－１－（メトキシメトキシ）ベンゼンを黄色固体として得て、^{1}ＨＮＭＲ（１１．９ｇ、９７％）で精製した：^{1}ＨＮＭ

Ｒ（ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０（ｓ，３Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＩ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ２３５，ｆｏｕｎｄ２３５．５０ｍＬ丸底フラスコ中に、４－ブロモ－２－メトキシ－１－（メトキシメトキシ）ベンゼン（４．８０ｇ、１９．４ｍｍｏｌ、１．００当量）をＴＨＦ（３５ｍＬ）中に投入し、－７８℃に冷却した（この体積で２０分）。ここへ、ｎ－ＢｕＬｉ（１２．７５ｍＬ、１．６Ｍヘキサン液、２０．４ｍｍｏｌ、１．０５当量）を添加して、混合液を－７８℃で４０分間攪拌した。これを、カニューレを介して、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中にＢ（ＯＭｅ）$_3$（２２ｍＬ、１９４ｍｍｏｌ、１０当量）を含有する第２のフラスコへ添加した。２０分後、冷却バスを除去した。温めて１５分後（～０℃、フラスコ側の氷が溶け始め）、水（５０ｍＬ）を反応混合液へ添加して、４５分間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、ほとんどのＴＨＦを除去して、そして酢酸エチル（３００ｍＬ）及び水（１５０ｍＬ）間で分画して、少量の２０％クエン酸（～１０ｍＬ）を添加して酸性化した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮して固体を得た。酢酸エチル（１０ｍＬ）及びヘキサン（５ｍＬ）で粉砕して、濾過して３－メトキシ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼン－ホウ酸を白色固体（３．１５ｇ、７７％）として得た。Ｒ$_f$ｓｍ０．５９，ｐ０．１８（酢酸エチル－ヘキサン　１：１）；^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ）．

【００７９】

【化１７】

(iv)



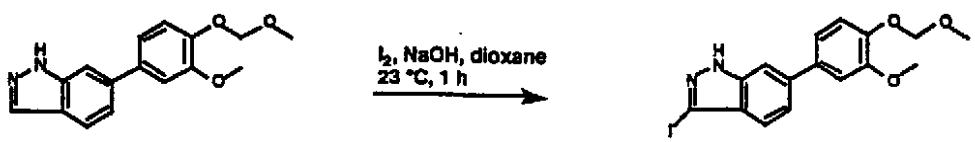
【００８０】

精製されていない６－（３－メトキシ－４－（メトキシメトキシ）－フェニル）－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾール（アルゴン下）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解して、（３～５分間アルゴンを注入して脱気した）１Ｎ　ＮａＯＨのメタノール溶液で処理した。混合液を４５℃で１時間加熱して、冷ました。混合液を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）、続いて飽和二炭酸ナトリウム（２００ｍＬ）を添加して中和した。生成物を酢酸エチル（３５０ｍＬ）で抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮して、粗成６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを得た。シリカゲルクロマトグラフィー（５００ｍＬシリカ、２０％酢酸エチルのベンゼン溶液（１．８Ｌ）、３０％酢酸エチルのベンゼン溶液（１．８Ｌ））による精製により、６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール（１．１９ｇ、３１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８０（ｓ，１Ｈ，７．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３３７，ｆｏｕｎｄ３３７；［ｍ＋Ｃｌ$^-$］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３４９，ｆｏｕｎｄ３４９．

【００８１】

【化１８】

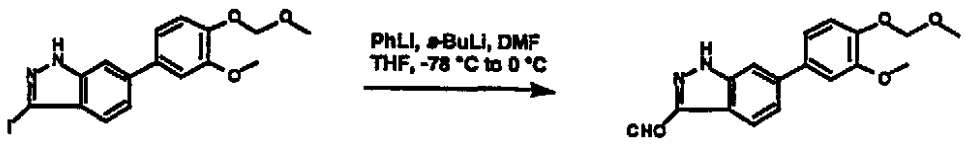
(v)



【００８２】
アルゴン下にある１００ｍＬ丸底フラスコ中に、６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール（１．１９ｇ、４．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）をジオキサン（２５ｍＬ）及び３ＮＮａＯＨ（１４ｍＬ）中に溶解した。この混合液をヨウ化物（１．１７ｇ、１４．６０ｍｍｏｌ、１．１０当量）を～５回に分けて（～１０分間）添加して処理した。反応が完了し、ＴＬＣ（３：７酢酸エチル／ヘキサン）で視覚化されるまで、更に数回（～４回）ヨウ化物（各５０ｍｇ）を添加した。混合液を２０％クエン酸（２５ｍＬ）で酸性化し、５％$NaHSO_3$（２０ｍＬ）を添加した。混合液を酢酸エチル（１５０ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）で分画した。有機物質を飽和二炭酸ナトリウム（８０ｍＬ）及び食塩水（５０ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。酢酸エチル（３ｍＬ）及びヘキサン（７ｍＬ）からの結晶化による精製により、純粋な３－ヨード－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを固体（１．３３ｇ、７８％）として得た：^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ１０．４８（ｂｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．４７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３，８．５Ｈｚ），７．１８（ｍ，３Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ）．

【００８３】
【化１９】

(vi)

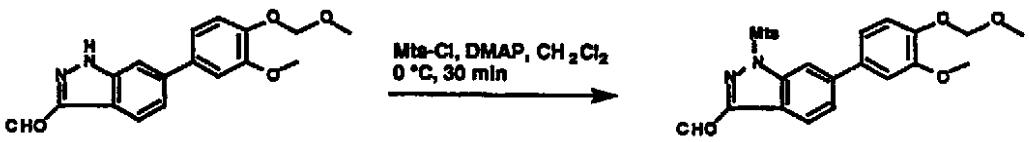


【００８４】
１００ｍＬ丸底フラスコ中に、３－ヨード－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール（９２１ｍｇ、２．２４５ｍｍｏｌ、１．００当量）をＴＨＦ（３６ｍＬ）中に溶解し、－７８℃に冷却した（このスケールで８分放置した）。ＰｈＬｉ（２．５ｍＬ、１．８Ｍ、４．４９ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液を添加して、混合液を３０分間攪拌させた。ｓ－ＢｕＬｉの溶液（３．６３ｍｌ、４．７１ｍｍｏｌ、２．１当量）を添加して、反応混合液を、－７８℃で１時間攪拌させた。正味のＤＭＦ（１．４ｍＬ、１８ｍｍｏｌ、８．０当量）を添加した。冷却バスから取り出し、反応物を空気中にゆっくり０℃にした。氷が溶解したとき、飽和二炭酸ナトリウム（２０ｍＬ）を添加した。生成物を飽和二炭酸ナトリウム（７５ｍＬ以上）より、酢酸エチル（２００ｍＬ）中に抽出させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカンテーションして、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（４５０ｍＬシリカ、４：６酢酸エチル／ヘキサン）による精製により、６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド（４９８ｍｇ、７１％）を得た：R_f ｓｍ０．３０，ｐ０．１４（酢酸エチル－ヘキサン４：６）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ１０．８５（ｂｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．１９（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ）．

【００８５】

【化２０】

(vii)



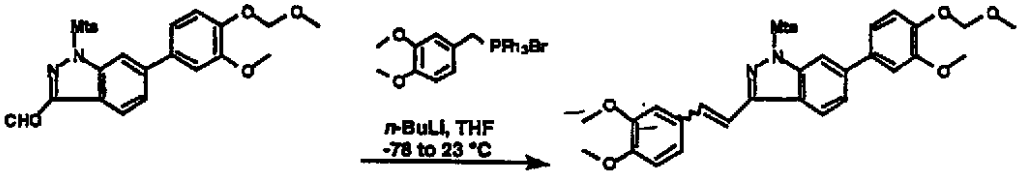
【００８６】

６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド（４４１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１．０当量）をジクロロメタン（１５ｍＬ）中に懸濁物として投入して、０℃に冷却した。この混合液を、メシチレンスルホニルクロライド（３２４ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１．０５当量）及びジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（１８１ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１．０５当量）で処理した。混合液を０℃で１時間攪拌させ、水を添加して停止させた。混合液を水及び１：１酢酸エチル／ヘキサン有機層間で分画した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカンテーションして、減圧下で濃縮し、粗成物質を、シリカゲルクロマトグラフィー（５０ｍＬシリカ、３：７酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド（３７４ｍｇ、５４％）を得た：R_f ｓｍ０．１７，ｐ０．５３（酢酸エチル－ヘキサン４：６）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ１０．２０（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４，８．４Ｈｚ），７．３（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，６Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）．

【００８７】

【化２１】

(viii)



【００８８】

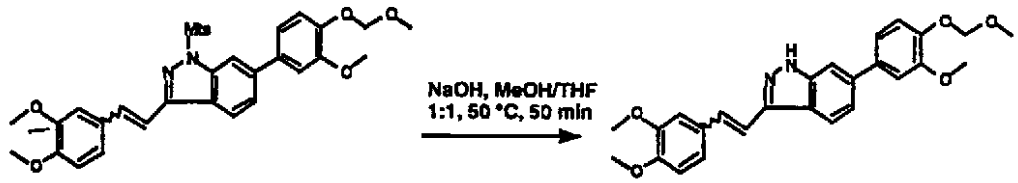
細かく粉砕したトリフェニル（３，４－ジメトキシベンジル）ホスホニウム－ブロマイド（１．０９ｇ、２．２２ｍｍｏｌ、４．０当量）をＴＨＦ（１５ｍＬ）中にスラリーとして投入し、－７８℃に冷却した。この混合液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１．０４ｍＬ、１．６Ｍ、１．６６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加して、赤／オレンジ溶液を与えた。混合液を、１時間で２３℃に温めさせた。そして、この混合液を、０℃の６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド（２７４ｍｇ、０．５５４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）中にカニューレを介して添加した。得られた混合液を０℃で１０分間攪拌させて、飽和二炭酸ナトリウムで停止した。得られた混合液を、飽和二炭酸ナトリウム及び酢酸エチル間で分画した。有機物質を減圧下で濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（５０ｍＬシリカ、３：７→４：６酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、シス／トランス３－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ビニル］－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾール（２８９ｍｇ、８３％）を得た：R_f ｓｍ０．５３，ｐ０．３２（酢酸エチル－ヘキサン４：６）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．３５（ｓ，０．３Ｈ），８．３２（ｓ，０．７Ｈ），８．０３（ｄ，０．３Ｈ，Ｊ＝８．４

Ｈｚ），７．６０－６．８５（ｍ，Ｈ），６．６５（ｄ，０．７Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．６０（ｄ，０．７Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ），５．３０（ｓ，０．６Ｈ），５．２９（ｓ，１．４Ｈ），４．００－３．５０（８ ｓｉｎｇｌｅｔｓ，１２Ｈ），２．７２（ｓ，１．８Ｈ），２．６７（ｓ，４．２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ６２９，ｆｏｕｎｄ６２９，［ｍ－Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ６２７，ｆｏｕｎｄ６２７．

【００８９】

【化２２】

(ix)



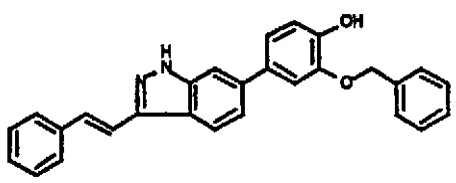
【００９０】

１Ｍ ＫＯＨ（１．０ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）の１：１水／メタノール溶液（全１８ｍＬ）をアルゴン下で調製して、アルゴンでの吸引／パージサイクルで脱気した。セパレートフラスコ中に、３－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ビニル］－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾール（２８９ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）を、アルゴン下、ＴＨＦ（８ｍＬ）中に溶解した。この溶液へ、上記１Ｍ ＫＯＨ溶液（１０ｍＬ、１：１水／メタノール）を添加した。反応物を３０℃に温めて、７時間攪拌させた。反応混合液を２０％クエン酸（７ｍＬ）を添加して中和した。得られた混合液を酢酸エチル（１５０ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）間に分画した。有機物質を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮し、シス及びトランスの３－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ビニル］－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを得た（粗成物として使用）：R_f ｓｍ０．４６，ｐ１ ０．１７，ｐ２ ０．２３（酢酸エチル－ヘキサン １：１）；^{1}ＨＮＭＲ ｃｉｓ ｉｓｏｍｅｒ（$CDCl_3$）δ７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３－７．１（ｍ，６Ｈ），７．０２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９，８．３Ｈｚ），６．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ），６．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ），６．７４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），５．２１（ｓ，２Ｈ，３．８８（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４４７，ｆｏｕｎｄ４４７，［ｍ－Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４４５，ｆｏｕｎｄ４４５．

【００９１】

実施例１（ｂ）：３－（Ｅ－スチリル）－６－（３－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化２３】



【００９２】

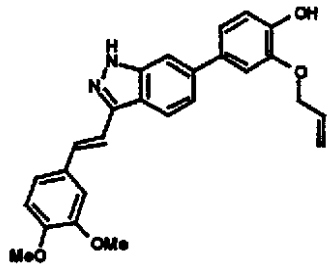
４－ブロモ－２－ベンジルオキシ－フェノールを４－ブロモ－２－メトキシ－フェノールの代わりにステップ（ｉｉｉ）で使用したこと以外は、実施例１（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例１（ｂ）を調製した：R_f ｓｍ０．３５，ｐ０．３０（酢酸エチル－ヘキサン４：６）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）

，７．６３－７．１８（ｍ，１７Ｈ），７．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．１９（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＣＩ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４１９，ｆｏｕｎｄ４１９，［ｍ－Ｈ／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４１７，ｆｏｕｎｄ４１７．

【００９３】

実施例１（ｃ）：３－［Ｅ－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）ビニル］－６－（３－アリルオキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化２４】



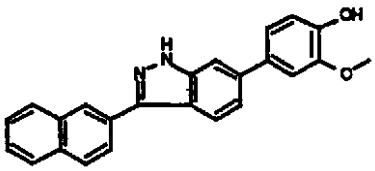
【００９４】

３－アリルオキシ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼン－ホウ酸を３－メトキシ－４－（メトキシメトキシ）ベンゼン－ホウ酸の代わりにステップ（ｉｉｉ）で使用したこと以外は、実施例１（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例１（ｃ）を調製した：ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４２９，ｆｏｕｎｄ４２９；ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４２７，ｆｏｕｎｄ４２７．

【００９５】

実施例２（ａ）：３－（ナフタレン－２－イル）－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化２５】



【００９６】

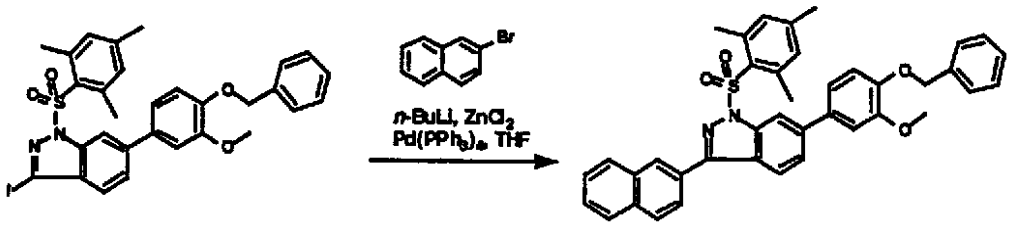
６－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イル－１Ｈ－インダゾール（２５ｍｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）を、酢酸エチル（２ｍＬ）、ベンゼン（２ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の混合液中に溶解した。この溶液へ、パラジウム－炭素（２５ｍｇ，１０重量％）を添加し、反応器を水素ガスで５サイクル吸引／パージした。反応混合液を、３日間（ｄ）２３℃で攪拌させ、セライト栓を通して濾過した。濃縮及びシリカゲルクロマトグラフィーによる精製から、３－（ナフタレン－２－イル）－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール（８ｍｇ、４０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ１０．３（ｂｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７－６．８（ｍ，９Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３６７，ｆｏｕｎｄ３６７，［ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３６５，ｆｏｕｎｄ３６５．

開始物質を以下のようにして調製した：

【００９７】

【化２６】

(i)



【００９８】

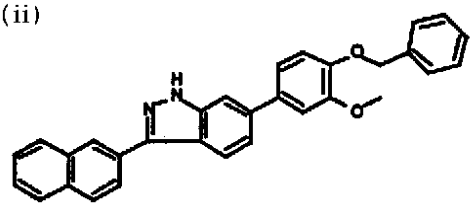
２－ブロモナフタレン（１１７ｍｇ，０．５６４ｍｍｏｌ、６．０当量）をＴＨＦ（０．７５ｍＬ）中に溶解して、－７８℃に冷却した。混合液をｎ－ＢｕＬｉ（２２６μｌ，２．５Ｍ、６．０当量）で処理して、－７８℃、３０分間攪拌させた。そして、混合液を新たに調製した乾燥$ZnCl_2$固体ヘカニューレを介して添加して、得られた混合液を２３℃にした（添加の間、黄色が消滅した）。２３℃で３０分後、混合液を、６－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ヨード－１－（２，４，６－トリメチル－ベンジルスルホニル）－１Ｈインダゾール（６０ｍｇ，０．０９４ｍｍｏｌ、１当量）及び$Pd(PPh_3)_4$（６ｍｇ，０．００５ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合液へカニューレを介して添加した。得られた溶液を１６時間攪拌させた。飽和二炭酸ナトリウムを添加して、混合液を飽和二炭酸ナトリウム（１５ｍＬ）及び酢酸エチル（１５ｍＬ）で分画した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカンテーションして、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：９－２：８　酢酸エチル／ヘキサン）による精製から、６－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イル－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾール（４２ｍｇ、７０％）を得た：R_f ｓｍ０．４，ｐ０．４（酢酸エチル－ヘキサン３：７）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．４４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），８．０５－７．００（ｍ，１７Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）．

６－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ヨード－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾールを、実施例１（ａ）ステップ（ｉ）～（ｖ）に記載と同様の方法で調製した。

【００９９】

【化２７】

(ii)



【０１００】

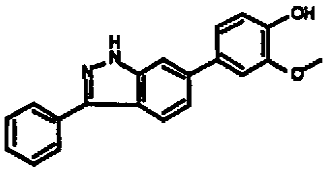
６－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イル－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－インダゾールを、実施例１（ａ）ステップ（ｉｘ）に記載のようにして、６－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イル－１Ｈ－インダゾールに変換した。R_f ｓｍ０．４０，ｐ０．１７（酢酸エチル－ヘキサン　３：７）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．１０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ），７．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．８８（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｍ，１Ｈ）７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｍ，５Ｈ），７．３０（ｍ３Ｈ），７．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．０８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１，８．３Ｈｚ），６．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３

．９１（ｓ，３Ｈ）．

【０１０１】

実施例２（ｂ）：３－フェニル－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化２８】



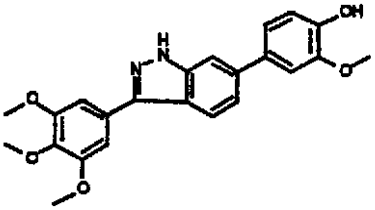
【０１０２】

ステップ（ｉ）で２－ブロモナフチレンから生じる２－ナフチリチウムの代わりに、フェニルリチウムを使用したこと以外は、実施例２（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例２（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８７（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，２Ｈ），７．５５－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３１７，Ｆｏｕｎｄ３１７，［ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３１５，ｆｏｕｎｄ３１５．

【０１０３】

実施例２（ｃ）：３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化２９】



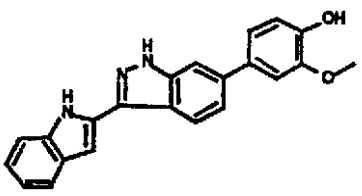
【０１０４】

ステップ（ｉ）で３，４，５－トリメトキシフェニルブロマイドを、２－ブロモナフチレンの代わりに使用したこと以外は、上記実施例２（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例２（ｃ）を調製した。Ｒ$_{f}$ ｓｍ０．６７，ｐ０．３８（酢酸エチル－ヘキサン８：２）；^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．１０（ｍ，４Ｈ），６．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），３．９０（ｓ，９Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４０７，Ｆｏｕｎｄ４０７，［ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４０５，Ｆｏｕｎｄ４０５．

【０１０５】

実施例２（ｄ）：３－（１Ｈ－インドール－２－イル）－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化３０】



【０１０６】

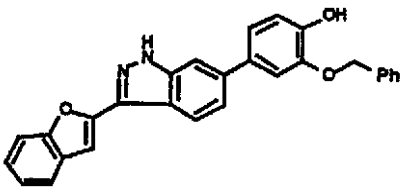
ステップ（ｉ）で２－ブロモナフチレンの代わりに、１－フェニルスルホニル－インダゾールを使用したこと以外は、上記実施例２（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例２

（ｄ）を調製した。R_f ｓｍ０．２０，ｐ０．１５（酢酸エチル－ヘキサン４：６）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ１０．０（ｂｓ，１Ｈ），９．０５（ｂｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）．７．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．２－７．１（ｍ，５Ｈ），６．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），５．６３（ｂｓ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３５６，Ｆｏｕｎｄ３５６；［ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３５４，ｆｏｕｎｄ３５４．

【０１０７】

実施例２（ｅ）：３－（ベンゾフラン－２－イル）－６－（３－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化３１】



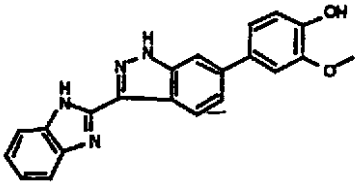
【０１０８】

ステップ（ｉ）で２－ブロモナフチレンの代わりに、ベンゾフランを使用したこと以外は、上記実施例２（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例２（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６０（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．１０（ｍ，１２Ｈ），７，０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），５．８２（ｂｓ，１Ｈ），５．１５（ｓ，３Ｈ）．

【０１０９】

実施例３：３－（１Ｈ－インドール－２－イル）－６－（３－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【化３２】



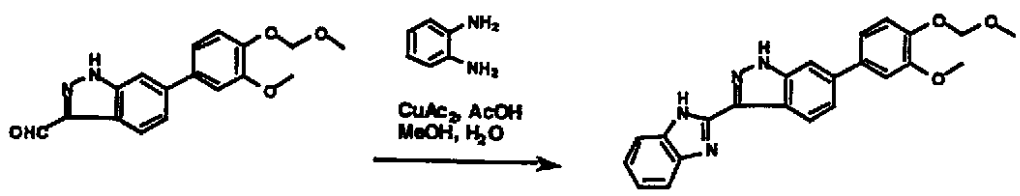
【０１１０】

実施例１（ａ）に記載の方法に従い、３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを、４－［３－（１Ｈ－ベンゾインダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－２－メトキシ－フェノールに変換した（３．５ｍｇ，２８％）。ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３５７．１３５１，Ｆｏｕｎｄ３５７．１３４９

開始物質を以下のように調製した：

【０１１１】

【化３３】



【０１１２】

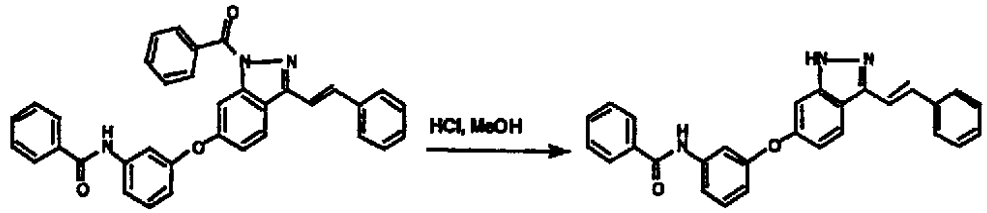
（実施例１（ａ）、ステップ（ｖｉ）からの）６－（３－メトキシ－４－メトキシメト

キシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド（２０ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ，５当量）を、脱気した１：１メタノール－水（０．７ｍＬ）中に溶解して、酢酸（１９μｌ、１当量）、１，２－ジアミノベンゼン（８．３ｍｇ，１．２当量）及び酢酸銅（ＩＩ）（１８ｍｇ，１．４当量）で、２３℃にて処理した。混合液を３０分間攪拌して、エタノール（３ｍＬ）及び水（２ｍＬ）で希釈して、SH_2蒸気を注入して３分間処理して、黒色沈澱を得た。混合液を、１２時間攪拌させた。混合液を濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（６：４酢酸エチル－ヘキサン）による精製により、３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを固体（１４ｍｇ，５４％）として得た；R_f ｓｍ０．３９，ｐ０．２４（酢酸エチル－ヘキサン６：４）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．７０（ｂｓ，２Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．３０－７．１５（ｍ，７Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４０１，ｆｏｕｎｄ４０１，［ｍ－Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３９９，ｆｏｕｎｄ３９９．

【０１１３】

実施例４（ａ）：Ｎ－［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－２－イルオキシ）－フェニル］－ベンズアミド

【化３４】



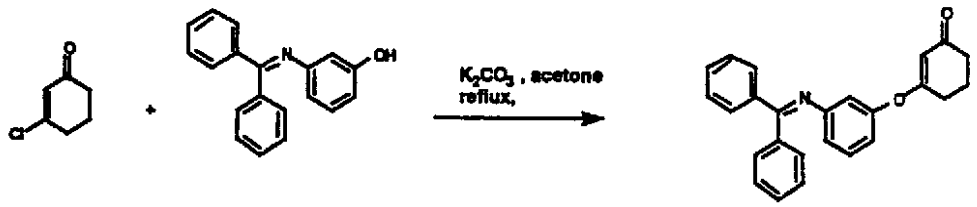
【０１１４】

Ｎ－［３－（２－ベンゾイル－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－２－イルオキシ）－フェニル］－ベンズアミド（０．０９ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）の２ｍＬ６ＮＨＣｌ（水溶液）及び３ｍＬメタノールの溶液を、６５℃で約４時間加熱した。冷却溶液を飽和二炭酸ナトリウム水溶液へ慎重に注入した。沈殿物を濾過して、回収して、ヘキサン／酢酸エチル（１：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーをした。Ｎ－［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－２－イルオキシ）－フェニル］－ベンズアミドを、ベージュ色固体として得た（３２ｍｇ，５０％）：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．５０（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．９２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．７２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈ），７．７１－７．５１（ｍ，７Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{28}H_{21}N_3O_2$・$0.3H_2O$：Ｃ，７６．９７；Ｈ，４．９８：Ｎ，９．６２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７６．９４；Ｈ，５．１３；Ｎ，９．４０．

開始物質を以下のように調製した：

【０１１５】

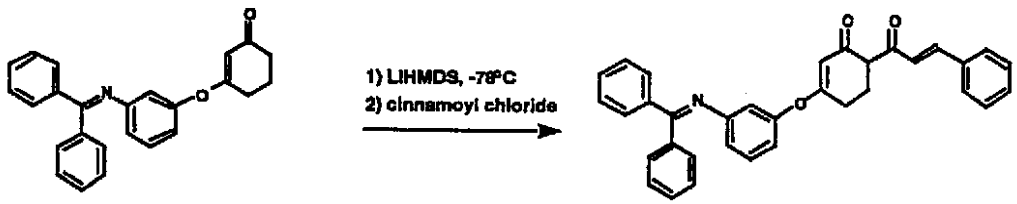
【化３５】
(i)



【０１１６】
３－（ベンズヒドリデン－アミノ）－フェノール（１０．４７ｇ，３８．３ｍｍｏｌ）、３－クロロ－シクロヘキ－２－セノン（５．００ｇ，３８．３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５．８２，４２．１ｍｍｏｌ）の１５０ｍＬアセトン懸濁液を、１晩還流加熱した。冷却反応混合液を濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（２：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーをした。この方法で、３－［３－（ベンズヒドリデン－アミノ）－フェノキシ］－シクロヘキ－２－セノンを黄色固体（８．８２ｇ，６３％）として得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．４５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．３４－７．１０（ｍ，６Ｈ），６．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．３８（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），２．５５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），２．３４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），２．０６（ｍ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{2}$・０．２Ｈ$_{2}$Ｏ：Ｃ，８０．９２；Ｈ，５．８１；Ｎ，３．７８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，８１．１２；Ｈ，５．８１；Ｎ，３．７２．

【０１１７】
３－（ベンズヒドリデン－アミノ）－フェノールを以下のように調製した：ベンゾフェノンイミン（１５．０ｇ，８２．８ｍｍｏｌ）及び３－アミノフェノン（９．０３ｇ，８２．８ｍｍｏｌ）の２５ｍｌトルエン溶液をディーン－スタークトラップで水を除去しながら３．５時間還流加熱した。冷却した反応混合液より形成された結晶を、吸引濾過して回収し、ヘキサンで洗浄して、空気乾燥した。このようにして、３－（ベンズヒドリデン－アミノ）－フェノールを淡黄色固体（１７．３ｇ，７６％）として得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．３４－７．１５（ｍ，７Ｈ），７．０４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），６．８８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．２３（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ Ｃ$_{19}$Ｈ$_{15}$ＮＯ：Ｃ，８３．４９；Ｈ，５．５３；Ｎ，５．１２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，８３．５１；Ｈ，５．６５；Ｎ，５．０３．

【０１１８】
【化３６】
(ii)



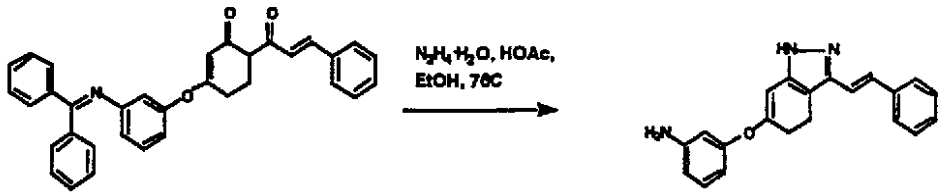
【０１１９】
３－［３－（ベンズヒドリデン－アミノ）－フェノキシ］－シクロヘキ－２－セノン（４．３７ｇ，１１．８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２０ｍＬ）をＬｉＨＭＤＳ（１．０Ｍ

のＴＨＦ溶液、２５．０ｍＬ）のＴＨＦ溶液（１０ｍＬ）へ、－７８℃でゆっくり添加した。添加が完了して５分後、トランス－シアミノイルクロライド（１．９８ｇ，１１．８９ｍｍｏｌ）を１度に添加して、－７８℃で３０分間撹拌を続けた。反応を、飽和NH_4Cl溶液で停止した。そして、酢酸エチル（×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄して、乾燥して（$MgSO_4$）、そして減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン／酢酸エチル（５：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーをした。このようにして、３－［３－（ベンズヒドリデン－アミノ）－フェノール］－６－（３－フェニル－アシルオキシ）－シクロヘキ－２－セノンを、黄色－オレンジ色固体として得た（３．３４ｇ，５６％）：^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１５．６９（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．６３－７．０１（ｍ，１５Ｈ），６．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），６．７５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．４６（ｓ，１Ｈ），４．９２（ｓ，１Ｈ），２．８５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．６２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{34}H_{27}NO_3$：Ｃ，８２．０７；Ｈ，５．４７；Ｎ，２．８２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，８１．８８；Ｈ，５．５３；Ｎ，２．８１．

【０１２０】

【化３７】

(iii)



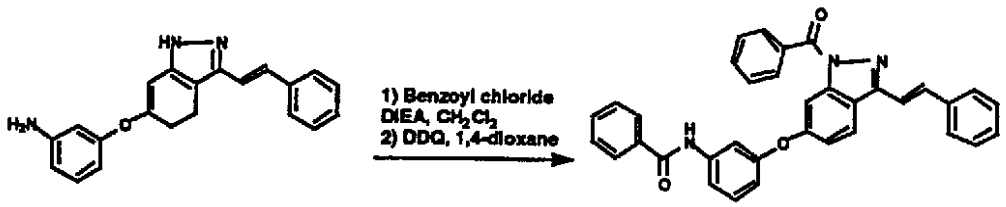
【０１２１】

撹拌した３－［３－（ベンズヒドリデン－アミノ）－フェノール］－６－（３－フェニル－アシルオキシ）－シクロヘキ－２－セノン（１．８１ｇ，３．６４ｍｍｏｌ）の１０ｍＬ酢酸エチル／エタノール（１：１）溶液へ、ヒドラジンヒドレート（２．０ｍＬ，４１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。７５℃で２５分間：溶液を加熱した。冷却後、反応混合液を飽和二炭酸ナトリウム溶液中へ慎重に投入して、酢酸エチル（×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄して、乾燥して（$MgSO_4$）、そして減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン／酢酸エチル（１：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーをした。３－（３－スチリル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニルアミンを、黄色固体として得た（５３９ｍｇ，４５％）：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．５５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．３８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．２７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．０５（ｍ，３Ｈ），６．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．３１（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５２（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），２．９２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{21}H_{19}N_3O\cdot 0.3H_2O$：Ｃ，７５．３３；Ｈ，５．９０；Ｎ，１２．５５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７５．４６；Ｈ，５．９６；Ｎ，１２．３５．

【０１２２】

【化３８】

(iv)



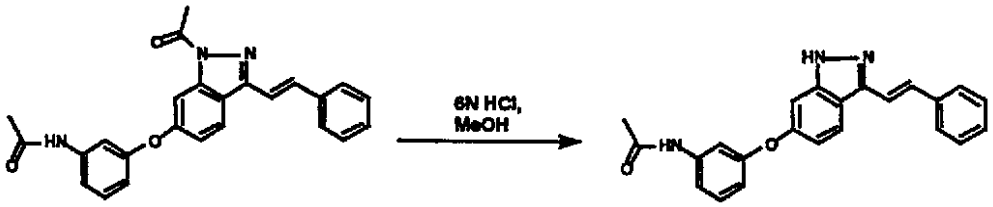
【０１２３】

攪拌した３－（３－スチリル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニルアミン（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエタノールアミン（５４μｌ，０．３１ｍｍｏｌ）の５ｍＬジクロロメタン溶液へ、ベンゾイルクロライド（３６μｌ，０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、反応混合液をジクロロメタンで希釈して、０．５ＮＨＣｌ、飽和二炭酸ナトリウム溶液及び食塩水で連続して洗浄し、減圧下で濃縮した。攪拌した残渣の１，４－ジオキサン溶液へ、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（ＤＤＱ）（３５ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合液を減圧下で濃縮して、残渣を、ヘキサン／酢酸エチル（２：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーをした。このようにして、Ｎ－［３－（２－ベンゾイル－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニル］－ベンズアミドを、錆色固体として得た（９０ｍｇ，～計量可能分）：^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．７４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．５７－７．１９（ｍ，１７Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）．

【０１２４】

実施例４（ｂ）：Ｎ－［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニル］－アセトアミド

【化３９】



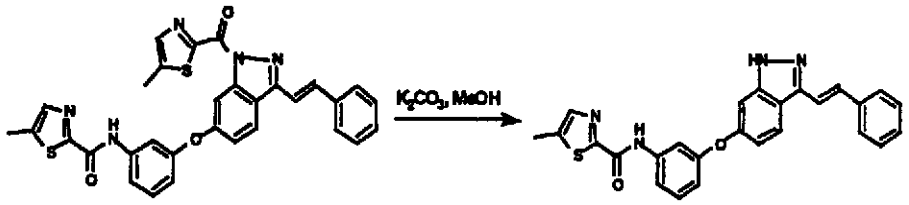
【０１２５】

ステップ（ｉｖ）でベンゾイルクロライドの代わりに、無水酢酸を使用したこと以外は、上記実施例４（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例４（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０８（ｂｓ，１Ｈ），１０．０３（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．７２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．５２（ｓ，２Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ），６．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．０１（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{23}H_{19}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$：Ｃ，７３．８８；Ｈ，５．２６；Ｎ，１１．２４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．２０；Ｈ，５．５７；Ｎ，１０．８２．

【０１２６】

実施例５（ａ）：５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸｛３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニル］－アミド

【化４０】



【０１２７】

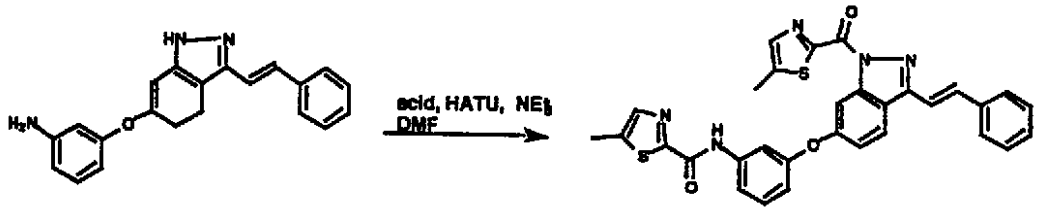
５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸｛３－［１－（５－メチル－チアゾール－２－カルボニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ－フェニル｝アミド（５７ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）のメタノールの懸濁液を、２３℃で２０分間攪拌した。溶液を濾過して、酢酸エチルで希釈して、食塩水（２×）で洗浄した。有機層を乾燥して（硫酸マグネシウム）、減圧下で濃縮した。この方法で、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸｛３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ－フェニル］アミドを、収率４７％で黄褐色固体として調製した：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．００（ｓ，１Ｈ），１０．８０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７９（ｓ，２Ｈ），７．７１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５３（ｓ，２Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），２．５４（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$Ｓ・１．１５Ｈ$_{2}$Ｏ：Ｃ，６５．９８；Ｈ，４．７５；Ｎ，１１．８４；Ｓ，６．７８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６５．９９；Ｈ，４．７１；Ｎ，１１．５８；Ｓ，６．７６．

開始物質を以下のように調製した。

【０１２８】

【化４１】

(i)



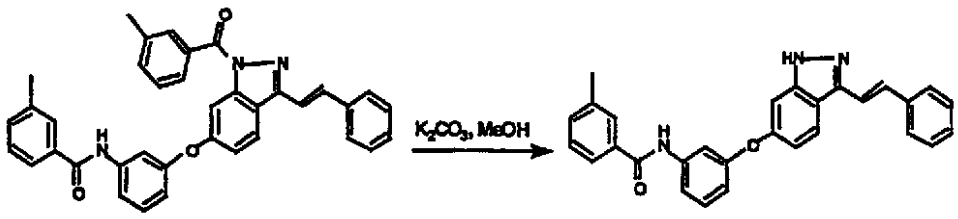
【０１２９】

５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸及びＨＡＴＵ（ｏ－（２－アザベンゾチアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）でＤＭＦ中で処理して、そして実施例４（ａ）、ステップ（ｉｖ）と類似の後処理、ＤＤＱ処理及び単離を行うことにより、３－（３－スチリル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）フェニルアミンを５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸｛３－［１－（５－メチル－チアゾール－２－カルボニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ－フェニル｝アミドへ変換した（収率５０％）：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），８．２４（ｍ，３Ｈ），７．９９－７．６２（ｍ，６Ｈ），７．５４－７．３４（ｍ，５Ｈ），６．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）．

【０１３０】

実施例５（ｂ）：３－メチル－Ｎ－［３－（３－スチリル－１ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニル］－ベンズアミド

【化４２】



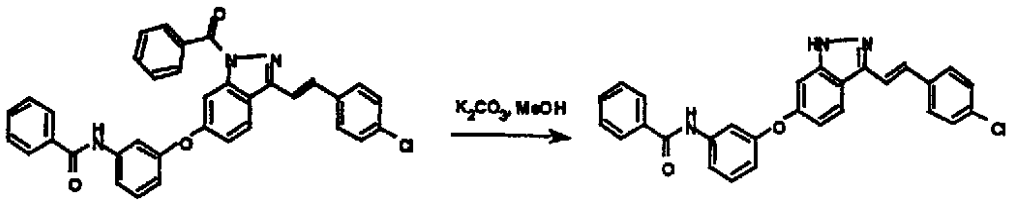
【０１３１】

ステップ（ｉ）で５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸及びＨＡＴＵの代わりに、ｍ－トリルクロライドを使用したこと以外は、上記実施例５（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例５（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０４（ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７３－７．３０（ｍ，１４Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），２．３８（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{29}H_{23}N_3O2\cdot0.2H_2O\cdot0.2$ヘキサン：Ｃ，７７．７８；Ｈ，５．６６；Ｎ，９．０１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７７．８０；Ｈ，５．８４；Ｎ，８．９３．

【０１３２】

実施例６（ａ）：Ｎ－（３－｛３－［２－（４－クロロ－フェニル）－ビニル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ｝－フェニル）－ベンズアミド

【化４３】



【０１３３】

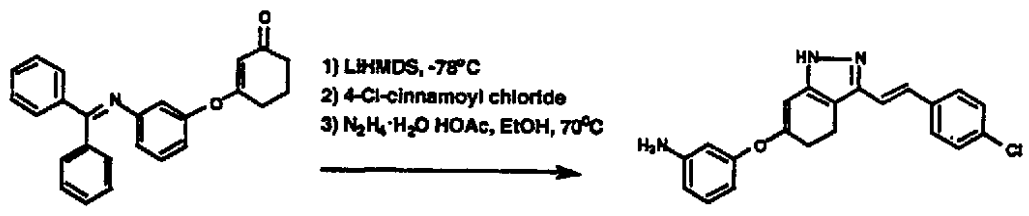
Ｎ－（３－｛１－ベンゾイル－３－［２－（４－クロロ－フェニル）－ビニル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ｝－フェニル）－ベンズアミドから開始して、実施例５（ａ）の一般的方法を使用して、オフホワイト固体として収率７２％で標題化合物を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０７（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．９２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．７６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５９－７４０（ｍ，１０Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{28}H_{20}ClN_3O_2\cdot0.4H_2O\cdot0.15$ヘキサン；Ｃ，７１．４１；Ｈ，４．７５；Ｎ，８．６５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７１．６２；Ｈ，１４．８３；Ｎ，８．４５．

開始物質を以下のように調製した。

【０１３４】

【化４４】

(i)

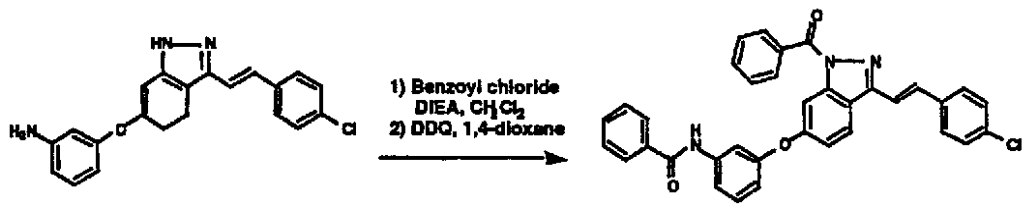


【０１３５】
（以下のように調製した）３－［３－（ベンズヒドリリデン－アミノ）－フェノキシ］－シクロヘキ－２－セノン、及び、３－（４－クロロ－フェニル）－アクリロイルクロライドから開始して、実施例４（ａ）ステップ（ｉｉ）の一般的方法を使用した。生成物をヒドラジン環化方法で精製せずに使用して、３－｛３－［２－（４－クロロ－フェニル）－ビニル］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ｝－フェニルアミンを、収率３０％で黄色固体として得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．４５（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．４３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５２（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），２．９２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{3}$Ｏ・０．７５Ｈ$_{2}$Ｏ：Ｃ，６６．８４；Ｈ，５．２１；Ｎ，１１．１４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．７３；Ｈ，４．８９；Ｎ，１１．０１．

【０１３６】
３－（４－クロロ－フェニル）－アクリロイルクロライドを以下のように調製した：攪拌した４－クロロ－トランス－シアミン酸（２．５１ｇ，１３．７７ｍｍｏｌ）のベンゼン懸濁液へ、チオニルクロライド（１．１ｍＬ，１５．１４ｍｍｏｌ）及び触媒反応量のＤＭＡＰを添加した。反応混合液を、１．５時間還流加熱した。揮発物質を減圧下で除去した。白色残渣をジエチルエーテル中に溶解させ、再び減圧下で濃縮し、３－（４－クロロ－フェニル）－アクリロイルクロライド（２．７８ｇ，定量可能分）を得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），７．５４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ）．

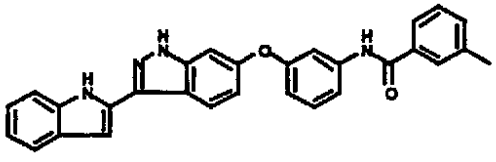
【０１３７】
【化４５】

(ii)



【０１３８】
上記実施例４（ａ）、ステップ（ｉｖ）に記載の方法と同様の方法で、３－｛３－［２－（４－クロロ－フェニル）－ビニル］－４－５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ－フェニルアミンを、Ｎ－（３－｛１－ベンゾイル－３－［２－（４－クロロ－フェニル）－ビニル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ｝－フェニル）－ベンズアミドに変換した　（収率８５％）。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３７（ｓ，１１Ｈ），８．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．００－７．３９（ｍ，２１Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）．

【０１３９】
実施例６（ｂ）：Ｎ－｛３－［３－（２－インドリイル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－フェニル｝－３－メチル－ベンズアミド
【化４６】



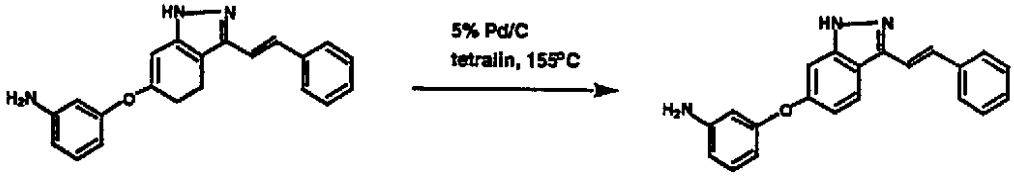
【０１４０】

ステップ（ｉ）で４－クロロ－トランス－シアミン酸の代わりに、１－ＳＥＭ－インダゾール－２－カルボン酸を使用したこと以外は、上記実施例６（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例６（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１９（ｓ，１Ｈ），１１．５９（ｓ，１Ｈ），１０．２９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．７３－７．３８（ｍ，９Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．３８（ｓ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ：４５９．１８２１，ｆｏｕｎｄ４５９．１８３６．

【０１４１】

実施例７：３－（Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニルアミン

【化４７】



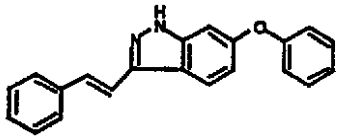
【０１４２】

３－（３－スチリル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニルアミド（７５ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）及び９０ｍｇの５％パラジウム－炭素（Ｐｄ／Ｃ）の懸濁液を１５５℃に加熱した。４時間後、さらに５％Ｐｄ／Ｃ（３９ｍｇ）を添加した。２２時間後、さらに５％Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）を添加した。２６時間後、反応混合液を加熱しながら濾過した。触媒を洗浄して、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（１：１）で溶出して、シリカでクロマトグラフィーした。好適な分画を濃縮して、ジクロロメタン／ヘキサンで粉砕して、標題化合物をオフホワイト色固体（２０ｍｇ，２７％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），７．５０（ｓ，２Ｈ），７．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），７．０６－６．９２（ｍ，３Ｈ），６．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．２３（ｓ，２Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{21}H_{17}N_3O \cdot 0.15CH_2Cl_2$：Ｃ，７４．６９；Ｈ，５．１３；Ｎ，１２．３６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．６４；Ｈ，５．２３；Ｎ，１２．２５．

【０１４３】

実施例８（ａ）：３－（Ｅ－スチリル）－６－フェノキシ－１Ｈ－インダゾール

【化４８】



【０１４４】

３－（Ｅ－スチリル）－６－フェノキシ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール（２００ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）及び５％Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）の１０ｍｌテトラリン懸濁液を１５５℃に１８時間加熱した。加熱溶液を濾過して触媒を除去し、ＴＨＦ、ＥｔＯＡｃ及びメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣をヘキサン／酢酸エチル（２：１）で溶出して、シリカゲルでクロマトグラフィーして、３－（Ｅ－スチリル）－６－フェノキシ－１Ｈ－インダゾールをオフホワイト色固体（１１０ｍｇ，５５％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．９６（ｓ，２Ｈ），７．１０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．３０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．４４（ｍ，６Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），８．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），１２．９０（ｓ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏ

ｒ $C_{21}H_{16}N_2O \cdot 0.1H_2O$：Ｃ，８０．２８；Ｈ，５．２０；Ｎ，８．９２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，８０．２０；Ｈ，５．２１；Ｎ，８．９３．

【０１４５】

開始物質を以下のように調製した：

（ｉ）攪拌した３－クロロ－シクロヘキ－２－セノン（３．００ｇ，２３．０ｍｍｏｌ）及びフェノール（２．６ｇ，２３．０ｍｍｏｌ）の２５ｍＬアセトン溶液へ、粉末化無水K_2CO_3（３．８１ｇ，２７．６ｍｍｏｌ）を添加した。１８時間還流後、混合液を冷却して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ヘキサン／酢酸エチル（４：１）で溶出して、３－フェノキシ－シクロヘキ－２－セノンを白色固体として得た：^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ２．１０（ｑｕｉｎｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），２．６８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），５．１４（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．２６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）．

【０１４６】

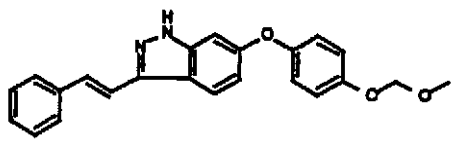
（ｉｉ）３－フェノキシ－シクロヘキ－２－セノン（３０１ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）の１ｍＬのＴＨＦ溶液を、攪拌した１．０Ｍリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（３．２ｍＬ）へ添加した。１５分後、反応混合液を０．５ＮＨＣｌに投入して、酢酸エチルで抽出した（２×）。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄して、乾燥して（硫酸ナトリウム）、濾過して、減圧下で濃縮した。４：１ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として残渣のクロマトグラフィーを行い、２２０ｍｇ（４３％）の３－フェノキシ－６－（３－フェニルアクリロイル）－シクロヘキ－２－セノンを黄色固体（２２０ｍｇ、４３％）として得た：^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）（ｅｎｏｌ　ｆｏｒｍ）δ２．６６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．８４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），５．１１（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），７．０２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３８（ｍ，３Ｈ）．ＨＲＭＳ　$M+H^+$ ｃａｌｃ：３１９．１３３４，ｆｏｕｎｄ３１９．１３４０．

（ｉｉｉ）攪拌した３－フェノキシ－６－（３－フェニル－アクリロイル）－シクロヘキ－２－セノン（１．１３ｇ，３．５５ｍｍｏｌ）の２０ｍＬの酢酸エチル溶液へ、ヒドラジンモノヒドレート（．２１ｍＬ、４．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を７０℃、３時間加熱して、冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムを慎重に注入して、酢酸エチルで抽出した（×２）。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、乾燥し（硫酸マグネシウム）、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（２：１）を溶出しシリカゲルクロマトグラフィーして、６－フェノキシ－３－スチリル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール（３）をオフホワイト色固体（４０６ｍｇ、３６％）として得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ２．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．４６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ＡＢ，２Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），７．１５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２５（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｍ，４Ｈ），７．５５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），１２．４４（ｓ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ $C_{21}H_{18}N_2O \cdot 0.2H_2O$：Ｃ，７９．３２；Ｈ，５．８３，Ｎ，８．８１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７９．３６；Ｈ，５．８５；Ｎ，８．８４．

【０１４７】

実施例８（ｂ）：３－（Ｅ－スチリル）－６－［４－（メトキシメトキシ）フェノキシ］－１Ｈ－インダゾール

【化４９】



【０１４８】

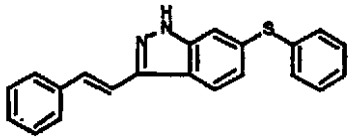
ステップ（ｉ）でフェノールの代わりに、４－（メトキシメトキシ）フェノールを使用

したこと以外は、上記実施例８（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例８（ｂ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．９０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．５０（ｓ，３Ｈ），７．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．１０（ｓ，３Ｈ），６．９５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８，１．９Ｈｚ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_2$Ｏ$_3$：Ｃ，７４．１７；Ｈ，５．４１，Ｎ，７．５２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．２１；Ｈ，５．５９；　Ｎ，７．４６．

【０１４９】

実施例８（ｃ）：３－（Ｅ－スチリル）－６－フェニルスルファニル－１Ｈ－インダゾール

【化５０】



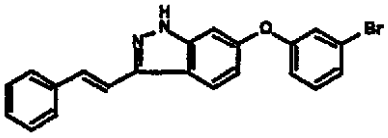
【０１５０】

　ステップ（ｉ）でフェノールの代わりにチオフェノールを使用したこと以外は、上記実施例８（ａ）に記載の方法と同様の方法で実施例８（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．４５－７．５９（ｍ，９Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．８６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），１３．３０（ｓ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．Ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_2$Ｓ・０．２５Ｈ２０：Ｃ，７５．７６；Ｈ，５．００；Ｎ，８．４１；Ｓ，９．６３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７５．７９；Ｈ，４．９９；Ｎ，８．１６；Ｓ，９．６３．

【０１５１】

実施例８（ｄ）：６－（３－ブロモ－フェノキシ）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【化５１】



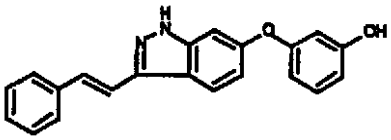
【０１５２】

　ステップ（ｉ）でフェノールの代わりに３－ブロモフェノールを使用したこと以外は、上記実施例８（ａ）に記載の方法と類似の方法で実施例８（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．０８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．５３（ｓ，２Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．３０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．１１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{15}$ＢｒＮ$_2$Ｏ：Ｃ，６４．４６；Ｈ，３．８６；Ｂｒ，２０．４２；Ｎ，７．１６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６４．３１；Ｈ，３．９９；Ｂｒ，２０．５２；Ｎ，７．１１．

【０１５３】

実施例９（ａ）：３－（Ｅ－スチリル）－６－［３－ヒドロキシフェノキシ］－１Ｈ－インダゾール

【化５２】



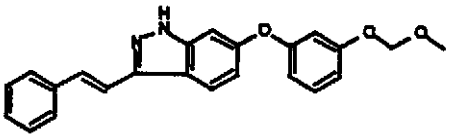
【０１５４】

攪拌した３－（Ｅ－スチリル）－６－［３－（メトキシメトキシ）フェノキシ］－１Ｈ－インダゾール（５０ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）の５ｍｌジクロロメタン液へ、－２５℃でトリメチルシリルブロマイド（７５μｌ，０．５７ｍｍｏｌ）を添加した。１．５時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加して、生成物をＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄して、乾燥し（硫酸ナトリウム）、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（１：１）で溶出して、シリカゲルでクロマトグラフィーして、ジクロロメタン／ヘキサンで粉砕して、３－（Ｅ－スチリル）－６－［３－ヒドロキシフェノキシ］－１Ｈ－をオフホワイト色固体（２２ｍｇ，５０％）として得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．３７（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．３１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），８．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），９．５４（ｓ，１Ｈ），１２．９２（ｓ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．Ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$・０．３Ｈ$_{2}$Ｏ：Ｃ，７５．５７；Ｈ，５．０１；Ｎ，８．３９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７５．７４；Ｈ，５．１１；Ｎ，８．２５．

開始物質３－（Ｅ－スチリル）－６－［３－（メトキシメトキシ）フェノキシ］－１Ｈ－インダゾールを実施例８（ｂ）記載のように調製した。

【０１５５】

【化５３】



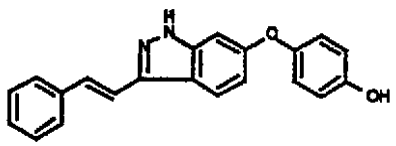
【０１５６】

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．４２（ｓ，３Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），６．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．９８（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１９－７．３８（ｍ，５Ｈ），７．５３（ｍ，３Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．Ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{3}$：Ｍ＋Ｈ$^{+}$：３７３．１５５２，ｆｏｕｎｄ７３．１５４６

【０１５７】

実施例９（ｂ）：３－（Ｅ－スチリル）－６－［３－ヒドロキシフェノキシ］－１Ｈ－インダゾール

【化５４】



【０１５８】

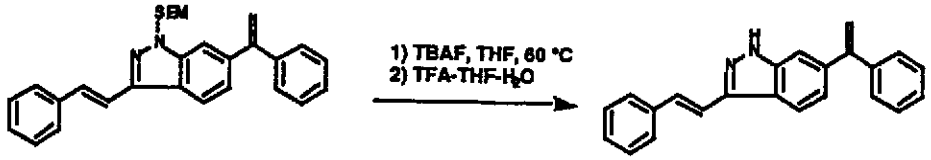
３－（Ｅ－スチリル）－６－［３－（メトキシメトキシ）フェノキシ］－１Ｈ－インダ

ゾールの代わりに３－（Ｅ－スチリル）－６－［４－（メトキシメトキシ）フェノキシ］－１Ｈ－インダゾールを使用したこと以外は、上記実施例９（ａ）に記載と同様に実施例９（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．９５（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．８９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）．ＨＲＭＳ［ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ：３２９．１２９０．Ｆｏｕｎｄ：３２９．１２９３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_2$Ｏ$_2$・０．３５Ｈ$_2$０：Ｃ，７５．３６；Ｈ，５．０３；Ｎ，８．３７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７５．３５；Ｈ，５．２２；Ｎ，８．２４．

【０１５９】

実施例１０：６－（１－フェニル－ビニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【化５５】



【０１６０】

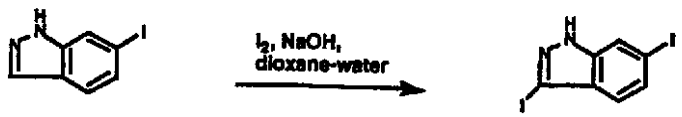
６－（１－フェニル－ビニル）－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（１６．２ｍｇ，０．０３５８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（０．６ｍｌ）中に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオライド（ＴＢＡＦ、１ＭのＴＨＦ液、０．６ｍｌ）で処理した。混合液をアルゴン下、４時間加熱した。混合液を冷却して、過剰の飽和二炭酸ナトリウムで混合して、有機物質を酢酸エチルで抽出して濃縮した。（ＴＬＣ視覚化により）この３つの混合液を、ＴＨＦ－水－ＴＦＡ（１：１：２、４ｍＬ）で３０分間処理した。混合液を、トルエン（２０ｍＬ）で処理して、濃縮して、過剰の飽和二炭酸ナトリウムで中和して、有機物質を酢酸エチルで抽出した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製（２：８酢酸エチル－ヘキサン）により、６－（１－フェニル－ビニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾールを得た（４．６ｍｇ，４０％）：Ｒ$_f$ｓｍ０．６２，ｐ０．２４（酢酸エチル－ヘキサン３：７）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６０－７．２５（ｍ，１４Ｈ），５．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．１Ｈｚ），５．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．１Ｈｚ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ３２３．１５４８，Ｆｏｕｎｄ３２３．１５４５．

開始物質を以下のように調製した：

【０１６１】

【化５６】

(i)



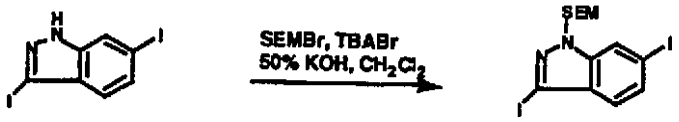
【０１６２】

実施例１（ａ）、ステップ（ｉ）に記載のように、６－ヨードインダゾールを３，６－ジヨードインダゾール（８２％）に変換した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣ１$_3$）δ１０．３（ｂｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．２，８．５Ｈｚ），７．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）．

【０１６３】

【化５７】

(ii)



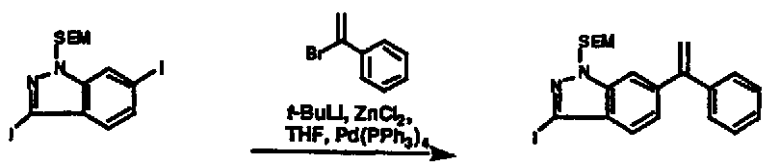
【０１６４】

３，６－ジヨードインダゾール（７５５ｍｇ，２．０４ｍｍｏｌ）を５０％ＫＯＨ（２．５ｍＬ水中、２．５ｇ）へ０℃で添加して、ジクロロメタン（４ｍｌ）を添加した。この混合液へテトラブチルアンモニウムブロマイド（ＴＢＡＢｒ、６．６ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ、０．０１当量）及び２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチルクロライド（ＳＥＭ－Ｃｌ、３９７μＬ，２．２４ｍｍｏｌ、１．１０当量）を３分かけて添加した。混合液を０℃で素早く１．５時間攪拌した。水（２０ｍｌ）及びジクロロメタン（２０ｍｌ）を添加して、有機物質を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製（５％酢酸エチルのヘキサン溶液；１５０ｍＬシリカ）により、２つの異性体化合物（１－ＳＥＭ、７６３ｍｇ，７５％；２－ＳＥＭ、１０５ｍｇ，１０％）を得た：R_f ｓｍ０．０８，ｐ０．３４ａｎｄ０．２７（酢酸エチル－ヘキサン１：９）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６９（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｔ，２ＨＪ＝８．２Ｈｚ），０．９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．１（ｓ，９Ｈ）．

【０１６５】

【化５８】

(iii)



【０１６６】

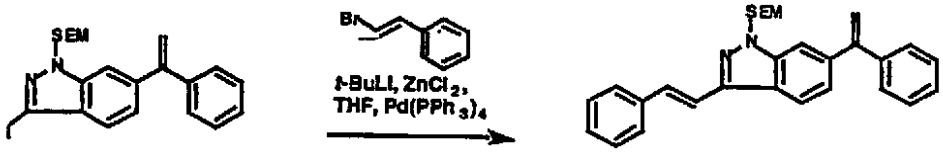
１－ブロモスチレン（２６μＬ，０．０２ｍｍｏｌ、２当量）をＴＨＦ（０．７５ｍＬ）中に溶解して、－７８℃に冷却して、ｔ－ＢｕＬｉ（２３５μＬ，０．４０ｍｍｏｌ、１．７Ｍ、４当量）で処理した。混合液を１０分間で－４２℃にして、乾燥した塩化亜鉛（３４ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ、２．５当量）へ添加した。得られた溶液を２５分間攪拌して２３℃にした。この混合液を正味の３，６－ジヨード－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（５０ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５ｍｇ，０．００４ｍｍｏｌ、０．００４当量）の混合液へ添加した。１０分後、反応液をＴＬＣで測定し、終了を決定して、飽和二炭酸ナトリウムで終了させた。有機物質を酢酸エチル中に抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。 シリカゲルクロマトグラフィーによる精製（５：９５酢酸エチル－ヘキサン溶液）により、３－ヨード－６－（１－フェニル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（３３．１ｍｇ，７０％）を得た：R_f ｓｍ０．３９，ｐ０．３６（酢酸エチル－ヘキサン１：９）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣ１$_3$）δ７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ），５．６８（ｓ，２Ｈ），５．５９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０Ｈｚ），５．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０Ｈｚ），３．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．８８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－．０９（ｓ，９Ｈ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’

ｄ４７７．０８５９，ｆｏｕｎｄ４７７．０８６６．

【０１６７】

【化５９】

(iv)



【０１６８】

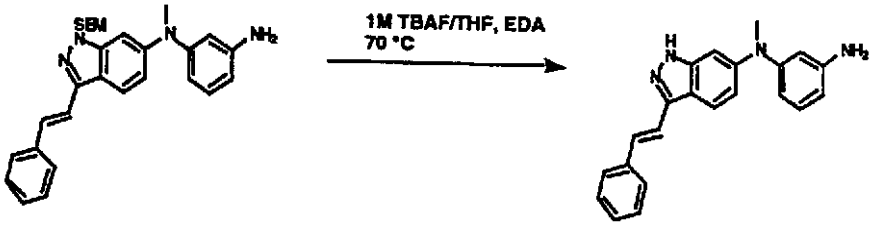
６－（１－フェニル－ビニル）－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールの調製：Ｅ－２－ブロモスチレン（２３μＬ，０．１７４ｍｍｏｌ、２．５当量）をＴＨＦ（１．０ｍＬ）中に溶解して、－７８℃に冷却した。ｔ－ＢｕＬｉ（２０５μＬ，０．３４８ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加して、混合液を７分掛けて－４２℃にして、深赤色の混合液を得た。カニューレを介して新しい乾燥塩化亜鉛（２９ｍｇ，０．２０９ｍｍｏｌ、３．００当量）へ溶液を添加して、混合液を２０分間攪拌して２３℃にした。正味の３－ヨード－６－（１－フェニル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（３３．１ｍｇ，０．０６９６ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４ｍｇ，０．００３５ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合液へカニューレを介して２３℃でこの溶液を添加した。この溶液を１５分間攪拌させ、飽和二炭酸ナトリウムで処理して酢酸エチルで抽出した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカンテーションして、濃縮した。

２つのカラムを使用してシリカゲルクロマトグラフィーによる精製（５：９５酢酸エチル－ヘキサン；１２ｍＬシリカ；及び１：９９酢酸エチル－ベンゼン；１２ｍＬシリカ）により、６－（１－フェニル－ビニル）－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（１６．２ｍｇ，５１％）を得た：Ｒ$_f$ｓｍ０．３８，ｐ０．２９（酢酸エチル－ヘキサン１：９）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６２－７．２２（ｍ，１４Ｈ），５．７１（ｓ，２Ｈ），５．５７（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－．０８（ｓ，９Ｈ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４５３．２３６２，Ｆｏｕｎｄ４５３．２３５４．

【０１６９】

実施例１１：Ｎ－メチル－Ｎ－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－ベンゼン－１，３－ジアミン

【化６０】



【０１７０】

Ｎ－メチル－Ｎ－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－ベンゼン－１，３－ジアミン（２３７ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）へ、１ＭのＴＢＡＦのＴＨＦ液（１０．１ｍｌ、１０．１ｍｍｏｌ）、続いてエチレンジアミン（０．３４ｍｌ、５．０４ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。得られた混合液を７０℃で５時間加熱した。そして反応液を炭酸水素ナトリウム（１０ｍＬ

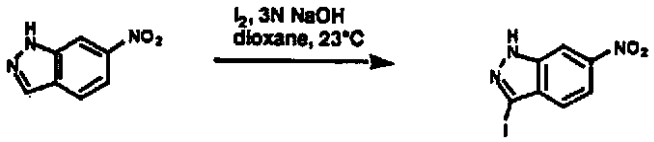
）で停止して、３×３５ｍＬ酢酸エチルで抽出した。集めた酢酸エチル層を５×２０ｍＬ水、そして食塩水（２０ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして減圧下で濃縮し、泡状にした。粗成物物質をシリカゲルクロマトグラフィー（９：１ジクロロメタン；酢酸エチル）により精製して、Ｎ－メチル－Ｎ－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－ベンゼン－１，３－ジアミンを泡状物（１２０ｍｇ，収率７０％）として得た：Ｒｆｓｍ０．７３，Ｒｆｐ０．２７（ジクロロメタン：酢酸エチル７：３）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．３，１４８．８，１４７．５，１４７．５，１４３．９，１４３．４，１３７．５，１３１．１，１３０．３，１２９．３，１２８．９，１２８．２，１２７．９，１２６．７，１２１．０，１２０．５，１１７．０，１１６．０，１１２．６，１０９．８，１０９．０，９８．３，４０．７；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３４１，Ｆｏｕｎｄ３４１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７７．６２；Ｈ，５．９２；Ｎ，１６．４６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７６．１６；Ｈ，５．８８；Ｎ，１５．９５．

開始物質を以下のように調製した：

【０１７１】

【化６１】

(i)



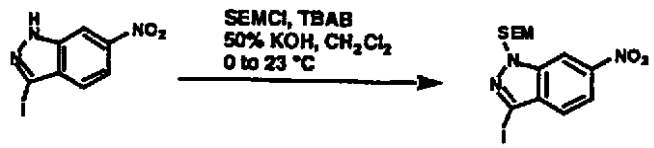
【０１７２】

６－ニトロ－１Ｈ－インダゾールを、実施例１（ａ）、ステップ（ｖ）で記載したように３－ヨード－６－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（５０．６ｇ，収率８７％）に変換した：ＦＴＩＲ（ＫＢｒ）３３７６，３０７６，２９６４，２１２０，１７３９，１６２６，１５２６，１４３９，１２９４，１１２８，９５４ｃｍ－１；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３３，１．３８Ｈｚ），７．１７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０１Ｈｚ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０４Ｈｚ），６．８９（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，６Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）１．３２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３１１，Ｆｏｕｎｄ３１１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６９．６６；Ｈ，５．８５；Ｎ，９．０３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ．６９．４１；Ｈ，５．９８；Ｎ，８．７９．

【０１７３】

【化６２】

(ii)

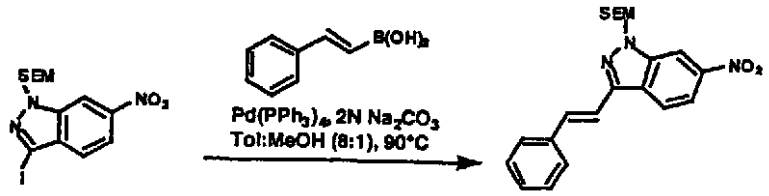


【０１７４】

３－ヨード－６－ニトロ－１Ｈ－インダゾールを、実施例１０、ステップ（ｉｉ）で記載したように６－ニトロ－３－ヨード－［２－（トリメチルーシラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（１０．２ｇ，収率８１％）に変換した：ｍｐ５８℃．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，３７．２４；Ｈ，４．３３；Ｎ，１０．０２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，３７．２１；Ｈ，４．３８；Ｎ，１０．００．

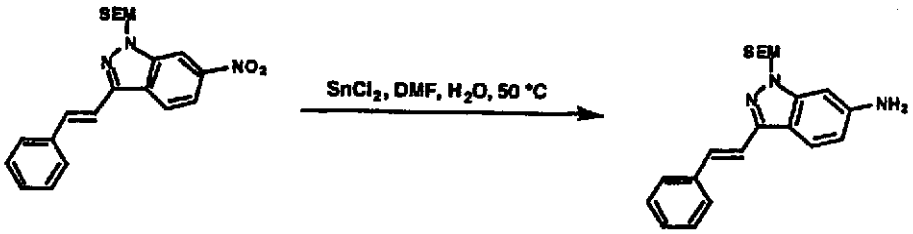
【０１７５】

【化６３】
(iii)



【０１７６】
６－ニトロ－３－ヨード－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（１１．０ｇ，２６．１ｍｍｏｌ）、スチリルブロニン酸（４．６４，３１．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．２５ｇ，１．０８ｍｍｏｌ）へ、アルゴン雰囲気下、トルエン（１９２ｍＬ）、メタノール（４ｍｌ）及び２ＮＮａＯＨ（水溶液）（３２．６ｍＬ，６５．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた均一混合液を９０℃に加熱した。８時間後、反応液を酢酸エチル（１５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で希釈して、層を分離して、有機物質を２×５０ｍＬ酢酸エチルで抽出した。集めた有機物質を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄して、そして硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して減圧下で濃縮した。粗成反応物をシリカゲルクロマトグラフィー（１：９酢酸エチル：ヘキサン）で精製して、６－ニトロ－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを黄色固体（７．６５ｇ，収率７４％）として得た：
^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１４８．３，１４５．０，１４１．３，１３８．１，１３４．２，１３０．５，１２９．９，１２９．８，１２９．５，１２８．１，１２７．４，１２３．２，１１９．８，１１７．８，１０８．２，７９．７，６８．５，１９．２，０．０；ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４１８，ｆｏｕｎｄ４１８．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６３．７７；Ｈ，６．３７；Ｎ，１０．６２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６４．０４；Ｈ，６．２９；Ｎ，１０．５６．

【０１７７】
【化６４】
(iv)



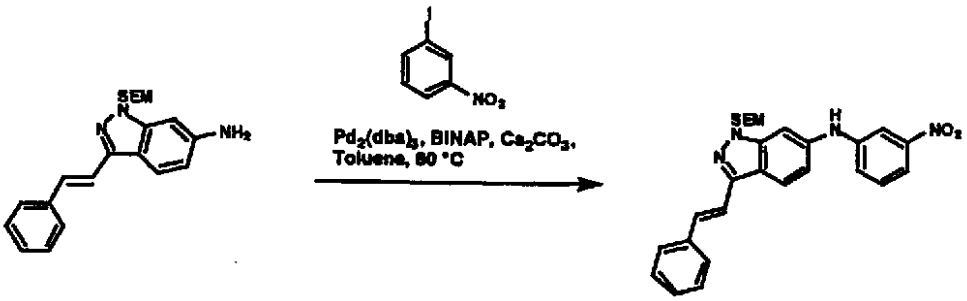
【０１７８】
６－ニトロ－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（８．１ｇ，２０．５ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下、２３℃でＤＭＦ（７５ｍＬ）中に溶解した。ＳｎＣｌ$_2$（１２．９ｇ，６７．７ｍｍｏｌ）、続いて水（１．７ｍＬ，９２．２ｍｍｏｌ）を添加して、得られた混合液を５０℃に加熱した。４時間後、３Ｎの水酸化ナトリウム（４５ｍＬ，１３５ｍｍｏｌ）、つづいて酢酸エチル（１００ｍＬ）を添加した。得られた乳化物をセライトを通して加熱濾過して、セライト下地を加熱した酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を酢酸エチル中に溶解して、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過して減圧下で濃縮して、固体を得た。粗成物物質をシリカゲルクロマトグラフィー（２：８－７：３酢酸エチル：ヘキサン）で精製して、３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミンを黄色固体（５．１ｇ，収率６８％）として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３６６，ｆｏｕｎｄ３６６．

【０１７９】

【化６５】

(v)



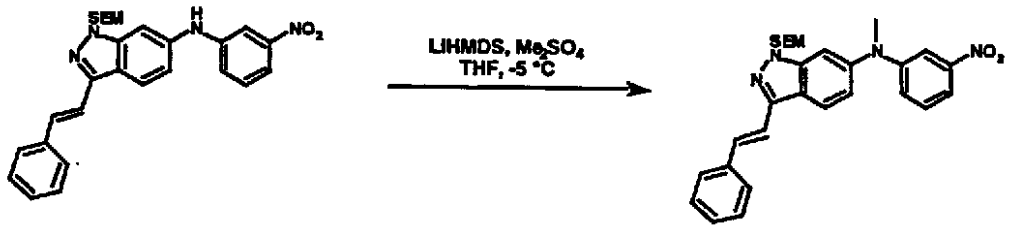
【０１８０】

３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミン（１．１ｇ，３ｍｍｏｌ、ｍ－ニトロ－ヨードベンゼン（０．９ｇ，３．６ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（０．０７ｇ，０．１３３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３４ｍｇ，０．０３７５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．３７ｇ，４．２ｍｍｏｌ）へ、アルゴン雰囲気下、トルエン（６ｍＬ）を添加した。得られた均一混合液を８０℃に加熱した。４６時間後、反応液を２３℃に冷却して、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（２０ｍＬ）で希釈して、濾過した。水（５ｍＬ）を添加して、層を分離して、有機層を２×５０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機物質を食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して減圧下濃縮した。粗成反応物をシリカゲルクロマトグラフィー（９：１のヘキサン：酢酸エチルで溶出）で精製して、３－（ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミンを黄色固体（７．６５ｇ，収率７４％）として得た：ＴＬＣ（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ７：３）Ｒｆｓｍ０．１６，Ｒｆｐ０．３０（酢酸エチル：ヘキサン３：７）；ＦＴＩＲ（ＫＢｒ）３３９１，３０５９，２９５２，２８９４，１６１４，１５３０，１４８３，１３４６，１２４８，１０７６，８３６，７３４ｃｍ－１；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２１，５．１３Ｈｚ），７．１５－７．４１（ｍ，５Ｈ），６．９３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８７，８．６７Ｈｚ），５．５６（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｔ，２Ｈ；Ｈ，Ｊ＝８．１７Ｈｚ），０．８１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．９６Ｈｚ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１４９．６，１４４．８，１４３．５，１４２．４，１４０．９，１３７．３，１３１．８，１３０．３，１２９．０，１２８．２，１２６．７，１２２．８，１２２．６，１２０．１，１１９．３，１１６．１，１１５．６，１１１．４，９８．５，７７．９，６６．７．１８．０，－１．２；ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４８７，ｆｏｕｎｄ４８７．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６６．６４；Ｈ，６．２１；Ｎ，１１．５１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．９１；Ｈ，６．２１；Ｎ，１１．４４．

【０１８１】

【化６６】

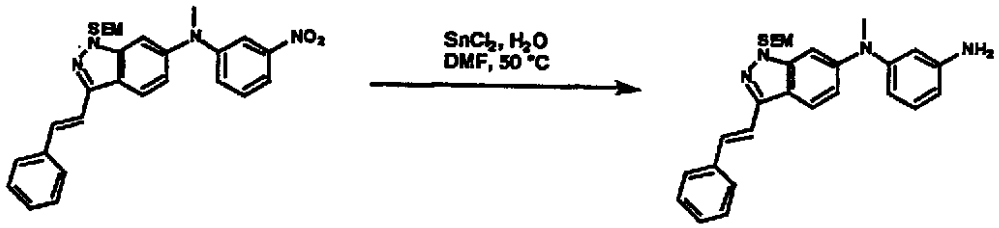
(vi)



【０１８２】
アルゴン雰囲気下、－５℃に冷却した（３－ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミン（４３４ｍｇ，０．８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）へ、ジメチルサルフェート（０．４２ｍＬ，４．５ｍｍｏｌ）、続いてＬｉＨＭＤＳ（１ＭのＴＨＦ溶液）（１．８ｍＬ，１．８ｍｍｏｌ）を添加した。２０分後、反応を飽和塩化アンモニウム（水溶液）（２．０ｍＬ）で停止して、３×５０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機物質を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥してデカンテーションして、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（９：１のヘキサン：酢酸エチルで溶出）で精製して、メチル－３－（ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミンを油状物（３６７ｍｇ，収率８２％）として得た：ＴＬＣ（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ７：３）Ｒｆｓｍ０．２９，Ｒｆｐ０．３９（酢酸エチル：ヘキサン３：７）；ＦＴＩＲ（ＫＢｒ）２９５１，２８９４，１６１１，１５２８，１４８５，１３４８，１２４８，１０７７ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６７Ｈｚ）７．７７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．２５Ｈｚ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．７９，２．０９Ｈｚ），７．６０，（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ），７．２６－７．５４（ｍ，７Ｈ），７．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．７８，２．４１Ｈｚ）７．０７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８５，８．６９Ｈｚ），５．７０（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１０Ｈｚ），３．４８（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｔ，２Ｅ，Ｊ＝８．１０Ｈｚ），－０．０４（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．２，１４９．６，１４７．１，１４３．５，１４２．５，１３７．３，１３１．９，１２９．８，１２９．０，１２８．２，１２６．８，１２３．１，１２２．６，１２０．２，１２０．０，１１９．７，１１４．４，１１１．４，１０４．５，７８．０，６６．８，４１．１，１８．０，－１．２；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５０１，Ｆｏｕｎｄ５１０．

【０１８３】
【化６７】

(vii)



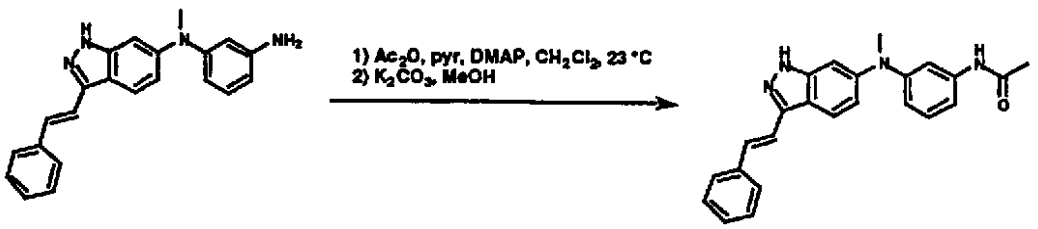
【０１８４】
メチル－（３－ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミンを実施例１１、ステップ（ｉｖ）に記載のように、Ｎ－メチル－Ｎ－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－ベンゼン－１，３－ジアミンを得た：Ｒｆｓｍ０．５５，Ｒｆｐ０．３１（酢酸エチル：ヘキサン３：７）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３４５５，３３６０，２９５１，２８９３，１６２１，１６０１，１４９４，１４４９，１２４９，１０７４ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）７．５８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２１Ｈｚ），７．２６－７．５０（ｍ５Ｈ），７．１２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．９３Ｈｚ），７．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．７３Ｈｚ），６．９５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９９，８．８５Ｈｚ），５．６７（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１２Ｈｚ），３．３８（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ），－０．０４（ｓ

，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．３，１４９．０，１４７．７，１４３．４，１４３．０，１３７．６，１３１．３，１３０．４，１２８．９，１２８．０，１２６．７，１２１．２，１２０．６，１１７．３，１１７．０，１１３．１，１１０．１，１０９．３，９７．５，７７．８，６６．６，４１．０，１８．０，－１．２；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４７１，Ｆｏｕｎｄ４７１．

【０１８５】

実施例１２（ａ）：Ｎ－｛メチル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－アミノ］－フェニル｝－アセトアミド

【化６８】



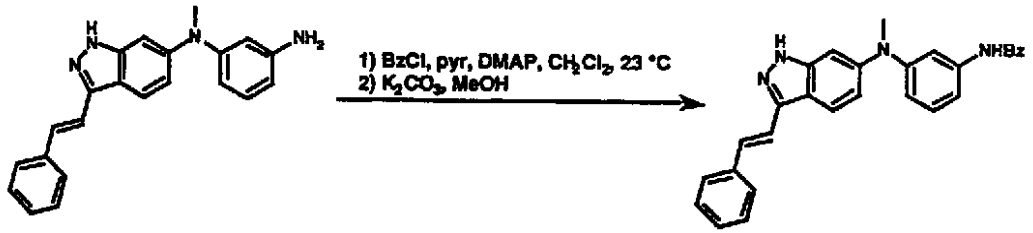
【０１８６】

実施例１１で調製したＮ－メチル－Ｎ－｛３－［スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－ベンゼン－１，３－ジアミン（３４ｍｇ，０．０４１ｍｍｏｌ）を、アルゴン下、２３℃でジクロロメタン（０．５ｍＬ）中に懸濁した。ピリジン（８１μｌ、１．０ｍｍｏｌ）、無水酢酸（９４μｌ、１．０ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（触媒）を添加した。反応が直ぐに均一になった。１時間後、ＴＣＬ分析（ジクロロメタン：酢酸エチル、４：１）により開始材料はないことが示された。炭酸水素ナトリウム（水溶液）（２ｍＬ）で反応を停止して、そして、酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈して、有機層を食塩水（３ｍＬ）で洗浄して、デカンテーションして、減圧下で濃縮して油状物とした。油状物をメタノール（２ｍＬ）中に懸濁して、炭酸カリウム（８３ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合液を２３℃、アルゴン下で攪拌した。１時間後、反応物を酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈して、有機層を食塩水（３ｍＬ）で洗浄して、デカンテーションして、減圧下で濃縮した。粗成物物質を、半分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－｛３－［メチル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－アミノ］－フェニル－アセトアミド（８．４ｍｇ，収率２２％）を得た：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１７Ｈｚ），７．１６－７．４５（ｍ，７Ｈ），７．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２９Ｈｚ），６．９８（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９２Ｈｚ），６．８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．１６，８．０５Ｈｚ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３８３，Ｆｏｕｎｄ３８３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７５．３７；Ｈ，５．８０；Ｎ，１４．６５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．５３；Ｈ，６．０１；Ｎ，１３．７３．

【０１８７】

実施例１２（ｂ）：Ｎ－｛３－［メチル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－アミノ］－フェニル｝－ベンズアミド

【化６９】



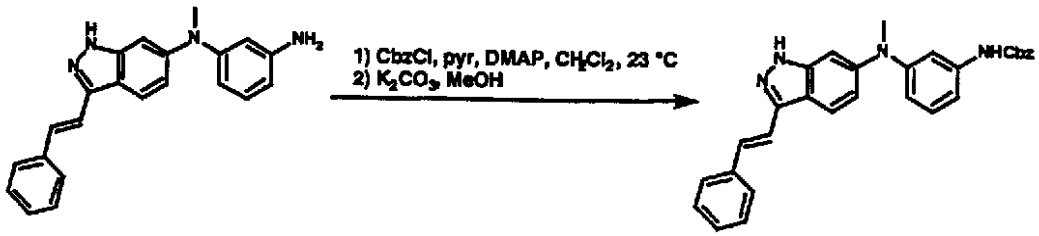
【０１８８】

無水酢酸の代わりにベンゾイルクロライドを使用したこと以外は、上記実施例１２（ａ）に記載の方法と同様の方法で、実施例１２（ｂ）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４７５，ｆｏｕｎｄ４７５．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄＣ（７８．３６），Ｈ（５．４４），Ｎ（１２．６０）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７６．５７），Ｈ（５．５０），Ｎ（１２．１２）．

【０１８９】

実施例１２（ｃ）：｛３－［メチル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－アミノ］－フェニル｝－カルバミン酸ベンジルエステル

【化７０】



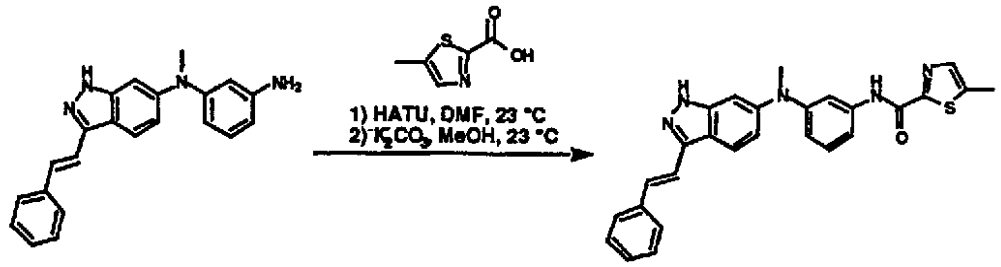
【０１９０】

無水酢酸の代わりにカルボベンゾイルクロライドを使用したこと以外は、上記実施例１２（ａ）に記載の方法と同様の方法で、実施例１２（ｃ）を調製した。Ｒｆｓｍ０．３０，Ｒｆｐ０．５７（CH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃ８：２）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４７５Ｆｏｕｎｄ４７５；Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄＣ（７５．９３），Ｈ（５．５２），Ｎ（１１．８１）Ｆｏｕｎｄ，Ｃ（７５．６０），Ｈ（５．９６），Ｎ（１０．７５）．

【０１９１】

実施例１２（ｄ）：５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸｛３－［メチル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－アミノ］－フェニル｝－アミド

【化７１】



【０１９２】

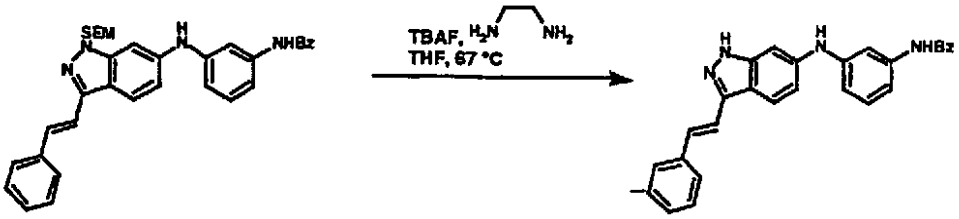
アルゴン下、２３℃の実施例１１で調製したＮ－メチル－Ｎ－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－ベンゼン－１，３－ジアミン（２６ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）及び５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸（６４ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（０．３７５ｍＬ）へ、ＨＡＴＵ（１７１ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ＴＬＣ分析（ジクロロメタン：酢酸エチル、８：２）により開始材料はないことが示された。飽和炭酸水素ナトリウム（水溶液）（２ｍＬ）で反応を停止して、そして、酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈して、有機層を食塩水（３ｍＬ）で洗浄して、デカンテーションして、減圧下で濃縮した。油状物をメタノール（２ｍＬ）中に懸濁して、炭酸カリウム（６２ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合液を２３℃、アルゴン下で攪拌した。１時間後、ＴＬＣ分析（ジクロロメタン：酢酸エチル、８：２）により開始材料はないことが示された。反応物を酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈して、有機層を食塩水（３ｍＬ）で洗浄して、デカンテーションして、減圧下で濃縮して、固体とした。粗成物物質を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル８５：１５で溶出）による精製をおこない、半分取ＨＰＬＣで精製して、標題化合物を得た（９．９

ｍｇ、２８％）。Ｒｆｓｍ０．２５，Ｒｆｐ０．３９（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ８：２）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４６６，ｆｏｕｎｄ４６６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄＣ（６９．６５），Ｈ（４．９８），Ｎ（１５．０４）Ｓ（６．８９）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６９．２４），Ｈ（５．３５），Ｎ（１３．９７）Ｓ（５．９５）．

【０１９３】

実施例１３：Ｎ－［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ）－フェニル］－ベンズアミド

【化７２】



【０１９４】

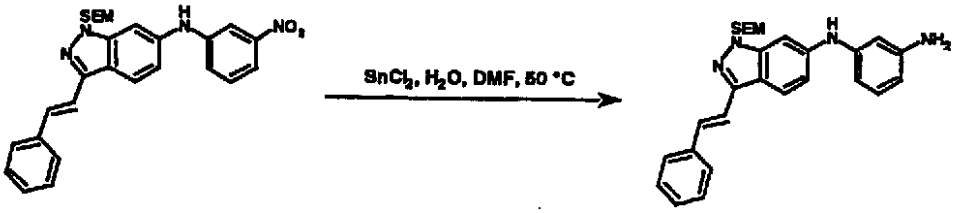
Ｎ－（３－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ｝－フェニル）－ベンズアミドを、実施例１１に記載のようにしてＮ－［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ）－フェニル］－ベンズアミドに変換した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４３１，ｆｏｕｎｄ４３１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７８．１２；Ｈ，５．１５；Ｎ，１３．０１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７７．０６；Ｈ，６．９１；Ｎ，９．８８．

開始物質を以下のように調製した：

【０１９５】

【化７３】

(i)

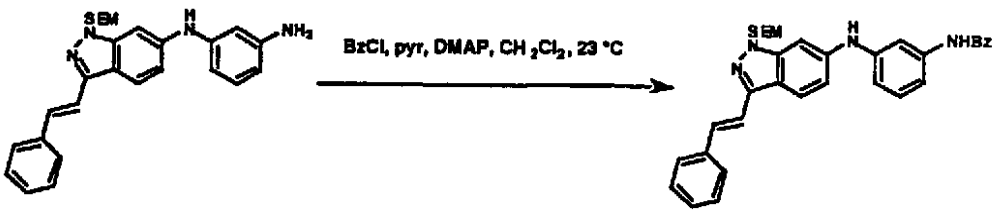


【０１９６】

実施例１１、ステップ（ｖｉ）で調製した（３－ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミンを、実施例１１、ステップ（ｉｖ）に記載のようにしてＮ－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－ベンゼン－１，３－ジアミンに変換した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４５７，ｆｏｕｎｄ４５７．

【０１９７】

【化７４】



【０１９８】

アルゴン下で－５℃に冷却したＮ－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－ベンゼン－１，３－ジアミン（９１ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．０８１ｍＬ，１．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍＬ）へ、ベンゾイルクロライド（０．０２８ｍＬ，０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。０．５時間後、反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止させ、そして、２×５ｍＬジクロロメタンで抽出した。集めた有機物質を食塩水（５ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥してデカンテーションして、減圧下で濃縮して、油状物を得た。粗成物物質を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル３：２で溶出）による精製をおこない、Ｎ－（３－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ｝－フェニル）－ベンズアミド（１０８ｍｇ，収率９６％）を得た。Ｒｆｓｍ０．３５，Ｒｆｐ０．４４（酢酸エチル：ヘキサン１：１）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３３２０，２９５１，２８９３，１６５７，１６０４，１５３７，１４９３，１４０９，１３０３，１２４８，１０７４ｃｍ－１；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５６１，Ｆｏｕｎｄ５６１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７２．８２；Ｈ，６．４７；Ｎ，９．９９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．３３；Ｈ，６．３９；Ｎ，９．８１．

【０１９９】

実施例１４：メチル－フェニル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－アミン

【化７５】

【０２００】

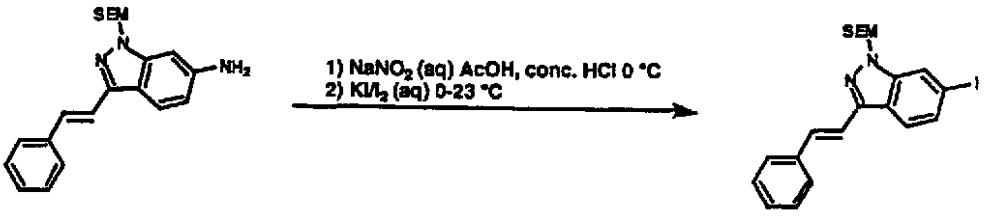
メチル－フェニル－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミンを、実施例１１記載のように変換して、メチル－フェニル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミンを得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３２６，ｆｏｕｎｄ３２６．

開始物質を以下のように調製した：

【０２０１】

【化７６】

(i)



【０２０２】

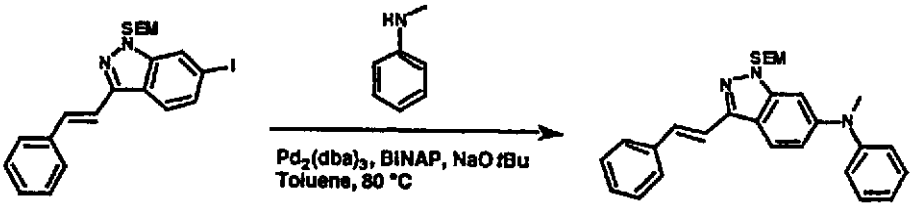
２℃に冷却した３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミン（１．５８ｇ，４ｍｍｏｌ）の酢酸（１４ｍＬ）、水（３ｍＬ）及び濃塩酸（１．６７ｍＬ）の溶液へ、$NaNO_2$（３０４ｍｇ，４．４ｍｍｏｌ）の水溶液（０．５ｍＬ）を５分かけて添加した。得られた暗赤色溶液を２℃で０．５時間攪拌して、そして、ＫＩ（７９７ｍｇ，４．８ｍｍｏｌ）及びI_2（６１０ｍｇ，２．４ｍｍｏｌ）の水溶液（１ｍＬ）を内部温度を５℃以下にして滴下した。２℃にして２時間後、反応液を２３℃で１７時間攪拌させた。反応を３ＮのＮａＯＨ水溶液で

停止させ、酢酸エチル（５０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）で抽出して、層分離させて、水溶液を２×１５ｍＬ酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を３×２０ｍＬの５％ＮａＨＳＯ３、食塩水（１５ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮した。粗成反応物を、シリカゲルクロマトグラフィー（１：１ヘキサン：酢酸エチルで溶出する）による精製で、６－ヨード－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを白色固体（１．３ｇ、収率６８％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０３（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．３０－７．６０（ｍ，８Ｈ），５．７３（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），０．９６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），０．０（ｓ，９）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１４３．６，１４２．４，１３７．２，１３２．１，１３０．８，１２９．０，１２８．３，１２６．８，１２２．５，１２２．４，１１９．６，１１９．５，９２．９，７８．１，６６．９，１８．０，－１．２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，５２．９４；Ｈ，５．２９；Ｎ，５．８８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５２．６６；Ｈ，５．２９；Ｎ，５．７４．

【０２０３】

【化７７】

(ii)



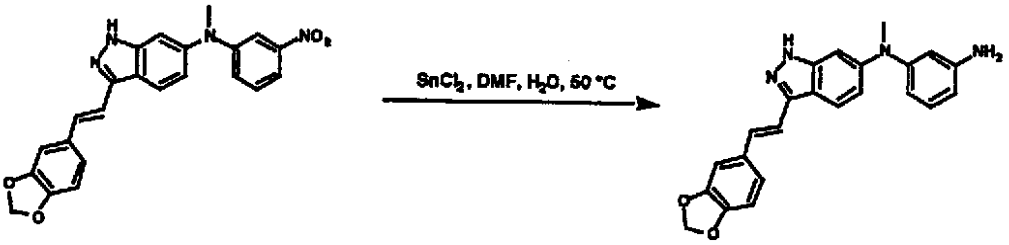
【０２０４】

６－ヨード－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを実施例１１、ステップ（ｖ）に記載のように、メチル－フェニル－｛３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－アミンを得た：Ｒｆｓｍ０．３５Ｒｆｐ０．１３（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン１：９）；ＩＲ（ＫＢｒ）３０３１，２９５１，１６２５，１５９５，１４９８，１４４９，１３２６，１３０３，１２４８，１２１２，１０７６，８３５，６９４ｃｍ$^{-1}$；ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４５６，Ｆｏｕｎｄ４５６．

【０２０５】

実施例１５：Ｎ－［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－Ｎ－メチル－ベンゼン－１，３－ジアミン

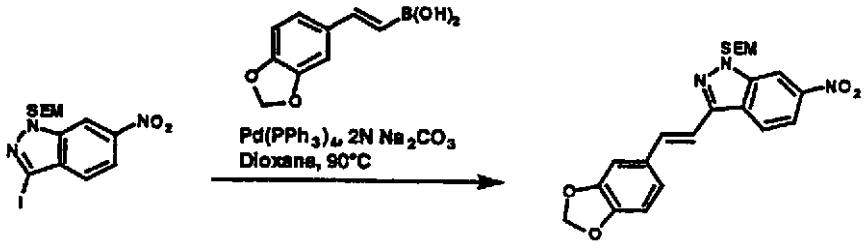
【化７８】



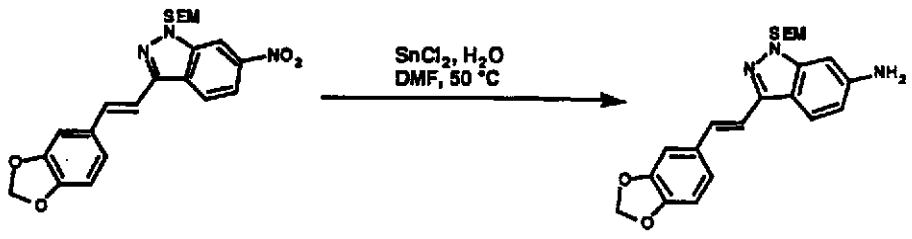
【０２０６】

［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－（３－ニトロ－フェニル）－アミンを、実施例１１、ステップ（ｉｖ）記載のように変換して、Ｎ－［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－Ｎ－メチル－ベンゼン－１，３－ジアミンを得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３８５，ｆｏｕｎｄ３８５．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７１．８６；Ｈ，５．２４；Ｎ，１４．５７．Ｆｏ

ｕｎｄ：Ｃ，７０．９９；Ｈ，５．６０；Ｎ，１３．８０．
開始物質を以下のように調製した：
【０２０７】
【化７９】
(i)



【０２０８】
アルゴン雰囲気下、２３℃の６－ニトロ－３－ヨード－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（４．２ｇ，１０ｍｍｏｌ）、ホウ酸（３．４６ｇ，１５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．５８ｇ，０．５ｍｍｏｌ）の混合液へ、１，４－ジオキサン（３８ｍＬ）及び２ＮのＮａＯＨ水溶液（１２．５ｍＬ，２５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合液を９０℃に加熱した。２時間後、反応酢酸エチル（１００ｍＬ）及び水（７０ｍＬ）で希釈して、層分離させて、有機物を２×１００ｍＬ酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗成混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー（９：１ヘキサン：酢酸エチルで溶出する）による精製で、３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－６－ニトロ－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを黄色固体（４．１５ｇ、収率９４％）として得た。ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）２９５０，２８９８，１５２３，１５０１，１４８３，１４４６，１３４４，１２４９，１０８０，１０４３，９２７ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．６８，１．７５Ｈｚ），８．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．７８Ｈｚ），８．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．６７Ｈｚ），７．５０（ｄ，１Ｈ，１６．５３Ｈｚ），７．２５（ｄ，１Ｈ，１６．５２Ｈｚ），７．１８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．６７Ｈｚ），７．０７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．６５，８．１３Ｈｚ），６．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．０５（ｓ，２Ｈ），５．８４（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ），０．９７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２４Ｈｚ），０．０（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１４８．５，１４８．２，１４７．０，１４３．９．１４０．１，１３２．７，１３１．３，１２６．１，１２２．３，１２１．９，１１６．７，１１６．５，１０８．７，１０６．９，１０５．７，１０１．５，７８．４，６７．２，１７．９，－１．３；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５３１ｆｏｕｎｄ５３１．
【０２０９】
【化８０】
(ii)



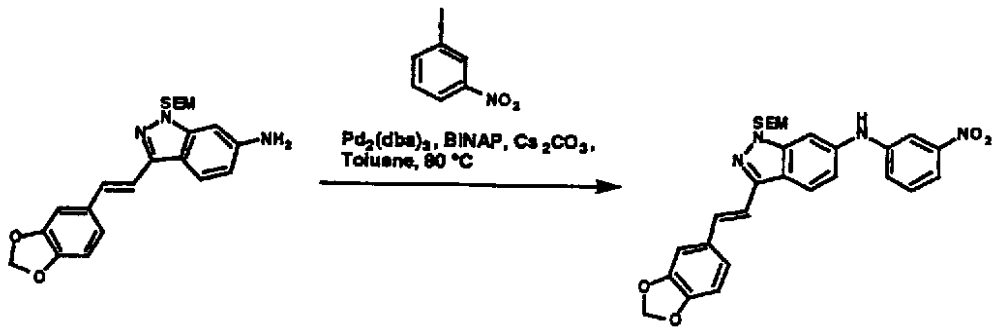
【０２１０】

３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－６－ニトロ－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを、実施例１１、ステップ（ｉｖ）記載のように変換して、３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミンを得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ），７．５２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５７Ｈｚ），７．１８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５６Ｈｚ），７．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４９Ｈｚ），６．９８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．５２，８．０６Ｈｚ），６．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０１Ｈｚ），６．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４４Ｈｚ），６．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８６，８．５７Ｈｚ），５．９５（ｓ，２Ｈ），５．５９（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１７Ｈｚ），０．９１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ），０．０４（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１４８．３，１４７．６，１４６．４，１４３．４，１４３．０，１３２．０，１３０．８，１２２．０，１２１．７，１１８．８，１１６．５，１１３．１，１０８．５，１０５．５，１０１．３，９２．９，７７．６，６６．３，１７．９，－１．３；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４１０，ｆｏｕｎｄ４１０．

【０２１１】

【化８１】

(iii)



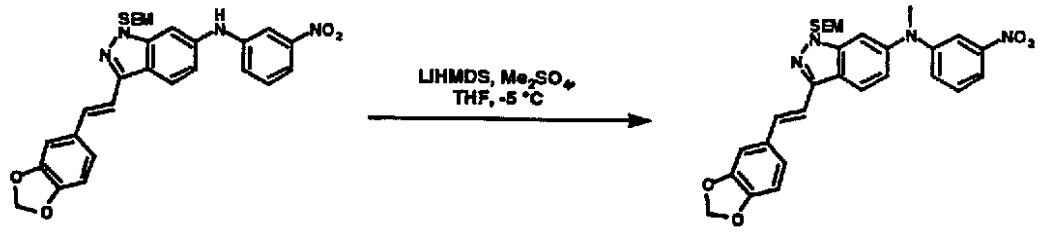
【０２１２】

３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミンを、実施例１１、ステップ（ｖ）記載のように変換して、｛３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－（３－ニトロ－フェニル）－アミンを得た。^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１５０．８，１４９．７，１４９．１，１４６．０，１４４．８，１４３．６，１４２．１，１３３．１，１３２．７，１３１．６，１２４．０，１２３．８，１２３．１，１２０．４，１１９．５，１１７．２，１１６．８，１１２．６，１０９．９，１０６．９，１０２．６，９９．７，７９．１，６７．９，１９．２，０．０；ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５３１，ｆｏｕｎｄ５３１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６３．３８；Ｈ，５．７０；Ｎ，１０．５６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６３．４９；Ｈ，５．７６；Ｎ，１０．４２．

【０２１３】

【化８２】

(iv)



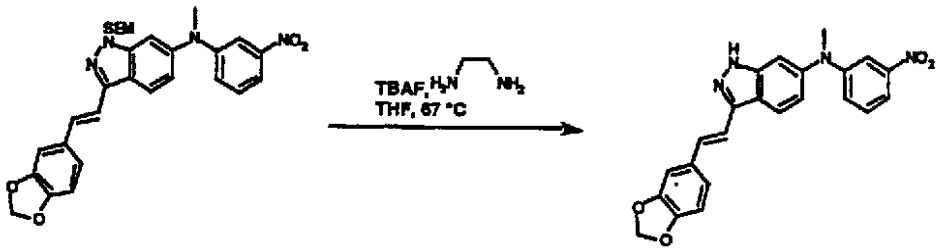
【０２１４】

３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－（３－ニトロ－フェニル）－アミンを、実施例１１、ステップ（ｖｉ）記載のように変換して、｛３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メチル－（３－ニトロ－フェニル）－アミンを得た。ＦＴＩＲ（ＫＢｒ）２９５２，２８９４，１６１２，１５２９，１５０３，１４８９，１４４６，１４０７，１３４８，１３０６，１２５１，１０７７，１０３９ｃｍ－１；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．１，１４９．５，１４８．４，１４７．８，１４７．０，１４３．５，１４２．４，１３１．８，１３１．５，１２９．８，１２３．０，１２２．４９，１２１．９，１２０．１，１１９．５，１１８．２，１１４．３，１１．３，１０８．７，１０５．７，１０４．５，１０１．４，７８．０，６６．８，４１．０，１７．９，－１．２；ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５４５，ｆｏｕｎｄ５４５．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６３．９５；Ｈ，５．９２；Ｎ，１０．２９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６２．６３；Ｈ，５．７２；Ｎ，９．６２．

【０２１５】

【化８３】

(v)



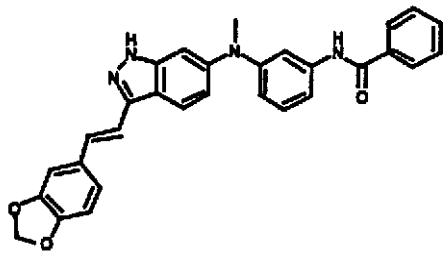
【０２１６】

｛３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メチル－（３－ニトロ－フェニル）－アミンを、実施例１１記載のように変換して、［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－（３－ニトロ－フェニル）－アミンを得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４１５，ｆｏｕｎｄ４１５．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６６．６６；Ｈ，４．３８；Ｎ，１３．５２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．５６；Ｈ，４．４８；Ｎ，１３．３５．

【０２１７】

実施例１６（ａ）：Ｎ－（３－｛［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－アミノ｝－フェニル）－ベンズアミド

【化８４】



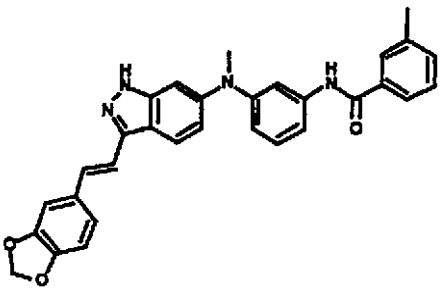
【０２１８】

（実施例１５のように調製した）Ｎ－［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－ベンゼン－１，３－ジアミンを、実施例１２（ａ）記載の方法で、Ｎ－（３－｛［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－アミノ｝－フェニル）－ベンズアミドを調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４８９，Ｆｏｕｎｄ４８９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７３．７６；Ｈ，４．９５；Ｎ，１１．４７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．１９；Ｈ，５．０９；Ｎ，１１．２０．

【０２１９】

実施例１６（ｂ）：Ｎ－（３－｛［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－アミノ｝－フェニル）－３－メチル－ベンズアミド

【化８５】



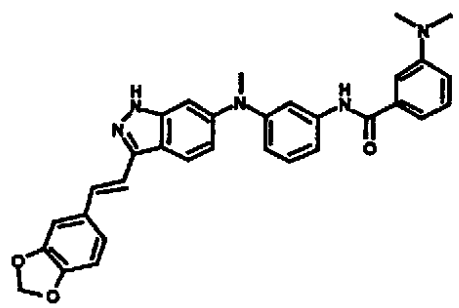
【０２２０】

ｍ－トルイルクロライドを、ベンゾイルクロライドのかわりに使用した以外は、実施例１６（ａ）記載の方法と同様の方法で、実施例１６（ｂ）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５０４，ｆｏｕｎｄ５０４．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７４．０９；Ｈ，５．２１；Ｎ，１１．１５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．０４；Ｈ，５．８４；Ｎ，１０．２９．

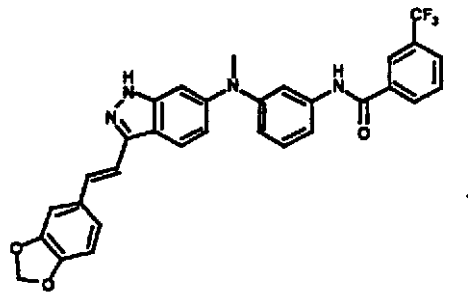
【０２２１】

実施例１６（ｃ）：Ｎ－（３－｛［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－アミノ｝－フェニル）－３－ジメチルアミノ－ベンズアミド

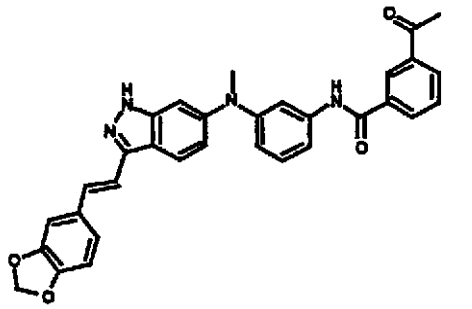
【化８６】



【０２２２】
ｍ－ジメチルアミノベンゾイルクロライドを、ベンゾイルクロライドのかわりに使用した以外は、実施例１６（ａ）記載と同様の方法で、実施例１６（ｃ）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５３２，ｆｏｕｎｄ５３２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７２．３０；Ｈ，５．５０；Ｎ，１３．１７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７１．６１；Ｈ，５．８０；Ｎ，１２．７５．
【０２２３】
実施例１６（ｄ）：Ｎ－（３－｛［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－アミノ｝－フェニル）－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド
【化８７】

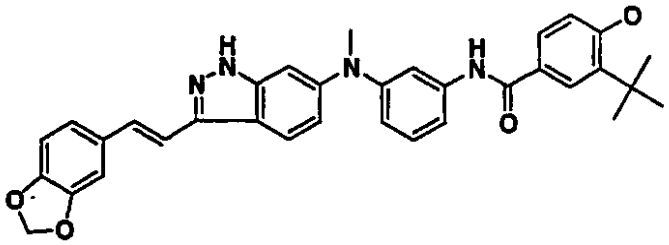


【０２２４】
ｍ－トリフルオロメチルベンゾイルクロライドを、ベンゾイルクロライドのかわりに使用した以外は、実施例１６（ａ）記載の方法と同様の方法で、実施例１６（ｄ）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５５７，ｆｏｕｎｄ５５７．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６６．９０；Ｈ，４．１７；Ｎ，１０．０７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．６４；Ｈ，４．３４；Ｎ，９．８２．
【０２２５】
実施例１６（ｅ）：３－アセチル－Ｎ－（３－｛［３－（２－ベンゾ［１，３］ジオキゾール－５－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メチル－アミノ｝－フェニル）－ベンズアミド
【化８８】



【０２２６】
ｍ－アセチルベンゾイルクロライドを、ベンゾイルクロライドのかわりに使用した以外は、実施例１６（ａ）記載の方法と同様の方法で、実施例１６（ｅ）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５３１，ｆｏｕｎｄ５３１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７２．４４；Ｈ，４．９４；Ｎ，１０．５６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５５．５１；Ｈ，４．２１；Ｎ，７．５８．
【０２２７】
実施例１６（ｆ）：６－［Ｎ－（３－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシベンズアミド）フェニル）－Ｎ－メチルアミノ］－３－Ｅ－［（３，４－メチレンジオキシフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化８９】



【０２２８】

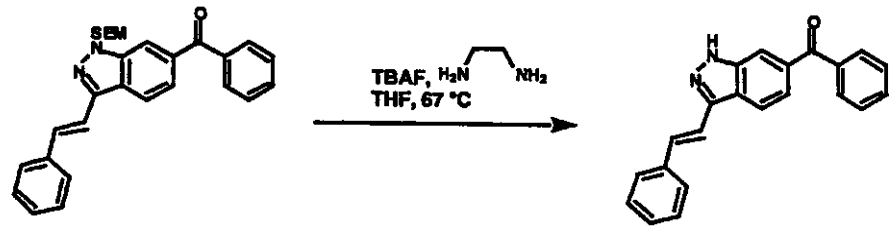
３－ｔｅｒｔ－ブチル－４－ヒドロキシ－安息香酸、ＨＡＴＵ、ＴＥＡをベンゾイルクロライドのかわりに使用した以外は、実施例１６（ａ）記載の方法と同様の方法で、実施例１６（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：７．９０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９１Ｈｚ），７．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．２９Ｈｚ），７．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３６Ｈｚ，Ｊ＝２．３１Ｈｚ），７．５４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．９７Ｈｚ），７．２５－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．１４－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，Ｊ＝１．５５Ｈｚ），６．９６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９３Ｈｚ，Ｊ＝１．９７Ｈｚ），６．９０（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１８Ｈｚ），６．０（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０２２９】

実施例１７：フェニル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－メタノン

【０２３０】

【化９０】



【０２３１】

フェニル－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノンを実施例１１記載と同様にフェニル－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－メタノンに変換した（３０ｍｇ，７８％）。

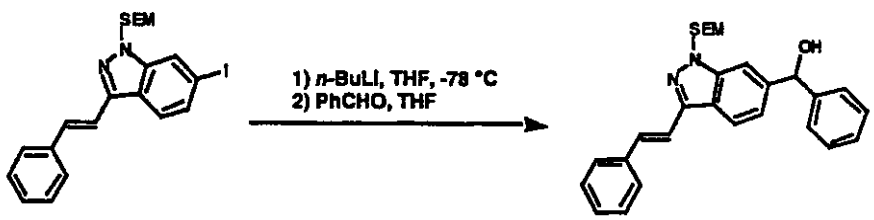
ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ３２５，ｆｏｕｎｄ ３２５．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，８１．４６；Ｈ，４．９７；Ｎ，８．４６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，８０．３６；Ｈ，５．１６；Ｎ，８．５１．

開始物質は以下のように調整した：

【０２３２】

【化９１】

(i)



【０２３３】

実施例１４、ステップ（ｉ）で調整した６－ヨード－３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール（１４３ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、アルゴンガス雰囲気下で－７８℃まで冷却しながらｎ－ＢｕＬｉ（０．２ｍＬ，０．３１５ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた混合液を－７８℃で３０分間攪拌し、ベンズアルデヒド（０．０３５ｍＬ，０．３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）溶液をカニューレを通して速やかに加えた。０．５時間後、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液で反応を終了させ、ＥｔＯＡＣ（１０ｍＬ）とＨ２Ｏ（３ｍＬ）で希釈した。相は分離しており、水層を２×１０ｍＬのＥｔＯＡＣで抽出した。

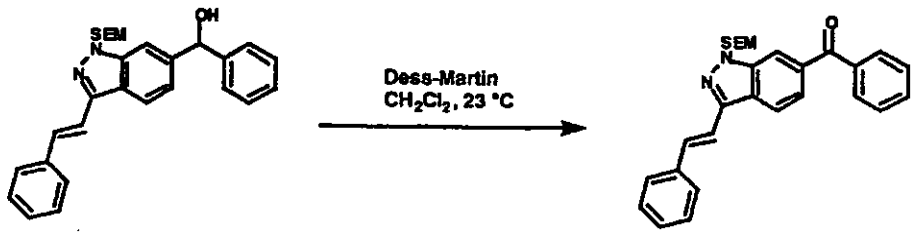
プールしたＥｔＯＡＣを食塩水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下でデカンテーションして濃縮した。この粗成物混合液をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡＣ＝４：１で溶出する）で精製し、フェニル－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノールを得た（６８ｍｇ，収率５０％）。

Ｒｆｓｍ＝０．７２；Ｒｆｐ＝０．３９（７：３　ｈｅｘａｎｅ：ＥｔＯＡｃ）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３３６８，２９５２，２８９３，１６２１，１４７８，１４４９，１３７４，１３０７，１２４９，１２１６，１０７８，９６０，８５９，８３５ｃｍ$^{-1}$．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４５７，ｆｏｕｎｄ　４５７．

【０２３４】

【化９２】

(ii)



【０２３５】

フェニル－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノール（６８ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３ｍＬ）へ２３℃、アルゴンガス雰囲気下でパーイオデナン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ　ｒｅａｇｅｎｔ製）（１９０ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物は２３℃で１時間攪拌した。そして、この溶液をヘキサン（３ｍＬ）で希釈し、セライトでろ過して、減圧濃縮して固体にした。この粗成物混合液をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡＣ＝９：１で溶出する）精製し、フェニル－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノンを得た（５４ｍｇ，収率７９％）。

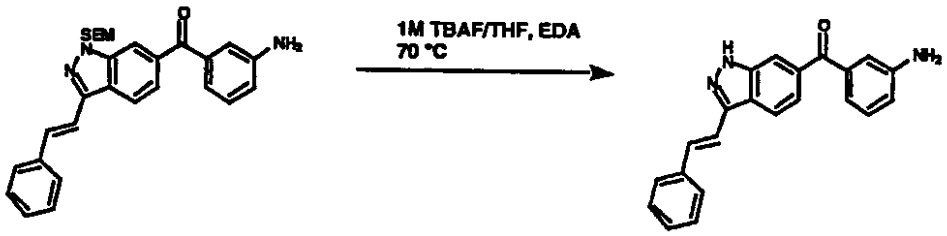
Ｒｆｓｍ＝０．４１，Ｒｆｐ＝０．６３（７：３　ｈｅｘａｎｅ：ＥｔＯＡｃ）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３０５９，２９５２，２８９４，１６５９，１４７４，１４４８，１３０７，１２４９，１０７８，８３６，６４９ｃｍ$^{-1}$．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４５５，ｆｏｕｎｄ　４５５．

【０２３６】

実施例１８：（３－アミノ－フェニル）－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－メタノン

【０２３７】

【化９３】



【０２３８】

（３－アミノ－フェニル）－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノンを実施例１１記載と同様に（３－アミノ－フェニル）－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－メタノンに変換した。

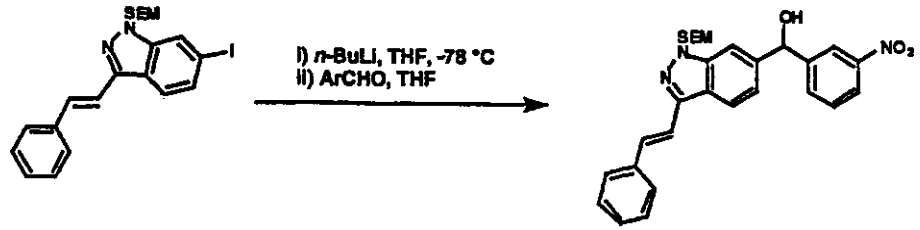
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．７１，８．５０Ｈｚ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３５，８．４８Ｈｚ），７．５４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝２．８４Ｈｚ），７．３５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０８，７．８９Ｈｚ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　３４０，ｆｏｕｎｄ　３４０．

開始物質は以下のように調整した：

【０２３９】

【化９４】

(i)



【０２４０】

６－ヨード－３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾールを、実施例１７、ステップ（ｉ）の記載と同様に（３－ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノールに変換した。

Ｒｆｓｍ＝０．７１，Ｒｆｐ＝０．２５（７：３　ｈｅｘａｎｅ：ＥｔＯＡｃ）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３３６９，３０６１，２９５２，２８９４，２３６１，１６２０，１５７８，１５３０，１４７８，１４４９，１３５０，１３０８，１２４９，１２１５，１０８０，９６１，８５９ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３４，８．１４Ｈｚ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ），７．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．３０（ｍ，８Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ），６．０９（ｓ，１Ｈ），５．７３（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ），０９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ），－０．０６（ｓ，９Ｈ）．^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１４８．５，１４５．９，１４３．４，１４２．４，１４１．３，１３７．１，１３２．７，１３２．０，１２９．５，１２８．９，１２８．２，１２６．７，１２２．６，１２２．６，１２１．８，１２１．５，１２０．８，１１９．６，１０７．８，７７．７，７５．４，６６．８，１７．８，－１．３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６７．０４；Ｈ，６．２３；Ｎ，８．３８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６

．９３；Ｈ，６．２０；Ｎ，８．４１．

【０２４１】

【化９５】

(ii)

【０２４２】

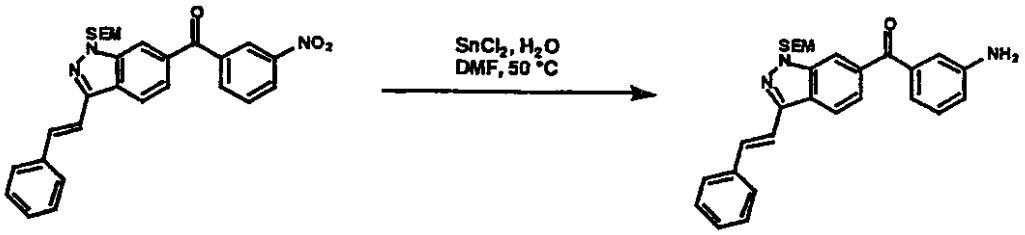
（３－ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノールを、実施例１７、ステップ（ｉｉ）記載と同様に（３－ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノンに変換した（１２９ｍｇ，９１％）。

Ｒｆｓｍ＝０．４６，Ｒｆｐ＝０．２３（７：３　ｈｅｘａｎｅ：ＥｔＯＡｃ）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３０８２，２９５２，２８９４，１６６５，１６１３，１５３２，１４７６，１３４９，１２９８，１２５０，１０８０，８３６，７１８ｃｍ$^{-1}$；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ．５００，ｆｏｕｎｄ　５００．

【０２４３】

【化９６】

(iii)



【０２４４】

（３－ニトロ－フェニル）－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノンを実施例１１、ステップ（ｉｖ）の記載と同様に（３－アミノ－フェニル）－｛３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝－メタノンに変換した（１０２ｍｇ，８４％）。

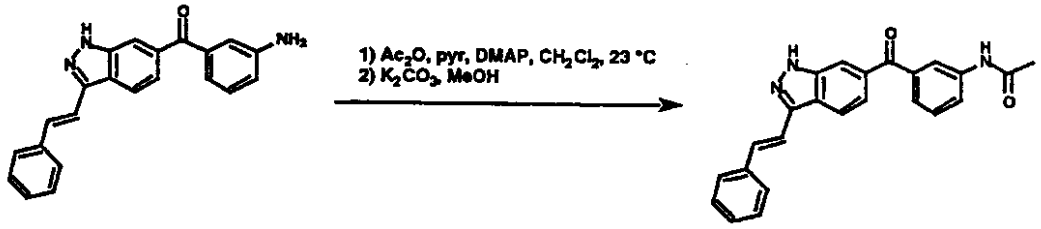
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　３４０，ｆｏｕｎｄ　３４０．

【０２４５】

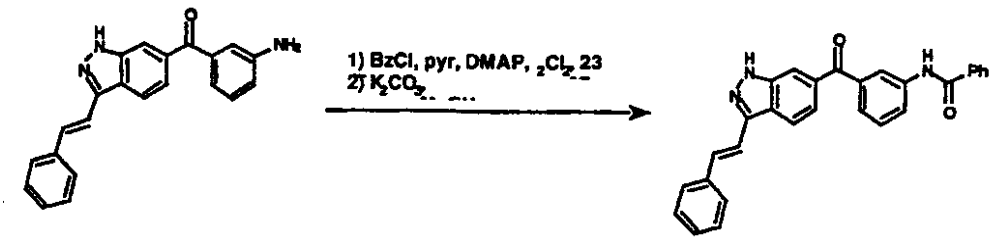
実施例１９（ａ）：Ｎ－[３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボニル）－フェニル]－アセトアミド

【０２４６】

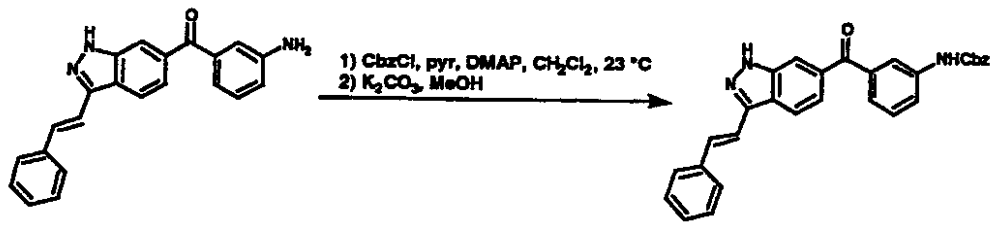
【化９７】



【０２４７】
実施例１８で調整した（３－アミノ－フェニル）－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－メタノンを、実施例１２（ａ）記載と同様にＮ－[３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボニル）－フェニル]－アセトアミドに変換した（１２．２ｍｇ，７８％）。
Ｒｆｓｍ＝０．１６，Ｒｆｐ＝０．３５（８：２ CH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ３８２，ｆｏｕｎｄ ３８２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７５．５７；Ｈ，５．０２；Ｎ，１１．０２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．３２；Ｈ，５．４１；Ｎ，１０．５４．
【０２４８】
実施例１９（ｂ）：Ｎ－[３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボニル）－フェニル]－ベンズアミド
【０２４９】
【化９８】



【０２５０】
実施例１９（ｂ）は、無水酢酸の代わりにベンゾイルクロライドを使用した以外は実施例１９（ａ）に記載のものと同じ手順で調整した。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４９Ｈｚ），７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０１Ｈｚ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．８８（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０４，８．４８Ｈｚ），７．２９－７．５６（ｍ，１１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４４４，ｆｏｕｎｄ ４４４．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７８．５４；Ｈ，４．７７；Ｎ，９．４７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７８．０１；Ｈ，４．８７；Ｎ，９．３２．
【０２５１】
実施例１９（ｃ）：［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボニル）－フェニル]－カルバミン酸ベンジルエステル
【０２５２】
【化９９】



【０２５３】
標題化合物は、無水酢酸の代わりに、カルボキシベンジロキシクロライドを使用した以外は実施例１９（ａ）に記載のものと同じ手順で調整した。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．４４Ｈｚ），７．６１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１．８１Ｈｚ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．７９Ｈｚ），７．４２（ｔ，５Ｈ，Ｊ＝６

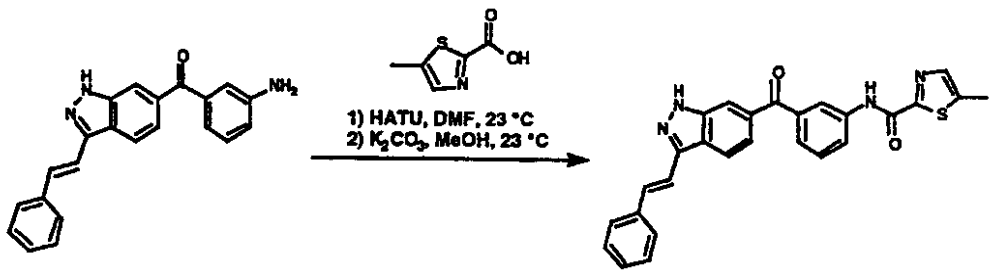
．５６Ｈｚ），７．３１－７．３７（ｍ，４Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４７４，ｆｏｕｎｄ　４７４．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７６．０９；Ｈ，４．９０；Ｎ，８．８７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．８２；Ｈ，４．９３；Ｎ，８．２７．

【０２５４】

実施例１９（ｄ）：５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボニル）－フェニル]－アミド

【０２５５】

【化１００】



【０２５６】

（３－アミノ－フェニル）－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－メタノンを実施例１２（ｄ）の記載と同様に５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸［３－（３－スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボニル）－フェニル]－アミドに変換した（９．９ｍｇ，２８％）。

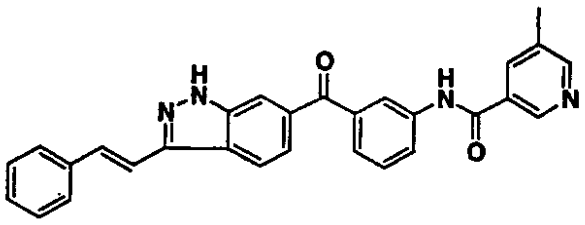
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４９Ｈｚ），８．０９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８６Ｈｚ），８．０４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０，７．９８Ｈｚ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３１，８．４７Ｈｚ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３０Ｈｚ），７．５４－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝８．０９Ｈｚ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４６５，ｆｏｕｎｄ　４６５．

【０２５７】

実施例１９（ｅ）：６－[３－（５－メチルピリジン－３－イルカルボキシアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２５８】

【化１０１】



【０２５９】

実施例１９（ｅ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりに５－メチル－ニコチン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．５９Ｈｚ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３２Ｈｚ），２．９７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，Ｊ＝０．９４Ｈｚ），７．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．６５Ｈｚ），７．６４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２１Ｈｚ），７．１９－７．４７（ｍ，８Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．４３Ｈｚ），２．４９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４５９，ｆｏｕｎｄ　４５９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７５．９７．Ｈ，４．８４．Ｎ，１２．

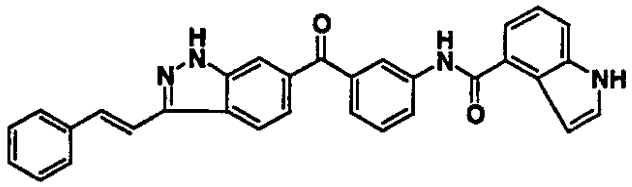
２２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７５．８６．Ｈ，４．９４．Ｎ，１２．１０．

【０２６０】

実施例１９（ｆ）：６－[３－（インドール－４－イルカルボキシアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２６１】

【化１０２】



【０２６２】

実施例１９（ｆ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりに１Ｈ－インドール－４－カルボン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

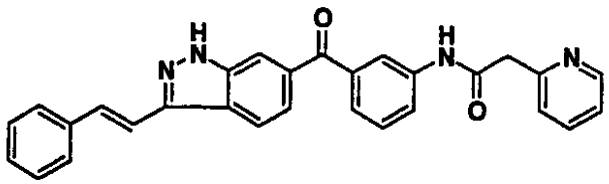
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４８３，ｆｏｕｎｄ ４８３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７７．１６；Ｈ，４．６０；Ｎ，１１．６１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７６．１５；Ｈ，４．４９；Ｎ，１１．３１．

【０２６３】

実施例１９（ｇ）：６－[３－（ピリジン－２－イルアセトアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２６４】

【化１０３】



【０２６５】

実施例１９（ｇ）は、代わりにピリジン－２－イル－酢酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

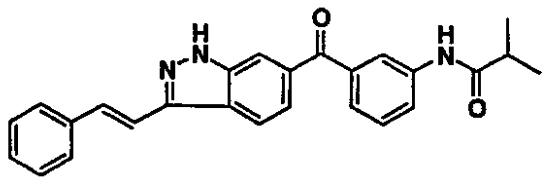
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８６Ｈｚ，Ｊ＝０．９１Ｈｚ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５１Ｈｚ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．７９（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．６０（ｍ，１０Ｈ）３．８６（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４５９，ｆｏｕｎｄ ４５９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７５．９７．Ｈ，４．８４．Ｎ，１２．２２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．７０．Ｈ，４．８３．Ｎ，１１．９９．

【０２６６】

実施例１９（ｈ）：６－[３－（２－メチルプロピオンアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２６７】

【化１０４】



【０２６８】

実施例１９（ｈ）は実施例１９（ａ）と同じ手順で調整した。アセチルクロライドの代わりにイソブチリルクロライドを使用した。

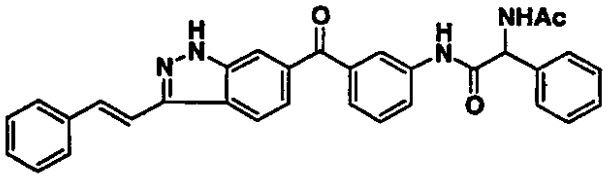
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ），８．０８（ｔ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，Ｊ＝１．９１Ｈｚ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ），７．６１（ｄ，２Ｈ，２．０５Ｈｚ），７．４０－７．５８（ｍ，５Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ），１．１（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ）．（ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４３２，ｆｏｕｎｄ　４３２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７６．２６．Ｈ，５．６６．Ｎ，１０．２６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７５．１４．Ｈ，５．６２．Ｎ，１０．０８．

【０２６９】

実施例１９（ｉ）：６－[３－（２－アセトアミド－２－フェニルアセトアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２７０】

【化１０５】



【０２７１】

実施例１９（ｉ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりにアセチルアミノ－２－フェニル－酢酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

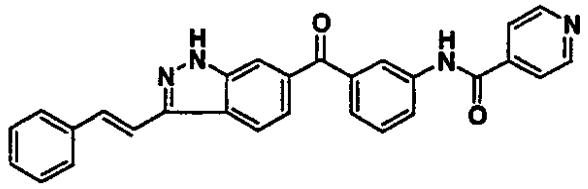
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５（ｓ，１Ｈ），１０．６（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６６Ｈｚ），８．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４７Ｈｚ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ），７．２９－７．６０（ｍ，１３Ｈ），５．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．９２（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　５１５，ｆｏｕｎｄ　５１５．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７４．６９．Ｈ，５．０９．Ｎ，１０．８９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．０１．Ｈ，５．０１．
Ｎ，１０．６０．

【０２７２】

実施例１９（ｊ）：６－[３－（ピリジン－４－イルカルボキシアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２７３】

【化１０６】



【０２７４】

実施例１９（ｊ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりにイソニコチン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

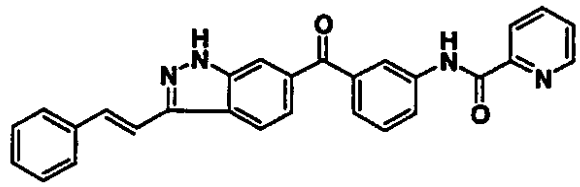
ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４６７，ｆｏｕｎｄ　４６７．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７５．６６；Ｈ，４．５４；Ｎ，１２．６０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．１７；Ｈ，４．６２；Ｎ，１２．３１．

【０２７５】

実施例１９（ｋ）：６－[３－（ピリジン－２－イルカルボキシアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２７６】

【化１０７】



【０２７７】

実施例１９（ｋ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりにピリジン－２－カルボン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

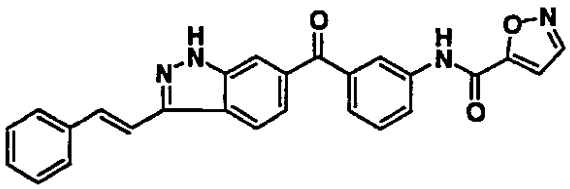
ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４６７，ｆｏｕｎｄ　４６７．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７５．６６；Ｈ，４．５４；Ｎ，１２．６０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．１７；Ｈ，４．６１；Ｎ，１２．４４．

【０２７８】

実施例１９（ｌ）：６－[３－（イソキサゾール－４－イルカルボキシアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２７９】

【化１０８】



【０２８０】

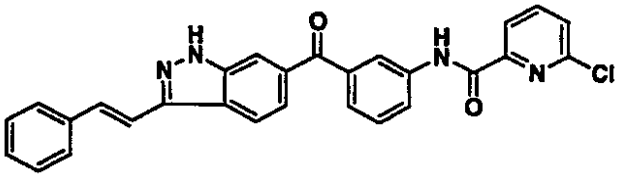
実施例１９（ｌ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりにイソキサゾール－５－カルボン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４３５，ｆｏｕｎｄ　４３５．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７１．８８；Ｈ，４．１８；Ｎ，１２．９０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７１．３６；Ｈ，４．３３；Ｎ，１２．４７．

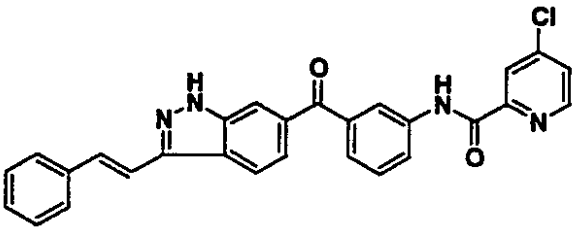
【０２８１】

実施例１９（ｍ）：６－[３－（６－クロロピリジン－２－イルカルボキシアミド）ベン

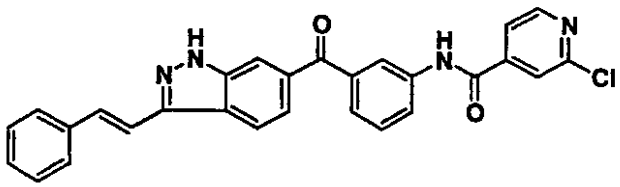
ゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール
【０２８２】
【化１０９】



【０２８３】
実施例１９（ｍ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりに６－クロロ－ピリジン－２－カルボン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。
ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　５０１，ｆｏｕｎｄ　５０１．
【０２８４】
実施例１９（ｎ）：６－[３－（４－クロロピリジン－２－イルカルボキシアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール
【０２８５】
【化１１０】



【０２８６】
実施例１９（ｎ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりに４－クロロ－ピリジン－２－カルボン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。
ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４７９，ｆｏｕｎｄ　４７９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７０．２２；Ｈ，４．００；Ｎ，１１．７０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７０．０７；Ｈ，４．０９；Ｎ，１１．６４．
【０２８７】
実施例１９（ｏ）：６－[３－（２－クロロピリジン－４－イルカルボキシアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール
【０２８８】
【化１１１】

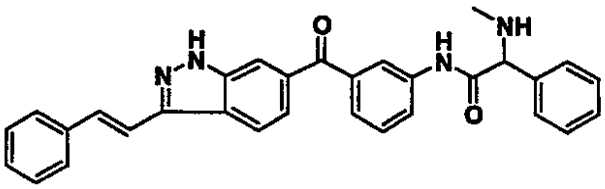


【０２８９】
実施例１９（ｏ）は、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりに２－クロロ－イソニコチン酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。
ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４７９，ｆｏｕｎｄ　４７９．
【０２９０】

実施例１９（ｐ）：６－[３－（２－メチルアミノ－２－フェニルアセトアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２９１】

【化１１２】



【０２９２】

６－[３－（２－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－２－フェニル－アセトアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール（１１５ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（２ｍｌ）溶液を０℃まで冷却しながら、ＴＦＡ（２ｍｌ）を加えた。４０分後、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で反応を終了させ、ＣＨ２Ｃｌ２（２×１０ｍｌ）で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、デカンテーションして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン＝１：１０で溶出する）で精製し、６－[３－（２－メチルアミノ－２－フェニルアセトアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールを得た（３８ｍｇ，３９％）。

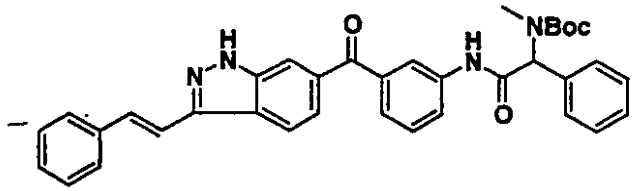
ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４８７，ｆｏｕｎｄ　４８７．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７６．５２；Ｈ，５．３９；Ｎ，１１．５１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．９９；Ｈ，５．７６；Ｎ，１０．８９．

開始物質は以下のように調整した：

【０２９３】

（ｉ）６－[３－（２－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－２－フェニル－アセトアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【化１１３】



【０２９４】

６－[３－（２－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－２－フェニル－アセトアミド）ベンゾイル]－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールを５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりに（ｔ－ブトキシカルボニル－メチル－アミノ）－フェニル－酢酸を使用した以外は実施例１９（ｄ）に記載のものと同じ手順で調整した。

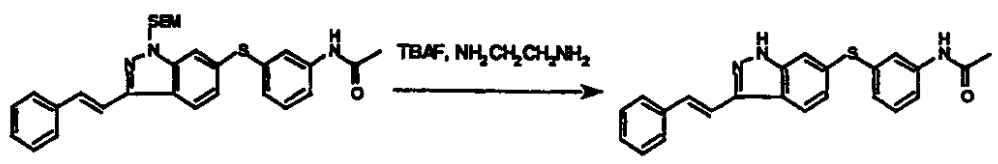
ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　５８７，ｆｏｕｎｄ　５８７．

【０２９５】

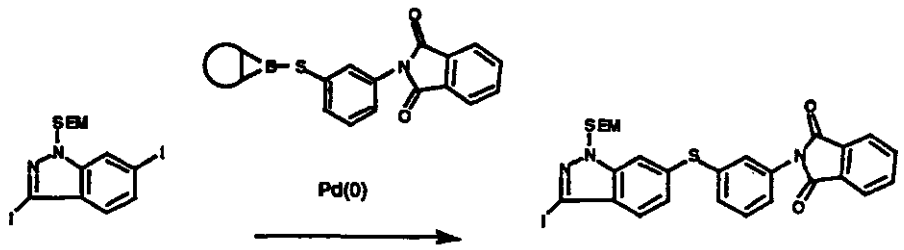
実施例２０（ａ）：６－（３－アセトアミド－フェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０２９６】

【化１１４】



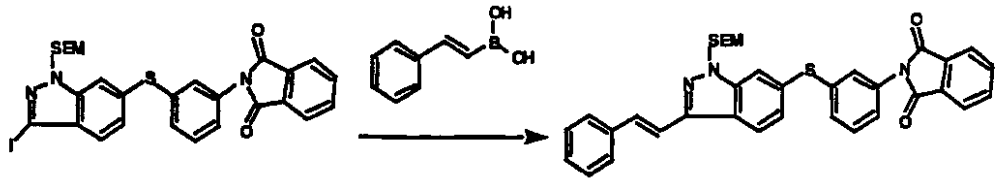
【０２９７】
６－（３－アセトアミド－フェニルスルファニル）－３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾールを実施例１１記載と同様に６－（３－アセトアミド－フェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾールに変換した（３０ｍｇ，８１％）。
Ｒｆｓｍ ０．６５，ｐ ０．３５（１０％ ｍｅｔｈａｎｏｌ ｉｎ ｄｉｃｈｌｏｒｏｍｅｔｈａｎｅ）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５９（ｂｓ，１Ｈ），７．４８－７．０（ｍ，１３Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４０８．１１４７，ｆｏｕｎｄ ４０８．１１５６．
開始物質は以下のように調整した：
【０２９８】
【化１１５】
(i)



【０２９９】
以下の記載と同様に元の場所で調整した３－フタルアミド－チオフェノールの９－ＢＢＮ付加物（１．４等量）に、３，６－ジヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール（２５０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（８７ｍｇ，０．２等量）および燐酸カリウム（３３９ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ，３．００等量）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を９時間、９０℃に熱した。混合液を冷却し、エチルアセテートと飽和二カルボン酸溶液間に分割した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカンテーションして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（エチルアセテート：ヘキサン＝２：８）で精製し、６－（３－フタルアミド－フェニルスルファニル）－３－ヨード－１Ｈ－インダゾールを油状物として得た（１５９ｍｇ，５０％）。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９３（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５－７．３（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），５．６８（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．８７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－．０６（ｓ，９Ｈ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｃｓ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ７５９．９５６３，ｆｏｕｎｄ ７５９．９５７１．
ホウ素試薬は以下のように調整した：１０ｍＬシュレンクフラスコ内で３－フタルアミド－チオフェノールを高真空にして乾燥させた。ここに９－ＢＢＮ（ＴＨＦ中０．５Ｍ，１．６ｍＬ，１．０等量）の溶液を加えた。この混合液を２時間５５℃に熱した。揮発性物質を７０℃、１．５時間アルゴン蒸気下で除去した。
この残渣をさらなる操作無しで使用した。
【０３００】

【化１１６】

(ii)



【０３０１】

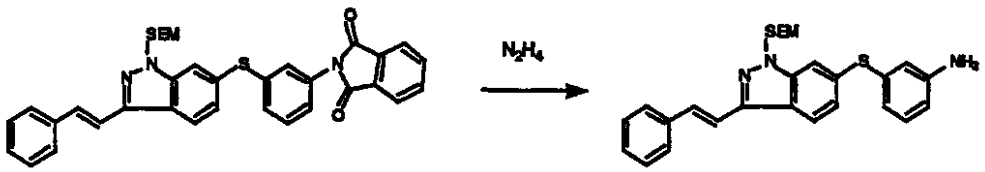
６－（３－フタルアミド－フェニルスルファニル）－３－ヨード－１Ｈ－インダゾールを、実施例１１、ステップ（ｉｉｉ）記載と同様に６－（３－フタルアミド－フェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾールに変換した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９３（ｍ，３Ｈ），７．７８（ｍ　２Ｈ），７．７（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．２６（ｍ，１０Ｈ），５．７１（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．８９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０６（ｓ，９Ｈ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｃｓ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　７３６．１０６６，ｆｏｕｎｄ　７３６．１０５８．

【０３０２】

【化１１７】

(iii)



【０３０３】

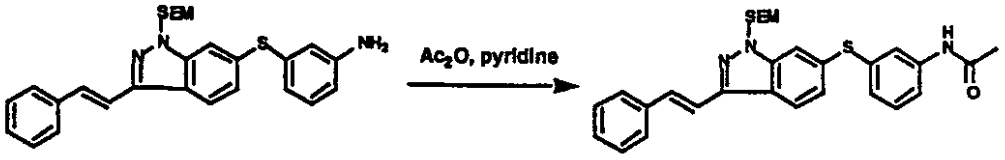
６－（３－フタルアミドフェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール（１２１ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）のエタノール（３．５ｍＬ）溶液にヒドラジン（６３μＬ，２．０ｍｍｏｌ，１０等量）を添加した。反応混合液を２３℃で４５分間攪拌し、飽和二カルボン酸ナトリウムとエチルアセテートで希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカンテーションして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（エチルアセテート：ヘキサン＝３：７）で精製し、６－（３－アミノフェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾールを油状物として得た（７９ｍｇ，９０％）。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５７（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），７．４－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．５，８．５Ｈｚ），７．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），６．７９（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），６．５９（ｍ，１Ｈ），５．６６（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｂｓ，２Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４７４．２０３５，ｆｏｕｎｄ　４７４．２０１９．

【０３０４】

【化１１８】

(iv)



【０３０５】

６－（３－アミノフェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール（４３．７ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．５ｍＬ）溶液にピリジン（８１μＬ，１．０ｍｍｏｌ，１０等量）と無水酢酸（４７μＬ，０．５ｍｍｏｌ，５等量）を加えた。混合液を２３℃で１０分間攪拌した。混合液を水で希釈し、生成物を３０％ヘキサン－エチルアセテート溶液で抽出した。有機物を５％クエン酸溶液と飽和二カルボン酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカンテーションして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（エチルアセテート：ヘキサン＝３：７）で精製し、６－（３－アセトアミド－フェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾールを油状物として得た（５０ｍｇ，９７％）。

Ｒｆｓｍ ０．３３，Ｒｆｐ ０．１８（ｅｔｈｙｌ ａｃｅｔａｔｅ－ｈｅｘａｎｅ ３：７）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９４（ｄ，１Ｈ），７．６５－７．１（ｍ，１３Ｈ），５．７０（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），２．１８（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）．

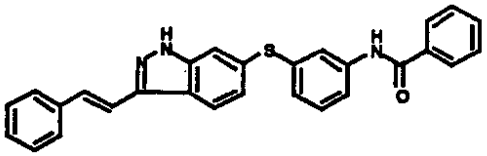
ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｃｓ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ６４８．１１１７，ｆｏｕｎｄ ６４８．１０９８．

【０３０６】

実施例２０（ｂ）：６－（３－（ベンゾイルアミド）－フェニルスルファニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０３０７】

【化１１９】



【０３０８】

標題化合物を、ステップ（ｉｖ）で無水酢酸の代わりにベンゾイルクロライドを使用した以外は実施例２０（ａ）と同様に調整した。

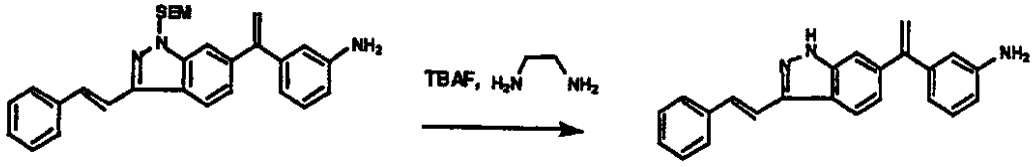
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６３（ｍ，２Ｈ）．７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２８－６．９８（ｍ，９Ｈ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４４８．１４８４，ｆｏｕｎｄ ４４８．１４９０．

【０３０９】

実施例２１：６－（１－（３－アミノフェニル）－ビニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０３１０】

【化１２０】



【０３１１】

６－（１－（３－アミノフェニル）－ビニル）－３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール実施例１１に記載と同様に標題化合物に変換した（８５ｍｇ，８５％）。

Ｒｆｓｍ ０．７２，ｐ ０．３７（ｅｔｈｙｌ ａｃｅｔａｔｅ－ｈｅｘａｎｅ １：１）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ ｆｉｌｍ）３３８５，３１６９，２９５３，１６２１，１５８１，１４８９，１４４７，１３４９，１２５１，１１６５，１０７１，９５９，９０６，８７０，８１７ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｍ，２Ｈ），５．５０（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｂｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ３３８，ｆｏｕｎｄ ３３８；ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ－Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ３３６，ｆｏｕｎｄ ３３６．

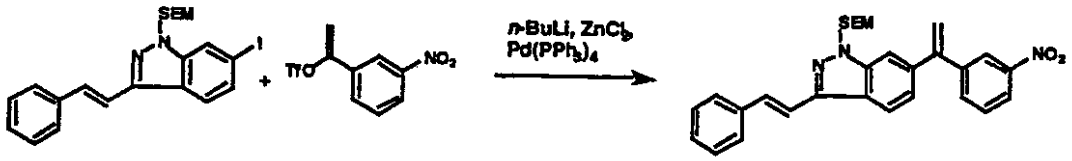
【０３１２】

開始物質は以下のように調整した：

【０３１３】

【化１２１】

(i)



【０３１４】

実施例１４、ステップ（ｉ）で調整した、６－ヨード－３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾール（３３０ｍｇ，０．６９３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液に－７８℃でｎ－ブチルリチウム（０．５６ｍＬ，１．５Ｍ，１．２等量）を加えた。２０分後、この溶液を無水塩化亜鉛（１７０ｍｇ）に添加し、その混合液を２３℃に温めて１５分間攪拌した。この混合液に１－（３－ニトロ－フェニル）ビニルトリフラート（１４６μＬ，１．０５等量）とＰｄ（ＰＰｈ３）４（４０ｍｇ，０．０５等量）を加えた。この混合液を３０分間攪拌し，エチルアセテートと飽和二カルボン酸ナトリウム溶液で分割して、有機層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカンテーションして減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（エチルアセテート:ヘキサン=１：９）で精製し、セカンドカラム（１％エチルアセテート／ベンゼン）から６－（１－（３－ニトロフェニル）－ビニル）－３－スチリル－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾールを油状物として得た（１８０ｍｇ，５２％）。

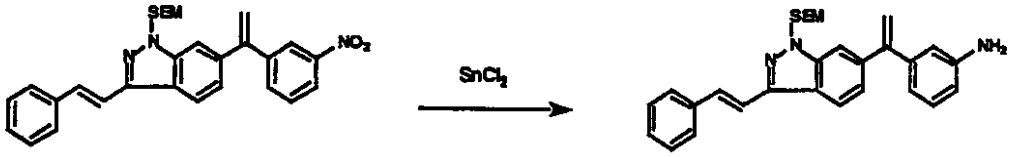
ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ ｆｉｌｍ）２９５１，１６１６，１５３０，１４７７，１４４８，１３４８，１３０５，１２４８，１２１７，１０７７，９６１，９１３，８５９ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），８．２１（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．４，７．８），７．６２－７．２８（ｍ，９Ｈ），７．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４，８．４Ｈｚ），５．７２（ｓ，３Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），３．６０（

t，2H，J＝8．2Hz），0．89（t，2H，J＝8．2Hz），－0．05（s，9H）；^{13}CNMR（75MHz，$CDCl_3$）δ149．9，149．6，144．7，144．5，142．8，140．7，138．6，135．6，133．1，130．7，130．2，129．4，128．0，124．4，124．2，124．1，123．8，122．6，121．2，118．9，111．0，79．2，68．0，19．2，0．0；HRMS（FAB）［M＋Na］／z Calc'd 520．2031，found 520．2046．

【0315】

【化122】

(ii)



【0316】

6－（1－（3－ニトロフェニル）－ビニル）－3－スチリル－1－[2－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－1H－インダゾールを実施例11、ステップ（iv）に記載と同様に6－（1－（3－アミノフェニル）－ビニル）－3－スチリル－1－[2－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－1H－インダゾールに変換した（140mg，95％）。

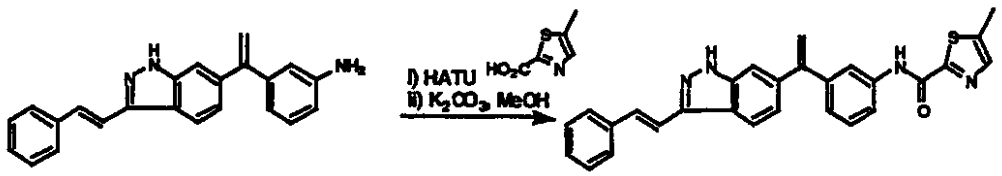
Rfsm 0．59，p 0．46（ethyl acetate－hexane 4：6）；FTIR（thin film）3460，3366，3223，3084，3028，2952，2894，2246，1616，1601，1581，1489，1474，1448，1359，1303，1249，1217，1076，961，909，860，836，733，692cm^{-1}；^{1}HNMR（300MHz，$CDCl_3$）δ7．96（d，1H，J＝8．5Hz），7．59（m，3H），7．50（s，1H），7．46（s，1H），7．40（m，2H），7．30（m，1H），7．25（m，1H），7．14（m，1H），6．77（m，1H），6．68（m，2H）；^{13}CNMR（75MHz，$CDCl_3$）δ151．6，147．7，144．6，143．9，142．8，142．4，138．6，132．8，130．6，130．2，129．3，128．0，124．4，123．6，121．9，121．5，120．2，116．4，116．1，110．8，79．0，67．9，19．2，0．0；HRMS（FAB）［M＋Na］／z Calc'd 490．2291，found 490．2302．

【0317】

実施例22（a）：6－（1－（3－（5－メチル－チアキシオール－2－カルボキシアミド）フェニル）－ビニル）－3－スチリル－1H－インダゾール

【0318】

【化123】



【0319】

6－（1－（3－アミノフェニル）－ビニル）－3－スチリル－1H－インダゾールを実施例12（d）に記載と同様に標題化合物に変換した（20mg，72％）。

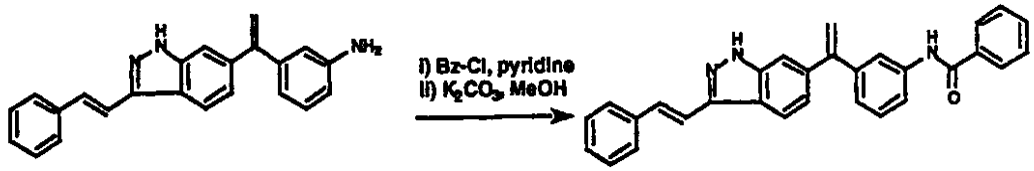
ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ ｆｉｌｍ）３２７１，１６７３，１６０５，１５８５，１５３８，１４８６，１４２８，１３４９，１３０４，１０９０，９６０，９０７，８７１ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．７（ｂｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．０（ｄ，１Ｈ），７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．１５（ｍ，７Ｈ），５．５９（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１６２．２，１５７．９，１４９．８，１４４．４，１４２．８，１４２．２，１４１．９，１４１．５，１４０．６，１３７．６３，１３７．５６，１３１．６，１２９．５，１２９．１，１２８．３，１２６．９，１２５．１，１２２．６，１２１．２，１２０．９，１２０．５，１２０．２，１１９．８，１１６．１，１１０．２，１２．８；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４６３．１５９３，ｆｏｕｎｄ ４６３，１５８２．

【０３２０】

実施例２２（ｂ）：６－（１－（３－（ベンゾイルアミド）フェニル）－ビニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０３２１】

【化１２４】



【０３２２】

実施例２２（ｂ）を、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸とＨＡＴＵの代わりにベンゾイルクロライドを使用した以外は実施例２２（ａ）に記載のものと同じ手順で調整した。

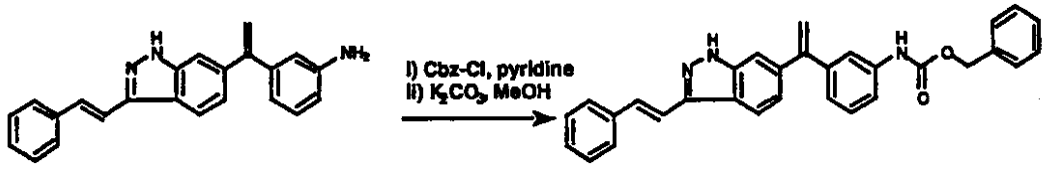
ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ ｆｉｌｍ）３２４３，１６５１，１６０６，１５８０，１５３８，１４８５，１４４７，１４２８，１３４９，１３０７，１２５８，１０７３，９５９，９０７ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．０９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．１５（ｍ，１０Ｈ），５．５６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１６６．５，１４９．７，１４４．３，１４２．７，１４２，１，１４０．６，１３８．１，１３７．６，１３５．０，１３２．３，１３１．６，１２９．４，１２９．１，１２８．３，１２７．４，１２６．９，１２５．０，１２２．５，１２０．９，１２０．８，１２０．６，１２０．５，１１５．９，１１０．２；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４４２．１９１９，ｆｏｕｎｄ ４４２．１９１９．

【０３２３】

実施例２２（ｃ）：６－（１－（３－（ベンゾイルアミド）フェニル）－ビニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０３２４】

【化１２５】



【０３２５】

標題化合物を、５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸とＨＡＴＵの代わりにカルボベンジロキシクロライドを使用した以外は実施例２２（ａ）に記載と同様に調整した。

ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ ｆｉｌｍ）３３０５，１７１２，１６０６，１５８６，１５３７

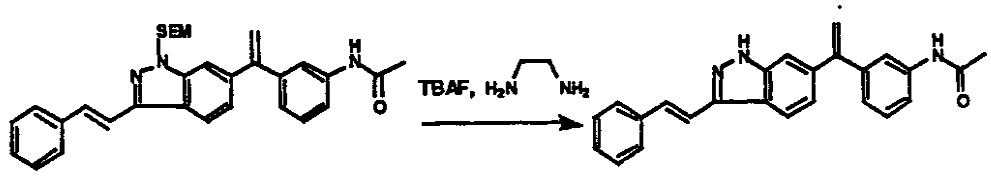
，１４８７，１４４５，１３４８，１２１６，１０５９，９５９，９０８ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６－７．０（ｍ，１８Ｈ），５．５５（ｓ，２Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１５３．９，１４９．８，１４４．３，１４２．７，１４２．１，１４０．７，１３８．２，１３７．６，１３６．３，１３１．７，１２９．４，１２９．１，１２９．０，１２８．７，１２８．７，１２８．３，１２６．９，１２４．０，１２２．６，１２１．１，１２０．８，１２０．４，１１５．９，１１０．１，６７．４；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４７２．０２５，ｆｏｕｎｄ４７２．２０２６．

【０３２６】

実施例２３：６－（１－（３－アセトアミド－フェニル）－ビニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０３２７】

【化１２６】



【０３２８】

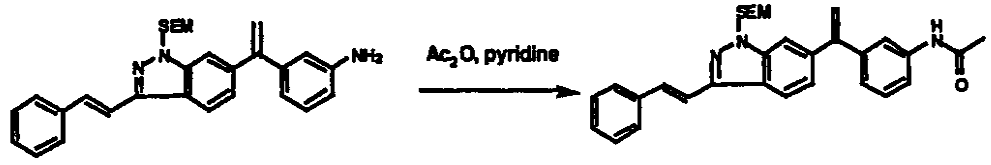
６－（１－（３－アセトアミド－フェニル）－ビニル）－３－スチリル－１－[２－トリメチルシラニル－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾールを実施例１１記載と同様に６－（１－（３－アセトアミド－フェニル）－ビニル）－３－スチリル－１Ｈ－インダゾールに変換した。

ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３２５２，１６６７，１６０６，１５５７，１４８６ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．４（ｂｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５－７．０（ｍ，１３Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３８０，ｆｏｕｎｄ３８０；［Ｍ－Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３７８，ｆｏｕｎｄ３７８．

開始物質は以下のように調整した：

【０３２９】

【化１２７】



【０３３０】

６－（１－（３－アミノフェニル）－ビニル）－３－スチリル－１－[２－トリメチルシラニル－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾールを実施例１２（ａ）記載と同様に６－（１－（３－アセトアミド－フェニル）－ビニル）－３－スチリル－１－[２－トリメチルシラニル－エトキシメチル]－１Ｈ－インダゾールに変換した。

ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３３０５，３０５９，２９５２，１６６７，１６０８，１５８５，１５５５，１４８６，１４４８，１４３３，１３６９，１３０６，１２４９，１０７６，９１２，８５９，８３６，７４８，６９３ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７－７．４（ｍ，９Ｈ），７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３，８．４Ｈｚ），７．１６（ｂｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），５．７５（ｓ，２Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），２．１６（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７

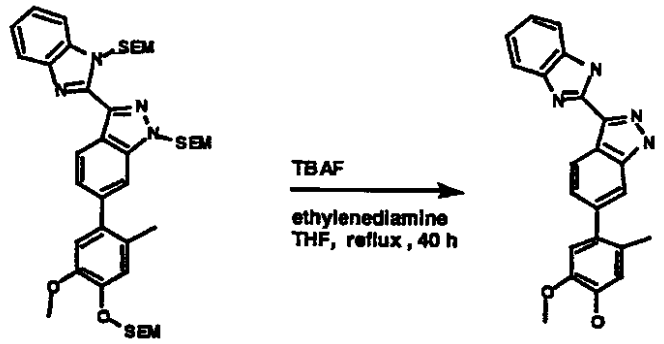
５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１６９．８，１５０．９，１４４．６，１４３．５，１４２．８，１４２．０，１３９．４，１３８．６，１３２．９，１３０．３，１２９．３，１２７．９，１２５．６，１２４．２，１２３．７，１２２．０，１２１．３，１２１．０，１１７．１，１１０．８，６８．０，２５．８，１９．１，０．０；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５３２．２３９６，ｆｏｕｎｄ５３２．２４１０．

【０３３１】

実施例２４（ａ）：４－[３－（１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１－Ｈ－インダゾール－６－イル]－２－メトキシ－５－メチル－フェノール

【０３３２】

【化１２８】



【０３３３】

６－｛５－メトキシ－２－メチル－４－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル｝－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－｛１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンズアミダゾール－２－イル｝－１－Ｈ－インダゾール（３２６ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）をＴＢＡＦ（真空下でＴＨＦ中１Ｍ、４．５ｍＬを２．５ｍＬに濃縮したもの）とエチレンジアミン（０．６ｍＬ，８．９ｍｍｏｌ）溶液中で還流させながら４０時間攪拌した。この反応をエチルアセテート／ＴＨＦ（４０ｍＬ／５ｍＬ）溶液で希釈し、水（２０ｍＬ）と食塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（６０％ＴＨＦ／ヘキサン溶液）で精製し、クロロホルムに沈澱させることにより、４－[３－（１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１－Ｈ－インダゾール－６－イル]－２－メトキシ－５－メチル－フェノール１０８ｍｇ（６８％）を白色固体として得た。

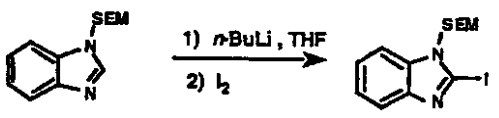
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６２（ｓ，１Ｈ），１３．０５（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，３Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{22}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$・１．３Ｈ$_2$Ｏ）Ｃ，Ｈ，Ｎ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，６７．１０；Ｈ，５．２７；Ｎ，１４．２３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６７．３０；Ｈ，５．２７；Ｎ，１４．１１．

開始物質は以下のように調整した：

【０３３４】

【化１２９】

(i)



【０３３５】

２－ヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－ベンゾイ

ミダゾールの調整。１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（５．０２９ｇ，２０．２５ｍｍｏｌ）（Ｗｉｔｔｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，５１，１８９１－１８９４（１９８６）参照）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し，１２分かけてカニューレを通して、アルゴン雰囲気下、－７８℃のｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ，１２．２ｍＬ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を含んだフラスコに滴下した。－７８℃で２５分間撹拌した後フラスコを１０分間０℃まで温めた後、再度－７８℃まで冷却した。この溶液を－７８℃で、カニューレを通してヨード（２５．７ｇ，１０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液が入った２つ目のフラスコに添加した。いったん添加が完了すれば、（～５分）、冷却層から外し、３０分間撹拌を続けた。この反応混合液をエチルアセテート（５００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）間に分割した。有機層を飽和メタ二亜硫酸ナトリウムで洗浄して、暗ヨード色を除き、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空下で濃縮した。

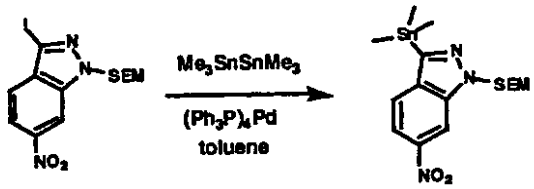
フラッシュクロマトグラフィー（１０％～５０％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、純粋２－ヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－ベンゾイミダゾール４．７９ｇ（６３％）を黄色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７６－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．９２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），－０．０３（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{13}$Ｈ$_{19}$ＩＮ$_{2}$ＯＳ）Ｃ，Ｈ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，４１．７１；Ｈ，５．１２；Ｉ，３３．９０．；Ｎ，７．４８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，４１．９０；Ｈ，５．０９；Ｉ，３４．００；Ｎ，７．３７．

【０３３６】

【化１３０】

(ii)



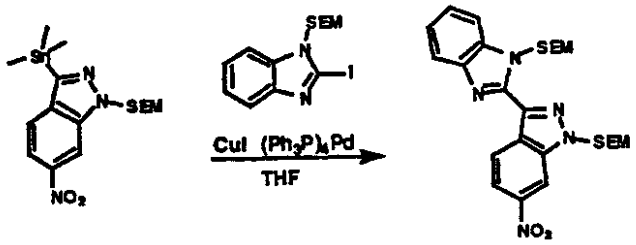
【０３３７】

６－ニトロ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－（トリメチル－スタンアニル）－１－Ｈ－イミダゾールの調整。３－ヨード－６－ニトロ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－インダゾール（１０．０ｇ，２３．９ｍｍｏｌ）とヘキサメチルジチン（１０．０ｇ，３０．５ｍｍｏｌ）をアルゴンガスで充填されたフラスコ内で無水トルエン（４５ｍＬ）と合わせた。

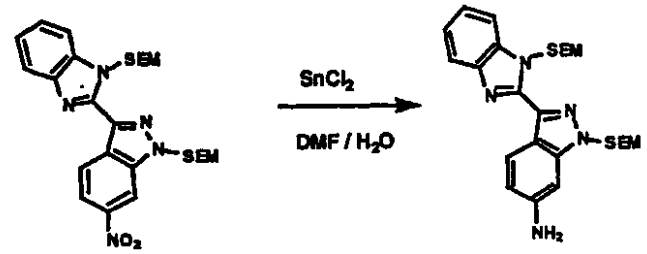
テトラキストリフェニルフォスフィン－パラジウム（０）（３００ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴン雰囲気下で還流させながら２．５時間撹拌した。反応液を２３℃まで冷却し、エーテル（６０ｍＬ）で希釈した。有機物を０．１Ｎ塩酸水溶液（２０ｍＬ）と食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（３％～８％エーテル／ヘキサン）で精製し、６－ニトロ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－（トリメチル－スタンアニル）－１－Ｈ－インダゾール７．７０ｇ（７１%）を淡黄色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．０３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ），７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），５．８４（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．５０（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝２８．２Ｈｚ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{16}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{3}$ＳｉＳｎ）Ｃ，Ｈ，Ｎ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，４２．１３；Ｈ，５．９７；Ｎ，９．２１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，４２．３９；Ｈ，６．０１；Ｎ，９．２６．

【０３３８】
【化１３１】
(iii)



【０３３９】
６－ニトロ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－{１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル}－１－Ｈ－インダゾールの調整：６－ニトロ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－（トリメチル－スタンアニル）－１－Ｈ－インダゾール（７．５０ｇ，１６．４ｍｍｏｌ）、３－ヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンズイミダゾール（６．５０ｇ，１７．４ｍｍｏｌ）、および銅（Ｉ）ヨー化物（３１３ｍｇ，１．６４ｍｍｏｌ）をアルゴンガスで充填したフラスコ内で無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）と合わせた。
テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）を添加し、反応液を還流させながらアルゴン雰囲気下で２３時間攪拌した。反応液を冷却し、シリカゲル（～１６ｇ）に直接吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（４％～１５％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、６－ニトロ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－{１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル}－１－Ｈ－インダゾール７．２８ｇ（８２％）を淡黄色固体として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．５９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．２２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ），７．９２－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．２４（ｓ，２Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．８６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），－０．０４（ｓ，９Ｈ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$Ｓｉ$_{2}$）Ｃ，Ｈ，Ｎ．Ｃａｌｃｎｌａｔｅｄ：Ｃ，５７．８５；Ｈ，６．９１；Ｎ，１２．９７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５７．６０；Ｈ，６．８１；Ｎ，１２．８２．
【０３４０】
【化１３２】
(iv)



【０３４１】
６－アミノ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－{１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル}－１－Ｈ－インダゾールの調整：スズ（II）塩化物（１２．０ｇ，６３．３ｍｍｏｌ）を

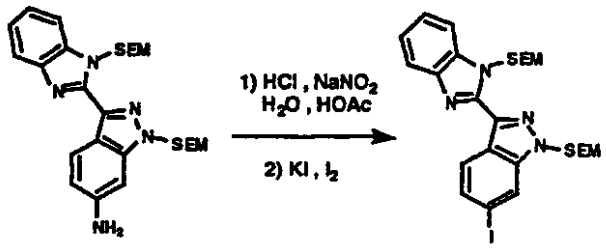
６－ニトロ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－{１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル}－１－Ｈ－インダゾール（７．１８ｇ，１３．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ／Ｈ２Ｏ（１６０ｍＬ／１０ｍＬ）溶液に添加し、その反応液を２．５時間５０℃で攪拌した。反応液を０℃まで冷却し、反応停止による全ての泡がひくまで混合しながら、飽和二カルボン酸ナトリウム溶液をゆっくり添加した。物質を真空下で濃縮し、エーテル（１００ｍＬ）内に入れた。不溶物質をろ過して除去し、エーテル（５０ｍＬ）でリンスした。ろ液を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２５％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、６－アミノ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－{１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル}－１－Ｈ－インダゾール６．０５ｇ，（８９％）を淡黄青白色の固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．８９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．２５（ｓ，２Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｂｒｓ，２Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，４Ｈ），０．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．８５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），－０．０４（ｓ，９Ｈ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{39}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$Ｓｉ$_{2}$）Ｃ，Ｈ，Ｎ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，６１．２６；Ｈ，７．７１；Ｎ，１３．７４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６１．１８；Ｈ，７．６５；Ｎ，１３．８２．

【０３４２】

【化１３３】

(v)



【０３４３】

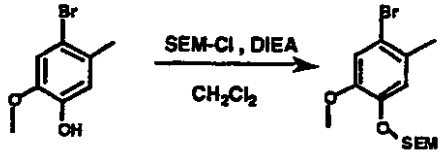
６－ヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－{１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル}－１－Ｈ－インダゾールの調整：６－アミノ－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－｛１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル｝－１－Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ，０．９８ｍｍｏｌ）の酢酸（１．５ｍＬ）溶液を水（１．０ｍＬ）で希釈し、０℃で攪拌した。濃塩酸（２５０μＬ，～３ｍｍｏｌ）の水（２５０μＬ）溶液を加えた。硝酸ナトリウム（９０ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）の水（３００μＬ）溶液を加え、反応液を8分間攪拌した。ヨー化物（１０ｍｇ）とヨー化カリウム（２５０ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）の水（２５０μＬ）溶液を加え、泡立った反応液を２３℃で３０分間攪拌した。反応液を水（２５ｍＬ）で希釈し、エチルアセテート（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和メタ二亜硫酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）と食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（８％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、６－ヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－{１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル}－１－Ｈ－インダゾール３１６ｍｇ，（５２％）を淡黄色油状物として得て、それを徐々に白色固体に結晶化した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，２Ｈ），６．２４（ｓ，２Ｈ），５．７７（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，４Ｈ），０．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．８５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），－０．０４（ｓ，９Ｈ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{37}$ＩＮ$_4$Ｏ$_2$Ｓｉ$_2$）Ｃ，Ｈ，Ｎ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，５０．３１；Ｈ，６．０１；Ｎ，９．０３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５０．５５；Ｈ，６．０８；Ｎ，９．００．

【０３４４】

【化１３４】

(vi)



【０３４５】

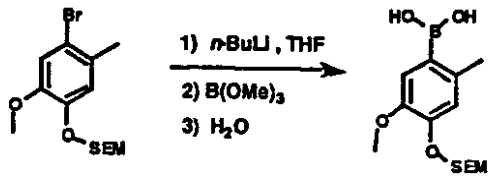
［２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル］－トリメチル－シランの調整：４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノール（Ｃｈｉｅｎ－Ｈｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｙｎ．Ｌｅｔｔ．，１２，１３５１－１３５２（１９９７）参照）を２３℃で、無水ＣＨ２Ｃｌ２（１００ｍＬ）中に攪拌した。そして、ＤＩＥＡ（６．０５ｍＬ，３４．６ｍｍｏｌ）、次に２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロライド（５．６ｍＬ，３１．７ｍｍｏｌ）を加えた。１時間攪拌後、溶液を水、０．１Ｎ塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水（各２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（６％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、［２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル］－トリメチル－シラン９．０６ｇ，（９１％）を透明油状物として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０６（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．３１（ｓ，３Ｈ），０．９６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．

【０３４６】

【化１３５】

(vii)



【０３４７】

５－メトキシ－２－メチル－４－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ］－フェニル－ホウ素酸の調整：［２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル］－トリメチル－シラン（２．６ｇ，７．５ｍｍｏｌ）を－７８℃、アルゴン雰囲気下で無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に攪拌した。ｎ－ブチルリチウム（３．７５ｍＬ，９．３６ｍｍｏｌ，ヘキサン中２．５Ｍ）を滴下し、この反応液をトリメチルホウ酸塩（８．４ｍＬ，７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液が入ったフラスコへカニューレを通して移す前に３０分間攪拌し，それをアルゴン雰囲気下、－７８℃で攪拌

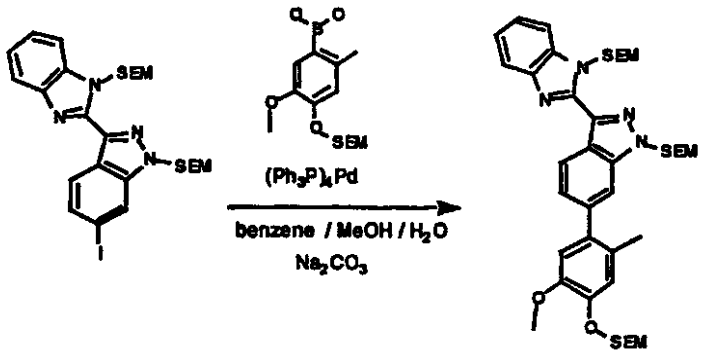
もした。添加終了後、この反応液を－７８℃で３０分間攪拌し、０℃に温まるまで３０分間攪拌した。水（２０ｍＬ）で反応を終了させ、０．１Ｎ塩酸で酸性化し、エチルアセテート（２×２５ｍＬ）で抽出した。有機物を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０％～５０％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸１．１１ｇ（４７％）を白色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７８（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．７９（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{14}$Ｈ$_{25}$ＢＯ$_5$Ｓｉ－Ｈ$_2$Ｏ）Ｃ，Ｈ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，５７．１５；Ｈ，７．８８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５６．８９；Ｈ，７．８７．

【０３４８】

【化１３６】

(viii)



【０３４９】

６－｛５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル｝－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－｛１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンズアミダゾール－２－イル｝－１－Ｈ－インダゾールの調整。６－ヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－｛１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル｝－１－Ｈ－インダゾール（３５０ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）と５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸（２１１ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）とカルボン酸ナトリウム（７２ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）を、アルゴンガスを充填したフラスコ内で、ベンゼン（５ｍＬ）、水（３３０μＬ）、及びメタノール（１ｍＬ）の混合液中で攪拌した。テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）を添加し，反応液を還流させながらアルゴン雰囲気下で１６時間攪拌した。２３℃まで冷却した後、反応液をエーテル（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）と食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、６－｛５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル｝－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－｛１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１－Ｈ－ベンズアミダゾール－２－イル｝－１－Ｈ－インダゾール３８２ｍｇ（８９％）を白色固体として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．９３－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，２Ｈ），５．８３（ｓ，２Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ

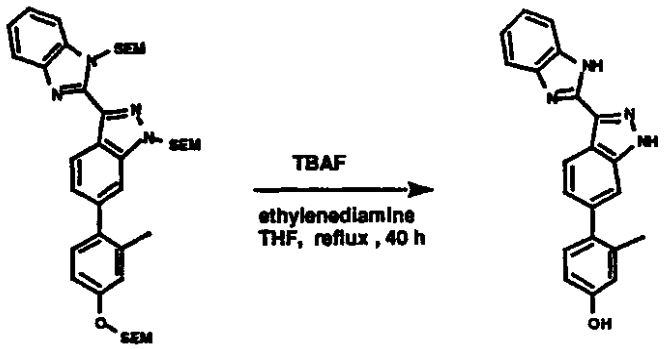
，３Ｈ），３．８６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．６９－３．５８（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．０１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．９５－０．８３（ｍ，４Ｈ），０．０３（ｓ，９Ｈ），－０．０５（ｓ，９Ｈ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（$C_{40}H_{60}N_4O_5Si_3$）Ｃ，Ｈ，Ｎ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，６３．１２；Ｈ，７．９５；Ｎ，７．３６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６３．２２；Ｈ，７．９３；Ｎ，７．４６．

【０３５０】

実施例２４（ｂ）：４－[３－（１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１－Ｈ－インダゾール－６－イル]－３－メチル－フェノール

【０３５１】

【化１３７】



【０３５２】

標題化合物を調整するために、ステップ（ｖｉｉｉ）で５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸から２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸（以下の記載と同様に調整した）に置換して、実施例２４（ａ）で記載した手順に従った。

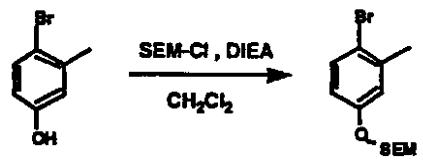
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．６０（ｓ，１Ｈ），１２．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．７３－６．６７（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ：（$C_{21}H_{16}N_4O\cdot 0.7H_2O$）Ｃ，Ｈ，Ｎ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，７１．４５；Ｈ，４．９７；Ｎ，１５．８７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７１．４４；Ｈ，４．９６；Ｎ，１５．７７．

２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸を以下のように調整した：

【０３５３】

【化１３８】

(i)



【０３５４】

[２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランの手順に従って、[２－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランを４－ブロモ－３－メチル－フェノールから収率８６％で調整した。

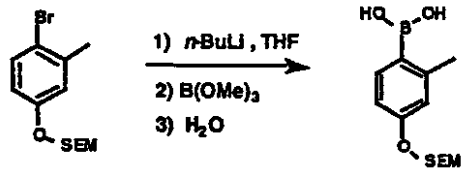
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），

６．９３（ｄ，１Ｈ．Ｊ＝２．７Ｈｚ），６．７５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，２．７Ｈｚ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．３６（ｓ，３Ｈ），０．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（$C_{13}H_{21}BrO_2Si$）Ｃ，Ｈ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，４９．２１；Ｈ，６．６７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，４９．３３；Ｈ，６．６７．

【０３５５】

【化１３９】

(ii)



【０３５６】

上記５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸の手順に従って、２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸を[２－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランから収率５２％で調整した。

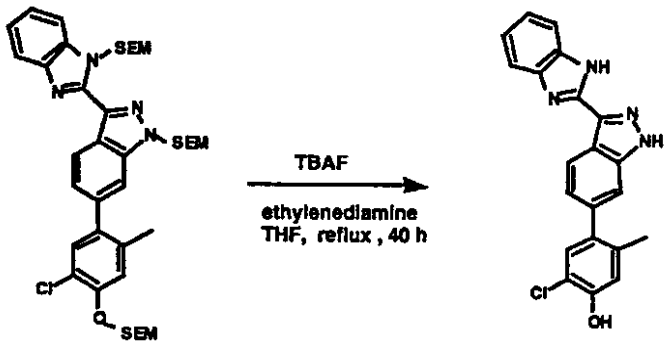
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．９８－６．９２（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．７８（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（$C_{13}H_{23}BO_4Si-H_2O$）Ｃ，Ｈ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，５９．１０；Ｈ，８．０１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．０７；Ｈ，８．０８．

【０３５７】

実施例２４（ｃ）：４－[３－（１－Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１－Ｈ－インダゾール－６－イル]－２－クロロ－５－メチル－フェノール

【０３５８】

【化１４０】



【０３５９】

標題化合物を調整するために、以下の記載と同様に調整した５－クロロ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸を、実施例２４（ａ）、ステップ（ｖｉｉｉ）記載の手順で５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸に置換した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６１（ｓ，１Ｈ），１３．００（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．２２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６４（ｂｒｓ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，４Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）．

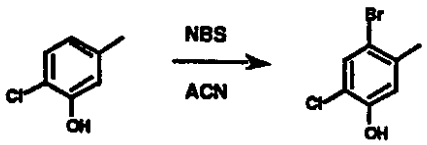
５－クロロ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－

フェニル－ホウ素酸を以下のように調整した。

【０３６０】

【化１４１】

(i)



【０３６１】

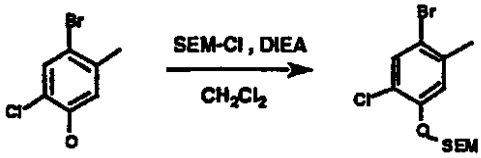
２－クロロ－５－メチル－フェノール（６．６８ｇ，４６．９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）中に攪拌した。Ｎ－ブロモスクシイミド（８．５ｇ，４７．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を４５分間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、クロロホルム（１００ｍＬ）に再び溶解した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５０ｍＬ）と食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（８％エチルアセテート／ヘキサン）で精製し、４－ブロモ－３－クロロ－５－メチル－フェノール７．９８ｇ（７７％）を透明油状物として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４７（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{7}$Ｈ$_{6}$ＣｌＢｒＯ・０．１Ｈ$_{2}$Ｏ）Ｃ，Ｈ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，３７．６６；Ｈ，２．８０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，３７．５７；Ｈ，２．８２．

【０３６２】

【化１４２】

(ii)



【０３６３】

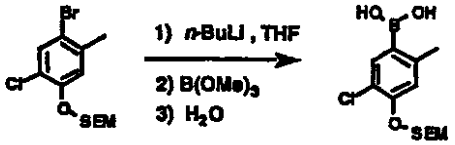
[２－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランを、[２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランの手順に従って４－ブロモ－３－クロロ－５－メチル－フェノールから収率８３％で調整した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５１（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．３５（ｓ，３Ｈ），０．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０２（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{13}$Ｈ$_{20}$ＣｌＢｒＯ$_{2}$Ｓｉ）Ｃ，Ｈ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，４４．３９；Ｈ，５．７３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，４５．０８；Ｈ，５．９１．

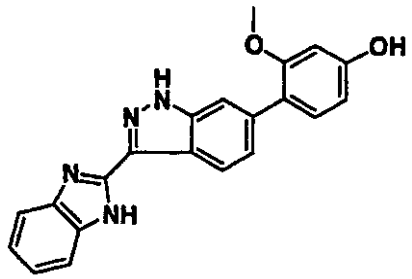
【０３６４】

【化１４３】

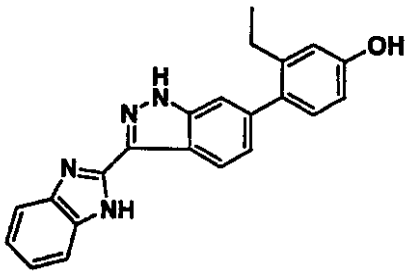
(iii)



【０３６５】
５－クロロ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸を、５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメトキシ]－フェニル－ホウ素酸の手順に従って[２－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランから収率５４％で調整した。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１１（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．７６（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{13}$Ｈ$_{22}$ＢＣｌＯ$_4$Ｓｉ－Ｈ$_2$Ｏ）Ｃ，Ｈ．Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ：Ｃ，５２．２８；Ｈ，６．７５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５１．９８；Ｈ，６．８４．
【０３６６】
実施例２４（ｄ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（４－ヒドロキシ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール
【０３６７】
【化１４４】



【０３６８】
実施例２４（ｄ）を、ステップ（ｖｉ）で４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノールの代わりに、Ｃａｒｒｅｎｏ ｅｔ．ａｌ．，Ｓｙｎ．Ｌｅｔｔ．，１１，１２４１－４２（１９９７）に記載と同様に調製した４－ブロモ－３－メトキシ－フェノールを使用した以外は実施例２４（ａ）記載と同様の手順で調製した。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．５２（ｓ，１Ｈ），１２．９８（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．３６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．５Ｈｚ），７．１８－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ），３．７４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ ｃａｌｃ’ｄ３５７，ｆｏｕｎｄ３５７；［ｍ－Ｈ］／ｚ ｃａｌｃ’ｄ３５５，ｆｏｕｎｄ３５５．
【０３６９】
実施例２４（ｅ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－エチル－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール
【０３７０】
【化１４５】



【０３７１】

実施例２４（ｅ）を、ステップ（ｖｉ）で４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノールの代わりに、４－ブロモ－３－メチル－フェノールの合成についてＣａｒｒｅｎｏ　ｅｔ．ａｌ．，Ｓｙｎ．Ｌｅｔｔ．，１１，１２４１－４２（１９９７）が示した方法にしたがって収率８０％で調製した４－ブロモ－３－エチル－フェノールを使用した以外は、実施例２４（ａ）記載と同様の手順で調製した。

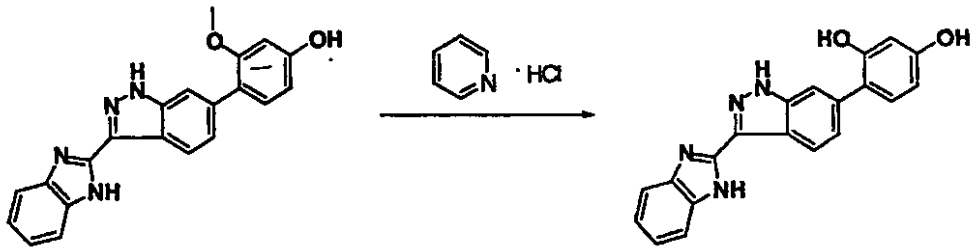
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６６（ｓ，１Ｈ），１３．０２（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．７５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．６６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ），２．５０（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），１．０４（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３５５，ｆｏｕｎｄ３５５；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ　３５３，ｆｏｕｎｄ３５３．

【０３７２】

実施例２４（ｆ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０３７３】

【化１４６】



【０３７４】

実施例２４（ｄ）で調製した６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－１Ｈ－インダゾール（４６ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）をピリジニウムクロライド（０．５ｇ）中で２時間、１８０℃に熱した。反応液を冷却させて、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１５ｍＬ）で反応を終了させ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（６０％ＴＨＦ／ヘキサン）で精製し、標題化合物２６ｍｇ（５９％）を白色固体として得た。

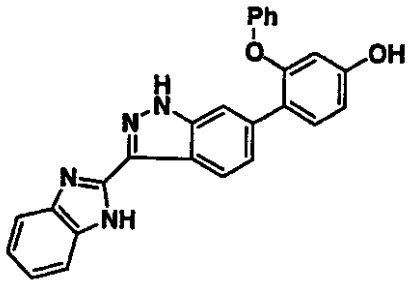
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４９（ｓ，１Ｈ），１２．９４（ｓ，１Ｈ），９．４９（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７１－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．４３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．１６－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．４５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．３５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３４３，ｆｏｕｎｄ３４３；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ　３４１，ｆｏｕｎｄ３４１．

【０３７５】

実施例２４（ｇ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－フェノキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０３７６】

【化１４７】



【０３７７】

実施例２４（ｇ）を、ステップ（ｉ）で２－クロロ－５－メチル－フェノールの代わりに３－フェノキシ－フェノールを使用した以外は実施例２４（ｃ）記載のものと同様の手順で調製した。

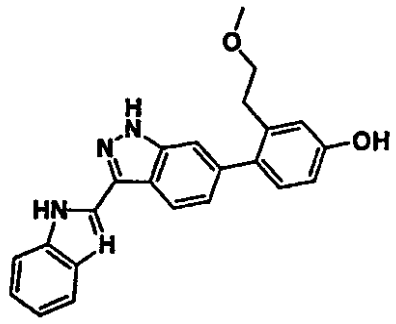
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．５４（ｓ，１Ｈ），１２．９５（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６７－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．３，２．１Ｈｚ），７．４３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．３３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．１７－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．９６－７．０７（ｍ，３Ｈ），６．７２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ），６．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４１９，ｆｏｕｎｄ４１９；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４１７，ｆｏｕｎｄ４１７．

【０３７８】

実施例２４（ｈ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－（２－メトキシエチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０３７９】

【化１４８】



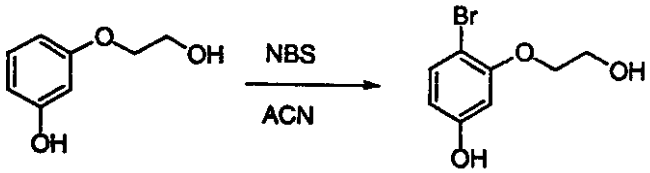
【０３８０】

実施例２４（ｈ）を、ステップ（ｖｉｉ）で[２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチルシランの代わりに、以下の記載と同様に調製した｛２－[４－ブロモ－３－（２－メトキシ－エチル）－フェノキシメトキシ]－エチル｝－トリメチル－シランを使用した以外は実施例２４（ａ）記載のものと同様の手順で調製した。

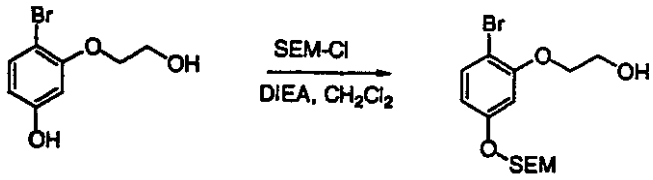
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６０（ｓ，１Ｈ），１３．０１（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ａｐｐ　ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．７０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．４Ｈｚ），３．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），３．１２（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３８５，ｆｏｕｎｄ３８５；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３８３，ｆｏｕｎｄ３８３．

開始物質は以下のように調整した：

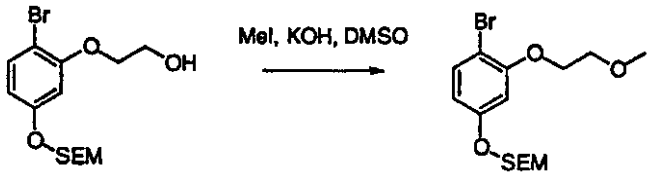
【０３８１】
【化１４９】
(i)



【０３８２】
４－ブロモ－３－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェノールを実施例２４（ｃ）、ステップ（ｉ）記載の手順にそって、３－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェノールを置換することにより収率８８％で調製した。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，（ＣＤＣｌ$_3$）δ９．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），６．５５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，３．０Ｈｚ），４．７１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．５２－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）．
【０３８３】
【化１５０】
(ii)



【０３８４】
２－[２－ブロモ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル]の調製を、実施例２４（ａ）、ステップ（ｖｉ）記載の手順にそって４－ブロモ－３－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェノールの置換によって収率６５％で行なった。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．９７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．ＯＨｚ），６．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，３．０Ｈｚ），５．１９（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），３．７４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．９９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．４２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．０．９４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），－０．０１（ｓ，９Ｈ）．
【０３８５】
【化１５１】
(iii)



【０３８６】
｛２－[４－ブロモ－３－（２－メトキシ－エチル）－フェノキシメトキシ]－エチル｝－トリメチル－シラン：２－[２－ブロモ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル]－エタノール（１．９ｇ，６．０ｍｍｏｌ）を水酸化カリウム（１．３５ｇ，２４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１６ｍＬ）溶液に加えた。ヨードメタン（１．１

２ｍＬ，１８ｍｍｏｌ）を加え、溶液を１６時間攪拌した。反応液を水（５０ｍＬ）で希釈し、エーテル（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０％エーテル／ヘキサン）で精製し、｛２－[４－ブロモ－３－（２－メトキシ－エチル）－フェノキシメトキシ]－エチル｝－トリメチル－シラン１．２８ｇを透明油状物として得た。

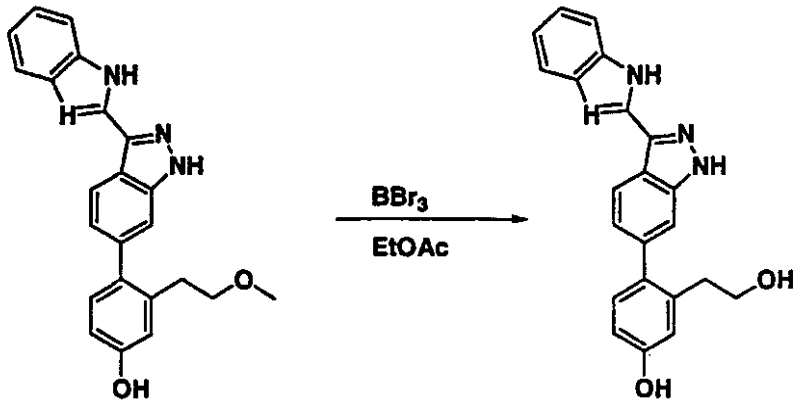
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），６．８０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，３．０Ｈｚ），５．１８（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），－０．０１（ｓ，９Ｈ）．

【０３８７】

実施例２４（ｉ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－（２－ヒドロキシエチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０３８８】

【化１５２】



【０３８９】

実施例２４（ｉ）からの３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－（２－メトキシエチル）－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール（９９ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解し、アルゴン下で－７８℃まで冷却した。三臭化ホウ素を滴下し、反応液を３時間かけて室温まで温めながら攪拌させた。溶液をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と食塩水（各２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＴＨＦ）で精製し、標題化合物５６ｍｇ（５９％）を白色固体として得た。

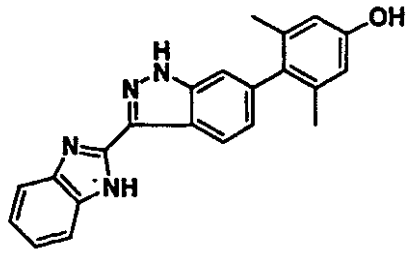
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６０（ｓ，１Ｈ），１３．０１（ｓ，１Ｈ）ｍ，９．４１（ｓ，１ｒＤ，８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ａｐｐｄ，３Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．７７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．６９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ），４．５７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．４６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．６８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３７１，ｆｏｕｎｄ３７１；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３６９，ｆｏｕｎｄ３６９．

【０３９０】

実施例２４（ｊ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２，６－ジメチル－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０３９１】

【化１５３】



【０３９２】

実施例２４（ｊ）を、ステップ（ｖｉ）で４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノールの代わりに４－ブロモ－３，５－ジメチル－フェノールを使用した以外は実施例２４（ａ）記載のものと同様の手順で調製した。

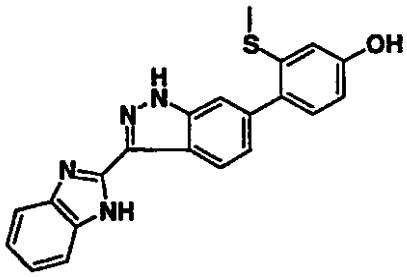
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．５７（ｓ，１Ｈ），１２．９９（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．５１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．５５（ｓ，２Ｈ），１．９３（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３５５，ｆｏｕｎｄ３５５；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３５３，ｆｏｕｎｄ３５３．

【０３９３】

実施例２４（ｋ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－メチルスルファニル－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０３９４】

【化１５４】



【０３９５】

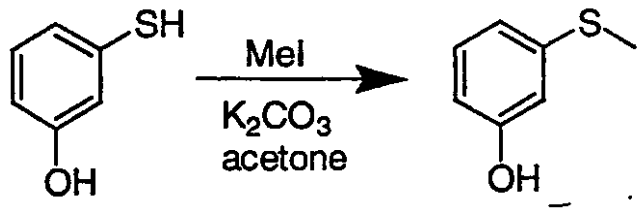
実施例２４（ｋ）を、ステップ（ｉ）で２－クロロ－５－メチル－フェノールの代わりに、以下に記載と同様に調製した３－メチルスルファニル－フェノールを使用した以外は実施例２４（ｃ）記載のものと同様の手順で調製した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．５９（ｓ，１Ｈ），１２．９８（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５２（ａｐｐｓ，２Ｈ），７．２０－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ），２．３４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３７３，ｆｏｕｎｄ３７３；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３７１，ｆｏｕｎｄ３７１．

開始物質は以下のように調整した：

【０３９６】

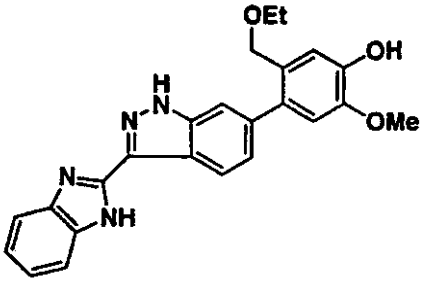
【化１５５】
(i)



【０３９７】
３－メチルスルファニル－フェノールの調製。３－ヒドロキシチオフェノール（５．０ｇ，３９．７ｍｍｏｌ）とカルボン酸カリウム（６．０３ｇ，４３．６ｍｍｏｌ）を０℃でアセトン（８０ｍＬ）中に攪拌した。ヨードメタン（２．５ｍＬ，４０ｍｍｏｌ）を滴下し、反応液を４５分間攪拌した。溶液を水（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、３－メチルスルファニル－フェノール５．０８ｇ（９１％）を透明油状物として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．７４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．６０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ），４．８６（ｓ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ）．

【０３９８】
実施例２４（ｌ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－（エトキシメチル）－５－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０３９９】
【化１５６】



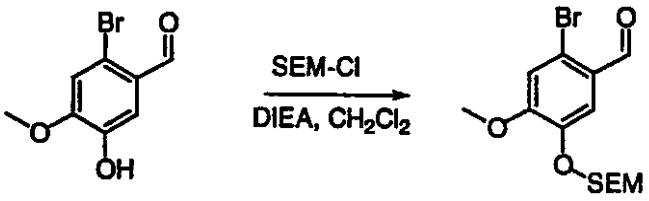
【０４００】
実施例２４（ｌ）を、ステップ（ｖｉｉ）で[２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチルシランの代わりに、以下に記載と同様に調製した[２－（４－ブロモ－５－エトキシメチル－２－メトキシ－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランを使用した以外は実施例２４（ａ）記載のものと同様の手順で調製した。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６３（ｓ，１Ｈ），１２．９９（ｓ，１Ｈ，９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６，２．１Ｈｚ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６，２．１Ｈｚ），７．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．１９－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．１３（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４１５，ｆｏｕｎｄ４１５．

開始物質は以下のように調整した：

【０４０１】

【化１５７】

(i)



【０４０２】

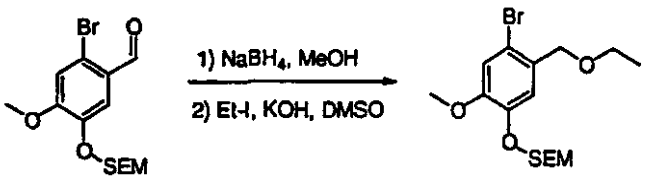
２－ブロモ－４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンズアルデヒドを、実施例２４（ａ）、ステップ（ｖｉ）記載の手順で４－ブロモ－３－ホルミル－２－メトキシ－フェノール（Ｈａｚｌｅｔ　ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２７，３２５３－５５（１９６２））を置換して収率７９％で調製した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．１６（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．９４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），－０．０３（ｓ，９Ｈ）．

【０４０３】

【化１５８】

(ii)



【０４０４】

[２－（４－ブロモ－５－エトキシメチル－２－メトキシ－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランの調製：ホウ化水素ナトリウム（２７５ｍｇ，７．２ｍｍｏｌ）を、１０分かけて、０℃の２－ブロモ－４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンズアルデヒド（１．３ｇ，３．６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に分けて加えた。３０分後、反応液を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮して、[２－ブロモ－４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル]－メタノール１．３１ｇを透明油状物として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），４．６６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），１．９２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），０．９６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．

粗成ベンジルアルコールそのままを水酸化カリウム（８００ｍｇ，１４．４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（８ｍＬ）溶液と攪拌した。ヨードエタン（５８０ｍＬ，７．２ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１６時間攪拌した後、水（３０ｍＬ）で希釈し、エーテル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、標題化合物１．３０ｇ（９２％）を透明油状物として得た。

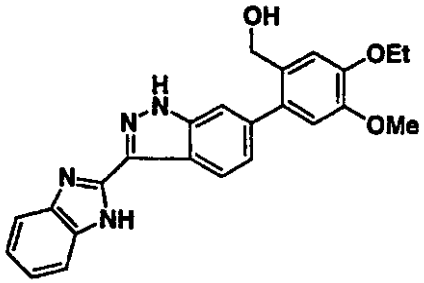
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．５８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．２６（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），０．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），－０．０１（ｓ，９Ｈ）．

【０４０５】

実施例２４（ｍ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－（ヒドロキシメチル）－４－エトキシ－５－メトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４０６】

【化１５９】



【０４０７】

実施例２４（ｍ）を、ステップ（ｖｉｉ）で[２－（４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノキシメトキシ）－エチル]－トリメチルシランの代わりに、以下に記載と同様に調製した[２－（２－ブロモ－５－エトキシ－４－メトキシ－ベンジロキシメトキシ）－エチル]－トリメチル－シランを使用した以外は実施例２４（ａ）記載のものと同様の手順で調製した。

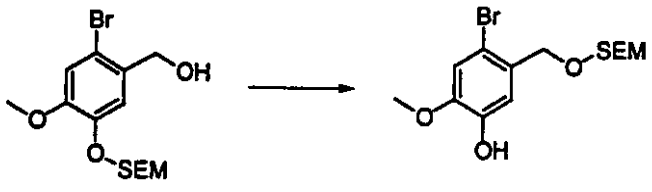
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６４（ｓ，１Ｈ），１３．００（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０，１．８Ｈｚ），７．３２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．１９－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．３７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．０８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），３．８０（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ　４１５，ｆｏｕｎｄ４１５．

開始物質は以下のように調整した：

【０４０８】

【化１６０】

(i)

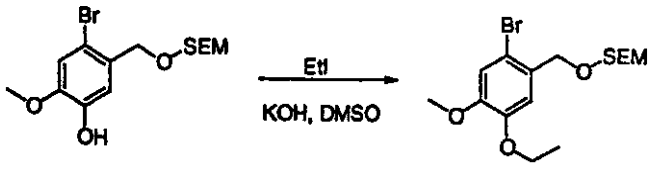


【０４０９】

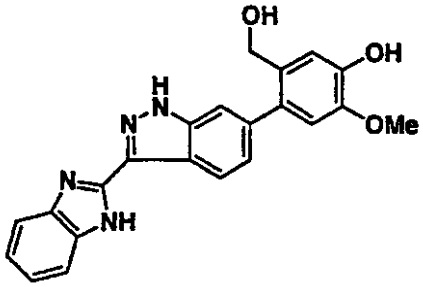
４－ブロモ－２－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－フェノールの調製：[２－ブロモ－４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル]－メタノールを1週間、フェノールからベンジルアルコールへSEM－ｍｉｇｒａｔｉｏｎにかけて、標題化合物を生成した。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０４（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．９７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．

４Ｈｚ），０．０２（ｓ，９Ｈ）．
【０４１０】
【化１６１】
(ii)



【０４１１】
［２－（２－ブロモ－５－エトキシ－４－メトキシ－ベンジロキシメトキシ）－エチル］－トリメチル－シラン：４－ブロモ－２－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－フェノール（１．２８ｇ，３．５３ｍｍｏｌ）を水酸化カリウムのＤＭＳＯ（８ｍＬ）溶液中に攪拌した。ヨードエタン（５６５ｍＬ，７．１ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１６時間攪拌した後、水（３０ｍＬ）で希釈し、エーテル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、標題化合物１．２６ｇ（９１％）を透明油状物として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．０２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），１．４６（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），０．９７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０４（ｓ，９Ｈ）．
【０４１２】
実施例２４（ｎ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール
【０４１３】
【化１６２】



【０４１４】
実施例２４（ｎ）を、６－［５－メトキシ－２－メチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－インダゾールの代わりに、以下に記載と同様に調製した６－［５－メトキシ－２－ヒドロキシメチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－インダゾールを使用した以外は実施例２４（ａ）記載のものと同様の手順で調製した。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５９（ｓ，１Ｈ），１２．９５（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．３，２．１Ｈｚ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６３，２．１ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．２０－７．

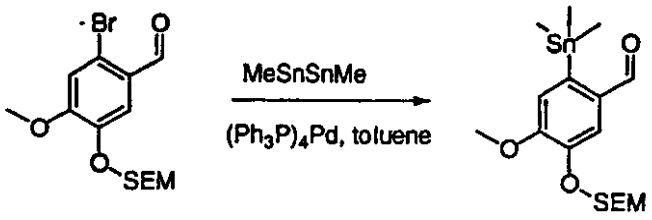
２４（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．３２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３８７，ｆｏｕｎｄ３８７；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ　３８５，ｆｏｕｎｄ３８５．

開始物質は以下のように調整した：

【０４１５】

【化１６３】

(i)



【０４１６】

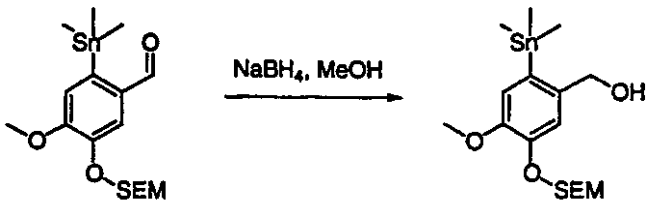
４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－２－トリメチルスタンアニル－ベンズアルデヒドの調製：２－ブロモ－４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンズアルデヒド（３．３６ｇ，９．３ｍｍｏｌ）とヘキサメチルジチン（５．０ｇ，１５．３ｍｍｏｌ）をアルゴンガスを充填したフラスコ内で無水トルエン（６０ｍＬ）中に攪拌した。テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）（５００ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１００℃で２３時間攪拌した。反応液を冷却し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－２－トリメチルスタンアニル－ベンズアルデヒド２．７７ｇ（６７％）を透明油状物として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．８１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．０，０．９Ｈｚ），７．６６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．２１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），５．３５（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．２５（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝２６．７Ｈｚ），０．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），－０．０１（ｓ，９Ｈ）．

【０４１７】

【化１６４】

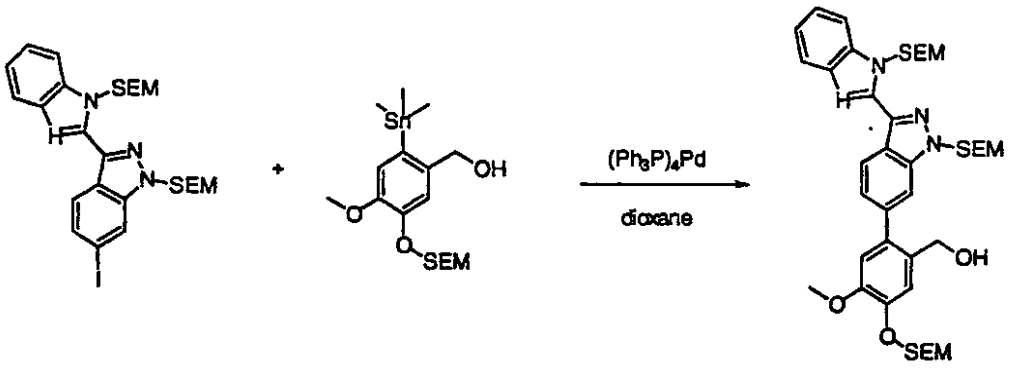
(ii)



【０４１８】

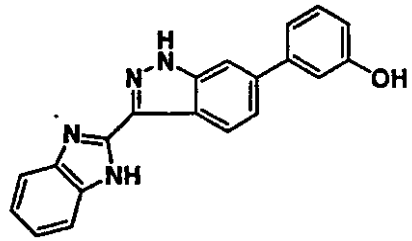
［４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－２－トリメチルスタンアニル－フェニル］－メタノールの調製：４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－２－トリメチルスタンアニル－ベンズアルデヒド（２．３６ｇ，５．３ｍｍｏｌ）を０℃のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中に攪拌した。ホウ化水素ナトリウム（４００ｍｇ，１０．６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１時間攪拌した。溶液を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮し、［４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－２－トリメチルスタンアニル－フェニ

ル]－メタノール２．１６ｇ（９１％）を透明油状物として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．０３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），５．２７（ｓ，２Ｈ），４．５８－４．６３（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），１．５３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），０．９６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．３１（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝２７．３Ｈｚ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．
【０４１９】
【化１６５】
(iii)



【０４２０】
６－[５－メトキシ－２－ヒドロキシメチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル]－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－[１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル]－１Ｈ－インダゾールの調製：６－ヨード－１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－３－｛１－[２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル]－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル｝－１Ｈ－インダゾール[実施例２４（ａ），ステップ（ｖ）]（３００ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）と[４－メトキシ－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－２－トリメチルスタンアニル－フェニル]－メタノール（２８２ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下、９８℃で１６時間、ジオキサン（８ｍＬ）中に攪拌した。反応液を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、６－[５－メトキシ－２－ヒドロキシメチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル]－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－[１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル]－１Ｈ－インダゾール２２４ｍｇ（６０％）を淡黄色油状物として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．８９－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．４１（ｍ，４Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，２Ｈ），５．８３（ｓ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．５９－３．７０（ｍ，４Ｈ），０．８３－１．０４（ｍ，６Ｈ），０．０３（ｓ，９Ｈ），－０．０４（ｓ，９Ｈ），－０．１３（ｓ，９Ｈｚ）．
【０４２１】
実施例２４（ｏ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール
【０４２２】

【化１６６】



【０４２３】

ステップ（ｖｉｉｉ）で５－メトキシ－２－メチル－４－[２－（トリメチルシラニル）－エトキシメトキシ]－ホウ素酸の代わりに、３－メトキシ－フェニルホウ素酸を使用した以外は実施例２４（ａ）記載のものと同様の手順で調製した６－（３－メトキシ－フェニル）－３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－１Ｈ－インダゾールを、６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－１Ｈ－インダゾールの代わりに使用した以外は、実施例２４（ｆ）記載のものと同様の手順で実施例２４（ｏ）を調製した。

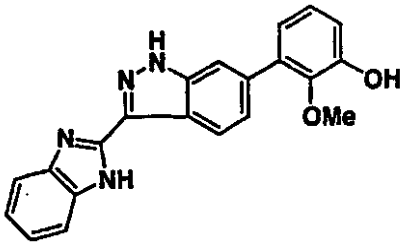
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６７（ｓ，１Ｈ），１３．００（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７１－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．５７（ｍ，２Ｈ），７３０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１２－７．２４（ｍ，４Ｈ），６．８０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，１．５Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３２７，ｆｏｕｎｄ３２７；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３２５，ｆｏｕｎｄ３２５．

【０４２４】

実施例２４（ｐ）：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル－６－（２－メトキシ－３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４２５】

【化１６７】



【０４２６】

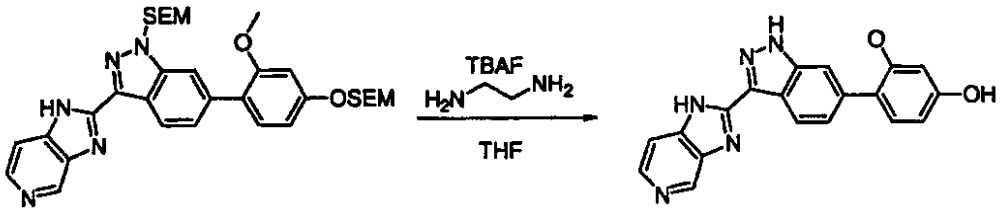
工程（ｖｉ）において、４－ブロモ－２－メトキシ－５－メチル－フェノールの代わりに、Ａｒｉｓｔｏｆｆ　ｅｔ．ａｌ．，Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２５，３９５５－５８（１９８４）に記載のように調製した３－ブロモ－２－メトキシ－フェノールを用いた以外は実施例２４（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例２４（ｐ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６０（ｓ，１Ｈ），１２．９７（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６９－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），７．４３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｒｚ），７．１９－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．８５－６．９３（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３５７，ｆｏｕｎｄ３５５，［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３５７，ｆｏｕｎｄ３５５．

【０４２７】

実施例２５（ａ）：３－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－（４－ヒドロキシ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４２８】

【化１６８】



【０４２９】

エチレンジアミン（１５０ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を含む６－［５－メトキシ－２－メチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－インダゾール（６８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＴＢＡＦ（ＴＨＦ中に１Ｍ、１．２ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）溶液を、６８℃で４８時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（２：１　ＥｔＯＨ／ＥｔＯＡｃ）で精製した。アセトニトリルからの沈殿により、２１ｍｇ（５３％）の３－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－（４－ヒドロキシ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体で得た。

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．７０（ｓ，１Ｈ），１３．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．６２（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８３４（ｄ．１Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，１．５Ｈｚ），７．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．４９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ），３．７４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　３５８，ｆｏｕｎｄ３５８；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３５６，ｆｏｕｎｄ３５６．

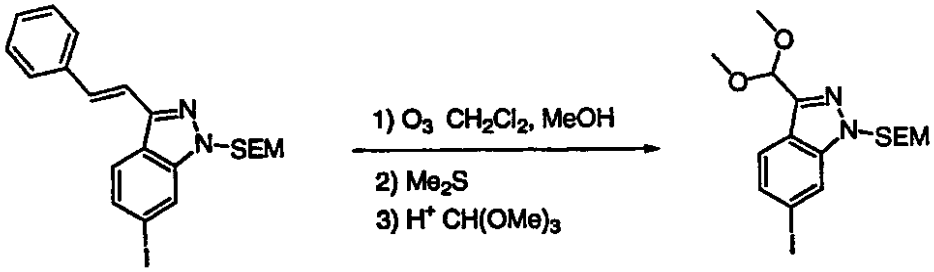
【０４３０】

中間体を以下のように調製した：

【０４３１】

【化１６９】

(i)



【０４３２】

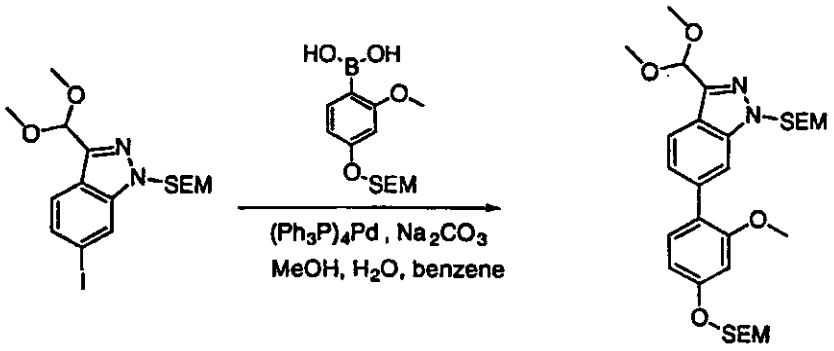
３－（１，１－ジメトキシ－メチル）－６－ヨード－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール。６－ヨード－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール［実施例１４、工程（ｉ）］（１．２８ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（４０ｍｌ）／ＭｅＯＨ（４０ｍｌ）溶液を－７８℃で攪拌した。反応液を青色が消えなくなるまでオゾンで処理し、その後、アルゴンで置換した。硫化メチル（４ｍＬ）を添加し、室温まで温めながら、反応液を４時間攪拌した。減圧濃縮をして、アセタール及びアルデヒドの粗混合物が得られ、これをＡｍｂｅｒｌｙｓｔ１５（湿潤）酸性イオン交換樹脂（０．８ｇ）を含むトリメチルオ

ルトフォルメート（１０ｍＬ）中で攪拌することにより、完全にアセタールに変換した。樹脂を濾過により除去し、溶液を減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、１．１１ｇ（９２％）の３－（１，１－ジメトキシ－メチル）－６－ヨード－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを透明の油で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９８（ｓ，１Ｈｚ），７．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．４３　（ｓ，６Ｈ），０．８８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），－０．０６（ｓ，９Ｈ）．

【０４３３】

【化１７０】

(ii)



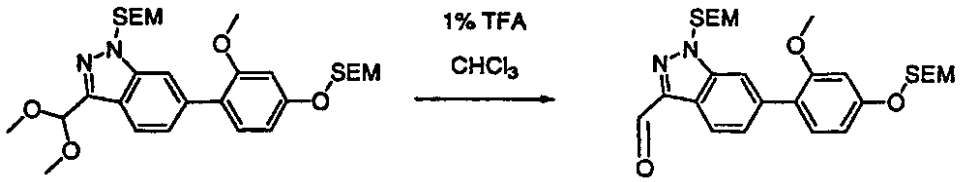
【０４３４】

３－（１，１－ジメトキシ－メチル）－６－［２－メトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール。３－（１，１－ジメトキシ－メチル）－６－ヨード－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（１．０６ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－４－（トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニルボロニックアシッド（０．９９ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（３５２ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を、ベンゼン（１５ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）の混合物中、アルゴンで置換したフラスコ内で攪拌した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を還流しながら１６時間攪拌した。反応液を冷却し、エーテル（７０ｍＬ）で希釈した。有機物をＨ$_{2}$Ｏ及び塩水（各３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）し、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、１．１２ｇ（８２％）の３－（１，１－ジメトキシ－メチル）－６－［２－メトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを微黄色の油で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．７１－６．７７（ｍ，２Ｈ），５．８２（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｓ，２Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．８３（ｍ，５Ｈ），３．５７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．４６（ｓ，６Ｈ），１．００（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．８８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．０３（ｓ，９Ｅ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）．

【０４３５】

【化１７１】

(iii)



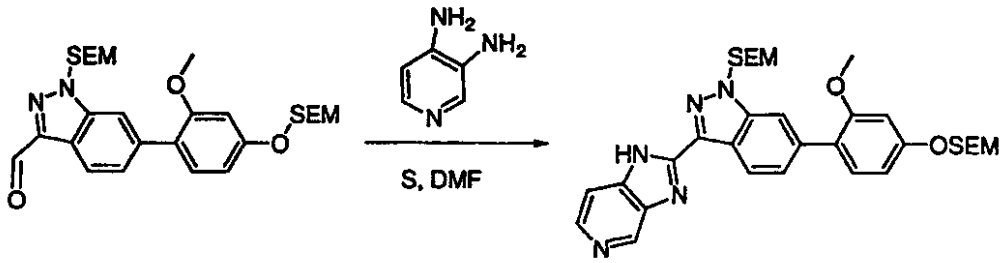
【０４３６】

６－［２－メトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド。３－（１，１－ジメトキシ－メチル）－６－［２－メトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（１．１ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を１％ＴＦＡ／CH_2Cl_2（２０ｍＬ）中、室温で１時間攪拌した。減圧濃縮により、１．０１ｇ（１００％）の６－［２－メトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを透明の油で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．２７（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．７２－６．７９（ｍ，２Ｈ），５．８２（ｓ，２Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．８４（ｍ，５Ｈ），３．６１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．８９－１．０３（ｍ，４Ｈ），０．０３（ｓ，９Ｈ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）．

【０４３７】

【化１７２】

(iv)



【０４３８】

６－［５－メトキシ－２－メチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－インダゾール。６－［２－メトキシ－４－（２－トリメチル－シラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド（３２０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、３，４－ジアミノ－ピリジン（６８ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及び硫黄（２３ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ）中で混合し、アルゴン下、９０℃で１６時間攪拌した。反応液を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機物を飽和$NaHCO_3$及び塩水（各１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（７５％～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、７８ｍｇ（２１％）の６－［５－メトキシ－２－メチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

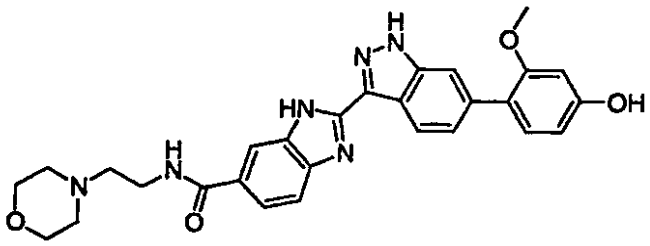
－２－イル］－１Ｈ－インダゾールを白色固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，１ＨＪ＝８．４，０．３Ｈｚ），８．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７，１．２Ｈｚ），７．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．７４－６．８０（ｍ，２Ｈ），５．８０（ｓ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．６３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），０．８９－１．０４（ｍ，４Ｈ），０．０４（ｓ，９Ｈ），－０．０６（ｓ，９Ｈ）．

【０４３９】

実施例２５（ｂ）：３－［６－（２－モルフォリン－４－イル－エチルカルバモイル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４４０】

【化１７３】



【０４４１】

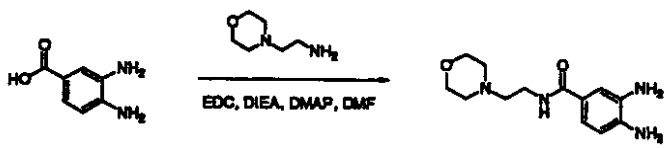
工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに、以下に記載のようにして調製した３，４－ジアミノ－Ｎ－（２－モルフォリン－４－イル－エチル）－ベンズアミドを使用した以外は実施例２５（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６１（ｓ，０．５Ｈ），１３．５９（ｓ，０．５Ｈ），１３．２２（ｓ，０．５Ｈ），１３．１８（ｓ，０．５Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．４６（ｍ，２Ｈ），８．２７（ｓ，０．５Ｈ），８．０２（ｓ，０．５Ｈ），７．７１－７．７９（ｍ，１．５Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．４９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），３．４２（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．４３－２．５１（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ５１３，ｆｏｕｎｄ５１３；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ５１１，ｆｏｕｎｄ５１１．

【０４４２】

３，４－ジアミノ－Ｎ－（２－モルフォリン－４－イル－エチル）－ベンズアミドを、以下のように調製した：

【０４４３】

【化１７４】



【０４４４】

３，４－ジアミノ－Ｎ－（２－モルフォリン－４－イル－エチル）－ベンズアミド。３，４－ジアミノベンゾイックアシッド（５ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）、４－（２－アミノエチル）モルフォリン（５．２ｍＬ、３９．４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（９．２ｍＬ

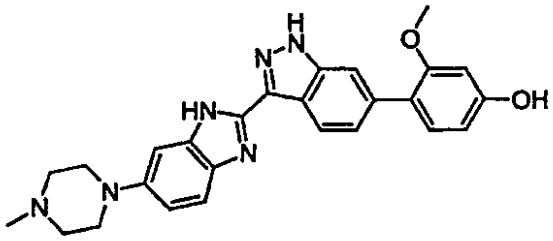
、６６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．４０ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を、０℃で、乾燥ＤＭＦ（８０ｍＬ）中で混合した。ＥＤＣ（９．４５ｇ、４９．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で２４時間攪拌した。減圧濃縮及びシリカゲルクロマトグラフィー（０．２％NH_4OHを含む１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）による精製により、２．６ｇ（３１％）の３，４－ジアミノ－Ｎ－（２－モルフォリン－４－イル－エチル）－ベンズアミドを薄茶色の固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．７２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），７．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ），６．４６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），４．８９（ｂｒｓ，２Ｈ），４．５１（ｂｒｓ，２Ｈ，３．５５（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．２９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．３６－２．４３（ｍ，６Ｈ）．

【０４４５】

実施例２５（ｃ）：３－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４４６】

【化１７５】



【０４４７】

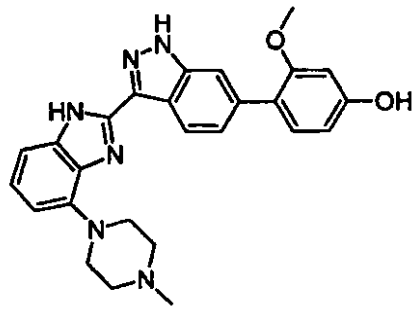
工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－ベンゼン－１，２－ジアミン（Ｈａｒａｐａｎｈａｌｌｉ ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３９，４８０４－０９（１９９６））を用いた以外は実施例２５（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．５１（ｓ，０．３３Ｈ），１３．３８（ｓ，０．６７Ｈ），１２．６６（ｓ，０．３３Ｈ），１２．５９（ｓ，０．６７Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，０．３３Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８，４１（ｄ，０．６７Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，０．６７Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．３１－７．３７（ｍ，１．３３Ｈ），７．２０（ａｐｐｄ，１．３３Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．９２－７．０１（ｍ，１．６７Ｈ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），６．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｂｒｓ，４Ｈ），２．５０（ｂｒｓ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ ｃａｌｃ’ｄ４５５，ｆｏｕｎｄ４５５；［ｍ－Ｈ］／ｚ ｃａｌｃ’ｄ４５３，ｆｏｕｎｄ４５３．

【０４４８】

実施例２５（ｄ）：３－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４４９】

【化１７６】



【０４５０】

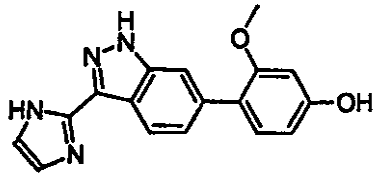
工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－ベンゼン－１，２－ジアミン（Ｈａｒａｐａｎｈａｌｌｉ　ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３９，４８０４－０９（１９９６）、４－異性体の調製と同様）を用いた以外は実施例２５（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４１（ｂｒｓ，１Ｈ），１２．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．０３－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．４６－６．５６（ｍ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｂｒｓ，４Ｈ），２．６２（ｂｒｓ，４Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４５５，ｆｏｕｎｄ４５５；［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４５３，ｆｏｕｎｄ４５３．

【０４５１】

実施例２５（ｅ）：３－イミダゾール－２イル－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４５２】

【化１７７】



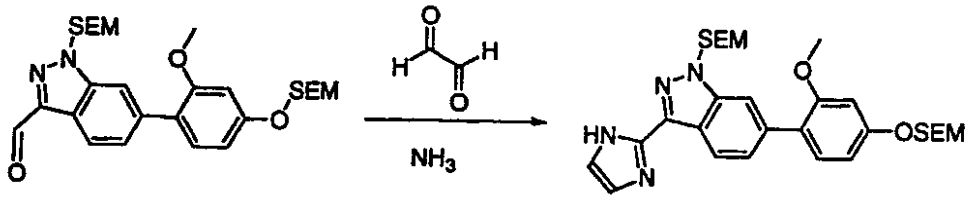
【０４５３】

６－［５－メトキシ－２－メチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－インダゾールの代わりに、６－［５－メトキシ－２－メチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－イミダゾール－２－イル－１Ｈ－インダゾールを用いた以外は実施例２５（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１０（ｓ，１Ｈ），１２．５９（ｓ，１Ｈ），９．５６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．１３－７．２０（ｍ，３Ｈ），６．５４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．４７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ），３．７３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３０７，ｆｏｕｎｄ３０７．

【０４５４】

出発物質を以下のように調製した：

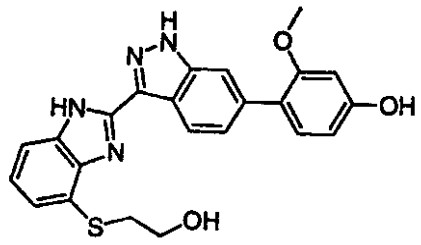
【０４５５】
【化１７８】



【０４５６】
実施例２５（ａ）工程（ｉｉｉ）からの６－［２－メトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド４２０ｍｇ（０．８ｍｍｏｌ）、及び、２８％アンモニア水（０．６ｍＬ）のＴＨＦ（８ｍＬ）／ＭｅＯＨ（８ｍＬ）溶液に、グリオキサール（水中４０重量％、０．４ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を滴下し、溶液を室温で１６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、$CHCl_3$（５０ｍＬ）に溶解した。有機物をH_2O及び塩水（各２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、１２０ｍｇ（２７％）の６－［５－メトキシ－２－メチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－フェニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－イミダゾール－２－イル－１Ｈ－インダゾールを、透明な油で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．０３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．５Ｈｚ），７．２９－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），６．７３－６．７８（ｍ，２Ｈ），５．７３（ｓ，２Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），０．８８－１．０３（ｍ，４Ｈ），０．０３（ｓ，９Ｈ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）．

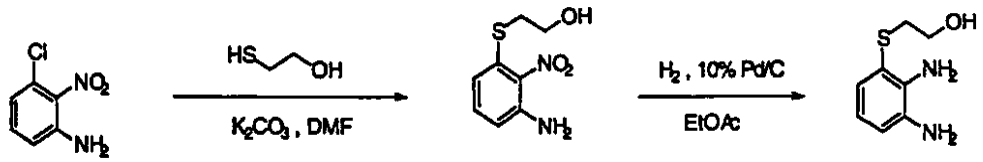
【０４５７】
実施例２５（ｆ）：３－［４－（２－ヒドロキシエチルスルファニル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４５８】
【化１７９】

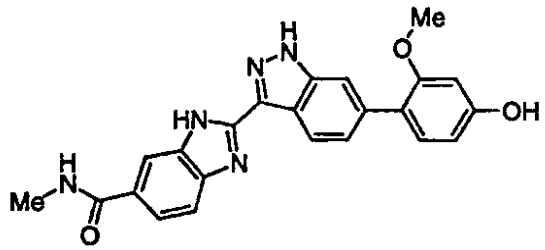


【０４５９】
工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに２－（２，３－ジアミノ－フェニルスルファニル）－エタノール）を用いた以外は実施例２５（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．５１（ｓ，１Ｈ），１３．０２（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．４Ｈｚ），４．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，　３Ｈ），３．６５（ｂｒｓ，２Ｈ），３．３３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｎａ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４５５，ｆｏｕｎｄ４５５．［ｍ－Ｈ］

／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４３１，ｆｏｕｎｄ４３１．
【０４６０】
出発物質を以下のように調製した：
【０４６１】
【化１８０】



【０４６２】
２－（３－アミノ－２－ニトロ－フェニルスルファニル）－エタノール。３－クロロ－２－ニトロ－アニリン（１．１２ｇ、６．５ｍｍｏｌ）、２－メルカプトエタノール（０．６０ｍｌ、８．６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．９９ｇ、７．１ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（１５ｍｌ）中で混合し、１３０℃で４時間攪拌した。溶液を冷却し、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、１．２９ｇ（９３％）の２－（３－アミノ－２－ニトロ－フェニルスルファニル）－エタノールを、明赤色の固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ．ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．２０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．８０（ｓ，２Ｈ），６．７３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，０．９Ｈｚ），６．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．２Ｈｚ），４．９２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．５８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．
【０４６３】
２－（２，３－ジアミノ－フェニルスルファニル）－エタノール。２－（３－アミノ－２－ニトロ－フェニルスルファニル）－エタノール（１．０２ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中１０％のＰｄ－Ｃ（１８０ｍｇ）と共に、４５ｐｓｉのＨ$_{2}$を用いた６時間の水素化により還元した。セライトを通して濾過した後、溶媒を減圧除去した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）による精製により、７６２ｍｇ（８７％）の２－（２，３－ジアミノ－フェニルスルファニル）－エタノールを、薄黄色の固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．９８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ），６．６０－６．７２（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），３．５５（ｂｒｓ，５Ｈ），２．９１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）．
【０４６４】
実施例２５（ｇ）：３－（５－メチルカルバモイル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール
【０４６５】
【化１８１】



【０４６６】
工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに３，４－ジアミノ－Ｎ－メチル－ベンズアミド（Ｋｕｍａｒ，ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２７，１０８３－８９（１９８４））を用いた以外は実施例２５（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．

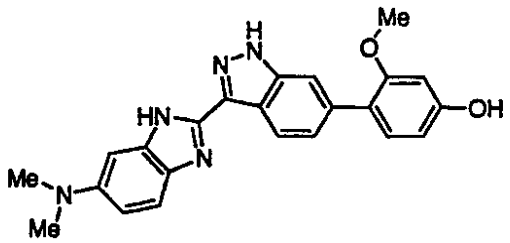
５９（ｓ，０．５Ｈ），１３．５５（ｓ，０．５Ｈ），１３．２１（ｓ，０．５Ｈ），１３．１４（ｓ，０．５Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），８．３８－９．４６（ｍ，２Ｈ），８．２６（ｓ，０．５Ｈ），８．０３（ｓ，０．５Ｈ），７．７１－７．７９（ｍ，１．５Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．３５－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．４９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），２．８１（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝１．５Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４１４，ｆｏｕｎｄ４１４，［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４１２，ｆｏｕｎｄ４１２．

【０４６７】

実施例２５（ｈ）：３－（５－ジメチルアミノ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４６８】

【化１８２】



【０４６９】

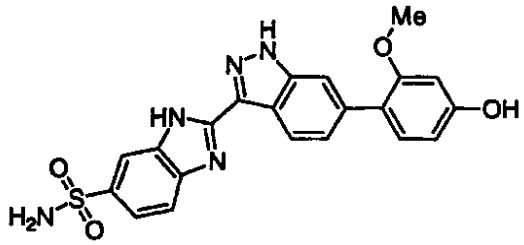
工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに３，４－ジアミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－アニリン（Ｃａｚａｕｘ，ｅｔ．ａｌ．Ｃａｎ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．，７１，１２３６－４６（１９９３））を用いた以外は実施例２５（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｈ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３６（ｓ，１Ｈ），１２．５１（ｂｒｓ．１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５９（ｓ，１Ｈ，７．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．８７（ｂｒｓ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４００，ｆｏｕｎｄ４００，［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ３９８，ｆｏｕｎｄ３９８．

【０４７０】

実施例２５（ｉ）：３－（５－アミノスルフォニル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４７１】

【化１８３】



【０４７２】

工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに３，４－ジアミノ－ベンゼンスルホンアミドを用いた以外は実施例２５（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｉ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６７（ｓ，０．５Ｈ），１３．６４（ｓ，０．５Ｈ），１３．３９（ｓ，０．５Ｈ），１３．３

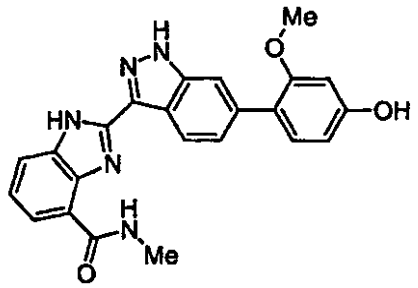
５（ｓ，０．５Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），８．１８（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），７．９９（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），７．８６（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６２－７．７２（ｍ，２．５Ｈ），７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．２０－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．４９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ），３．７５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４３６，ｆｏｕｎｄ４３６，［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４３４，ｆｏｕｎｄ４３４．

【０４７３】

実施例２５（ｊ）：３－（４－メチルカルバモイル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－６－（２－メトキシ－４－ヒドロキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール

【０４７４】

【化１８４】



【０４７５】

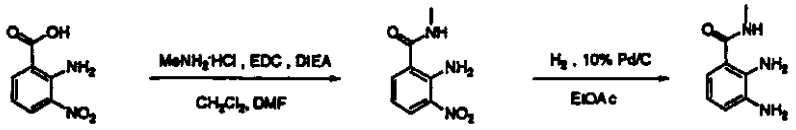
工程（ｉｖ）において、３，４－ジアミノピリジンの代わりに２，３－ジアミノ－Ｎ－メチル－ベンズアミドを用いた以外は実施例２５（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２５（ｉ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．７１（ｓ，１Ｈ），１３．４６（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｂｒｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），９．６１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ），７．６６－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．３６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．５０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［ｍ＋Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４１４，ｆｏｕｎｄ４１４，［ｍ－Ｈ］／ｚ　ｃａｌｃ’ｄ４１２，ｆｏｕｎｄ４１２．

【０４７６】

２，３－ジアミノ－Ｎ－メチル－ベンズアミドを、以下のように調製した：

【０４７７】

【化１８５】



【０４７８】

２－アミノ－Ｎ－メチル－３－ニトロ－ベンズアミド。２－アミノ－３－ニトロ－ベンゾイックアシッド（１．８ｇ、９．９ｍｍｏｌ）及びメチルアミンヒドロクロリド（１．３３ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を乾燥ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３０ｍＬ）／ＤＭＦ（５ｍＬ）中、０℃で攪拌した。ＥＤＣ（２．８３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４．９２ｍＬ、２７．７ｍｍｏｌ）を添加し、室温まで温めながら、溶液を３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（８％ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_{3}$）により精製して、１．４２ｇ（７４％）の２－アミノ－Ｎ－メチル－３－ニトロ－ベンズアミドを、黄色固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２３（ｂｒｓ，２Ｈ），８．１５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ），７．

８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ），６．６８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），２．７６（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．５Ｈｚ）．

【０４７９】

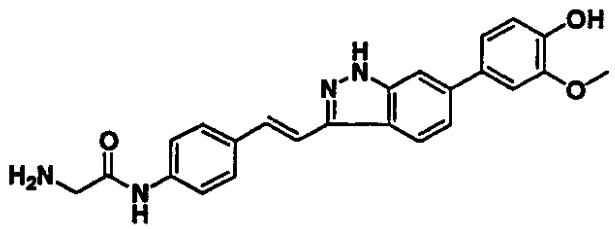
２，３－ジアミノ－Ｎ－メチル－ベンズアミド。２－アミノ－Ｎ－メチル－３－ニトロ－ベンズアミド（１．４ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中１０％のＰｄ－Ｃ（１８０ｍｇ）と共に、５０ｐｓｉのH_2を用いた５時間の水素化により還元した。セライトを通して濾過した後、溶媒を減圧除去した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）による精製により、１．０８ｍｇ（９１％）の２，３－ジアミノ－Ｎ－メチル－ベンズアミドを薄黄色の固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ６．８７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ），６．７６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ），６．５９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），４．２８（ｂｒｓ，４Ｈ），２．９５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）．

【０４８０】

実施例２６：６－（４－ヒドロキシ－３メトキシフェニル）－３－［Ｅ－２－（４－グリシルアミノ－フェニル）－エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０４８１】

【化１８６】



【０４８２】

実施例１（ａ）で記載したのと同様の方法で、以下に記載の出発物質から実施例２６を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．２９（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｍ，５Ｈ），７５８（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｓ，Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），７．０１（ｄ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．４４ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４１５．１，ｆｏｕｎｄ４１５．２．

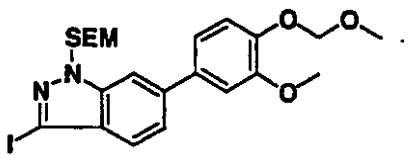
【０４８３】

出発物質を以下のように調製した：

【０４８４】

【化１８７】

(i)



【０４８５】

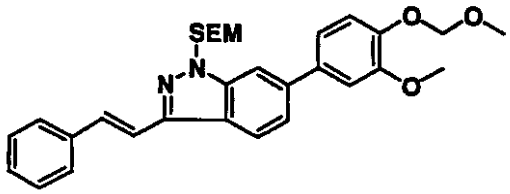
実施例１０、工程（ｉｉ）で記載したのと同様の方法で、実施例１（ａ）、工程（ｖ）で調製した化合物から、３－ヨード－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを調製した：R_f ｓｍ０．１１，ｐ０．４３（酢酸エチル－ヘキサン３：７）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｍ，２Ｈ），５．８２（ｓ，２Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｔ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），０．９５（

t，２Ｈ），－．０３（ｓ，９Ｈ）．

【０４８６】

【化１８８】

(ii)



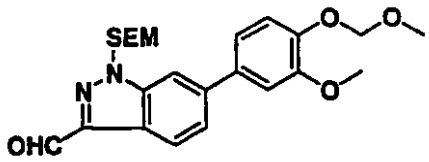
【０４８７】

実施例１１、工程（ｉｉｉ）で記載したのと同様の方法で、３－スチリル－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを調製した：R_f ｓｍ０．４１，ｐ０．３５（酢酸エチル－ヘキサン２：８）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１２（ｄ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｍ，２ｈ），７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３８　（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｍ，４Ｈ），５．８５（ｓ，２Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｔ，２Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，２Ｈ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０４８８】

【化１８９】

(iii)



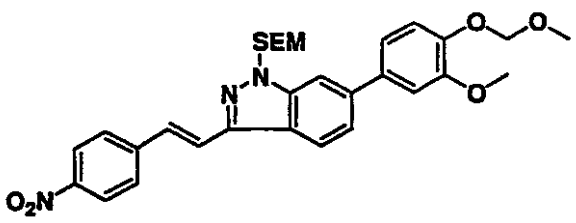
【０４８９】

実施例３３（ａ）、工程（ｉ）で記載したのと同様の方法で、３－カルボキシアルデヒド－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．３３（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），７．２５（ｍ，３Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｔ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，２Ｈ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０４９０】

【化１９０】

(iv)



【０４９１】

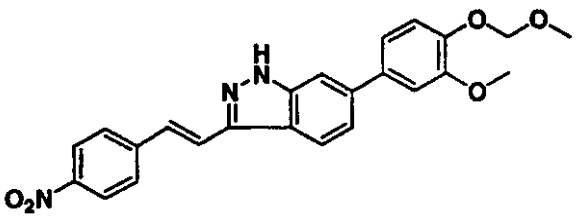
２－ピコリルトリフェニルホスホニウムクロリド－ポタッシウムヒドリドの代わりに、

４－ニトロベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド及びリチウムヘキサメチルジシラジドを用いた以外は実施例３３（ａ）、工程（ｉｉ）で記載したのと同様の方法で、３－（４－ニトロスチリル）－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールを調製した：ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝６．８９ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５６２．４，ｆｏｕｎｄ５６２．４．

【０４９２】

【化１９１】

(v)



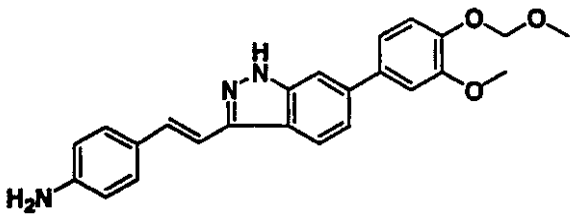
【０４９３】

実施例１１で記載したのと同様の方法で、３－（４－ニトロスチリル）－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを調製した：ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３３３５，３１７８，２９５４，１５９２，１５１２，１３３８，１２５７，１１３６，１２５７，１１３６，９８７ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５８（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３，８．５Ｈｚ），７．２０（ｍ，４Ｈ），７．２６（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝５．１３ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４３２．１，ｆｏｕｎｄ４３２．１．

【０４９４】

【化１９２】

(vi)



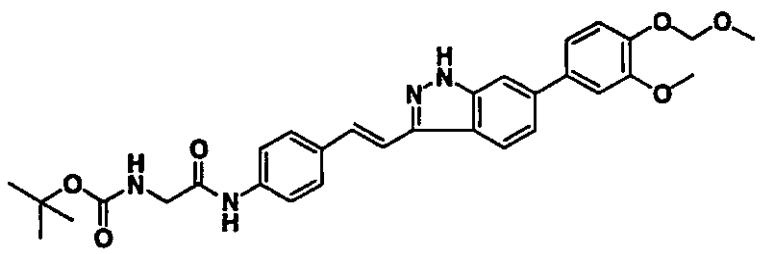
【０４９５】

実施例１１、工程（ｉｖ）で記載したのと同様の方法で、３－（４－アミノスチリル）－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾールを調製した：Ｒ$_f$ｓｍ０．３９，ｐ０．２６（酢酸エチル－ヘキサン６：４）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）３３６６，３２１０，２９５４，１６０８，１５１７，１４６５，１４１２，１２５９，１１５７，１０７７，９８９，９１２ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１１（ｄ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．１５（ｍ，８Ｈ），６．７１（ｄ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．４０ｍｉｎ，ｂｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４０２．２，ｆｏｕｎｄ４０２．２．

【０４９６】

【化１９３】

(vii)



【０４９７】

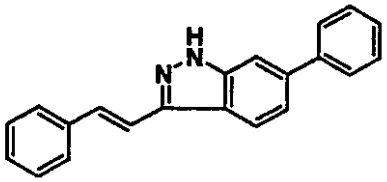
３－（４－アミノスチリル）－６－（３－メトキシ－４－メトキシメトキシ－フェニル）－１Ｈ－インダゾール（９０ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２ｍＬ）中に溶解し、Ｂｏｃ－グリシン（１９６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、５等量）、ＤＭＡＰ（８２ｍｇ、３等量）及びＨＡＴＵ（４２６ｍｇ、５等量）で処理した。混合物を３０分間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水に分割した。有機物質を濃縮し、メタノール（５ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１００ｍｇ）で処理した。混合物を５０℃で３日間加熱した。得られた混合物を再び酢酸エチルと水に分割した。有機物質を濃縮し、シリカ（１０９ｍｇ、６６％）で精製した：R_f ｓｍ０．３２，ｐ０．４６（酢酸エチル－ヘキサン６：４）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）・８．１８（ｂｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．５６（ｍ，５Ｈ），７．４０（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｍ，３Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），５．２０（ｂｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｄ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０４９８】

実施例２７（ａ）：６－フェニル－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０４９９】

【化１９４】



【０５００】

６－フェニル－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（３４５ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を、ＴＢＡＦ溶液（１ＭのＴＨＦ溶液を１６ｍｌ、１６ｍｍｏｌ）及びエチレンジアミン（０．５３ｍｌ、８．１ｍｍｏｌ）で処理し、７０℃で２時間加熱した。その後、溶液を塩水（２００ｍｌ）中に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）で抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、６－フェニル－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールを白色固体（８０ｍｇ、３４％）で得た：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ２９７．１３９２，ｆｏｕｎｄ２９７．１３９３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（８５．１０），Ｈ（５．４４），Ｎ（９．４５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（８５．１０），Ｈ（５．４６），Ｎ（９．４３）．

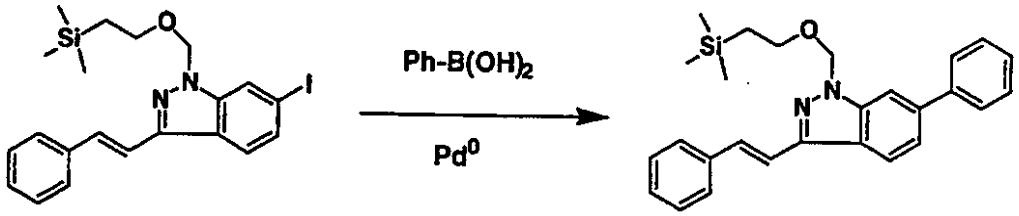
【０５０１】

出発物質を以下のように調製した：

【０５０２】

【化１９５】

(i)



【０５０３】

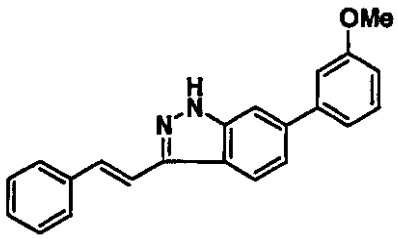
実施例１４、工程（ｉ）からの６－ヨード－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール４７６ｍｇのジオキサン（３ｍｌ、超音波処理により脱気、アルゴンを通気）溶液、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、フェニルボロニックアシッド（３０２ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２Ｍ水溶液を１．２５ｍｌ、上記のように脱気）を、９０℃で２時間加熱した。その後、溶液を酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈し、塩水（２×２０ｍｌ）で洗浄した。有機相をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、６－フェニル－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（３４５ｍｇ、８１％）を、茶色の油で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５，０．７Ｈｚ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．６４－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．８０（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｔ，２Ｅ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），１．１２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）．

【０５０４】

実施例２７（ｂ）：６－（３－メトキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５０５】

【化１９６】



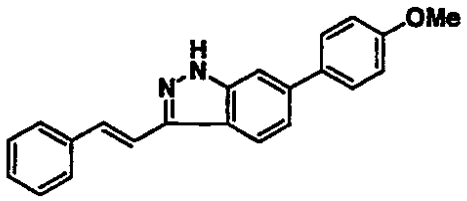
【０５０６】

工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに３－メトキシフェニルボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．９９－６．９２（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３４９．１３１７，ｆｏｕｎｄ３４９．１３４２．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．１Ｈ$_2$Ｏ　Ｃａｌｃ’ｄ．Ｃ（８０．５０），Ｈ（５．５９），Ｎ（８．５５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（８０．４４），Ｈ（５．４９），Ｎ（８．５５）．

【０５０７】

実施例２７（ｃ）：６－（４－メトキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

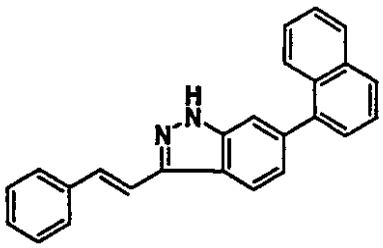
【０５０８】
【化１９７】



【０５０９】
工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに４－メトキシフェニルボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．２０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７６－７．６４（ｍ，５Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），３．８２（ｓ，３Ｈ）ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３２７．１４９７，ｆｏｕｎｄ３２７．１５０２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（８０．９６），Ｈ（５．５６），Ｎ（８．５８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（８０．７１），Ｈ（５．４２），Ｎ（８．４７）．

【０５１０】
実施例２７（ｄ）：６－ナフ－１－チル－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

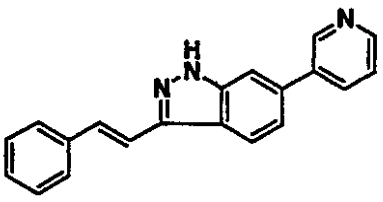
【０５１１】
【化１９８】



【０５１２】
工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに１－ナフタレンボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ．Ｊ＝８．４１），７．９７－７．８７（ｍ，３Ｈ），７．６６－７．３７（ｍ，１３Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３６９．１３６８，ｆｏｕｎｄ３６９．１３５９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄＣ（８６．６８），Ｈ（５．３２），Ｎ（８．１９）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（８６．５２），Ｈ（５．３２），Ｎ（８．１９）．

【０５１３】
実施例２７（ｅ）６－ピリジン－３－イル－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５１４】
【化１９９】



【０５１５】
工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに３－ピリジンボロニック

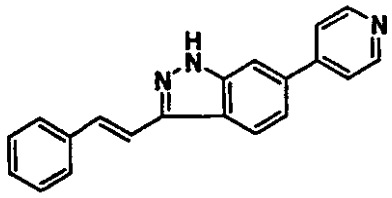
アシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．３０（ｄ，１Ｈ，Ｈ＝８．５Ｈｚ），８．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．６９－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ２９８．１３４４，ｆｏｕｎｄ２９８．１３５６．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．２５Ｈ$_2$Ｏ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７９．５８），Ｈ（５．１８），Ｎ１３．９２）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７９．５３），Ｈ（５．１６），Ｎ（１３．８０）．

【０５１６】

実施例２７（ｆ）６－ピリジン－４－イル－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５１７】

【化２００】



【０５１８】

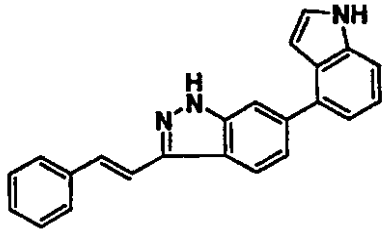
工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに４－ピリジンボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．６９（ｂｓ，２Ｈ），８．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，２Ｈ，Ｈ＝５．６Ｈｚ），７．７５－７．６８（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４０－７３１（ｍ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ２９８．１３４４，ｆｏｕｎｄ２９８．１３５７．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．３Ｈ$_2$Ｏ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７９．３４），Ｈ（５．１９），Ｎ（１３．８８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７９．１４），Ｈ（５．０８），Ｎ（１３．８４）．

【０５１９】

実施例２７（ｇ）：６－インドール－４－イル－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５２０】

【化２０１】



【０５２１】

工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに４－インドールボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．６７－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．２２（ｍ，４Ｈ），６．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３３６．１５０１，ｆｏｕｎｄ３３６．１５０６．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．３Ｈ$_2$Ｏ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７８．９７），Ｈ５．３６），Ｎ（１２．０１）

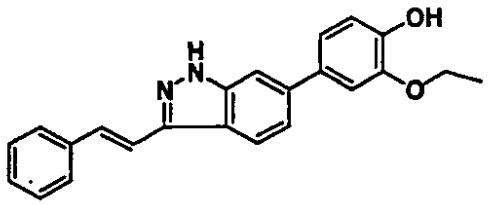
．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７８．９５），Ｈ（５．２０），Ｎ（１２．０３）．

【０５２２】

実施例２７（ｈ）：６－［３－エトキシ－４－ヒドロキシフェニル］－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５２３】

【化２０２】



【０５２４】

工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに３－エトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）ベンゼンボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｈ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．１６（ｍ，１０Ｈ），７．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１５Ｈｚ），４．２７（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），１．５４（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３５７．１６０３，ｆｏｕｎｄ ３５７．１６１１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．２Ｈ$_2$Ｏ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７６．７３），Ｈ（５．７１），Ｎ（７．７８）．ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７６．７２），Ｈ（５．９１），Ｎ（７．６３）．

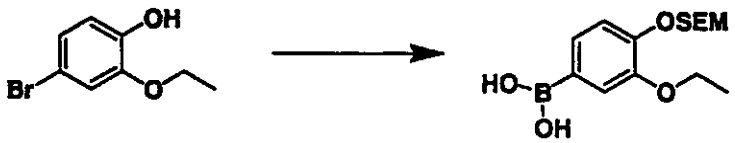
【０５２５】

出発物質を以下のように調製した：

【０５２６】

【化２０３】

(i)



【０５２７】

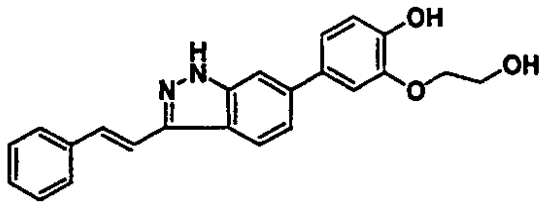
実施例２４（ａ）、工程（ｖｉ）～（ｖｉｉ）で記載したのと同様の方法で、４－ブロモ－２－エトキシ－フェニル（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｓｏｃ．Ｐｌ．，１８７７－７８（１９９２））を、３－エトキシ－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゼンボロニックアシッドに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），５．３７（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．８７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），１．５４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），０．９９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），０．０３（ｓ，９Ｈ）．

【０５２８】

実施例２７（ｉ）：６－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－ヒドロキシフェニル］－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５２９】

【化２０４】



【０５３０】

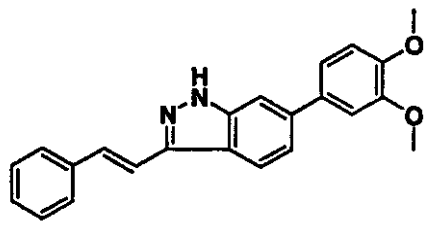
工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに、実施例２４（ｃ）、工程（ｉ）～（ｉｉｉ）で記載したのと同様の方法で２－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェノール（Ｙａｍａｇｕｃｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．，６１，２０４７－５４（１９８８））から調製した３－［２－（トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－エトキシ］－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゼンボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｉ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．７３－７．１７（ｍ，１１Ｈ），６．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．１３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），３．８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝９．７Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３７３．１５５２，ｆｏｕｎｄ３７３．１５６３．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．０５ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７３．３７），Ｈ（５．３５），Ｎ（７．４１）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７３．１１），
Ｈ（５．３３），Ｎ（７．３９）．

【０５３１】

実施例２７（ｊ）：６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５３２】

【化２０５】



【０５３３】

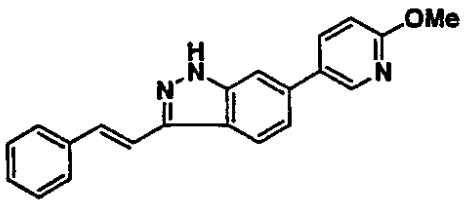
工程（ｉ）において、フェニルボロニックアシッドの代わりに、３，４－ジメトキシフェニルボロニックアシッドを用いた以外は実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｊ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．５１－７．０５（ｍ，１１Ｈ），６．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）３．５８（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３５７．１５９８，ｆｏｕｎｄ３５７．１５０８．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．２H_2O，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７６．７３），Ｈ（５．７１），Ｎ（７．７８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７６．４５），Ｈ（５．７０），Ｎ（７．６８）．

【０５３４】

実施例２７（ｋ）：６－（２－メトキシピリジン－５－イル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５３５】

【化２０６】



【０５３６】

実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－（２－メトキシピリジン－５－イル）－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを６－（２－メトキシピリジン－５－イル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）□□８．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），８．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．９７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．６，８．６Ｈｚ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．３４（ｍ，８Ｈ），６．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３２８．１４５０，ｆｏｕｎｄ３２８．１４６２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７７．０４），Ｈ（５．２３），Ｎ（１２．８３）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７７．００），Ｈ（５．２８），Ｎ （１２．６５）．

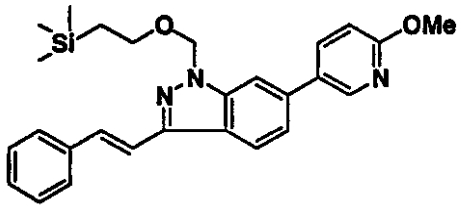
【０５３７】

出発物質を以下のように調製した：

【０５３８】

【化２０７】

(i)



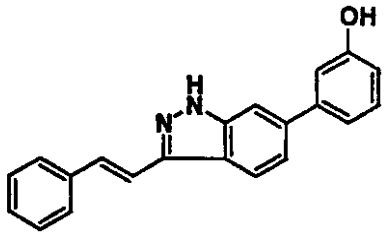
【０５３９】

脱気したジオキサン（１０ｍｌ）中の５－ブロモ－２－メトキシピリジン（２．００ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）、ヘキサメチルジチン（１．１５ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（０．２８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）溶液を１６時間還流した。６－ヨード－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（２．９０ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）を、上記混合物に添加し、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（０．３５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１６時間還流した。その後、混合物を酢酸エチル（１５０ｍｌ）で希釈し、塩水（３０ｍｌ）で洗浄した。有機物をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥した後、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、６－（２－メトキシピリジン－５－イル）－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（１．１２ｇ、４０％）を、黄色固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５１（ｄ．１Ｈ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），８．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．９３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．５，８．６Ｈｚ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．２８（ｍ，８Ｈ），６．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．８３（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），０．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），－０．０３（ｓ，９Ｈ）．

【０５４０】

実施例２８（ａ）６－（３－ヒドロキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

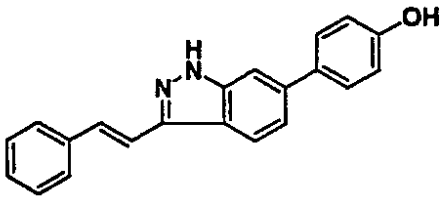
【０５４１】
【化２０８】



【０５４２】
実施例２７（ｂ）の６－（３－メトキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール１００ｍｇ（．３ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃に冷却し、ＢＢｒ$_3$（１ＭのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液を１．８ｍｌ、１．８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を－７８℃で１５分保持し、その後０℃に加温し、３時間保持した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１０ｍｌ）を添加し、その後酢酸エチル（５０ｍｌ）を添加した。有機層を塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、その後減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、６－（３－ヒドロキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール（５５ｍｇ、５９％）を、白色固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７１－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．６１－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．４３－７３５（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．７９（ｍ，１Ｈ）；δ１３．１４（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３），７．６４－７．５２（ｍ，５Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

【０５４３】
実施例２８（ｂ）：６－（４－ヒドロキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５４４】
【化２０９】

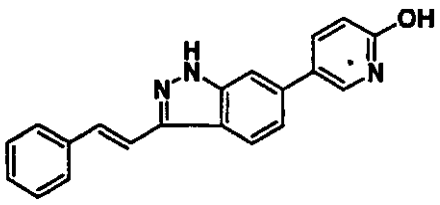


【０５４５】
実施例２８（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｃ）の６－（４－メトキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールを６－（４－ヒドロキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．１４（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．６４－７．５２（ｍ，５Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，２Ｅ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３１３．１３４１，ｆｏｕｎｄ３１３．１３４７．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．５Ｈ$_2$Ｏ　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７８．４８），Ｈ（５．３３），Ｎ（８．７２）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７８．３５），Ｈ（５．２６），Ｎ（８．４９）．

【０５４６】
実施例２８（ｃ）：６－（２－ヒドロキシピリジン－５－イル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５４７】

【化２１０】



【０５４８】

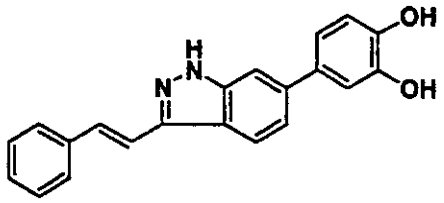
実施例２８（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｋ）の６－（２－メトキシピリジン－５－イル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールを６－（２－ヒドロキシピリジン－５－イル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．９６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．６，９．６５Ｈｚ），７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．ＯＨｚ），７．７４－７．３０（ｍ，９Ｈ），６．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．４Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３１４．１２９３，ｆｏｕｎｄ３１４．１２８０．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．１ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７２．６９），Ｈ（４．８６）．Ｎ（１２．５９）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７２．７７），Ｈ（４．８１），Ｎ（１２．６５）．

【０５４９】

実施例２８（ｄ）：６－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【０５５０】

【化２１１】



【０５５１】

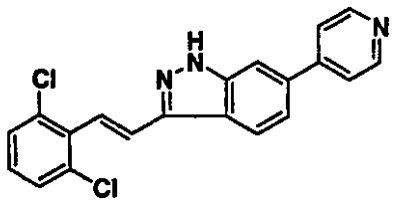
実施例２８（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例２７（ｊ）の６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールを６－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０７（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５），７．７３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３２９．１２９０，ｆｏｕｎｄ３２９．１２７４．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ１．０Ｈ$_{2}$Ｏ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６６．７９），Ｈ（４．７３），Ｎ（７．１５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６６．５４），Ｈ（４．５６），Ｎ（７．３６）．

【０５５２】

実施例２９（ａ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２，６－ジクロロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５５３】

【化２１２】



【０５５４】

実施例２７（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２，６－ジクロロフェニル）エテニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２，６－ジクロロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾールに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１３．５５（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６，１．６Ｈｚ），８．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），７．６６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．５，１．４Ｈｚ），７．５８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５１（ｓ，２Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３６６，ｆｏｕｎｄ３６６．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．７Ｈ$_{2}$Ｏ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６３．４０），Ｈ（３．８３），Ｎ（１１．０９）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６３．６３），Ｈ（３．７５），Ｎ（１０．８３）．

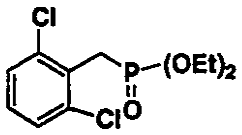
【０５５５】

出発物質を以下のように調製した：

【０５５６】

【化２１３】

(i)



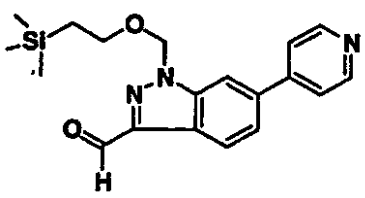
【０５５７】

２，６－ジクロロベンジルブロミド（１．２０ｇ、５ｍｍｏｌ）をトリエチルホスファイト（１．６６ｇ、１０ｍｍｏｌ）と混合し、１５０℃で２時間加熱した。その後、得られた混合物を１６０℃、減圧下（１０ｍｍＨｇ）で蒸留し、過剰のトリエチルホスファイトを除去した。（２，６－ジクロロ－ベンジル）－ホスホニックアシッドジエチルエーテル（１．４６ｇ、１００％）を無色の液体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３３－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０２（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝２２．４Ｈｚ），１．２７（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）．

【０５５８】

【化２１４】

(ii)



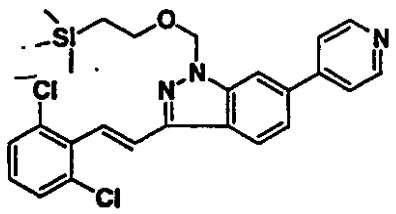
【０５５９】

ＴＨＦ（２５ｍｌ）及びＭｅＯＨ（２５ｍｌ）中の６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－スチリル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（２．１３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）溶液に、－７８℃で１５分間、オゾンガスを通気した。次に、溶液にアルゴンを－７８℃で１０分間通気し、その後ジメチルスルフィド（１．４６ｍｌ、２０ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温まで加温し、２時間保持した。溶液を塩水（３００ｍｌ）に注いだ後、酢酸エチル（３×１００ｍｌ）で抽出した。有機物を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを白色固体で得た（２．２ｇ、７５％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．３９（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．４５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６６（ｍ，３Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），０．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），０．００（ｓ，９Ｈ）．

【０５６０】

【化２１５】

(iii)



【０５６１】

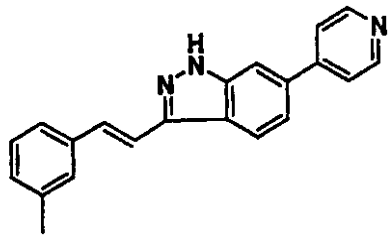
ＤＭＦ（１５ｍｌ）中の（２，６－ジクロロベンジル）ホスフィニックアシッドジエチルエステル（５８２ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）溶液を０℃に冷却し、ＮａＨ（ミネラルオイル中６０％を１６０ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を０℃で３０分保持した後、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド（３５３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を１時間かけて室温まで加温した後、室温で２時間保持した。溶液を塩水（２５０ｍｌ）に注いだ後、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）で抽出した。有機物を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２，６－ジクロロフェニル）エテニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（３３０ｍｇ、６７％）を黄色の油で得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．７２（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６，１．５Ｈｚ），８．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓｓ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），７．６０（ｓ，２Ｈ），７．５６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５，１３Ｈｚ），７．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），０．９２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），０．００（ｓ，９Ｈ）．

【０５６２】

実施例２９（ｂ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３－メチルフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５６３】

【化２１６】



【０５６４】

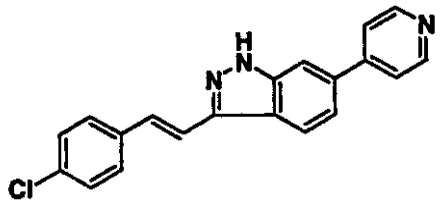
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを目的の生成物に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）８．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．８．４１－８．３５（ｍ，３Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６，１．６Ｈｚ），７．６７－７．４８（ｍ，４Ｈ），７．３５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３１２，ｆｏｕｎｄ３１２．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．２Ｈ$_{2}$Ｏ，１．１ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６３．２７），Ｈ（４．２３），Ｎ（９．５４）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６３．０８），Ｈ（４．１８），Ｎ（９．８０）．

【０５６５】

実施例２９（ｃ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（４－クロロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５６６】

【化２１７】



【０５６７】

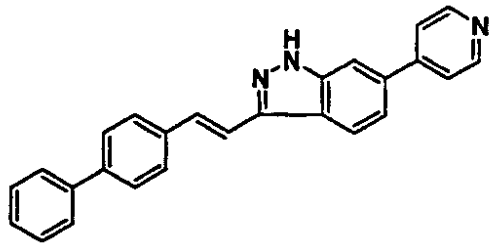
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを目的の生成物に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４０（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６，１．６Ｈｚ），８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６，１．６Ｈｚ），７．７８（ｄ，，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６７－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．１５Ｈ$_{2}$Ｏ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７１．８１），Ｈ（４．３１），Ｎ（１２．５６）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７１．８５），Ｈ（４．２６），Ｎ（１２．４８）．

【０５６８】

実施例２９（ｄ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（ビフェニル－４－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５６９】

【化２１８】



【０５７０】

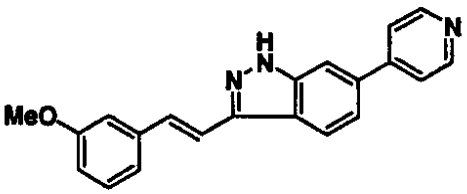
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｄ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．４０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６，１．５Ｈｚ），８．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７９（ｍ，４Ｈ），７．７３（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．６６－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４１－７３４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３７４，ｆｏｕｎｄ３７４．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．２０Ｈ$_2$Ｏ　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（８２．８２），Ｈ（５．１９），Ｎ（１１．１５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（８２．８２），Ｈ（５．１９），Ｎ（１１．１６）．

【０５７１】

実施例２９（ｅ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３－メトキシフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５７２】

【化２１９】



【０５７３】

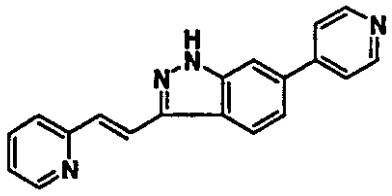
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｅ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．３９（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），８．３３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６，１．５Ｈｚ），７．６５－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，３Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３２８，ｆｏｕｎｄ３２８．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．２０Ｈ$_2$Ｏ　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７６．２０），Ｈ（５．３０），Ｎ（１２．７０）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７６．１７），Ｈ（５．３４），Ｎ（１２．６５）．

【０５７４】

実施例２９（ｆ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（ピリジ－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５７５】

【化２２０】



【０５７６】

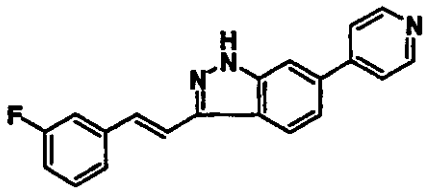
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｆ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．７８（ｍ，３Ｈ），７．７３－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，１Ｈ）．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．０５Ｈ$_2$Ｏ ＣＬａｌｃ’ｄ，Ｃ（７６．２６），Ｈ（４．７５），Ｎ（１８．７２）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７６．２２），Ｈ（４．７９），Ｎ（１８．７６）．

【０５７７】

実施例２９（ｇ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３－フルオロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５７８】

【化２２１】



【０５７９】

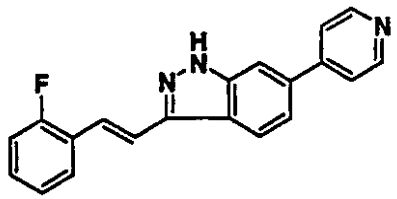
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｇ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．４０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），８．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ１＝４．５，１．６Ｈｚ），７．７４－７．５２（ｍ，５Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３１６，ｆｏｕｎｄ３１６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７６．１７），Ｈ（４．４８），Ｎ（１３．３３）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７６．０７），Ｈ（４．５３），Ｎ（１３．３６）．

【０５８０】

実施例２９（ｈ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２－フルオロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５８１】

【化２２２】



【０５８２】

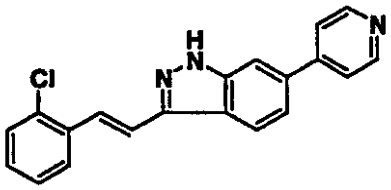
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｈ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．４３（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．９８－７．９０（Ａ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．７Ｈｚ），７．７３－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４０－７３１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３１６，ｆｏｕｎｄ３１６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７６．１７），Ｈ（４．４８），Ｎ（１３．３３）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７６．１２），Ｈ（４．５１），Ｎ（１３．２９）．

【０５８３】

実施例２９（ｉ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３－クロロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５８４】

【化２２３】



【０５８５】

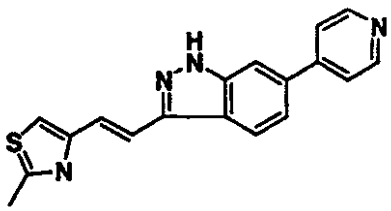
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｉ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．４２（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），８．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，２Ｈ．Ｊ＝４．５，１．７Ｈｚ），７．７４－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３７－７２１（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３３２，ｆｏｕｎｄ３３２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７２．４０），Ｈ（４．２５），Ｎ　（１２．６７）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７２．５２），Ｈ（４．２８），Ｎ（１２．５７）．

【０５８６】

実施例２９（ｊ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２－メチルチアゾール－４－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５８７】

【化２２４】



【０５８８】

実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｊ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），８．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ），７．７０－７．５０（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［

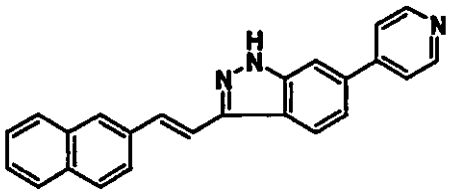
M＋H］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３１９，ｆｏｕｎｄ３１９．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．１５ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６５．５１），Ｈ（４．２５），Ｎ（１６．７０）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６５．５６），Ｈ（４．３７），Ｎ１６．５３）．

【０５８９】

実施例２９（ｋ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（ナフタレン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５９０】

【化２２５】



【０５９１】

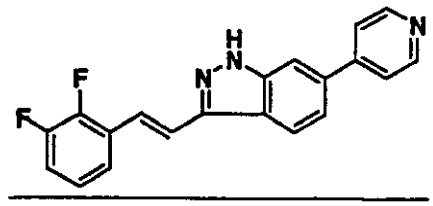
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｋ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）・１３．４０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，２Ｈ，４．６，１．４Ｈｚ），８．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．８９（ｍ，８Ｈ），７．８３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６，１．６Ｈｚ），７．７４（ｓ，２Ｈ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５，１．４Ｈｚ），７．６０－７．４６（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３４８，ｆｏｕｎｄ３４８．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ１．０５ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６７．１０），Ｈ（３．８９），Ｎ（９．００）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６７．２０），Ｈ（３．９３），Ｎ（９．０５）．

【０５９２】

実施例２９（ｌ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２，３－ジフルオロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５９３】

【化２２６】



【０５９４】

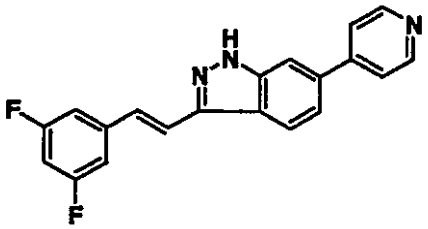
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｌ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$＋ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．８，１．５Ｈｚ），７．５７－７．３９（ｍ，３Ｈ），３７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ）７．０６－６．９６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３３４，ｆｏｕｎｄ３３４．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．８０Ｈ$_2$Ｏ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６９．０８），Ｈ（４．２３），Ｎ（１２．０８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６８．７７），Ｈ（３．９３），Ｎ（１１．８５）．

【０５９５】

実施例２９（ｍ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３，５－ジフルオロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５９６】

【化２２７】



【０５９７】

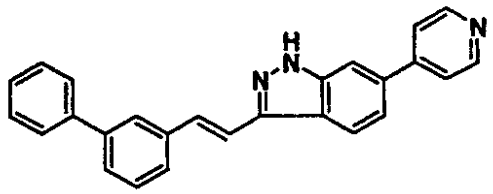
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｍ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．６９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），８．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），７．７１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），７．６２（ｓ１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．１１），６．９５－６．８９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３３４，ｆｏｕｎｄ３３４．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７２．０６），Ｈ（３．９３），Ｎ（１２．６１）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７２．２０），Ｈ（４．０１），Ｎ（１２．５８）．

【０５９８】

実施例２９（ｎ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（ビフェニル－３－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０５９９】

【化２２８】



【０６００】

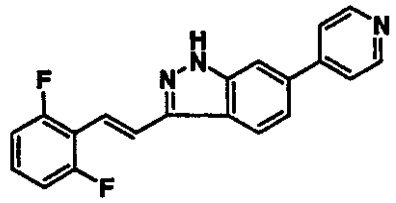
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｎ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．７９－７．３７（ｍ，１１Ｈ）．ＭＳ　（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３７４，ｆｏｕｎｄ３７４．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（８３．６２），Ｈ（５．１３），Ｎ（１１．２５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（８３．４７），Ｈ（５．０８），Ｎ（１１．３２）．

【０６０１】

実施例２９（ｏ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２，６－ジフルオロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６０２】

【化２２９】



【０６０３】

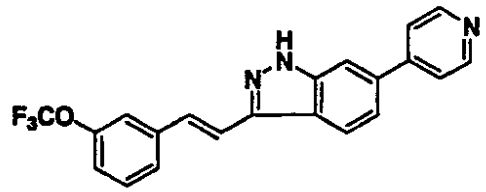
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｏ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．６９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），８．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），７．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ），７．７１（１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３３４，ｆｏｕｎｄ３３４．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ ０．１Ｈ$_2$Ｏ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７１．６７），Ｈ（３．９７），Ｎ（１２．５４）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７１．３７），Ｈ（３．９０），Ｎ（１２．３１）．

【０６０４】

実施例２９（ｐ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３－トリフルオロメトキシフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６０５】

【化２３０】



【０６０６】

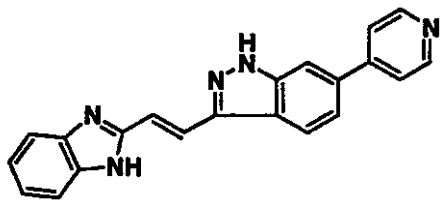
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｐ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．８４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），８．４３．（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．１９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３８２，ｆｏｕｎｄ３８２．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ１．０ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（５５．７６），Ｈ（３．０５），Ｎ（８．４８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（５５．８４），Ｈ（３．０９）．Ｎ（８．４５）．

【０６０７】

実施例２９（ｑ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（ベンジミダゾール－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６０８】

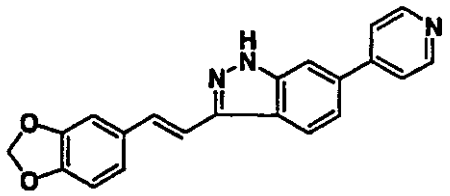
【化２３１】



【０６０９】
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｑ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．２），７．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６０－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ），７．２２－７．１９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＯ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３３８，ｆ３３８．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ２．０ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ，０．２H_2O，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（５２．７７），Ｈ（３．０８），Ｎ（１２．３１）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（５２．５９），Ｈ（３．１７），Ｎ（１２．１８）．

【０６１０】
実施例２９（ｒ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３，４－メチレンジオキシフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

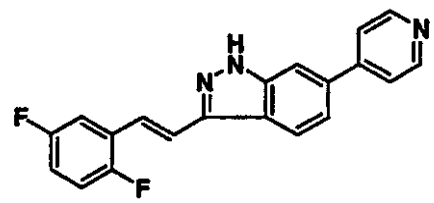
【０６１１】
【化２３２】



【０６１２】
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９ｒに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），７．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．９Ｈｚ），７．４６－７．４２ （ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），６．９５（ｄ，１Ｈ，８．０Ｈｚ），６．０５（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３４２，ｆｏｕｎｄ３４２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７３．８９），Ｈ（４．４３），Ｎ（１２．３１）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７３．７４），Ｈ（４．５２），Ｎ（１２．４０）．

【０６１３】
実施例２９（ｓ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（２，５－ジフルオロフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６１４】
【化２３３】



【０６１５】
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｓ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ８．５３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６０（４，

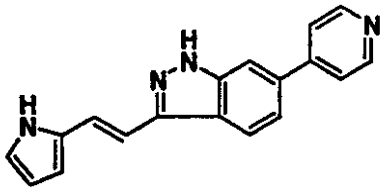
２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．５６－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８１（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３３４，ｆｏｕｎｄ３３４．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．３０H_2O，Ｃａｌｃ’ｄ，　Ｃ（７０．９１），Ｈ（４．０５），Ｎ（１２．３７）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７０．９７），Ｈ（４．１７），Ｎ（１２．３７）．

【０６１６】

実施例２９（ｔ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６１７】

【化２３４】



【０６１８】

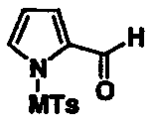
実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｔ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ８．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），８．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８６（ｓ＜，１Ｈ），７．７９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．５７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．５Ｈｚ，Ｊ２＝１．５Ｈｚ），７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ），６．８７－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．４０－６．３５（ｍ，１Ｈ），６．１６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．９Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ２８７，ｆｏｕｎｄ２８７．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．５ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ，０．３ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｕｒａｎ，０．１ｈｅｘａｎｅｓ，０．１ｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｄｉａｍｉｎｅ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７２．０７），Ｈ（６．２１），Ｎ（１６．０５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７１．９５），Ｈ（６．２０），Ｎ（１５．７６）．

【０６１９】

出発物質を以下のように調製した：

【０６２０】

【化２３５】



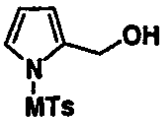
【０６２１】

（ｉ）１Ｈ－ピロール－２－カルバルデヒド（９．５ｇ、１００ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（５００ｍｌ）の溶液を氷浴中で冷却した。Bu^tONa（１９．２ｇ、２００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で１時間攪拌した。その後、ＭｔｓＣｌ（３２．７ｇ、１５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで加温し、室温で２時間保持した。その後、溶液を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍｌ）で処理し、混合物を塩水（２Ｌ）に注いだ。混合物をＥｔＯＡｃ（３×３００ｍｌ）で抽出した。有機層を合わせて、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－ピロール－２－カルバルデヒド（１５．７ｇ、５７％）を明黄色の油で得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ９．５０（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．７，１．８Ｈｚ），６．９５（ｓ，２Ｈ），６．３８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），２．５

０（ｓ，６Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．

【０６２２】

【化２３６】

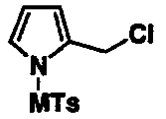


【０６２３】

（ｉｉ）１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－ピロール－２－カルバルデヒド（２．７７ｇ、１０ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１００ｍｌ）を、室温にてＬｉＢＨ$_4$（０．４４ｇ、２０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を室温で１時間保持した。その後、ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）を添加し、得られた混合物を塩水（６００ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍｌ）で抽出した。有機層を合わせて、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、［１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－ピロール－２－イル］－メタノールを明茶色の油で得た（２．４３ｇ、８７％）。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．３，１．８Ｈｚ），６．９９（ｓ，２Ｈ），６．２８－６．２３（ｍ，１Ｈ），６．１８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝３．３Ｈｚ），４．４２（ｓ，２Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．

【０６２４】

【化２３７】



【０６２５】

（ｉｉｉ）ＣＨＣｌ$_3$（２５ｍｌ）中の［１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－ピロール－２－イル］－メタノール（１．４ｇ、５．０ｍｍｏｌ）溶液を、氷浴中で冷却した。ＳＯＣｌ$_2$（１．１ｍｌ、１５ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。溶液を室温まで加温し、さらに４５分間保持した。

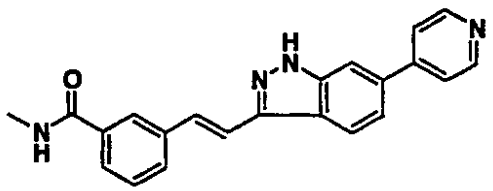
その後、溶液を減圧下で濃縮した。２－クロロメチル－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－１Ｈ－ピロール（１．５ｇ、１００％）を、茶色の固体で得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．３，１．７Ｈｚ），６．９８（ｓ，２Ｈ），６．３８－６．３４（ｍ，１Ｈ），６．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），４．５８（ｓ，２Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．

【０６２６】

実施例２９（ｕ）：６－ピリジ－４－イル－３－Ｅ－［２－（３－メチルカルバモイルメトキシフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６２７】

【化２３８】



【０６２８】

実施例２９（ａ）で記載したのと同様の方法で、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒドを実施例２９（ｕ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．６８（

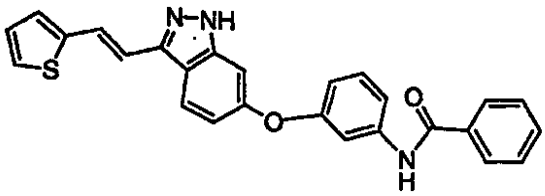
d，2H，J＝5．9Hz），8．51（brs，1H），8．37（d，1H，J＝8．5Hz），8．19（s，1H），7．93（s，1H），7．87（d，1H，J＝7．7Hz），7．85（d，2H，J＝6．1Hz），7．62（d，1H，J＝8．1Hz），7．65－7．63（m，3H），7．51（t，1H，J＝7．6Hz）．MS（ES）［M＋H］／z Calc'd355，found355．Analyzed with0．4trifluoroacetic acid，0．50H_2O，Calc'd，C（69．67），H（4．98），N（14．26）．Found：C（69．78），H（5．18），N（14．08）．

【0629】

実施例30（a）：6－［3－ベンザミドフェノキシ］－3－E－［2－（チエン－2－イル）エテニル］－1H－インダゾール

【0630】

【化239】



【0631】

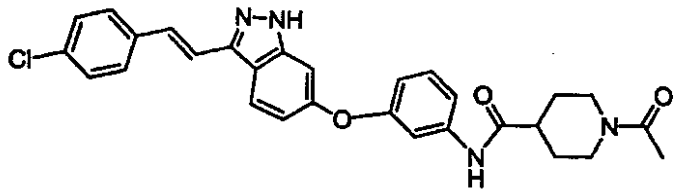
工程（i）において、3－（4－クロロフェニル）アクリロイルクロリドの代わりに（E）－3－チオフェン－2－イル－アクリロイルクロリドを用いた以外は実施例6（a）と同様の方法で、実施例30（a）を調製した。^{1}HNMR（DMSO－d_6）δ13．05（s．1H），10．33（s，1H），8．19（d，1H，J＝8．8Hz），7．92（d，2H，J＝6．9Hz），7．70（d，1H，J＝16．5Hz），7．65－7．49（m，6H），7．40（t，1H，J＝8．1Hz），7．35（s，1H，with fine splitting），7．20（d，1H，J＝16．5Hz），7．10（m，1H），7．04（s，1H），6．98（d，1H，J＝8．8Hz），6．86（s，1H，J＝9．8Hz）．Anal．Calc for $C_{26}H_{19}N_3O_2S\cdot 0.6H_2O$：C，69．65；H，4．54；N，9．37；S，7．15．Found：C，69．77；H，4．45；N，9．52；S，7．02．

【0632】

実施例30（b）6－［3－（1－アセチルピペリジン－4－イルカルボキサミド）フェノキシ］－3－E－［2－（4－クロロフェニル）エテニル］－1H－インダゾール

【0633】

【化240】



【0634】

工程（ii）において、ベンジルクロリドの代わりに1－アセチル－ピペリジン－4－カルボキシリックアシッド及びHATUを用いた以外は実施例6（a）に記載したのと同様の方法で、実施例30（b）を調製した。^{1}HNMR（DMSO－d_6）（J＝8．6Hz）・7．76，（d，J＝8．6Hz），7．53（d，J＝6．2Hz），7．46（d，J＝8．4Hz），7．37（m，3H），7．01（s，1H，with fine splitting），6．97（d，J＝8．8Hz），6．78（d，J＝

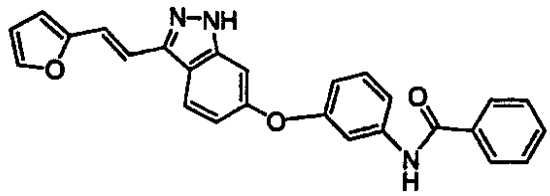
7．7Ｈｚ），４．３８（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｍ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{29}H_{27}ClN_4O_3 \cdot 1.3H_2O$：Ｃ，６４．６９；Ｈ，５．５４；Ｎ，１０．４１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６４．６４；Ｈ，５．５１；Ｎ，１０．２３．

【０６３５】

実施例３０（ｃ）：６－［３－ベンザミドフェノキシ］－３－Ｅ－［２－（フル－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６３６】

【化２４１】



【０６３７】

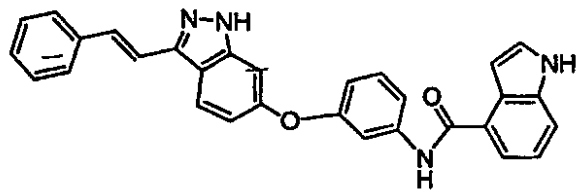
工程（ｉ）において、３－（４－クロロフェニル）アクリロイルクロリドの代わりに、Ｃｏｌｌｅｃｔ，Ｃｚｅｃｈ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，５２，４０９－２４（１９８７）により調製した（Ｅ）－３－フラン－２－イル－アクリロイルクロリドを用いた以外は実施例６（ａ）と同様の方法で、実施例３０（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．００（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．９１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．ＯＨｚ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．５１（ｍ，５Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．３０（ＡＢ，２Ｈ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．６５（ｓ，１Ｈ，ｗｉｔｈ ｆｉｎｅ ｓｐｌｉｔｔｉｎｇ），６．６０（ｓ，１Ｈ，ｗｉｔｈ ｆｉｎｅ ｓｐｌｉｔｔｉｎｇ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{26}H_{19}N_3O_2 \cdot 0.7H_2O$：Ｃ，７１．９４；ｔＨ，４．７４；Ｎ，９．６８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．１７；Ｈ，４．８３：Ｎ，９．４４．

【０６３８】

実施例３０（ｄ）：６－［３－（インドール－４－イルカルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－スチリルインダゾール

【０６３９】

【化２４２】



【０６４０】

工程（ｉｉ）において、３－（３－スチリル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）フェニルアミンの代わりに３－（スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）フェニルアミンを、ベンゾイックアシッドの代わりに１Ｈ－インドール－４－カルボキシリックアシッドを用いて、実施例３０（ａ）で記載したのと同様の方法で実施例３０（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）・１２．９９（ｓ，１Ｈ，１１．３３（ｓ，１Ｈ），１０．２４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．７２－７．３８（ｍ，１０Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｍ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌ

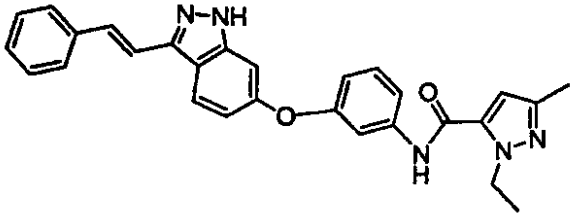
ｃ ｆｏｒ $C_{30}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.6H_2O$：Ｃ，７４．８６；Ｈ，４．８６；Ｎ，１１．６４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．９０；Ｈ，５．０１；Ｎ，１１．３３．

【０６４１】

実施例３０（ｅ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－スチリルインダゾール

【０６４２】

【化２４３】



【０６４３】

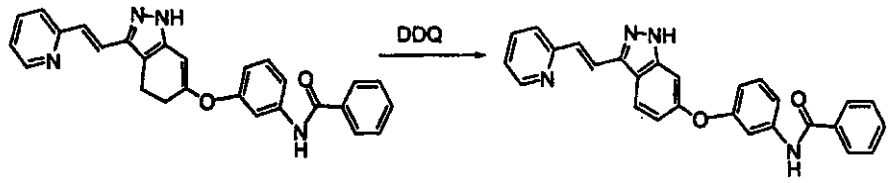
工程（ｉｉ）において、３－（３－スチリル－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）フェニルアミンの代わりに３－（スチリル－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）フェニルアミンを、ベンゾイックアシッドの代わりに１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシリックアシッドを用いて、実施例３０（ａ）で記載したのと同様の方法で実施例３０（ｅ）を調製した。

【０６４４】

実施例３１（ａ）：６－［３－ベンザミドフェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６４５】

【化２４４】



【０６４６】

１５ｍＬの１，４－ジオキサン中に、６－［３－ベンザミドフェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール（４９２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を攪拌した溶液に、３８６ｍｇ（１．７ｍｍｏｌ）の２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（ＤＤＱ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間攪拌した後、飽和$NaHCO_3$溶液及びＥｔＯＡｃに注いだ。相分離し、水相をＥｔＯＡｃで再抽出した。

有機相を合わせて、飽和$NaHCO_3$溶液に続いて飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、CH_2Cl_2／ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ（１：１：０．１）で溶出した。得られた油をＥｔＯＡｃ／ヘキサンから粉砕し、表題の化合物を黄褐色の固体で得た（４２０ｍｇ、８６％）。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．１２（ｓ，１Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．９３（ｍ，３Ｈ），７．８２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．６８－７．４９（ｍ，７Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，ｗｉｔｈ ｆｉｎｅ ｓｐｌｉｔｔｉｎｇ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{27}H_{20}N_4O_2 \cdot 0.65EtOAc$：Ｃ，７２．５９；Ｈ，５．１９；Ｎ，１１．４４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．３４；Ｈ，５

．１１；Ｎ，１１．８２．

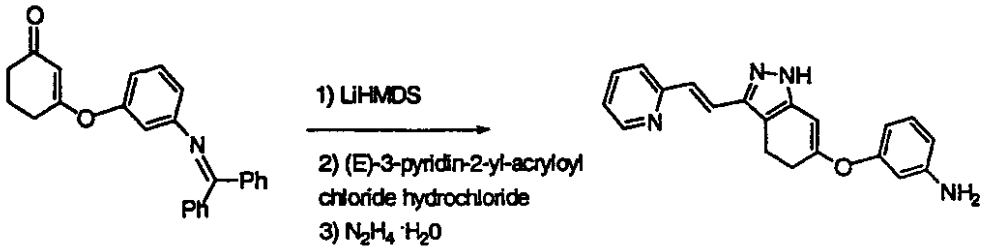
【０６４７】

出発物質を以下のように調製した：

【０６４８】

【化２４５】

step (i)



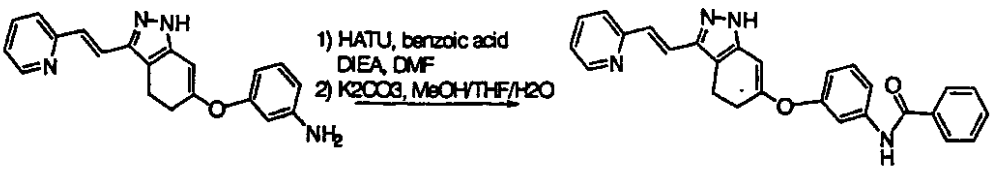
【０６４９】

２０ｍＬのＴＨＦ中の３－［３－（ベンズヒドリリデン－アミノ）－フェノキシ］－シクロヘキセ－２－ノン（４．００ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）を、－７８℃のＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液を３６ｍＬ）溶液に、ゆっくり添加した。添加終了から１５分後、（Ｅ）－３－ピリジン－２－イル－アクリロイルクロリドヒドロクロリドを添加し、－７８℃で３０分間攪拌を続けた。飽和NH_4Cl溶液で反応を終了させ、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。有機相を合わせ、飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出した。適当なフラクションを減圧下で濃縮し、ＥｔＯＨ／ＨＯＡｃ（１：１、８ｍｌ）に溶解した。この溶液に、８０℃でヒドラジンヒドレート（３．４ｍｌ、７０．０ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、全ての出発物質は消滅し、反応混合物を、注意しながら、飽和$NaHCO_3$に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。有機相を合わせ、飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出して、６－（３－アミノフェノキシ）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール（６７６ｍｇ、１９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５１（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），７．７８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．５１（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｍ，２Ｈ），６．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，ｗｉｔｈ ｆｉｎｅ ｓｐｌｉｔｔｉｎｇ），６．３２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５４（ｓ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），２．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）；ＭＳ［ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３３１．Ｆｏｕｎｄ：３３１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{20}H_{18}N_4O \cdot 0.15H_2O$：Ｃ，７２．１２；Ｈ，５．５４；Ｎ，１６．８２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．１１；Ｈ，５．５５；Ｎ，１６．６１．

【０６５０】

【化２４６】

step (ii)



【０６５１】

１５ｍＬのＤＭＦ中でジヒドロアニリン（３５０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びベンゾ

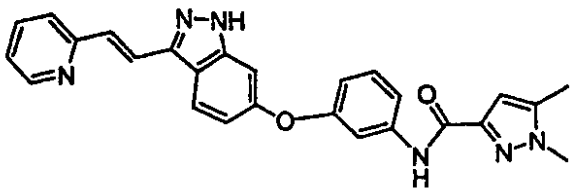
イックアシッド（７７６ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ）を攪拌した溶液に、ＨＡＴＵ（２．４２ｇ、６．３６ｍｍｏｌ）及びＮＥｔ$_3$（１．８ｍｌ、１２．７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で１時間加熱し、冷却し、氷／飽和ＮａＣｌ溶液に注いだ。沈殿を吸引濾過で集め、Ｈ$_2$Ｏで洗浄し、空気乾燥した。この濾過した塊を１０ｍＬのＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：１）に溶解し、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６５０ｍｇ）及び１ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加した。１時間後、反応混合物を飽和ＮａＣｌ溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。有機相を合わせ、飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（１：１：０．１）で溶出して、６－［３－ベンザミドフェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール（３３３ｍｇ、７２％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．５８（ｂｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），７．９５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．８１－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５０（ｍ，６Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），６．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．６４（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），２．６６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$・０．１ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：Ｃ，７３．４８；Ｈ，５．０５；Ｎ，１２．６５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ．７３．４８；Ｈ，５．０５：Ｎ，１２．４８．

【０６５２】

実施例３１（ｂ）：６－［３－（（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６５３】

【化２４７】



【０６５４】

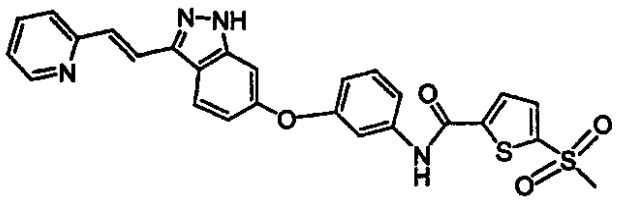
工程（ｉｉ）において、ベンゾイックアシッドの代わりに１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３カルボキシリックアシッドを用いた以外は実施例３１（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例３１（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．１３（ｓ，１Ｈ，１０．０７（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４３Ｈｚ），８．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），７．８２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．６９（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８０（ｍ，１Ｈ，６．５２（ｓ，１Ｈ）３．８１（ｓ，３Ｈ）２．２９（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$・０．１ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／０．１ ｈｅｘａｎｅｓ：Ｃ，６８．５８；Ｈ，５．０９；Ｎ，１７．９７．Ｆｏｔｍｄ：Ｃ．６８．２６；ａ５．２５；Ｎ，１７．６１．

【０６５５】

実施例３１（ｃ）：６－［３－（（５－メチルスルホニルチエン－２－イル）カルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６５６】

【化２４８】



【０６５７】

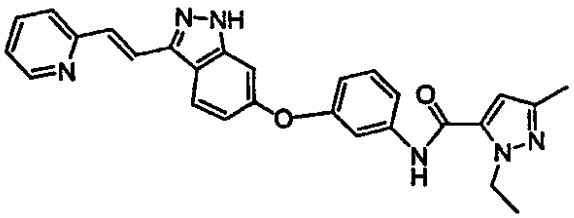
工程（ｉｉ）において、ベンゾイックアシッドの代わりに５－メタンスルホニル－チオフェン－２－カルボキシリックアシッドを用いた以外は実施例３１（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例３１（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１７（ｓ，１Ｈ），１０．５８（ｓ，１Ｈ，８．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．ＯＨｚ），８．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），７．９７－７．７９（ｍ，３Ｈ），７．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．６０－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ，ｗｉｔｈ ｆｉｎｅ ｓｐｌｉｔｔｉｎｇ），７．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈ，ｗｉｔｈ ｆｉｎｅ ｓｐｌｉｔｔｉｎｇ），３．４１（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{2}$・０．４ＥｔＯＡｃ：Ｃ，６０．０７；Ｈ，４．２４；Ｎ，１０．１５；Ｓ，１１．６２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６０．２２；Ｈ，４．４８；Ｎ，１０．０５；Ｓ，１１．４９．

【０６５８】

実施例３１（ｄ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６５９】

【化２４９】



【０６６０】

工程（ｉｉ）において、ベンゾイックアシッドの代わりに１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシリックアシッドを用いた以外は実施例３１（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例３１（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１５（ｓ，１Ｈ），１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），７．８２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．６７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），６．７８（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$・０．６ＥｔＯＡｃ：Ｃ，６８．２５；Ｈ，５．６１；Ｎ，１６．２４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６８．２８；Ｈ，５．８８；Ｎ，１６．０１．

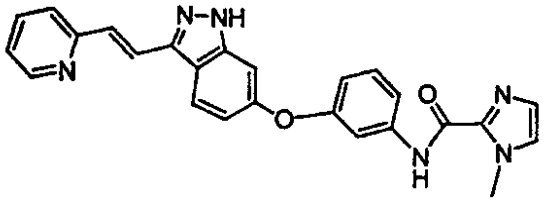
【０６６１】

実施例３１（ｅ）：６－［３－（（１－メチルイミダゾール－２－イル）カルボキサミド

）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６６２】

【化２５０】



【０６６３】

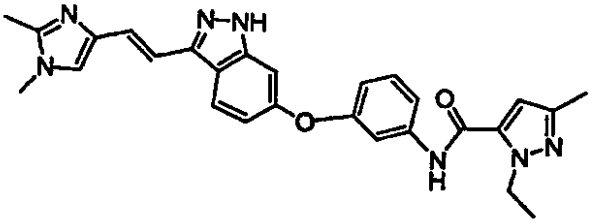
工程（ｉｉ）において、ベンゾイックアシッドの代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシリックアシッドを用いた以外は実施例３１（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例３１（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１３（ｓ，１Ｈ），１０．４７（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），７．８２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．６５（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），３．９５（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{25}H_{20}N_{6}O_{2}$・０．４$H_{2}O$：Ｃ，６７．４９；Ｈ，４．８０；Ｎ，１８．６５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６７．６８；Ｈ，４．７３；Ｎ，１８．９４．

【０６６４】

実施例３１（ｆ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６６５】

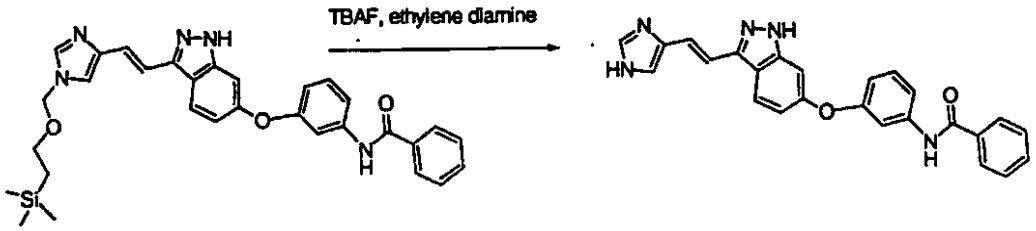
【化２５１】



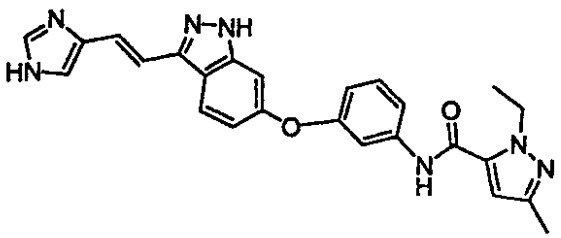
【０６６６】

工程（ｉ）において、（Ｅ）－３－ピリジン－２－イル－アクリロイルクロリドヒドロクロリドの代わりに（Ｅ）－３－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アクリロイルクロリドヒドロクロリドを用い、工程（ｉｉ）において、ベンゾイックアシッドの代わりに１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシリックアシッドを用いた以外は実施例３１（ａ）で記載したのと同様の方法で、実施例３１（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８２（ｓ，１Ｈ），１０．１７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２５（ｓ，２Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７８（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．ＯＨｚ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{27}H_{27}N_{7}O_{2}$・１．０$H_{2}O$・０．３ＥｔＯＡｃ：Ｃ，６４．３９；Ｈ，６．０２；Ｎ，１８．６４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６４．５２；Ｈ，５．９８；Ｎ，１８．５２．

【０６６７】
実施例３２（ａ）：６－［３－ベンザミドフェノキシ］－３－Ｅ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール
【０６６８】
【化２５２】



【０６６９】
５ｍｌのＴＨＦ中に６－（３－ベンザミドフェノキシ）－３－Ｅ－［２－（１－（２－トリメチルシラニル－エトキシ）－メチル－イミダゾール－４－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール化合物（２１３ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を攪拌した溶液に、ＴＨＦ中の１．０ＭのＴＢＡＦ（６．０ｍｌ、６．０ｍｍｏｌ）及びエチレンジアミン（０．２６ｍｌ、３．８６ｍｍｏｌ）を添加した。７０℃で１８時間加熱後、反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で繰り返し洗浄した。有機相を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、CH_2Cl_2：ＥｔＯＨ：ＭｅＯＨ（１：１：０．２）で溶出した。得られた油をＥｔＯＡｃ／ヘキサンから粉砕して、ＡＧ１３８５３（６５ｍｇ、４０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９０（ｓ，１Ｈ），１２．３５（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．９１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．４９（ｍ，５Ｈ），７．４２－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{25}H_{19}N_5O_2$・０．７H_2O・０．４ＥｔＯＡｃ：Ｃ，６８．０７；Ｈ，５．０７；Ｎ，１４．９２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６７．９３；Ｈ，４．８９；Ｎ，１５．０６．
【０６７０】
工程（ｉ）において、（Ｅ）－３－ピリジン－２－イル－アクリロイルクロリドヒドロクロリドの代わりに（Ｅ）－３－｛１－（２－トリメチルシラニル）－エトキシメチル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－イル｝－アクリロイルクロリドヒドロクロリドを用いた以外は実施例３１（ａ）で記載したのと同様の方法で、出発物質を調製した。
【０６７１】
実施例３２（ｂ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール
【０６７２】
【化２５３】



【０６７３】
工程（ｉｉ）において、ベンゾイックアシッドの代わりに１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシリックアシッドを用いた以外は実施例３２（ａ）で記載

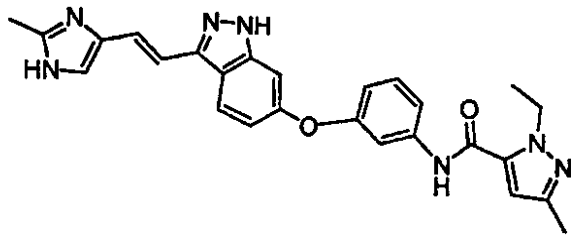
したのと同様の方法で、実施例３２（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．８９（ｓ，１Ｈ），１２．３７（ｓ，１Ｈ），１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），６．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．７８（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{25}H_{23}N_7O_2$・０．８H_2O・０．１ＥｔＯＡｃ：Ｃ，６３．９９；Ｈ，５．３７；Ｎ，２０．５７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６３．７２；Ｈ，５．１２；Ｎ，２０．２５．

【０６７４】

実施例３２（ｃ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキサミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（２－メチルイミダゾール－４－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６７５】

【化２５４】



【０６７６】

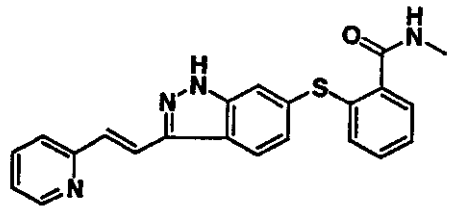
工程（ｉ）において、（Ｅ）－３－［１－（２－トリメチルシラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］アクリロイルクロリドヒドロクロリドの代わりに（Ｅ）－３－［２－メチル－１－（２－トリメチルシラニル）－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］－アクリロイルクロリドヒドロクロリドを用いた以外は実施例３２（ｂ）で記載したのと同様の方法で、実施例３２（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．８５（ｂｓ，１Ｈ），１１．８０（ｂｓ，１Ｈ），１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．５８（ｄ，ｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３３－７．０５（ｍ，３Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．７８（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{26}H_{25}N_7O_2$・０．９H_2O・０．４ＥｔＯＡｃ：Ｃ，６３．８７；Ｈ，５．８３；Ｎ，１８．８９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６３．６４；Ｈ，５．７６；Ｎ，１８．８５．

【０６７７】

実施例３３（ａ）：６－［２－（メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］インダゾール

【０６７８】

【化２５５】



【０６７９】

実施例１１に記載したのと同様の方法で、６－［２－（メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールから実施例３３（ａ）を調製した。R_f ｓｍ０．８，ｐ０．１５（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ１３．４５（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．４７（ｍ，１Ｈ），８．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．９２（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．６Ｈｚ），７．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ），７．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．２Ｈｚ），７．４５－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１７（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ１６７．８，１５４．８，１４９．５，１４１．９，１４１．８，１３７．０，１３６．８，１３５．４，１３２．５，１３０．２，１３０．０，１２９．２，１２７．７，１２６．１，１２５．４，１２３．５，１２２．５，１２２．４，１２１．６，１２０．２，１１４．５；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．５ｍｉｎ（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３８７，ｆｏｕｎｄ３８７．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．１H_2O，０．１ＥｔＯＡｃ　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６７．７８），Ｈ（４．８２），Ｎ（１４．１１），Ｓ（８．０８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６７．７８），Ｈ（４．７７），Ｎ（１４．０６），Ｓ（８．０８）．

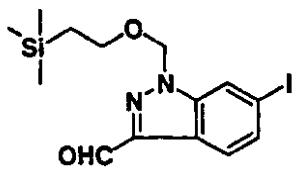
【０６８０】

出発物質を以下のように調製した：

【０６８１】

【化２５６】

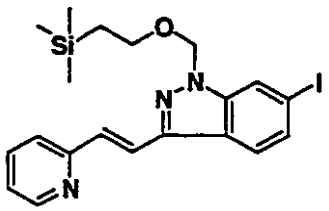
(i)



【０６８２】

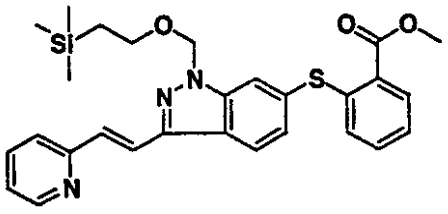
アルゴン下、実施例１４、工程（ｉ）で調製した６－ヨード－３－スチリル－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（３０．０ｇ、６２．９ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（３７５ｍＬ）に溶解し、アセトニトリル乾燥氷浴中で－４２℃に冷却した。その後、オゾンを混合物に４５分間通気した（１Ｌ／ｍｉｎ、６０Ｖ、１．８Ａｍｐｓ）。溶液のバックグラウンドの色のために、標準指示薬は、明確な色の変化を示さなかった。過酸化を防ぐために、反応の進行をＴＬＣ（１：９ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で観測した。オゾンの添加を停止し、フラスコをアルゴンで流した。その後、ジメチルスルフィド（３０ｍＬ）を添加し、混合物を２３℃まで加温した。この混合物を４時間攪拌し、減圧下で濃縮した。油を高真空下に１６時間放置した。残渣をジクロロメタン（１５ｍＬ）に溶解し、ヘキサン（１００ｍＬ）で希釈したところ、ある程度の結晶が得られた（目的生成物ではなかった）。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を８：２のヘキサン－ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）に溶解し、５０ｍＬのシリカで処理し、濾過し、濃縮した。高真空下で７２時間後、６－ヨード－３－カルボキサルデヒド－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾールが、黄色の固体で精製した（２４．１７ｇ、ＮＭＲによる純度～９５％、収率９１％）：R_f ｓｍ０．３４，ｐ０．２９（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ－ｈｅｘａｎｅ１：９）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｄ，１Ｈ），５．８８（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｔ，２Ｈ），０．９３（ｔ，２Ｈ），０．０（ｓ，９Ｈ）．

【０６８３】
【化２５７】
(ii)



【０６８４】
６－ヨード－３－カルボキサルデヒド－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（２４．０ｇ、５９．７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３５０ｍＬ）に溶解し、－５℃に冷却した。ここに、固体の２－ピコリルトリフェニルホスホニウムクロリド－ポタッシウムヒドリド（４５．７ｇ、１００ｍｍｏｌ、１．６８等量）を添加した。反応混合物を４５分間攪拌した。この混合物に、３ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を添加して、ｐＨ６とした。過剰のＴＨＦを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水に分割した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水と有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、静かに別容器に移し、減圧下で濃縮した。残渣を１：９酢酸エチル－ヘキサンに溶解し、濾過した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー（２Ｌシリカ、２０～３０～５０％酢酸エチル－ヘキサン）で精製して、６－ヨード－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（１８．９ｇ、収率６６％）を得た：Ｒｆｓｍ０．５２，ｐ０．２５（酢酸エチル－ヘキサン２：８）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６４（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．７Ｈｚ），７．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６９（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ），７．５５（ｄ，１Ｈ．Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．５５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５，１．３Ｈｚ），７．４７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．１８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．１，４．８Ｈｚ），５．７０（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０４（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１５６．８，１５１．２，１４４．２，１４３．６，１３８．０，１３２．３，１３２．２，１２４．４，１２４．０，１２３．８，１２３．７，１２３．５，１２０．７，９４．１，７９．４，６８．１，１９．１７，０．０．

【０６８５】
【化２５８】
(iii)



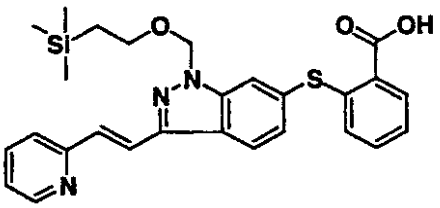
【０６８６】
炭酸セシウム（１３．７ｇ、４１．９ｍｍｏｌ、２．５等量）を、２００ｍＬ丸底フラスコに計量し、この塩を高真空下、ヒートガンを用いて乾燥した。次に、触媒である［Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$］（１．３７ｇ、１．６８ｍｍｏｌ、０．１等量）、及び、６－ヨード－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（８．０ｇ、１６．７

６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をＤＭＦ（７１ｍＬ）に溶解した。この混合物に、チオサリチル酸メチル（４．６２ｍＬ、３３．５ｍｍｏｌ、２．０等量）を添加し、容器を８５℃で４．５時間加温した。この混合物を２３℃に冷却し、酢酸エチル（３５０ｍＬ）と５０％－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）に分割した。有機物を、１０％硫酸水素ナトリウム（２００ｍＬ）で洗浄し、塩水を加え、有機相を分離した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥し、静かに別容器に移し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（５００ｍＬシリカ；３０～４０～５０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製により、６－［（２－メトキシカルボニルフェニル）スルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－［２－（トリメチル－シラニル）エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（６．４４ｇ、７４％）を得た：R_f ｓｍ０．５２，ｐ０．１９（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ－ｈｅｘａｎｅ３：７）；ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）２９５０，２８８７，２３５６，１７１３，１５８５，１４６４，１４３３，１２５０，１０７６，８３７ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７０（ｄ，１Ｈ），８．１２（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｔ，１Ｈ），７．７６（ｄ，１Ｈ，ｊＪ＝１６．４Ｈｚ），７．６２（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．３０－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｄ，１Ｈ），５．８０（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｔ，２Ｈ），０．９６（ｔ，２Ｈ），－０．０３（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１６８．３，１５６．８，１５１．２，１４４．３，１４４．２，１４３．２，１３８．０，１３３．８，１３３．６，１３２．５，１３２．４，１２９．９，１２９．３，１２８，５，１２６．０，１２４．７，１２４．６，１２３．８，１２３．５，１１８．３，７９．４，６８．２，５３．７，１９．２，０．０；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５１８．２，ｆｏｕｎｄ５１８．２．

【０６８７】

【化２５９】

(iv)



【０６８８】

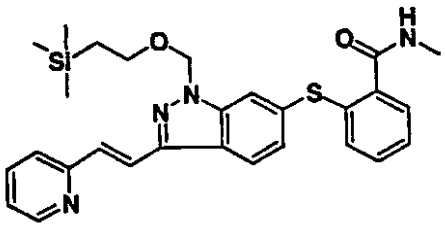
６－［（２－メトキシカルボニルフェニル）スルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－［２－（トリメチル－シラニル）エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（８．５０ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）に、ＴＨＦ（１２０ｍＬ）、メタノール（１２０ｍＬ）、水（１２０ｍＬ）及び炭酸カリウム（１５．９ｇ、１１５ｍｍｏｌ、７．０等量）を添加した。この混合物を６７℃に加熱し、２２時間攪拌した。混合物を冷却し、過剰の溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）と水（２５０ｍＬ）に分割した。水相を２０％クエン酸（～７０ｍＬ）でｐＨ５に酸性化し、水相を排出した。有機相を水（５０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル相で生成している結晶の沈殿を促進するために、ヘキサン（１００ｍＬ）を添加した。固体を濾過、乾燥して６－［（２－カルボキシフェニル）スルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－［２－（トリメチル－シラニル）エトキシ－メチル］－１Ｈ－インダゾール（７．５６ｇ、９１％）を得た：R_f ｓｍ０．６７，ｐ０．４１（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ－ｈｅｘａｎｅ８：２）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６０（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，１Ｈ．Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ

t，1H，J＝1．7，7．7Hz），7．59（d，1H，J＝16．5Hz），7．52（d，1H，J＝7．9Hz），7．38（dd，1H，J＝1．3，8．4Hz），7．22－7．10（m，3H），6．80（dd，1H，J＝1．0，8．0Hz），3．59（t，2H，J＝8．1Hz），0．85（t，2H，J＝8．8．1Hz），－0．1（s，9H）．

【0689】

【化260】

(v)



【0690】

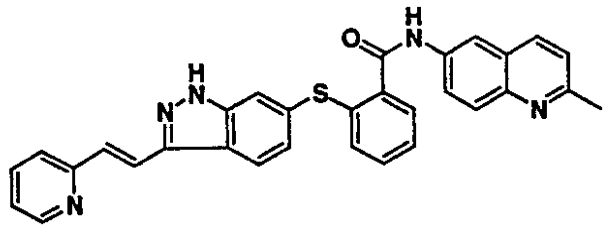
6－［（2－カルボキシフェニル）スルファニル］－3－E－［2－（ピリジン－2－イル）エテニル］－1－［2－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－1H－インダゾール（820mg、1．63mmol）をDMF（5mL）に溶解し、メチルアミン（THF中に2M、4．1mL、8．13mmol、50等量）及びHATU（929mg、2．44mmol、1．5等量）で処理した。この混合物を30分攪拌し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分割し、有機相を分離した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥し、静かに別容器に移し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（50mLシリカ；60～70%酢酸エチル－ヘキサン）による精製により、固体の6－［2－（メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－3－E－［2－（ピリジン－2－イル）エテニル］－1－［2－（トリメチル－シラニル）エトキシメチル］－1H－インダゾール（795mg、94%）を得た：R_f sm0．35，p0．23（ethyl acetate－hexane6：4）；FTIR（thin film）3306，2951，1643，1606，1587，1563，1469，1433，1410，1303，1249，1217，1075，836cm^{-1}；^{1}HNMR（300MHz，$CDCl_3$）δ8．70（m，1H），8．06（d，1H，J＝8．4Hz），7．94（d，1H，J＝16．3Hz），7．74（dt，1H，J＝1．8，7．7Hz），7．70－7．60（m，3H），7．52（d，1H，J＝7．9Hz），7．35－7．20（m，5H），6．45（bs，1H），5．80（s，2H），3．62（t，2H），3．00（d，3H），0．93（t，2H），－0．05（s，9H）；^{13}CNMR（75MHz，$CDCl_3$）δ179．7，169．9，156．8，151．1，144．2，143．0，138．1，136．1，135．4，133．2，132．2，132．1，130．2，128．5，127．2，124．7，124．1，123．8，123．5，123．3，114．9，68．1，28．2，19．2，0．00；LCMS（100%area）Rt＝4．15min，（pos）［M＋H］／z Calc’d517．2，found517．2

【0691】

実施例33（b）：6－［2－（2－メチルキノール－6－イルカルバモイル）フェニルスルファニル］－3－E－［2－（ピリジン－2－イル）エテニル］－1H－インダゾール

【0692】

【化２６１】



【０６９３】

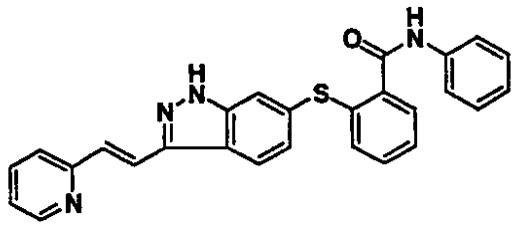
工程（ｖ）において、メチルアミンの代わりに６－アミノ－２－メチルキノリンを用いた以外は実施例３３（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例３３（ｂ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．２（ｂｓ，１Ｈ），８．６４（ｍ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．８０（ｍ，４Ｈ），７．６９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．５５－７．４０（ｍ，７Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ）．

【０６９４】

実施例３３（ｃ）：６－［２－（フェニルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６９５】

【化２６２】



【０６９６】

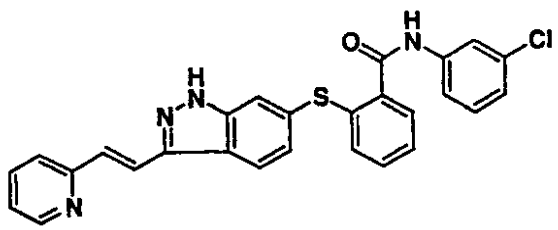
工程（ｖ）において、メチルアミンの代わりにアニリンを用いた以外は実施例３３（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例３３（ｃ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ１３．３５（ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．８５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．６Ｈｚ），７．８０－７．５５（ｍ，５Ｈ），７．４５－７．１０（ｍ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．８６，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４４９．１，ｆｏｕｎｄ４４９．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．４１Ｈ$_{2}$Ｏ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７１．１３），Ｈ（４．６０），Ｎ（１２．２９），Ｓ（７．０３）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７１．０４），Ｈ（４．６２），Ｎ（１２．３１），Ｓ（７．０１）．

【０６９７】

実施例３３（ｄ）：６－［２－（３－クロロフェニルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０６９８】

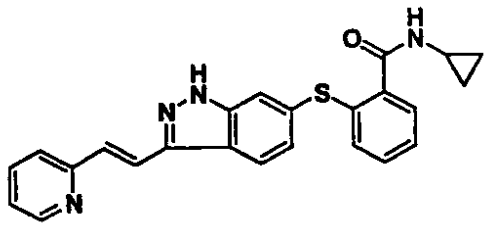
【化２６３】



【０６９９】
工程（ｖ）において、メチルアミンの代わりに３－クロロアニリンを用いた以外は実施例３３（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例３３（ｄ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５３（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．６８（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．１９－７．１２（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ３．９８ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４８３．１，ｆｏｕｎｄ４８３．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．３Ｈ２Ｏ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６６．４０），Ｈ（４．０５），Ｎ（１１．４７），Ｓ（６．５７）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６６．３６），Ｈ（４．０８），Ｎ（１１．４９），Ｓ（６．５５）．

【０７００】
実施例３３（ｅ）：６－［２－（シクロプロピルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－１Ｈ－インダゾール

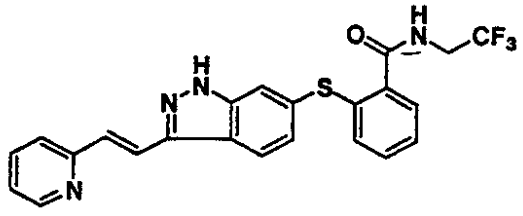
【０７０１】
【化２６４】



【０７０２】
工程（ｖ）において、メチルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを用いた以外は実施例３３（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例３３（ｅ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ１３．４５（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），８．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．９１（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｍ，１Ｈ，），７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．９４（ｍ，１Ｈ），０．８０（ｍ，２Ｈ），０．６５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ３．５１ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４１３．１，ｆｏｕｎｄ４１３．１．

【０７０３】
実施例３３（ｆ）：６－［２－（２，２，２－トリフルオロエチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０７０４】
【化２６５】



【０７０５】
工程（ｖ）において、メチルアミンの代わりに２，２，２－トリフロオロエチルアミンを用いた以外は実施例３３（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例３３（ｆ）を調製

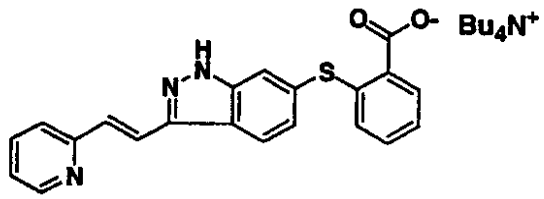
した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ１３．５（ｓ，１Ｈ），９．２９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），８．７４（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．９４（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．６Ｈｚ），７．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．７５－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，１Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），４．２２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．７０ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４５５．１，ｆｏｕｎｄ４５５．１．

【０７０６】

実施例３３（ｇ）：６－［２－（カルボキシ）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－１Ｈ－インダゾール、テトラブチルアンモニウム塩

【０７０７】

【化２６６】



【０７０８】

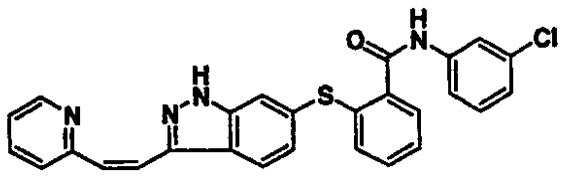
工程（ｖ）を省いた以外は実施例３３（ａ）に記載したのと同様の方法で、実施例３３（ｇ）を調製した：R_f ｓｍ０．４１，ｐ０．０（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ－ｈｅｘａｎｅ８：２）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ８．７５（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．０５（ｄ，１Ｈ，１６．４Ｈｚ），７．８８（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．８Ｈｚ），７．８３－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｍ，８Ｈ），１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４２（ｍ，８Ｈ），１．０５（ｔ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ３．２４（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］（ａｃｉｄ　ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ　ｏｎｌｙ）］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３７４．１，ｆｏｕｎｄ３７４．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．１H_2O　Ｃａｌｃ’ｄ．Ｃ（７２．０７），Ｈ（８．２１），Ｎ（９．０９），Ｓ（５．２０）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７２．０４），Ｈ（８．２９），Ｎ（９．０６），Ｓ（５．１２）．

【０７０９】

実施例３３（ｈ）：６－［２－（３－クロロフェニルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｚ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０７１０】

【化２６７】



【０７１１】

実施例３３（ｄ）と同様の反応で実施例３３（ｈ）を調製した。この化合物は単離され、純粋であると特徴づけられたが、アッセイ条件下で実施例３３（ｄ）に異性化することがわかったことが注目されるべきである。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）・８．８２（ｍ，１Ｈ），８．３１（ｓ．１Ｈ），７．８６（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．４６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１３（ｄｄ，１

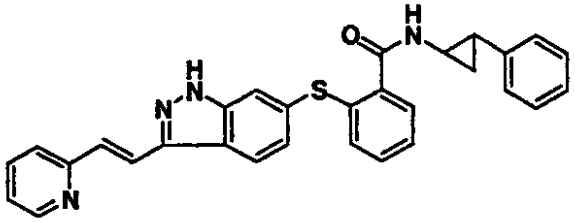
H，J＝1．5，8．1Hz），7．08（m，1H），6．98（d，1H，J＝13．0Hz），6．66（d，1H，J＝13．1Hz）；LCMS（100％area）Rt4．40min，（pos）［M＋H］／z Calc’d483．1，found483．1．Analyzed with0．3H_2O Calc’d，C（66．40），H（4．05），N（11．47），S（6．57）．Found：C（66．36），H（4．08），N（11．49），S（6．55）．

【0712】

実施例34：6－［2－（（RS－（trans－2－フェニルシクロプロピル）カルバモイル）フェニルスルファニル］－3－E－［2－（ピリジン－2－イル）エテニル］－1H－インダゾール

【0713】

【化268】



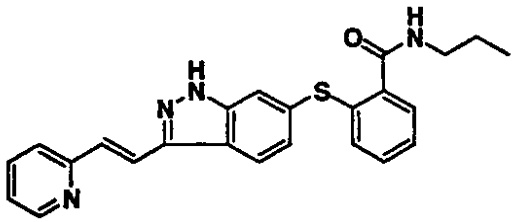
【0714】

工程（v）において、メチルアミンの代わりにtrans－2－フェニルシクロプロピルアミンを用いた以外は実施例33（a）に記載したのと同様の方法で、実施例33（g）を実施例34に変換した：FTIR（thin film）1704，1638，1584，1559，1530，1497，1460，1430，1339，1306，1269，1223，1152，1086，1061，966，844cm^{-1}；^{1}HNMR（300MHz，$CDCl_3$）δ13．3（s，1H），8．71（d，1H，J＝4．4Hz），8．61（d，1H，J＝3．9Hz），8．20（d，1H，J＝8．5Hz），7．96（d，1H，J＝16．4Hz），7．81（dt，1H，J＝1．7，7．6Hz），7．66（d，1H，J＝7．8Hz），7．59－7．50（m，3H），7．37－7．25（m，5H），7．21－7．08（m，5H），3．01（m，1H），2．03（m，1H），1．25（m，2H）；LCMS（100％area）Rt＝3．72min，（pos）［M＋H］／z Calc’d489．2，found489．2．Analyzed with0．6MeOH，0．16CH_2Cl_2 Calc’d，C（70．86），H（5．17），N（10．75），S（6．15）．Found：C（70．87），H（5．18），N（10．75），S（5．96）．

【0715】

実施例35（a）：6－［2－（n－プロピルカルバモイル）フェニルスルファニル－3－E－［2－（ピリジン－2－イル）エテニル］－1H－インダゾール

【化269】



【0716】

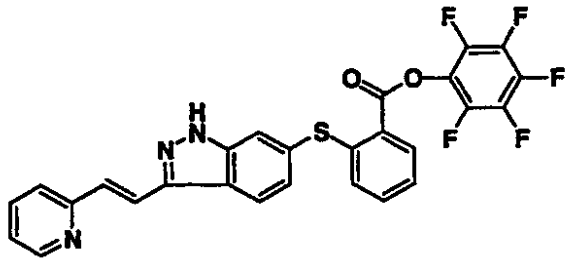
6－［2－（n－ペンタフルオロフェノキシカルバモイル）フェニルスルファニル－3－E－［2－ピリジン－2－イル）エテニル］－1H－インダゾール（60mg，0．1112mmol）をDMF（0．8mL）中に溶解してn－プロピルアミン（11μl，

０．１３３５ｍｍｏｌ）で処理して、室温で攪拌した。１５分後のＨＰＬＣ分析により、全ての開始物質が消費されていることが示唆された。反応混合液を高吸引回転エバポレーターで濃縮して、固体を得た。固体をジクロロメタンで超音波破砕して、４０ｍｇ（収率８７％）の標題化合物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｍ，３Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{4}$ＯＳ・（１．５Ｈ$_{2}$Ｏ，０．８ＤＭＦ）：Ｃ，６３．４１；Ｈ，６．１７；Ｎ，１３．４５；Ｓ，６．４１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６３．３７；Ｈ，５．６８；Ｎ，１３．４４；Ｓ，６．３２．

開始物質を以下のように調製した：

【０７１７】

【化２７０】



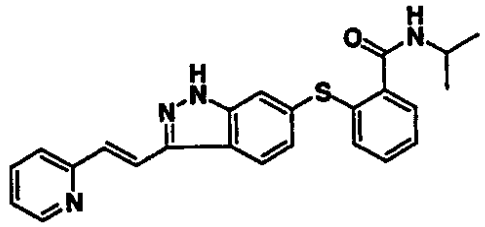
【０７１８】

６－（２－カルボキシフェニルスルファニル）－３－Ｅ－［２－ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール（６１５ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ溶液（１０．０ｍＬ）を、ピリジン（８９μｌ，１．１ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテート（２０６μｌ，１．２当量）で、アルゴン雰囲気下、室温で処理した。４５分後のＨＰＬＣ分析により、ほとんどのカルボン酸が反応していないことが示されたので、さらにピリジン（８９μｌ，１．１ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテート（２０６μｌ，１．２当量）を添加した。１５分後のＨＰＬＣ分析により、全ての開始物質が消費されていることが示唆された。反応混合液を高吸引回転エバポレーションで濃縮して、ジクロロメタン（～１ｍＬ）で粉砕して結晶の形成を生じさせ、濾過して回収して、追加したジクロロメタンで洗浄して、乾燥させた。明黄色結晶の質量は、３３６ｍｇであった。残りの濾液を濃縮してフラッシュクロマトグラフィー（１０％アセトニトリル／ジクロロメタン～８０％アセトニトリル／ジクロロメタン）で精製して、さらに７０ｍｇ固体を得た。６－［２－（ペンタフルオロフェノキシカルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾールの総収率は、４０６ｍｇ又は８９％であった。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．２２（１Ｈ，ｂｓ），８．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），８．２８（２Ｈ．ｄｄ，Ｊ＝７．７．１．５Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｓ），７．１５－７．７５（７Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）．

【０７１９】

実施例３５（ｂ）：６－［２－（ｉ－プロピルカルバモイル）フェニルスルファニル－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７１】



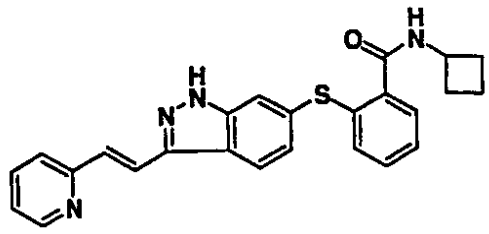
【０７２０】

イソプロパノールをｎ－プロパノールのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＣ－ｄ$_6$）δ１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ，７．９４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｔ，＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ．１Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{22}N_4OS\cdot 1.7H_2O$：Ｃ，６４．７５；Ｈ，５．７５；Ｎ，１２．５９；Ｓ，７．２０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６４．７９；Ｈ，５．３６；Ｎ，１２．７４；Ｓ，７．０８．

【０７２１】

実施例３５（ｃ）：６－［２－（シクロブチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７２】



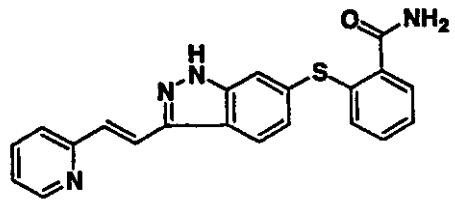
【０７２２】

シクロブチルアミンをｎ－プロパノールのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４・（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｍ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{22}N_4OS\cdot(0.5H_2O, 0.9DMF)$：Ｃ，６６．３６；Ｈ，５．８９；Ｎ，１３．６９；Ｓ，６．４０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．２１；Ｈ，５．７８；Ｎ，１３．８２；Ｓ，６．３６．

【０７２３】

実施例３５（ｄ）：６－（２－カルバモイルフェニルスルファニル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７３】



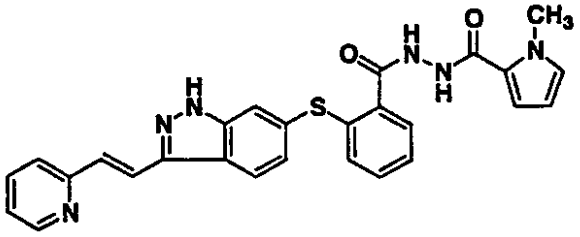
【０７２４】

アンモニアをｎ－プロパノールのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｍ，３Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｍ，４Ｈ），７．４８（ｂｓ，１Ｈ），７．２５（ｍ，４Ｈ），７．０（ｍ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_{4}$ＯＳ・０．２５Ｈ$_{2}$Ｏ：Ｃ，６６．９１；Ｈ，４．４１；Ｎ，１４．８６；Ｓ，８．５１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．９９；Ｈ，４．４０；Ｎ，１５．１０；Ｓ，８．４９．

【０７２５】

実施例３５（ｅ）：６－［２－（１－メチルピロール－２－イルヒドラジド）カルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７４】



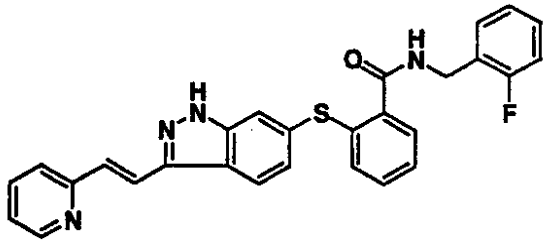
【０７２６】

１－メチルピロール－２－イルヒドラジドをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３４（ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），１０．０５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｍ，３Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．１８（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），６．０７（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$Ｓ・０．６Ｈ$_{2}$Ｏ：Ｃ，６４．１７；Ｈ，４．６３；Ｎ，１６．６３；Ｓ，６．３４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６４．２４；Ｈ，４．４８；Ｎ，１６．５６；Ｓ，６．２８．

【０７２７】

実施例３５（ｆ）：６－［２－（（２－フルオロベンジル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７５】



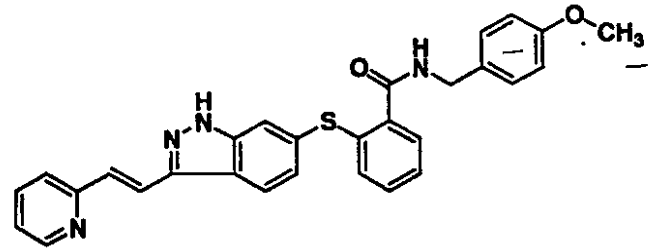
【０７２８】

２－フルオロベンジルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｍ，３Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｍ，４Ｈ），７．１５（ｍ，４Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{21}FN_4OS\cdot 0.25H_2O$：Ｃ，６９．３３；Ｈ，４．４７；Ｎ，１１．５５；Ｓ，６．６１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６９．３２；Ｈ，４．４１；Ｎ，１１．５８；Ｓ，６．５９．

【０７２９】

実施例３５（ｇ）：６－［２－（（４－メトキシベンジル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７６】



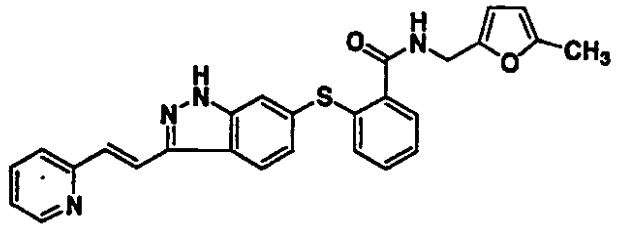
【０７３０】

４－メトキシベンジルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ．１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｍ，５Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{29}H_{24}N_4O_2S\cdot 0.6H_2O$：Ｃ，６９．１９；Ｈ，５．０５；Ｎ，１１．１３；Ｓ，６．３７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６９．１２；Ｈ，４．８５；Ｎ，１１．２４；Ｓ，６．３５．

【０７３１】

実施例３５（ｈ）：６－［２－（５－メチルファ－２－イル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７７】



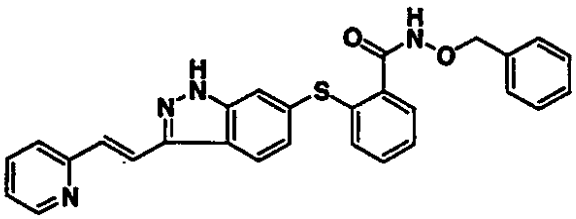
【０７３２】

５－メチルファー２－イルをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｈ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ，８．６０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ．Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{22}N_4O_2S\cdot 0.4H_2O$：Ｃ，６８．４５；Ｈ，４．８５；Ｎ，１１．８３；Ｓ，６．７７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６８．３５；Ｈ，４．８０；Ｎ，１１．８５；Ｓ，６．６８．

【０７３３】

実施例３５（ｉ）：６－［２－（ベンジルオキシカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７８】



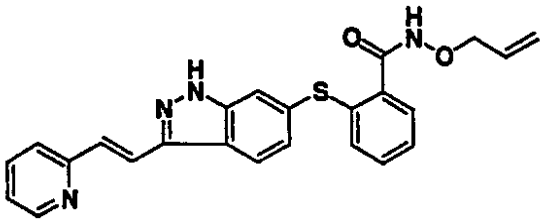
【０７３４】

Ｏ－ベンジルヒドロキシアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｉ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），１１．６４（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．２４（ｍ，９Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{22}N_4O_2S\cdot 0.8H_2O$：Ｃ，６８．２２；Ｈ，４．８３：Ｎ，１１．３７；Ｓ，６．５０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６８．０８；Ｈ，４．６５；Ｎ，１１．４１；Ｓ，６．４７．

【０７３５】

実施例３５（ｊ）：６－［２－（アリルオキシカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２７９】



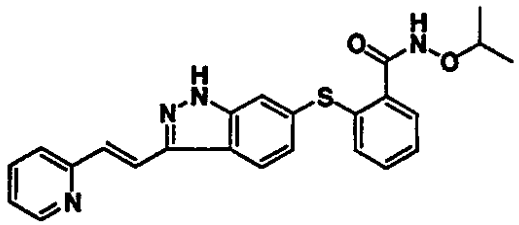
【０７３６】

Ｏ－アリルヒドロキシアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｊ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３２（ｓ，１Ｈ），１１．５６（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），６．００（ｍ，１Ｈ），５．３７（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{20}N_4O_2S\cdot(0.2H_2O, 0.2CH_2Cl_2)$：Ｃ，６５．３５；Ｈ，４．９６；Ｎ，１２．１０；Ｓ，６．９２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６５．２４；Ｈ，４．５０；Ｎ，１２．５６；Ｓ，７．１７．

【０７３７】

実施例３５（ｋ）：６－［２－（イソプロピルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８０】



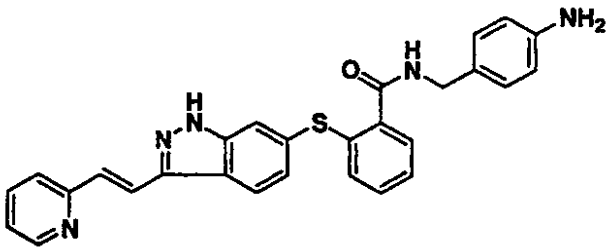
【０７３８】

Ｏ－イソプロピルヒドロキシアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｋ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３０（ｓ，１Ｈ），１１．３３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{22}N_4O_2S\cdot(0.4H_2O, 0.7CH_2Cl_2)$：Ｃ，５９．６７；Ｈ，４．９１；Ｎ，１１．２７；Ｓ，６．４５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．６１；Ｈ，４．８１；Ｎ，１１．４２；Ｓ，６．４５．

【０７３９】

実施例３５（ｌ）：６－［２－（（４－アミノベンジル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８１】



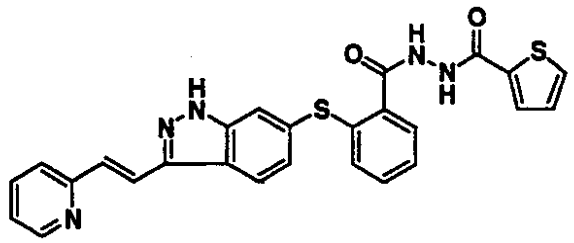
【０７４０】

４－アミノベンジルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｌ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｂｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｍ，３Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{23}N_5OS\cdot 0.6H_2O$：Ｃ，６８．８６；Ｈ，４．９９；Ｎ，１４．３４；Ｓ，６．５７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６８．８３；Ｈ，４．８０；Ｎ，１４．１６；Ｓ，６．５２．

【０７４１】

実施例３５（ｍ）：６－［２－（（チエン－２－イルヒドラジド）カルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８２】



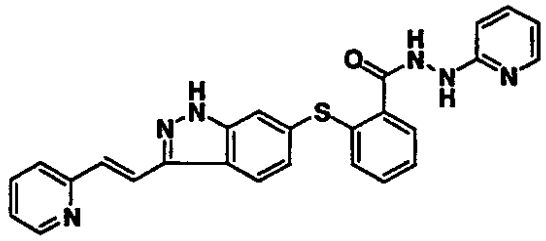
【０７４２】

チエン－２－イルヒドラジドをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｍ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．４９（ｂｓ，１Ｈ），１０．６４（ｓ，１Ｈ），１０．４７（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．８２（ｍ，５Ｈ），７．６６（ｍ，３Ｈ），７．３９（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），６．０７（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{19}N_5O_2S_2\cdot 1.5H_2O$：Ｃ，５９．５２；Ｈ，４．２３；Ｎ，１３．３５；Ｓ，１２．２２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．５６；Ｈ，４．４２；Ｎ，１３．３３；Ｓ，１１．７５．

【０７４３】

実施例３５（ｎ）：６－［２－（N^2－（ピリジン－２－イルヒドラジノ）カルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８３】



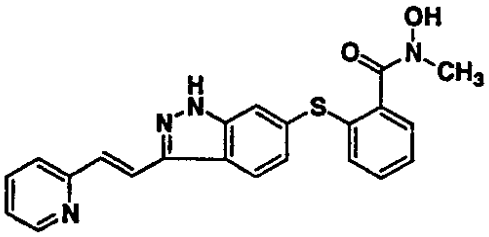
【０７４４】

２－ヒドラジノピリジンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｎ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．７３（ｍ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{20}N_6OS\cdot 0.3H_2O$：Ｃ，６６．４５；Ｈ，４．４２；Ｎ，１７．８８；Ｓ，６．８２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．３３；Ｈ，４．５０；Ｎ，１７．７８；Ｓ，６．６０．

【０７４５】

実施例３５（ｏ）：６－［２－（Ｎ－（ヒドロキシ－Ｎ－メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８４】



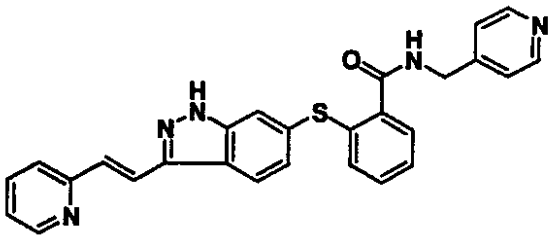
【０７４６】

Ｎ－メチルヒドロキシアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｏ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．２４（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ．Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．２４（ｍ，６Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）３．２４（ｂｓ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{18}N_4O_2S\cdot(0.5H_2O, 0.3CH_2Cl_2)$：Ｃ，６１．２９；Ｈ，４．５２；Ｎ，１２．８２；Ｓ，７３４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６１．２４；Ｈ，４．３３；Ｎ，１２．６７；Ｓ，７．３４．

【０７４７】

実施例３５（ｐ）：６－［２－（（ピリジ－４－ニル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８５】



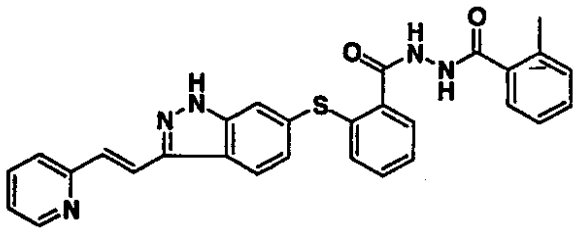
【０７４８】

４－アミノメチルピリジンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｐ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．３１（ｂｓ，１Ｈ），９．０７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７４９】

実施例３５（ｑ）：６－［２－（（２－メチルフェニルヒドラジノ）カルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８６】



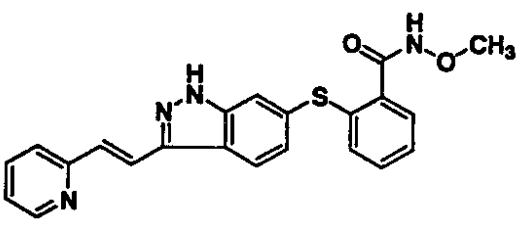
【０７５０】

２－メチルフェニルヒドラジドをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｑ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．４３（ｂｓ，１Ｈ），１０．４５（ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．２２（ｍ，８Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）．

【０７５１】

実施例３５（ｒ）：６－［２－（メトキシカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８７】



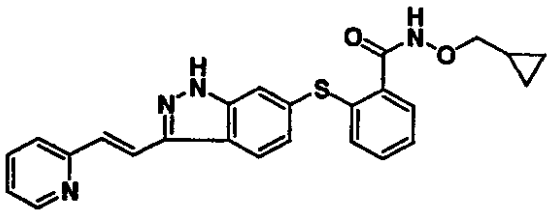
【０７５２】

Ｏ－メチルヒドロキシアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｒ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３２（ｓ，１Ｈ），１１．６０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{18}N_4O_2S\cdot 0.6CH_2Cl_2$：Ｃ，５９．８６；Ｈ，４．２７；Ｎ，１２．３６；Ｓ，７．０７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．９４；Ｈ，４．４０；Ｎ，１２．００；Ｓ，６．８０．

【０７５３】

実施例３５（ｓ）：６－［２－（（（シクロプロピル）メトキシカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８８】



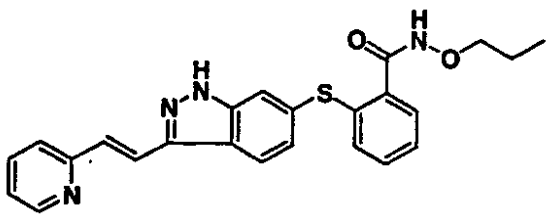
【０７５４】

Ｏ－シクロプロピルヒドロキシアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｓ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３８（ｓ，１Ｈ），１１．５１（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｍ，１Ｈ），０．５３（ｍ，２Ｈ），０．２７（ｍ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{22}N_4O_2S\cdot 1.6H_2O$：Ｃ，６３．７０；Ｈ，５．３９；Ｎ，１１．８９；Ｓ，６．８０．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６３．５８；Ｈ，４．９５；Ｎ，１１．７１；Ｓ，６．６６．

【０７５５】

実施例３５（ｔ）：６－［２－（ｎ－プロポキシカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２８９】



【０７５６】

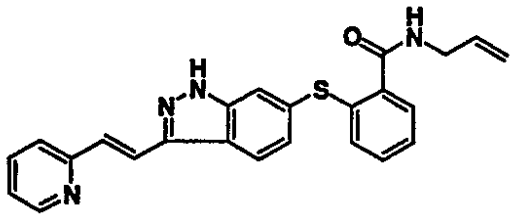
Ｏ－ｎ－プロピルヒドロキシアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｔ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），１１．４８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．２４

（ｍ，４Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{22}N_4O_2S$・（０．５H_2O，０．２５CH_2Cl_2）：Ｃ，６３．２１；Ｈ，５．１４；Ｎ，１２．１６；Ｓ，６．９６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６３．１５；Ｈ，５．１３；Ｎ，１２．１７；Ｓ，６．９９．

【０７５７】

実施例３５（ｕ）：６－［２－（アリルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９０】



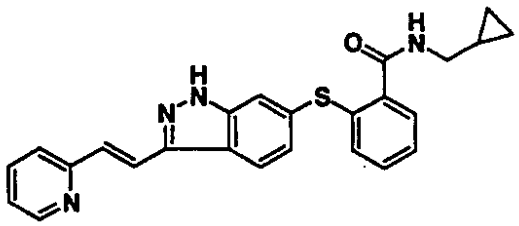
【０７５８】

アリルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｕ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，３Ｈ），７．７９（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｍ，１Ｈ），５．８７（ｍ，１Ｈ），５．２５（ｄｑ，Ｊ＝１７．３３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｑ，Ｊ＝１０．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｍ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{20}N_4OS$・０．８CH_2Cl_2：Ｃ，６２．００；Ｈ，４．５３；Ｎ，１１．６６；Ｓ，６．６７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６２．０８；Ｈ，４．７３；Ｎ，１１．９９；Ｓ，６．６６．ＭＡＬＤＩＦＴＭＳ（MH^+）Ｃａｌｃ’ｄ，４１３．１４３１，ｆｏｕｎｄ４１３．１４４９．

【０７５９】

実施例３５（ｖ）：６－［２－（シクロプロピルメチル－カルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９１】



【０７６０】

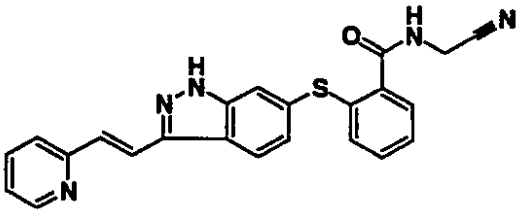
シクロプロピルメチルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｖ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．４５（ｍ，４Ｈ），７．３３－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．００（ｍ，１Ｈ），０．４１（ｍ，１Ｈ），０．２４（ｍ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{22}N_4OS$・０５CH_2Cl_2：Ｃ，６５．３０；Ｈ，４

．９４；Ｎ，１１．９５；Ｓ，６．８４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６５．１０；Ｈ，４．９３；Ｎ，１２．０４；Ｓ，６．８２．ＭＡＬＤＩＦＴＭＳ（ＭＨ$^{+}$）Ｃａｌｃ’ｄ４２７．１５８７，ｆｏｕｎｄ４２７．１６０５．

【０７６１】

実施例３５（ｗ）：６－［２－（シアノメチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９２】



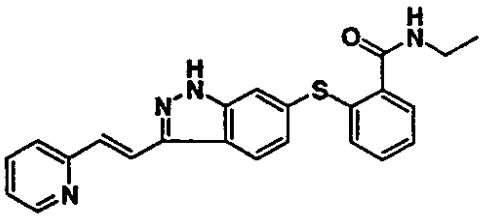
【０７６２】

アミノアセトニトリルをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｗ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３５（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，３Ｈ），７．７９（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＡＬＤＩＦＴＭＳ（ＭＨ$^{+}$）Ｃａｌｃ’ｄ４１２．１２２７，ｆｏｕｎｄ４１２．１２１５．

【０７６３】

実施例３５（ｘ）：６－［２－（エチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９３】



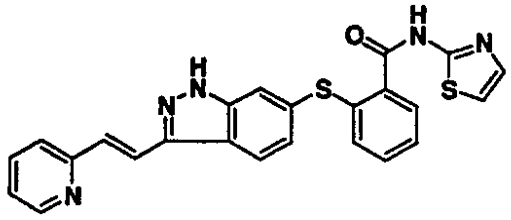
【０７６４】

エチルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｘ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｍ，３Ｈ），７．８１（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{4}$ＯＳ・（１．７５Ｈ$_{2}$Ｏ，１．０ＤＭＦ）：Ｃ，６１．８２；Ｈ，６．０９；Ｎ，１３．８７；Ｓ，６．３５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６１．５８；Ｈ，５．６６；Ｎ，１３．９６；Ｓ，５．９３．ＭＡＬＤＩＦＴＭＳ（ＭＨ$^{+}$）Ｃａｌｃ’ｄ４０１．１４３１，ｆｏｕｎｄ４０１．１４１７．

【０７６５】

実施例３５（ｙ）：６－［２－（チアゾール－２－イルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９４】



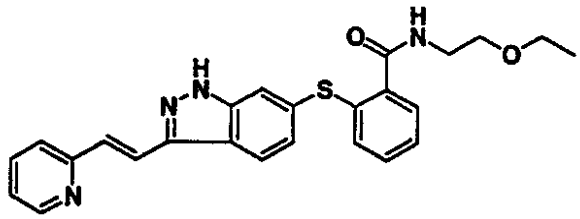
【０７６６】

２－アミノチアゾールをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｙ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３２（ｓ，１Ｈ），１２．６７（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ．１Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４９－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{17}N_5OS_2 \cdot 0.75H_2O$：Ｃ，６１．４５；Ｈ，３．９８；Ｎ，１４．９３；Ｓ，１３．６７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６１．３５；Ｈ，４．１０；Ｎ，１４．９６；Ｓ，１３．６８．

【０７６７】

実施例３５（ｚ）：６－［２－（エトキシ）エチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９５】



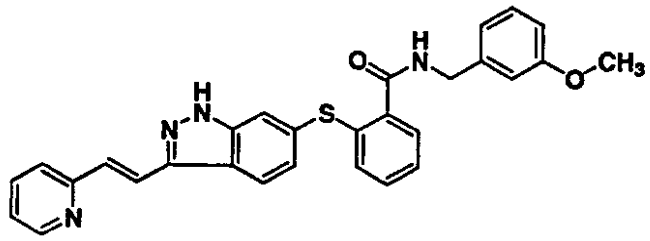
【０７６８】

２－エトキシエチルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｚ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）．７．６０－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．３６－７２３（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｍ，６Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{24}N_4O_2S \cdot 0.5CH_2Cl_2$：Ｃ，６２．８９；Ｈ，５．１７；Ｎ，１１．５０；Ｓ，６．５８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６２．４５；Ｈ，５．３３；Ｎ，１１．２５；Ｓ，６．５５．

【０７６９】

実施例３５（ａａ）：６－［２－（（３－メトキシベンジル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９６】



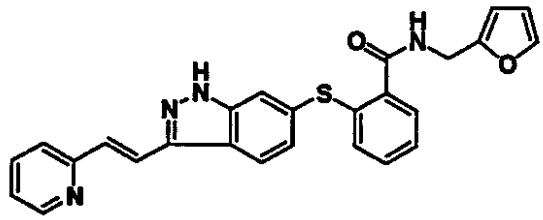
【０７７０】

３－メトキシベンジルアミンをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ａａ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．１５（ｍ，５Ｈ），７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{29}H_{24}N_4O_2S\cdot 0.4H_2O$：Ｃ，６０．２５；Ｈ，４．５０；Ｎ，１７．５７；Ｓ，８．０４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６０．１４；Ｈ，４．４７；Ｎ，１７．４２；Ｓ，８．００．

【０７７１】

実施例３５（ｂｂ）：６－［２－（（フラ－２－ニル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９７】



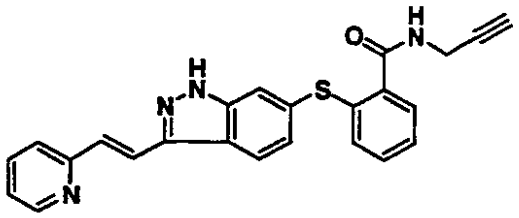
【０７７２】

２－アミノメチルフランをｎ－プロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｂｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．９，７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，４Ｈ），７．３０（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．１，１Ｈ），６．４０（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｏｒ $C_{26}H_{20}N_4O_2S\cdot(0.1H_2O, 0.75CH_2Cl_2)$：Ｃ，６２．０２；Ｈ，４．２２；Ｎ，１０．８２；Ｓ，６．１９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６１．５８；Ｈ，４．３０；Ｎ，１０．５５；Ｓ，６．１２．

【０７７３】

実施例３５（ｃｃ）：６－［２－（２－プロピニルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９８】



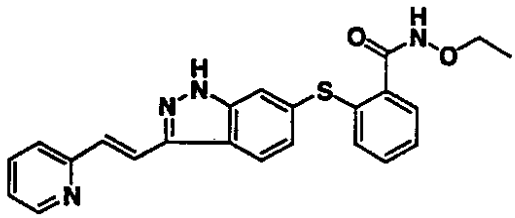
【０７７４】

プロパギニルアミンをプロピルアミン（７６％）のかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｃｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５６（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８１（ｄ，１Ｈ，１６．４Ｈｚ），７．６８（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．８Ｈｚ）７．６（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．３－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｍ，２），２．２０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．６Ｈｚ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．３６ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４１１．１，ｆｏｕｎｄ４１１．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．２Ｈ$_2$Ｏ，０．１７ＤＭＦ，１．２ジクロロメタン，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（５８．４４），Ｈ（４．１９），Ｎ（１１．０５），Ｓ（６．０７）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（５８．１８），Ｈ（４．１１），Ｎ（１０．９８），Ｓ（６．０５）．

【０７７５】

実施例３５（ｄｄ）：６－［２－（エトキシカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化２９９】



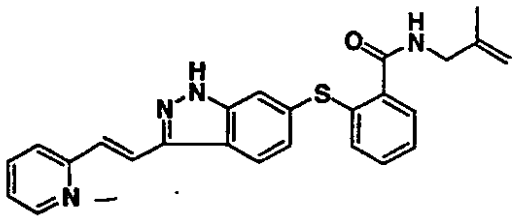
【０７７６】

エトキシアミンをプロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｄｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１１．６０（ｓ，１Ｈｚ），８．７１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），８．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．９１（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．３Ｈｚ），７．５２－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｍ，２Ｈ）４．０６（ｑ，２Ｈ，ｊ＝７．０Ｈｚ），１．３１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．２８ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４１７．１，ｆｏｕｎｄ４１７．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．２Ｈ$_2$Ｏ　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６５．５３），Ｈ（４．９８），Ｎ（１３．０５），Ｓ（７．４８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６５．６６），Ｈ（４．９１），Ｎ（１２．７５），Ｓ（７．４４）．

【０７７７】

実施例３５（ｅｅ）：６－［２－（２－メチル－２－プロピルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３００】



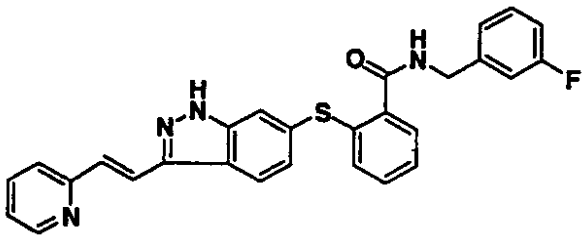
【０７７８】

２－メチルアリルアミンをプロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｅｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５６（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．６９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），１．７１（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．３７ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４２７．１，ｆｏｕｎｄ４２７．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．７Ｈ$_2$Ｏ，０．１ジクロロメタン　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６７．３５），Ｈ（５．３１），Ｎ（１２．５２），Ｓ（７．１６）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６７．５５），Ｈ（５．３９），Ｎ（１２．３５），Ｓ（７．１５）．

【０７７９】

実施例３５（ｆｆ）：６－［２－（（３－フルオロベンジル）メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３０１】



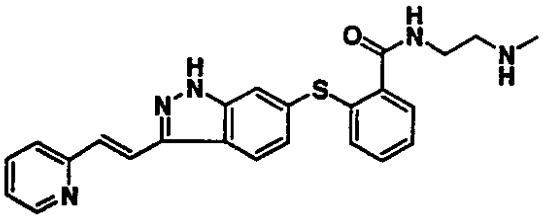
【０７８０】

２－フルオロベンジルアミンをプロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｆｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６０（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．６，８．５Ｈｚ），６．９５（ｍ，３Ｈ），４．５１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．５５ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４８１．１，ｆｏｕｎｄ４８１．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．７Ｈ$_2$Ｏ，０．５ジクロロメタン，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６３，９１），Ｈ（４．４０），Ｎ（１０．４６），Ｓ（５．９９）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６３．８０），Ｈ（４．３４），Ｎ（１０．３４），Ｓ（５．９８）．

【０７８１】

実施例３５（ｇｇ）：６－［２－（２－（メチルアミノ）エチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３０２】



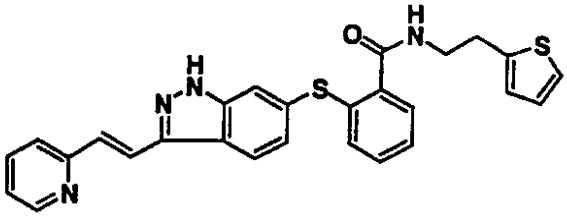
【０７８２】

Ｎ－メチルエチレンジアミンをプロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｇｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６０（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．６９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｔ，２Ｈ），２．６９（ｔ，２Ｈ），２．１５（ｂｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．１６ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４３０．１，ｆｏｕｎｄ４３０．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．２Ｈ$_2$Ｏ，０．６ジクロロメタン，０．０６ｈｅｘ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６１．２８），Ｈ（５．２４），Ｎ（１４．３１），Ｓ（６．５５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６１．２６），Ｈ（５．１４），Ｎ（１４．２２），Ｓ（６．５６）．

【０７８３】

実施例３５（ｈｈ）：６－［２－（２－（チエン－２－イル）エチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３０３】



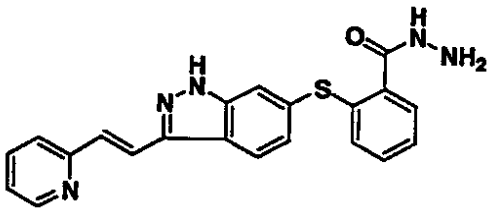
【０７８４】

２－（２－（アミノエチル）チオフェンをプロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｈｈ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５６（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．６９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．７Ｈｚ），７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｍ，１Ｈ），６．６３（ｍ，１Ｈ），６．５２（ｍ１Ｈ），３．４５（ｑ，２Ｈ），３．００（ｔ，２Ｈ）．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ０．５Ｈ$_2$Ｏ，０．０７ジクロロメタン　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６５．３５），Ｈ（４．６９），Ｎ（１１．２６），Ｓ（１２．８２）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６５．４９），Ｈ（４．８０），Ｎ（１１．２１），Ｓ（１２．７７）．

【０７８５】

実施例３５（ｉｉ）：６－［２－（２－アミノカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３０４】



【０７８６】

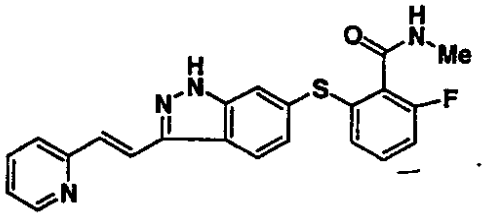
ヒドラジンをプロピルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３５（ｉｉ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）□１３．３（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９ｚ），８．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．７３（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．７，７．６Ｈｚ），７．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．１Ｈｚ），７．３－７．１（ｍ，４Ｈ），７．０（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝０．５５ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ３８８．１，ｆｏｕｎｄ３８８．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．１ＤＭＦ，０．５５ＥｔＯＡｃ，０．１２Ｔｏｌ（ＮＭＲ）ａｎｄ０．１５$Ｈ_{2}Ｏ$ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６３．９８），Ｈ（５．１５），Ｎ（１５．６３），Ｓ（７．０２）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６３．９９），Ｈ（５．０７），Ｎ（１５．７５），Ｓ（６．８９）．

実施例３５（ｊｊ）－３５（ｎｎ）は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で調製されえた。

【０７８７】

実施例３５（ｊｊ）

【化３０５】

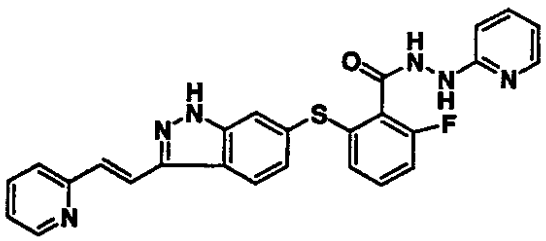


【０７８８】

実施例３５（ｋｋ）

【０７８９】

【化３０６】

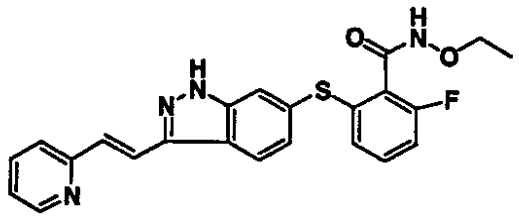


【０７９０】

実施例３５（ｌｌ）

【０７９１】

【化３０７】

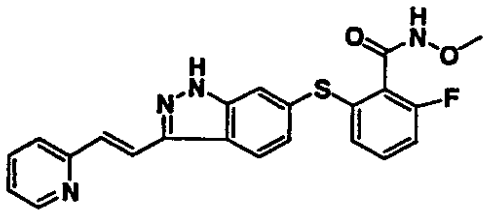


【０７９２】

実施例３５（ｍｍ）

【０７９３】

【化３０８】

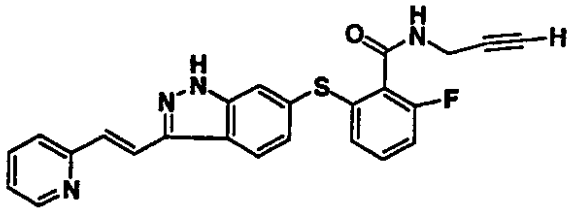


【０７９４】

実施例３５（ｎｎ）

【０７９５】

【化３０９】

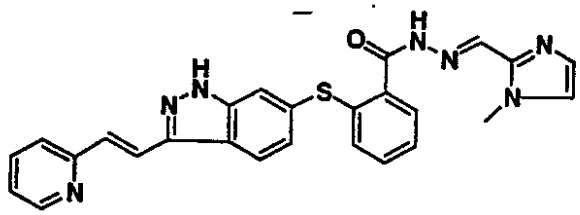


【０７９６】

実施例３６（ａ）：６－［２－（Ｎ^{2}－（１－メチルイミダゾール－２－イルメチリデン）ヒドラジノ）カルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０７９７】

【化３１０】



【０７９８】

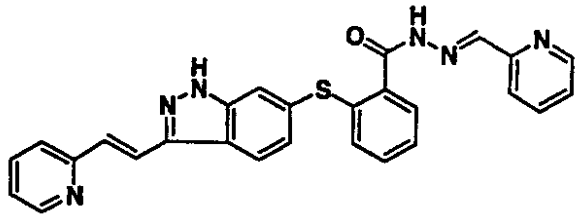
実施例３５（ｉｉ）で調製した化合物（４０ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）を、エタノール中、１－メチル－２－イミダゾールカルボキシアルデヒド（２９ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ、２．５当量）で処理して、実施例３６（ａ）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ８．６０（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．０ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４８０．２

，ｆｏｕｎｄ４８０．２．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ１．４５H_2O Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６１．７６），Ｈ（４．７６），Ｎ（１９．３９），Ｓ（６．３４）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６１．７８），Ｈ（４．６７），Ｎ（１９．３４），Ｓ（６．３９）
．

【０７９９】

実施例３６（ｂ）：６－［２－（N^2－（ピリジン－２－イルメチリジン）ヒドラジノ）カルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３１１】



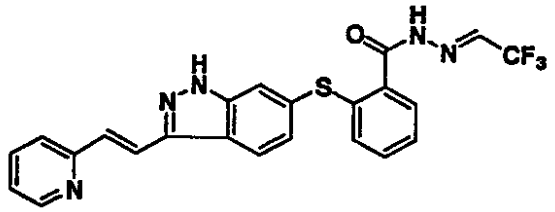
【０８００】

２－ピリジルカルボキシアルデヒドを１－メチル－２－イミダゾールカルボキシアルデヒドのかわりに使用した以外は、実施例３６（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３６（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５７（ｍ，２Ｈ），８．４５（ｍ，２Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．８－７．１（ｍ，１１Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．０ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４７７．１，ｆｏｕｎｄ４７７．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．８５H_2O Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６５．９３），Ｈ（４．４５），Ｎ（１７．０９），Ｓ（６．５２）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６６．０２），Ｈ（４．４２），Ｎ（１６．９５），Ｓ（６．３８）．

【０８０１】

実施例３６（ｃ）：６－［２－（N^2－（２，２，２－トリフルオロエチリデン）ヒドラジノ）カルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３１２】



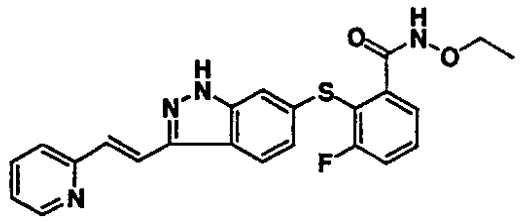
【０８０２】

トリフルオロアセチルアルデヒドを１－メチル－２－イミダゾールカルボキシアルデヒドのかわりに使用した以外は、実施例３６（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３６（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ８．７０（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄｔ，１Ｈ），７．８０－７．２０（ｍ，１０Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝５．６４ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４６８．１，ｆｏｕｎｄ４６８．０．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．７５H_2O Ｃａｌｃ，ｄ，Ｃ（５７．３９），Ｈ（３．６７），Ｎ（１４．５６），Ｓ（６．６７）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（５７．４４），Ｈ（３．６７），Ｎ（１４．５６），Ｓ（６．６７）．

【０８０３】

実施例３７（ａ）：６－［６－フルオロ－２－（エトキシカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３１３】



【０８０４】

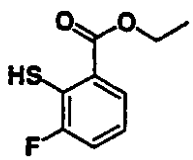
下記の開始物質を使用して、プロピルアミンのかわりにエトキシアミンを使用した以外は、実施例３５（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３７（ａ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５９（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．７９（ｔ，１Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．４０（ｔ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ），３．９０（ｑ，２Ｈ），１．１９（ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．８５ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４３５．１，ｆｏｕｎｄ４３５．１，（ｎｅｇ）［Ｍ－Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４３３．１，ｆｏｕｎｄ４３３．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．３５Ｈ$_2$Ｏ，０．０７ＥｔＯＡｃ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６２．５６），Ｈ（４．５７），Ｎ（１２．５４），Ｓ（７．１７）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６２．６１），Ｈ（４．５５），Ｎ（１２．４９），Ｓ（７．１１）．

開始物質を以下のように調製した：

【０８０５】

【化３１４】

(i)

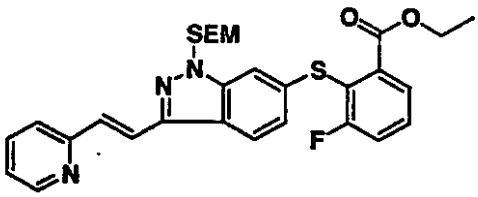


【０８０６】

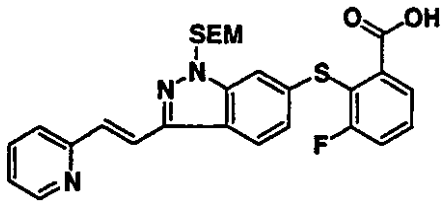
エチル－２，３－ジフルオロベンゾエート（１．０７ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）を、２３℃で、ナトリウム硫化物（８９６ｍｇ、１１．５ｍｍｏｌ、２．０当量）で処理した。混合液をアルゴン下で、１０時間攪拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）及び１０％クエン酸（５ｍＬ）で溶液を希釈した。有機層を飽和二炭酸ナトリウムで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮し、３－フルオロ－２－メルカプト－安息香酸エチルエステルを得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７１（ｔ，１Ｈ），７．３８（ｍ，Ｈ），７．１２（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｑ，２Ｈ），１．４０（ｔ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．５３ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ２０１．０，ｆｏｕｎｄ２００．９．

【０８０７】

【化３１５】
(ii)



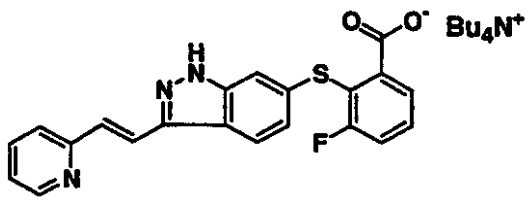
【０８０８】
３－フルオロ－２－メルカプト－安息香酸エチルエステルをチオサリチル酸のかわりに使用した以外は、上記チオエーテルを実施例３３（ａ）、ステップ（ｉｉｉ）に記載と同様の方法で調製した（３２０ｍｇ、３９％）。ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｌｍ）２９５２，１７２７，１６０７，１５８６，１５６４，１４６９，１４３３，１３６６，１２９２，１２４９，１８２，１１４１，１０７４，８３６ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６２（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．６７（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．７Ｈｚ），７．５７－７．３８（ｍ，５Ｈ），７．２３－７．１０（ｍ，３Ｈ），５．６５（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），１．３０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），０．８８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．４４ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ５４９．２，ｆｏｕｎｄ５４９．２．
【０８０９】
【化３１６】
(iii)



【０８１０】
上記カルボン酸を実施例３３（ａ）、ステップ（ｉｖ）に記載と同様の方法で調製した（３０３ｍｇ、９９％）。ＦＴＩＲ（ｔｈｉｎ　ｆｉｍ）２９５３，２４９６，１７１５，１６４３，１６０７，１５６７，１４７０，１４３４，１３００，１２５０，１２２１，１０７５，９６７，９３２，８３６ｃｍ$^{-1}$；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８１（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４，８．５Ｈｚ），５．５８（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０１（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝１０．４７ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５２２．２，ｆｏｕｎｄ５２２．２．
【０８１１】

【化３１７】

(iv)



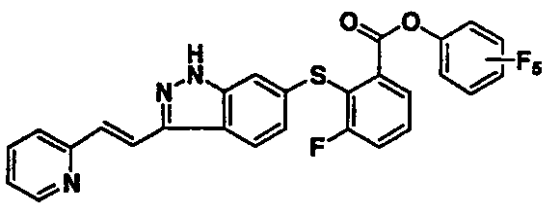
【０８１２】

上記塩を実施例３３（ｇ）に記載と同様の方法で調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ１３．２（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９８（ｄ，１Ｈ，ＪＪ＝１６．４Ｈｚ），７．８８（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８，７．６Ｈｚ），７．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．４３－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｔ，１Ｈ），３．２３（ｍ，８Ｈ），１．６８（ｍ，８Ｈ），１．４１（ｍ，８Ｈ），１．０４（ｔ，１２Ｈ）．

【０８１３】

【化３１８】

(v)



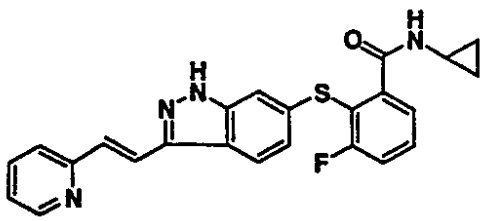
【０８１４】

上記ペンタフルオロフェニルエステルを、実施例３５（ａ）、ステップ（ｉ）に記載と同様の方法で調製した。ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝１０．５３ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５５８．１，ｆｏｕｎｄ５５８．１．

【０８１５】

実施例３７（ｂ）：６－［６－フルオロ－２－（シクロプロピルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３１９】



【０８１６】

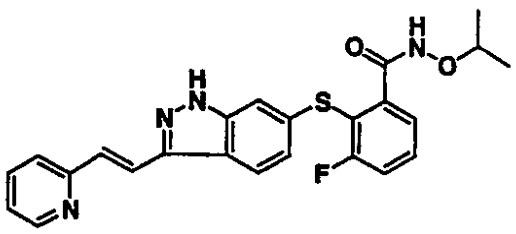
シクロプロピルアミンをエトキシアミンのかわりに使用した以外は、実施例３７（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３７（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ８．４２（ｍ，１Ｈ），８．２８（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｍ，４Ｈ），６．８６（ｄ，１Ｈ），２．５８（ｍ，１Ｈ），０．４２（ｍ，２Ｈ），０．２３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．９１ｍｉｎ，（ｐｏｓ）

［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４３１．１，ｆｏｕｎｄ４３１．１，（ｎｅｇ）［Ｍ－Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４２９．１，ｆｏｕｎｄ４２９．２．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ ０．５５H_2O Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６５．４６），Ｈ（４．６０），Ｎ（１２．７２），Ｓ（７．２８）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６５．５２），Ｈ（４．５８），Ｎ（１２．６４），Ｓ（７．０６）．

【０８１７】

実施例３７（ｃ）：６－［６－フルオロ－２－（イソプロピルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３２０】



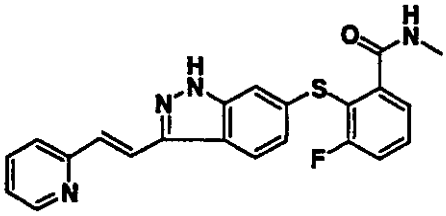
【０８１８】

イソプロピルアミンをエトキシアミンのかわりに使用した以外は、実施例３７（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３７（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ９．５０（ｂｓ，１Ｈ），８．４７（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），７．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．５４（ｄｔ，１Ｈ），７．３５（ｍ，４Ｈ），７．２０（ｍ，４Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｄ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．９０ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４４９．１，ｆｏｕｎｄ４４９．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．１ＤＭＦ，０．３H_2O Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６３．２８），Ｈ（４．８７），Ｎ（１２．４５），Ｓ（６．９５）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６３．２２），Ｈ（４．８４），Ｎ（１２．３７），Ｓ（６．９１）．

【０８１９】

実施例３７（ｄ）：６－［６－フルオロ－２－（メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

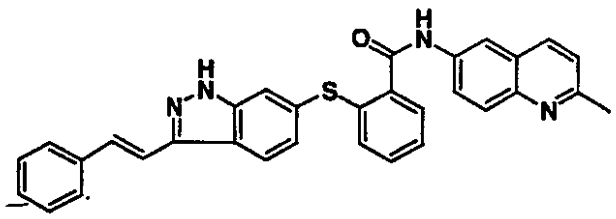
【化３２１】



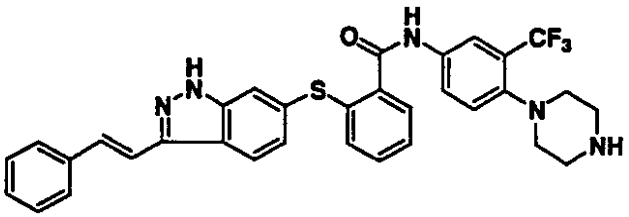
【０８２０】

メチルアミンをエトキシアミンのかわりに使用した以外は、実施例３７（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３７（ｄ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ８．３７（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．６７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．５９（ｄｔ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｍ，４Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），２．４９（ｄ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．６３ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４０５．１，ｆｏｕｎｄ４０５．２，（ｎｅｇ）［Ｍ－Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４０３．１，ｆｏｕｎｄ４０３．１．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ０．２ＤＭＦ，０．３CH_2Cl_2（ｎｍｒ），０．３H_2O Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６１．１３），Ｈ（４．３９），Ｎ（１３．０７），Ｓ（７．１３）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６１．０８），Ｈ（４．３５），Ｎ（１３．１４），Ｓ（７．２２）．

【０８２１】
実施例３８（ａ）：６－［２－（２－メチルキノール－６－イルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－（２－スチリル）－１Ｈ－インダゾール
【化３２２】

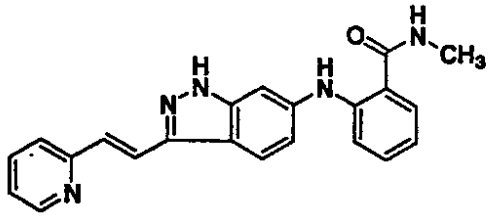


【０８２２】
ステップ（ｉ）及び（ｉｉ）を省略した以外は、実施例３３（ｂ）に記載のものと同様の方法で実施例３８（ａ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｍ，３Ｈ），７．６７（ｔ，１Ｈ），７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．１６（ｍ，９Ｈ），７．１３（ｄ，１Ｈ），７．０７（ｄ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．８７ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５１３．１，ｆｏｕｎｄ５１３．２．
【０８２３】
実施例３８（ｂ）：６－［２－（（４－ピペリジン－１－イル－３－トリフルオロメチルフェニル）カルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－（２－スチリル）－１Ｈ－インダゾール
【化３２３】



【０８２４】
３－トリフルオロメチル－４－ピペラジン－イル－フェニルアミンを６－アミノ－２－メチルキノリンのかわりに使用した以外は、実施例３８（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３８（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．２５（ｍ，９Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），３．００（ｍ，４Ｈ），２．８３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝３．９４ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ６００．２，ｆｏｕｎｄ６００．２．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ　０．１　ｈｅｘ（ｎｍｒ），１．４Ｈ$_{2}$Ｏ　Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６３．７１），Ｈ（５．１２），Ｎ（１１．０６），Ｓ（５．０６）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６３．６７），Ｈ（５．０６），Ｎ（１０．９８），Ｓ（５．００）．
【０８２５】
実施例３９（ａ）：６－［２－（メチルカルバモイル）フェニルアミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３２４】



【０８２６】

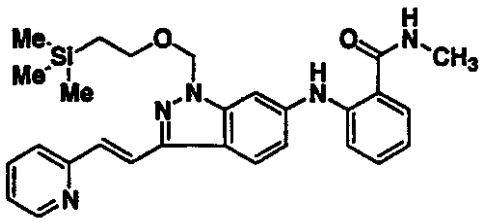
（以下のように合成した）Ｎ－メチル－２－［３－（（Ｅ）－２－ピリジン－２－イル－ビニル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ］－ベンズアミド（３９ｍｇ、０．０７８２０ｍｍｏｌ）、エチルジアミン（２１μｌ、０．３１２８ｍｍｏｌ）及び１ＭのＴＢＡＦのＴＨＦ溶液（０．６３ｍｌ、０．６２５６ｍｍｏｌ）を９０℃のオイルバス中で２時間攪拌した。粗成反応混合液を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈して、１Ｍの二炭酸ナトリウム溶液（２×２０ｍＬ）、食塩水（５×２０ｍＬ）で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過して濃縮して、固体を得た。固体をＴＨＦ中に溶解して、濃縮して油状物にして、そしてジクロロメタン／ジエチルエーテルで粉砕して、粉末の沈澱を生じさせた。粉末を濾過して回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、高吸引で乾燥した。回収した固体は、２０ｍｇ（収率７０％）であった。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９１（ｂｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｍ，２Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{5}$Ｏ・０．５ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$：Ｃ，６５．６１；Ｈ，４．８９；Ｎ，１７．００．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６５．５２；Ｈ，５．０８；Ｎ，１６．７８．

開始物質を以下のように調製した：

【０８２７】

【化３２５】

(i)



【０８２８】

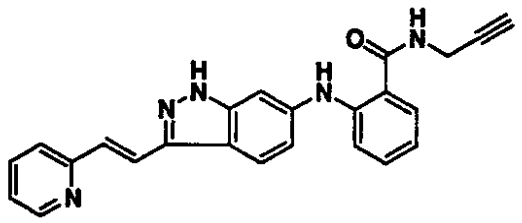
（実施例３３（ａ）、ステップ（ｉｉ）からの）６－ヨード－３－カルボキシアルデヒド－１－［２－（トリメチル－シラニル）－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール（１９１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、メチルアントラニル酸塩（１２０．１ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル（２８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１８．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（２１２．３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＥ溶液をアルゴン（×３）で吸引して接触させ、そしてアルゴン雰囲気下、８０℃のオイルバス中で３日間攪拌した。粗成混合液をＳｉＯ$_{2}$栓を通し酢酸エチルで溶出させて濾過し、２５％ＣＨ$_{3}$ＣＮ／ジクロロメタン「クロマトトロン（ｃｈｒｏｍａｔｏｔｒｏｎ）」ラジカルクロマトグラフィーで精製した。精製した

分画質量は、４２ｍｇであった。純度～９０％のさらなる１２０ｍｇの生成物も回収した。Ｎ－メチル－２－［３－（（Ｅ）－ピリジン－２－イル－ビニル）－１－トリメチルシラニル－エトキシメチル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ］－ベンズアミノは１６２ｍｇ又は～８１％であった。

【０８２９】

実施例３９（ｂ）：６－［２－（プロペ－２－ニルカルバモイル）フェニルアミノ］－３－Ｅ－（２－ピリジン－２－イル）エテニル－１Ｈ－インダゾール

【化３２６】



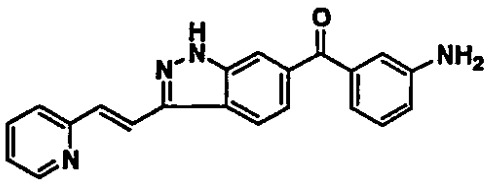
【０８３０】

プロパギルアミンをメチルアミンのかわりに使用した以外は、実施例３９（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例３９（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ９．５０（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）７．９８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｔ，Ｊ＝１．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３４（ｄｔ，Ｊ＝１．５，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｍ，３Ｈ），７．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝１．０，４．９，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝１．７，９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｔ，Ｊ＝１．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｂｓ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝２．６，５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_5$Ｏ・０．２５ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：Ｃ，７０．２４；Ｈ，４．７４；Ｎ，１６．８９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７０．７２；Ｈ，４．９６；Ｎ，１６．５５．

【０８３１】

実施例４０（ａ）：６－（アミノ－ベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３２７】

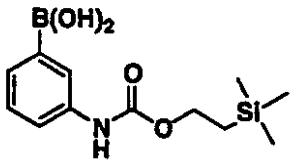


【０８３２】

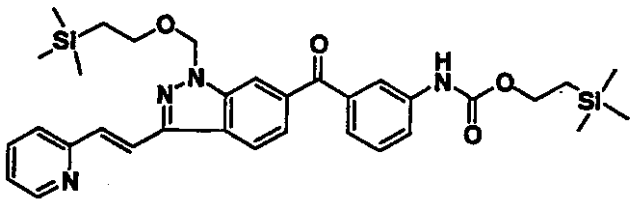
実施例１１に記載のものと同様の方法で実施例４０（ａ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８６Ｈｚ），８．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６９Ｈｚ，Ｊ＝１．８１Ｈｚ），７．５８－７．７１（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３９Ｈｚ，Ｊ＝０．９８Ｈｚ），７．２１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．７７），７．００（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．８６Ｈｚ），６．９０（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．１５Ｈｚ，Ｊ＝１．４０Ｈｚ），６．８６（ｍ，１Ｈ），５．４０（ｂｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４４６，ｆｏｕｎｄ４４６．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７４．１０；Ｈ，４．７４；Ｎ，１６．４６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．７２；Ｈ，４．８７；Ｎ，１６．０２．

開始物質を以下のように調製した：

【０８３３】
【化３２８】
(i)



【０８３４】
アルゴン雰囲気下、２３℃のｍ－アミノ－ホウ酸（８．２２ｇ、６０ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド液（６０ｍｌ）へ、トリエチルアミン（１０ｍｌ、７２ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．３６６ｇ、３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を５０℃に加熱した。４－ニトロ－フェニルエステル２－トリメチルシラニル－エチルエステルカルボン酸（２０．４ｇ、７２ｍｍｏｌ）を、１８時間かけて４ｇずつ５回添加した。４－ニトロ－フェニルエステル２－トリメチルシラニル－エチルエステル（３．４ｇ、１２ｍｍｏｌ）を添加して４４時間後、トリエチルアミン（１．７ｍｌ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。６３時間後反応混合液を濃縮して、油状物とした。３－７～７－３の酢酸エチル－ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、（３－ホウ酸－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステル（８．１２ｇ、４８％）を得た。R_f ｓｍ０．０６７，ｐ０．３３（酢酸エチル－ヘキサン１：１）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９４Ｈｚ），７．２６（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ），１．０６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２１Ｈｚ）０．７２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３０４，ｆｏｕｎｄ３０４．
【０８３５】
【化３２９】
(ii)



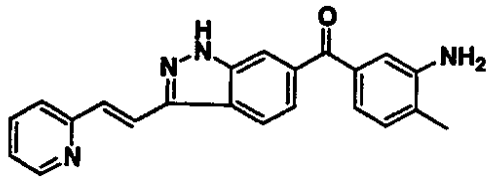
【０８３６】
６－ヨード－３－（（Ｅ）－２－ピリジン－２－イルビニル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（７．１ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、（３－ホウ酸－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステル（８．３２ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（ＩＩ）（３１２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６．１３ｇ、４４．４ｍｍｏｌ）及びトリメチルアミン（２．１ｍｌ、１４．８）のアニソール液（６０ｍｌ）を、一酸化炭素雰囲気下で８０℃に加熱した。２４時間後、さらにトリエチルアミン（２．１ｍｌ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加した。３３時間後、反応が完了したことを（酢酸エチル－ヘキサン７－３）ＴＬＣ分析で測定した。反応混合液を２３℃に冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍｌ）及び酢酸エチル（３００ｍｌ）で希釈した。層分離して、水層を酢酸エチル（２×１００ｍｌ）で抽出した。集めた酢酸エチルを食塩水（（１００ｍｌ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、（３－｛１－［３－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－１－（２－トリエチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］

－メタノイル}－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステル（７．２２ｇ、７９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９３Ｈｚ），８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３３Ｈｚ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．７７（ｍ，３Ｈ），７．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３５Ｈｚ），７．４０－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．７７（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９３Ｈｚ），３．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１０Ｈｚ），１．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７９Ｈｚ），１．００（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ），０．０４（ｓ，９Ｈ），０．０（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ６１５，ｆｏｕｎｄ６１５．

【０８３７】

実施例４０（ｂ）：６－（３－アミノ－４－メチル－ベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３３０】



【０８３８】

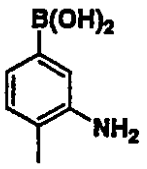
ステップ（ｉ）で、以下の記載のように調製した４－メチル－３－アミノ－フェニル－ホウ酸をｍ－アミノ－フェニルホウ酸のかわりに使用した以外は、実施例４０（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例４０（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８１Ｈｚ），８．３３（ｄ．１Ｈ，Ｊ＝８．４７Ｈｚ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，Ｊ＝１．８０Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ），７．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．５７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４７Ｈｚ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．６４Ｈｚ），６．９０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５９Ｈｚ，Ｊ＝１．６５Ｈｚ），５．１６（ｂｓ，１Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３５５，Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７４．５６；Ｈ，５．１２；Ｎ，１５．８１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．８６；Ｈ，５．２５；Ｎ，１５．３４．

開始物質を以下のように調製した：

【０８３９】

【化３３１】

(i)



【０８４０】

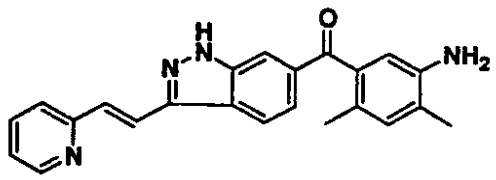
４－メチル－３－ニトロ－フェニルホウ酸（３．４４ｇ、１８．４５ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（３３４ｍｇ）のメタノール混合液（３０ｍｌ）を、２３℃（１ａｔｍ．）で水素添加した。２２時間後、反応混合液を、セライトを介し濾過して、濃縮して、３－アミノ－４－メチル－フェニルホウ酸（２．５３ｇ、９１％）を得た。$_1$ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５

Ｈｚ），６．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ），４．８１（ｂｓ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ１５２，ｆｏｕｎｄ１５２．

【０８４１】

実施例４０（ｃ）：６－（５－アミノ－２，４－ジメチル－ベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３３２】



【０８４２】

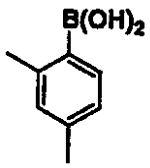
ステップ（ｉ）で、（以下の記載のように調製した）２，４－ジメチル－３－アミノ－フェニルホウ酸をｍ－アミノ－フェニルホウ酸のかわりに使用した以外は、実施例４０（ａ）に記載のものと同様の方法で実施例４０（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．７８Ｈｚ），８．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３５Ｈｚ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６８Ｈｚ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８０Ｈｚ），７．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４７Ｈｚ，Ｊ＝１．２７Ｈｚ），７．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．２９（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），４．８７（ｂｓ，２Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３６９，ｆｏｕｎｄ３６９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７４．９８；Ｈ，５．４７；Ｎ，１５．２１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．８５；Ｈ，５．５６；Ｎ，１４．４９．

開始物質を以下のように調製した：

【０８４３】

【化３３３】

(i)

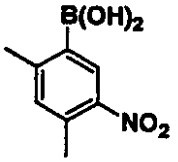


【０８４４】

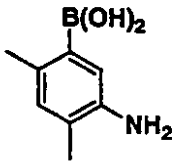
２，４－ジメチル－ブロモベンゼンを開始物質として使用した以外は、実施例２４（ａ）、ステップ（ｖｉｉ）に記載のものと同様の方法で、２，４－ジメチル－フェニルホウ酸を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（CD_3OD）δ７．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４３Ｈｚ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４９Ｈｚ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ１５１，ｆｏｕｎｄ１５１．

【０８４５】

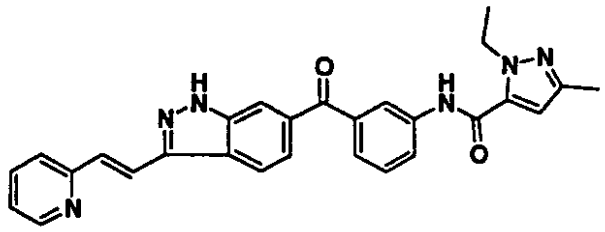
【化３３４】
(ii)



【０８４６】
－４０℃に冷却した発煙硝酸（１ｍｌ）へ、ＴＦＡ（１ｍｌ）を添加した。得られた混合液を－３５℃へ僅かに上昇させ、２，４－ジメチルフェニルホウ酸（１５０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を１度に添加した。１時間後、氷を添加して、均一な混合液を濾過した。得られた固体をジエチルエーテル中に懸濁して、３Ｎの水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）及び水（２ｍｌ）で抽出した。水層を３Ｎの塩酸水溶液（１ｍｌ）で酸性化して、戻して、酢酸エチル（３×５ｍｌ）で抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、濃縮して、２，４－ジメチル－５－ニトロ－フェニルホウ酸（９３ｍｇ、４７％）を得た：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ１９６，ｆｏｕｎｄ１９６．
【０８４７】
【化３３５】
(iii)



【０８４８】
実施例４０（ｂ）、ステップ（ｉ）に記載のものと同様の方法で、３－アミノ－４，６－ジメチル－フェニルホウ酸を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（CD_3OD）δ６．８３（ｓ，２Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ）．
【０８４９】
実施例４１（ａ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミノ）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール
【０８５０】
【化３３６】



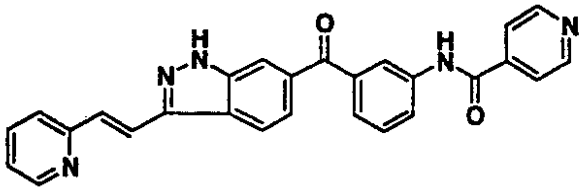
【０８５１】
アルゴン下、２３℃の２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（３２３ｍｇ、２．１当量）のＤＭＦ溶液（５ｍｌ）へ、ジイソプロピルエチルアミン（３６５μｌ、２．１ｍｍｏｌ、２．１当量）、ＨＡＴＵ（７９８ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ、２．１当量）及びＤＭＡＰ（触媒）を添加した。得られた溶液へ、６－（３－アミノ－ベンゾイル）－３－Ｅ－（２－ピリジン－２－イル）エテニル）－１Ｈ－インダゾール（実施

例４０（ａ）、３４０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、２．１当量）を添加した。２時間までに全ての開始物質（ａｎａｌｉｎｅ）が消費されるまで、反応をＨＰＬＣで確認した（これにより、モノ及びビスアシル化化合物を得た）。反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウムで停止して、そして水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。集めた酢酸エチルを水、食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウム（２９０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、２．１当量）で乾燥して、濾過して、濃縮して、油状物を得た。油状物を、メタノール（１０ｍｌ）中に溶解して、炭酸カリウム（２９０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、２．１当量）を添加して、ビス－アシル化化合物が消費されるまで（～３０分）、得られた混合液を２３℃で攪拌した。反応混合液を濃縮して、油状物を得て、水及び酢酸エチル間で分画した。有機層を食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ジクロロメタン１：１～８：２で溶出）による精製をおこない、実施例４１（ａ）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），１０．３（ｓ．１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８８Ｈｚ），８．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５１Ｈｚ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，Ｊ＝１．７８Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６ｚ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６１Ｈｚ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２３Ｈｚ），７．６５－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４７７，ｆｏｕｎｄ４７７．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７０．５７；Ｈ，５．０８；Ｎ，７．６４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７０．４６；Ｈ，５．１１；Ｎ，１７．６１．

【０８５２】

実施例４１（ｂ）：６－［３－（ピリジン－４－イルカルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３３７】



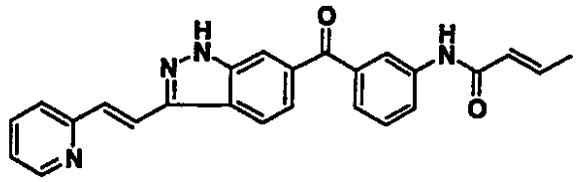
【０８５３】

イソニコチン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．０４Ｈｚ），８．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１４Ｈｚ），８．２７（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．９７Ｈｚ，Ｊ＝１．６４Ｈｚ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５５Ｈｚ），７．８３－７．９１（ｍ，３Ｈ），７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４４６，ｆｏｕｎｄ４４６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７２．８０；Ｈ，４３０；Ｎ，１５．７２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７１．５９；Ｈ，４．４３；Ｎ，１５．３３．

【０８５４】

実施例４１（ｃ）：６－（３－クロトニルアミドベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３３８】



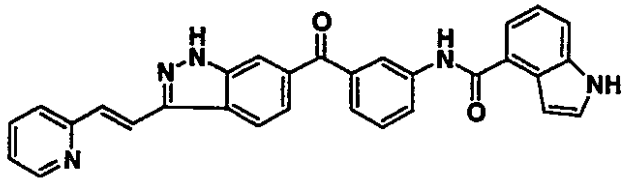
【０８５５】

クロトン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），１０．２（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８１Ｈｚ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４９Ｈｚ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３４Ｈｚ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，Ｊ＝１．７８Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８５Ｈｚ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４０Ｈｚ），７．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４３Ｈｚ，Ｊ＝１．２３Ｈｚ），７．４７－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３９Ｈｚ，Ｊ＝０．９９Ｈｚ），６．８２（ｍ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），６．１１（ｄｄ，Ｊ＝１５．２１Ｈｚ，Ｊ＝１．６８Ｈｚ），１．８７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．８９Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４０９，ｆｏｕｎｄ４０９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ．ｄ：Ｃ，７３．５１；Ｈ，４．９４；Ｎ，１３．７２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．１５；Ｈ，４．９７；Ｎ，１３．３９．

【０８５６】

実施例４１（ｄ）：６－［３－（インドール－４－イルカルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３３９】



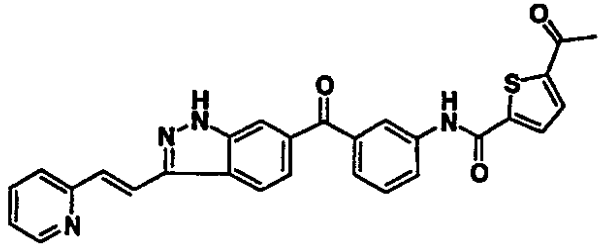
【０８５７】

１Ｈ－インドール－４－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｄ）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４８４，ｆｏｕｎｄ４８４．

【０８５８】

実施例４１（ｅ）：６－［３－（（５－アセチルチエン－２－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４０】



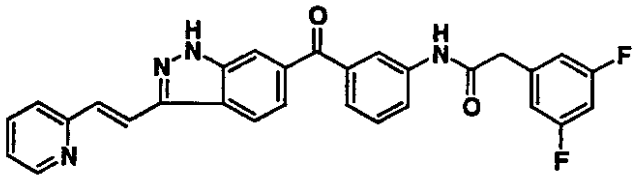
【０８５９】

５－アセチル－５－チオフェン－２－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），１０．６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８３Ｈｚ），８．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５１Ｈｚ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，Ｊ＝２．０５Ｈｚ），８．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０９Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４２Ｈｚ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０１Ｈｚ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６９Ｈｚ，Ｊ＝１．７８Ｈｚ），７．５９－７．６５（ｍ，５Ｈ），７．３０（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，Ｊ＝０．９６Ｈｚ），２．５８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４９３，ｆｏｕｎｄ４９３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６８．２８；Ｈ，４．０９；Ｎ，１１．３７；Ｓ，６．５１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．０７；Ｈ，４．３４；Ｎ，１０．９１；Ｓ，６．１４．

【０８６０】

実施例４１（ｆ）：６－［３－（３，５－ジフルオロフェニルアセトアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４１】



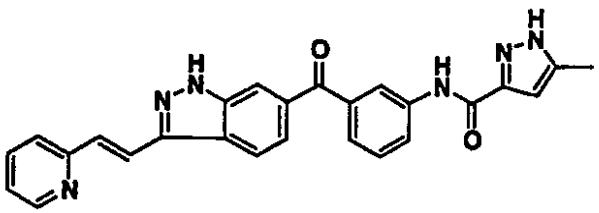
【０８６１】

（３，５－ジフルオロフェニル）酢酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６（ｂｓ，１Ｈ），１０．５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０２Ｈｚ），８．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５１Ｈｚ），８．０５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３８Ｈｚ），７．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ．１Ｈ，Ｊ＝７．６１Ｈｚ，Ｊ＝１．７７Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８５Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３３Ｈｚ），７．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４５Ｈｚ，Ｊ＝１．１５Ｈｚ），７．４８－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．３１（ｍ，５Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４９５，ｆｏｕｎｄ４９５．

【０８６２】

実施例４１（ｇ）：６－［３－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４２】



【０８６３】

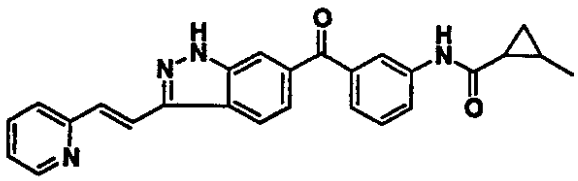
５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）

δ１３．６（ｂｓ，１Ｈ），１３．０（ｂｓ，１Ｈ），１０．３（ｂｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６６Ｈｚ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５５Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３７Ｈｚ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６１Ｈｚ，Ｊ＝１．７３Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，Ｊ＝１．１２Ｈｚ），７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｍ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４４９，ｆｏｕｎｄ４４９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６９．６３；Ｈ，４．４９；Ｎ，１８．７４．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６８．５３；Ｈ，４．９５；Ｎ，１７．４７．

【０８６４】

実施例４１（ｈ）：６－［３－（（２－ＲＳ－トランス－メチルシクロプロピル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４３】



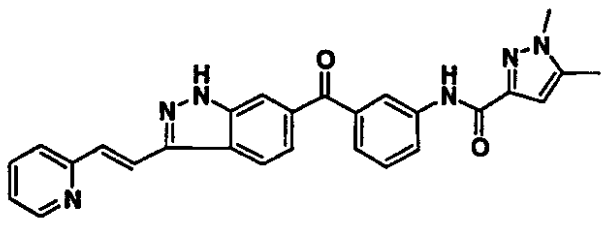
【０８６５】

２－メチル－シクロプロパンカルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｈ）を調製した。R_f ｓｍ０．３２，R_f ｐ０．４２（酢酸エチル－ジクロロメタン８：２）．^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），１０．４（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．７５Ｈｚ，Ｊ＝０．９６Ｈｚ），８．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４７Ｈｚ），８．０６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．６７Ｈｚ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３７Ｈｚ），７．９０（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ．Ｊ＝７．６８Ｈｚ，Ｊ＝１．７９Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３５Ｈｚ），７．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４７Ｈｚ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ），７．５１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６９Ｈｚ），７．４５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６８Ｈｚ，Ｊ＝１．５０Ｈｚ），７．２９（ｄｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．４１Ｈｚ，Ｊ＝１．０４Ｈｚ），１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｍ，１Ｈ），１．０９（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．９３），１．０１（ｍ，１Ｈ），０．６５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４２３，ｆｏｕｎｄ４２３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７３．９２；Ｈ，５．２５；Ｎ，１３．２６．Ｆｏｕｄ：Ｃ，７１．４１；Ｈ，５．５６；Ｎ，１３．２７．

【０８６６】

実施例４１（ｉ）：６－［３－（（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

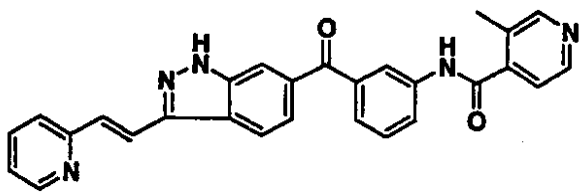
【化３４４】



【０８６７】
１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｉ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），１０．２（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８７Ｈｚ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４９Ｈｚ），８．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．６３Ｈｚ），８．１６（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４３Ｈｚ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３５Ｈｚ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６８Ｈｚ，Ｊ＝１．７９Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３５Ｈｚ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５２Ｈｚ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４６３，ｆｏｕｎｄ４６３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７０．１２；Ｈ，４．７９；Ｎ，１８．１７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６９．５９；Ｈ，４．８８；Ｎ，１７．８６．

【０８６８】
実施例４１（ｊ）：６－［３－（（３－メチルピリジン－４－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

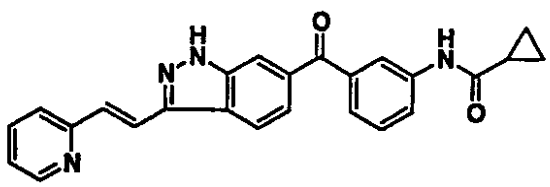
【化３４５】



【０８６９】
３－メチル－イソニコチン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｊ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），１０．７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．７２Ｈｚ，Ｊ＝０．８６Ｈｚ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．９１Ｈｚ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４６Ｈｚ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．２７Ｈｚ，Ｊ＝１．９９Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３７Ｈｚ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６９Ｈｚ，Ｊ＝１．７９Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２７Ｈｚ），７．５５－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ），７．３０（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３９Ｈｚ，Ｊ＝１．０２Ｈｚ），２．３８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４６０，ｆｏｕｎｄ４６０．

【０８７０】
実施例４１（ｋ）：６－［３－（シクロプロピルカルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４６】



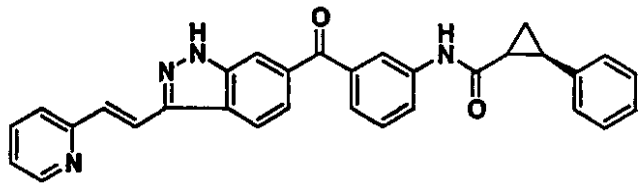
【０８７１】
シクロプロパンカルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボ

ン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｋ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$／ＭｅＯＤ）δ８．５２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，３Ｈ），７．７１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．３９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３，１．５Ｈｚ），１．６２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．８４（ｍ，２Ｈ），０．８７－０．８１（ｍ，２Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{25}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４０９．１６５９，ｆｏｕｎｄ４０９．１６６０．

【０８７２】

実施例４１（ｌ）：６－［３－（（２－ＲＳ－トランス－フェニルシクロプロピル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４７】



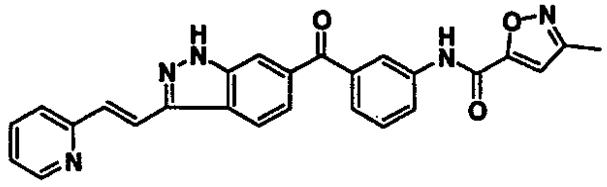
【０８７３】

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フェニル－シクロプロパンカルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｌ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$／ＭｅＯＤ）δ８．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），８．１７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．７８－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．４７（ｔ，１Ｈ），７．３２－７．１２（ｍ，５Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），１．３７－１．３２（ｍ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ　Ｃ$_{31}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$Ｃａｌｃ’ｄ（Ｍ＋Ｈ$^+$）／ｚ４８５．１９９３，ｆｏｕｎｄ４８５．１９９５．

【０８７４】

実施例４１（ｍ）：６－［３－（（３－メチルイルオキザゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４８】



【０８７５】

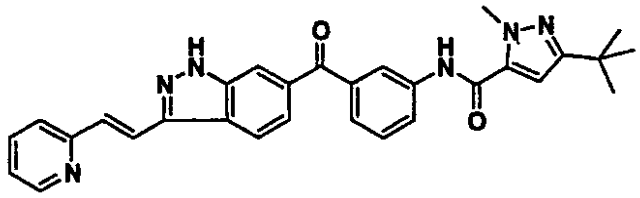
３－メチル－イソオキザゾール－５－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｍ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．９５（１Ｈ，ｓ），８．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），８．４４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１８（ｍ，１Ｈ，），８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．８Ｈｚ），７．７６－７．６４（ｍ，６Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ）３．３６（ｓ，３Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{26}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_5$Ｏ

$_3$［M＋H$^+$］／z：Ｃａｌｃ’ｄ４５０．１５６１．ｆｏｕｎｄ４５０．１５７０．

【０８７６】

実施例４１（ｎ）：６－［３－（（３－ｔ－ブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３４９】



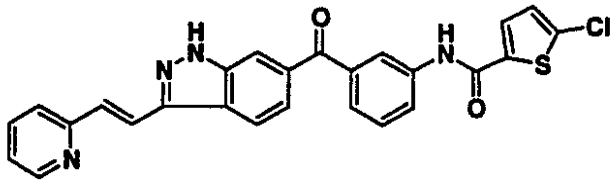
【０８７７】

５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｎ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$／ＭｅＯＤ）δ８．５９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０８－８．０４（ｍ，１Ｈ，），７．９８－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．７５（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），７．６８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６１－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．７０Ｈｚ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ，），６．７５（ｓ，１Ｈ，），４．１２（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{30}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ Ｃａｌｃ．５０５．２３４７，ｆｏｕｎｄ５０５．２３５３．

【０８７８】

実施例４１（ｏ）：６－［３－（（５－クロロチエン－２－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５０】



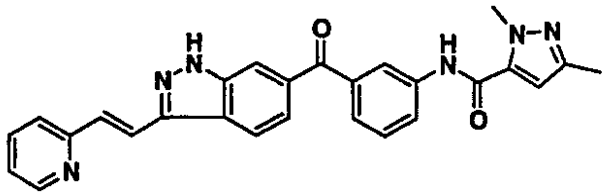
【０８７９】

５－クロロ－チオフェン－２－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｏ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．５８（ｓ，１Ｈ，），８．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），８．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２２（ｓ，１Ｈ，），８．１５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ），８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），８．００－７．９８（ｍ，３Ｈ），７．８８（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．９Ｈｚ），７．７８－７．６２（ｍ，４Ｈ，），７．３３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{26}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$ＣｌＳ［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ Ｃａｌｃ．４８５．０８４３，ｆｏｕｎｄ４８５．０８５３．

【０８８０】

実施例４１（ｐ）：６－［３－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５１】



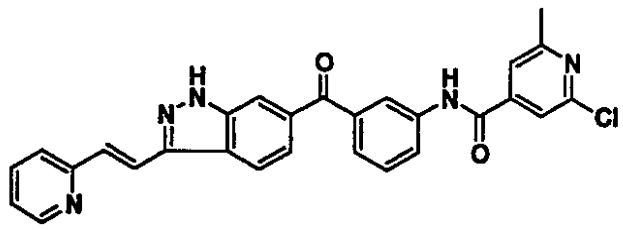
【０８８１】

２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｐ）を調製した。ＨＰＬＣ：R_t ３．９０ｍｉｎ（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（$CDCL_3$）δ８．５２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．９３（ｓ，１Ｈ，），７．８８－７．８０（ｍ，３Ｈ），７．７１－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．４４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１，４．８Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{27}H_{22}N_6O_2$．［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ　Ｃａｌｃ．４６３．１８７７，ｆｏｕｎｄ４６５．１８８９．

【０８８２】

実施例４１（ｑ）：６－［３－（（２－クロロ－６－メチルピリジン－４－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５２】



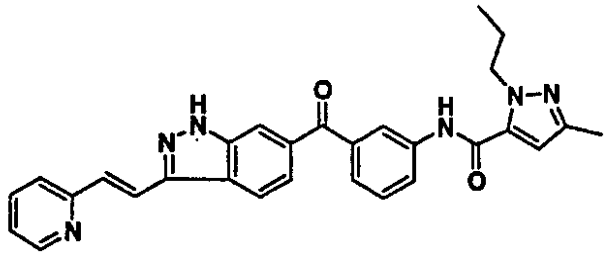
【０８８３】

２－クロロ－６－メチル－イソニコチン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｑ）を調製した。ＨＰＬＣ：R_t ４．１１ｍｉｎ．（１００％　ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．４４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，２．１Ｈｚ），８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．６４（ｍ，９Ｈ），７．３５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６，４．８Ｈｚ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．

【０８８４】

実施例４１（ｒ）：６－［３－（（１－ｎ－プロピル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５３】



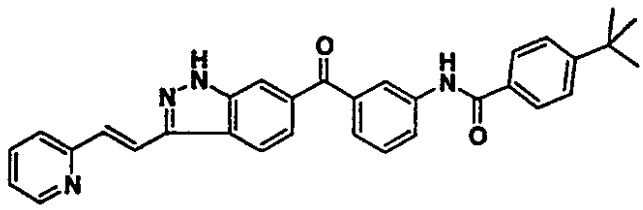
【０８８５】

５－メチル－２－プロピル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｒ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２９（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４，２．１Ｈｚ），７．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ），７．６１－７．４９（ｍ，６Ｈ），７．２４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，１．８Ｈｚ），４．３２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９０Ｈｚ），１．６９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．７７（ｔ，３Ｈ，７．５Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{28}$Ｈ$_{20}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$．［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］／ｚ：Ｃａｌｃ．４９１．２１９０，ｆｏｕｎｄ４９１．２２０３．

【０８８６】

実施例４１（ｓ）：６－［３－（（４－ｔ－ブチルベンズアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５４】



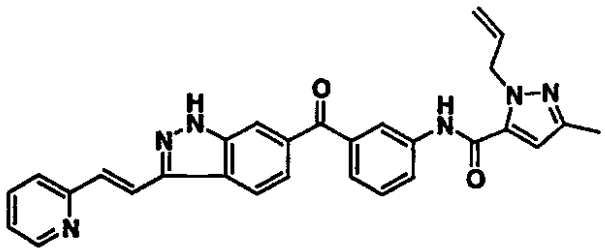
【０８８７】

４－ｔｅｒｔ－ブチル－安息香酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｓ）を調製した。ＨＰＬＣ：Ｒ$_{t}$４．６７ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ）・１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），８．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ），７．９９－７．９５（ｍ，３Ｈ），７．８８（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．５Ｈｚ），７．６９－７．５９（ｍ，７Ｈ），７．３８（ｄｄ，１Ｈ，１３．５，５．１Ｈｚ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．

【０８８８】

実施例４１（ｔ）：６－［３－（（１－アリル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５５】



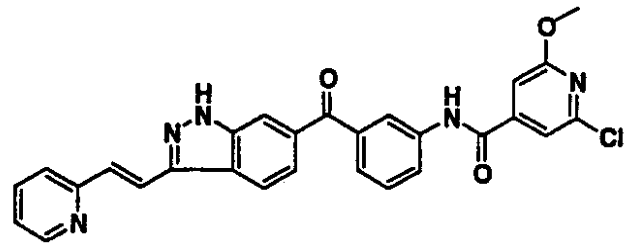
【０８８９】

２－アリル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｔ）を調製した。ＨＰＬＣ：R_t ４．１１ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ１０．４６（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），８．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４，２．１Ｈｚ），８．１５－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．３９（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），７．８２－７．６３（ｍ，６Ｈ）７．３９（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．５Ｈｚ），６．１４－６．０２（ｍ，１Ｈ），５．２２－５．０３（ｍ，４Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{29}H_{24}N_6O_2$（Ｍ＋Ｈ$^+$）／ｚ：Ｃａｌｃ．４８９．２０３４，ｆｏｕｎｄ４８９．２０３５．

【０８９０】

実施例４１（ｕ）：６－［３－（（２－クロロ－６－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５６】



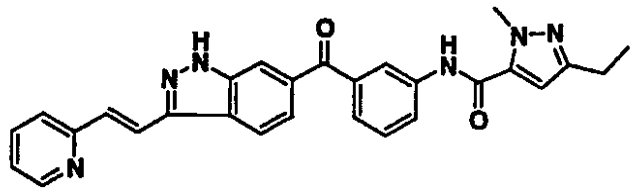
【０８９１】

２－クロロ－６－メトキシ－イソニコチン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｕ）を調製した。ＨＰＬＣR_t：４．３７ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．７４（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），８．４４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６，２．４Ｈｚ），８．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ），７．７７－７．６２（ｍ，６Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，１．８Ｈｚ），３．９８（ｓ，３Ｈ）．

【０８９２】

実施例４１（ｖ）：６－［３－（（３－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５７】



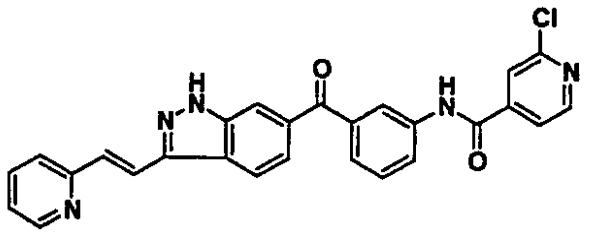
【０８９３】

５－エチル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｖ）を調製した。R_t ４．１６ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），８．７８（ｄ，１Ｈ，８．７Ｈｚ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），８．１４－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｔ，１Ｈ，６．９Ｈｚ），７．８２－７．６３（ｍ，６Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），２．６８（ｑ，２Ｈ，７．８Ｈｚ），１．３０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{28}H_{24}N_6O_2$［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ：Ｃａｌｃ．４７７．２０３４，ｆｏｕｎｄ４７７．２０５４．

【０８９４】

実施例４１（ｗ）：６－［３－（（２－クロロピリジン－４－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３５８】



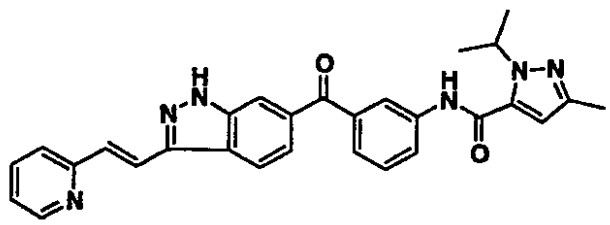
【０８９５】

２－クロロ－イソニコチン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｗ）を調製した。ＨＰＬＣR_t：３．９９ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８８（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，３．０Ｈｚ），８．１２－７．９１（ｍ，５Ｈ），７．８２－７．６３（ｍ，５Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）．

【０８９６】

実施例４１（ｘ）：６－［３－（（１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

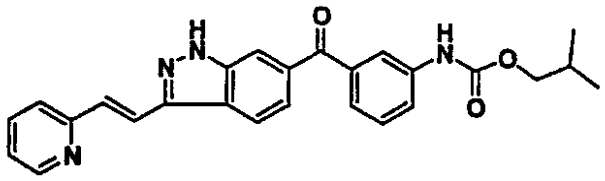
【化３５９】



【０８９７】
２－イソプロピル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｘ）を調製した。ＨＰＬＣ：R_t ４．１９ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ１０．４６（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ），８．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．３１（ｓ．１Ｈ），８．２１（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．６，２．１Ｈｚ），８．１５－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．６５（ｍ，５Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），５．６４－５３８（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{29}H_{26}N_6O_2$［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ；Ｃａｌｃ．４９１．２１９０，ｆｏｕｎｄ４９１．２１９４．

【０８９８】
実施例４１（ｙ）：６－［３－（イソプロピルカルボニルアミノ）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

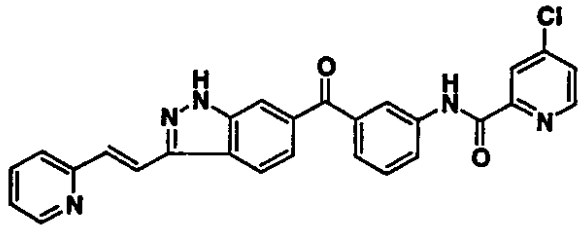
【化３６０】



【０８９９】
イソプロピルクロロホルメートを２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｙ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ９．９７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．４７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．３４－７．９６（ｍ，３Ｈ），８．０１－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．２Ｈｚ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{26}H_{24}N_4O_3$［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ：Ｃａｌｃ，４４１．１９２１，ｆｏｕｎｄ４４１．１９３７．

【０９００】
実施例４１（ｚ）：６－［３－（４－クロロピリジン－２－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６１】



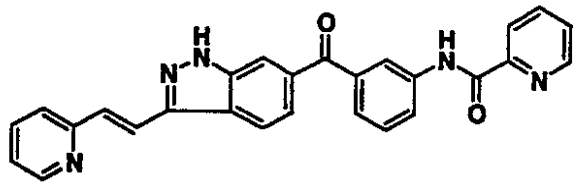
【０９０１】
４－クロロ－ピリジン－２－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｚ）を調製した。ＨＰＬＣR_t：４．４０ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）・１０．９９（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．２５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．６，２．４Ｈｚ），

８．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．５８（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，６．０Ｈｚ）．

【０９０２】

実施例４１（ａａ）：６－［３－（ピリジン－２－イルカルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６２】



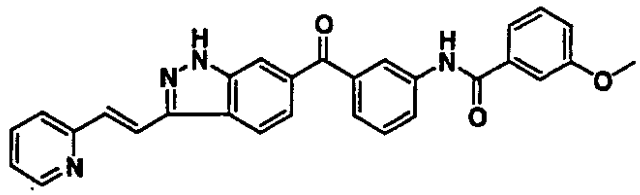
【０９０３】

ピリジン－２－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ａａ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＦ－ｄ$_{6}$）δ１０．９（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｍ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．７８Ｈｚ，０．９４Ｈｚ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ），８．２５（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．１７Ｈｚ，Ｊ＝２．０５Ｈｚ），８．１６（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．７３Ｈｚ，Ｊ＝１．０４Ｈｚ），８．０７（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５６Ｈｚ，Ｊ＝１．６７Ｈｚ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２８Ｈｚ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６５Ｈｚ，Ｊ＝１．８１Ｈｚ），７．２２－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．３０（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，Ｊ＝１．０２Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ，ｄ４４６，ｆｏｕｎｄ４４６．

【０９０４】

実施例４１（ｂｂ）：６－［３－（３－メトキシベンズアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６３】



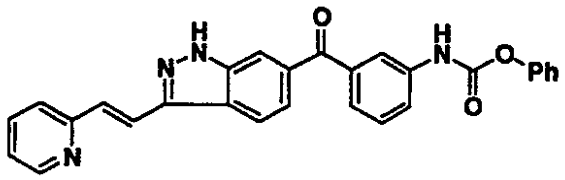
【０９０５】

３－メトキシ－安息香酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｂｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５０（ｓ，１Ｈ，），８．６７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），８．４６（ｄ，１Ｈ，１＝８．７Ｈｚ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，１．８），８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ），８．００（ｓ，１Ｈ，），７．７８－７．５４（ｍ，８Ｈ），７．５１（ｔ，１Ｈ，７．８Ｈｚ），７．３８－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ），３．９０（ｓ，３Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{29}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$．［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］／ｚ：Ｃａｌｃ．４７５．１７６５，ｆｏｕｎｄ４７５．１７６３．

【０９０６】

実施例４１（ｃｃ）：６－［３－（フェノキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６４】



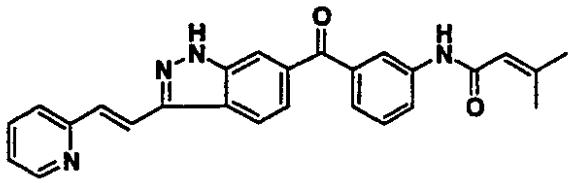
【０９０７】

フェニルクロロホルメートを２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｃｃ）を調製した。ｍｐ２１２－２１７℃，^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６３（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），８．３６（ｄ，１Ｈ．Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．０４－７．８１（ｍ，５Ｈ），７．７１－７．４０（ｍ，７Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩＭＳｍ／ｚ４６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．Ａｎａｌ．ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{20}N_{4}O_{3}$ｘ０．３$H_{2}O$（４６５．９ｇｍｏｌ$^{-1}$）：Ｃ，７２．１８；Ｈ，４．４６；Ｎ，１１．３３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．４１；Ｈ，４．６３；Ｎ，１１．５７．

【０９０８】

実施例４１（ｄｄ）：６－［３－（３，３－ジメチルアクリルアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６５】



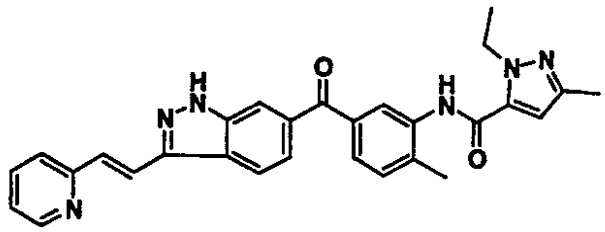
【０９０９】

３，３－ジメチルアクリル酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｄｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），１０．２（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８１Ｈｚ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４９Ｈｚ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３４Ｈｚ），７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，Ｊ＝１．７８Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８５Ｈｚ），７．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４３Ｈｚ，Ｊ＝１．２３Ｈｚ），７．４７－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．３９Ｈｚ，Ｊ＝０．９９Ｈｚ），６．８２（ｍ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），５．８５（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４０９，ｆｏｕｎｄ４０９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ ｆｏｒＣ２６Ｈ２２Ｎ４Ｏ２ｘ０．３３ＴＢＭＥ：Ｃ，７３．５４；Ｈ，５．８０；Ｎ，１２．４１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．２６；Ｈ，５．７６；Ｎ，１２．３６．

【０９１０】

実施例４１（ｅｅ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド］－４－メチルベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６６】



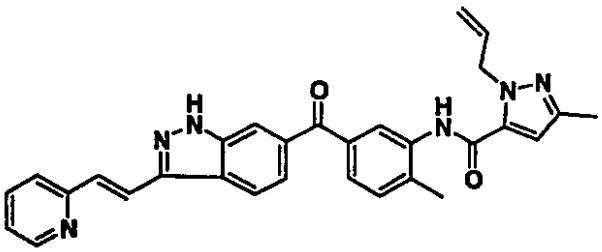
【０９１１】

実施例４０（ｂ）を実施例４０（ａ）の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｅｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），８．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５１Ｈｚ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６６Ｈｚ，Ｊ＝１．７４Ｈｚ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４５Ｈｚ），７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ），７．２９（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．０６Ｈｚ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４９１，ｆｏｕｎｄ４９１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７１．００；Ｈ，５．３４；Ｎ，１７．１３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７０．８０；Ｈ，５．３８；Ｎ，１７．００．

【０９１２】

実施例４１（ｆｆ）：６－［３－（（１－アリル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド］－４－メチルベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６７】



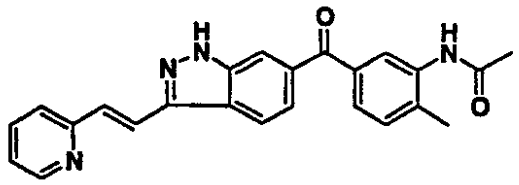
【０９１３】

２－アリル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｅｅ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｆｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），９．９８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ），８．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４６Ｈｚ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３７Ｈｚ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６９Ｈｚ，Ｊ＝１．７７Ｈｚ），７．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．７３），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ），７．５９－７．７０（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０１Ｈｚ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，Ｊ＝１．０２Ｈｚ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．９５（ｍ，１Ｈ），４．９３－５．１０（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５０３，ｆｏｕｎｄ５０３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７１．７０；Ｈ，５．２１；Ｎ，１６．７２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７０．９８；Ｈ，５．４２；Ｎ，１５．９４．

【０９１４】

実施例４１（ｇｇ）：６－（３－アセトアミド－４－メチルベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６８】



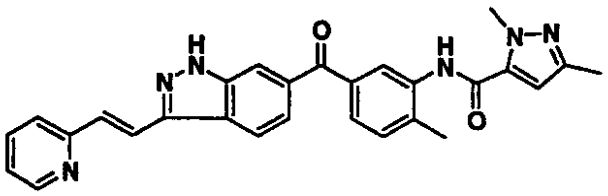
【０９１５】

アセチルクロライドを２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｅｅ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｇｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（CD_3OD）δ８．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．９０Ｈｚ），８．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４９Ｈｚ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５３Ｈｚ），７．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４６Ｈｚ），７．８６（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６４Ｈｚ，Ｊ＝１．７３Ｈｚ），７．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．０５Ｈｚ），７．６２－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４８Ｈｚ），７．４４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９７Ｈｚ），７．３２（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４４Ｈｚ，Ｊ＝１．０３Ｈｚ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ３９７，ｆｏｕｎｄ３９７．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７２．７１；Ｈ，５．０８；Ｎ，１４．１３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．２９；Ｈ，５．０９；Ｎ，１３．９８．

【０９１６】

実施例４１（ｈｈ）：６－［３－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－４－メチルベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３６９】



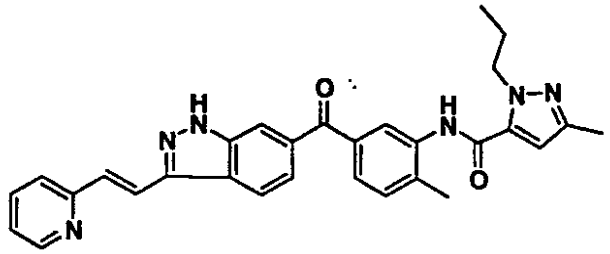
【０９１７】

２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｅｅ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｈｈ）を調製した。ＨＰＬＣR_t：３．９２ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ１０．０２（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．７２（ｍ，４Ｈ），７．６３（ｄ，１Ｈ，８．１Ｈｚ），７．４２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８，１．５Ｈｚ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，１Ｈ）．

【０９１８】

実施例４１（ｉｉ）：６－［３－（（１－ｎ－プロピル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－４－メチルベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３７０】



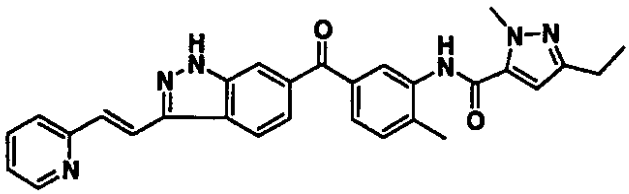
【０９１９】

５－メチル－２－プロピル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｅｅ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｉｉ）を調製した。ＨＰＬＣ：R_t ４．１６ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．２９（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，１Ｈ，３．９Ｈｚ），８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４，２．１Ｈｚ），７．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ），７．６１－７．４９（ｍ，６Ｈ），７．２４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，１．８Ｈｚ），４．３２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９０Ｈｚ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）１．６９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．７７（ｔ，３Ｈ，７．５Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{30}H_{26}N_6O_2$［Ｍ＋H^+］／ｚ：Ｃａｌｃ．５０５．２３４７，ｆｏｕｎｄ５０５．２３４３．

【０９２０】

実施例４１（ｊｊ）：６－［３－（（３－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－４－メチルベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３７１】



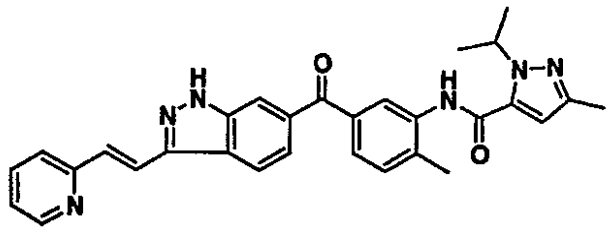
【０９２１】

５－エチル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｅｅ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｊｊ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．７８（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），９．１５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），８．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４，１．５Ｈｚ），８．７２－８．６１（ｍ，２Ｈ），８．５２－８．３０（ｍ，４Ｈ），８．１０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，５．７），７．９３－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６９（ｍ，１Ｈ），４．８５（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{29}H_{26}N_6O_2$（Ｍ＋H^+）ｍ／ｚ：Ｃａｌｃ．４９１．２１９０，ｆｏｕｎｄ４９１．２２１１．

【０９２２】

実施例４１（ｋｋ）：６－［３－（（１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－４－メチルベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３７２】



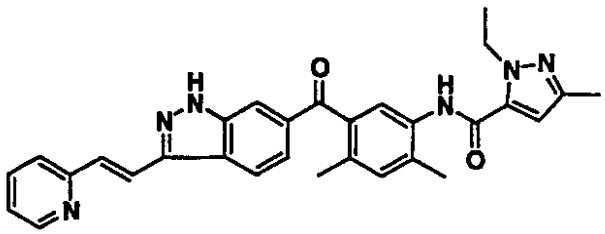
【０９２３】

２－イソプロピル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｅｅ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｋｋ）を調製した。ＨＰＬＣ：R_t ４．１１ｍｉｎ．（１００％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ９．９９（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），８．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），５．４４－５．３６（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．Ａｎａｌ．（$C_{30}H_{28}N_6O_2$・０．２H_2O）Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，５．６３；Ｎ，１６．５４．ＦｏｕｎｄＣ，７０．５７；Ｈ，５．７０；Ｎ，１６．３５．

【０９２４】

実施例４１（ｌｌ）：６－［２，４－ジメチル－５－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３７３】



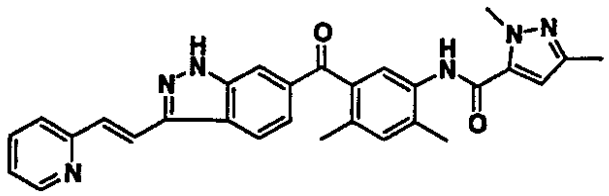
【０９２５】

実施例４０（ｃ）を実施例４０（ａ）の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｌｌ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８４Ｈｚ），８．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３７Ｈｚ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６５Ｈｚ，Ｊ＝１．８２Ｈｚ），７．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５２Ｈｚ，Ｊ＝１．３６Ｈｚ），７．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３４Ｈｚ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４２Ｈｚ，Ｊ＝１．０９Ｈｚ），６．７８（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１５Ｈｚ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１５Ｈｚ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ５０５，ｆｏｕｎｄ５０５．

【０９２６】

実施例４１（ｍｍ）：６－［２，４－ジメチル－５－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３７４】



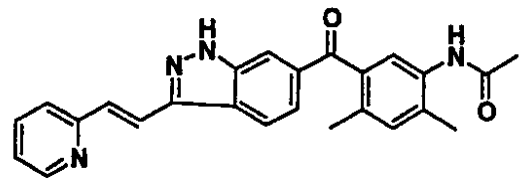
【０９２７】

２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｌｌ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｍｍ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６（ｓ，１Ｈ），９．８１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８１Ｈｚ），８．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．８３（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６５Ｈｚ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝．７．８８Ｈｚ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５３Ｈｚ，Ｊ＝１．３６Ｈｚ），７．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３５Ｈｚ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４１Ｈｚ，Ｊ＝１．０３Ｈｚ），６．７９（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４９１，ｆｏｕｎｄ４９１．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７１．００；Ｈ，５．３４；Ｎ，１７．１３．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７０．６９；Ｈ，５．５７；Ｎ，１６．２６．

【０９２８】

実施例４１（ｎｎ）：６－（５－アセトアミド－２，４－ジメチル－ベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化３７５】



【０９２９】

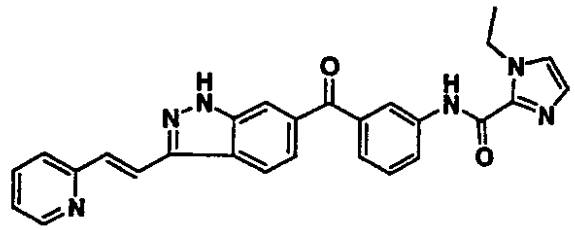
アセチルクロライドを２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用したこと以外は、実施例４１（ｌｌ）に記載と同様の方法で実施例４１（ｎｎ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６（ｂｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１５Ｈｚ），８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３６Ｈｚ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７１Ｈｚ，Ｊ＝１．８２Ｈｚ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ），７．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３８Ｈｚ），７．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４６Ｈｚ），７．４８（ｓ，Ｈ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４４Ｈｚ，Ｊ＝１．０２Ｈｚ），７．２４（ｓ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ４１１，ｆｏｕｎｄ４１１．

実施例４１（ｏｏ）～４１（ｌｌｌ）は、実施例４１（ａ）に記載と同様の方法で調製できた。

【０９３０】

実施例４１（ｏｏ）

【化３７６】

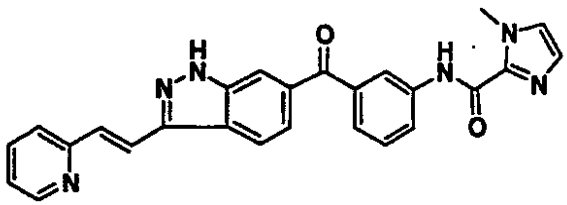


【０９３１】

実施例４１（ｐｐ）

【０９３２】

【化３７７】

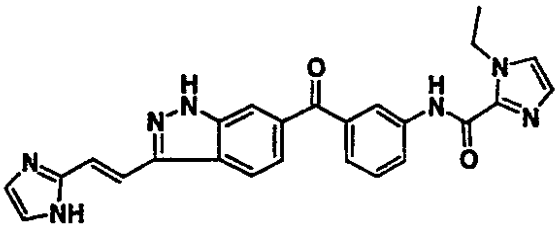


【０９３３】

実施例４１（ｑｑ）

【０９３４】

【化３７８】

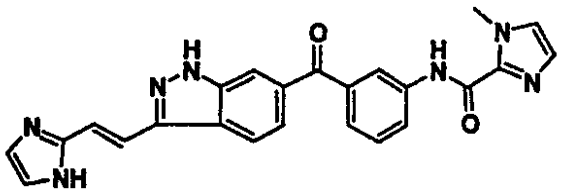


【０９３５】

実施例４１（ｒｒ）

【０９３６】

【化３７９】

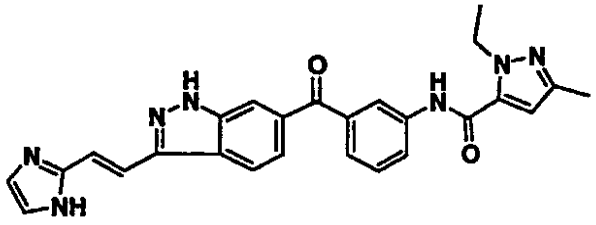


【０９３７】

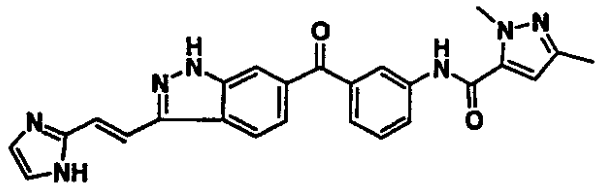
実施例４１（ｓｓ）

【０９３８】

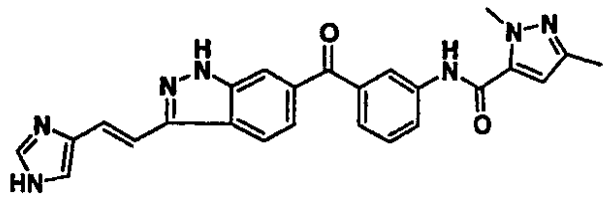
【化３８０】



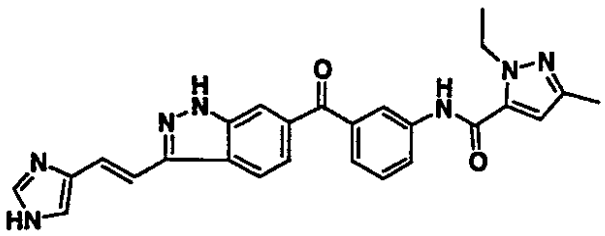
【０９３９】
実施例４１（ｔｔ）
【０９４０】
【化３８１】



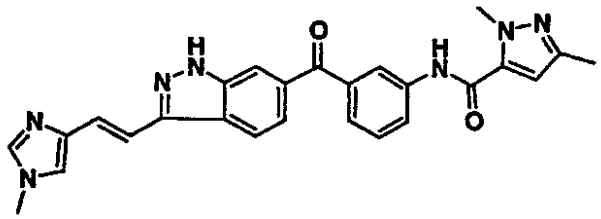
【０９４１】
実施例４１（ｕｕ）
【０９４２】
【化３８２】



【０９４３】
実施例４１（ｖｖ）
【０９４４】
【化３８３】

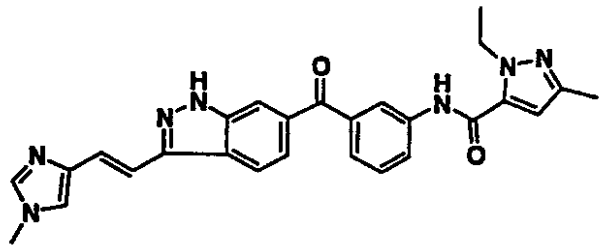


【０９４５】
実施例４１（ｗｗ）
【０９４６】
【化３８４】



【０９４７】
実施例４１（ｘｘ）
【０９４８】

【化３８５】

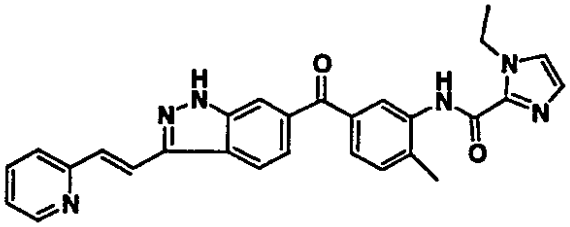


【０９４９】

実施例４１（ｙｙ）

【０９５０】

【化３８６】

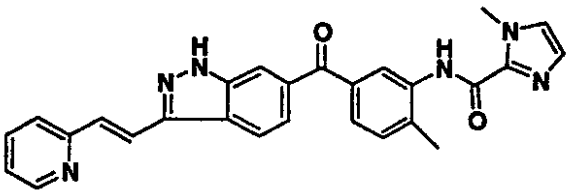


【０９５１】

実施例４１（ｚｚ）

【０９５２】

【化３８７】

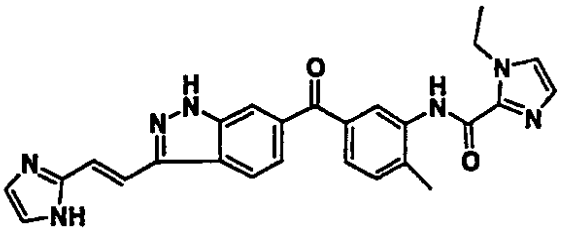


【０９５３】

実施例４１（ａａａ）

【０９５４】

【化３８８】

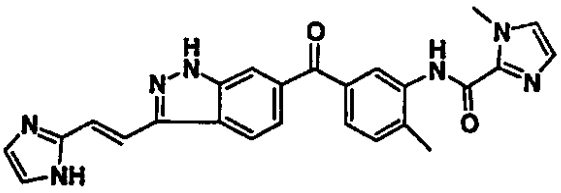


【０９５５】

実施例４１（ｂｂｂ）

【０９５６】

【化３８９】

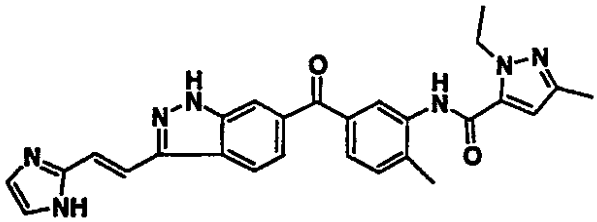


【０９５７】

実施例４１（ｃｃｃ）

【０９５８】

【化３９０】

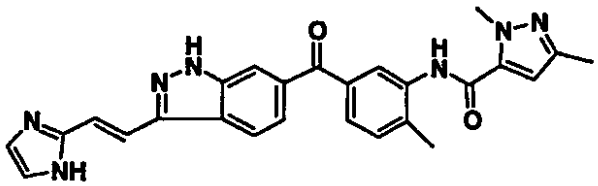


【０９５９】

実施例４１（ｄｄｄ）

【０９６０】

【化３９１】

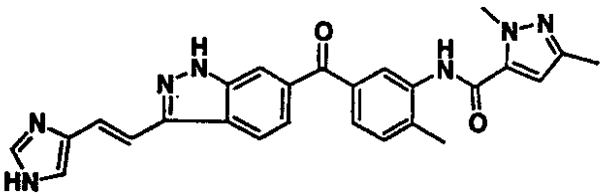


【０９６１】

実施例４１（ｅｅｅ）

【０９６２】

【化３９２】

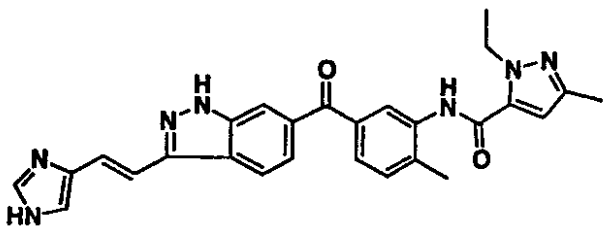


【０９６３】

実施例４１（ｆｆｆ）

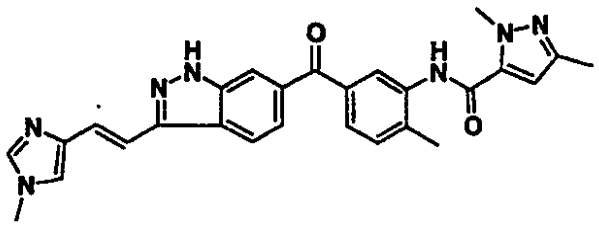
【０９６４】

【化３９３】

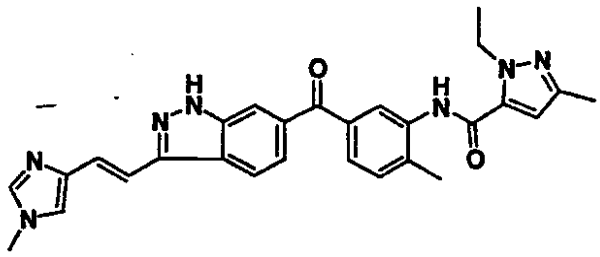


【０９６５】

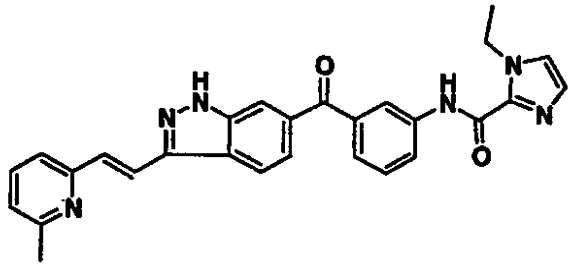
実施例４１（ｇｇｇ）
【０９６６】
【化３９４】



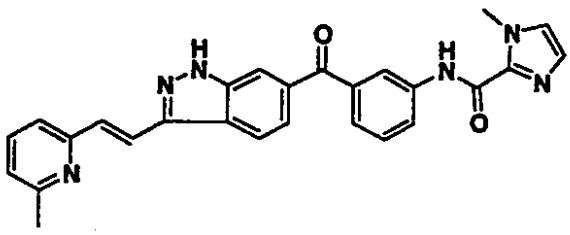
【０９６７】
実施例４１（ｈｈｈ）
【０９６８】
【化３９５】



【０９６９】
実施例４１（ｉｉｉ）
【０９７０】
【化３９６】

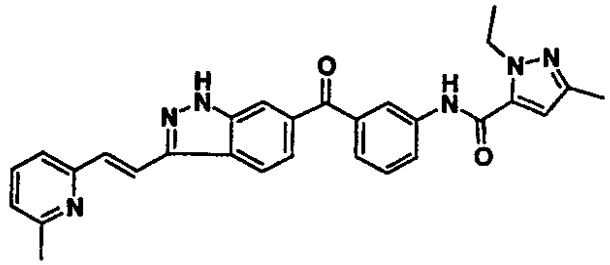


【０９７１】
実施例４１（ｊｊｊ）
【０９７２】
【化３９７】



【０９７３】
実施例４１（ｋｋｋ）
【０９７４】

【化３９８】

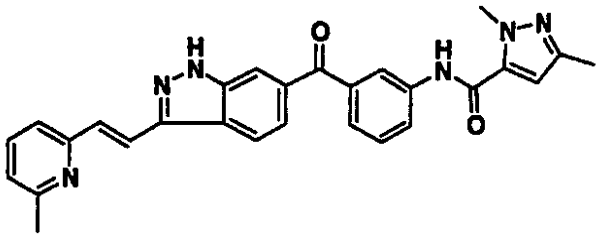


【０９７５】

実施例４１（ｌｌｌ）

【０９７６】

【化３９９】

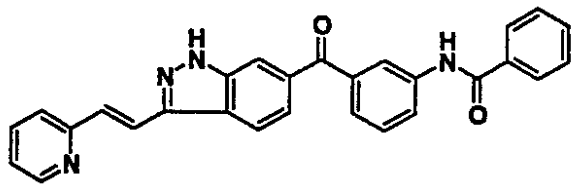


【０９７７】

実施例４２（ａ）：６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【０９７８】

【化４００】



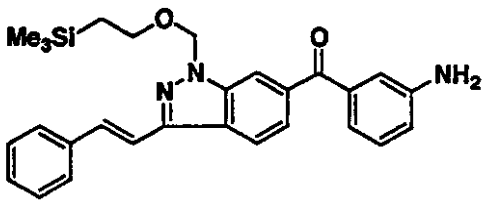
【０９７９】

６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールより、実施例１２の方法と同様の方法で実施例４２（ａ）を調製した（０．５８ｇ、８０．６％）：ＨＰＬＣ４．１３ｍｉｎ（９８％ａｒｅａ）．^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），８．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．１１－８．１０（ｍ，３Ｈ），８．０１－７．９８（ｍ，４Ｈ），７．８３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．７２－７．５３（ｍ，７Ｈ），７．３０（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２，１．１Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{28}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$．［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］／ｚ：Ｃａｌｃ．４４５．１６６４，ｆｏｕｎｄ４４５．１６５９．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$・０．２ＥｔＯＡｃ）：Ｃ，７５．８７；Ｈ，４．７８；Ｎ，１２．３９．

開始物質を以下のように調製した：

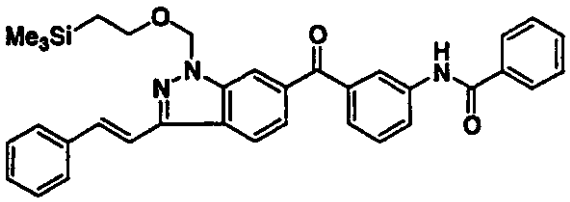
【０９８０】

【化４０１】
(i)



【０９８１】
アルゴン雰囲気下、実施例１４ステップ（ｉ）から得た６－ヨード－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（４．００ｇ，８．４０ｍｍｏｌ）のアニソール攪拌溶液（４８ｍＬ）へ、ビス（トリフェニルフォスフィン）パラジウムジクロライド（１７６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＣｌ（２８８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－ブタノール（１．５４ｍｌ、１６．８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４８ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合液を、一酸化炭素雰囲気下、８０℃で１００時間攪拌した。真空濃縮で溶媒を除去した後、得られた残渣を酢酸エチル（４００ｍｌ）で希釈して、飽和塩化ナトリウム（２×１５０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム（２×５０ｍｌ）及び水（２×５０ｍｌ）で抽出し、２０ｍＬシリカを介して有機層を濾過した。そして、濾過した有機物を真空下で濃縮して琥珀色油状物を得た。ヘキサン：酢酸エチル（７：３）でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製をして、濃縮して、６－（３－アミノベンゾイル）－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを琥珀色油状物（２．３８ｇ、収率６１％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７０，０．９０Ｈｚ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４０，１．５０Ｈｚ），７．６２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ），７．３８－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１９（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｄｑ，１Ｈ，Ｊ＝８．３０，０．９０Ｈｚ），３．８３（ｂｒｓ，２Ｈ，），３．６１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１０Ｈｚ），０．９１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ），－０．１７（ｓ，９Ｈ）．

【０９８２】
【化４０２】
(ii)



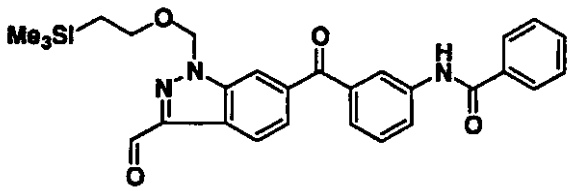
【０９８３】
アルゴン雰囲気下、６－（３－アミドベンゾイル）－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（３．２２ｇ，６．８７ｍｍｏｌ）のメチレンクロライド攪拌溶液（１０ｍＬ）へ、ベンゾイルクロライド（０．９５ｍＬ、８．３７ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．６７ｍｌ、３．２２ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、溶液を１００ｍＬ酢酸エチルで希釈して、飽和塩化ナトリウム（１×５０ｍｌ）、クエン酸（１Ｍ、ｐＨ２．５、２×５０ｍｌ）及び（５０：５０）炭酸水素ナトリウム／水（２×５０ｍｌ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、２０ｍＬシリカを介して濾過した。有機物を真空下で濃縮して、黄色固体を得た。シリカを介したヘキサン：酢酸エチル（７：３）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーを使用

して精製を行い、６－（３－ベンズアミノベンゾイル）－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを黄色泡状物（３．２２ｇ、収率８５．１％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．１６（ｓ，１Ｈ，），８．１１－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０３－７．９３（ｍ，３Ｈ），７．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ），７．７０－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，５Ｈ），７．４８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ）７．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）．

【０９８４】

【化４０３】

(iii)



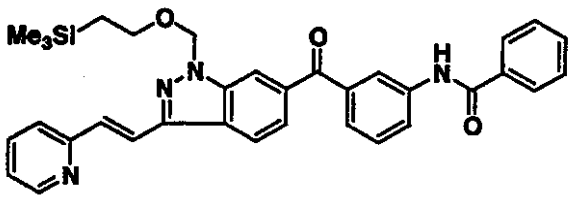
【０９８５】

６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メチル）－１Ｈ－インダゾール（２．３５ｇ，４．０７ｍｍｏｌ）のメチレンクロライド撹拌溶液（４５．６ｍＬ）を、アセトニトリル／固体二酸化炭素浴を用いて、－４５℃に冷却した。そして、オゾンを溶液中に１．５Ｌｐｍ、６０ａｍｐで１５分間注入した。反応混合液を、追加した硫化水素（２．５ｍＬ）で停止して、２５℃に温めた。真空下で濃縮して、メチレンクロライドを除去した。残渣を、ヘキサン：酢酸エチル（７：３）で溶出するシリカを介した精製を行い、６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキシアルデヒドをオフホワイト色泡状物（１．７４ｇ、収率８５％）として得た。ＨＰＬＣ．３．７８ｍｉｎ（１００％ａｒｅａ）；^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），１０．４２（ｓ，１Ｈ），８．４６－８．３９（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．０，１．８Ｈｚ），８．１９（ｓ，１Ｈ，），８．１１－８．０７（ｍ，２Ｈ，），７．９１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０，１．２Ｈｚ），７．７０－７．６４（ｍ，５Ｈ），５．８１（ｓ，２Ｈ）３．６８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），０．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０９８６】

【化４０４】

(iv)



【０９８７】

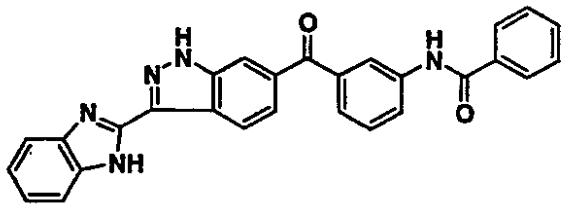
－７８℃に冷却した２－ピコリルトリフェニルホスホニウムクロライドｗ／ナトリウムヒドライド（２．２３ｇ，４．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液へ、６－（３－ベンズアミノベンゾイル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキシアルデヒド（１．２６ｇ，２．４６ｍｍｏｌ）の５ｍＬ無水ＴＨＦ溶液を、アルゴン注入下で添加し、１時間０℃で撹拌して、カルボン酸メチル／メタノール（１：１、１ｍＬ）を介して停止した。反応混合液を１００ｍＬ酢酸エチルで希釈して、飽

和塩化ナトリウム（１×５０ｍＬ）及び飽和炭酸水素ナトリウム（２×５０ｍＬ）間で分画して、そして有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、２０ｍＬシリカ栓（３：１トランス／シス混合物）を介して濾過した。４ｍｍシリカローターを介したヘキサン：酢酸エチル（１：１）での精製をして、濃縮後、６－（３－ベンズアミノベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを黄色固体（１．０５ｇ、収率６２％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．１１－８．１０（ｍ，３Ｈ），８．０１－７．９８（ｍ，４Ｈ），７．８３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．７２－７．５３（ｍ，７Ｈ），７．３０（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２，１．１Ｈｚ），５．８１（ｓ，２Ｈ）３．６８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），０．９８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０９８８】

実施例４２（ｂ）：６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール

【化４０５】



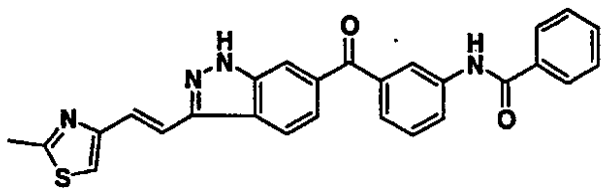
【０９８９】

ステップ（ｉｖ）を以下のように置き換えた以外は、実施例４２（ａ）の方法と同様の方法で実施例４２（ｂ）を調製した：実施例４２（ａ）、ステップ（ｉｉｉ）で調製したアルデヒドへ、１，２－ジアミノベンゼン（０．０１１ｇ，０１１ｍｍｏｌ）、イオウ元素（ＵＳＰグレード、０．４ｇ，０．１２０１ｍｍｏｌ）、２ｍＬの無水ＤＭＦを添加して、混合液を９０℃で１８時間温め、２５℃に冷却した。反応混合液を１０ｍＬ酢酸エチルで希釈して、飽和塩化ナトリウム（２×１０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム（１×１０ｍｌ）及び水１０ｍｌで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、テフロン（登録商標）フィルター０．２２μＭで濾過して、濃縮して琥珀色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製、２ｍＬメチレンクロライド及びヘキサン（２ｍＬ）から沈澱させ、白色沈殿物としての中間体を得た。^{1}ＨＮＭＲ（アセトン－ｄ６）δ８．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６），８．３０－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｔｄ，２Ｈ，Ｊ＝１２．２，１．２Ｈｚ），７．６３－７．４７（ｍ，７Ｈ），７．２８－７．４０（ｍ，２Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）ｍ／ｚ　$C_{28}H_{19}N_5O_2$ Ｃａｌｃ．（Ｍ＋H^+）：４５８．１６１７，ｆｏｕｎｄ４５８．１６３２．

【０９９０】

実施例４２（ｃ）：６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（２－メチルチアゾール－４－イル）エテニル－１Ｈ－インダゾール

【化４０６】



【０９９１】

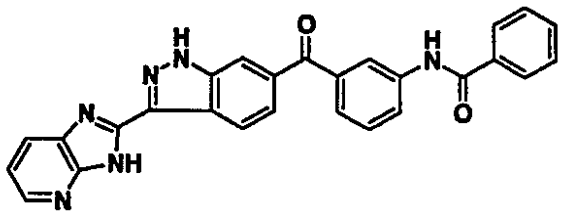
ステップ（ｉｖ）で４－（２－メチルチアジル）－メチルトリフェニル　ホスホニウムクロライドを２－ピコリルトリフェニルホスホニウムクロライドの代わりに使用した以外

は、実施例４２（ａ）の方法と同様の方法で実施例４２（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ８．１１－８．０１（ｍ，４Ｈ），７．９２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．７６－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，５Ｈ，），７．１５（ｓ，１Ｈ，）．２．８１（ｓ，３Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{27}H_{20}N_4O_2S$［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ：Ｃａｌｃ．（Ｍ＋Ｈ$^+$）４６５．１３８０，ｆｏｕｎｄ４６５．１３７３．

【０９９２】

実施例４２（ｄ）：６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－（３Ｈ－イミダゾール［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール

【化４０７】



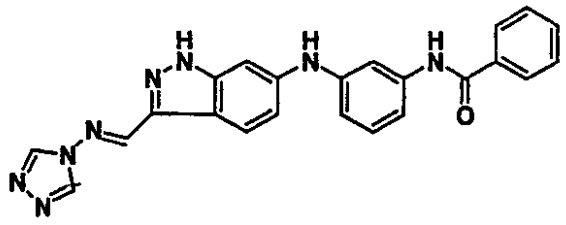
【０９９３】

１，２－ジアミン－２－ピリジンを１，２－ジアミンベンゼンの代わりに使用した以外は、実施例４２（ｂ）の方法と同様の方法で実施例４２（ｄ）を調製した。ＨＰＬＣ：３．８８ｍｉｎ（９５％　ａｒｅａ）；^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ，８．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．９，１．８Ｈｚ），８．１５（ｄ，１ｈ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），８．１１－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．７２－７．６５（ｍ，６Ｈ），７．４３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．３，４．８Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）ｍ／ｚ　$C_{27}H_{18}N_6O_2$Ｃａｌｃ．（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４５９．１５６４，ｆｏｕｎｄ４５９．１５５８．Ａｎａｌ．（$C_{27}H_{18}N_6O_2$・０．４CH_2Cl_2）：Ｃａｌｃ．Ｃ，６６．８３；Ｈ，３．８５；Ｎ，１７．０７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．９３；Ｈ，４．０４，Ｎ，１６．６８．

【０９９４】

実施例４２（ｅ）：６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－［Ｎ－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）イミノメチル］－１Ｈ－インダゾール

【化４０８】



【０９９５】

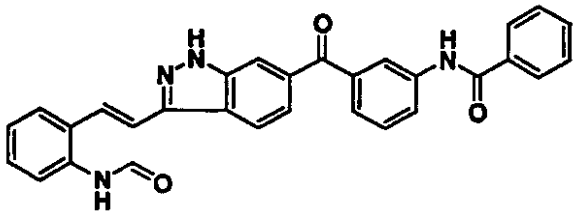
２－ピコリルトリフェニルホスホニウムクロライド及びカリウムヒドライドを２３℃で使用する代わりに、４－アミノ－１，２，４－トリアゾール及びＰＰＴＳを８０℃で使用した以外は、実施例４２（ａ）の方法と同様の方法で実施例４２（ｅ）を調製した。ＨＰＬＣR_t：４．０５ｍｉｎ（９６％ａｒｅａ）；^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．５８（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，２Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ．Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．２，２．１Ｈｚ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，５Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）$C_{24}H_{17}N_7O_2$［Ｍ＋Ｈ$^+$］／ｚ：Ｃａｌｃ．４３６．１５１６，ｆｏｕｎｄ４３６．１５１０．Ａｎａｌ．（$C_{24}H_{17}N_7O_2$・０．４ヘキサン）Ｃａｌｃ．Ｃ，６６．１８；Ｈ，４．６７；Ｎ，２０．４７．Ｆ

ｏｕｎｄ：Ｃ，６５．７８；Ｈ，４．８７，Ｎ，２０．４７．

【０９９６】

実施例４３：６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－［２－（２－ホルムアミドフェニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４０９】



【０９９７】

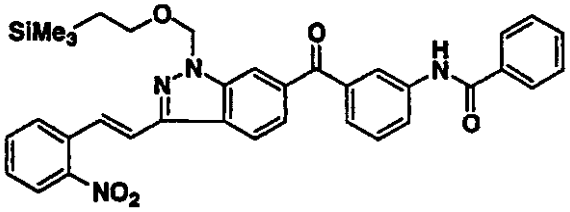
６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－（２－ホルムアミドフェニル）エテニル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールより、実施例１１の方法と同様の方法で実施例４３を調製した。１８ｍｇ（３６％）。ＨＰＬＣＲ$_t$：４．１９ｍｉｎ．^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４３－７．９２（ｍ，６Ｈ），７．６８－７．４９（ｍ，４Ｈ）７．３９－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．００（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８４（ｍ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ）Ｃ$_{30}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_4$Ｏ$_3$［Ｍ＋Ｎａ］／ｚ：Ｃａｌｃ．５０９．１５９０，ｆｏｕｎｄ５０９．１５８０．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{30}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_4$Ｏ$_3$・０．３Ｈ$_2$Ｏ）Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７３．２５；Ｈ，４．６３；Ｎ，１１．３９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７３．１０；Ｈ，４．５８；Ｎ，１１．２８．

開始物質を以下のように調製した：

【０９９８】

【化４１０】

(i)

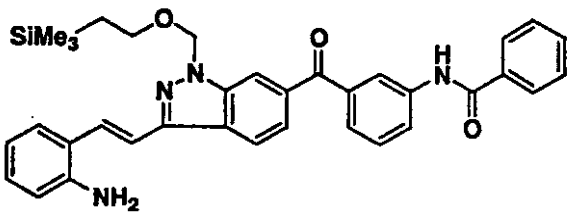


【０９９９】

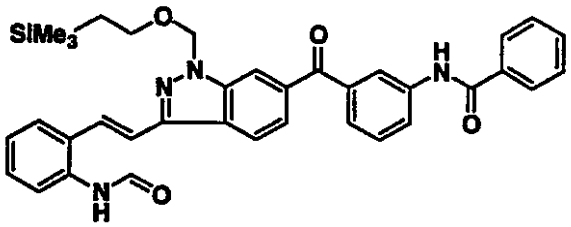
（２－ニトロベンジル）トリフェニルホスホニウムブロマイド１水和物を２－ピコリルトリフェニルホスホニウムクロライドのかわりに使用した以外は、実施例４２、ステップ（ｉｖ）の方法と同様の方法で、（実施例４２、ステップ（ｉｉｉ）から調製した）６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを、６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－（２－ニトロフェニル）エテニル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールに変換した（０．１９ｇ、収率７９％）。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１５－７．９３（ｍ，５Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．５４－７．４１（ｍ，６Ｈ），７．３６－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．０３－６．９１（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４６（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．７９（ｍ，２Ｈ），－０．０６（ｓ，９Ｈ）．

【１０００】

【化４１１】
(ii)

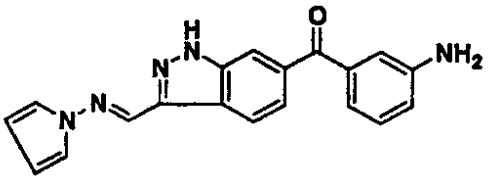


【１００１】
６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－（２－ニトロフェニル）エテニル－１－（２－トリエチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（０．１９，０．３２ｍｍｏｌ）を３ｍＬのＤＭＦ中に溶解して、$SnCl_2$（０．２６ｇ，０．３２ｍｍｏｌ）及び水（０．０３７ｍｌ，１．８７ｍｍｏｌ）で処理して、３時間、５０℃で攪拌した。反応を２５℃で０．５ｍＬの３Ｎ水酸化ナトリウムで停止させ、沈殿物をセライトでの濾過で除去した。そして、溶液を５０／５０飽和炭酸水素ナトリウム／水（２×３０ｍＬ）間で分画して、有機層をシリカ栓を介した濾過で、６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－（２－アミノフェニル）エテニル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを琥珀色油状物（０．１７ｇ，収率９２％）として得た。
生成物をさらに精製せずに使用した。
【１００２】
【化４１２】
(iii)



【１００３】
６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－（２－ニトロフェニル）エテニル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（０．１７，０．２８ｍｍｏｌ）を３ｍＬメチレンクロライド中に溶解した。これに、蟻酸ペンタフルオロフェニルエステル（０．１２ｇ，０．５６ｍｍｏｌ）を滴下した。３時間後、反応混合液を４０ｍＬ酢酸エチルで希釈して、５０／５０炭酸水素ナトリウム（２×３０ｍｌ）で洗浄して、有機層をシリカ栓で濾過した。残渣を、ヘキサン：酢酸エチル／ジクロロメタン（１：１：１）で溶出するシリカを介したフラッシュクロマトグラフィーによる精製を行い、６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－（２－ホルムアミドフェニル）エテニル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを透明油（６３ｍｇ、４０％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．４８－８．３６（ｍ，１Ｈ），８．２０－７．８４（ｍ，４Ｈ），７．６１－ ７．５２（ｍ，５Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．０１（ｍ，４Ｈ），６．８２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．４８－３．２３（ｍ，２Ｈ），０．９５－０．８７（ｍ，２Ｈ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）．
【１００４】
実施例４４：６－（３－アミノベンゾイル）－３－Ｅ－［Ｎ－（ピロール－１－イル）イミノメチル］－１Ｈ－インダゾール

【化４１３】



【１００５】

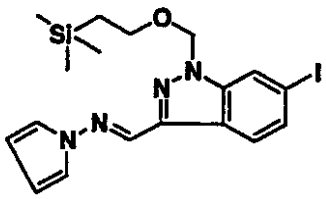
以下に記載の開始物質より、実施例１２の方法と同様の方法で実施例４４を調製した。R_f ｓｍ０．６，ｐ０．５（酢酸エチル）：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８（ｓ，１Ｈ），８．５（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ），７．４５－７．３（ｍ，７Ｈ），７．２（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｓ，２Ｈ）．

開始物質を以下のように調製した。

【１００６】

【化４１４】

(i)



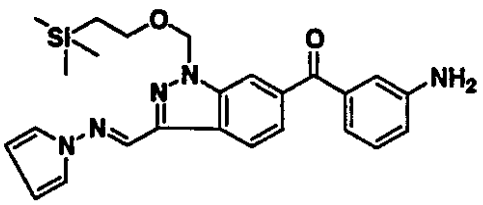
【１００７】

実施例３３、ステップ（ｉ）から得たアルデヒド（２０４ｍｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）及び１－アミノピロール（６７μＬ、０．６６ｍｍｏｌ、１．３当量）を、トルエン（２ｍＬ）中で一緒に攪拌した。この混合液へＰＰＴＳ（１ｍｇ）を添加して、溶液を１時間８０℃で加熱した。混合液を冷却して、２：８酢酸エチル－ヘキサン及び水の間で分画した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥して、デカンテーションして、減圧下で濃縮した。生成物をジクロロメタン（０．５ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）で結晶化した（２１５．７ｍｇ、９１％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，C_6D_6）δ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３５（ｓ，２Ｈ），５．８５（ｓ，２Ｈ）

【１００８】

【化４１５】

(ii)



【１００９】

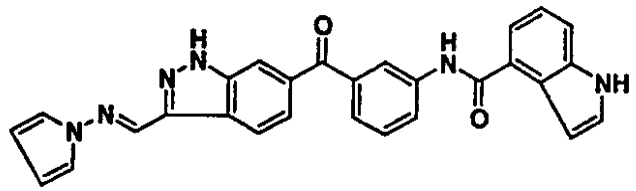
上記ヨード（５３５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１当量）、３－アミノフェニルホウ酸（２３６ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１．５当量）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（２４ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ、０．０３当量）及び炭酸カリウムを、一酸化炭素下（１ａｔｍ．）、アニソール中（６．７ｍＬ）に投入した。混合液を８０℃で１４時間加熱した。混合液を冷却して、酢酸エチル及び水間で分画した。有機層を飽和二炭酸ナトリウム水溶液、水及び食塩水で洗浄して、有機分を分離した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥して、デカ

ンテーションして、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（５０ｍＬシリカ：２：８～３：７の酢酸エチル－ヘキサン）で精製して、生成物アニリンを固体（３３１ｍｇ、６３％）として得た：R_f ｓｍ０．６０，ｐ０．２１（酢酸エチル－ヘキサン３：７）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３，８．４Ｈｚ），７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），５．７９（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｂｓ，２Ｈ），３．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．９１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－．０８（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ４．９８ｍｉｎ（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ４６０，ｆｏｕｎｄ４６０．

【１０１０】

実施例４５（ａ）：６－［３－（ヨード－４－イルカルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［Ｎ－（ピロール－１－イル）イミノメチル］－１Ｈ－インダゾール

【化４１６】



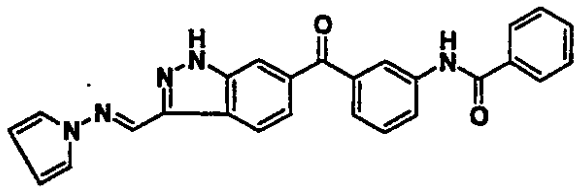
【１０１１】

インドール－４－カルボン酸を５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸の代わりに使用した以外は、実施例１２（ｄ）記載の方法と同様の方法で、実施例４５（ａ）を実施例４４より調製した。Ｒｆｓｍ ０．０，ｐ ０．２（酢酸エチル－ベンゼン １：３）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ６）δ９．８４（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５２－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２７－７．０７（ｍ，５Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，２Ｈ）．

【１０１２】

実施例４５（ｂ）：６－（３－ベンズアミドベンゾイル）－３－Ｅ－［Ｎ－（ピロール－１－イル）イミノメチル］－１Ｈ－インダゾール

【化４１７】



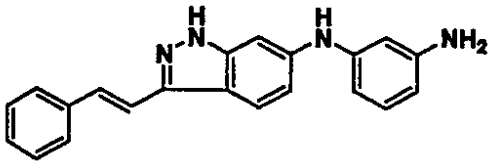
【１０１３】

ベンゾイルクロライドを５－メチル－チアゾール－２－カルボン酸及びＨＡＴＵの代わりに使用した以外は、実施例１２（ｄ）の方法と同様の方法で実施例４４より実施例４５（ｂ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１１．９（ｂｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９－７．８（ｍ，４Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．４８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４２－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｔ，２Ｈ，２．２Ｈｚ），６．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

【１０１４】

実施例４６：６－［Ｎ－（３－アミノフェニル）アミノ］－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【化４１８】



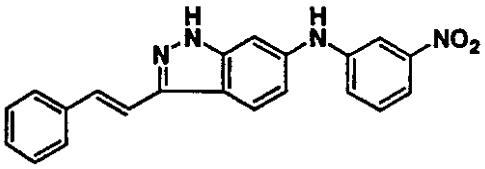
【１０１５】

実施例１３（ｉ）の方法と同様の方法で、以下に記載の開始物質より実施例４６を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．６（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７３Ｈｚ），７．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４９Ｈｚ），７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４９Ｈｚ），６．４４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．９８Ｈｚ），６．３４（ｍ，１Ｈ），６．１４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ，Ｊ＝１．２６Ｈｚ），５．０１（ｂｓ，２Ｈ）．

【１０１６】

【化４１９】

(i)



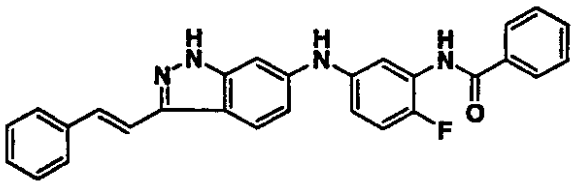
【１０１７】

実施例１１、ステップ（ｖ）で調製した化合物を、実施例１２の方法と同様の方法で、６－［Ｎ－（３－ニトロフェニル）アミノ］－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールへ変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．８６Ｈｚ），７．４１－７．５６（ｍ，６Ｈ），７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６７Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ３５７，ｆｏｕｎｄ ３５７．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７０．７７；Ｈ，４．５３；Ｎ，１５．７２．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６９．１８；Ｈ，４．５１；Ｎ，１５．３０．

【１０１８】

実施例４７：６－［Ｎ－（３－ベンズアミド－４－フルオロフェニル）アミノ］－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【化４２０】



【１０１９】

実施例１１の方法と同様の方法で、６－［Ｎ－（３－ベンズアミド－４－フルオロフェニル）アミノ］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル－３－Ｅ－スチリル１Ｈ－インダゾールを、実施例４７に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．６（ｓ，１Ｈ），１０．０（ｓ，１Ｈ）），８．３８（ｂｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７８），７．９８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８７Ｈｚ），７．６９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２７Ｈｚ），７．４８－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２８Ｈｚ），７．５３－７．３０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝

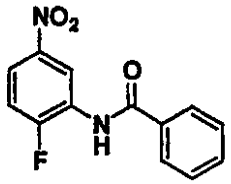
７．２８Ｈｚ），７．５３－７．３０　ｍ，２Ｈ），＆．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．５５Ｈｚ），７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７９Ｈｚ，Ｊ＝１．８５Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４４９，ｆｏｕｎｄ　４４９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７４．９８．Ｈ，４．７２．Ｎ，１２．４９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７４．２９．Ｈ，４．７６．Ｎ，１２．１２．

開始物質を以下のように調製した：

【１０２０】

【化４２１】

(i)



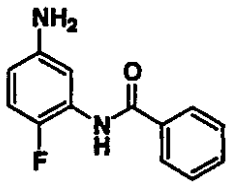
【１０２１】

アルゴン下、２－フルオロ－５－ニトロ－フェニルアミン（３．１２ｇ、２０ｍｍｏＬ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液へ、ピリジン（１．９４ｍｌ、２４ｍｍｏＬ）及びベンゾイルクロライド（２．８ｍｌ、２４ｍｍｏＬ）を添加した。４５分後、白色沈殿物を形成した。反応混合液を真空下で濃縮して、そして水で希釈して、濾過して、白色固体を得、メタノール中に再懸濁して、再び濾過して、Ｎ－（２－フルオロ－５－ニトロ－フェニル）ベンズアミド（４．８３ｇ、９３％）を得た。ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，Ｊ＝２．８１Ｈｚ），８．１７（ｂｓ，１Ｈ），８．０３（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ）．

【１０２２】

【化４２２】

(ii)



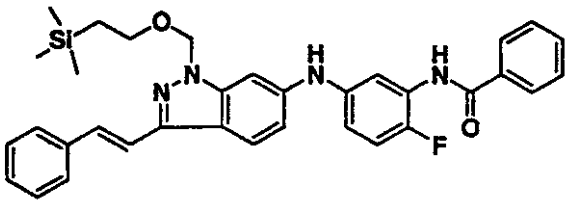
【１０２３】

アルゴン下、Ｎ－（２－フルオロ－５－ニトロ－フェニル）－ベンズアミド（４．８６ｇ、１８．７ｍｍｏＬ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（４８６ｍｇ）のＴＨＦ－メタノールの１：１混合液（８０ｍｌ）を２３℃で水素添加した。２．５時間後、セライトを介して反応混合液を濾過し、濃縮して、Ｎ－（５－アミノ－２－フルオロ－フェニル）ベンズアミド（３．９２ｇ、９１％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　２３１，ｆｏｕｎｄ　２３１．

【１０２４】

【化４２３】

(iii)



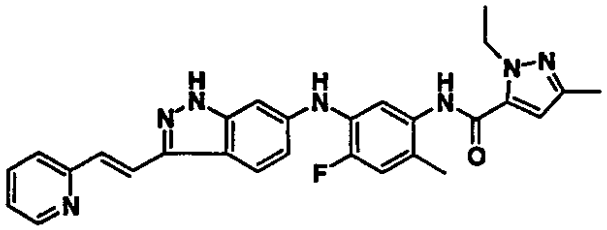
【１０２５】

Ｎ－（５－アミノ－２－フルオロ－フェニル）ベンズアミド及び実施例１４、ステップ（ｉ）で調製した化合物を開始物質として使用した以外は、６－［Ｎ－（３－ベンズアミド－４－フルオロフェニル）アミノ］－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾールを実施例４８（ａ），ステップ（ｉｉｉ）の方法と同様の方法で調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８４Ｈｚ，Ｊ＝２．７３Ｈｚ），８．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．０８Ｈｚ），７．８６－７．９１（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．６１（ｍ，５Ｈ），７．２８－７．４５（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．４８Ｈｚ），６．９０－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．０３（ｂｓ，１Ｈ），５．６６（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．１４Ｈｚ），０．９１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３２Ｈｚ），０．０（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　５７９，ｆｏｕｎｄ　５７９．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，７０．５６．Ｈ，６．１０．Ｎ，９．６８．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，２０．２６．Ｈ，６．０８．Ｎ，９．１６．

【１０２６】

実施例４８（ａ）：６－［Ｎ－（５－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－プロパゾール－５－イル）カルボキシアミド）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４２４】



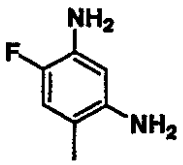
【１０２７】

実施例４１（ａ）の方法と同様の方法で、以下の開始物質より実施例４８（ａ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．５４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．４９Ｈｚ），７．８４（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７１Ｈｚ，Ｊ＝１．７８Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ），７．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５９Ｈｚ），７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９２Ｈｚ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，Ｊ＝１．０７Ｈｚ），７．１１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．８），７．０３－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１６Ｈｚ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１１Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４９６，ｆｏｕｎｄ　４９６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６７．８６；Ｈ，５．２９；Ｎ，１９．７９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．２４；Ｈ，５．５０；Ｎ，１８．６１．

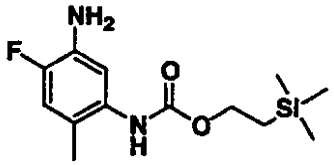
開始物質を以下のように調製した：

【１０２８】

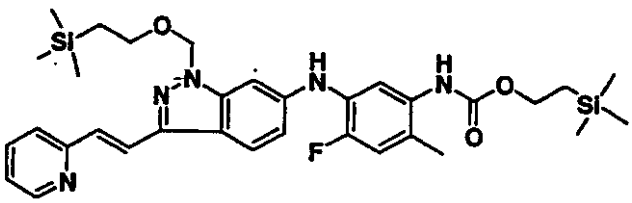
【化４２５】
(i)



【１０２９】
１－フルオロ－５－メチル－２，４－ジニトロ－ベンゼン（１．０ｇ、５ｍｍｏＬ）及び１０％Ｐｄ／Ｃの（２００ｍｇ）メタノール混合液（２０ｍＬ）を２３℃で２４時間水素添加した。反応混合液をセライト濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：１酢酸エチル－ヘキサン）による精製を行い、４－フルオロ－６－メチル－ベンゼン－１，３－ジアミン（６１３ｍｇ、８７％）を得た。
【１０３０】
【化４２６】
(ii)



【１０３１】
アルゴン雰囲気下、２３℃の４－ニトロ－フェニル－エステル２－トリメチルシラニル－エチルエステル（５５６ｍｇ、２ｍｍｏＬ）のＤＭＦ溶液（４ｍｌ）へ、ＤＭＡＰ（１２ｍｇ、０．１ｍｍｏＬ）、ＤＩＥＡ（０．３５ｍｌ、２ｍｍｏＬ）及び４－フルオロ－６－メチル－ベンゼン－１，３－ジアミンを添加した。得られた溶液を５０℃で４８時間加熱した。反応混合液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して、酢酸エチル（３×２０ｍｌ）で抽出した。酢酸エチルを真空下で除去して、残渣をジエチルエーテル中に再溶解して、３Ｎの水酸化ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２：８－７：３酢酸エチル－ヘキサン）による精製を行い、（５－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－２－フェニル）－カルバミン酸－２－トリメチルシラニル－エチルエステル（１６０ｍｇ、２８％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　６３４，ｆｏｕｎｄ　６３４．
【１０３２】
【化４２７】
(iii)



【１０３３】
アルゴン下、２３℃の６－ヨード－３－（（Ｅ）－２－ピリジン－２－イル－ビニル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈインダゾール（２２４ｍｇ、０．４７ｍｍｏＬ）、５－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－フェニル）－カルバミン

酸－２－トリメチルシラニル－エチルエステル（１６０ｍｇ、０．５６ｍｍｏＬ）、Cs_2CO_3（２１４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（５．４ｍｇ、０．００５９ｍｍｏＬ）及びＢＩＮＡＰ（１０ｍｇ、０．０１７６ｍｍｏＬ）へ、トルエン（０．５ｍｌ）を添加した。

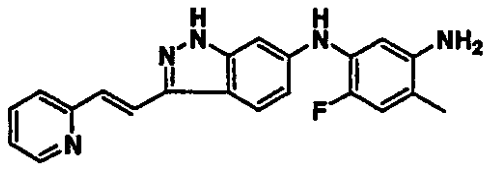
【１０３４】

得られた混合液を８０℃で１６時間攪拌した。反応混合液を２３℃に冷却して、そして水（２０ｍｌ）で希釈して、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水（３０ｍｌ）、食塩水（３０ｍｌ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、濃縮して、泡状物を得た。シリカゲルカラム（３：７酢酸エチル－ヘキサン）により、｛４－フルオロ－２－メチル－５－［３－（（Ｅ）－２－ピリジン－２－イル－ビニル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ］－フェニル｝－カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステル（９８ｍｇ、３３％）を得た。Ｒｆｓｍ　０．４２，Ｒｆｐ　０．２３．^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．７９Ｈｚ，Ｊ＝０．８６Ｈｚ），７．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７１Ｈｚ），７．９１（ｂｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４１Ｈｚ），７．６９（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４４Ｈｚ），７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９１Ｈｚ），７．１７（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４４Ｈｚ，Ｊ＝０．９８Ｈｚ），６．９９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６７Ｈｚ，Ｊ＝１．８９Ｈｚ），６．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），６．２５（ｂｓ，１Ｈ），５．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９７Ｈｚ），５．７０（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．５３Ｈｚ），３．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ），２．２２（ｓ，３Ｈ）１．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．５４Ｈｚ），０．９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ），０．０５（ｓ，９Ｈ），０．０（ｓ，９Ｈ）．１３ＣＮＭＲ（$CDCl_3$，７５ＭＨｚ）δ１５６．０，１５４．４，１４９．８，１４２．９，１４２．８，１４２．５，１３６．６，１３２．１，１３０．１，１３０．５，１２８．７，１２８．５，１２４．３，１２２．２，１２２．０，１２１．８，１１８．２，１１７．３，１１７．０，１１５．１，９５．２，７７．６，７７．４，６６．５，６３．７，１７．９，１７．２，－１．３．ＦＴＩＲ　cm^{-1}：３３２６，２９４７，１７１６，１６１７，１５３４，１５１４，１２４４，１０５７．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　６３４，ｆｏｕｎｄ　６３４．

【１０３５】

【化４２８】

(iv)



【１０３６】

上記アニリンを、実施例１１と同様の方法で調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．５４（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７４Ｈｚ，Ｊ＝０．５８Ｈｚ），７．８３（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，Ｊ＝１．７９Ｈｚ），７．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５２Ｈｚ），７．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９８Ｈｚ），７．５２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５８Ｈｚ），７．２９（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４３Ｈｚ，Ｊ＝１．０７Ｈｚ），６．９４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．９８Ｈｚ），６．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４９Ｈｚ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　３６０，ｆｏｕｎｄ　３６０．

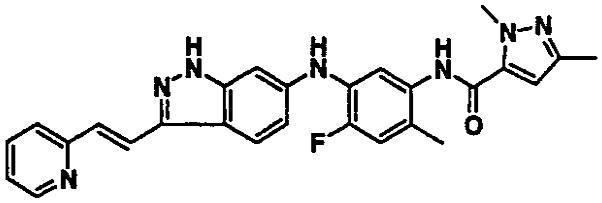
【１０３７】

実施例４８（ｂ）：６－［Ｎ－（５－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イ

ル）カルボキシアミド）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【１０３８】

【化４２９】



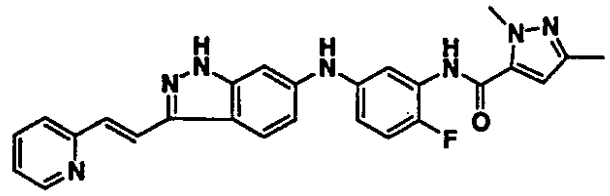
【１０３９】

２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用した以外は、実施例４８（ａ）の方法と同様の方法で、実施例４８（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８（ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７５Ｈｚ），７．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３７Ｈｚ），７．８０（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６６Ｈｚ，Ｊ＝１．８１Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ），７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３８Ｈｚ），７．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．１４Ｈｚ），６．９７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７６Ｈｚ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４８２，ｆｏｕｎｄ　４８２．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６７．３５；Ｈ，５．０２；Ｎ，２０．３６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．８３；Ｈ，５．２５；Ｎ，１９．６８．

【１０４０】

実施例４９（ａ）：６－［Ｎ－（３－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－４－フルオロ－フェニル）アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４３０】



【１０４１】

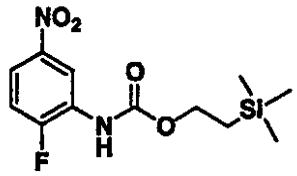
以下に示す以外は、実施例４８（ａ）と同様の方法で実施例４９（ａ）調製した：２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用した；ステップ（ｉｉｉ）で、以下に記載のように調製した（５－アミノ－２－フルオロ－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステルを、（５－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステルの代わりに使用した、ＤＭＥを溶媒とした。そして、ビフェニル－２－イル－ジシクロヘキシル－ホスファンをリガンドとして使用した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ１２．７（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｍ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．７７Ｈｚ），７．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３７Ｈｚ），７，８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，Ｊ＝１．８１Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ），７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３９Ｈｚ），７．４２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６５Ｈｚ，Ｊ＝２．６８Ｈｚ），７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８１Ｈｚ，Ｊ＝１．８２Ｈｚ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．０（ｓ，３Ｈ

），２．２０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４６８，ｆｏｕｎｄ ４６８．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６６．８０；Ｈ，４．７４；Ｎ，２０．９７．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．０１；Ｈ，４．７２；Ｎ，２０．８１．

【１０４２】

【化４３１】

(i)



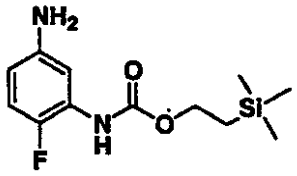
【１０４３】

アルゴン雰囲気下、２３℃の１－フルオロ－２－イソシアネート－４－ニトロ－ベンゼン（９．８２ｇ、５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４０ｍｌ）へ、２－トリメチルシラニルエタノール（７．７２ｍｌ、５４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合液を１１時間攪拌して、そして５０℃で２時間加熱した。反応混合液を２３℃に冷まして、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止させ、酢酸エチル（３×１００ｍｌ）で抽出した。集めた酢酸エチルを１Ｎの塩酸水溶液（２×９０ｍｌ）、水（９０ｍｌ）及び食塩水（９０ｍｌ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮して黄色固体を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（２：８酢酸エチル－ヘキサン）により、（２－フルオロ－５－ニトロ－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステル（１２．３ｇ、７７％）を得た。 ^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．０６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８９Ｈｚ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ），７．８９（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｂｓ，１Ｈ），４．３１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．６７Ｈｚ），１．０６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．６７Ｈｚ），０．０５（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ－）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ２９９，ｆｏｕｎｄ ２９９．

【１０４４】

【化４３２】

(ii)



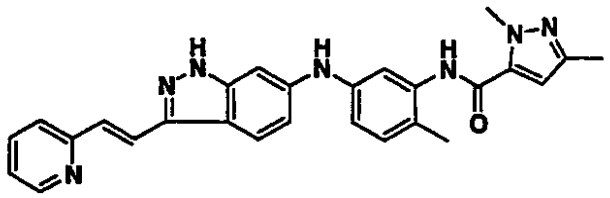
【１０４５】

（２－フルオロ－５－ニトロ－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステル（３．００ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ）のメタノール混合液（３０ｍｌ）を２３℃で水素添加した。得られた混合液を、２４時間攪拌した。反応混合液をセライトで濾過して、濃縮して、（５－アミノ－２－フルオロ－フェニル）カルバミン酸２－トリメチルシラニル－エチルエステル（２．６２ｇ、９７％）を得た。 ^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５２（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，Ｊ＝８．６９Ｈｚ），６．７３（ｂｓ，１Ｈ），６．２８（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．５７Ｈｚ），３．０－４．４（ｂｓ，２Ｈ），１．０６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．５８Ｈｚ），０．０７（ｓ，９Ｈ）．

【１０４６】

実施例４９（ｂ）：６－［Ｎ－（３－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－４－メチルフェニル）アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４３３】



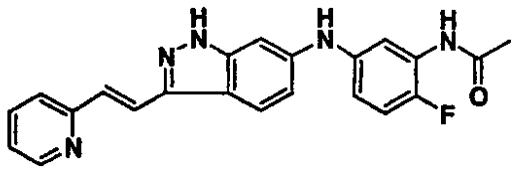
【１０４７】

ステップ（ｉ）で１－メチル－２－イソシアネート－４－ニトロ－ベンゼンを、１－フルオロ－２－イソシアネート－４－ニトロ－ベンゼンの代わりに使用した以外は、実施例４９（ａ）と同様の方法で実施例４９（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５９（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７３Ｈｚ），７．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３８Ｈｚ），７．８０（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６６Ｈｚ，Ｊ＝１．８５Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８５Ｈｚ），７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３５Ｈｚ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４８Ｈｚ），７．０２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１７Ｈｚ，Ｊ＝２．２４Ｈｚ），６．９７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７９Ｈｚ，Ｊ＝１．８０Ｈｚ），６．８１（ｂｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　４６４，ｆｏｕｎｄ　４６４．

【１０４８】

実施例４９（ｃ）：６－［Ｎ－（３－アセトアミド－４－フルオロフェニル）アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４３４】



【１０４９】

無水酢酸を、２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに使用した以外は、実施例４９（ａ）と同様の方法で実施例４９（ｃ）を調製した：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．４４（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｍ，３Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（１００％ａｒｅａ）Ｒｔ＝４．５３ｍｉｎ，（ｐｏｓ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　３８８．４，ｆｏｕｎｄ　３８８．４．

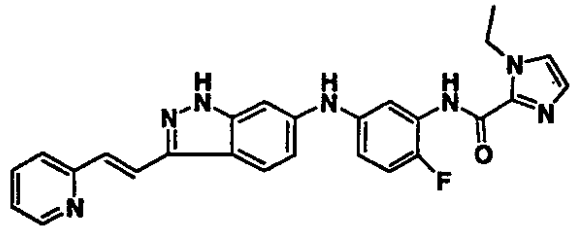
【１０５０】

実施例４９（ｄ）～４９（ｘ）を実施例４９（ａ）に記載の方法と同様の方法で調製できた。

【１０５１】

実施例４９（ｄ）

【化４３５】

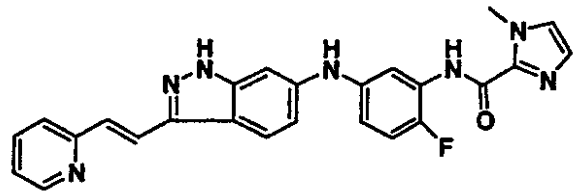


【１０５２】

実施例４９（ｅ）

【１０５３】

【化４３６】

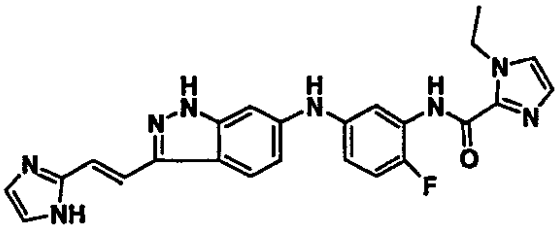


【１０５４】

実施例４９（ｆ）

【１０５５】

【化４３７】

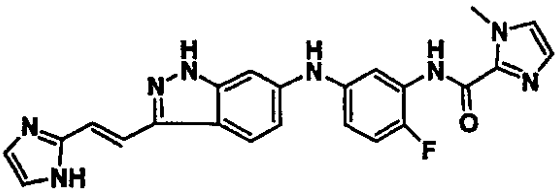


【１０５６】

実施例４９（ｇ）

【１０５７】

【化４３８】

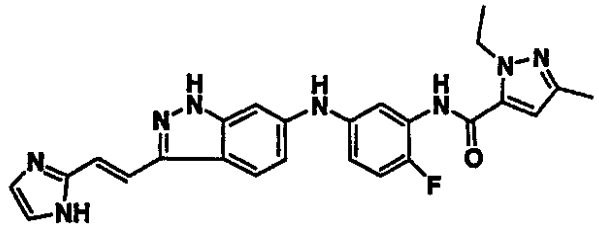


【１０５８】

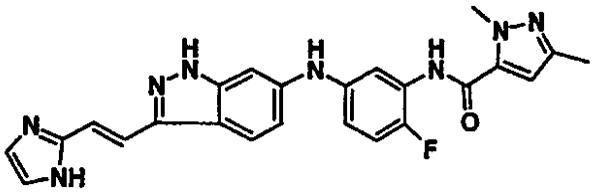
実施例４９（ｈ）

【１０５９】

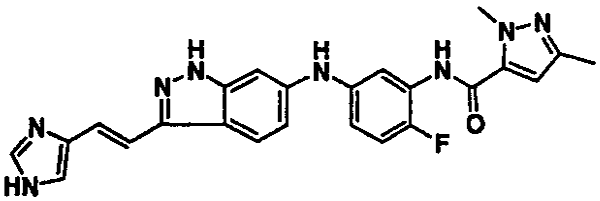
【化４３９】



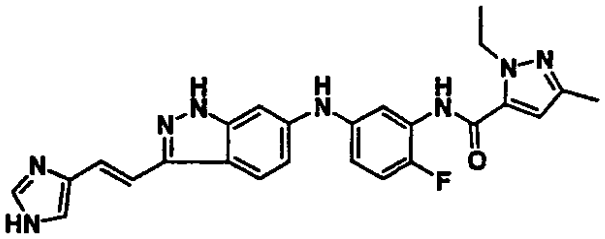
【１０６０】
実施例４９（ｉ）
【１０６１】
【化４４０】



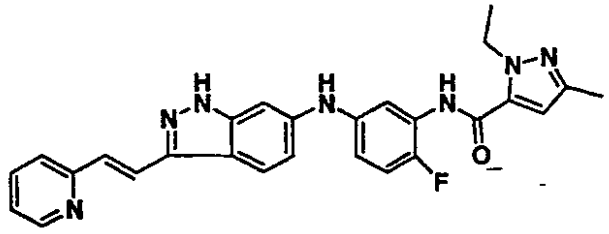
【１０６２】
実施例４９（ｊ）
【１０６３】
【化４４１】



【１０６４】
実施例４９（ｋ）
【１０６５】
【化４４２】

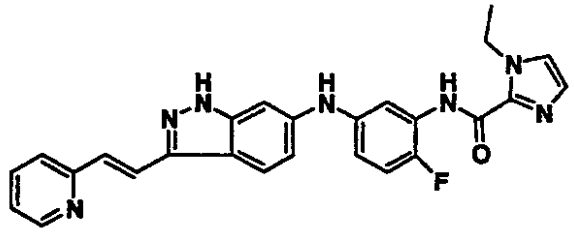


【１０６６】
実施例４９（ｌ）
【１０６７】
【化４４３】



【１０６８】
実施例４９（ｍ）
【１０６９】

【化４４４】

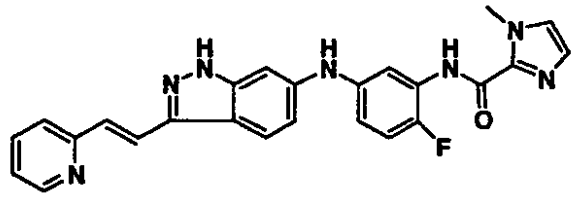


【１０７０】

実施例４９（ｎ）

【１０７１】

【化４４５】

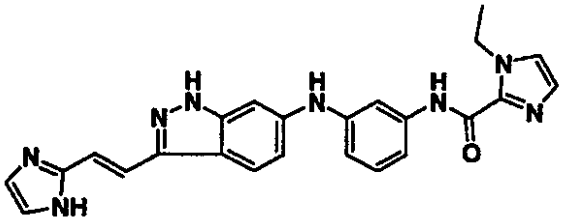


【１０７２】

実施例４９（ｏ）

【１０７３】

【化４４６】

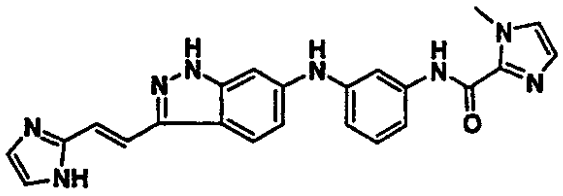


【１０７４】

実施例４９（ｐ）

【１０７５】

【化４４７】

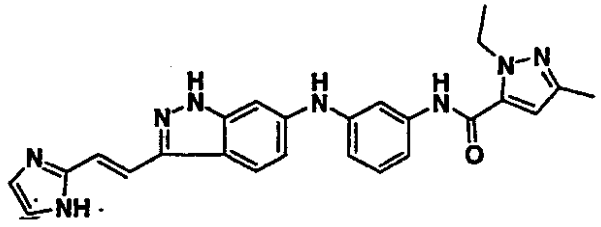


【１０７６】

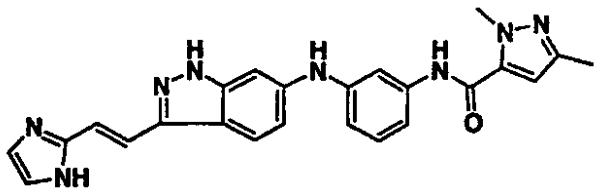
実施例４９（ｑ）

【１０７７】

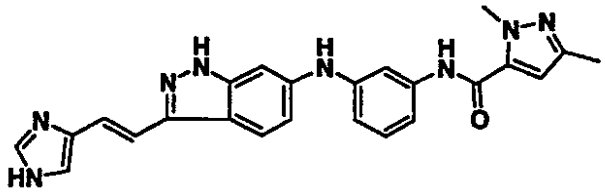
【化４４８】



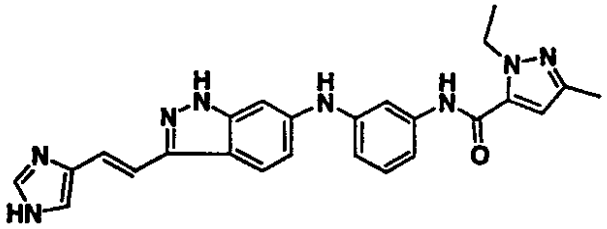
【１０７８】
実施例４９（ｒ）
【１０７９】
【化４４９】



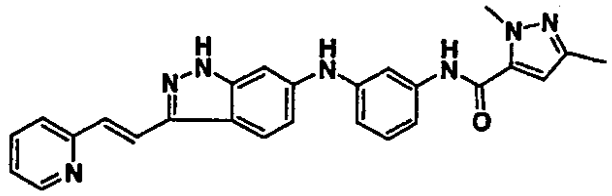
【１０８０】
実施例４９（ｓ）
【１０８１】
【化４５０】



【１０８２】
実施例４９（ｔ）
【１０８３】
【化４５１】

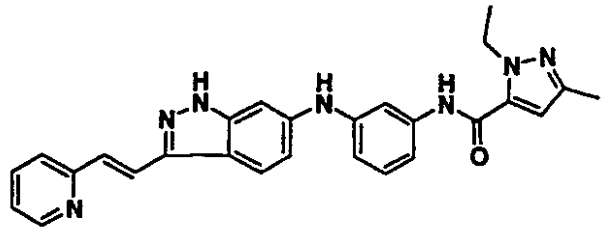


【１０８４】
実施例４９（ｕ）
【１０８５】
【化４５２】



【１０８６】
実施例４９（ｖ）
【１０８７】

【化４５３】

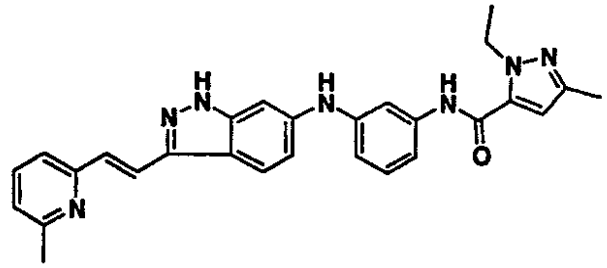


【１０８８】

実施例４９（ｗ）

【１０８９】

【化４５４】

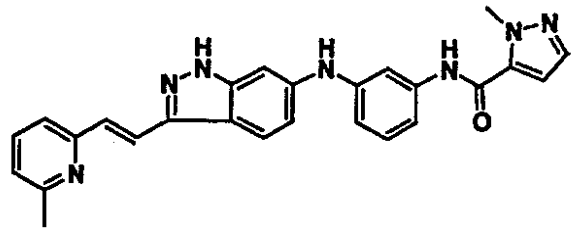


【１０９０】

実施例４９（ｘ）

【１０９１】

【化４５５】

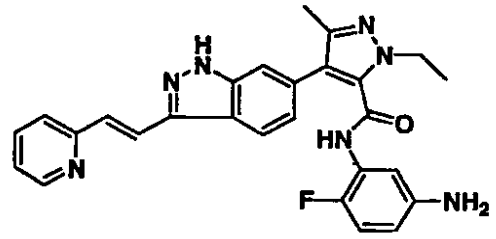


【１０９２】

実施例５０：６－［３－（５－アミノ－２－フルオロフェニル）カルバモイル－５－メチル－２－エチル－２Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【１０９３】

【化４５６】

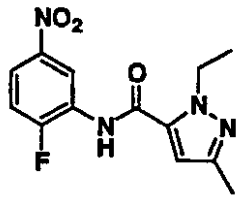


【１０９４】

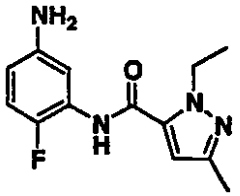
実施例１１に記載の方法と同様の方法で以下の開始物質より実施例５０を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ４８２，ｆｏｕｎｄ ４８２．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６７．３５；Ｈ，５．０２；Ｎ，２０．３６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．７０；Ｈ，５．０９；Ｎ，１９．９５．

【１０９５】

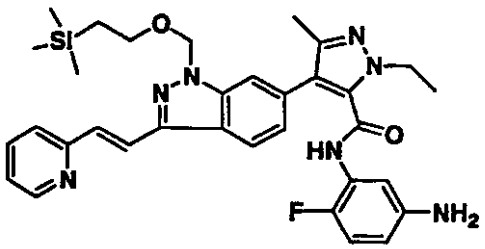
【化４５７】
(i)



【１０９６】
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸及びＨＡＴＵをベンゾイルクロライドのかわりに使用した以外は、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（２－フルオロ－５－ニトロ－フェニル）－アミドを実施例４７、ステップ（ｉ）と同様の方法で調製した。ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　２９３，ｆｏｕｎｄ　２９３．
【１０９７】
【化４５８】
(ii)

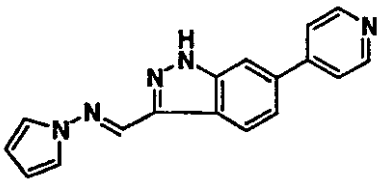


【１０９８】
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（２－フルオロ－５－ニトロ－フェニル）－アミドを、実施例４０、ステップ（ｉ）と同様の方法で調製した。ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　２６３，ｆｏｕｎｄ　２６３．
【１０９９】
【化４５９】
(iii)



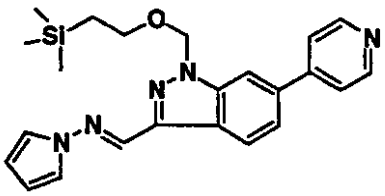
【１１００】
２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５－アミノ－２－フルオロ－フェニル）－アミドを開始物質として使用した以外は、６－［３－（５－アミノ－２－フルオロフェニル）カルバモイル－５－メチル－２－エチル－２Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル）－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを実施例４８、ステップ（ｉｉｉ）と同様の方法で調製した。ＭＳ（ＥＳＩ＋）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　６１２，ｆｏｕｎｄ　６１２．
【１１０１】
実施例５１：６－ピリジン－４－イル－３－Ｅ－（Ｎ－（ピロール－１－イル）イミノメ

チル）－１Ｈ－インダゾール
【化４６０】



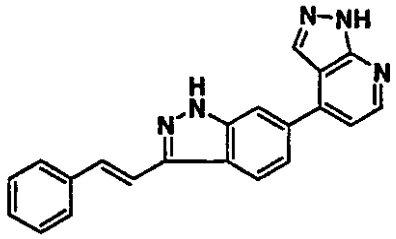
【１１０２】
６－ピリジン－４－イル３－Ｅ－（Ｎ－（ピロール－１－イル）イミノメチル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを、実施例２９（ａ）に記載の方法と同様の方法で、６－ピリジン－４－イル３－Ｅ－（Ｎ－（ピロール－１－イル）イミノメチル）－１Ｈ－インダゾールに調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．５４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．２７－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．３１－６．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　２８８，ｆｏｕｎｄ　２８８．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７１．０７），Ｈ（４．５６），Ｎ（２４．３７）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７０．８１），Ｈ（４．５７），Ｎ（２４．１４）．

開始物質を以下のように調製した：
【１１０３】
【化４６１】



【１１０４】
６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド（２０８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Ｎ－アミノピロール（１４５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及び酢酸（５．８μｌ）のエタノール溶液（１ｍｌ）を、９５℃で１６時間維持した。そして、溶液を減圧下で蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、６－ピリジン－４－イル３－Ｅ－（Ｎ－（ピロール－１－イル）イミノメチル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾールを油状物（１４０ｍｇ、５７％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）・９．０８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．４６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．２５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），５．９３（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），０．８６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），０．００（ｓ，９Ｈ）．
【１１０５】
実施例５２（ａ）：６－（７－アザインダゾール－４－イル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール

【化４６２】



【１１０６】

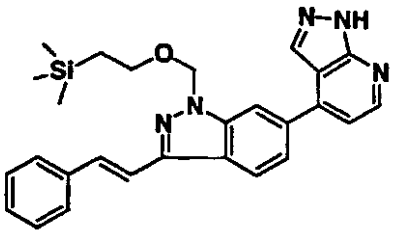
部分実施例５２（ａ）を、実施例２７（ａ）に記載と同様の方法で、実施例５２（ａ）に変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．４１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６０－７．８５（ｍ，６Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ Ｃａｌｃ’ｄ ３３８．１４００，ｆｏｕｎｄ ３３８．１３８９．Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ １．１ ｔｒｉｆｌｕｏｒｏａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６０．２１），Ｈ（３．５１），Ｎ（１５．１３）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（５９．９３），Ｈ（３．５９），Ｎ（１４．８６）．

開始物質を以下のように調製した：

【１１０７】

【化４６３】

(i)



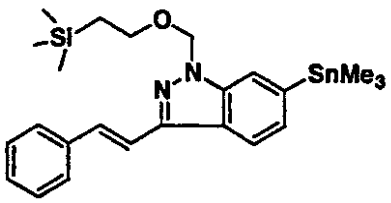
【１１０８】

３－スチリル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－６－トリメチルシラニル－１Ｈ－インダゾール（１．０ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、１－（４－ヨード－ピラゾール［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）－エタノン（０．５６ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、ＡｓＰｈ$_3$（１１６ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＰｄ$_2$ｄｂａ$_3$（８７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の脱気ジオキサン（１０ｍｌ）溶液を１１０℃で３時間加熱した。そして、溶液を酢酸エチル（５０ｍｌ）で希釈して、食塩水（２×１０ｍｌ）で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより実施例５２（ａ）を白色固体（４１２ｍｇ、４６％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．３２（ｍ，１０Ｈ），５．８６（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．９７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０３（ｓ，９Ｈ）．

【１１０９】

【化４６４】

(ii)



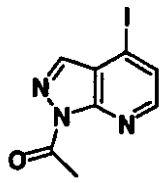
【１１１０】

６－ヨード－３－スチリル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（２．９０ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）、ヘキサメチリジン（２．００ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２８２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の脱気ジオキサン（１０ｍｌ）溶液を、１１０℃で３時間加熱した。溶液を酢酸エチル（２００ｍｌ）で希釈して、食塩水（２×２０ｍｌ）で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、３－スチリル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－６－トリメチルスタニル－１Ｈ－インダゾールを黄色固体（３ｇ、９６％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．２９（ｍ，８Ｈ），５．７７（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），０．９５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），０．３８（ｓ，９Ｈ），－０．０３（ｓ，９Ｈ）．

【１１１１】

【化４６５】

(iii)



【１１１２】

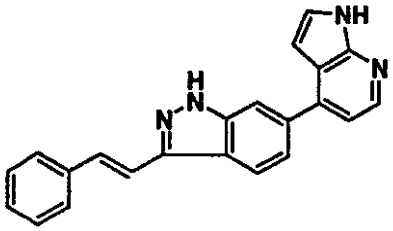
４－クロロ－１Ｈ－ピラゾール［３，４－ｂ］ピリジン（８２０ｍｇ、５．３０ｍｍｏｌ）、ヨージドナトリウム（２．４ｍｇ、１６．０ｍｍｏｌ）及びアセチルクロライド（０．８ｍｌ）のアセトニトリル（６ｍｌ）混合液を、８時間還流した。そして、混合液を１０％炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）及び１０％硫酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で処理して、１０分間維持した。混合液を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出して、有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で蒸散させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、１－（４－ヨード－ピラゾール［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）エタノンを茶色固体（６５０ｍｇ、４２％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），２．８８（ｓ，３Ｈ）．

【１１１３】

【化４６６】
(iv)

【１１１４】
０℃の１，７－ジヒドロ－ピラゾール［３，４－ｂ］ピリジ－４－オン（１．２ｇ、８．８ｍｍｏｌ）（Ｄｏｒｎ，Ｈ．ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｒａｋｔ．　Ｃｈｅｍ．，　３２４，　５５７－６２（１９８２））のＰＯＣｌ$_3$（１５ｍｌ）液を、ＰＣｌ$_5$（２．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）で処理した。溶液を１時間かけて室温にして、そして９０℃に加熱して、３時間維持した。溶液を減圧下で濃縮して、そして氷及び水（５０ｍｌ）で処理した。得られた混合液を、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出して、有機層を二炭酸ナトリウムの飽和水溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して、そして減圧下で蒸発させて、４－クロロ－１Ｈ－ピラゾール［３，４－ｂ］ピリジン（８２０ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

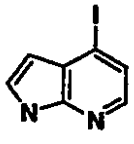
【１１１５】
実施例５２（ｂ）：６－（７－アザインドール－４－イル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール
【化４６７】



【１１１６】
半ヨードインダゾールを、実施例２７（ａ）に記載と同様の方法で、実施例５２（ｂ）へ変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），８．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．７４－７．３５（ｍ，１０Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　３３７．１４４８，ｆｏｕｎｄ　３３７．１４５７．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ　０．３Ｈ$_2$Ｏ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（７７．３１），Ｈ（４．９０），Ｎ（１６．３９）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（７７．５１），Ｈ（４．８８），Ｎ（１６．２７）．

開始物質を以下のように調製した：

【１１１７】
【化４６８】
(i)



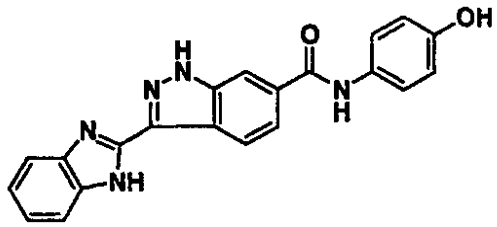
【１１１８】

４－クロロ－１Ｈ－ピロール［２，３－ｂ］ピリジン（Ｃｌａｒｋ，Ｂ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｌ，２２７０－７４（１９７４））を、実施例５２（ａ）に記載と同様の方法で、４－ヨード－１Ｈ－ピロール［２，３－ｂ］ピリジンへ変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ８．１０（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），６．２６（ｂｒ ｓ，１Ｈ）

【１１１９】

実施例５３（ａ）：３－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４６９】



【１１２０】

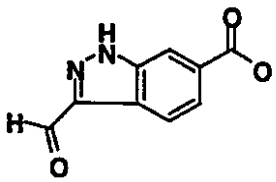
３－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（２０８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の乾燥ジメチルホルムアミド溶液（６ｍＬ）へ、４－アミノフェノール（８２ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（３１２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、そしてトリエチルアミン（２０滴）を添加した。反応液を室温で１晩攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより所望の生成物が主成分として示された。溶媒を吸引除去した。残存する残渣を水及び酢酸エチル中へ入れた。層分離して、有機層を吸引下で濃縮した。残渣をメタノール（１０ｍＬ）中に溶解して、６０分間の０．１％トリフルオロ酢酸水溶液である５％アセトニトリル／水～５５％アセトニトリル／水のグラジエントを使用したＨＰＬＣで、この溶液の半分を精製した。標題化合物を固体（２０ｍｇ）として単離した。^{1}ＨＮＭＲ（メタノール－ｄ$_{4}$）δ６．８７（２Ｈ，ｄ，８．８Ｈｚ），７．５５（２Ｈ，ｄ，８．７Ｈｚ），７．６１（２Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｂｒ ｓ），８．００（１Ｈ，ｄ，８．４Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｄ，８．６Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ ｐｏｓ）３７０．１．

開始物質を以下のように調製した。

【１１２１】

【化４７０】

(i)



【１１２２】

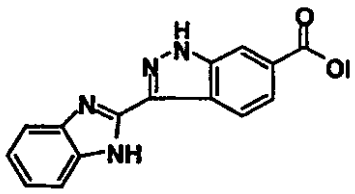
１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（２．０ｇ、１２．４２ｍｍｏｌ）の水溶液（１００ｍｌ）へ、硝酸ナトリウム（８．６５ｇ、１２４．２ｍｍｏｌ）を添加した。そして、さらに６Ｎの発煙塩酸（１６ｍｌ）を介して、この懸濁液へゆっくり滴下した。得られたスラリーを室温で１晩攪拌した。固体沈殿物を濾過して、水（５０ｍｌ）で洗浄して、２．３５ｇ（１００％）３－ホルミル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．４６（１Ｈ，ｓ），１０．２１（１Ｈ，ｓ），８．２６（１Ｈ，ｓ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８

．３Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）２０５（メチルエステル）．

【１１２３】

【化４７１】

(ii)



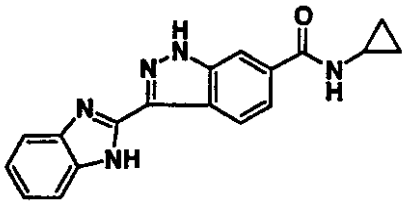
【１１２４】

３－ホルミル－１Ｈ－インダゾール６－カルボン酸（２．３５ｇ、１２．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（６０ｍｌ）へ、１，２－フェニレンジアミン（１２．４２ｍｍｏｌ、１．３４ｇ）及び硫酸粉末（１．１当量、１３．３６ｍｍｏｌ）を添加した。そして、この混合液を６時間還流加熱した。続いて、反応液をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳした。冷却後、水（５０ｍｌ）を反応液へ添加して、得られた茶色沈殿物を濾過して回収し、３．１ｇ（９０％）３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．０１（１Ｈ，ｓ），８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２４（１Ｈ，ｓ），７．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．６４（２Ｈ，ｍ），７．２５（２Ｈ，ｍ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）２７９．

【１１２５】

実施例５３（ｂ）：３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４７２】



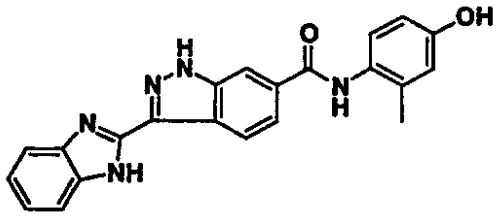
【１１２６】

３－（１Ｈ－インダゾール２－イル）－１Ｈ－インダゾール６－カルボン酸（２００ｍｇ、０．７１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０ｍＬ）へ、シクロプロピルアミン（９８ｍｇ、０．７１９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．７１９ｍｍｏｌ、２７３ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．７２６ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ）を添加した。この溶液を室温で１晩攪拌した。反応液を水溶性の洗浄及び酢酸エチル（３×５０ｍＬ）での抽出で後処理した。そして、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過して濃縮し、暗色油状物が生じた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０－７０％酢酸エチル／石油エーテル）で３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミドを黄色固体（０．１３０ｇ、５７％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．８８（１Ｈ，ｓ），８．６３（１Ｈ，ｍ），８．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｓ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．６３（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．２１（２Ｈ，ｍ），２．８９（１Ｈ，ｍ），０．７２（２Ｈ，ｍ），０．６３（２Ｈ，ｍ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）３１８．１．

【１１２７】

実施例５３（ｃ）：３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４７３】



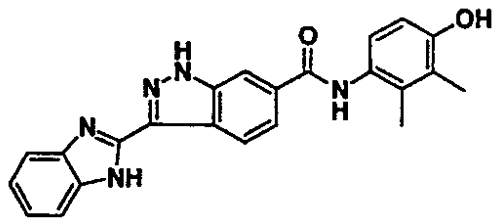
【１１２８】

３－メチル－４－アミノフェノールを４－アミノフェノールの代わりに使用した以外は、実施例５３（ａ）に記載と同様の方法で実施例５３（ｃ）調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２５（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．５Ｈｚ），７．６８（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．２８（２Ｈ，ｍ），７．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｓ），６．６８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．０，８．３Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）３８４．１．

【１１２９】

実施例５３（ｄ）：３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシ－２，３－ジメチルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４７４】



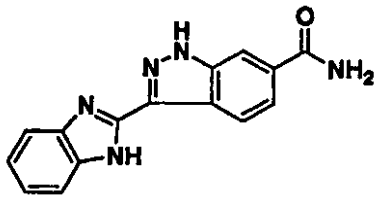
【１１３０】

２，３－ジメチル－４－アミノフェノールを４－アミノフェノールの代わりに使用した以外は、実施例５３（ａ）に記載と同様の方法で実施例５３（ｄ）調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ９．９３（１Ｈ，ｓ），９．２２（１Ｈ，ｓ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２５（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．５３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．２３（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），２．０９（６Ｈ，ｂｒ　ｓ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）３９８．４．

【１１３１】

実施例５３（ｅ）：３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４７５】



【１１３２】

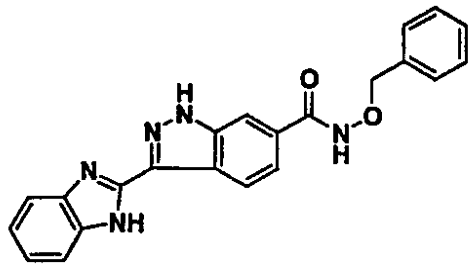
１，２，２，３，３，３－ヘキサメチルジシラザンを４－アミノフェノールの代わりに使用した以外は、実施例５３（ａ）に記載と同様の方法で実施例５３（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．９１（１Ｈ，ｓ），１３．０４（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．１５（１Ｈ，

ｓ），７．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．５１（２Ｈ，ｍ），７．２１（２Ｈ，ｍ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）２７８．１．

【１１３３】

実施例５３（ｆ）：３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－ベンジルオキシ－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４７６】



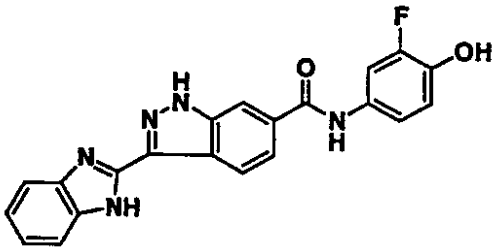
【１１３４】

Ｏ－ベンジルヒドロキシアミンを４－アミノフェノールの代わりに使用した以外は、実施例５３（ａ）に記載と同様の方法で実施例５３（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．９４（１Ｈ，ｓ），１３．０６（１Ｈ，ｓ），１１．９７（１Ｈ，ｓ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５０（３Ｈ，ｍ），７．４０（３Ｈ，ｍ），７．２２（２Ｈ，ｍ），４．９７（２Ｈ，ｓ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）３８４．２．

【１１３５】

実施例５３（ｇ）：３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４７７】



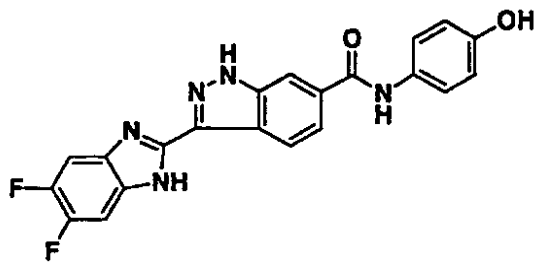
【１１３６】

３－フルオロ－４－アミノフェノールを４－アミノフェノールの代わりに使用した以外は、実施例５３（ａ）に記載と同様の方法で実施例５３（ｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＨ$_{3}$ＯＤ）δ８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２０（１Ｈ，ｓ），７．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．６８（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１３Ｈｚ），７．２９（３Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）３８８．３．

【１１３７】

実施例５４（ａ）：３－（５，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４７８】



【１１３８】

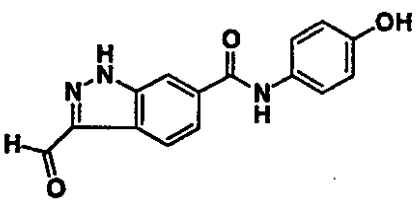
実施例５３（ａ）、ステップ（ｉｉ）での３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸の合成に関するものと同様の方法を使用して、Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－３－ホルミル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド及び４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンより、３－（５，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミドを黄褐色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．９９（１Ｈ，ｓ），１３．２７（１Ｈ，ｓ），１０．２１（１Ｈ，ｓ），９．２５（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．２１（１Ｈ，ｓ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），７．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），６．７５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）４０６．

開始物質を以下のように調製した：

【１１３９】

【化４７９】

(i)



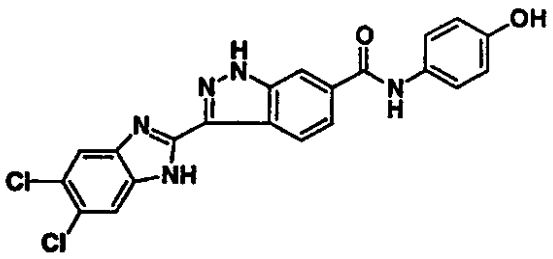
【１１４０】

３－ホルミル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（１．６ｇ、８．４ｍｍｏｌ）及びアミノフェノール（１．８ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）の乾燥ジメチルホルムアミド溶液（３５ｍＬ）へ、ＨＡＴＵ（１．６ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（１．４ｍｌ、１０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を室温で攪拌して、ＴＬＣ及びＬＣ／ＭＳで測定した。２時間後、反応が完了した。溶媒を吸引除去して、酢酸エチル：石油エーテル１：１～純粋酢酸エチルを使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製した。Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－３－ホルミル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミドを黄褐色固体として単離した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．７９（２Ｈ，ｄ，８．９Ｈｚ），７．５９（２Ｈ，ｄ，８．９Ｈｚ），７．９４（１Ｈ，ｄ，９．８Ｈｚ），８．２４（１Ｈ，ｄ，８．２Ｈｚ），８．３１（１Ｈ，ｓ），９．３１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１０．２７（２Ｈ，ｓ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓ）２８２．１．

【１１４１】

実施例５４（ｂ）：３－（５，６－ジクロロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８０】



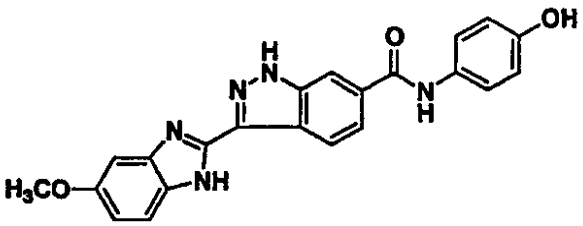
【１１４２】

４，５－ジクロロ－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｂ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．０８（１Ｈ，ｓ），１３．３８（１Ｈ，ｓ），１０．２２（１Ｈ，ｓ），９．２７（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｓ），７．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）４３８．

【１１４３】

実施例５４（ｃ）：３－（５－メトキシ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８１】



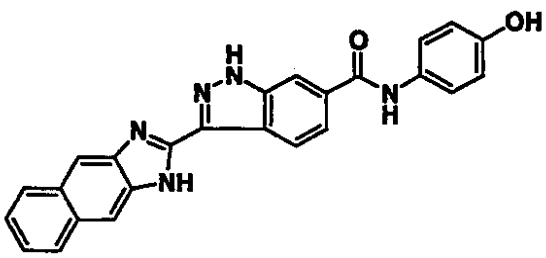
【１１４４】

４－メトキシ－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｃ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．７６（１Ｈ，ｓ），１２．７７（１Ｈ，ｓ），１０．１３（１Ｈ，ｓ），９．１７（１Ｈ，ｓ），８．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１１（１Ｈ，ｓ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｓ），６．７７（１Ｈ，ｍ），６．６７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），３．７２（３Ｈ，ｓ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）４００．

【１１４５】

実施例５４（ｄ）：３－［１Ｈ－ナフト（２，３－ｄ）イミダゾール－２－イル］－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

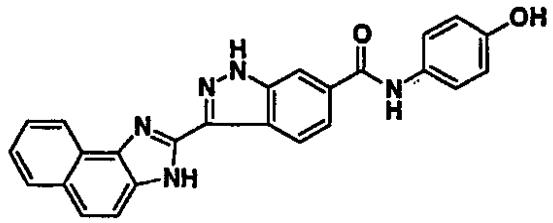
【化４８２】



【１１４６】
２，３－ナフタレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．１１（１Ｈ，ｓ），１３．１０（１Ｈ，ｓ），１０．２４（１Ｈ，ｓ），９．２７（１Ｈ，ｓ），８．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｓ），８．２５（１Ｈ，ｓ），７．９７（２Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．３８（２Ｈ，ｂ），６．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）４２０．

【１１４７】
実施例５４（ｅ）：３－［１Ｈ－ナフト（１，２－ｄ）イミダゾール－２－イル］－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

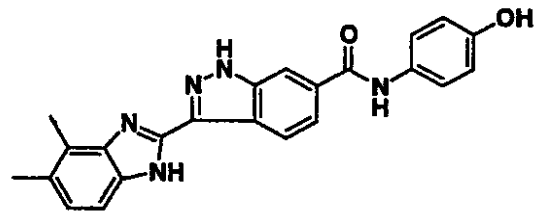
【化４８３】



【１１４８】
１，２－ナフタレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．９３（１Ｈ，ｓ），１３．３８（１Ｈ，ｓ），１０．２３（１Ｈ，ｓ），９．２７（１Ｈ，ｓ），８．７０（２Ｈ，ｍ），８．２２（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｍ），７．７２（３Ｈ，ｍ），７．５７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）４２０．

【１１４９】
実施例５４（ｆ）：３－（４，５－ジメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８４】

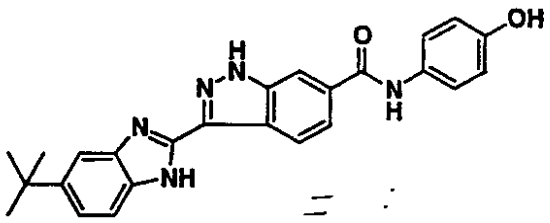


【１１５０】
３，４－ジメチル－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｆ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．７７（１Ｈ，ｄ，ｔａｕｔｏｍｅｒｓ），１２．７０（１Ｈ，ｄ，ｔａｕｔｏｍｅｒｓ），１０．１１（１Ｈ，ｓ），９．１６（１Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｓ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），２．４９（３Ｈ，ｓ），２．２４（３Ｈ，ｓ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）３９８．４．

【１１５１】

実施例５４（ｇ）：３－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８５】



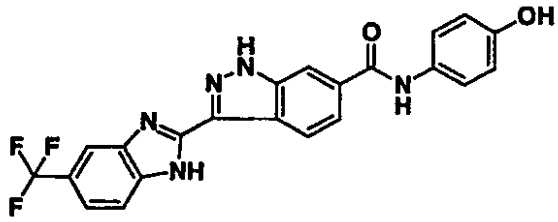
【１１５２】

４－ｔｅｒｔ－ブチル－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（アセトン－ｄ$_6$）δ１２．８８（１Ｈ，ｓ），９．４７（１Ｈ，ｓ），８．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８，１８（１Ｈ，ｓ），７．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５７（４Ｈ，ｍ），７．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），１．３１（９Ｈ，ｓ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ）４２６．

【１１５３】

実施例５４（ｈ）：３－（５－トリフルオロメチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８６】



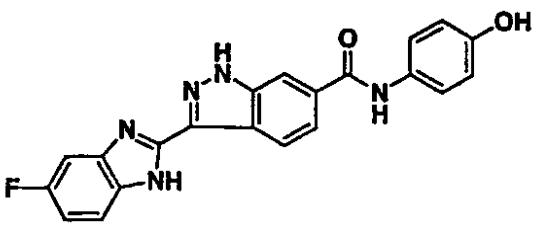
【１１５４】

４－トリフルオロメチル－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｈ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（メタノール－ｄ$_4$）δ６．８６（２Ｈ，ｄ，８．９Ｈｚ），７．５４（２Ｈ，ｄ，８．９Ｈｚ），７．６（１Ｈ，ｄｄ，８．５Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｄ，８．３Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｄｄ，８．６Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．２５（１Ｈ，ｓ），８．６１（１Ｈ，ｄ，８．６Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓ）４３８．１．

【１１５５】

実施例５４（ｉ）：３－（５－フルオロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８７】



【１１５６】

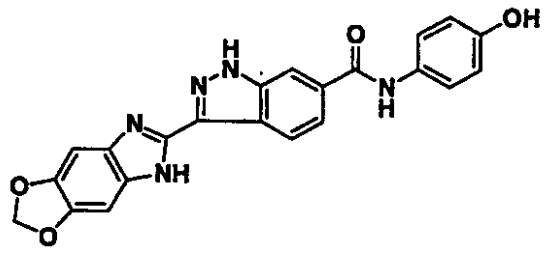
４－フルオロ－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレ

ンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｉ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（アセトン－d_6）δ１３．４０（１Ｈ，ｂ），１２．４７（１Ｈ，ｂ），９．７４（１Ｈ，ｓ），８．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．６６（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｓ），７．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６７（２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｍ），７．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓ）３８８．

【１１５７】

実施例５４（ｊ）：３－（５Ｈ－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｆ］ベンゾイミダール－６－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８８】



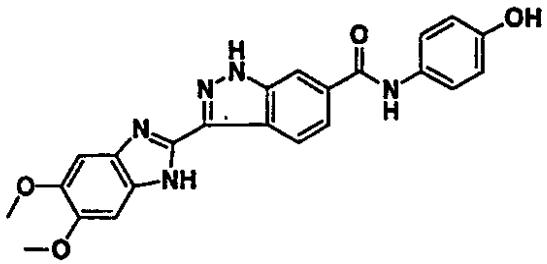
【１１５８】

４，５－メチレンジオキシ－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｊ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（メタノール－d_4）δ６．８５（２Ｈ，ｄ，８．９Ｈｚ），７，１５（２Ｈ，ｓ），７．５４（２Ｈ，ｄ，８．９Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，８．６Ｈｚ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．５５（１Ｈ，ｄｄ，８．５Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓ）４１４．１．

【１１５９】

実施例５４（ｋ）：３－（５，６－ジメトキシ－１Ｈ－ベンゾイミダール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４８９】



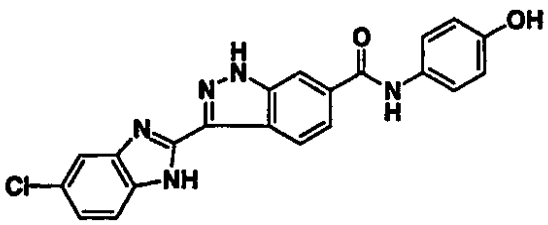
【１１６０】

４，５－ジメトキシ－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｋ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（メタノール－d_4）δ３．９８（６Ｈ，ｓ），６．８５（２Ｈ，ｄ，８．７８Ｈｚ），７．２９（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．５４（２Ｈ，ｄ，８．７３Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄ，８．５７Ｈｚ），８．２４（１Ｈ，ｓ），８．５７（１Ｈ，ｄ，８．５８Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓ）４３０．１．

【１１６１】

実施例５４（ｌ）：３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾイミダール－２－イル）－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキシアミド

【化４９０】



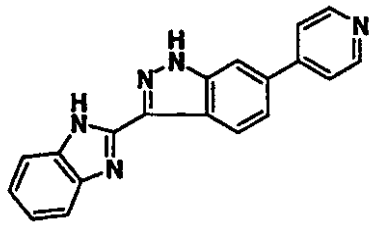
【１１６２】

４－クロロ－１，２－フェニレンジアミンを４，５－ジフルオロ－１，２－フェニレンジアミンの代わりに使用したこと以外は、実施例５４（ａ）に記載と同様の方法で実施例５４（ｌ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（メタノール－d_4）δ８．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．３０（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ１＝８．６Ｈｚ，Ｊ２＝１．３Ｈｚ），７．６９（ｂ，２Ｈ），７．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８９Ｈｚ），７．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ１＝８．５９，Ｊ２＝１．９７Ｈｚ），６．８８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８９Ｈｚ）．ＭＳ（ＡＰＣＩ　ｐｏｓ）４０４．１．

【１１６３】

実施例５５：３－１Ｈ－ベンゾイミダール－２－イル－６－ピリジン－４－イル－１Ｈ－インダゾール

【化４９１】



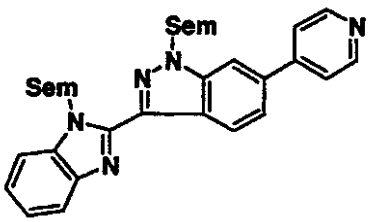
【１１６４】

実施例２７（ａ）に記載と同様の方法で中間実施例５５を、実施例５５へ変換した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$＋ＭｅＯＨ－d_4＋ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７１－８．６４（ｍ，３Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．７，１．６Ｈｚ），７．７７－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ）．ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）［Ｍ＋Ｈ］／ｚ　Ｃａｌｃ’ｄ　３１２．１２４４，ｆｏｕｎｄ　３１２．１２５３．Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ　１．４０Ｈ$_2$Ｏ，Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６７．８０），Ｈ（４．７３），Ｎ（２０．８１）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６８．０６），Ｈ（４．４５），Ｎ（２０．６８）．

開始物質を以下のように調製した：

【１１６５】

【化４９２】



【１１６６】

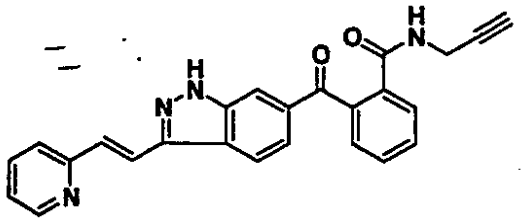
６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド（０．７ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、ベンゼン－１，２－ジアミン（０．２６ｇ、２．４ｍｍｏｌ）及びイオウ（７７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の

ＤＭＦ溶液（１０ｍｌ）を油浴中で９０℃に１晩加熱した。得られた混合液を食塩水（２００ｍｌ）中に投入して、酢酸エチル（３×６０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、６－ピリジン－４－イル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－１Ｈ－インダゾールを淡茶色油状物（０．７５ｇ、６５％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．７３（ｄ，１Ｈ），Ｊ＝５．８Ｈｚ），７．９４－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．４９（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），０．６７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），－０．０３（ｓ，９Ｈ），－０．１３（ｓ，９Ｈ）．

【１１６７】

実施例５６：６－［３－（プロピン－３－イルカルバモイル）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－３－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４９３】



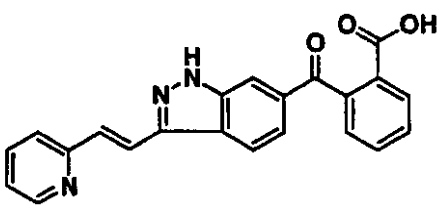
【１１６８】

（以下に記載のように合成した）２－｛１－［３－（（Ｅ）－２－（ピリジン－２－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メタノイル｝－安息香酸（５５．４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、プロパギルアミン（１５．４μｌ、０．２２５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４１．８μｌ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１．５ｍｌ）を、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－ｎ，ｎ，ｎ’，ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ－ホスフェート（６２．７ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）で処理した。１時間攪拌後、混合液を、高真空下で濃縮して、分取Ｃ１８逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた４０ｍｇの生成物を、さらに２５％ＣＨ$_3$ＣＮ／ジクロロメタンで溶出する「クロマトトロン」ラジカルクロマトグラフィーで精製し、１６．５ｍｇの生成物を白色固体（収率２７％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝５．００Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．２９Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｍ，３Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，１Ｈ）７．５３（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４８Ｈｚ，１Ｈ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$・０．５Ｈ$_2$Ｏ：Ｃ，７２．２７；Ｈ，４．６１；Ｎ，１３．４９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，７２．３９；Ｈ，４．６２；Ｎ，１３．６９．

【１１６９】

【化４９４】

(i)



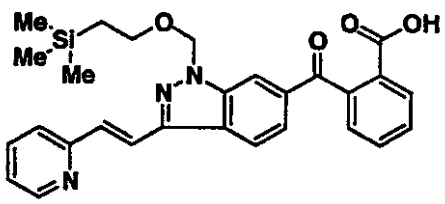
【１１７０】

２－｛１－［３－（（Ｅ）－２－（ピリジン－２－イル）ビニル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メタノイル｝－安息香酸の合成。（以下のように合成した）２－｛１－［３－（（Ｅ）－２－ピリジン－２－イル－ビニル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メタノイル｝－安息香酸（４０２ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ）、エチレンジアミン（２１５μｌ、３．２２ｍｍｏｌ）及び１ＭのＴＢＡＦのＴＨＦ（６．４４ｍｌ、６．４４ｍｍｏｌ）溶液を、４時間、油浴中で９０℃で攪拌した。粗成混合液の反応を酢酸（３８６μｌ、６．４４ｍｍｏｌ）で停止させ、酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈し、１Ｍの二炭酸ナトリウム溶液（２×２０ｍｌ）、食塩水（５×２０ｍｌ）で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、３ｍＬ容量に濃縮した。得られた粗成物質を、分取Ｃ１８逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、２１１ｍｇの標題化合物を、黄色固体（収率７１％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５０（ｂｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝５．２７Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．８６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－７．９０（ｍ，４Ｈ），７．８１－７．４３（ｍ，７Ｈ）．

【１１７１】

【化４９５】

(ii)



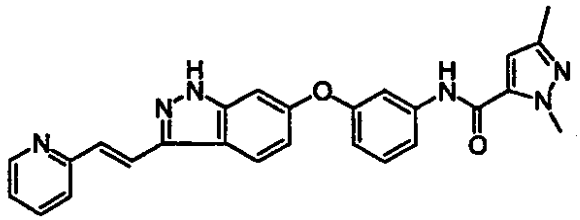
【１１７２】

２－｛１－［３－（（Ｅ）－２－（ピリジン－２－イル－ビニル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］－メタノイル｝－安息香酸の合成。－１００℃でＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解した６－ヨードインダゾール（４７７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を２．５Ｍのｎ－ブチルリチウムのヘキサン液（４４０μｌ、１．１０ｍｍｏｌ）を滴下して処理し、この温度で５分間攪拌して、そして、無水フタル酸（２２２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１．０ｍｌ）で処理した。得られた混合液をゆっくり室温にさせて、そのＴＨＦを除去して、酢酸エチルで希釈して、１Ｎクエン酸で抽出して、食塩水で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して油状物にした。油状物を塩化メチレン及びジエチルエーテルで粉砕化して、４８４ｍｇ（収率８１％）の標題化合物を、白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝５．０９Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．８５Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．５５（ｍ，４Ｈ），７．５０－７．３７（ｍ，２Ｈ），５．８１（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝８．１０Ｈｚ，２Ｈ），０．７８（ｔ，Ｊ＝８．１５Ｈｚ，２Ｈ），－０．１２（ｓ，９Ｈ）．

【１１７３】

実施例５７：６－［３－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－３－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４９６】



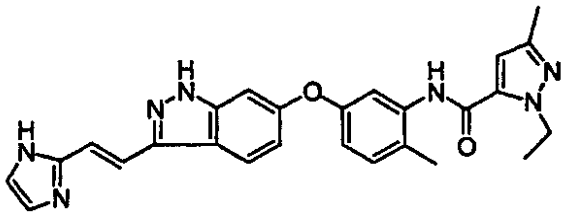
【１１７４】

実施例５７を実施例５８と同様の方法で調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１５（ｓ，１Ｈ），１０．１７（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），７．８４－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８，１．９Ｈｚ），６．８７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０，１．９Ｈｚ），６．７９（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳ　ｍ／ｚ　４５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．Ａｎａｌ．ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$×０．５Ｈ$_{2}$Ｏ×０．４ヘキサン（４９４．０ｇ／ｍｏｌ）：Ｃ，６９．０５；Ｈ，５．８４；Ｎ，１７．０１．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６８．７８；Ｈ，５．５５；Ｎ，１７．０５．

【１１７５】

実施例５８：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール

【化４９７】



【１１７６】

テトラブチルアンモニウムフルオライドの溶液（７．５ｍｌ、１．０ＭのＴＨＦ溶液、７．５ｍｍｏｌ、１５．０当量）及び１，２－ジアミノメタン（０．３３ｍｌ、５．０ｍｍｏｌ、１０当量）を、２－メチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸－［２－メチル－５－（１－トリメチルシラニル－エトキシメチル－３－｛（Ｅ）－２－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－２－イル］－ビニル｝－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニル］－アミド（３６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の１，４－ジオキサン液（５．０ｍｌ）を添加して、反応混合液を９０℃に１８時間加熱した。反応時間後、反応液を減圧下で濃縮して、得られたオレンジ油状物を酢酸エチル（５０ｍｌ）で希釈した。有機層を飽和二炭酸ナトリウム（５×５０　ｍｌ）、食塩水で激しく洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で濃縮して、黄色固体（２８７ｍｇ）を得た。抽出液として５％メタノール－クロロホルムと０．１％水酸化アンモニウム（Ｒｆ０．１）を使用したシリカゲルでのラジカルクロマトグラフィーにより粗成生成物を精製して、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５｛３－［（Ｅ）－２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－ビニル］－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ｝－２－メチル－フェニル）－アミド（１４０ｍｇ、６１％）を淡黄色固体として得た。ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝１１．８ｍｉｎ．；ＴＬＣＲｆ＝０．８（０．１％水酸化アンモニウムと合わせた１０％メタノール－クロロホルム）；

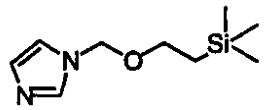
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．０３（ｓ，１Ｈ），１２．３０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．７．５４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），７．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ），７．１３－７．１２（ｍ，３Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．Ａｎａｌ．ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{25}N_7O_2\times0.5H_2O\times0.4$ヘキサン（５１１．０ｇ／ｍｏｌ）：Ｃ，６６．７５；Ｈ，６．２３；Ｎ，１９．１９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６６．９５；Ｈ，６．２５；Ｎ，１８．８３．

開始物質を以下のようにして得た：

（ｉ）１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾールの調製

【１１７７】

【化４９８】



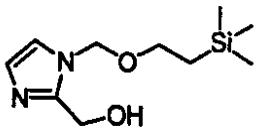
【１１７８】

１Ｈ－イミダゾール（２．０ｇ、２９．４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ液（７０ｍｌ）を０℃のナトリウムヒドライド（１．５ｇ、６０％の鉱物油液、３８．２ｍｍｏｌ、１．３当量）懸濁液へ添加した。ガス発生の終了後、混合液を４５分間室温にして、そして０℃に再冷却した。［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルクロライド（５．４ｍｌ、３０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加して、混合液を１晩室温にした。反応を飽和飽和二炭酸ナトリウムで停止させ、減圧下でＴＨＦを除去して、そして得られたベージュ色スラリーを酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて、食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮して、６．９ｇの琥珀色油状物を得た。抽出液として２％メタノール－クロロホルムを使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより油状物を精製して、１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール（４．７ｇ、８１％）を淡琥珀色油状物として得た。ＴＬＣ Ｒｆ＝０．３（５％メタノール－クロロホルム）^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．７７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），６．９３（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），０．８３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３７．９，１２８．８，１１９．６，７４．８，６５．１，１７．１，－１．４．

【１１７９】

（ｉｉ）［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－メタノールの調製

【化４９９】



【１１８０】

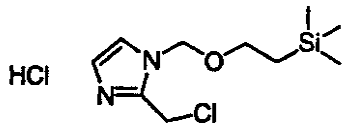
１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル］－１Ｈ－イミダゾール（３．０ｇ、１５．４ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ液（１５０ｍｌ）に溶解して、－７８℃に冷却した。ｎＢｕＬｉ（１０．６ｍＬ、１．６Ｍヘキサン液、１６．９ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加して、温度を１５分かけて－４０℃にした。淡黄色溶液を更に３０分間、－４０℃で攪拌して、そして、アニオン（ａｎｉｏｎ）をＤＭＦ（１．３ｍｌ、１６．９ｍｍｏｌ、１．１当量）で消滅させた。反応混合液を１晩室温にして、水で冷ました。溶媒を除去して、混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄して、食塩水及び硫酸マ

グネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮して、粗成生成物（３．５ｇ；ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．５（５％メタノール－クロロホルム）を得た。プロトンＮＭＲスペクトルにより、９．７３ｐｐｍ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）でアルデヒドプロトンが確認された。粗成生成物をメタノール（１５ｍＬ）中に溶解させ、０℃に冷却して、ホウ化水素ナトリウム（１．２ｇ、３０．８ｍｍｏｌ、２．０当量）で処理した。反応混合液を１晩室温にした。溶媒を除去し、粗成生成物をクロロホルムで希釈して、水で洗浄して、食塩水及び硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過して、濃縮して透明油状物（３．６ｇ）を得た。抽出液として３～６％メタノール－クロロホルムと０．１％水酸化アンモニウムとを使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより油状物を精製して、［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－メタノール（１．４ｇ、４１％　２－ステップ）を白色固体として得た。ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．４（８％メタノール－クロロホルム）^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．１Ｈｚ），６．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．０Ｈｚ），５．３６（ｓ，２Ｈ），５．３１（ｂｒ．ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），４．５０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．４８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），０．８３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４８．９，１２７．８，１２２．５，７５．５，６６．５，５６．９，１８．５，０．０．

【１１８１】

（ｉｉｉ）２－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－塩酸の調製

【化５００】



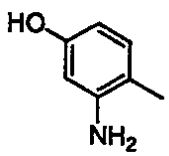
【１１８２】

塩化チエニル（０．８７ｍｌ、１２．０ｍｍｏｌ、３．０当量）のクロロホルム溶液（８ｍｌ）を０℃に冷却して、［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－メタノール（０．９２ｇ、４．０ｍｍｏｌ、１．０当量）のクロロホルム溶液（２ｍｌ）で処理した。透明溶液を０℃で３０分間攪拌し、そして２時間室温にした。溶媒を除去して、生成物を連続的にスラリーにして、クロロホルム、トルエン及びシクロヘキサンを使用して濃縮し、２－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－塩酸を、ベージュ色固体（１．１ｇ、９７％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），７．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），５．６２（ｓ，２Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｔ，２Ｈ），Ｊ＝８．３Ｈｚ），０．９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４２．１，１２３．２，１２０．２，７６．５，６６．８，３１．７，１７．３，－１．４．

【１１８３】

（ｉｖ）３－アミノ－４－メチル－フェノールの調製

【化５０１】



【１１８４】

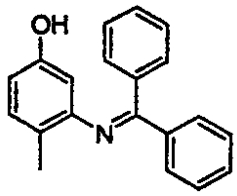
黒色固体（９５％）；ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ．：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６１（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６

．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），５．８８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０，２．４Ｈｚ），４．６４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５６．１，１４７．２，１３０．２，１１１．７，１０３．３，１０１．１，１６．６．

【１１８５】

（ｖ）３－（ベンズヒドリリデン－アミノ）－４－メチル－フェノールの調製

【化５０２】



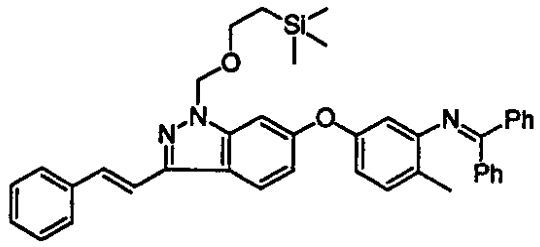
【１１８６】

黄色固体（４９％）；ｍｐ　１０６－１０８℃：ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝１５．３ｍｉｎ．：ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．２　（１０％酢酸エチル－シクロヘキサン）：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．９１（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．２２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，２．５Ｈｚ），５．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），１．９７（ｓ，３Ｈ）；^{13}ＣＮＭＲ（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１６６．４，１５５．２，１５０．６，１３８．９，１３６．０，１３０．８，１３０．２，１２８．７，１２８．４，１２８．２，１２８．０，１１７．３，１０９．９，１０６．２，１７．０．

【１１８７】

（ｖｉ）ベンズヒドリリデン－｛２－メチル－５－［３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－フェニル｝－アミンの調製

【化５０３】



【１１８８】

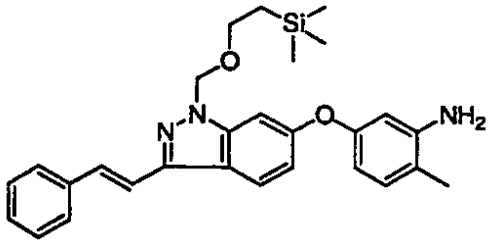
リン酸カリウム（５．５ｇ、２６．０ｍｍｏｌ、２．０当量）、３－（ベンズヒドリリデン－アミノ）－４－メチル－フェノール（３．９ｇ、１３．６ｍｍｏｌ、１．１当量）、６－ヨード－３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール（６．２ｇ、１３．０ｍｍｏｌ、１．０当量）及びｏ－キシレン（１３０ｍｌ）を、丸底フラスコに入れた。得られたスラリーを脱気して、アルゴンを注入して、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（９１６ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、８ｍｏｌ％）及びビフェニル－２－イル－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ホスフェート（６５６ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、１６ｍｏｌ％）の混合物で処理した。フラスコを油浴中に浸潤して、１００℃で１８時間撹拌した。黒色スラリーを室温に冷却して、セライトを介して濾過して、濃縮した。黒色油状物をクロロホルム中に溶解して、水、食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、濃縮して、黒色油状物（１２．１ｇ）を得た。抽出液として１０－１５％エーテル－シクロヘキサンを使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより粗成生成物を精製して、エーテルより、ベンズヒドリリデン－｛２－メチル－５－［３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラ

ニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－フェニル｝－アミンを黄色泡状物（１．４ｇ、１６％）として得た：ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝２４．３ｍｉｎ．：ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．５（２０％酢酸エチル－シクロヘキサン）：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７５－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．３１（ｍ，１１Ｈ），７．１４－７．０８（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ），６．５５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２，２．５Ｈｚ），６．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），５．６４（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．１２（ｓ，３Ｈ），０．７８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），－０．１４（ｓ，９Ｈ）．

【１１８９】

（ｖｉｉ）２－メチル－５－［３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－フェニルアミンの調製

【化５０４】



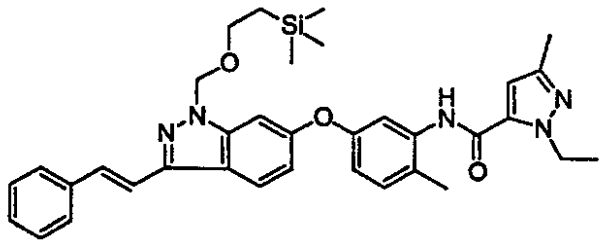
【１１９０】

琥珀色固体（８０％）；ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝２１．０ｍｉｎ．：ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．４（２０％酢酸エチル－シクロヘキサン）^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７４－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｓ，２Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．９７－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．１６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０，２．５Ｈｚ），５．６６（ｓ，２Ｈ），５．０１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），３．５２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．０３（ｓ，３Ｈ），０．８０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），－０．１１（ｓ，９Ｈ）．

【１１９１】

（ｖｉｉｉ）２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛２－メチル－５－［３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－フェニル｝アミドの調製

【化５０５】



【１１９２】

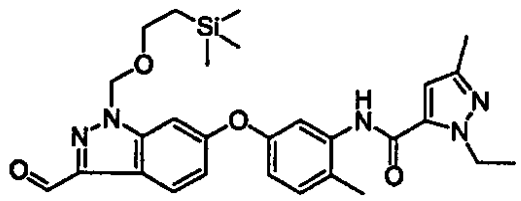
白色泡状物（８５％）；ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝２１．５ｍｉｎ．：ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．２（２０％酢酸エチル－シクロヘキサン）：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７５（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７４－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｓ，２Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．６Ｈｚ），７．００（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ），６．９２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３，２．５Ｈｚ），６．７８

（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），０．７８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．

【１１９３】

（ｉｘ）２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛５－［３－ホルミル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－２－メチル－フェニル｝－アミドの調製

【化５０６】



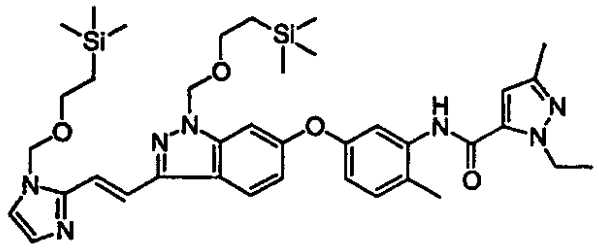
【１１９４】

２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛２－メチル－５－［３－（（Ｅ）－スチリル）－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－フェニル｝アミド（７７４ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）の１，４－ジオキサン（８ｍｌ）及び水（２ｍｌ）溶液を、オスミウムテトラオキサイド（７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０２当量）で処理した。溶液を５分間攪拌して、そして過ヨード酸ナトリウム（８２２ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ、３．０当量）で処理した。得られた濃厚黄褐色スラリーを室温で１晩攪拌して、１５％$Na_2S_2O_3$（１００ｍｌ）を投入して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和二炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過して、濃縮して琥珀色油状物（９０２ｍｇ）を得た。抽出液として１０～５０％酢酸エチル－シクロヘキサンを使用したシリカゲルでのラジカルクロマトグラフィーにより粗成生成物を精製して、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛５－［３－ホルミル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－２－メチル－フェニル｝－アミド（５９０ｍｇ、８６％）を黄色泡状物として得た：ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝１８．９ｍｉｎ．：ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．２（４０％酢酸エチル－シクロヘキサン）：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．１６（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１６－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３，２．６Ｈｚ），６．７８（ｓ，１Ｈ），５．８４（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．３５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．

【１１９５】

（ｘ）２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［２－メチル－５－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－｛（（Ｅ）－２－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－ビニル｝－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニル］－アミドの調製

【化５０７】



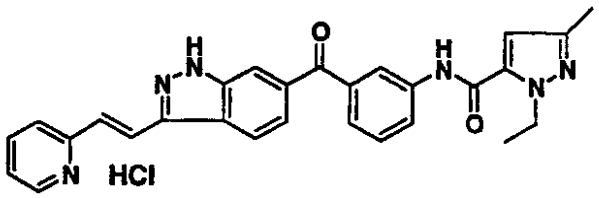
【１１９６】

２－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－塩酸（３４４ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、２．０当量）のクロロホルム溶液（２０ｍｌ）を飽和二炭酸ナトリウムで遊離塩基とした。有機層を食塩水及び硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮して、琥珀色油状物（３０１ｍｇ、１００％）を得た。得られた油状物をアセトニトリル（１２ｍｌ）に溶解して、トリフェニルホスフィン（３４４ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．９当量）で処理して、７０℃で１８時間温めた。溶媒を除去して、粗成１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－２－［（トリフェニル－λ^{5}－ホスファニル）－メチル］－１Ｈ－イミダゾール－クロライドをＴＨＦ（１２ｍｌ）中に溶解して、－７８℃に冷却して、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム（１．２ｍｌ、１．０ＭのＴＨＦ液、１．２２ｍｍｏｌ、２当量）で処理した。１５分後、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸｛５－［３－ホルミル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ］－２－メチル－フェニル｝－アミド（３２５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ溶液（１ｍｌ）を、イリデン（ｙｌｉｄｅ）へ－７８℃で添加した。透明黄色溶液を１晩室温にして、水で冷却して、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過して、濃縮して、琥珀色油状物として粗成生成物（１．０ｇ）を得た。さらに、抽出液として０－５％メタノール－クロロホルムを使用したシリカゲルでのラジカルクロマトグラフィーにより粗成生成物を精製して、１晩置いて、２－エチル－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［２－メチル－５－（１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－３－｛（（Ｅ）－２－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－ビニル｝－１Ｈ－インダゾール－６－イルオキシ）－フェニル］－アミドを褐色固体（３９０ｍｇ、８８％）として得た：ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝２０．６ｍｉｎ．：ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．４（４％メタノール－ジクロロメタン）：^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ），７．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），７．３９－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８，１．９Ｈｚ），６．７８（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｓ，２Ｈ），５．５５（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．５５－３．４８（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），０．８４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），０．７７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），－０．１１（ｓ，９Ｈ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．

【１１９７】

実施例５９（ａ）：６－［３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール－塩酸

【化５０８】



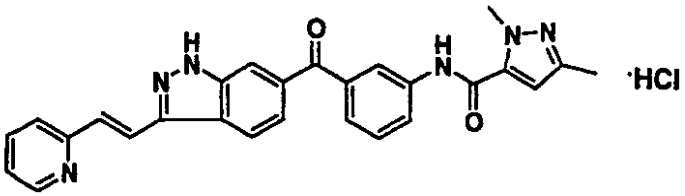
【１１９８】

実施例４１（ａ）（４．５７ｇ、９．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）をメタノール（９６ｍｌ）中に投入して、アルミニウムホイルで光から保護した。第２のフラスコに入れたメタノール（２０ｍｌ）をアセチルクロライド（６８４μｌ、１当量）で５分間処理した。数回メタノール洗浄（～２０ｍｌ）して、第一の混合液に酸溶液を添加した。揮発性物質を減圧下で除去して、残渣を、１：１酢酸エチル－ヘキサンで粉末化して、濾過して、乾燥し、黄色粉末（４．８２ｇ、９８％）を得た：Ａｎａｌｙｚｅｄ ｗｉｔｈ １．０Ｈ$_2$Ｏ Ｃａｌｃ’ｄ，Ｃ（６１．８５），Ｈ（５．０７），Ｎ（１５．４６）．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ（６１．１５），Ｈ（５．１５），Ｎ（１５．３８）．

【１１９９】

実施例５９（ｂ）：６－［３－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）ベンゾイル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール－塩酸

【化５０９】



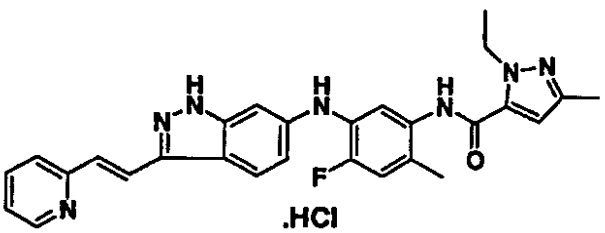
【１２００】

実施例４１（ｐ）を実施例４１（ａ）の代わりに使用した以外は、実施例５９（ａ）と同様の方法で実施例５９（ｂ）を調製した：ＨＰＬＣ Ｒｔ＝３．９２ｍｉｎ．（１００％ ａｒｅａ）：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．３８－８．３０（ｍ，４Ｈ），８．２１（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，３Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．Ａｎａｌ．（Ｃ$_{27}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$Ｓ・１．３Ｈ$_2$Ｏ，０．２ＥｔＯＡｃ）：Ｃａｌｃ．Ｃ，６２．１５；Ｈ，５．１８；Ｎ，１５．６４．Ｆｏｕｎｄ Ｃ，６１．８１；Ｈ，５．０１；Ｎ，１５．６４．

【１２０１】

実施例５９（ｃ）：６－［Ｎ－（５－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール－塩酸

【化５１０】



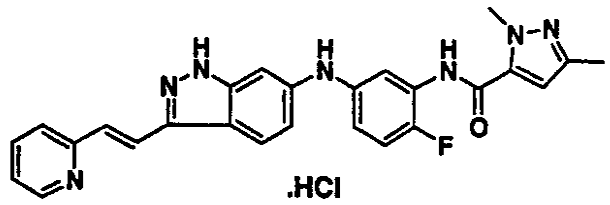
【１２０２】

実施例４８（ａ）を実施例４１（ａ）の代わりに使用した以外は、実施例５９（ａ）と同様の方法で実施例５９（ｃ）を調製した。Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ’ｄ：Ｃ，６３．２１；Ｈ，５．１２；Ｎ，１８．４３；Ｃｌ，６．６６．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６０．８６；Ｈ，５．３８；Ｎ，１７．２８：Ｃｌ，６．５２．

【１２０３】

実施例５９（ｄ）：６－［Ｎ－（３－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）－４－フルオロ－フェニル）アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール－塩酸

【化５１１】



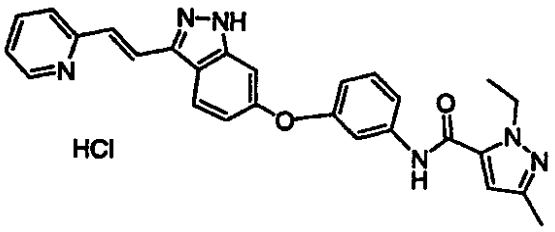
【１２０４】

実施例４９（ａ）を実施例４１（ａ）の代わりに使用した以外は、実施例５９（ａ）と同様の方法で実施例５９（ｄ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１３．２（ｂ，１Ｈ），９．９７（ｓ，１Ｈ）．８．７５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．４４Ｈｚ），８．５１（ｂｓ，１Ｈ），８．３５（ｍ，２Ｈ），８．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５９Ｈｚ），８．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８１Ｈｚ），７．７１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５９Ｈｚ），７．７０（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６５Ｈｚ，Ｊ＝２．６７Ｈｚ），７．２４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５４Ｈｚ），７．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４６Ｈｚ），７．０５（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．０（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｂｓ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）．

【１２０５】

実施例５９（ｅ）：６－［Ｎ－（３－（（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルボキシアミド）フェノキシ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール－塩酸

【化５１２】



【１２０６】

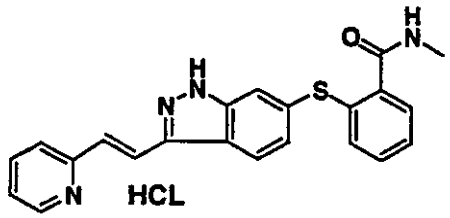
実施例３１（ｄ）を実施例４１（ａ）の代わりに使用した以外は、実施例５９（ａ）と同様の方法で実施例５９（ｅ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５３（ｓ，１Ｈ），１０．２３（ｓ，１Ｈ）８．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），８．３０（ｍ，４Ｈ），７．８０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．５５（ｓ，１Ｈ）．７．４１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．１１（ｓ，２Ｈ），６．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．８１（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），３．７５（ｂｓ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃ ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{25}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ$_{2}$・１．７Ｈ$_{2}$Ｏ・０．１ＥｔＯＡｃ：Ｃ，６０．８９；Ｈ，５．４５；Ｎ，１５．５５．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６０．８８；Ｈ，５．５１；Ｎ，１５．２７．

【１２０７】

実施例５９（ｆ）：６－［２－（メチルカルバモイル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ

－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］インダゾール－塩酸

【化５１３】



【１２０８】

実施例３３（ａ）を実施例４１（ａ）の代わりに使用した以外は、実施例５９（ａ）と同様の方法で実施例５９（ｆ）を調製した：Ａｎａｌｙｚｅｄ　ｗｉｔｈ　２．０H_2O　Ｃａｌｃ’ｄ　Ｃ，５７．５８；Ｈ，５．０５；Ｎ，１２．２１；Ｃｌ，６．９９．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５７．２４；Ｈ，５．０４８；Ｎ，１１．９１：Ｃｌ，６．６３．

上記記載した実施例の化合物は、以下の試験を使用して、その活性を試験することができる。

【１２０９】

生物学試験；酵素アッセイ

ＶＥＧＦ、ＦＧＦ、その他の等の成長因子による細胞増殖刺激は、その各受容体のチロシンキナーゼの自己リン酸化の誘導に依存する。従って、その成長因子により誘導される自己リン酸化を阻害するプロテインキナーゼインヒビターの能力は、ペプチド基質の阻害により測定されうる。化合物のプロテインキナーゼ阻害活性を測定するために、以下の構築物（ｃｏｎｓｔｒｕｃｔ）を考案した。

【１２１０】

アッセイのためのＶＥＧＦ－Ｒ２構築物：この構築物は試験化合物のチロシンキナーゼ活性の阻害能力を決定した。６８残基のキナーゼ挿入ドメインのうち、５０の中央残基を欠失したヒト血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦ－Ｒ２）の細胞質ゾルドメインの構築物（ＶＥＧＦ－Ｒ２Δ５０）を、バキュロウィルス／昆虫細胞系で発現した。ＶＥＧＦ－Ｒ２の全長１３５６残基のうち、ＶＥＧＦ－Ｒ２Δ５０は、残基８０６－９３９及び９９０－１１７１を含み、野生株ＶＥＧＦ－Ｒ２に比べて、キナーゼ挿入ドメイン中に１箇所の点変異（Ｅ９９０Ｖ）を含んでいた。精製した構築物の自己リン酸化は、４μＭの濃度の酵素を、３ｍＭのＡＴＰ、４０ｍＭの$MgCl_2$存在下、５％グリセロール及び５ｍＭのＤＴＴを含む１００ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．５中、４℃で２時間インキュベーションすることにより行なった。自己リン酸化の後、この構築物は、野生株の自己リン酸化されたキナーゼドメイン構築物と本質的に同等の触媒活性を持つことが示された。Ｐａｒａｓｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３７，１６７８８－１６８０１（１９９８）参照。

【１２１１】

アッセイのためのＦＧＦ－Ｒ１構築物：残基のナンバリング手順は、Ｍｏｈａｍｍａｄｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，１６，９７７－９８９（１９９６）に従い、ヒトＦＧＦ－Ｒ１の細胞内キナーゼドメインを、内部のメチオニン残基４５６から始まりグルタミン酸７６６までのバキュロウィルスベクター発現系を用いて発現した。さらに、構築物は、以下の３つのアミノ酸置換：Ｌ４５７Ｖ，Ｃ４８８Ａ及びＣ５８４Ｓを有していた。

【１２１２】

アッセイのためのＬＣＫ構築物：Ｎ末端に以下の２アミノ酸置換：Ｐ２３３Ｍ及びＣ２２４Ｄが生じている、ＬＣＫチロシンキナーゼを、昆虫細胞で、アミノ酸残基２２３から、タンパクの最後である５０９残基までのＮ末端欠失として発現した。

アッセイのためのＣＨＫ－１構築物：Ｃ末端Ｈｉｓ標識全長ヒトＣＨＫ－１（ＦＬ－ＣＨＫ１）を、バキュロウィルス／昆虫細胞系を用いて発現した。これは、ヒトＣＨＫ１の４

７６アミノ酸のＣ末端に６個のヒスチジン残基（６×Ｈｉｓ末端（ｔａｇ））を含むものであった。タンパク質は、従来のクロマトグラフィーの手法により行なった。

【１２１３】

アッセイのためのＣＤＫ２／サイクリンＡ構築物：ＣＤＫ２は、発表された方法（Ｒｏｓｅｎｂｌａｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２３０，１３１７－１３１９（１９９３））を用いて、バキュロウィルス発現ベクターに感染した昆虫細胞から精製した。サイクリンＡは、組換えサイクリンＡの全長を発現するＥ．ｃｏｌｉ細胞から精製し、欠損サイクリンＡ構築物は、制限プロテオリシスにより作成し、以前に示されたようにして（Ｊｅｆｆｅｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３７６，３１３－３２０）精製した。

【１２１４】

アッセイのためのＣＤＫ４／サイクリンＤ構築物：ヒトＣＤＫ４とサイクリンＤの複合体、又は、サイクリンＤ１と、ヒトＣＤＫ４とグルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼの融合タンパク（ＧＳＴ－ＣＤＫ４）の複合体を、従来の生化学的クロマトグラフィーの手法を用いて、対応するバキュロウィルス発現ベクターに共感染した昆虫細胞から精製した。

【１２１５】

アッセイのためのＦＡＫ構築物：ヒトＦＡＫの触媒ドメイン（ＦＡＫｃｄ４０９）を、バキュロウィルスベクター発現系を用いて発現した。発現した２８０アミノ酸ドメインは、メチオニン４０９からグルタミン酸６８９までの残基を含んでいた。Ｗｈｉｔｈｅｙ，Ｇ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．，ＤＮＡ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ９，８２３－８３０，１９９３から出版されている配列寄託番号１３６１６と比較して、１箇所のアミノ酸置換（Ｐ４１０Ｔ）が存在していた。

【１２１６】

アッセイのためのＴＩＥ－２（ＴＥＫ）構築物

ＴＩＥ－２チロシンキナーゼドメインを、アミノ酸残基７７４から開始して残基１１２４でタンパク質末端となるＮ－末端欠損物として昆虫細胞中に発現させた。この構築物も、翻訳時に開始メチオニン残基を供するＲ７７４Ｍ変異を有する。

【１２１７】

ＶＥＧＦ－Ｒ２アッセイ

連結分光光度的（ＦＬＶＫ－Ｐ）アッセイ

ホスホリル基移転を伴うＡＴＰからＡＤＰの生産は、ホスホエノールピルビン酸（ＰＥＰ）を使用するＮＡＤＨの酸化、及び、ピルビン酸キナーゼ（ＰＫ）と乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）を含む系をカップリングさせた。ＮＡＤＨの酸化は、ＢｅｃｋｍａｎＤＵ６５０スペクトロフォトメーターを用いて、３４０ｎｍの吸光度（e_{340}＝６．２２$cm^{-1}mM^{-1}$）の減少を追うことにより測定した。リン酸化したＶＥＧＦ－Ｒ２Δ５０（以下の表ではＦＬＶＫ－Ｐと示した）のアッセイ条件は、以下の通りであった：１ｍＭ ＰＥＰ；２５０μＭ ＮＡＤＨ；５０ユニットＬＤＨ／ｍＬ；２０ユニットＰＫ／ｍＬ；５ｍＭ ＤＴＴ；５．１ｍＭポリ（E_4Y_1）；１ｍＭ ＡＴＰ；及び２５ｍＭ$MgCl_2$の２００ｍＭ Ｈｅｐｅｓ，ｐＨ７．５。リン酸化していないＶＥＧＦ－Ｒ２Δ５０（以下の表ではＦＬＶＫと示した）のアッセイ条件は、以下の通りであった：１ｍＭ ＰＥＰ；２５０μＭ ＮＡＤＨ；５０ユニットＬＤＨ／ｍＬ；２０ユニットＰＫ／ｍＬ；５ｍＭ ＤＴＴ；２０ｍＭポリ（E_4Y_1）；３ｍＭ ＡＴＰ；及び６０ｍＭ $MgCl_2$及び２ｍＭ $MnCl_2$を含む２００ｍＭ ＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．５。アッセイは、５～４０ｎＭの酵素で開始した。Ｋｉ値は、様々な濃度の試験化合物存在下での酵素活性を測定することにより決定した。データは、ＥｎｚｙｍｅＫｉｎｅｔｉｃ ａｎｄ Ｋａｌｅｉｄａｇｒａｐｈソフトウェアを用いて分析した。

【１２１８】

ＥＬＩＳＡアッセイ

ビオチン化したガストリンペプチド（１－１７）を基質として用いて、ホスホガストリンの形成を測定した。ビオチン化ホスホガストリンは、ストレプトアビジンでコートした

９６ウェルマイクロタイタープレートを用いて固定し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ共役抗ホスホチロシン抗体を用いて検出した。ホースラディッシュペルオキシダーゼ活性は、２，２’－３－アジノ－ジ－［３－エチルベンザチアゾリンスルホネート（６）］ジアンモニウム塩（ＡＢＴＳ）を用いて観測した。典型的なアッセイ溶液は、２μＭビオチン化ガストリンペプチド；５ｍＭ　ＤＴＴ；２０μＭ　ＡＴＰ；２６ｍＭ　$MgCl_2$；及び２ｍＭ　$MnCl_2$の２００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．５を含有するものであった。アッセイは、０．８ｎＭのリン酸化ＶＥＧＦ－Ｒ２Δ５０で開始した。ホースラディッシュペルオキシダーゼ活性は、１０ｍＭ　ＡＢＴＳを用いてアッセイされた。ホースラディッシュペルオキシダーゼ反応は、酸（H_2SO_4）の添加により停止され、その後、４０５ｎｍの吸光度を測定した。Ｋｉ値は、様々な濃度の試験化合物存在下での酵素活性を測定することにより測定された。データは、ＥｎｚｙｍｅＫｉｎｅｔｉｃ　ａｎｄ　Ｋａｌｅｉｄａｇｒａｐｈソフトウェアを用いて分析した。

【１２１９】

ＦＧＦ－Ｒアッセイ

分光光度的アッセイを、以下に示す濃度変更以外は、上記ＶＥＧＦ－Ｒ２で述べた様にして行なった：ＦＧＦ－Ｒ＝５０ｎＭ，ＡＴＰ＝２ｍＭ，及び，ポリ（Ｅ４Ｙ１）＝１５ｍＭ。

【１２２０】

ＬＣＫアッセイ

分光光度アッセイを、以下に示す濃度の変更以外は、上記ＶＥＧＦ－Ｒ２で述べた様にして行なった：ＬＣＫ＝６０ｎＭ，$MgCl_2$＝０ｍＭ，及び，ポリ（Ｅ４Ｙ１）＝２０ｍＭ。

【１２２１】

ＣＨＫ－１アッセイ

合成基質ペプチドＳｙｎｔｉｄｅ－２（ＰＬＡＲＴＬＳＶＡＧＬＰＧＫＫ）へのホスホリル基の移動を伴うＡＴＰからのＡＤＰの生産は、ピルビン酸キナーゼ（ＰＫ）と乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の作用により、ホスホエノールピルビン酸（ＰＥＰ）を用いて、ＮＡＤＨの酸化とカップリングさせた。ＮＡＤＨの酸化は、ＨＰ８４５２スペクトロフォトメーターを用いて、３４０ｎｍの吸光度（３４０＝６．２２$cm^{-1}mM^{-1}$）の減少を追うことにより、観測した。典型的な反応溶液は、４ｍＮ　ＰＥＰ；０．１５ｍＭ　ＮＡＤＨ；ＬＤＨ２８ユニット／ｍＬ；ＰＫ１６ユニット／ｍＬ；３ｍＭ　ＤＴＴ；０．１２５ｍＭ　Ｓｙｎｔｉｄｅ－２；０．１５ｍＭ　ＡＴＰ；及び２５ｍＭ$MgCl_2$の５０ｍＭ　ＴＲＩＳ，ｐＨ７．５；及び、４００ｍＭ　ＮａＣｌを含んでいた。アッセイは、１０ｎＭのＦＬ－ＣＨＫ１を用いて開始した。Ｋｉ値は、様々な濃度の試験化合物の存在下で、初期酵素活性を測定することにより決定した。データは、ＥｎｚｙｍｅＫｉｎｅｔｉｃ　ａｎｄ　Ｋａｌｅｉｄａｇｒａｐｈソフトウェアを用いて分析した。

【１２２２】

ＣＤＫ２／サイクリンＡ及びＣＤＫ４／サイクリンＤアッセイ

サイクリン依存キナーゼ活性は、酵素触媒された、時間依存性の放射能性リン酸の［^{32}P］ＡＴＰからレチノブラストーマタンパクへの取り込みを定量することにより測定した。特記しない限りは、アッセイは、９６ウェルプレートの中で、総容量５０μＬで、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｎ－［２－ヒドロキシエチル］ピペラジン－Ｎ’－［２－エタンスルホン酸］）（ｐＨ７．４）、１０ｍＭ　Ｍｇ Ｃｌ２、２５μＭアデノシントリホスフェート（ＡＴＰ）、１ｍｇ／ｍＬオボアルブミン、５μｇ／ｍＬロイペプチン、１ｍＭジチオトレイトール、１０ｍＭ　β－グリセロホスフェート、０．１ｍＭバナジン酸ナトリウム、１ｍＭフッ化ナトリウム、２．５ｍＭエチレングリコール－ビス（β－アミノエチルエーテル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラ酢酸（ＥＧＴＡ）、２％（ｖ／ｖ）ジメチルスルホキシド、及び、０．０３－０．２μＣｉ［^{32}P］ＡＴＰの存在下で行なった。

【１２２３】

基質（０．３－０．５μｇ）は、精製組換えレチノブラストーマタンパクフラグメント

（Ｒｂ）（３８６－９２８残基の天然（ｎａｔｉｖｅ）レチノブラストーマタンパク質；６２．３ｋＤａ、大部分の１０６ｋＤａのタンパク質中に見受けられるリン酸化部位と精製を簡単にするための６個のヒスチジン残基末端部とを含む）であった。反応は、ＣＤＫ２（１５０ｎＭのＣＤＫ２／サイクリンＡ複合体）、又は、ＣＤＫ４（５０ｎＭのＣＤＫ４／サイクリンＤ３複合体）で開始し、３０℃でインキュベーションし、２０分後に、エチレンジアミンテトラ酢酸（ＥＤＴＡ）を２５０ｍＭになるように添加して停止した。リン酸化された基質は、次に、９６ウェル濾過マニホルド（ｍａｎｉｆｏｌｄ）を用いてニトロセルロース膜上に保持し、取り込まれなかった放射活性は、０．８５％のリン酸で繰り返し洗浄して除去した。放射活性は、乾燥したニトロセルロース膜をホスホイメージャーに感光させて定量した。見かけのＫｉ値は、様々な化合物濃度の存在下で酵素活性を測定し、酵素の非存在下で測定したバックグラウンドの放射活性を差し引くことにより測定した。速度量論パラメーターは（ＡＴＰのｋｃａｔ、Ｋｍ）、各酵素について、通常のアッセイ条件のもと、初速度のＡＴＰ濃度への依存度を決定することにより測定した。データは、Ｋａｌｅｉｄａｇｒａｐｈ（Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を用いて競合阻害の等式に当てはめ、又は、ＫｉｎｅＴｉｃソフトウェア（ＢｉｏＫｉｎ，Ｌｔｄ．）を用いて競合強結合阻害の等式に当てはめた。公知の阻害剤の、ＣＤＫ４又はＣＤＫ２に対するＫｉ測定値は、報告されているＩＣ５０値と一致していた。ＣＤＫ４の比活性は、全長サイクリンＤ３又は欠失サイクリンＤ３構築物のどちらの複合体を形成していても同じであった；選ばれた阻害剤に対して、どちらの複合体も非常に類似のＫｉ値を示した。

【１２２４】

ＦＡＫアッセイ

ＦＡＫ　ＨＴＳは、ＬＪＬ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓより提供されている蛍光分極アッセイを利用した。キナーゼ反応は、１００ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．５、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ２、１ｍＭ　ＤＴＴ、１ｍＭ　ＡＴＰ及び１ｍｇ／ｍｌポリＧｌｕ－Ｔｙｒ（４：１）を含んでいた。５ｎＭのＦＡＫｃｄ４０９の添加により、反応を開始した。ＥＤＴＡの添加により反応を停止し、その後、ＬＪＬ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓより提供されている蛍光標識ペプチド及び抗ホスホチロシン抗体を添加した。阻害の結果は、Ａｎａｌｙｓｔ（ＬＪＬ）検出器で読み取った。

【１２２５】

ＴＩＥ－２分光光学アッセイ

ランダムコポリマーポリ（Glu_4Tyr）へのホスホリル転移を伴うキナーゼ触媒によるＡＴＰからＡＤＰへの生産は、ピルビン酸キナーゼ（ＰＫ）及び乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の活性によりＮＡＤＨの酸化とカップリングしている。ＮＡＤＨのＮＡＤ$^+$への変換を、ＢｅｃｋｍａｎＤＵ６５０吸光度計を用いて、３４０ｎｍ（ε＝６．２２ｃｍ$^{-1}$ｍＭ$^{-1}$）での吸光度の減少により測定した。１ｍＭのホスホエノールピルビン酸、０．２４ｍＭの$MgCl_2$、５ｍＭＤＴＴ２．９ｍｇ／ｍＬポリ（Glu_4Tyr）０．５ｍＭのＡＴＰ、１５ユニット／ｍＬのＰＫ、１５ユニット／ｍＬのＬＤＨの１００ｍＭのＨＥＰＥＳ液、ｐＨ７．５を含有する。アッセイを４～１２ｎＭリン酸化Ｔｉｅ－２（ａａ７７５－１１２２）を添加して開始した。阻害百分率を１μＭ濃度の阻害剤で３回ずつ測定した。

【１２２６】

ＴＩＥ－２ＤＥＬＦＩＡアッセイ

ホスホチロシン生成をビオチン化したｐ３４ｃｄｃ２（アミノ酸６～２０＝ＫＶＥＫＩＧＥＧＴＹＧＶＶＹＫ）ペプチドを基質として使用して測定した。ビオチン化したペプチドをＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ（登録商標）でコーティングした９６－ウェルのミクロタイタープレートを使用して、固定化し、ユーロピリウムＮ１キレートを結合した抗ホスホチロシン抗体（ＰＹ２０）を使用して検出した。典型的なアッセイ溶液は：１μＭビオチン化ｐ３４ｃｄｃ２ペプチド、１５０μＭ　ＡＴＰ、５ｍＭ塩化マグネシウム、１ｍＭのＤＴＴ、０．０１％ＢＳＡ、５％グリセロール、２％ＤＭＳＯ、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ液、ｐＨ７．５を含有する。アッセイをＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎプレート中、５０ｎＭのＴＩ

Ｅ２細胞内ドメインで開始した。キナーゼ反応を５０ｍＭのＥＤＴＡで終了させた。そして、プレートを洗浄して、ユーロピリウム抗体を添加した。インキュベーション後、再洗浄して、ＤＥＬＦＩＡ（登録商標）強化溶液を添加した。標準ユールピリウム時間解像設定（ｅｘ３４０ｎｍ、ｅｍ６１５ｎｍ、遅延４００μｓｅｃ、ｗｉｎｄｏｗ ４００μｓｅｃ）で、プレートを解読した。酵素添加前にＥＤＴＡを添加したプレート内壁を対照にして実験分とコントロールの両方からバックグラウンドを引いて、ＤＭＳＯを添加したプレート内壁を対照にして、ＤＭＳＯ中の化合物より阻害パーセントを計算した。

【１２２７】

ＨＵＶＥＣ増殖アッセイ

本アッセイは、試験化合物による、ヒト臍帯血内皮細胞（“ＨＵＶＥＣ”）成長因子刺激増殖の阻害能力を決定した。ＨＵＶＥＣ細胞（３－４継代、Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ，Ｃｏｒｐ．）は、Ｔ７５フラスコ内の、ＥＧＭ２培地内で解凍した。新鮮なＥＧＭ２培地を２４時間後フラスコに添加した。４、５日後、細胞を別の培地（１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）、６０μｇ／ｍＬ内皮細胞増殖補助剤（ＥＣＧＳ）、及び、０．１ｍｇ／ｍｌヘパリンを補充したＦ１２Ｋ培地）に暴露した。指数関数的に増殖したＨＵＶＥＣ細胞を、その後の実験に使用した。１０，０００－１２，０００のＨＵＶＥＣ細胞を、１００μｌの富培地（上述した）内で、９６ウェルディッシュに植えた。細胞は、この培地中に２４時間接着させた。培地を吸引除去し、１０５μｌの貧培地（Ｆ１２Ｋ＋１％ＦＢＳ）を各ウェルに添加した。２４時間後、１％ＤＭＳＯに溶解した試験剤の貧培地液、又は、この媒体のみを、１５μｌ各処理ウェルに添加した；最終ＤＭＳＯ濃度は０．１％であった。１時間後、３０μｌのＶＥＧＦ（３０ｎｇ／ｍｌ）の貧培地液を、未処理のコントロールを含むウェル以外、全てのウェルに添加した；最終ＶＥＧＦ濃度は、６ｎｇ／ｍｌであった。細胞増殖は、７２時間後に、細胞をＭＴＴ（ＰｒｏｍｅｇａＣｏｒｐ．）に４時間暴露して、ＭＴＴ色素の減少により定量した。色素の減少は、停止溶液（ＰｒｏｍｅｇａＣｏｒｐ．）を添加することにより停止し、９６ウェル・スペクトロフォトメーター・プレートリーダーで５９５λの波長を測定した。

【１２２８】

IC_{50}値は、様々な濃度の試験剤に対するA^{595}応答をカーブフィッティングすることにより計算した；特に、０．５ｌｏｇずつ離れた７つの濃度を用い、各濃度について３つの繰り返しウェルを用いた。化合物ライブラリープレートのスクリーニングには、１つ又は２つの濃度（各濃度につき１つのウェル）を用い、％阻害を以下の式で計算した：

【１２２９】

％阻害＝（ｃｏｎｔｒｏｌ－ｔｅｓｔ）／（ｃｏｎｔｒｏｌ－ｓｔａｒｖａｔｉｏｎ）

【１２３０】

式中、

ｃｏｎｔｒｏｌ＝試験化合物のないＶＥＧＦ存在下でのA^{595}

ｔｅｓｔ＝試験化合物のあるＶＥＧＦ存在下でのA^{595}

ｓｔａｒｖａｔｉｏｎ＝試験化合物、ＶＥＧＦ共に非存在下でのA^{595}

【１２３１】

ガン細胞増殖（ＭＶ５２２）アッセイ

ガン細胞内での細胞増殖の評価の方法は、ＨＵＶＥＣ細胞の評価に使用した方法と類似している。２，０００の肺ガン細胞（ＭＶ５２２ライン、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒａｌ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎより取得）を、増殖培地（２ｍＭグルタミン及び１０％ＦＢＳを補充したＲＰＭＩ１６４０培地）に植えた。細胞は、試験剤及び／又は媒体を添加する１日前に接着させた。細胞を、ＨＵＶＥＣアッセイに用いたのと同じ試験薬剤で同時に処理した。細胞増殖は、試験薬剤に暴露した７２時間後、ＭＴＴ色素の減少により定量した。アッセイにかかる全時間は、ＨＵＶＥＣアッセイでは５日であるのに対し、４日であったが、これは、ＭＶ５２２細胞は貧培地に暴露していないためであった。

【１２３２】
マウスＰＫアッセイ
マウス中の薬品の薬物動力学（例えば吸収及び解離）を、以下の実験を用いて分析した。３０：７０（ＰＥＧ４００：酸性化H_2O）の賦形剤にした溶液若しくは懸濁液、又は、０．５％ＣＭＣにある懸濁液として試験化合物を処方した。Ｂ６メスマウスの２つの独立したグループ（ｎ＝４）へ様々な投薬量で、これを経口（ｐ．ｏ．）又は非経口（ｉ．ｐ．）投与した。時間間隔：投薬後０時間（投薬前）、０．５時間、１．０時間、２．０時間及び４．０時間、並びに、７．０時間で、眼血液を介して血液サンプルを回収した。２５００ｒｐｍで５分間遠心分離して、各サンプルより血漿を回収した。試験化合物を有機タンパク質沈澱方法により血清から抽出した。各時間の血液に対して、５０μｌの血漿を１．０ｍＬのアセトニトリルで合わせて、２分間ボルテックスして、そして、４０００ｒｐｍで、１５分間遠心分離し、タンパク質を沈澱させ、試験化合物を抽出した。次に、アセトニトリル懸濁液（試験化合物含有する抽出物）を新しい試験管中に投入して、窒素ガス蒸気下、ホットプレート（２５℃）上で蒸発させた。乾燥試験化合物抽出物を含有する各試験管へ、１２５μＬ移動層（６０：４０、０．０２５ＭＮ$H_4H_2PO_4$、＋２．５ｍＬ／ＬのＴＥＡ：アセトニトリル）を添加した。ボルテックスにより移動層中で試験化合物を再懸濁して、４０００ｒｐｍ、５分間の遠心分離により、さらにタンパク質を分離した。Ｈｅｗｌｅｔｔ　Ｐａｒｃｋａｒｄ１１００シリーズＨＰＬＣ上でＵＶ検出をする試験化合物分析をするために、各サンプルをＨＰＬＣガラス瓶に投入した。各サンプルより、９５μｌをＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｐｒｏｄｉｇｙ逆相Ｃ－１８、１５０×３．２ｍｍカラム中に注入して、４５～５０％アセトニトリルグラジエントで溶出して１０分間操作した。上記方法で血漿サンプルから抽出した試験化合物の既知の濃度を用いた標準曲線（ピーク面積対濃度μｇ／ｍＬ）と比較して、試験化合物血漿濃度（μｇ／ｍＬ）を測定した。標準及び未知のものと共に、品質コントロール（０．２５μｇ／ｍＬ、１．５μｇ／ｍＬ及び７．５μｇ／ｍＬ）の３つのグループ（ｎ＝４）を試験して、分析の一貫性を確証した。標準曲線はＲ２＞０．９９であり品質コントロールは全てその予想値の１０％以内であった。計量化した試験サンプルをＫａｌｉｄａｇｒａｐｈソフトウェアを用いた可視ディスプレーに対してプロットして、ＷＩＮ　ＮＯＮＬＩＮソフトウェアを使用してその薬品動力学パラメータを測定した。実施例１（ａ）は以下の結果であった：０．６９（マウスｐＫ，ＡＵＣ，ｉｐ，μｇ－ｈ／ｍｌ）；０．３３（マウスｐＫ，ＡＵＣ，ｐｏ，μｇ－ｈ／ｍｌ）

【１２３３】
ヒト肝臓ミクロソーム（ＨＬＭ）アッセイ
ヒト肝臓ミクロソーム中の化合物代謝を以下のＬＣ－ＭＳ分析アッセイ方法で測定した。第一に、ヒト肝臓ミクロソーム（ＨＬＭ）を溶かして、冷１００ｍＭリン酸カリウム（KPO_4）緩衝液で５ｍｇ／ｍＬに希釈した。好適な量のKPO_4緩衝液、ＮＡＤＰＨ－再生溶液（Ｂ－ＮＡＤＰ、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ及び塩化マグネシウムを含有）及びＨＬＭを、１３×１００ｍｍガラス試験管中で、３７℃、１０分間プレインキュベートした（試験化合物当たり３つの試験管－－トリプリケート）。試験化合物（最終５μＭ）を各試験管に添加して、反応を開始して、穏やかにボルテックして、続いて３７℃でインキュベートした。ｔ＝０、２時間で、２５０μＬサンプルを各インキュベーションした試験管より取り出して、０．０５μＭレセルピンを含有した１ｍＬ氷冷アセトニトリルを含有した１２×７５ｍｍガラス試験管に分離した。サンプルを４０００ｒｐｍ、２０分間遠心分離して、タンパク質及び塩を沈澱させた（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ａｌｌｅｇｒａ　６ＫＲ、ＡＬＫ９８Ｄ０６、＃６３４）。上精を新しい１２×７５ｍｍのガラス試験管へ移し、Ｓｐｅｅｄ－Ｖａｃ遠心分離真空エバポレーターで蒸発させた。サンプルを２００μＬ０．１％蟻酸／アセトニトリル（９０／１０）中に再構築して、激しくボルテックスして、溶解させた。そしてサンプルを移して、プロピレン微小遠心管に分けて、１４０００×ｇで１０分間遠心分離した（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｍｉｃｒｏ　１４　Ｓ／Ｎ　Ｍ００１７５８０）。各時点（０及び２時間）で各複製（＃１～３）に対して、以下に記載の

ＬＣ－ＭＳ分析の為に、シングルＨＰＬＣガラス瓶インサート中に、各試験化合物の分別サンプルを合わせた（全６サンプル）。

【１２３４】

（各試験化合物の分子イオンに対して特に走査するようプログラムされた）ポジティブ・エレクトロスプレーＳＩＰモード中で操作するＨｅｗｌｅｔｔ－Ｐａｃｋａｒｄ ＨＰ１１００ダイオードアレイＨＰＬＣ及びＭｉｃｒｏｍａｓｓ Ｑｕａｔｔｒｏ ＩＩ トリプル・クオデュプル・マス分光計を組み合わせたＬＣ－ＭＳシステム中に、合わせた化合物サンプルを注入した。各時点での各試験化合物ピークを積算した。各化合物に対し、各時点（ｎ＝３）でのピーク面積を平均化し、２時間でのこの平均ピーク面積を０時間での平均ピーク面積で割って、２時間で存続する試験化合物パーセントを得た。

【１２３５】

さまざまなアッセイを使用した化合物の試験結果を以下の表中にまとめた。他に表示しない限り、表記“％@”は言及した濃度での阻害％を示し、“＊”値は１μＭ濃度での、“＊＊”値は５０ｎＭ濃度での化合物のＫｉ（ｎＭ）又は阻害パーセントを表す。“ＮＩ”は有為な阻害がないことを示す。

表１

【１２３６】

【表１】

実施例 #	FLVK **	FLVK -P**	Lck-P*	CHK -1*	FGF-P*	CDK2 *	CDK4 *	HUVEC IC50 (nM)	HUVEC + アルブミン IC50 (nM)	MV522 IC50 (μM)	% 残存 (HLM, 2 h)
2(b)	300	425		549	228 μM	2,200	8,000				
2(c)	2600					50 μM	26 μM				
1(a)	0.3	2	88	5.2	27	19	13	54		0.35	98
3	6.6	65	37%	4.8	112	16	23	930		2.2	
8(a)	3.2	23	43%	530	42	>100 μM	>100 μM	>1000		>10	
8(b)	72			12% @ 50 μM	—						
2(d)	3.7		43%	91	68	53	53	450		0.18	
1(c)	1.4	4.7	46%	78		560	670	>1000		>10	
2(a)	40			61% @ 20 μM		610	1600	>1000		0.58	
1(b)	2.2			1400		4000	1300	>1000		>10	
8(c)	2.6	16	34%	>10, 000		>100 μM	>100 μM	280		>10	
9(a)	2.4	16	162	400			1700	870		>10	
9(b)	24			448							
2(e)	40			5% @ 20 μM							
10	9			9100				>700		>10	
20(a)	29	12.7						200		9.4	52
20(b)	1.6	8	23%		28%			8.2		約 10	
14	15			12% @ 25 μM							
7	18			1,300							
17	11			532							
8(d)	11			82,000							
4(a)	0.65	1.4	68%	NI	15.4	NI	19%	3	30	6.3	35
23	1.6	2.1	12%	NI	14%	NI	17%	9.5	106	5.7	74
21	4.6							>700			
11	12				34,000						
22(b)	0.63	1.2			21.5			4.8		8.5	
22(a)	0.22	0.2						12		>10	
22(c)	0.64							38			
4(b)	2.7	1.9	13% @ 1 μM		4.9			25	205	3.2	63
12(a)	1.8	6.9	17%		19			6	87	2.1	59

【１２３７】

【表２】

12(b)	0.48	1.8	32%		31			4.8	44	>10	29
18	12.5										
19(b)	0.49	6.6	58%	NI	60%	NI	11%	2.9	27	4.3	137
19(a)	13.8	6.8	16% @ 1 μM		92%			44			
19(c)		5.9	50%		68%			17			
12(c)	1.6										
19(d)	0.72		33%		39%			6.8	34	>10	36
5(a)	0.03		28%		10.4			12		9.6	
12(d)	0.39		31%		61%			8.1		>10	51
13	1.3		61%		74%			3.9	28	>10	69
15		15									
16(a)	0.08		28%	NI	65%	NI	NI	4.5	112	8	7*
6(a)	0.74		33%		67%			8.5	50	3.5	69*
5(b)	0.9		78%		14			3.7	33	8.5	
16(b)	0.34		22%		73%			4.7	140	>10	50
16(c)		1.1						100-1000		>10	
16(d)	0.43		33%		90%			11		>10	
16(e)	1.3		8%		59%			4.9	106	>10	40
6(b)		0.15	81%		95%			8	60	4	128
16(f)		2.8						>30		>10	
19(e)		20						>300			
30(a)	1.7		45%		94%			1.6	22	5.7	64
19(f)	0.18		52%		58%			2.3	16	3.9	98
46		3.5									
19(g)											
30(b)		2.2						90			
19(q)	0.86		19%		59%			18	1920		90
30(c)	0.83		44%		82%			2.5	21		54
19(h)		5.9						600		7.9	
44		9.6						>700			
38(a)	0.22		77%		74%			4.5	20	10.7	72
45(b)	99%		86%		79%			1.9	11.5	4.4	97
45(a)	0.062							3.1	約 15	3.5	97
19(l)		4.7						>300			
42(a)	0.046	79%	53		65			0.8	8	5.5	92
38(b)		72%						79			
19(j)	0.33		23%		44%			2.2	50	>10	66
42(b)	0.35		75%		27%			2.1	29	2.1	81
19(k)	100%		37%		41%			2.6	28	4	58
33(b)	0.66	76%	63%		77%			0.8	11.5	15	45
26		1.1		6.6		3.2					
19(l)	0.72		36%		88%			6.8	100	3.8	

【１２３８】

【表３】

19(m)	0.68		35%		23%				94	>10	61
33(a)	3.8	42%	9%	0	56	2%	7%	0.5	2.7	>10	29
19(n)	0.54		26%		48%			3.4	23	2.9	
33(c)	0.28		26%		76%				6.6	>10	16
33(d)	0.14		55%		24				>300	8	22
40(a)		17.9									
41(aa)	0.11		49%		37%			1	5.2	>10	100
41(b)	0.26		24%		31%			2	9.8	>10	80 (UV)
42(e)	1.1								95		
42(d)	1.7								44	>10	
43	2.6	56%							24		2
19(o)	89%								20		
41(c)	0.22	83%	36%		77%			0.4	5.3		68
41(d)	0.093							0.9	6.4		
41(a)	0.03	94%	50%	0	20	0	6%	0.48	4.4	>10	96
19(p)	1.5										
41(e)	0.22		21%		31%			0.15	5.6, 6.1		22
41(f)	0.11	84%	65%		92%			0.45	20		59
41(g)	0.1		36%		95%			0.9	>10		52
30(d)	0.37								3.8		
30(e)	0.37		62%		92%				29		
33(e)	1.7	70%	2%		68%			0.46	5	>10	54
33(f)	8								17		31
41(h)	90%		30%					2	25		8
47	0.25		50%		88%						
31(a)	0.29		77%*		95%			0.7	10		58
41(l)	0.04		38%*		76%			0.25	3.3		48
35(u)	79%								2.8		27
32(a)	<0.1		86%*		96%			0.16	4.5		2
41(k)	2.95		20%		49%				48		
41(l)	0.24		63%*		66%				386		
41(m)	0.75		40%		67%				23		0
41(n)	0.2		66%*		87%				28		70
31(b)	<0.1		66%		97%				5.6		2
41(o)	0.05		77%		74%				10		94
31(c)	<0.1		81%		98%				11.4		87
35(gg)	23%								>100		
33(g)	15%										
34	97%		78%		95%				15		28
50											
35(v)	72%		11%		59%				22		26

【１２３９】

【表４】

35(w)	59%								35		
35(x)	75%								2		37
35(a)	76%		12%		59%				2.1		33
35(b)	49%		12%		59%				35		
35(c)	76%		11%		42%				6.3		17
41(p)	0.06		49%	0	90	6%	3%	0.27	2.6	>10	62
42(c)	95%								1～3		
41(dd)	98%		50%		69%				5.8		7
41(bb)	99%		76%		88%				1～3		110
35(y)	99%		29%		82%				1～3		7
35(d)	76%								>100		
31(d)	96%		52%	0	14	5%	9%	1.3	約 13	5.2	110
41(q)	100%		53%		91%				2.7		
35(e)	99%		56%		69%				4.8	>10	34
35(f)	100%								8		15
35(g)	100%								約 15		53
35(h)	100%								3.6		9
35(l)	100%								4.7		
35(j)	99%								1.5		5
35(k)	85%		6%	0	34%	8%	7%		2.2	>10	14
41(ee)	0.13		13%	0	94%	0	2%	0.24	4.3, 2.7	9.4	47
35(z)	95%								7.1		2
35(aa)	99%								5		15
41(r)	100 %		55%	0	92%	0	5%		11		83
41(cc)	97%		41%		95%				>100		
35(l)	90%								12		
35(cc)	89%		15%	0	74%	5%	6%	0.05	1.6		31
35(ee)	82%								3		13
35(ff)	0.11		25%		75%				5.8		31
35(dd)	0.6		17%	0	75	7%	8%	0.18	2.9	>10	26
35(bb)	87%								4.1		8
32(b)	0.08		70%		95%				21	>10	
35(hh)	100%		34%		73%				7		
35(m)	0.04		61%		82%				35		
48(a)	0.37		13%	0	14	0	0		8.8		55
39(a)	53%							1.4	約 50		70
35(n)	0.83		58%	23%	92	4%	10%	0.11	11	5.1	47
41(s)	0.23		53%		86%						

【１２４０】

【表５】

35(o)	39%		17%		44%				>100		
41(t)	0.06		51%	0	85%	1%	2%		3.8		87
32(c)	0.27		52%		96%				>30		
36(b)	85%		22%		43%				>30		
37(d)	26%		10%		38%				>100		
37(c)	83%		12%		39%				12		21
37(b)	48%		8%		36%				30-100		
59(a)											
41(u)	0.08		54%		74%				7.9		
41(hh)	98%		13%		74%				3.9		72
36(c)	89%		28%		60%				>30		
36(a)	87%		19%		38%				19		58
35(p)	62%		5%		11%				>30		
35(q)	92%		42%		51%				18		
40(b)	89%		32%		92%						
41(ff)	98%		15%		12				5.6		68
37(a)	57%		6%		35%				15		21
41(v)	68%*		52%		68%				12		
41(ll)	57%		18%		11				13		85
35(r)	0.11		16%		20			0.36	2.3	>10	51
35(s)	60%*		18%		64%				4.6		16
35(t)	59%*		12%		63%				4		7
41(ll)	95%		14%		91%				23		
41(w)	97%		49%		67%				約 10		
41(x)	98%		66%		3.4				4.6		100
41(mm)	93%		6%		46%			1.3	14.4		94
41(jj)	87%		19%		81%				21		
41(y)	98%		61%		86%				30-100		
31(e)	0.02		43%		62%				6.2	8.6	49
40(c)	24%		28%		59%						
41(gg)	84%		27%		3.5				9.5		50
41(nn)	57%		7%		91%				>100		
41(j)	98%		16%		41%				7.7		
48(b)	97%		6%		77%				約 8		
41(z)	100%		54%		74%				7.5		
41(kk)	100%		26%		97%				16		63
39(b)	2.8		10%		50%				>10		67
31(f)	97%		62%		99%				>10		

【１２４１】

【表６】

59(b)											
49(a)	0.04		11%		79				約 4	8.4	
59(c)											
49(b)	98%		9%		80%				約 10		
56	5%										
35(ii)	44%										
59(d)											
57	100%		30%		89%						
59(e)											
58	98%		19%		98%						

【１２４２】

表２

【１２４３】

【表７】

実施例 #	CDK2*	CDK4*	CHK1*	FLVK-P*	Lck*	FGF*	HCT-116 IC50 (μM)
24(a)	0.017	0.0051	0.028	0.0983	67%	72%	0.23
24(b)	0.021	0.0032	0.02	0.0331	96%	88%	0.37
24(c)	0.0034	0.0015	0.044	0.0142	93%	89%	0.44
24(m)	17%	16%	NI @ 20 μM				
24(l)	0.086	0.071	62% @ 20 μM				3.8
24(d)	0.083	0.017	0.056	0.125	51%	66%	0.023
24(e)	0.03	0.0044	75%	52%			0.15
24(f)	0.0072	0.0074	97%	89%			1.5
24(g)	0.13	0.029	1.67	0.194			> 5
24(o)	0.029	0.2					2.2
24(h)	0.054	0.053					3.6
24(l)	0.055	0.013					1.7
24(j)	2.1	0.32					
24(k)	0.056	0.0072	81%		89%	0.16	0.2
25(a)	0.08	0.021	49%		44%	62%	0.051
24(n)	0.035	0.019					1.5
25(b)	0.112	0.048	83%		87%	87%	2.1
25(c)	0.233	0.0155	90%			96%	0.25
25(d)	0.16	0.098	87%		60%	80%	
25(e)	0.477	0.181	16%		13%	26%	
25(f)	0.39	1	NI		58%	56%	0.098
25(g)	0.08	0.021	21%		76%	82%	2
25(h)	0.17	0.024	86%		87	91	0.32

【１２４４】

【表８】

25(l)	0.021	0.02					>5
24(p)	0.089	0.092					0.44
25(j)	0.079	0.016				70	0.0083

【１２４５】

他に示唆しない限り、＊値は、１μＭ濃度での化合物のＫｉ（ｎＭ）又は阻害パーセントを表す。“ＮＩ”は有為な阻害がないことを示す。

表３

【１２４６】

【表９】

実施例 #	CHK-1*	CDK1*	CDK2*	CDK4*	FLVK*
28(d)	0.018	93%	66%	87%	
27(j)	15% @ 50uM				
27(a)	0.198	NI @ 1 μM	NI @ 100 μM	28% @ 5 μM	71%
27(b)	28% @ 50 μM				
28(a)	0.108	77%	75%	79%	84%
27(c)	11% @ 5 μM				
28(b)	0.0143		97%	98%	96%
27(d)	14% @ 10 μM				
27(e)	0.757				34%
27(l)	0.227	85%	73%	92%	
27(f)	0.35	0.223	3.3	0.78	49%
27(h)	0.311	84%			
27(k)	24				
28(c)	1.14				34%
27(g)	0.85				
52(b)	0.08	0.041	0.241	0.117	94%

【１２４７】

【表１０】

55	10				
52(a)	0.263	39%			60%
53(a)	0.301	24	13% @ 5 μM	28% @ 5 μM	
29(b)	0.138	0.9	3	3.9	
29(a)	NI @ 25μM				
29(c)	0.174	56%	2.2	2	
29(d)	10				
29(e)	0.074	0.593	1.4	2	33%
29(f)	0.418				
51	0.087	0.146	84%	79%	
29(r)	0.072	0.066	1.3	1.1	
29(g)	0.068	0.39	1.4	1.1	
29(h)	0.14	1.3	3	2.2	
54(d)	0.68	NI @ 1μM			
54(b)	3.1				
29(l)	0.104	26%	3.1	5	
53(d)	NI @ 100 μM				
54(e)	0.342	NI @ 1μM			
54(a)	0.896	1%			
53(c)	1.1				
29(j)	0.533	31%			
29(q)	11				11%
29(p)	0.232	6%			
53(b)	1.4				
29(k)	1.3				
54(f)	2.9				
54(c)	0.125	NI			
54(g)	0.195	3%			
29(o)	46				
53(e)	0.886	13%			
29(l)	1.4	7%			
29(n)	16				

【１２４８】

【表１１】

29(m)	1	54%			
53(f)	7.3				
54(h)	1				
29(s)	11				
54(j)	0.424				
54(i)	0.461				
29(t)	0.072				
29(u)	0.151				
53(g)	1.5				
54(l)	0.99				
54(k)					

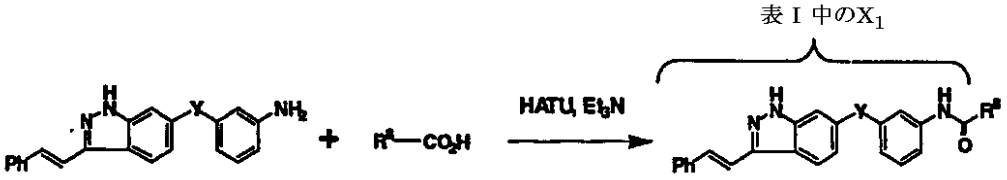
【１２４９】

他に示唆しない限り、＊値は、１μＭ濃度での化合物のＫｉ（ｎＭ）又は阻害パーセントを表す。“ＮＩ”は有為な阻害がないことを示す。

文献（ＬＩＢＲＡＲＹ）実施例Ｉ

【１２５０】

【化５１４】



【１２５１】

３つの文献上の構築ブロック（“アミンテンプレート”）６－（３－アミノフェノキシ）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール（Ｙ＝Ｏ）、６－（３－アミノベンゾイル）－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール（Ｙ＝ＣＯ）及び６－（３－アミノフェニル）アミノ－３－Ｅ－スチリル－１Ｈ－インダゾール（Ｙ＝ＮＨ）を、それぞれ実施例７、実施例１８及び実施例４６に記載のように調製した。酸、アミンテンプレート及びｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラ－メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート及びトリメチルアミンを、無水ＤＭＦ中に別々に調整した。８×１１の培養試験管列にある各試験管（１０×７５ｍｍ）へ、１０５μＬ（０．０１０５ｍｍｏｌ）の様々な酸を添加した。１００μＬ（０．０１ｍｍｏｌ）のアミン溶液、１０５μＬ（０．０１０５ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン溶液、そしてｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラ－メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート溶液を添加した。反応液を５０℃、３時間、ヒーティングブロック中で攪拌した。反応混合液を、リキッド・ハンドラー（ｌｉｑｕｉｄ　ｈａｎｄｌｅｒ）を使用して、１ｍＬの９６－ウェルプレートへ移した。ＳｐｅｅｄＶａｃ（登録商標）機器を使用して溶媒を除去し、粗成反応混合液をＤＭＳＯ中に再溶解して、最終理論値濃度１０ｍＭとした。

【１２５２】

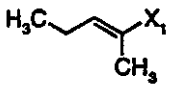
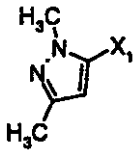
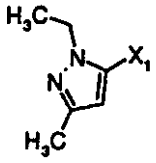
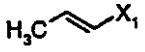
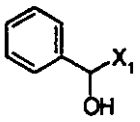
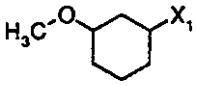
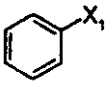
普通濃度１０ｎＭでＨＵＶＥＣ増殖阻害に関して、表中の化合物を試験して、％阻害＝（コントロール－処理分）／（コントロール－餓死）×１００：から計算して、結果を以下の表Ｉにまとめた。

この試験条件において、＞５０％阻害を有意と考えた。

文献表Ｉ

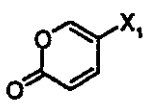
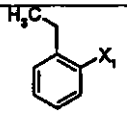
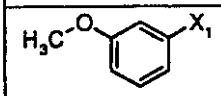
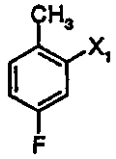
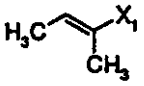
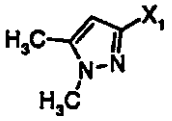
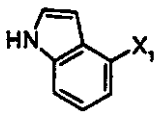
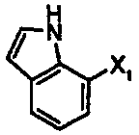
【１２５３】

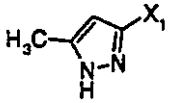
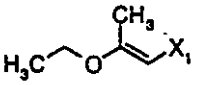
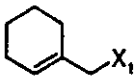
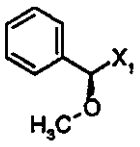
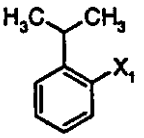
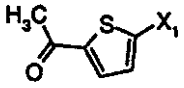
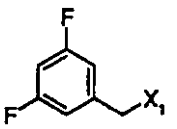
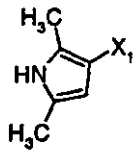
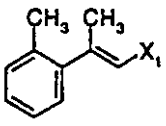
【表１２】

R[a]	Y=CO	Y=O	Y=NH
	134	127	135
	124	145	118
	128	94	115
	134	138	112
	3	56	111
	30	91	109
	101	157	105

【１２５４】

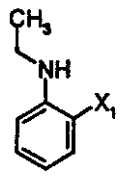
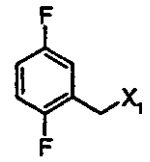
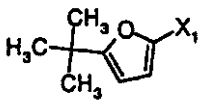
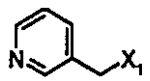
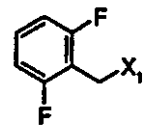
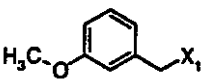
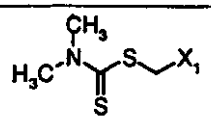
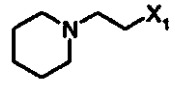
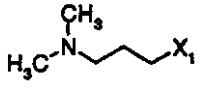
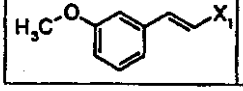
【表１３】

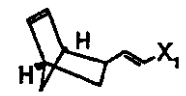
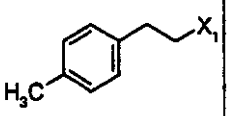
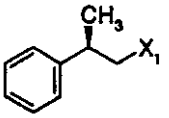
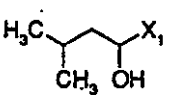
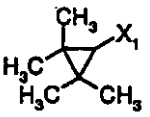
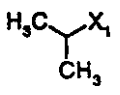
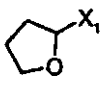
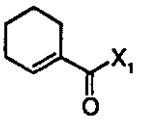
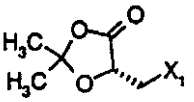
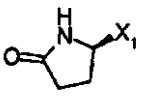
	-62	5	105
	108	115	104
	124	147	103
	125	124	103
	158	131	101
	142	101	98
	137	137	95
	131	68	94
	58	68	94
	75	78	87

	113	150	86
	72	87	85
	128	92	81
	113	30	80
	51	35	79
	125	122	78
	87	80	77
	26	52	76
	99	52	75

【１２５５】

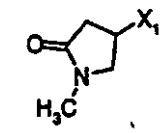
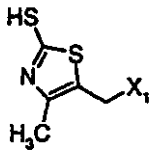
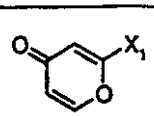
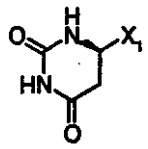
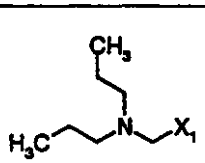
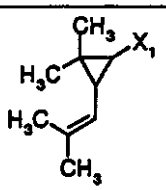
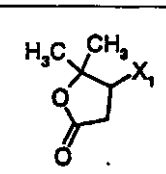
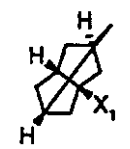
【表１４】

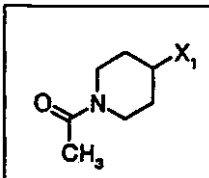
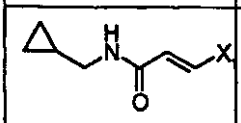
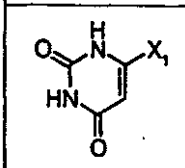
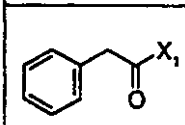
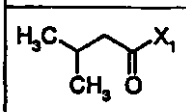
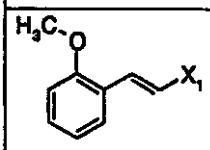
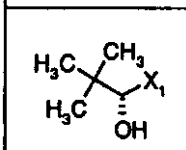
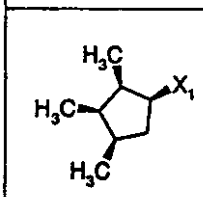
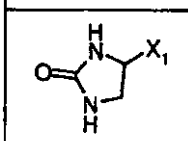
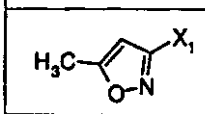
	54	85	71
	80	91	64
	71	52	60
	21	76	43
	81	93	40
	87	86	34
	25	70	32
	2	52	30
	24	96	30
	35	64	30

	37	48	30
	57	70	29
	52	42	27
	47	69	25
	51	71	25
	35	57	24
	18	51	23
	45	57	23
	19	22	20
	32	32	20

【１２５６】

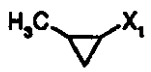
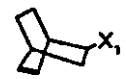
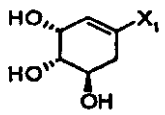
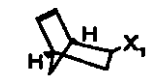
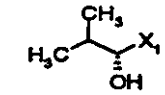
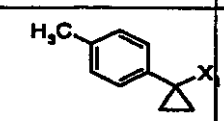
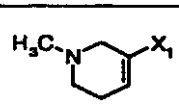
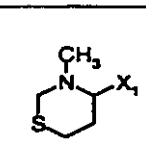
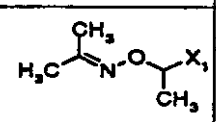
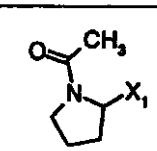
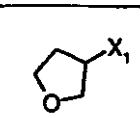
【表１５】

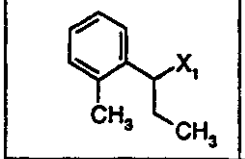
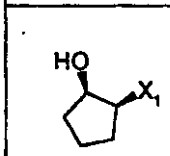
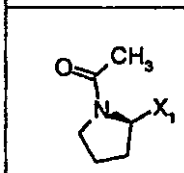
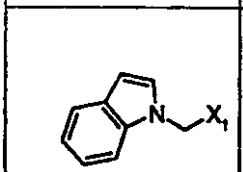
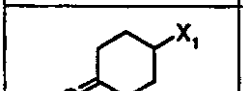
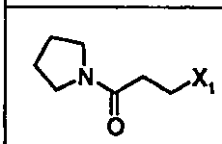
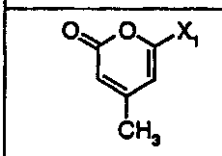
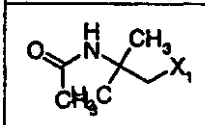
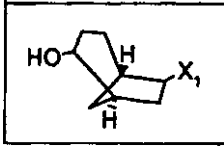
	10	24	20
	24	45	19
	-13	18	17
	-36	-6	17
	-2	25	17
	3	24	16
	5	25	16
	-1	30	15

	33	42	13
	3	36	13
	14	90	12
	-37	25	11
	81	64	11
	47	17	10
	27	30	10
	5	23	7
	21	40	7
	50	112	6

【１２５７】

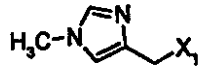
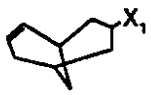
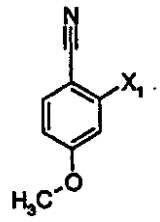
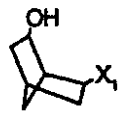
【表１６】

	96	134	6
	42	13	6
	-20	25	6
	44	82	5
	33	32	3
	0	4	2
	20	43	0
	8	23	0
	28	80	-1
	10	19	-2
	12	40	-3

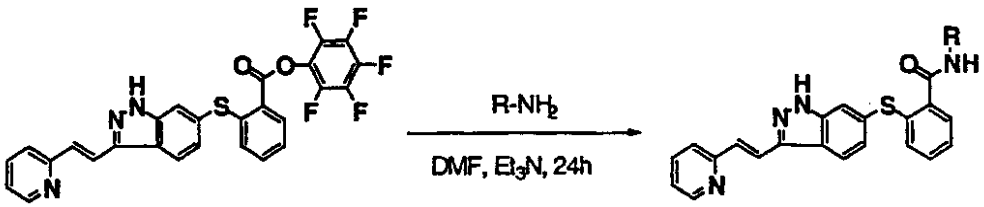
	3	46	-3
	39		-4
	37	20	-5
	-11	52	-7
	10	59	-7
	27	48	-8
	64	83	-8
	35	42	-9
	27	52	-9

【１２５８】

【表１７】

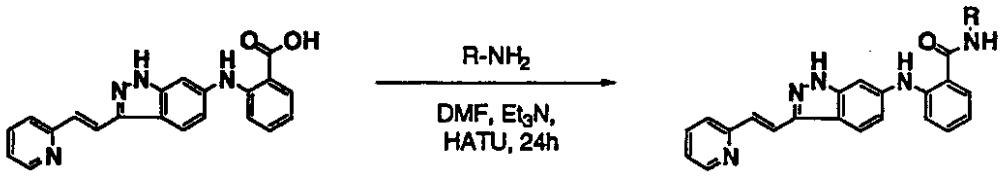
	31	20	-17
	56	17	-17
	-20	18	-18
	64	38	-20

【１２５９】
文献（ＬＩＢＲＡＲＹ）実施例ＩＩ
【１２６０】
【化５１５】
(a)　式Ｉ中 Ｙ＝Ｓの場合



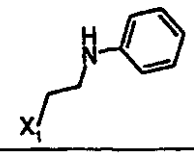
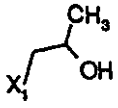
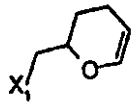
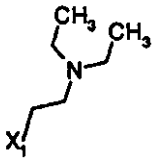
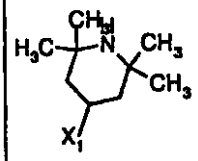
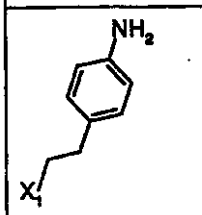
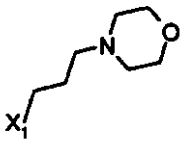
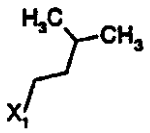
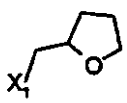
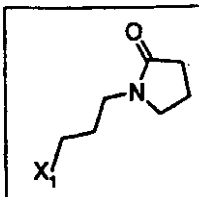
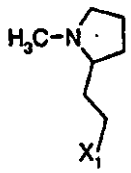
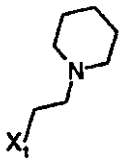
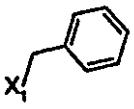
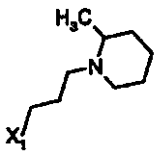
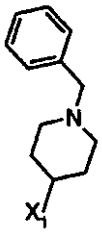
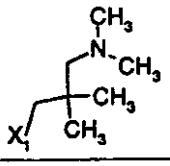
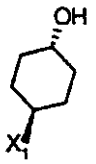
【１２６１】
６－［２－（ペンタフルオロフェノキシカルボニル）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール（Ｙ＝Ｓ）を、実施例３５（ａ）記載のように調製した。２６１のアミン（１．５μｍｏｌ）及びEt_3N（０．１３９１μｌ、１．０μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１５μｌ）を９６－ウェルプレートのウェルに分散した。アミンを塩酸塩として使用した場合、さらにEt_3N（０．４１７９μｌ、３．０μｍｏｌ）を添加して、遊離塩基を解離させた。各ウェルをペンタフルオロフェニルエステル（０．５３９５ｍｇ、１．０μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０μｌ）で処理して、そして、２４時間室温で攪拌した。粗成反応混合液をＧｅｎｅＶａｃ（登録商標）機器を使用して濃縮して、そしてＤＭＳＯで希釈して、最終濃度１０ｍＭとした。
【１２６２】

【化５１６】
(b)　　式Ｉ中　Ｙ＝ＮＨの場合



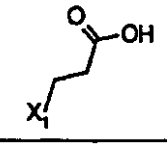
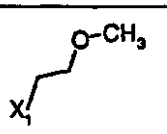
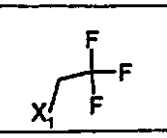
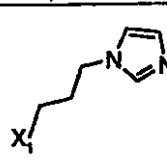
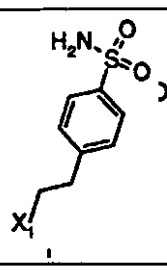
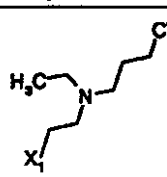
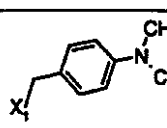
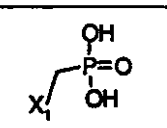
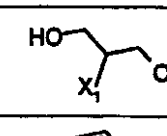
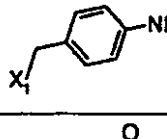
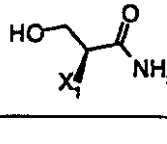
【１２６３】
２６３のアミン（２．０μｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（０．４１８１μｌ、３．０μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０μｌ）を９６－ウェルプレートのウェルに分散した。アミンを塩酸塩として使用した場合、さらにＥｔ$_3$Ｎ（０．５５７５μｌ、４．０μｍｏｌ）を添加して遊離塩基を解離させた。６－［２－（カルボキシフェニル－アミノ］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール（０．４４７ｍｇ、０．７５μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０μｌ）で各ウェルを処理して、続いてＨＡＴＵ（０．５７０ｍｇ、１．５μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０μｌ）で処理して、そして７２時間室温で攪拌した。粗成反応混合液をＧｅｎｅＶａｃ（登録商標）機器を使用して濃縮し、そしてＤＭＳＯで希釈して、最終濃度１０ｍＭとした。
【１２６４】
Ｙ＝Ｓの場合、普通濃度０．５及び２ｎＭでＨＵＶＥＣ増殖阻害に関して、文献表ＩＩ中の化合物を試験して、％阻害＝（コントロール－処理分）／（コントロール－餓死）×１００：から計算して、結果を以下の表ＩＩにまとめた。
この試験条件において、＞５０％阻害を有意と考えた。
文献表ＩＩ
【１２６５】

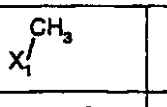
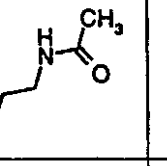
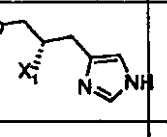
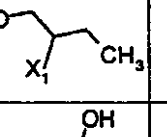
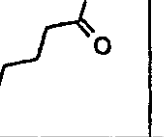
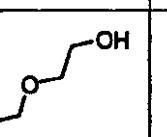
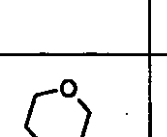
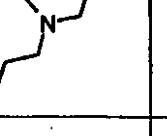
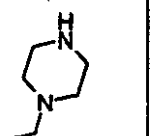
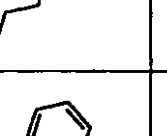
【表１８】

R¹	0.5 nM	2 nM
	19	89
	38	2
	37	16
	39	15
	35	10
	32	31
	5	14
	14	55
	23	44
	25	35
	30	23
	5	19
	70	105
	25	15
	44	19
	38	5
	23	6

【１２６６】

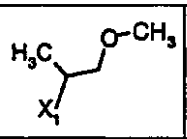
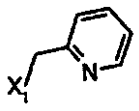
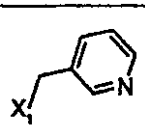
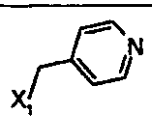
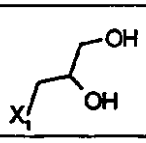
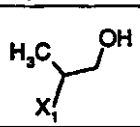
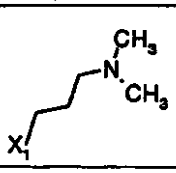
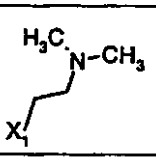
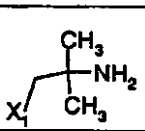
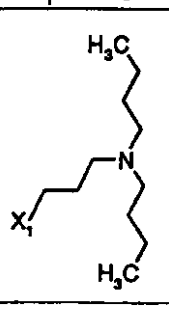
【表１９】

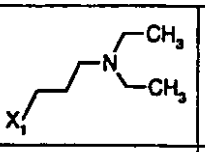
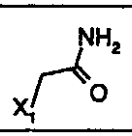
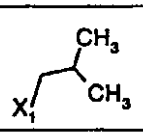
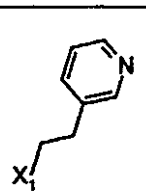
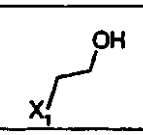
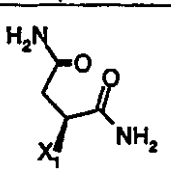
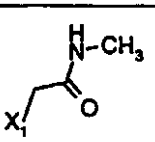
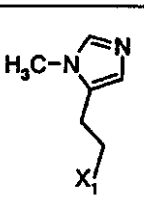
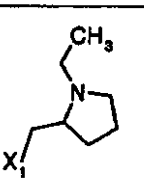
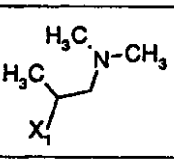
	4	20
	21	60
	34	61
	23	23
	26	37
	2	6
	32	24
	32	6
	48	8
	45	88
	17	4

	8	21
	15	27
	22	24
	22	23
	16	20
	10	24
	28	22
	37	12
	49	91
	40	31

【１２６７】

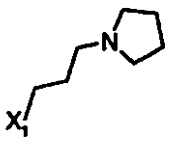
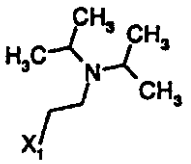
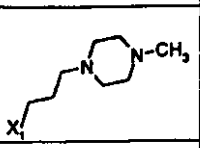
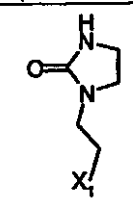
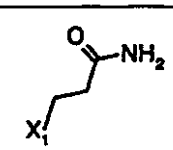
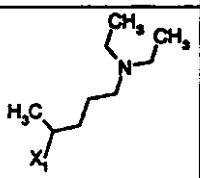
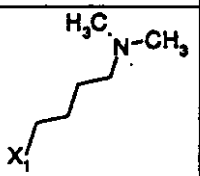
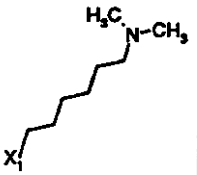
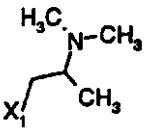
【表２０】

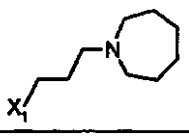
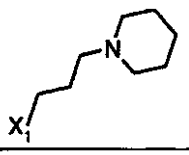
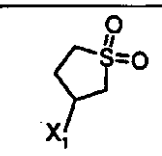
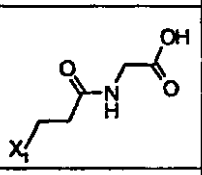
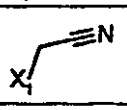
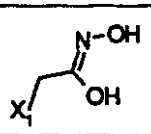
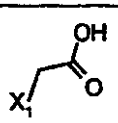
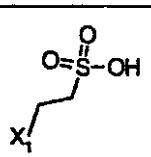
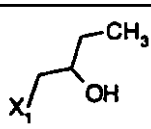
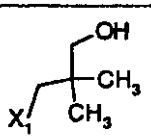
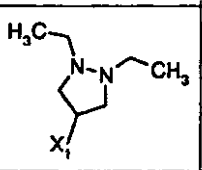
	18	32
	6	43
	30	78
	34	58
	22	20
	19	28
	6	1
	20	10
	31	3
	32	10

	31	-1
	6	4
	4	29
	23	61
	18	24
	21	15
	-1	26
	-6	0
	18	5
	23	17

【１２６８】

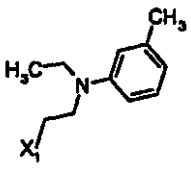
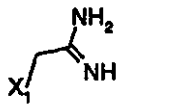
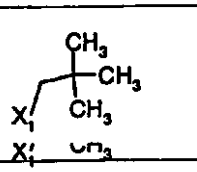
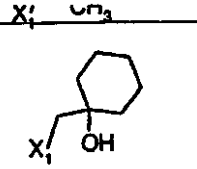
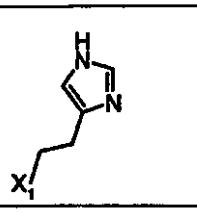
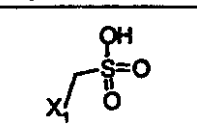
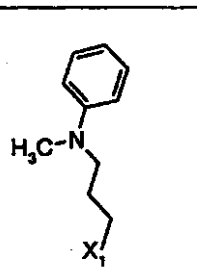
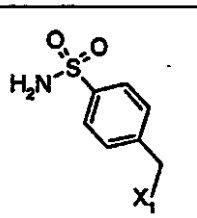
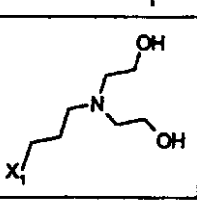
【表２１】

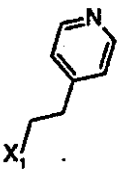
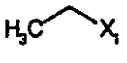
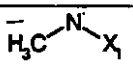
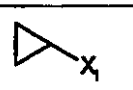
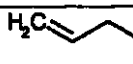
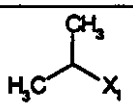
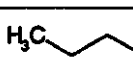
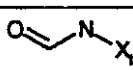
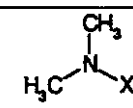
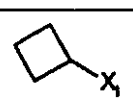
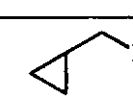
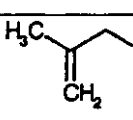
	20	2
	37	15
	0	4
	5	1
	8	18
	3	15
	23	16
	42	22
	-9	1

	25	-5
	16	7
	27	2
	49	-9
	18	40
	5	9
	8	23
	16	21
	13	23
	8	22
	2	-19

【１２６９】

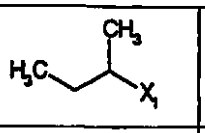
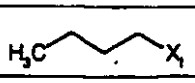
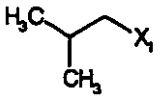
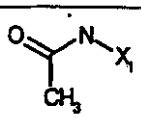
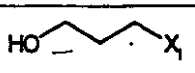
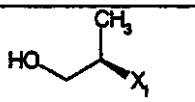
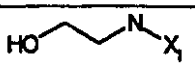
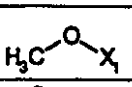
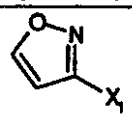
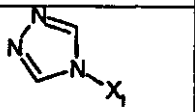
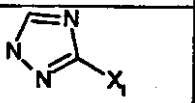
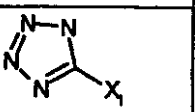
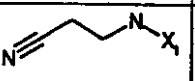
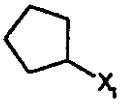
【表２２】

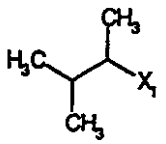
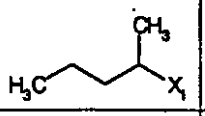
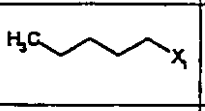
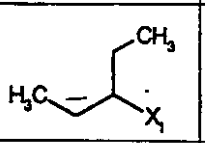
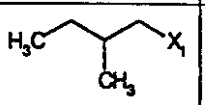
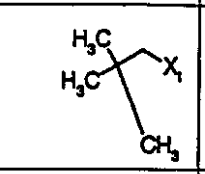
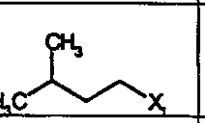
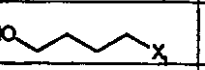
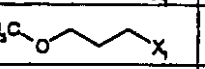
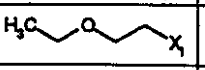
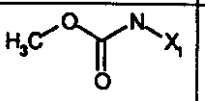
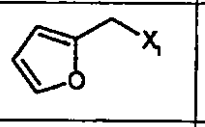
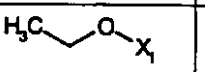
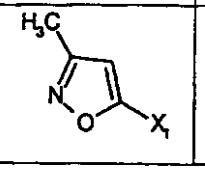
	17	1
	7	-1
	5	-6
	26	-19
	23	-32
	2	-3
	18	25
	1	13
	4	4

	18	22
H-X1	9	30
	7	25
	16	17
	13	31
	95	106
	59	97
	30	86
	22	43
	33	64
	28	29
	31	20
	42	80
	25	53
	65	110

【１２７０】

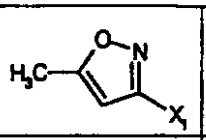
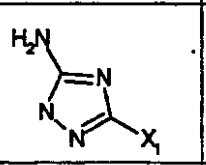
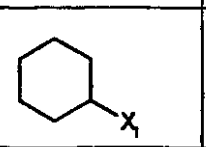
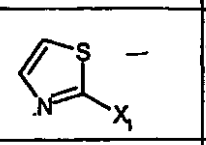
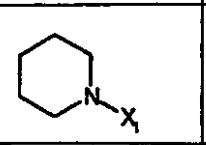
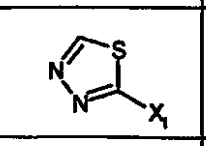
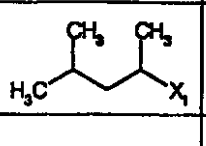
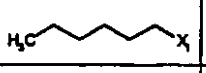
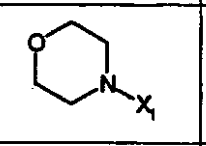
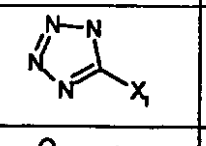
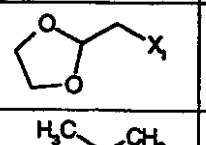
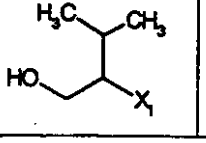
【表２３】

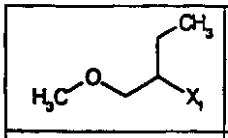
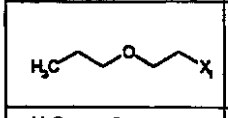
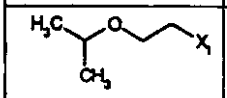
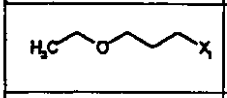
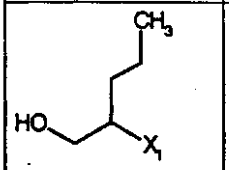
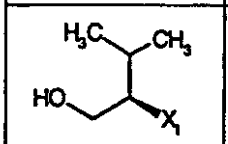
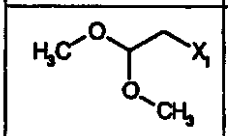
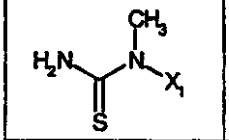
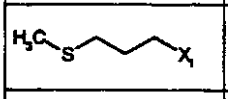
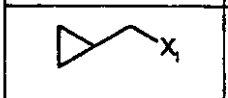
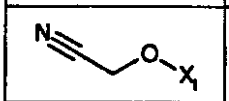
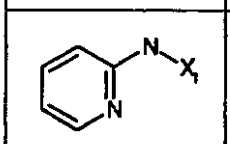
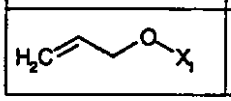
	29	58
	52	107
	31	36
	4	10
	8	23
	13	20
	33	18
	20	25
	62	99
	6	16
	17	13
	19	22
	39	18
	44	5
	43	96

	19	55
	29	92
	49	109
	25	14
	24	84
	19	24
	47	107
	35	40
	26	31
	53	75
	8	21
	70	112
	72	109
	26	31

【１２７１】

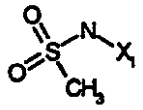
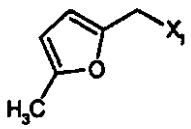
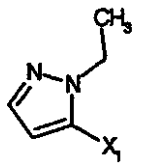
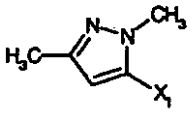
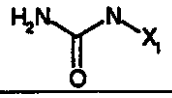
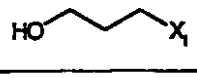
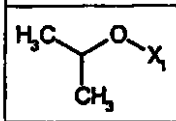
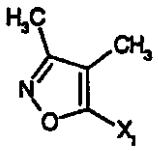
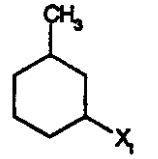
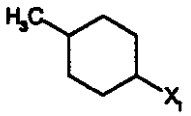
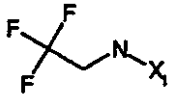
【表２４】

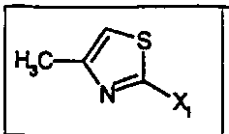
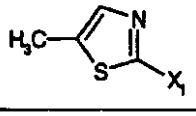
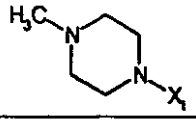
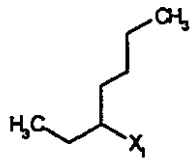
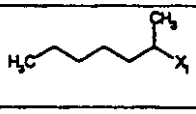
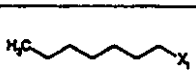
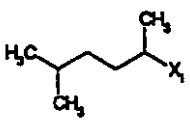
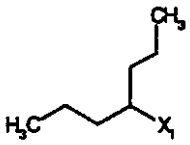
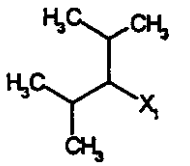
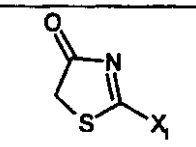
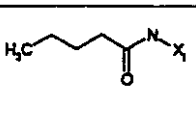
	28	14
	-6	41
	12	76
	33	94
	27	17
	44	28
	55	50
	21	90
	12	53
	21	64
	35	63
	21	-5

	1	65
	28	103
	51	105
	44	97
	44	40
	47	-4
	47	89
	12	29
	44	100
	35	69
	16	2
	32	92
	92	103

【１２７２】

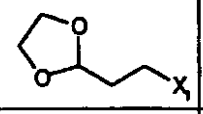
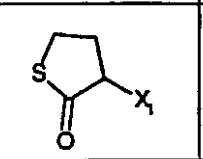
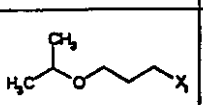
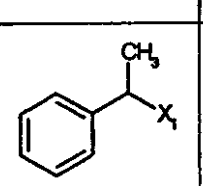
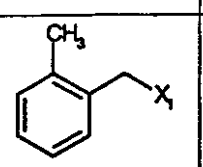
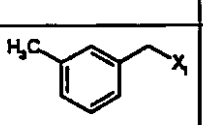
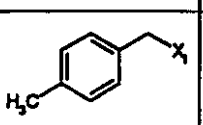
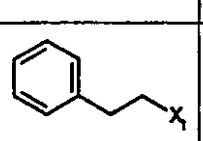
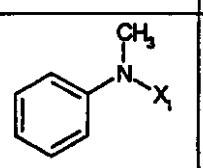
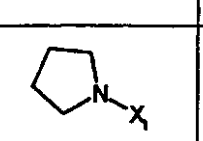
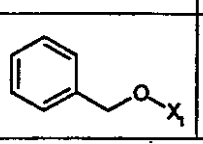
【表２５】

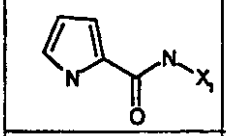
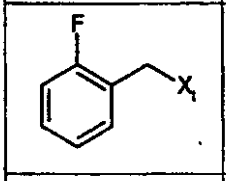
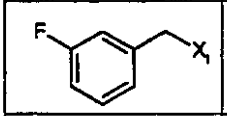
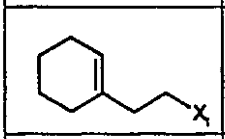
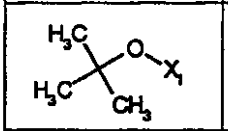
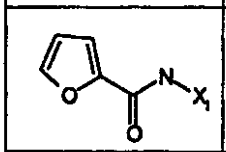
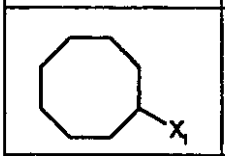
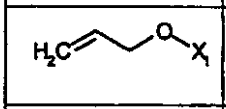
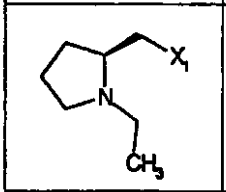
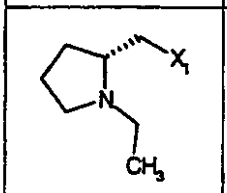
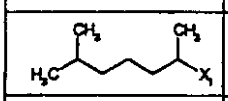
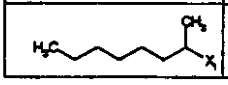
	9	1
	56	96
	26	2
	39	13
	19	5
	24	31
	35	106
	15	36
	69	59
	-11	42
	16	42

	15	95
	20	92
	19	-1
	31	30
	-1	14
	9	34
	6	44
	1	52
	18	-2
	9	-9
	40	94

【１２７３】

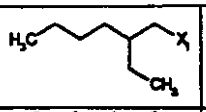
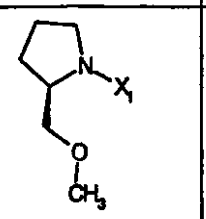
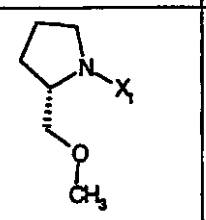
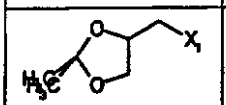
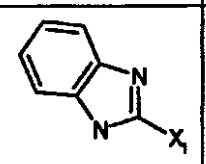
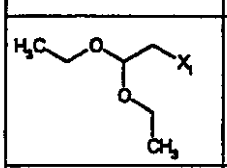
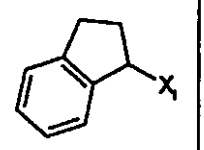
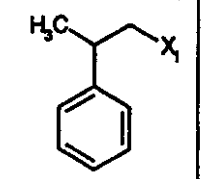
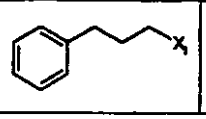
【表２６】

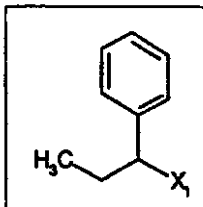
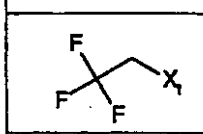
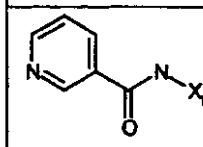
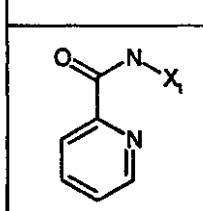
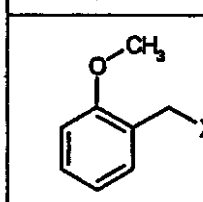
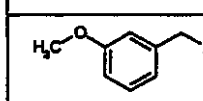
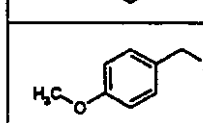
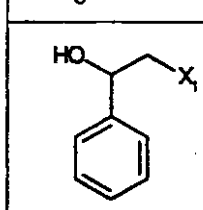
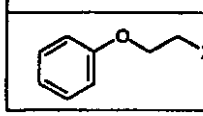
	38	68
	25	40
	34	99
	30	94
	24	99
	19	101
	20	92
	15	99
	16	37
	17	23
	70	111

	60	99
	75	114
	81	95
	24	86
	-3	64
	26	71
	14	60
	51	108
	8	37
	15	23
	20	32
	35	63

【１２７４】

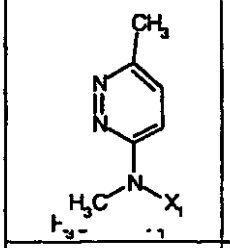
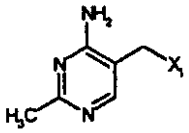
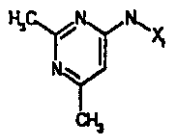
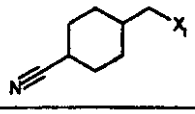
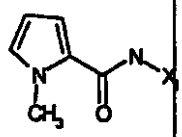
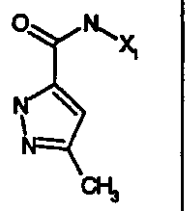
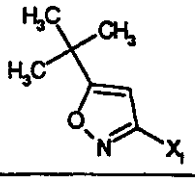
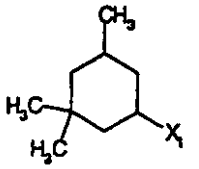
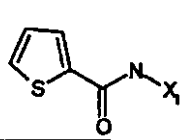
【表２７】

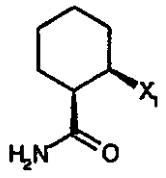
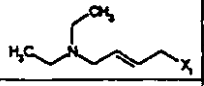
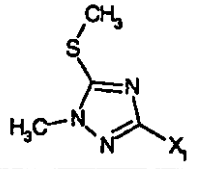
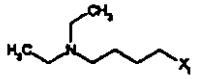
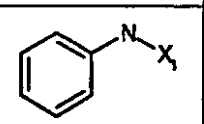
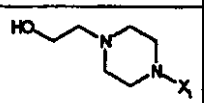
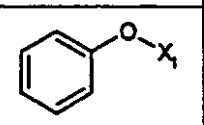
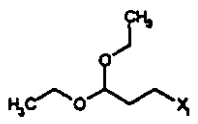
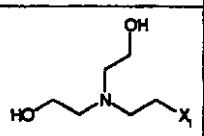
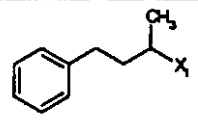
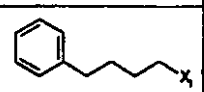
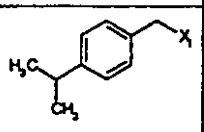
	28	47
	26	16
	18	11
	13	7
	28	69
	18	43
	11	47
	19	86
	26	83
	50	111

	45	103
	53	95
	31	108
	69	104
	36	106
	58	100
	63	104
	12	55
	16	73

【１２７５】

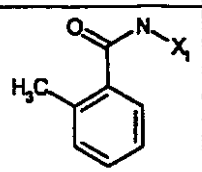
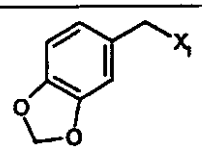
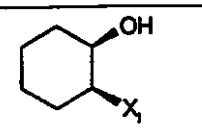
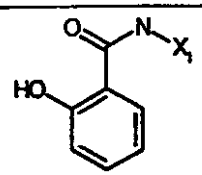
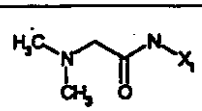
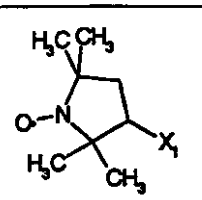
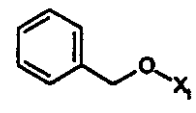
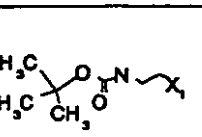
【表２８】

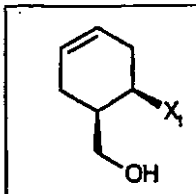
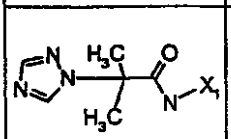
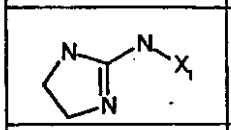
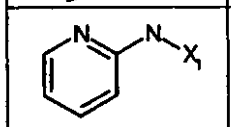
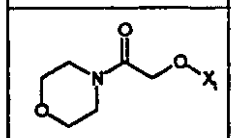
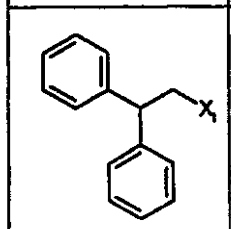
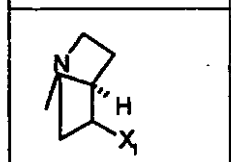
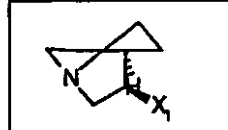
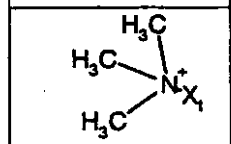
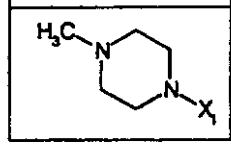
	18	-3
	16	17
	32	35
	36	66
	68	49
	26	39
	15	4
	25	31
	65	90

	21	39
	10	29
	16	2
	22	36
	18	29
	25	25
	27	80
	30	70
	10	23
	50	40
	51	67
	23	51

【１２７６】

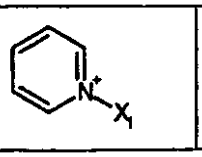
【表２９】

	31	66
	86	107
	46	103
	26	59
	30	61
	41	16
	15	8
	74	101
	78	60

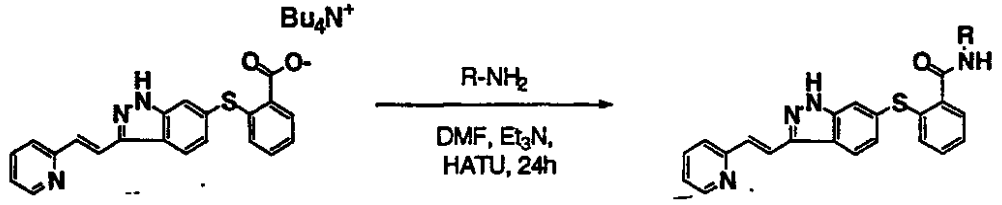
	58	37
	34	90
	34	69
	19	35
	15	-1
	11	15
	15	-9
	12	
	8	
	38	

【１２７７】

【表３０】

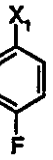
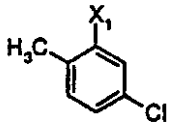
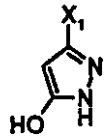
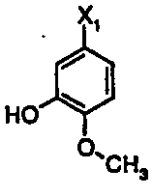
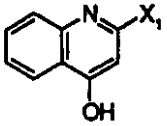
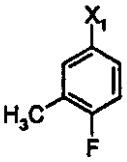
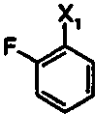
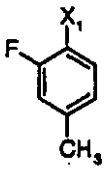
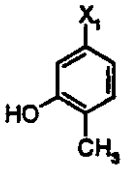
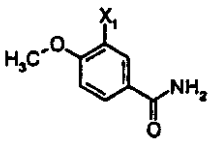
	48

【１２７８】
文献（ＬＩＢＲＡＲＹ）実施例ＩＩＩ
【１２７９】
【化５１７】



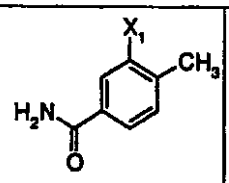
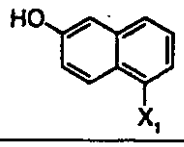
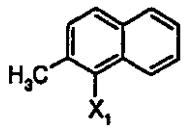
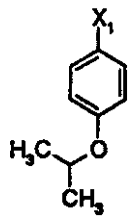
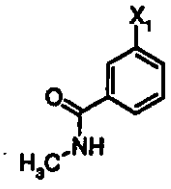
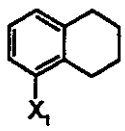
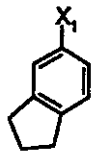
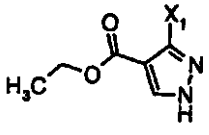
【１２８０】
アミンの０．１Ｍ溶液、トリエチルアミン及び４－ジメチルアミノピリジンを無水ＤＭＦ中で別々に調製して、グローブボックスへ移した。６－［２－（カルボキシ）フェニルスルファニル］－３－Ｅ－［２－（ピリジン－２－イル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール、実施例３３（ｇ）、トリブチルアンモニウム塩、及び、ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラ－メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートをグローブボックス中で調製した。グローブボックス中の８×１１の培養試験管（１０×７５ｍｍ）列にある各試験管へ、１００μＬ（０．０１ｍｍｏｌ）の様々なアミン溶液、続いて１００μＬ（０．０１ｍｍｏｌ）のテトラ－ブチルアンモニウム２－｛３－［（Ｅ）－２－（２－ピリジニル）エテニル］－１Ｈ－インダゾール－６－イル｝スルファニル）安息香酸溶液、１００μＬ（０．０１ｍｍｏｌ）トリエチルアンモニウム溶液、１００μＬ（０．０１ｍｍｏｌ）４－ジメチルアミノピリジン溶液、及び、１００μＬ（０．０１ｍｍｏｌ）ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラ－メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート溶液を添加した。反応液を５０℃、１時間、ヒーティングブロック中で攪拌した。反応混合液を、リキッド・ハンドラー（ｌｉｑｕｉｄ　ｈａｎｄｌｅｒ）を使用して、１ｍＬの９６－ウェルプレートへ移した。ＳｐｅｅｄＶａｃ（登録商標）機器を使用して溶媒を除去し、粗成反応混合液をＤＭＳＯ中に再溶解して、最終理論値濃度１０ｍＭとした。
【１２８１】
普通濃度０．５ｎＭでＨＵＶＥＣ増殖阻害に関して、表の化合物を試験して、％阻害＝（コントロール－処理分）／（コントロール－餓死）×１００：から計算して、結果を以下の表ＩＩＩにまとめた。
この試験条件において、＞３０％阻害を有意と考えた。
文献表ＩＩＩ
【１２８２】

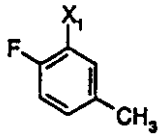
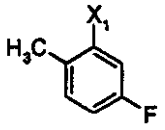
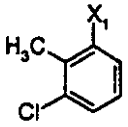
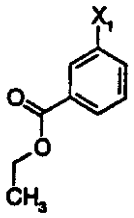
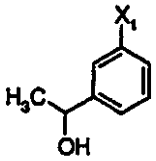
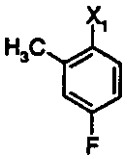
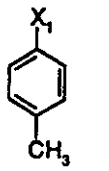
【表３１】

R	阻害%	R	阻害%
	-1		22
	-17		-19
	4		9
	17		2
	6		5

【１２８３】

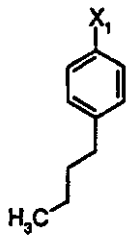
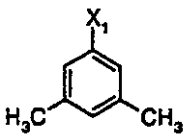
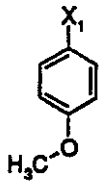
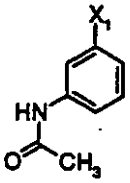
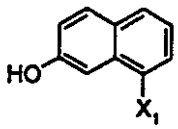
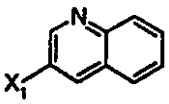
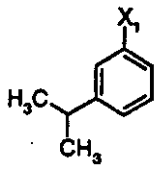
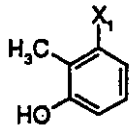
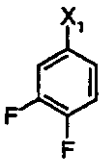
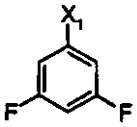
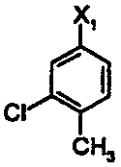
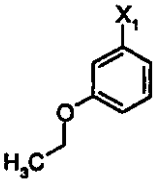
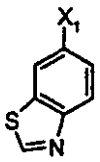
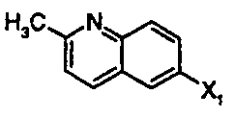
【表３２】

	15
	-22
	-19
	-9
	-11
	-17
	-6
	-11

	-1
	12
	9
	7
	-32
	-22
	-15

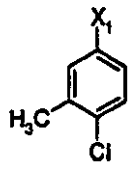
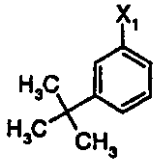
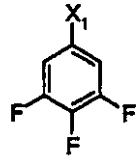
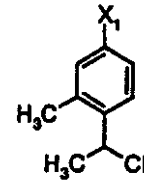
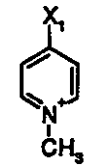
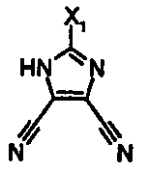
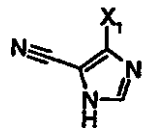
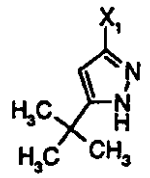
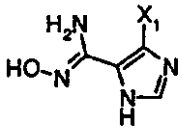
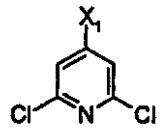
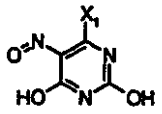
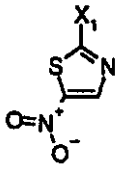
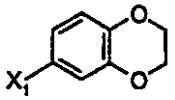
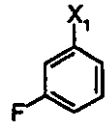
【１２８４】

【表３３】

	-22
	-4
	4
	-29
	-6
	-8
	8
	1
	-38
	-36
	-11
	-14
	-20
	-5

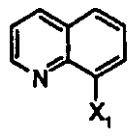
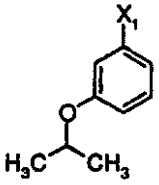
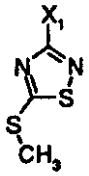
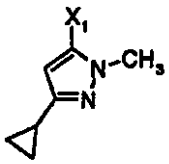
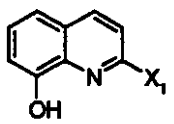
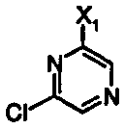
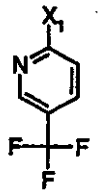
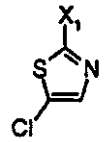
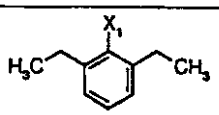
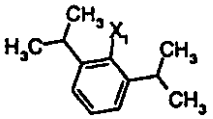
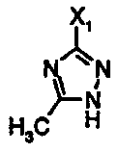
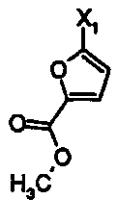
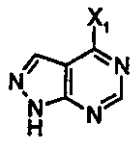
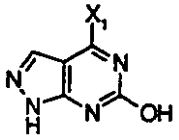
【１２８５】

【表３４】

	-43
	-5
	0
	6
	0
	-28
	-13
	-21
	-15
	0
	-18
	-15
	-1
	-11

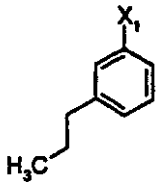
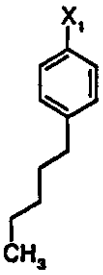
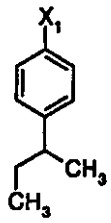
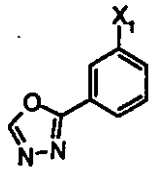
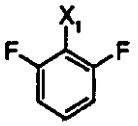
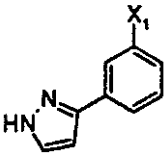
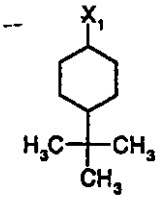
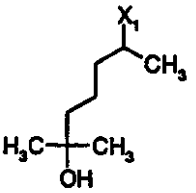
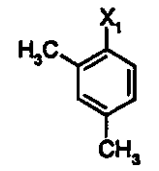
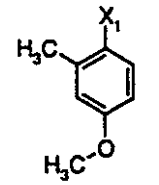
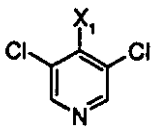
【１２８６】

【表３５】

	3
	1
	-27
	-47
	33
	17
	20
	-29
	-17
	-7
	0
	-1
	4
	-43

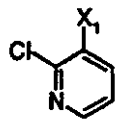
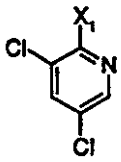
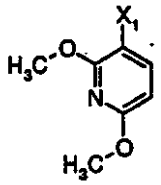
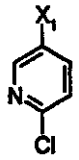
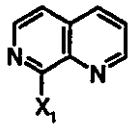
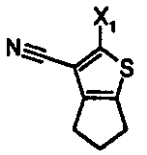
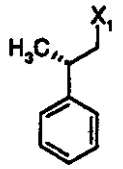
【１２８７】

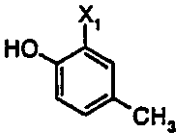
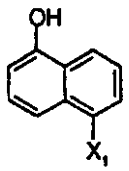
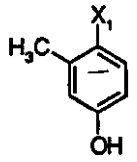
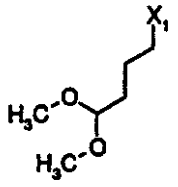
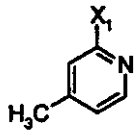
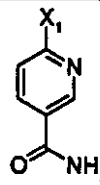
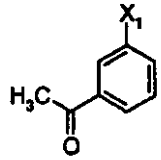
【表３６】

	-42
	22
	13
	81
	-23
	-31
	-3
	0
	3
	13
	0
	-113

【１２８８】

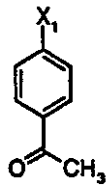
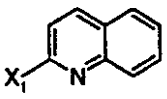
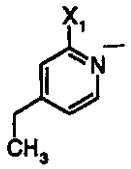
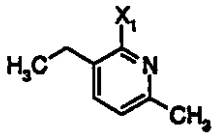
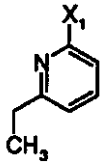
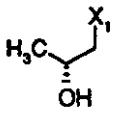
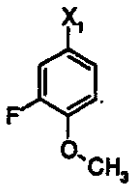
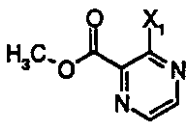
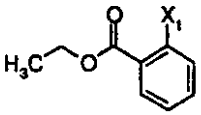
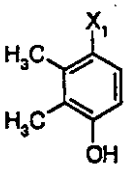
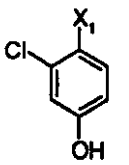
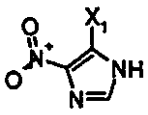
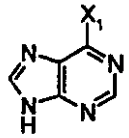
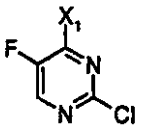
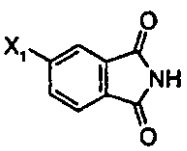
【表３７】

	2
	4
	20
	2
	-3
	-9
	-9

	-1
	4
	12
	9
	-6
	-2
	5

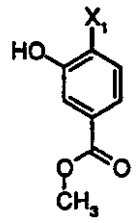
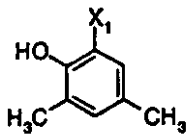
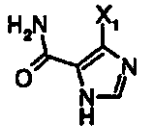
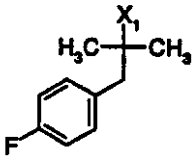
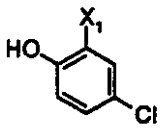
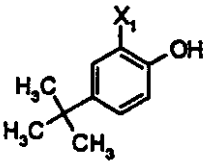
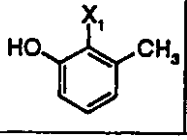
【１２８９】

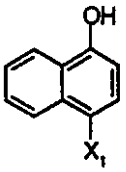
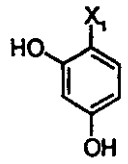
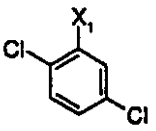
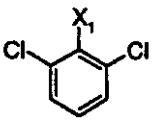
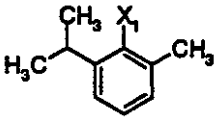
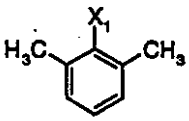
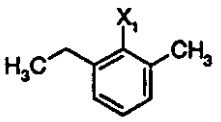
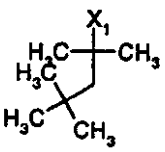
【表３８】

	6
	18
	20
	-23
	-12
	22
	9
	7
	-4
	4
	7
	7
	18
	11
	-31

【１２９０】

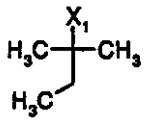
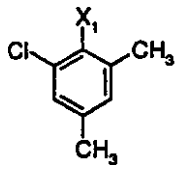
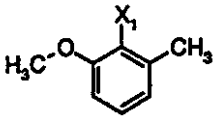
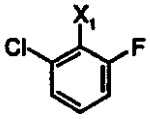
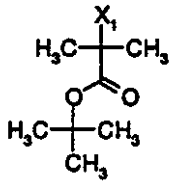
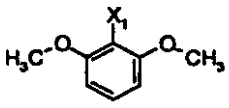
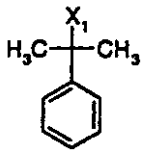
【表３９】

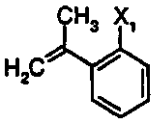
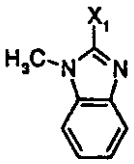
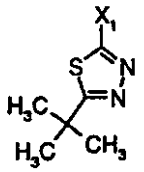
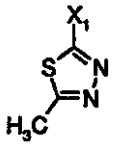
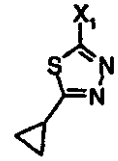
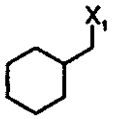
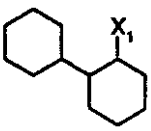
	-22
	-5
	-1
	-7
	-22
	-3
	11

	4
	20
	15
	-45
	-37
	-20
	-4
	0

【１２９１】

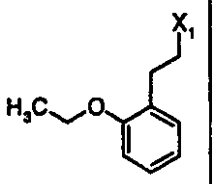
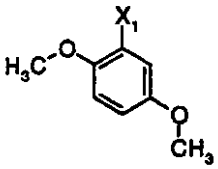
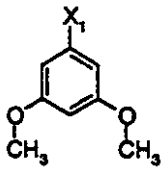
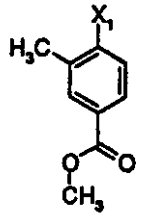
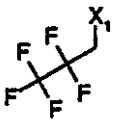
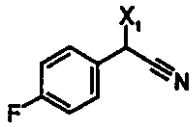
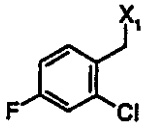
【表４０】

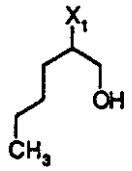
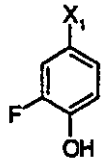
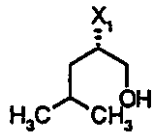
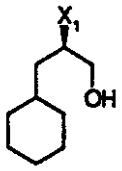
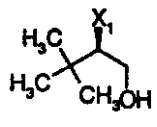
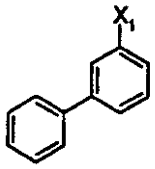
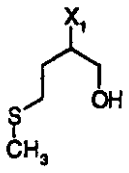
	-29
	-26
	3
	8
	12
	6
	-57
	-25

	-41
	-21
	-28
	-20
	-20
	3
	11

【１２９２】

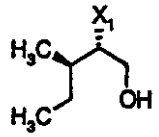
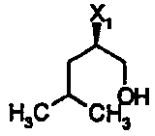
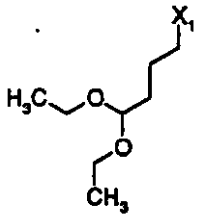
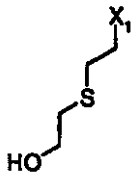
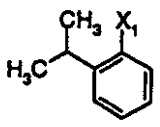
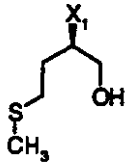
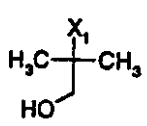
【表４１】

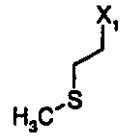
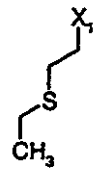
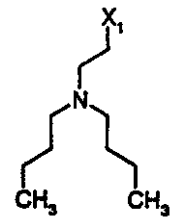
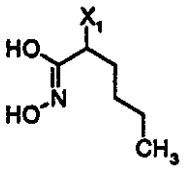
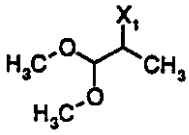
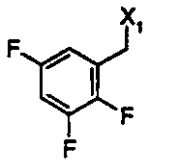
	1
	-5
	-60
	-46
	-22
	-20
	-7

	-28
	-10
	-13
	13
	-7
	-13
	-45

【１２９３】

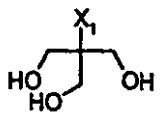
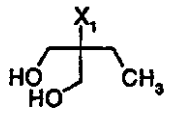
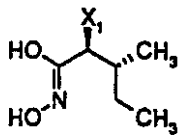
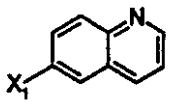
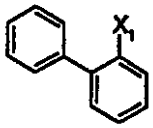
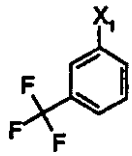
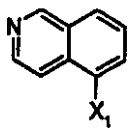
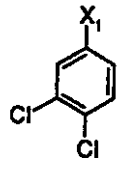
【表４２】

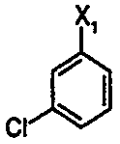
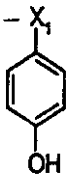
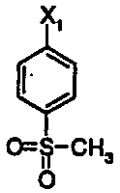
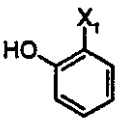
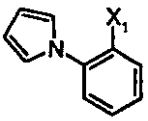
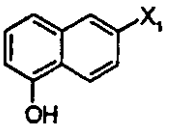
	-40
	-2
	-11
	-31
	-30
	-11
	-2

	18
	7
	1
	0
	0
	24

【１２９４】

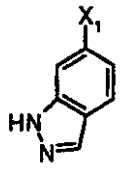
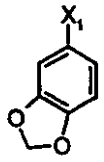
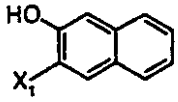
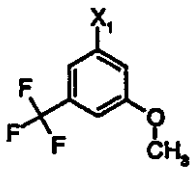
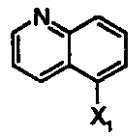
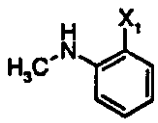
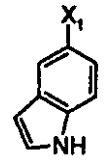
【表４３】

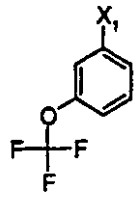
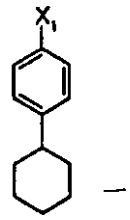
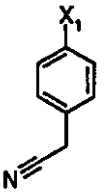
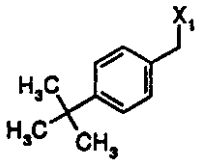
	14
	61
	9
	1
	1
	4
	1
	8

	-15
	-12
	52
	19
	13
	-7
	-26

【１２９５】

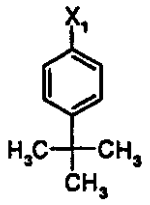
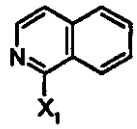
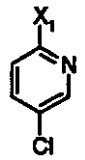
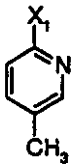
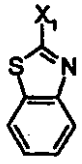
【表４４】

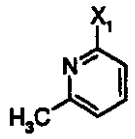
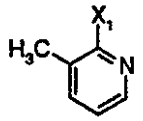
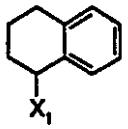
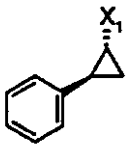
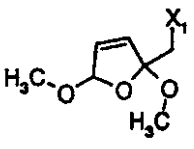
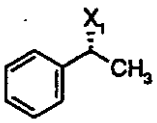
	7
	9
	18
	10
	-37
	-2
	43

	5
	1
	-3
	-13
	-1

【１２９６】

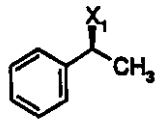
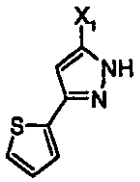
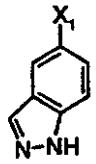
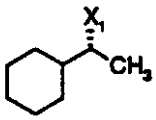
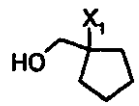
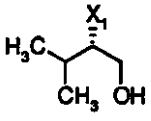
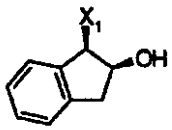
【表４５】

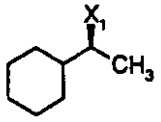
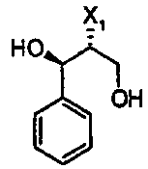
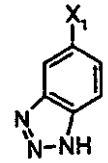
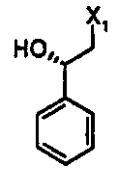
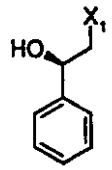
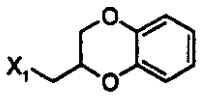
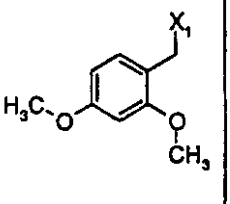
	-1
	16
	4
	-23
	-20
	-15

	10
	-18
	-9
	29
	1
	10
	0
	9

【１２９７】

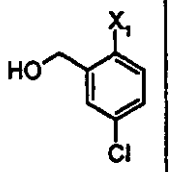
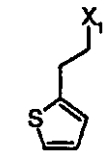
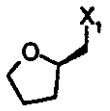
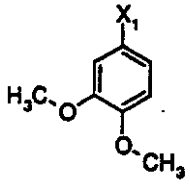
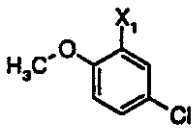
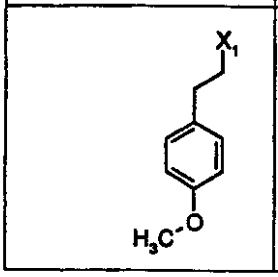
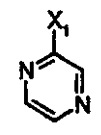
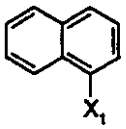
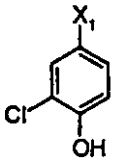
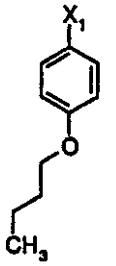
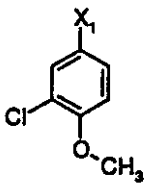
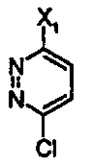
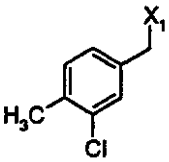
【表４６】

	-3
	-11
	22
	9
	-5
	-19
	-6

	-12
	-1
	-7
	2
	-34
	-13
	13

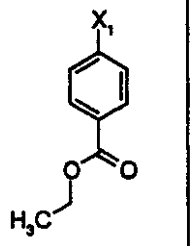
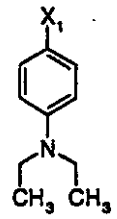
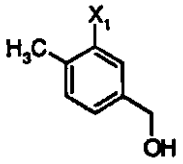
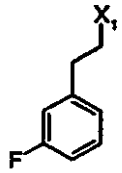
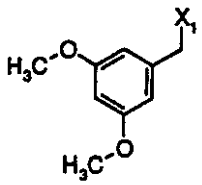
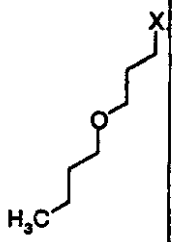
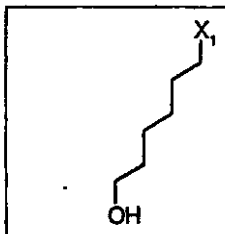
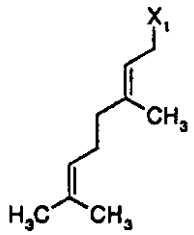
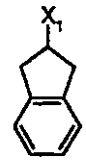
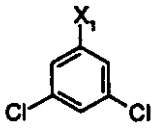
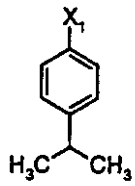
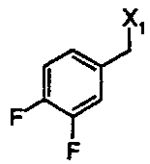
【１２９８】

【表４７】

	48
	36
	-8
	-11
	1
	-4
	10
	-1
	-33
	-19
	-6
	2
	-21
	-16

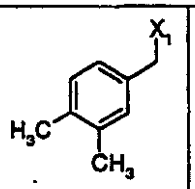
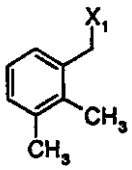
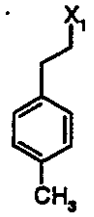
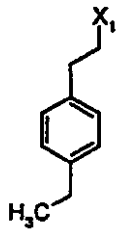
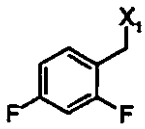
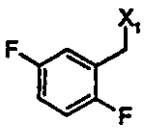
【１２９９】

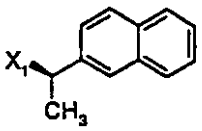
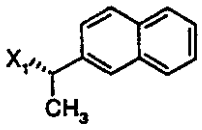
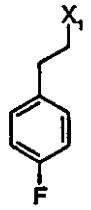
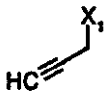
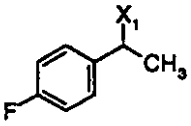
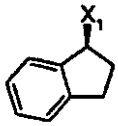
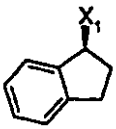
【表４８】

	-25
	-9
	1
	4
	37
	-12
	-20
	-22
	7
	-22
	-12
	0

【１３００】

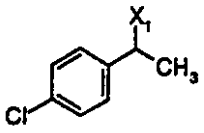
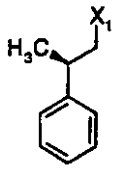
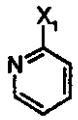
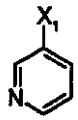
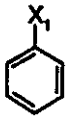
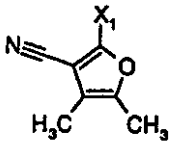
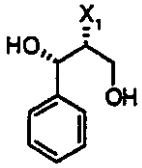
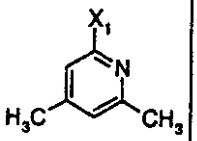
【表４９】

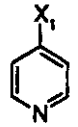
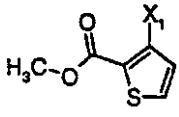
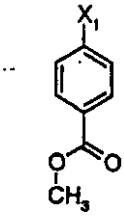
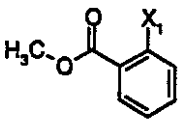
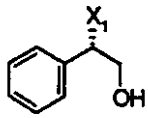
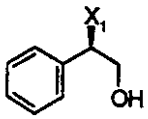
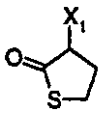
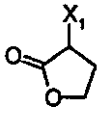
	-6
	13
	-1
	-11
	11
	15

	-8
	1
	3
	9
	2
	8
	15

【１３０１】

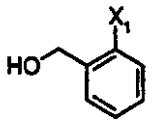
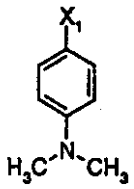
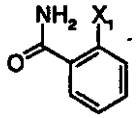
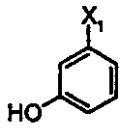
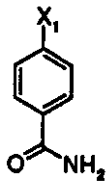
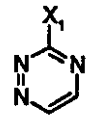
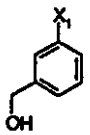
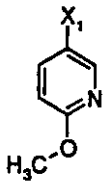
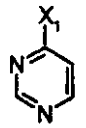
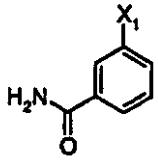
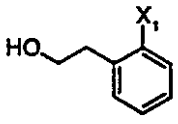
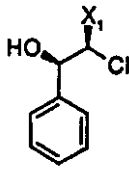
【表５０】

	14
	3
	-31
	-2
	11
	13
	10
	3

	6
	2
	-1
	3
	18
	-17
	-8
	3

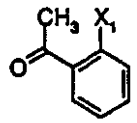
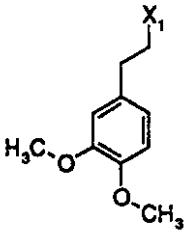
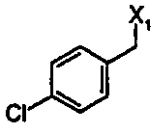
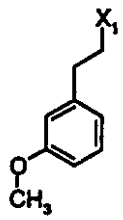
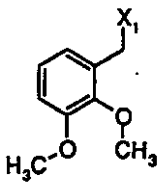
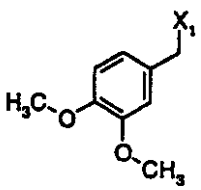
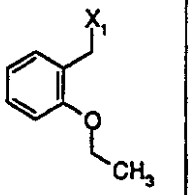
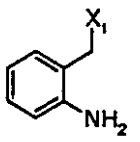
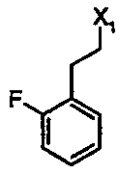
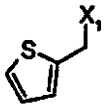
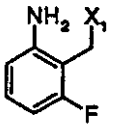
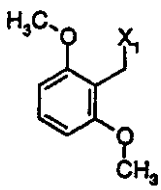
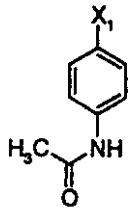
【１３０２】

【表５１】

	0
	18
	7
	-6
	2
	3
	14
	10
	-20
	-10
	4
	10
	9

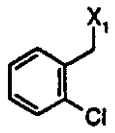
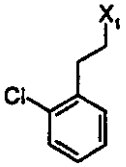
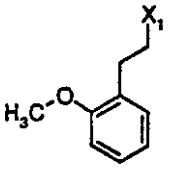
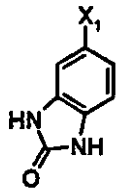
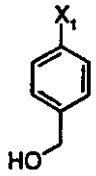
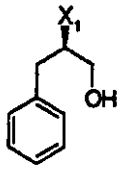
【１３０３】

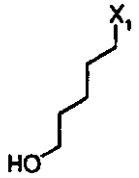
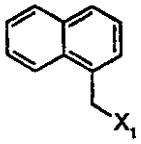
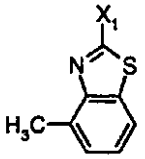
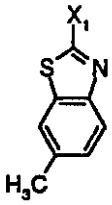
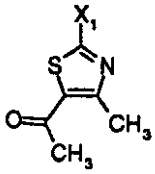
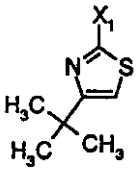
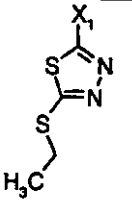
【表５２】

	-7
	-3
	4
	8
	10
	7
	-9
	46
	2
	23
	11
	-10
	-4

【１３０４】

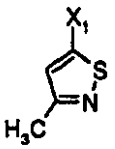
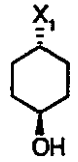
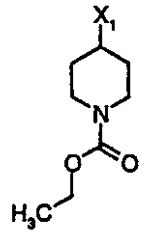
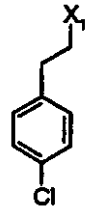
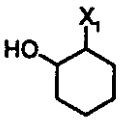
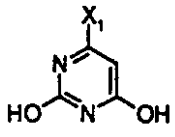
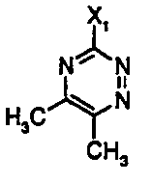
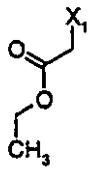
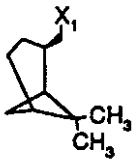
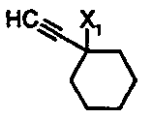
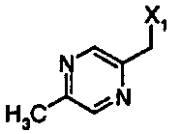
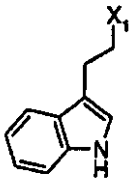
【表５３】

	7
	9
	10
	15
	-18
	-3

	-2
	5
	-13
	-9
	-2
	-6
	17

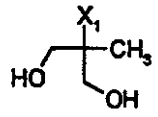
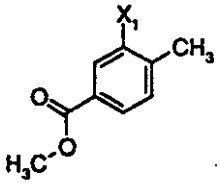
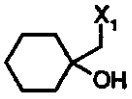
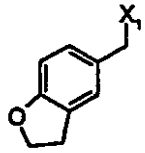
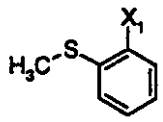
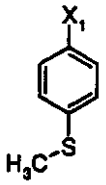
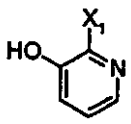
【１３０５】

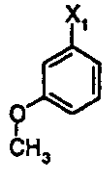
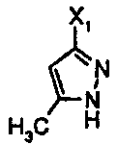
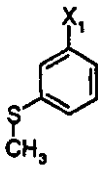
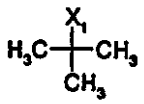
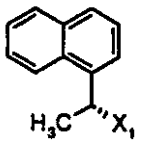
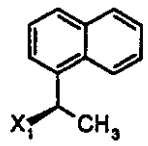
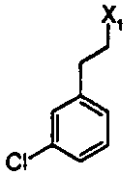
【表５４】

	19
	18
	-24
	0
	-6
	3
	-20
	-16
	-19
	1
	3
	6
	18

【１３０６】

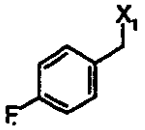
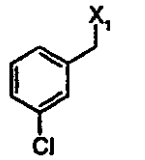
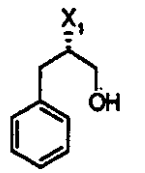
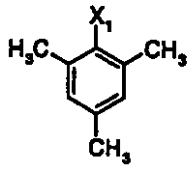
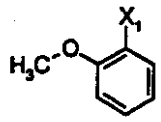
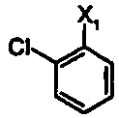
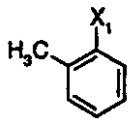
【表５５】

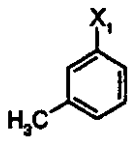
	-18
	-9
	2
	14
	-10
	-7
	4

	11
	11
	8
	23
	1
	-20
	0

【１３０７】

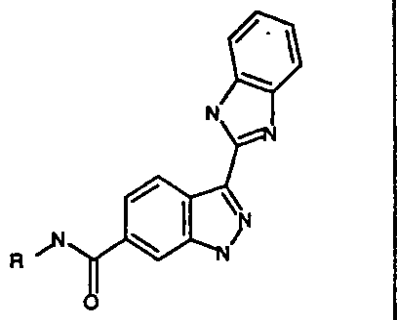
【表５６】

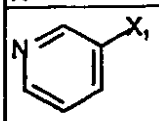
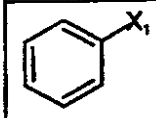
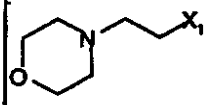
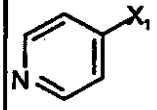
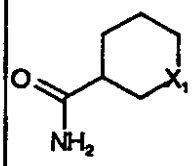
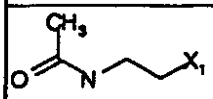
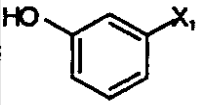
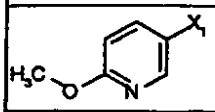
	57
	24
	1
	-10
	-8
	-2
	5

	3

【１３０８】
表４
【１３０９】

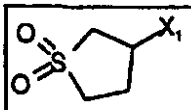
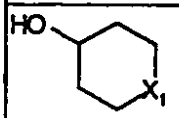
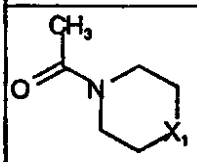
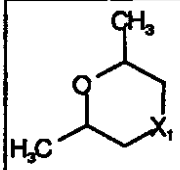
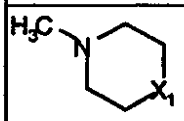
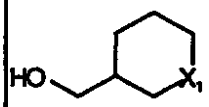
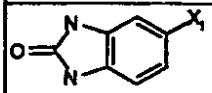
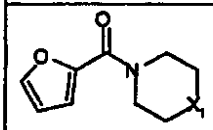
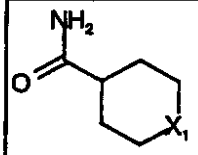
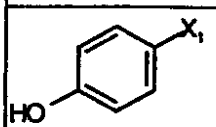
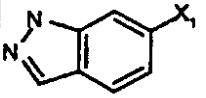
【表５７】



R	CHK-1 @ 20 μM
	30.6
	28.3
	22.5
	21.7
	40
	27.8
	20.2
	57.7
	35.5

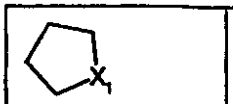
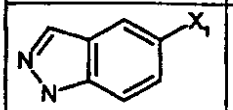
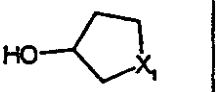
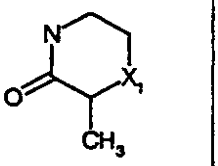
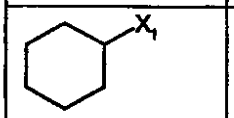
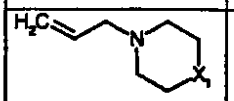
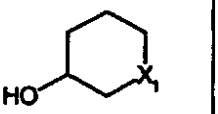
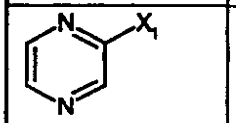
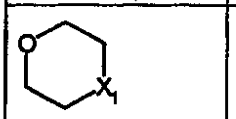
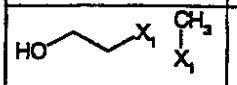
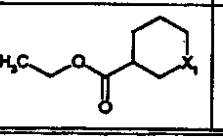
【１３１０】

【表５８】

	24.2
	31.1
	13.7
	23.9
	48.6
	19.5
	32.3
	24.9
	25.8
	94.9
	38.7
	.72

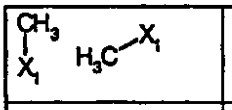
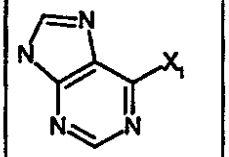
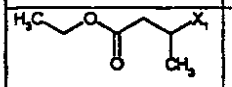
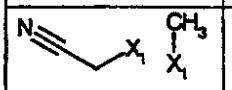
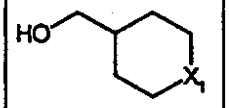
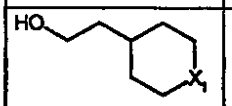
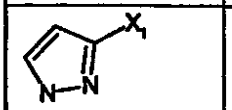
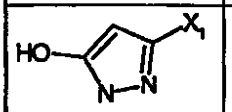
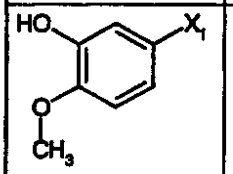
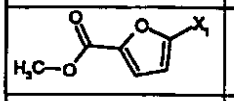
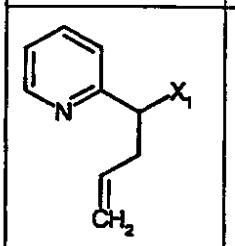
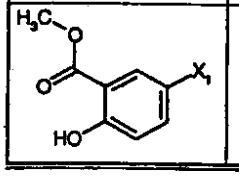
【１３１１】

【表５９】

	21.1
	31.4
	28.3
	28.5
	28.1
	25.7
	23.9
	36.3
	45.4
	32.7
	24.7

【１３１２】

【表６０】

	52.7
	38.6
	23.6
	39.8
	28.1
	33
	52.4
	38.6
	32.3
	42.9
	24.1
	31.6

【１３１３】
表５
【１３１４】

【表６１】

	１μＭでの(@)阻害％	
実施例 #	Tie2-P	FAK
41(a)	50	5
41(ee)	41	7
41(p)	49	9
41(r)	56	5
41(t)	51	9
48(a)	52	11
31(d)	46	6
33(a)	35	12
35(k)	55	7
35(dd)	48	4
35(n)	82	1
35(cc)	47	7

【１３１５】

【表６２】

1(a)	95*	69*
3	NI*	26*
8(a)	55*	3*
2(d)	90*	NI*
8(c)	31*	15*
9(b)	88*	NI*
10	20*	NI*
17	50	
4(a)	69	
11	40	
4(b)	29	
2(c)	NI	
22(a)	8	
23	5	

【１３１６】

【表６３】

22(b)	NI	
21	27	
12(a)	NI	
19(a)	18	
19(c)	NI	
12(c)	17	
19(d)	15	
5(a)	44	
16(a)	10	
16(b)	52	
24(a)	91*	
24(b)	92*	
24(c)	94	
30(a)	19	

【１３１７】
【表６４】

8(d)	10	

【１３１８】
＊太字で示した値１０μＭで試験した化合物は、分光光学アッセイの結果を表し、太字でない値は、ＤＥＬＦＩＡアッセイで得られたものであった。
【１３１９】
非経口及び経口投薬後のマウス血漿中の阻害濃度の測定
投薬溶液は、以下の賦形剤：水中、等モル濃度の塩酸を有する３０％若しくは６０％のプロピレングリコール水溶液、又は、０．５％カルボキシメチルセルロース水溶液：の１つに溶解した阻害剤からなる。最終濃度は５又は１０ｍｌ／ｋｇ投薬容積で普通５ｍｇ／ｍｌであった。タコニック（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）メスマウスを体質量当たりの化合物質量を相関させて、通常５０又は２５ｍｇ／ｋｇ投薬させた。血液の回収は、０．５、１、４時間では眼血液を介して、最終時点７時間では心臓穿刺を介して行った。血液を遠心分離し、血漿を回収して、分析するまで－８０℃で保存した。サンプルを内部標準及び水酸化ナトリウムを使用する分析に用いた。ボルテックス後、酢酸エチルを添加して、１５～２０分間室温で混合した。遠心分離後、得られた有機層を蒸発させて、続いてアセトニトリル及び緩衝液中で再構築させた。そして、ＨＰＬＣ又はＬＣ－ＭＳを介してサンプルを分析した。
【１３２０】
化合物濃度をマウス血漿中の既知の化合物濃度の標準曲線を作成して測定した。化合物濃度を時間関数としてプロットして、濃度曲線（ＡＵＣｎｇ＊ｈｒ／ｍｌ）、最大濃度（Ｃｍａｘ　ｎｇ／ｍｌ）、最小濃度（Ｃｍｉｎ又は７時間ｔｒｏｕｇｈ　ｎｇ／ｍｌ）及び致命半減値（Ｔ１／２ｈｒ）に関する分野を分析した。結果を表６に示した。
表６
【１３２１】

【表６５】

実施例 #	経路	投薬量 mg/kg	AUC_{last} (ng*hr/ml)	Cmax (ng/ml)	Cmin (7 hr 濃度) (ng/ml)	$T_{1/2}$ β (hr)	賦形剤 PEG400:H2O pH 2.3
1 (a)	IP	50	691	283		2.4	30:70
19 (b)	PO	50	NA	30		•	60:40
19 (j)	IP	25	23205	5764	456	1.6	60:40
19 (j)	PO	50	5889	1937	63	1.2	60:40
19 (k)	IP	25	428	149	15	2.2	60:40
19 (k)	PO	50	19	8	4	2.2	60:40
31 (a)	IP	25	47538	13018	1906	2.4	30:70
31 (a)	PO	50	40863	14499	834	1.6	30:70
31 (b)	IP	25	> 7037	> 2000	177	1.7	30:70
31 (b)	PO	50	2071	1100	15	1.0	30:70
31 (d)	IP	25	237784	64184	15073	5.3	30:70
31 (d)	PO	10	49120	9740	2022	3.1	30:70
31 (d)	PO	25	203860	50810	3801	1.9	30:70
31 (d)	PO	50	430683	76915	42478	39.3	30:70
31 (e)	PO	25	> 30339	> 5000	2952	13.1	30:70
31 (f)	PO	25	> 244545	> 50000	9521	2.6	30:70
32 (a)	IP	25	> 20554	> 4000	1273	3.7	30:70
32 (a)	PO	50	4190	1746	40	1.1	30:70
32 (b)	PO	25	490	179	18	2.1	30:70
32 (c)	PO	25	388	161	10	2.4	30:70
33 (a)	IP	25	13813	13794	54	1.1	30:70
33 (a)	PO	100		3556	90		0.5% CMC
33 (a)	PO	25		721	66		0.5% CMC
33 (a)	PO	50	19067	23562	25	0.8	30:70
33 (b)	IP	25	11245	1990	902	3.0	60:40
33 (b)	PO	50	3925	1496	76	3.0	60:40
33 (c)	IP	25	697	505	7	1.2	30:70
33 (c)	PO	50	183	94	5	3.0	30:70
33 (d)	IP	25	5080	1738	113	1.6	60:40
33 (d)	PO	50	4744	1614	8	0.9	60:40
33 (e)	IP	25	14323	9938	94	1.0	30:70
33 (e)	PO	50	13290	9967	12	0.7	30:70
33 (f)	IP	25	1887	1699	6	2.4	30:70

【１３２２】

【表６６】

33 (f)	PO	50	1436	1186	3	0.7	30:70
35 (a)	IP	25	2032	2138	24	1.4	30:70
35 (a)	PO	50	2445	1780	10	0.9	30:70
35 (aa)	PO	25	4036	4168	106	2.1	30:70
35 (b)	IP	25	2840	1509	12	0.8	30:70
35 (b)	PO	50	4048	5595	13	0.8	30:70
35 (c)	IP	25	9408	1976	465	3.2	30:70
35 (c)	PO	50	4744	909	321	4.9	30:70
35 (cc)	IP	25	2223	3183	6	1.4	30:70
35 (cc)	PO	50	1718	1439	5	0.9	30:70
35 (dd)	IP	25	> 23046	> 4000	1364	4.1	30:70
35 (dd)	PO	25	1360	444	58	2.0	0.5% CMC
35 (dd)	PO	25	> 6521	> 4000	114	1.4	30:70
35 (e)	IP	25	2409	1272	65	1.8	30:70
35 (e)	PO	50	1503	1043	6	0.9	30:70
35 (ee)	IP	25	546	579	2	1.5	30:70
35 (ee)	PO	25	157	77	9	14.6	30:70
35 (f)	IP	25	397	131	25	3.8	30:70
35 (f)	PO	50	358	93	27	3.6	30:70
35 (ff)	IP	25	> 6301	> 4000	72	1.7	30:70
35 (ff)	PO	25	Blq	Blq	blq	blq	30:70
35 (g)	PO	25	231	61	28	16.1	30:70
35 (h)	IP	25	59	46	1	1.5	30:70
35 (h)	PO	50	26	7	2	*	30:70
35 (hh)	PO	25	292	221	5	1.7	30:70
35 (i)	PO	25					30:70
35 (j)	IP	25	9531	8606	52	1.3	30:70
35 (j)	PO	50	1328	2176	5	4.5	30:70
35 (k)	IP	25	2640	2189	35	1.4	30:70
35 (k)	PO	50	5529	4524	33	1.4	30:70
35 (m)	IP	25	226	58	17	4.0	30:70
35 (m)	PO	25	10	7	0	*	30:70
35 (n)	PO	25	4818	3545	55	1.4	30:70
35 (o)	PO	25	683	486	3	1.0	30:70
35 (p)	PO	25	1435	1958	5	1.3	30:70
35 (r)	PO	25	4261	2601	67	1.3	30:70
35 (s)	PO	25	7425	3371	86	2.2	30:70
35 (t)	PO	25	3199	2801	41	1.1	30:70
35 (u)	PO	25					30:70
35 (v)	IP	25	4865	2215	16	0.9	30:70
35 (v)	PO	50	> 2946	> 2000	26	1.0	30:70
35 (x)	IP	25	951	781	48	3.2	30:70
35 (x)	PO	50	3516	2313	16	0.9	30:70
35 (y)	IP	25	159	135	2	1.2	30:70
35 (y)	PO	50	58	45	1	1.2	30:70

【１３２３】

【表６７】

35 (z)	IP	25	837	556	22	1.8	30:70
35 (z)	PO	50	1001	806	14	1.6	30:70
36 (a)	PO	25	605	445	17	1.5	30:70
37 (a)	PO	25					30:70
37 (c)	PO	25	2419	2338	9	1.2	30:70
39 (a)	PO	25	> 14848	> 4000	219	1.4	30:70
39 (b)	PO	25	> 30972	> 5000	3148	11.8	30:70
4 (a)	PO	50	NA	50		NA	60:40
41 (a)	IP	25	92823	32202	3856	2.9	30:70
41 (a)	PO	50	48998	18433	2462	3.4	30:70
41 (aa)	IP	25	6659	2427	124	2.1	60:40
41 (aa)	PO	50	289	259	5	0.9	60:40
41 (b)	IP	25	> 5868	> 1000	412	4.7	60:40
41 (b)	PO	50	759	532	6	1.1	60:40
41(bb)	PO	50	2178	596	75	2.0	30:70
41 (c)	IP	25	3397	2068	57	1.7	60:40
41 (c)	PO	50	3182	1296	104	2.6	60:40
41 (d)	IP	25	10324	2787	573	2.8	60:40
41 (d)	PO	50	7072	2954	150	1.5	60:40
41 (dd)	PO	25	654	542	1	0.8	30:70
41 (e)	IP	25	4900	1154	301	1.6	60:40
41 (e)	PO	50	302	113	7	1.6	60:40
41 (ee)	IP	25	> 28434	> 5000	1670	4.0	30:70
41 (ee)	PO	50	> 25294	> 5000	1214	3.4	30:70
41 (ff)	PO	25	9176	2784	410	2.0	30:70
41 (g)	IP	25	1925	1583	0	0.3	60:40
41 (g)	PO	50	508	842	1	0.7	60:40
41 (gg)	PO	25	2692	2079	29	1.1	30:70
41 (h)	IP	25	26911	16005	300	1.2	30:70
41 (h)	PO	50	4677	4080	7	0.7	30:70
41 (hh)	PO	25	5601	1526	405	7.9	30:70
41 (I)	IP	25	1854	623	102	3.1	30:70
41 (I)	PO	50	212	104	0	0.5	30:70
41 (ii)	PO	25	7094	1826	346	2.3	30:70
41 (j)	PO	25	1476	1008	17	1.3	30:70
41 (kk)	PO	25	11612	3709	415	2.0	30:70
41 (m)	IP	25	1864	501	54	2.3	30:70
41 (m)	PO	50	9	5	0	blq	30:70
41 (mm)	PO	25	2261	852	127	2.5	30:70
41 (n)	IP	25	9408	1976	465	3.2	30:70
41 (n)	PO	50	9066	2245	253	1.9	30:70
41 (o)	IP	25	> 33750	> 5000	> 5000	*	30:70
41 (o)	PO	50	14717	4776	427	1.7	30:70
41 (p)	IP	25	4150	866	380	5.5	30:70
41 (q)	IP	25	> 27000	> 4000	> 4000	*	30:70

【１３２４】

【表６８】

41 (q)	PO	25	8572	1901	457	5.2	30:70
41 (r)	IP	25	> 23752	> 5000	> 5000	*	30:70
41 (r)	PO	50	> 17789	> 5000	> 5000	*	30:70
41 (t)	PO	25	> 22498	> 4000	1350	4.0	30:70
41 (u)	PO	25	875	224	51	5.6	30:70
41 (v)	PO	25	10949	2338	749	4.4	30:70
41 (x)	PO	25	24174	4587	1268	4.2	30:70
41 (y)	PO	25	Blq	Blq	blq	blq	30:70
42 (a)	IP	25	19899	4027	1639	5.0	60:40
42 (a)	PO	50	8384	3264	341	2.0	60:40
42 (b)	IP	25	3207	953	211	3.0	60:40
42 (b)	PO	50	4747	2589	46	3.0	60:40
42 (d)	IP	25	1774	886	31	1.4	60:40
42 (d)	PO	50	46	28	18	BLQ	60:40
45 (b)	IP	25	11361	2636	1123	2.0	60:40
45 (b)	PO	50	1636	427	102	3.0	60:40
47	IP	25	236	39	29	19.9	30:70
47	PO	50	327	84	25	3.4	30:70
59(a)	PO	25	50780	15878	1205	1.6	0.5% CMC
48 (a)	IP	25	27000	4000	4000	*	30:70
48 (a)	PO	25	26636	4000	3857	*	30:70
48 (b)	PO	25	2191	476	136	4	30:70
49 (a)	PO	25	712	342	15		30:70
49 (b)	PO	25	33750	5000	5000		30:70
5 (b)	PO	10	61	12		3.1	60:40
59 (a)	PO	8	7707	2489	122	1.5	0.5% CMC
59 (a)	PO	40	57240	13798	1879	2.4	0.5% CMC
59 (a)	PO	200	156153	29975	12117	9.4	0.5% CMC
59 (b)	PO	50	276467	50000	26880		CMC
59 (c)	PO	25	327135	50000	43090		CMC
59 (d)	PO	8	> 24696	> 5000	1902		0.5% CMC
59 (d)	PO	40	> 32297	> 5000	4135		0.5% CMC
59 (d)	PO	200	> 123206	> 20000	12743		0.5% CMC
59 (e)	PO	25	12510	28834	2135	21	0.5% CMC

【１３２５】

新生児ラットにおける網膜管成長の生体内アッセイ

ラットにおける網膜管成長は、出生後１日～出生後１４日（Ｐ１－Ｐ１４）に生じる。このプロセスは、ＶＥＧＦ活性に依存する（Ｊ．Ｓｔｏｎｅ，ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，１５，４７３８（１９９５））。過去の研究より、ＶＥＧＦが早期管成長の間の網膜管の生存因子ととしても作用することが実証されていた（Ａｌｏｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．，１，１０２４（１９９５））。ＶＥＧＦ活性を生体内で阻害する特定化合物の能力を評価する為に、平均分子量４００ダルトンのポリエチレングリコール５０％、及び、３００ｍＭスクロース脱イオン水溶液５０％の好適な賦形剤中に化合物を処方した。典型的に、２マイクロリットル（μｌ）の薬剤溶液を、出生後８日又は９日の子ラットの目の中硝子液へ注入した。硝子液内注入６日後、動物を殺して、他の目組織がないように網膜を解剖した。そして、単離した網膜に対し、特に内皮細胞を染色する組織染色プロトコールを行い（Ｌｕｔｔｙ ａｎｄ ＭｃＬｅｏｄ，Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．，１１０，２６７（１９９２））、組織サンプル内の血管新生の範囲を明らかにした。個々の網膜を、スライドガラス上に平らにおいて、血管新生の範囲を試験して測定した。有効化合物は網膜血管新生のさらなる成長を阻害し、網膜内

の最も大きい血管以外の全ての退縮を誘導した。血管退縮の量は、生体内投与後の化合物の相対強度を評価するのに使用された。血管退縮は、＋１を約２５％以下と判断される検出可能な退縮、＋２を約２５－７５％と判断される退縮、＋３を網膜がほぼ全体（約７５％以上）減縮したと判断されるとする、＋１～＋３の主観的スケールで等級付けした。

【１３２６】

さらなる退縮の量的分析のために、ＡＤＰアーゼ染色平坦堆積網膜（ｒｅｔｉｎａｓ）を解剖顕微鏡を装備したデジタルカメラでとらえた。画像分析ソフトウエア（Ｉｍａｇｅ Ｐｒｏ Ｐｌｕｓ ４．０，Ｍｅｄｉａ Ｃｙｂｅｒｎｅｔｉｃｓ，Ｓｉｌｖｅｒ Ｓｐｒｉｎｇ，ＭＤ）中に、網膜画像を送った。染色された血管を含有する網膜面積のパーセンテージを測定する為にソフトウェアを使用した。実験した眼のこの値は、同じ動物の賦形剤を注入した反対側の眼を測定した値と比較した。そして、賦形剤注入眼と比較した化合物を受けた眼中に見られる血管面積の減少を、サンプルの「退縮パーセント」として表した。退縮パーセント値を５～８匹の動物のグループで平均化した。

【１３２７】

顕微鏡による観察で、全体的な退縮を示したサンプルでは、退縮パーセント値６５～７０％が測定された。このことは、網膜の集合、薬品注入に使用した賦形剤により誘導される集合（ｆｏｌｄ）内での染色沈着による。画像分析ソフトウェアは、この染色含有集合を容器として翻訳する。それは、眼によって変化するので集合を補正することは試みなかった。すなわち、報告した退縮パーセント値は、正確に表示の化合物を評価したものであるが、その絶対強度を過小評価する従来の測定から得られたものである。

【１３２８】

早熟児網膜症の新生児ラットにおける網膜管成長の生体内アッセイ

ＶＥＧＦ依存性網膜血管新生の第２のモデルは、この種の化合物を評価する為に使用された。このモデル（Ｐｅｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ．Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．３６，２０６３，（１９９５））において、子ラット（ｎ＝１６）を、酸素濃度を制御するコンピューター制御室中にその母と一緒に置いた。動物を、２４時間、５０％酸素濃度に触れさせて、続いて２４時間、１０％酸素濃度に触れさせた。この高酸素、続いて低酸素の交互サイクルを７回繰り返した後、動物を部屋の空気中へ移した（生後１４日）。部屋の空気中へ移し、化合物を網膜内注入して投与し、そして動物を６日後殺した（生後２０日）。そして、成長モデルで詳述したように、網膜を単離して、染色して、積み上げてアッセイした。有効性も成長モデルで記載したように等級付けした。効能も、成長モデルに記載のように等級付けした。

表７

【１３２９】

【表６９】

実施例 #	モデル	初期評価	阻害%	濃度 (mg/ml)	賦形剤 PEG/ 水
16(e)	ROP	++	36%	5	70:30
16(e)	ROP	+++	54%	10	70:30
16(e)	ROP	++	37%	5	70:30
16(e)	ROP	+/-	16%	1	70:30
19(b)	ROP	++		10	70:30
19(f)	P8	+/++		5	50:50
19(j)	ROP	+/-		10	70:30
19(j)	ROP	--		1	70:30
19(k)	ROP	+/-		10	70:30
19(k)	ROP	--		1	70:30
30(a)	ROP	++		10	70:30
30(a)	ROP	++	48%	10	70:30
31(a)	P8		46%	5	70:30
31(b)	P8		32%	5	50:50

【１３３０】

【表７０】

31(c)	P8	+/++ var		5	50:50
31(d)	P8		12%	5	50:50
31(e)	P8		24%	5	50:50
32(a)	P9		20%	5	50:50
33(b)	ROP	++	55%	10	70:30
33(b)	ROP	+/-	14%	1	70:30
33(b)	P6-P10		37%	IP*	70:30
33(e)	P8		22%	5	70:30
33(f)	P8		20%	5	50:50
35(a)	P8		4%	5	50:50
35(aa)	P8	-		5	50:50
35(c)	P8		0%	5	50:50
35(cc)	P8	+/++		5	50:50
35(dd)	P8	++/+++ var		5	50:50
35(ee)	P8	+/++		5	50:50
35(h)	P8	+/-		5	50:50
35(i)	P8	+/++		5	50:50
35(j)	P8		7%	5	50:50
35(k)	P8	-		5	50:50
35(k)	P8	++		5	50:50
35(v)	P8		20%	5	50:50
38(a)	ROP	+++	55%	10	70:30
38(a)	ROP	+	16%	1	70:30
39(b)	P8		9%	5	50:50

【１３３１】

【表７１】

4(a)	ROP	++		10	70:30
41(a)	ROP	+++	64%	10	70:30
41(a)	P8		0%	0.5	50:50
41(a)	P8		4%	1	50:50
41(a)	P8	++/+++		5	50:50
41(c)	ROP	+++	54%	10	70:30
41(c)	ROP	+/-	16%	1	70:30
41(c)	P8	++		5	50:50
41(d)	ROP	+++	59%	10	70:30
41(d)	ROP	+/-	0%	1	70:30
41(e)	P8		8%	5	50:50
41(ee)	P8	+/++ var		5	50:50
41(g)	P8		37%	5	50:50
41(h)	P8		0%	5	70:30
41(j)	P8	+/++		5	50:50
41(k)	P8		1%	5	50:50
41(l)	P8		28%	2.5	70:30
41(m)	P8		10%	5	50:50
41(mm)	P8	+		5	50:50
41(n)	P8		2%	5	50:50
41(o)	P8		2%	5	50:50
41(p)	P8		35%	5	50:50
41(r)	P8	+/++ var		5	50:50
42(a)	ROP	+++	23%	10	70:30

【１３３２】

【表７２】

42(a)	ROP	+	1%	1	70:30
42(a)	ROP	+		10	70:30
42(a)	P9		55%	10	70:30
42(a)	P6-P10		61%	IP*	70:30
42(a)	P8	+/++		5	50:50
42(b)	P9		40%	10	70:30
42(c)	P8		36%	5	50:50
45(b)	ROP	++	60%	10	70:30
45(b)	ROP	+/-	25%	1	70:30
49(a)	P8		54%	5	50:50
49(b)	P8		5%	5	50:50
5(b)	ROP	++	45%	5	70:30
59(a)	ROP		41%	10	0.5%CMC
59(a)	ROP		19%	1	0.5%CMC
6(a)	ROP	++		5	65:35
6(b)	ROP	++		10	70:30

【１３３３】

ホスホリラーゼキナーゼ

アッセイ用のホスホリラーゼキナーゼの構築

ホスホリラーゼキナーゼ（アミノ酸１～２９８）の先端を切った触媒サブユニット（γサブユニット）を大腸菌中で発現させて、封入体から単離した。そして、ホスホリラーゼキナーゼを巻戻しして、－２０℃のグリセロール中で保存した。

ホスホリラーゼキナーゼアッセイ。アッセイにおいて、精製した触媒サブユニットを放射線標識したＡＴＰを使用して、ホスホリラーゼｂのリン酸化に使用した。素早く、１．５ｍｇ／ｍｌのホスホリラーゼｂを１０ｍＭ塩化マグネシウム、５０ｍＭＨｅｐｅｓ　ｐＨ７．４中の１０ｎＭホスホリラーゼキナーゼで、３７℃でインキュベートした。１００ｕＭにＡＴＰを添加して反応を開始し、１５分間２５℃又は３７℃でインキュベートした。反応が終了して、９６ウェルＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　ＭＡＤＰ　ＮＯＢフィルタープレート上に沈澱タンパク質を単離した。そして、フィルタープレートを２０％ＴＣＡで激しく洗浄して、乾燥した。そして、シンチレーション液体をプレートへ添加して、封入された放射線標識をＷａｌｌａｃマイクロベータカウンター上で計数した。１０μＭ化合物の存在下におけるＡＴＰからホスホリラーゼｂへのリン酸転移の阻害％を以下の表８に示した。

表８

【１３３４】

【表７３】

実施例 #	10μMでの(@)阻害%
52(b)	92
27(f)	90
27(a)	37

【１３３５】

以下の一般的な実施例に従い、上記例示化合物を医薬組成物中に処方してよい。

実施例１：非経口組成物

注入投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、１００ｍｇの式Ｉの化合物の水溶性塩をＤＭＳＯ中に溶解して、そして、１０ｍＬの０．９％滅菌食塩水で混合する。混合液を注入投与に適した投薬量単位型に封入する。

実施例２：経口組成物

経口運搬用の医薬組成物を調製するために、１００ｍｇの式Ｉの化合物を７５０ｍｇラクトースで混合する。そして、硬ゼラチンカプセル等、経口投与に適した経口投薬量単位型に封入する。

実施例３：経眼組成物

経眼運搬用の維持解離医薬組成物を調製するために、ヒアルロン酸（１．５％濃度）のリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）の中性等張性溶液中に、式Ｉの化合物を懸濁して、1%懸濁液を形成した。

【１３３６】

上記記載は、本来例示的かつ説明的なものであり、本発明及び好ましい実施形態を例証する意図にある。慣例的な実験であるが、当業者は、本発明の精神から離れることなく成されうる明白な改良及びバリエーションを認識するであろう。すなわち、本発明は、上記記載によって限定されことなく、以下の請求項及びその均等物によって制限されることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/427	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/427		
C07D 405/06	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 405/06		
C07D 401/12	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 401/12		
A61K 31/4439	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/4439		
C07D 403/12	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 403/12		
C07D 413/12	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 413/12		
A61K 31/422	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/422		
C07D 471/04	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 471/04	１０７Ｚ	
A61K 31/437	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/437		
A61K 31/5377	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/5377		
A61K 31/496	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/496		
C07D 401/14	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 401/14		
C07D 417/14	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 417/14		
C07D 405/14	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 405/14		
C07D 409/12	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 409/12		
A61K 31/454	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/454		
C07D 413/14	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 413/14		
C07D 491/056	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 471/04	１０４Ｚ	
A61K 31/4162	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 491/056		
A61P 35/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 31/4162		
A61P 43/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 35/00		
A61P 9/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
A61P 17/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 9/10		
A61P 29/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 17/06		
A61P 27/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 29/00	１０１	
		Ａ６１Ｐ 27/02		

(72)発明者 ロバート・スティーブン・カニア
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サン・ディエゴ コート・フェイバー ４２８４
(72)発明者 スティーブン・リー・ベンダー
アメリカ合衆国 ９２０５４ カリフォルニア州 オーシャンサイド リーズ・ストリート ９１５
(72)発明者 アレン・ジェイ・ボーチャート
アメリカ合衆国 ９２１１１ カリフォルニア州 サン・ディエゴ ヴィア・カランチョ ５４１９
(72)発明者 ジョン・エフ・ブラガンツァ
アメリカ合衆国 ９２１１７ カリフォルニア州 サン・ディエゴ カウリー・ウェイ・シャープ１３４ ３１４５
(72)発明者 ステファン・ジェームズ・クリップス
アメリカ合衆国 ９２１２４ カリフォルニア州 サン・ディエゴ パロン・ウェイ １１０５６
(72)発明者 イェ・ファ
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラ・ヨルラ ヴィア・マロルカ・シャープ４６８６７１
(72)発明者 マイケル・デイビッド・ジョンソン
アメリカ合衆国 ９２１０７ カリフォルニア州 サン・ディエゴ デル・マー・アヴェニュー ４７７６

(72)発明者 テオドーア・オットー・ジョンソン・ジュニア
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サン・ディエゴ トレイ ビュー コート ３６１２
(72)発明者 ヒープ・テ・ルー
アメリカ合衆国 ９２１２６ カリフォルニア州 サン・ディエゴ ペンロッド・レーン １０３３０
(72)発明者 シンシア・ルイーズ・パルマー
アメリカ合衆国 ９１９４１ カリフォルニア州 サン・ディエゴ オグラム・ドライブ ９８４７
(72)発明者 ジークフリード・ハインツ・ライッヒ
アメリカ合衆国 ９２０７５ カリフォルニア州 ソラーナ・ビーチ グレンモント・ドライブ ３１１
(72)発明者 アンナ・マリア・テンプチーク－ラッセル
アメリカ合衆国 ９２０６５ カリフォルニア州 ラモナ ウッド・メドウ・レーン ３２０
(72)発明者 ミン・テン
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サン・ディエゴ シーチェイス・ストリート ５１８５
(72)発明者 クリスティーン・トーマス
アメリカ合衆国 ９２１２２ カリフォルニア州 サン・ディエゴ レボン・ドライブ・シャープ ６４１５ ３５５０
(72)発明者 マイケル・デイビッド・バーニー
アメリカ合衆国 ９２０７５ カリフォルニア州 ソラーナ・ビーチ バーバラ・アヴェニュー ７３８
(72)発明者 マイケル・ブレナン・ウォレス
アメリカ合衆国 ９２１２２ カリフォルニア州 サン・ディエゴ チャーマント・ドライブ・シャープ３１１ ７５３２
(72)発明者 マイケル・レイモンド・コリンズ
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サン・ディエゴ サイエンス・センター・ドライブ １０７７０

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB05 CC17 EE02 FF10 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB07 BB08 BB09 CC22 CC23
CC51 CC62 CC75 CC76 CC81 DD04 DD06 DD10 DD12 DD22
EE01
4C065 AA01 AA04 AA05 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01
HH06 JJ01 KK10 LL01 PP02 PP03 PP09
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC67 CB05 CB22 GA02 GA06 GA07
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA89 ZB15
ZB26 ZC20

【要約の続き】
【選択図】 なし