

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3552935号
(P3552935)

(45) 発行日 平成16年8月11日(2004.8.11)

(24) 登録日 平成16年5月14日(2004.5.14)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C07C 43/225
C07C 43/23
C07C 309/66
C07C 309/73
// C07D 209/08C07C 43/225 C
C07C 43/23 E
C07C 309/66
C07C 309/73
C07D 209/08

請求項の数 1 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願平10-377981
 (22) 出願日 平成10年12月16日(1998.12.16)
 (62) 分割の表示 特願平5-342177の分割
 原出願日 平成5年12月1日(1993.12.1)
 (65) 公開番号 特開平11-269117
 (43) 公開日 平成11年10月5日(1999.10.5)
 審査請求日 平成12年11月17日(2000.11.17)

(73) 特許権者 000104560
 キッセイ薬品工業株式会社
 長野県松本市芳野19番48号
 (72) 発明者 北澤 牧雄
 長野県松本市大字寿白瀬淵80-15
 (72) 発明者 阪 正昭
 長野県塩尻市大字広丘高出1486-67
 7 パルデンス桔梗A-1
 (72) 発明者 岡崎 浩輔
 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1822番
 地1 サンビレッジ西穂高D-201
 (72) 発明者 小澤 基裕
 長野県松本市大字芳川平田271-1番地
 こまのいえA201号

最終頁に続く

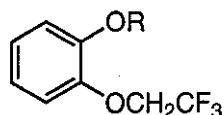
(54) 【発明の名称】 フェノールエーテル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



(式中のRは水素原子、2-ヒドロキシエチル基、2-ブロモエチル基、2-(4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ)エチル基または2-メタンスルホニルオキシエチル基である)で表されるフェノールエーテル誘導体またはその塩。 10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

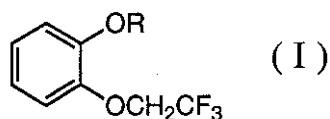
本発明は医薬品の製造中間体として有用なフェノールエーテル誘導体またはその塩に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、一般式

【0003】

【化2】

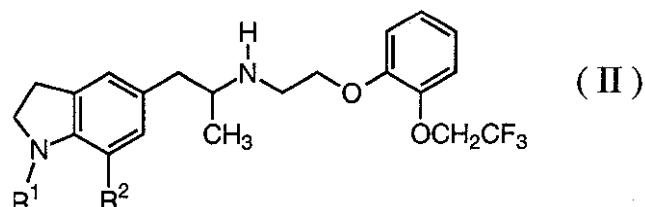


【 0 0 0 4 】

(式中のRは水素原子、2-ヒドロキシエチル基、2-ブロモエチル基、2-(4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ)エチル基または2-メタンスルホニルオキシエチル基である)で表される、選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することなく尿道内圧を低下させ、排尿困難治療剤として有用な、一般式

【 0 0 0 5 】

【化 3】



【 0 0 0 6 】

(式中の R^1 は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基またはアリール基を有していてもよく不飽和結合を有することもある脂肪族アシル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール置換低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジアルキル置換カルバモイル基またはシアノ基を有する低級アルキル基、置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい芳香族アシル基、フロイル基またはピリジルカルボニル基であり、 R^2 はシアノ基またはカルバモイル基である)で表されるインドリン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩の製造中間体に関するものである。

【 0 0 0 7 】

【従来の技術】

尿道内圧低下作用を有する排尿困難治療剤として塩酸プラゾシン（塩酸 1－（4－アミノ－6，7－ジメトキシ－2－キナゾリニル）－4－（2－フロイル）ピペラジン）が市販されているが、塩酸プラゾシンは同時に血圧低下作用も有するため、例えば、起立性低血圧を惹起するという副作用が報告されており、患者、特に老人には慎重な服用が要求される等の使用上の問題点が指摘されている。それ故、尿道内圧低下作用を主薬効とする排尿困難治療剤の有する副作用である血圧低下作用を軽減するため、選択的に尿道平滑筋の収縮を抑制し、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない新しいタイプの排尿困難治療剤の開発が強く囑望されていた。

【 0 0 0 8 】

【発明が解決しようとする課題】

前記一般式（ⅠⅠ）で表されるインドリン誘導体は、選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有することが全く報告されていない、文献未記載の新規な化合物であり、血圧に対して影響が少なく、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として有用である。本発明の目的は、前記一般式（ⅠⅠ）で表される新規なインドリン誘導体の製造に有用な製造中間体を提供することである。

【 0 0 0 9 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し排尿困難治療剤として有用な化合物を見い出すべく鋭意研究した結果、前記一般式（II）で表されるある種のインドリン誘

導体が、強力な尿道内圧低下作用を発揮し、かつ血圧低下作用が緩和であるという知見に基づき、前記一般式（I）で表されるフェノールエーテル誘導体はその製造中間体として有用であることを見出し、本発明を成すに至った。

【0010】

尚、前記一般式（I I）で表される化合物において、低級アルキルとは炭素数1～6の直鎖状および分枝状のアルキルを、ヒドロキシアルキルとは水酸基を有し、但し、該水酸基はα位以外の位置に存する、炭素数2～6の直鎖状および分枝状のアルキルを、低級アルコキシとは炭素数1～6の直鎖状および分枝状のアルコキシを、シクロアルキルとは5～7員環の環状アルキルをそれぞれいう。また、アリールとはフェニル、ナフチル等の芳香族炭化水素を、芳香族アシルとは上述と同じ意味を有するアリールを有するカルボン酸のアシルを、不飽和結合を有することもある脂肪族アシルとは炭素数2～7からなる直鎖状および分枝状のアルキルカルボン酸または炭素数3～7からなる直鎖状および分枝状のアルケニルカルボン酸のアシルを、脂肪族アシルオキシアルキルとは上記脂肪族アシル基で置換された水酸基を有し、但し、該脂肪族アシルオキシ基はα位以外の位置に存する、炭素数4～13のアルキルカルボニルオキシアルキルをそれぞれいう。さらに、フロイルとは2-フロイル、3-フロイルを、ピリジルカルボニルとは2-ピリジルカルボニル、3-ピリジルカルボニルおよび4-ピリジルカルボニルを、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等をそれぞれいう。

【0011】

本発明の前記一般式（I）で表されるフェノールエーテル誘導体は新規な化合物であり、以下のようにして製造することができる。

【0012】

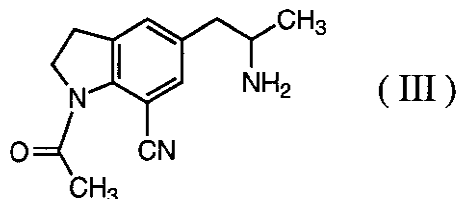
即ち、本発明の化合物は、1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンを三臭化ホウ素等により分解し、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノールを得、所望により、1, 2-ジブromoエタンと反応させるか、またはブromo酢酸エチルと反応させた後、水素化リチウムアルミニウム等を用いて還元し、2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エタノールを得、更に所望により、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライドまたはメタンスルホニルクロライドと反応させることにより製造することができる。尚、このようにして得られた本発明の化合物の中、塩に誘導できる化合物においては、常法によりその塩とすることができる。

【0013】

本発明の化合物は、以下の方法により排尿困難治療剤として有用な前記一般式（I I）のインドリン誘導体に誘導することができる。例えば、1-(2-ブromoエトキシ)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン、4-ニトロベンゼンスルホン酸2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル又はメタンスルホン酸2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル若しくはその塩を式

【0014】

【化4】



【0015】

で表される化合物と反応させ、式

【0016】

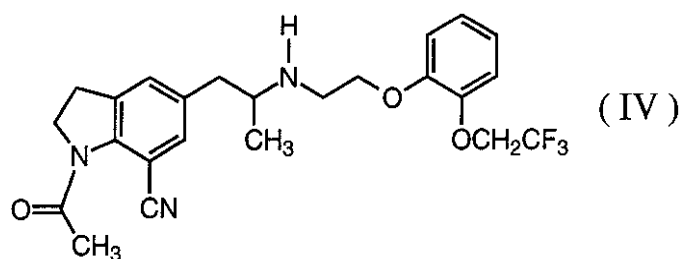
【化5】

10

20

30

40

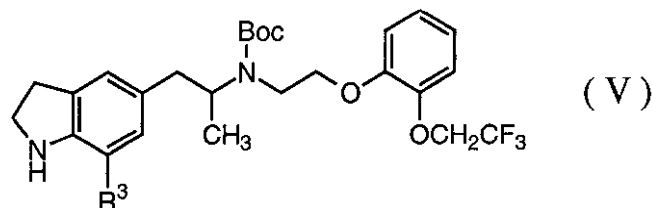


【0017】

で表される化合物を得、Boc化試薬を用いてBoc化し、アルカリ条件下で脱アセチル
 化した後、所望により、水酸化アルカリの存在下、過酸化水素で処理することにより得ら
 れる一般式

【0018】

【化6】



【0019】

(式中のBocはtert-ブトキシカルボニル基であり、R³はシアノ基またはカルバ
 モイル基である)で表される化合物と、一般式

【0020】

R⁴OH (VI)

【0021】

(式中のR⁴は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子、保護基で保護された水
 酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基またはアリー
 ル基を有してもよく不飽和結合を有することもある脂肪族アシル基、置換基として1個な
 いしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい芳香族アシル基、フロイル基またはピリ
 ジルカルボニル基である)で表されるカルボン酸またはそれらの反応性官能的誘導体とを
 、必要に応じ、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイ
 ミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させるか、または
 、一般式

【0022】

R⁵-A (VII)

【0023】

(式中のR⁵は保護基で保護されたヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル
 基、置換基として低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリアル置換低級ア
 ルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジアルキル置換カルバモイル基また
 はシアノ基を有する低級アルキル基であり、Aはハロゲン原子、4-ニトロベンゼンスル
 ホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である)で表される化合物とを反応させ
 、必要に応じて、常法に従い、水酸基の保護基を除去するか、常法に従い加水分解し、さ
 らに必要に応じてO-アシル化またはベンジル化した後、トリフルオロ酢酸等の試薬によ
 り得られた化合物のBoc基を除去するか、または得られた化合物を濃塩酸で処理するこ
 となどにより製造することができる。

【0024】

上記製造方法において、カルボン酸の反応性官能的誘導体としては、酸ハライド、酸無水
 物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができる。

【0025】

10

20

30

40

50

【化 7】



【化 8】



30

【化 9】



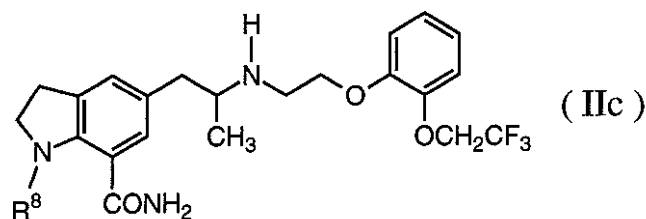
50

【0033】

前記一般式 (I I) の化合物の中、一般式

【0034】

【化10】



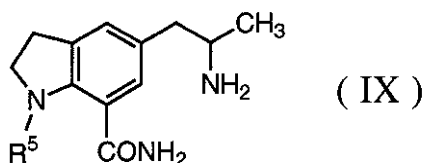
10

【0035】

(式中の R^8 はヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリアル置換低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジアルキル置換カルバモイル基またはシアノ基を有する低級アルキル基である) で表される化合物は、一般式

【0036】

【化11】



20

【0037】

(式中の R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を、1-(2-ブromoエトキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン、4-ニトロベンゼンスルホン酸2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル又はメタンスルホン酸2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルと反応させ、必要に応じ、水酸基の保護基を除去するかまたは得られた化合物を加水分解し、さらに必要に応じて、得られた化合物をO-アシル化またはベンジル化することにより製造することができる。

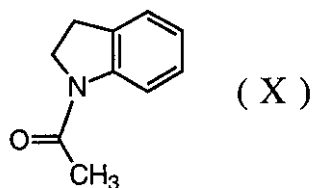
30

【0038】

上記製造方法において用いられる前記一般式 (I I I) で表される化合物は、式

【0039】

【化12】



40

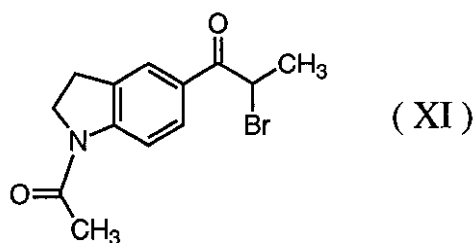
【0040】

で表される化合物と2-ブromoproピオン酸ハライドとをルイス酸の存在下反応させるか同様の条件下プロピオン酸ハライドと反応させた後、例えば、三臭化水素酸ピロリドン等のブrom化剤を用いてブrom化することにより得られる、式

【0041】

【化13】

50



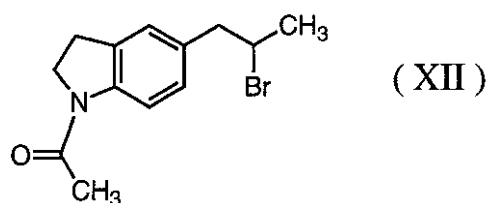
【0042】

で表される化合物をトリエチルシラン等の還元剤で還元することにより、式

10

【0043】

【化14】



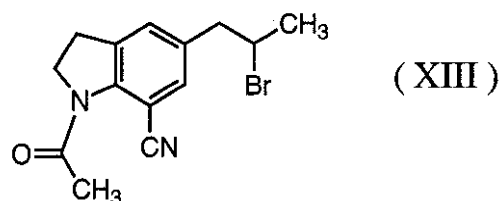
【0044】

20

で表される化合物に変換した後、常法によりニトロ化し、次いで水素気流下、例えば、酸化白金等の触媒を用いて処理し、さらにシアン化銅を用いてザンドマイヤー反応を行い、式

【0045】

【化15】



30

【0046】

で表される化合物を得、更にアジ化ナトリウムとを反応させた後、得られたアジド化合物を還元することにより製造することができる。

【0047】

上記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(VI)、(VII)および前記式(X)で表される化合物は市販品として入手するか、公知の方法により製造することができる。

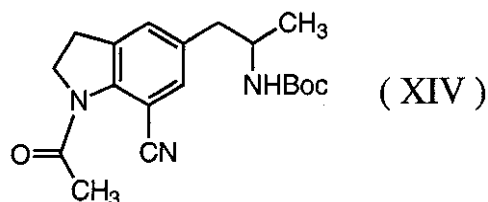
【0048】

40

上記製造方法において用いられる前記一般式(IX)で表される化合物は、前記式(III)で表される化合物とBoc化試薬を反応させ、一般式

【0049】

【化16】



【0050】

(式中のBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、アルカリ条件下で脱アセチル化し、水酸化アルカリの存在下、過酸化水素で処理し、得られた化合物と前記一般式(VII)で表される化合物を反応させ、さらに、トリフルオロ酢酸等の試薬によりBoc基を除去することにより製造することができる。

10

【0051】

このようにして得られた前記一般式(II)の化合物は、ウサギの尿道を用いた*in vivo*の試験において、概ね $5 \times 10^{-11} \sim 4 \times 10^{-8}$ Mの濃度で 10^{-5} Mのフェニレフリンによる収縮を50%抑制する活性を示した。例えば、(R)-1-ブチル-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドは 3.1×10^{-9} Mの濃度で50%抑制活性を示した。また、北田真一郎らの試験(J. Smooth Muscle Res., 27(4), 254(1991))に準拠した方法で実施した、ラットを用いた*in vivo*の試験において、前記一般式(II)の化合物は概ね0.5~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量でフェニレフリン(30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)により生じる尿道内圧の上昇を50%阻害する活性を示した。例えば、(R)-1-ブチル-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドは1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、(R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドは1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で50%阻害活性を示した。同様に、現在排尿困難症の治療に使用されている塩酸プラゾシンについて試験を行った結果、4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で同様の効果が確認された。

20

【0052】

また、被検化合物を大腿静脈から静脈内投与したラットにおける通常行われる*in vivo*での血圧測定試験において、塩酸プラゾシンが2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で10%血圧降下作用を示したのに対し、前記一般式(II)の化合物は約10~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で10%血圧降下作用を示した。例えば、(R)-1-ブチル-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドは34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で、また(R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドは26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で同様の作用を示した。このように、本発明の化合物は、強力な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、一般的に尿道内圧を低下させる作用に比して、血圧降下に及ぼす影響が軽微であり、尿道平滑筋収縮抑制作用を発現する投与量での血圧低下作用は極めて緩和である。例えば、塩酸プラゾシンと比較した場合、尿道平滑筋に対する作用は血管に対して数倍以上の良好な選択性を示し、中には10倍ないし100倍以上の卓越した選択性を示す化合物もあり、強力な血圧低下または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として非常に有用な化合物である。

30

40

【0053】

前記一般式(II)の化合物は少なくとも1個の不斉炭素有しており、それぞれの不斉炭素において(R)配置および(S)配置の2つの立体配置が存在するが、いずれの配置の化合物も使用でき、またそれらの混合物も使用できる。前記一般式(II)の化合物の中、不飽和結合を有するものには、EおよびZの幾何学異性が存在するが、いずれの化合

50

物も使用できる。これらの化合物において、尿道内圧低下作用に比して血圧低下作用が緩和である、すなわち、尿道平滑筋に対する選択性の高い化合物が好ましい。

【0054】

また、前記一般式 (I I) の化合物は3つの置換基を有しており、置換基 R^1 においては置換基としてカルボキシ基を有していてもよい脂肪族アシル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはアリール置換低級アルコキシカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、置換基 R^2 においてはカルバモイル基が好ましく、具体的には、1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、1-ブチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、4-[5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]-7-カルバモイルインドリン-1-イル]酪酸、1-(3-メトキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、1-(4-ヒドロキシブチル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド等をあげることができる。

【0055】

また、特に好ましい化合物として、例えば、1-ブチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、1-(3-メトキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、(R)-1-ブチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、(R)-1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、(R)-1-(3-メトキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド、および(R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドをあげることができる。

【0056】

前記一般式 (I I) で表されるインドリン誘導体は、常法に従い、薬理学的に許容される塩とすることができ、また、塩基性窒素原子を2個有する化合物はモノないしジ酸付加塩とすることができ、

【0057】

薬理学的に許容される塩としては、例えば、カルボキシ基を有する化合物はナトリウム、カリウム、カルシウム等のような無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジンなどの有機アミンとの塩に変換することもできる。また、当該化合物の中、置換基 R が置換または無置換のアシル基またはフロイル基である化合物である場合は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、コハ

10

20

30

40

50

ク酸、酒石酸、2, 4-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 5-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸、(+)-カンファースルホン酸、(-)-カンファースルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1-ブタンスルホン酸、フマル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等とのモノ酸付加塩に変換することができる。さらに、当該化合物の中、置換基 R が置換アルキル基またはピリジルカルボニル基である化合物は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2, 4-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 5-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸、(+)-カンファースルホン酸、(-)-カンファースルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1-ブタンスルホン酸等とのモノまたはジ酸付加塩、または酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等とのモノ酸付加塩に変換することができる。これらの薬理学的に許容される塩もフリー体と同様に選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強力な血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として有用である。

10

【0058】

前記一般式 (I I) で表されるインドリン誘導体およびその塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により調製することができる。

【0059】

20

その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合などによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.5~500mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.05~100mgの範囲内で投与される。

【0060】

【実施例】

本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明する。なお、各参考例および実施例中の化合物の融点はすべて未補正である。

【0061】

実施例1

2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノール
2-メトキシフェノール150mg、ヨウ化2, 2, 2-トリフルオロエチル584mgおよび炭酸カリウム400mgを乾燥ジメチルホルムアミド10ml中に加え、130℃で激しく攪拌しながら6時間反応させた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/クロロホルム=5/2）で精製し、油状の1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン179mgを得た。

30

【0062】

NMR (CDCl₃)

δ: 3.87 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=8.4Hz), 6.85~7.10 (4H, m)

40

【0063】

1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン3.83gを乾燥塩化メチレン50mlに溶かし、氷冷攪拌下に三臭化ホウ素3.1mlを滴下したのち30分間反応させた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液500mlに注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/ジエチルエーテル=20/1）で精製し、融点49~50℃の2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノール2.37gを得た。

【0064】

50

IR (KBr) : ν OH 3310 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 4.42 (2H, q, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 5.53 (1H, s), 6.80~7.10 (4H, m)

【0065】

実施例 2

1-(2-ブロモエトキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン
2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノール 2.85 g と 1,2-ジブロモエタン 1.68 ml を水酸化ナトリウム 0.63 g の水 15 ml 溶液に加え、120℃で攪拌下に8時間反応させた。反応液に濃塩酸 1.3 ml を加え、ジエチルエーテルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／ジエチルエーテル=5／1）で精製し、油状の1-(2-ブロモエトキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン 1.78 g を得た。

【0066】

NMR (CDCl_3)

δ : 3.67 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.34 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.90~7.20 (4H, m)

【0067】

実施例 3

2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エタノール
2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノール 200 mg を乾燥ジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし、プロモ酢酸エチル 138 μl と炭酸カリウム 216 mg を加え、攪拌下に室温で1時間、60℃で1時間反応させた。反応液に酢酸エチルを加え水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ酢酸エチル 270 mg を得た。

【0068】

IR (neat) : ν C=O 1760 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.47 (2H, q, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 4.68 (2H, s), 6.85~7.10 (4H, m)

【0069】

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ酢酸エチル 270 mg の乾燥テトラヒドロフラン 3 ml 溶液を、水素化リチウムアルミニウム 79 mg の乾燥テトラヒドロフラン 1 ml 懸濁液に、氷冷攪拌下に滴下したのち、室温で40分間反応させた。反応液に無水硫酸ナトリウムを加え、攪拌下に水を滴下したのち不溶物をろ去した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=2／1）で精製し、油状の2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エタノール 213 mg を得た。

【0070】

IR (neat) : ν OH 3400 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 2.24 (1H, br s), 3.90~4.00 (2H, m), 4.10~4.15 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.90~7.10 (4H, m)

【0071】

実施例 4

メタンスルホン酸 2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル
2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エタノール 210 mg を

塩化メチレン 1 ml に溶かし、氷冷攪拌下にトリエチルアミン 186 μ l とメタンスルホンクロリド 83 μ l を加え、室温で 30 分間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に水を加えジエチルエーテルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、融点 40.5～42.0℃のメタンスルホン酸 2-〔2-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチル 273 mg を得た。

【0072】

IR (KBr) : ν SO₂ 1350, 1120 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ : 3.12 (3H, s), 4.25～4.30 (2H, m), 4.38 (2H, q, J = 8.3 Hz), 4.55～4.65 (2H, m), 6.90～7.10 (4H, m)

【0073】

参考例 1

1-アセチル-5-（2-ブロモプロピル）インドリン

1-アセチル-5-プロピオニルインドリン 1.65 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶かし、濃硫酸 5 滴と三臭化水素酸ピロリドン 4.14 g を加え、室温で 16 時間反応させた。不溶物をろ去しろ液を減圧下に濃縮後、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をエタノールより再結晶し、融点 140～142℃の 1-アセチル-5-（2-ブロモプロピオニル）インドリン 1.78 g を得た。

【0074】

IR (KBr) : ν C=O 1675, 1660 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ : 1.89 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.27 (3H, s), 3.26 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4 Hz), 5.27 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.4 Hz)

【0075】

1-アセチル-5-（2-ブロモプロピオニル）インドリン 210 g をトリフルオロ酢酸 700 ml に溶かし、氷冷攪拌下にトリエチルシラン 190 g を 30 分かけて加えたのち、氷冷下で 30 分続いて室温で 1 時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物を水 2 l に注ぎヘキサン 500 ml を加え攪拌した。不溶物をろ取しヘキサンで洗浄後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、融点 124～126℃の 1-アセチル-5-（2-ブロモプロピル）インドリン 153 g を得た。

【0076】

IR (KBr) : ν C=O 1652 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ : 1.68 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.22 (3H, s), 2.95～3.10 (1H, m), 3.10～3.25 (3H, m), 4.06 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.20～4.30 (1H, m), 6.90～7.05 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.9 Hz)

【0077】

参考例 2

1-アセチル-5-（2-ブロモプロピル）-7-ニトロインドリン

1-アセチル-5-（2-ブロモプロピル）インドリン 153 g を酢酸 240 ml に溶かし、氷冷攪拌下に発煙硝酸 120 ml を 1 時間かけて加えたのち、室温で 30 分間反応させた。反応液をゆっくり氷水に注いだ後不溶物をろ取し、ベンゼン 1.5 l に溶かして水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶し、融点 119～120℃の 1-アセチル-5-（

10

20

30

40

50

2-ブロモプロピル)-7-ニトロインドリン155gを得た。

【0078】

IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}} \quad 1680 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 1.73 (3H, d, $J=6.6 \text{ Hz}$), 2.26 (3H, s), 3.10~3.15 (2H, m), 3.22 (2H, t, $J=8.0 \text{ Hz}$), 4.20~4.30 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.49 (1H, s)

【0079】

参考例3

1-アセチル-5-(2-ブロモプロピル)インドリン-7-カルボニトリル

10

1-アセチル-5-(2-ブロモプロピル)-7-ニトロインドリン50gをエタノール1.5lに溶かし、酸化白金2.5gを加え、常圧水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。触媒をろ去後ろ液を減圧下に濃縮乾固し、1-アセチル-7-アミノ-5-(2-ブロモプロピル)インドリン45gを得た。

【0080】

NMR (CDCl₃)

δ : 1.66 (3H, d, $J=6.6 \text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.92 (1H, dd, $J=13.9, 7.7 \text{ Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.8 \text{ Hz}$), 3.13 (1H, dd, $J=13.9, 6.6 \text{ Hz}$), 4.04 (2H, t, $J=7.8 \text{ Hz}$), 4.20~4.30 (1H, m), 4.81 (2H, br s), 6.40 (1H, s), 6.47 (1H, s)

20

【0081】

1-アセチル-7-アミノ-5-(2-ブロモプロピル)インドリン59.4gを氷冷下に28%塩酸50mlに溶かし、内温を0~5℃に保ちながら亜硝酸ナトリウム16.2gの水溶液40mlを加え、1時間反応させた。反応液に氷冷攪拌下炭酸ナトリウムを加えpH7とした。

【0082】

一方、シアン化銅17.9gを水150mlに懸濁し、室温でシアン化ナトリウム32gを少量ずつ加えたのちトルエン150mlを加え、75℃で30分間攪拌した。これに、先に調製したジアゾニウム塩を加え、75℃で攪拌下に2時間反応させた。反応液を酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2)で精製し、融点115~117℃の1-アセチル-5-(2-ブロモプロピル)インドリン-7-カルボニトリル29.1gを得た。

【0083】

IR (KBr) : $\nu_{\text{CN}} \quad 2228 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{C=O}} \quad 1673 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 1.72 (3H, d, $J=6.7 \text{ Hz}$), 2.32 (3H, s), 3.05~3.10 (2H, m), 3.15 (2H, t, $J=8.0 \text{ Hz}$), 4.15 (2H, t, $J=8.0 \text{ Hz}$), 4.15~4.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, s)

40

【0084】

参考例4

1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-(2-ブロモプロピル)インドリン-7-カルボニトリル1.42gとアジ化ナトリウム0.30gをジエチレングリコールモノエチルエーテル1.4mlと水3.2mlに溶かし、90℃で攪拌下に9.5時間反応させた。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去

50

し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝3／1）で精製し、油状の1-アセチル-5-（2-アジドプロピル）インドリン-7-カルボニトリル1.10gを得た。

【0085】

IR (neat) : ν_{CN} 2250 cm^{-1}
 ν_{N_3} 2145 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl₃)

10

δ : 1.29 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.72 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 3.15 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.60~3.75 (1H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.30 (1H, s)

【0086】

1-アセチル-5-（2-アジドプロピル）インドリン-7-カルボニトリル0.20gをエタノール16mlに溶かし、5%パラジウム-硫酸バリウム102mgを加え、常圧水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。触媒をろ去後ろ液を減圧下に濃縮乾固し、融点94~96℃の1-アセチル-5-（2-アミノプロピル）インドリン-7-カルボニトリル0.18gを得た。

20

【0087】

IR (KBr) : ν_{NH} 3375 cm^{-1}
 ν_{CN} 2220 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl₃)

δ : 1.11 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.51 (1H, dd, $J=13.4, 7.9$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=13.4, 5.4$ Hz), 3.05~3.25 (3H, m), 4.15 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, s)

30

【0088】

参考例5

1-アセチル-5-〔2-〔2-〔2-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-（2-アミノプロピル）インドリン-7-カルボニトリル1.37gと1-（2-ブロモエトキシ）-2-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）ベンゼン1.50gをエタノール6mlに溶かし、炭酸水素ナトリウム0.47gを加え、封管中95℃で12時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／ジエチルエーテル／メタノール＝5／5／1）で精製後、ジエチルエーテル-ヘキサンで再結晶し、融点64~65℃の1-アセチル-5-〔2-〔2-〔2-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボニトリル1.30gを得た。

40

【0089】

IR (KBr) : ν_{NH} 2931 cm^{-1}
 ν_{CN} 2221 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1673 cm^{-1}

NMR (CDCl₃)

50

δ : 1.06 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.56 (1H, dd, $J = 13.2, 6.9$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz), 2.90~3.20 (5H, m), 4.00~4.20 (4H, m), 4.33 (2H, q, $J = 8.4$ Hz), 6.80~7.20 (4H, m), 7.24 (1H, s), 7.30 (1H, s)

【0090】

参考例 6

1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル 18.85 g とメタンスルホン酸 2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル 24.34 g をエタノール 155 ml に溶かし、炭酸水素ナトリウム 7.81 g を加え 24 時間加熱還流させた。反応液に水 1 l を加えジエチルエーテルで抽出したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール = 10／1）で精製し、融点 64~65℃ の 1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 23.48 g を得た。この物は参考例 5 で得られた化合物と物性が完全に一致した。

【0091】

参考例 7

(R)-(+) - 1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

(±) - 1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 4.46 g をエタノール 20 ml に溶かし、(+)-マンデル酸 1.52 g を加え室温で放置後、析出結晶をろ取した。得られた結晶をメタノール-エタノール (35 ml / 35 ml)、メタノール-エタノール (28 ml / 14 ml)、メタノール (15 ml)、メタノール (13 ml) より順次再結晶し、(R)-(+) - 1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリルと (+)-マンデル酸の塩 740 mg を得た。この塩を、酢酸エチル 50 ml と 10% 炭酸ナトリウム水溶液 50 ml の混液に加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点 57~59℃ の (R)-(+) - 1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 494 mg を得た。

【0092】

比旋光度: $[\alpha]^{25}_D - 21.3^\circ$ ($c = 1.02$, MeOH)

【0093】

この物の NMR は参考例 5 で得られた化合物と完全に一致した。

【0094】

参考例 8

(S)-(+)-1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

(±) - 1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 3.86 g と (-)-マンデル酸 1.27 g より、参考例 7 と同様にして融点 57~59℃ の (S)-(+)-1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 681 mg を得た。

10

20

30

40

50

【0095】

比旋光度： $[\alpha]^{25}_D + 21.3^\circ$ ($c = 1.03$, MeOH)

【0096】

この物のNMRは参考例5で得られた化合物と完全に一致した。

【0097】

参考例9

1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル又はその光学活性体と二炭酸ジ-tert-ブチルを常法に従い反応させることにより、以下の化合物を製造した。

10

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

【0098】

IR (KBr) : $\nu_{CN} 2228\text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{C=O} 1680\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 1.27 (3H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 13.8, 6.6\text{ Hz}$), 2.80~3.15 (3H, m), 3.30~3.60 (2H, m), 3.85~4.20 (5H, m), 4.36 (2H, q, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.80~7.40 (6H, m)

20

【0099】

(-) - 1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

【0100】

比旋光度： $[\alpha]^{25}_D - 46.7^\circ$ ($c = 1.10$, MeOH)

【0101】

この物のNMRは上記のラセミ体の化合物と完全に一致した。

30

【0102】

(+) - 1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

【0103】

比旋光度： $[\alpha]^{25}_D + 47.3^\circ$ ($c = 1.14$, MeOH)

【0104】

この物のNMRは上記のラセミ体の化合物と完全に一致した。

【0105】

参考例10

40

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル又はその光学異性体をエタノール中水酸化ナトリウムを用いて常法に従い加水分解することにより、以下の化合物を製造した。5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

【0106】

IR (KBr) : ν_{NH} 3360 cm^{-1}
 ν_{CN} 2200 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1665 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.24 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.57 (1H, dd, $J=13.8, 6.7\text{ Hz}$), 2.70~2.95 (1H, m), 3.01 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.30~3.55 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.80~4.15 (3H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.4\text{ Hz}$) 10
 6.80~7.15 (6H, m)

【0107】

(-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボニトリル

【0108】

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -56.6^\circ$ ($c=1.14$, MeOH)

【0109】

この物のNMRは上記のラセミ体の化合物と完全に一致した。

【0110】

(+) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボニトリル 20

【0111】

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +55.2^\circ$ ($c=1.09$, MeOH)

【0112】

この物のNMRは上記のラセミ体の化合物と完全に一致した。

【0113】

参考例11

5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボニトリル又はその光学異性体を水酸化ナトリウムの存在下過酸化水素で処理し、シアノ基をカルバモイル基に変換することにより、以下の化合物を製造した。 30

5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド

【0114】

IR (KBr) : ν_{NH} 3423 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1658 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.25 (3H, br s), 1.41 (9H, s), 2.45~3.10 (4H, m), 3.30~3.55 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.80~4.15 (3H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.50 (1H, br s), 6.20 (1H, br s), 6.80~7.30 (6H, m) 40

【0115】

(-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド

【0116】

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -38.1^\circ$ ($c=1.15$, MeOH) 50

【0117】

この物のNMRは上記のラセミ体の化合物と完全に一致した。

【0118】

(+)-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド

【0119】

比旋光度: $[\alpha]^{25}_D + 42.9^\circ$ (c=1.16, MeOH)

【0120】

この物のNMRは上記のラセミ体の化合物と完全に一致した。

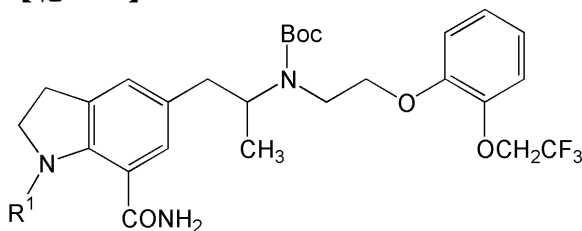
10

【0121】

参考例12

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド又はその光学異性体を塩基の存在下相当するアシル化剤を用いて常法によりアシル化することにより、以下の化合物を製造した。

【化17】



20

【0122】

【表1】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 $[\alpha]^{25}_D$	NMR (δ , CDCl ₃)
ブチリル	3423 (NH) 3353 (NH) 1680 (C=O)		0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, s), 1.42(9H, s), 1.70~1.85(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.3Hz), 2.70(1H, br s), 2.85~3.10(3H, m), 3.30~3.60(3H, m), 3.80~4.20(4H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.80~7.25(6H, m)
ブチリル	ラセミ体に 同じ	-39.8° (c=1.22, MeOH)	ラセミ体に同じ
ブチリル	ラセミ体に 同じ	+39.9° (c=1.13, MeOH)	ラセミ体に同じ
アセチル	3423 (NH) 1672 (C=O)		1.20~1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 2.22(3H, s), 2.65~2.80(1H, m), 2.90~3.10(3H, m), 3.30~3.60(2H, m), 3.85~4.20(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.80~7.25(6H, m)

30

40

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0123】

参考例13

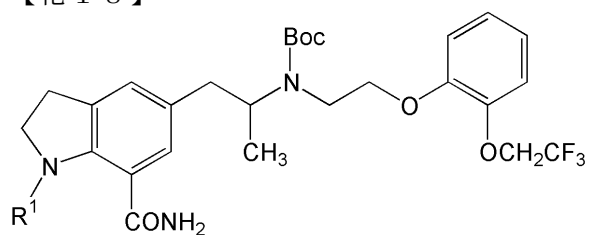
5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオ

50

ロエトキシ〕フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボキサミド又はその光学異性体を塩基の存在下相当するアルキル化剤を用いて常法によりアルキル化することにより、以下の化合物を製造した。

【0124】

【化18】



【0125】

【表2】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-エトキシカルボニルプロピル	3447 (NH) 3346 (NH) 1736 (C=O) 1673 (C=O)		1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.39(3H, s), 1.58(9H, s), 1.80~1.95(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.4Hz), 2.60~2.70(1H, m), 2.75~2.90(1H, m), 2.95(2H, t, J=8.2Hz), 3.04(2H, t, J=8.2Hz), 3.30~4.30(9H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.53(1H, br s), 6.80~7.20(6H, m), 7.30(1H, s)
3-イソプロポキシカルボニルプロピル	3440 (NH) 3390 (NH) 1729 (C=O) 1687 (C=O)		1.10~1.35(9H, m), 1.39(9H, s), 1.80~1.95(2H, m), 2.31(2H, t, J=7.4Hz), 2.55~3.20(5H, m), 3.30~4.30(8H, m), 4.36(2H, q, J=8.5Hz), 4.90~5.10(1H, m), 5.60(1H, br s), 6.80~7.25(6H, m), 7.31(1H, s)
3-メトキシカルボニルプロピル	3450 (NH) 3350 (NH) 1750 (C=O) 1670 (C=O)	-16.8° (c=1.45, MeOH)	1.15~1.50(12H, m), 1.85~1.95(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.3Hz), 2.55~3.10(6H, m), 3.30~3.60(4H, m), 3.67(3H, s), 3.75~4.20(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.54(1H, br s), 6.80~7.15(6H, m), 7.29(1H, br s)
3-エトキシカルボニルプロピル	3440 (NH) 3346 (NH) 1732 (C=O) 1675 (C=O)	-35.0° (c=1.02, MeOH)	1.20~1.30(6H, m), 1.40(9H, s), 1.85~1.95(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.3Hz), 2.60~2.70(1H, m), 2.75~2.90(1H, m), 2.95(2H, t, J=8.2Hz), 3.04(2H, t, J=8.4Hz), 3.35~3.60(4H, m), 3.85~4.30(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.51(1H, br s), 6.85~7.15(6H, m), 7.31(1H, s)
3-ベンジルオキシカルボニルプロピル	3450 (NH) 3320 (NH) 1740 (C=O) 1670 (C=O)	-31.3° (c=1.10, MeOH)	1.15~1.50(12H, m), 1.85~2.00(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.3Hz), 2.55~3.10(6H, m), 3.25~3.65(4H, m), 3.80~4.20(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.11(2H, s), 5.48(1H, br s), 6.80~7.15(6H, m), 7.20~7.40(6H, m)
3-プロポキシカルボニルプロピル	3437 (NH) 3351 (NH) 3185 (NH) 1735 (C=O) 1676 (C=O)	-35.0° (c=1.01, MeOH)	0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.25(3H, d, J=7.1Hz), 1.40(9H, s), 1.55~1.70(2H, m), 1.85~1.95(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.4Hz), 2.60~2.70(1H, m), 2.75~2.90(1H, m), 2.95(2H, t, J=8.3Hz), 3.00~3.10(2H, m), 3.35~3.60(4H, m), 3.85~4.30(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.50(1H, br s), 6.85~7.15(6H, m), 7.30(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0126】

【表3】

10

20

30

40

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-ブトキシカルボニルプロピル	3437 (NH) 3339 (NH) 1729 (C=O) 1672 (C=O)	-35.1° (c=1.03, MeOH)	0.92(3H, t, J=7.4Hz), 1.15~1.65(14H, m), 1.85~1.95(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.4Hz), 2.60~4.40(19H, m), 5.48(1H, br s), 6.85~7.35(7H, m)
3-イソペンチルオキシカルボニルプロピル	1729 (C=O) 1673 (C=O)	-32.0° (c=1.19, MeOH)	0.85~0.95(6H, m), 1.20~1.30(3H, m), 1.40(9H, s), 1.45~1.55(2H, m), 1.60~1.75(1H, m), 1.85~1.95(2H, m), 2.33(2H, t, J=7.3Hz), 2.60~2.70(1H, m), 2.75~3.10(5H, m), 3.30~3.65(5H, m), 3.80~4.20(4H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.50(1H, br s), 6.85~7.20(6H, m), 7.30(1H, s)
エトキシカルボニルメチル	3448 (NH) 3355 (NH) 3195 (NH) 1746 (C=O) 1676 (C=O)	-37.1° (c=1.02, MeOH)	1.20~1.30(6H, m), 1.41(9H, s), 2.55~2.70(1H, m), 2.80~2.95(1H, m), 3.01(2H, t, J=8.4Hz), 3.35~3.60(4H, m), 3.85~4.30(7H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.45(1H, br s), 6.70~7.10(6H, m), 7.26(1H, s)
4-エトキシカルボニルブチル	3436 (NH) 1736 (C=O) 1672 (C=O)	-20.3° (c=1.04, MeOH)	1.20~1.30(6H, m), 1.40(9H, s), 1.55~1.80(4H, m), 2.25~2.40(2H, m), 2.50~3.10(6H, m), 3.35~3.60(4H, m), 3.80~4.30(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.3Hz), 5.57(1H, br s), 6.80~7.20(6H, m), 7.30(1H, s)
5-エトキシカルボニルペンチル	3425 (NH) 3352 (NH) 1735 (C=O) 1673 (C=O)	-31.8° (c=1.00, MeOH)	1.15~1.35(6H, m), 1.39(9H, s), 1.45~1.75(6H, m), 2.20~2.40(2H, m), 2.55~3.05(6H, m), 3.35~3.60(4H, m), 3.85~4.30(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.8Hz), 5.53(1H, br s), 6.80~7.30(6H, m), 7.32(1H, s)
3-イソブトキシカルボニルプロピル	3438 (NH) 3353 (NH) 1736 (C=O) 1673 (C=O)	-31.1° (c=0.99, MeOH)	0.80~0.95(6H, m), 1.10~1.60(12H, m), 1.85~1.95(3H, m), 2.36(2H, t, J=7.3Hz), 2.60~4.40(17H, m), 5.50(1H, br s), 6.85~7.30(7H, m)
カルバモイルメチル	3444 (NH) 1675 (C=O)	-41.8° (c=1.05, MeOH)	1.20~1.30(3H, m), 1.37(9H, s), 2.55~3.10(4H, m), 3.30~4.10(9H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.52(1H, s), 5.69(1H, br s), 6.35(1H, br s), 6.80~7.20(7H, m)

10

20

30

40

【0127】

参考例14

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル-1-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]インドリン-7-カルボキサミド

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド 314mg と cis-ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6 108mg をジオキサン 2.

50

9 ml に溶かし、炭酸カリウム 400 mg と 4-ニトロベンゼンスルホン酸 2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル 764 mg を加え、80℃で10時間反応させた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、油状の5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル-1-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]インドリン-7-カルボキサミド 174 mg を得た。

【0128】

IR (CHCl₃) : νNH 3340, 3180 cm⁻¹

10

νC=O 1677 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ : 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.15~1.30 (3H, m), 1.40 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J=13.2, 5.5 Hz), 2.75~3.05 (3H, m), 3.15 (2H, t, J=4.9 Hz), 3.30~3.60 (4H, m), 3.79 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.85~4.35 (3H, m), 4.36 (2H, q, J=8.6 Hz), 5.51 (1H, br s), 6.80~7.20 (5H, m), 7.40~7.55 (2H, m)

【0129】

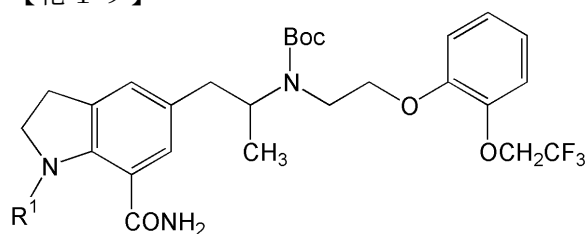
20

参考例 15

参考例 14 とほぼ同様にアルキル化して表の化合物を製造した。

【0130】

【化 19】



30

【0131】

【表 4】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-メトキシ シプロピル	3350 (NH) 1680 (C=O)	-50.5° (c=1.02, MeOH)	1.25(3H, d, J=7.0Hz), 1.57(9H, s), 1.75 ~1.95(2H, m), 2.50~3.15(6H, m), 3.31 (3H, s), 3.35~3.65(6H, m), 3.80~4.20 (3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.53(1H, br s), 6.80~7.25(6H, m), 7.33(1H, s)
2-(tert- ブチルジ メチルシ ロキシ) エチル	3340 (NH) 3180 (NH) 1677 (C=O)	-34.4° (c=1.01, MeOH)	0.06(6H, s), 0.90(9H, s), 1.25(3H, d, J= 7.1Hz), 1.40(9H, s), 2.60~2.70(1H, m), 2.75~2.95(1H, m), 2.97(2H, t, J= 8.3Hz), 3.16(2H, t, J=5.4Hz), 3.35~ 3.60(4H, m), 3.79(2H, t, J=5.5Hz), 3.80 ~4.30(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.46(1H, br s), 6.85~7.15(5H, m), 7.35~7.50(2H, m)
2-メトキシ シエチル	3350 (NH) 1680 (C=O)	-45.2° (c=1.09, MeOH)	1.23(3H, d, J=7.0Hz), 1.40(9H, s), 2.55 ~3.05(4H, m), 3.15~3.25(2H, m), 3.30 ~3.60(9H, m), 3.80~4.20(3H, m), 4.36 (2H, q, J=8.4Hz), 5.57(1H, br s), 6.80~ 7.10(6H, m), 7.36(1H, s)
3-(tert- ブチルジ メチルシ ロキシ) プロピル	3344 (NH) 3180 (NH) 1677 (C=O)	-37.9° (c=1.02, MeOH)	0.03(6H, s), 0.88(9H, s), 1.24(3H, d, J= 7.3Hz), 1.39(9H, s), 1.70~1.85(2H, m), 2.55~2.90(2H, m), 2.95(2H, t, J= 8.3Hz), 3.09(2H, t, J=7.3Hz), 3.35~ 3.60(4H, m), 3.64(2H, t, J=6.4Hz), 3.80 ~4.30(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.3Hz), 5.51(1H, br s), 6.85~7.30(6H, m), 7.35 (1H, s)
3-(tert- ブチルジ メチルシ ロキシ) プロピル	3380 (NH) 1676 (C=O)		0.03(6H, s), 0.88(9H, s), 1.24(3H, d, J= 7.3Hz), 1.39(9H, s), 1.70~1.85(2H, m), 2.55~2.90(2H, m), 2.95(2H, t, J= 8.3Hz), 3.09(2H, t, J=7.3Hz), 3.35~ 3.60(4H, m), 3.64(2H, t, J=6.4Hz), 3.80 ~4.30(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.3Hz), 5.51(1H, br s), 6.85~7.30(6H, m), 7.35(1H, s)
4-メトキシ シブチル	3379 (NH) 1685 (C=O)	-40.8° (c=1.05, MeOH)	1.25(3H, d, J=7.1Hz), 1.40(9H, s), 1.50 ~1.70(4H, m), 2.55~2.70(1H, m), 2.75 ~3.10(5H, m), 3.32(3H, s), 3.35~3.55 (6H, m), 3.80~4.30(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.53(1H, br s), 6.80~7.15 (6H, m), 7.34(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0132】

【表5】

10

20

30

40

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
4-ベンジ ルオキシ ブチル	3346 (NH) 1677 (C=O)	-38.6° (c=1.01, MeOH)	0.90~1.50(12H, m), 1.55~1.70(4H, m), 2.55~3.15(6H, m), 3.25~3.65(6H, m), 3.75~4.30(3H, m), 4.36(2H, q, J= 8.4Hz), 4.49(2H, s), 5.50(1H, br s), 6.75~7.45(12H, m)

【0133】

10

参考例 16

水酸基がシリル基により保護された相当する化合物を用いて、常法によりシリル基を除去することにより、以下の化合物を合成した。

【0134】

(R) - (-) - 5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) インドリン - 7 - カルボキサミド

【0135】

IR (KBr) : νNH, OH 3439 cm⁻¹νC=O 1666 cm⁻¹

20

比旋光度 : [α]_D²⁵ -40.6° (c=1.00, MeOH)NMR (CDCl₃)

δ : 1.20~1.30 (3H, m), 1.38 (9H, s), 1.75~1.85 (2H, m), 2.55~2.90 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=8.4Hz), 3.00~3.60 (6H, m), 3.65~4.15 (5H, m), 4.36 (2H, q, J=8.4Hz), 5.67 (1H, br s), 6.62 (1H, br s), 6.85~7.20 (6H, m)

【0136】

(R) - (-) - 5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) インドリン - 7 - カルボキサミド

30

【0137】

IR (KBr) : νNH, OH 3422 cm⁻¹νC=O 1666 cm⁻¹比旋光度 : [α]_D²⁵ -43.1° (c=1.01, MeOH)NMR (CDCl₃)

δ : 1.15~1.30 (3H, m), 1.38 (9H, s), 2.55~3.05 (5H, m), 3.10~3.65 (6H, m), 3.75~4.10 (4H, m), 4.36 (2H, q, J=8.4Hz), 5.61 (1H, br s), 6.65~7.20 (7H, m)

40

【0138】

5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) インドリン - 7 - カルボキサミド

【0139】

IR (KBr) : ν_{NH} , OH 3427 cm^{-1}
 ν_{NH} , 3310 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1694 cm^{-1}

NMR (CDCl₃)

δ : 1.20~1.35 (3H, m), 1.37 (9H, s), 1.75~1.85 (2H, m), 2.55~2.90 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.00~3.60 (7H, m), 3.65~4.30 (5H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.73 (1H, s), 6.64 (1H, br s), 6.85 ~7.20 (6H, m) 10

【0140】

参考例17

(R)-(S)-4-[5-[2-[N-tert-butoxycarbonyl-2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethylamino]propyl]-7-carbamoylindolin-1-yl] 酪酸アミド

(R)-(S)-4-[5-[2-[N-tert-butoxycarbonyl-2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethylamino]propyl]-7-carbamoylindolin-1-yl] 酪酸メチル 187mg をアンモニア飽和メタノール 2ml に溶かし、シアニ化ナトリウム 2mg を加えたのち、封管中 50℃ で 71 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／ジエチルエーテル／メタノール＝5／5／1）で精製し、油状の (R)-(S)-4-[5-[2-[N-tert-butoxycarbonyl-2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethylamino]propyl]-7-carbamoylindolin-1-yl] 酪酸アミド 145mg を得た。 20

【0141】

IR (neat) : ν_{NH} 3430 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1670 cm^{-1}

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -39.7° ($c=1.01$, MeOH) 30

NMR (CDCl₃)

δ : 1.10~1.50 (12H, m), 1.80~2.00 (2H, m), 2.28 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.50~3.70 (10H, m), 3.80~4.20 (3H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.30 (1H, br), 5.67 (1H, br s), 6.03 (1H, br s), 6.70~7.30 (7H, m)

【0142】

参考例18

参考例17と同様にして以下の化合物を合成した。

(R)-(S)-4-[5-[2-[N-tert-butoxycarbonyl-2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethylamino]propyl]-7-carbamoylindolin-1-yl] -N-メチル酪酸アミド 40

【0143】

IR (neat) : ν_{NH} 3450 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1660 cm^{-1}

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -36.4° ($c=1.03$, MeOH)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.10~1.50 (12H, m), 1.80~2.00 (2H, m), 2.22 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.50~3.70 (14H, m), 3.80~4.20 (2H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.60 (1H, br), 6. 50

0.8 (1H, br s), 6.70~7.10 (7H, m)

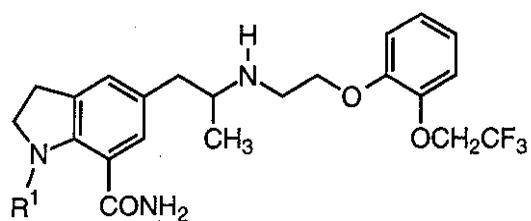
【0144】

参考例19

窒素原子がBoc基により保護されている相当する化合物を用いて、常法に従い保護基を除去することにより、表の化合物を製造した。

【0145】

【化20】



10

【0146】

【表6】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
アセチル	3383 (NH) 1644 (C=O)		1.07(3H, d, J=6.2Hz), 2.23(3H, s), 2.58(1H, dd, J=13.5, 6.8Hz), 2.75(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.90~3.20(5H, m), 4.00~4.25(4H, m), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.85~6.95(2H, m), 6.97(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(1H, t, J=7.7Hz), 7.12(1H, s), 7.21(1H, s)
ブチリル	3339 (NH) 1672 (C=O)		1.00(3H, t, J=7.5Hz), 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.70~1.85(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.58(1H, dd, J=13.5, 6.9Hz), 2.76(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.90~3.15(5H, m), 4.00~4.20(4H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 5.55(1H, br s), 5.85(1H, br s), 6.85~6.95(2H, m), 6.97(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(1H, t, J=7.7Hz), 7.12(1H, s), 7.22(1H, s)
ブチリル	3352 (NH) 3132 (NH) 1674, 1628 (C=O)	-12.7° (c=0.99, MeOH)	ラセミ体と同じ
ブチリル	3352 (NH) 3132 (NH) 1674, 1628 (C=O)	+13.0° (c=1.05, MeOH)	ラセミ体と同じ
2-ヒドロキシエチル	3340 (NH) 1655 (C=O)		1.10(3H, d, J=6.4Hz), 2.35(1H, br s), 2.56(1H, dd, J=13.4, 6.4Hz), 2.70(1H, dd, J=13.4, 6.4Hz), 2.90~3.65(11H, m), 3.80(2H, t, J=5.4Hz), 4.00~4.20(2H, m), 4.29(2H, q, J=8.4Hz), 5.90(1H, br s), 6.80~7.10(6H, m), 7.20(1H, s)
3-エトキシカルボニルプロピル	3430 (NH) 1673 (C=O)		1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.80~1.95(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.4Hz), 2.52(1H, dd, J=13.5, 7.1Hz), 2.73(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.90~3.15(7H, m), 3.44(2H, t, J=8.2Hz), 4.00~4.20(4H, m), 4.31(2H, q, J=8.4Hz), 5.69(1H, br s), 6.80~7.10(5H, m), 7.21(1H, br s), 7.36(1H, d, J=1.4Hz)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0147】

【表7】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-イソプロポキシカルボニルプロピル	3340 (NH) 1721, 1665 (C=O)		1.15(3H, d, J=6.3Hz), 1.22(6H, d, J=6.3Hz), 1.88(2H, t, J=7.6Hz), 2.30(2H, t, J=7.4Hz), 2.61(1H, dd, J=13.7, 7.3Hz), 2.80(1H, dd, J=13.7, 6.3Hz), 2.90~3.60(9H, m), 4.05~4.20(2H, m), 4.34(2H, q, J=8.4Hz), 4.95~5.05(1H, m), 5.65(1H, br s), 6.80~7.10(6H, m), 7.34(1H, s)
3-メトキシカルボニルプロピル	3330 (NH) 1740 (C=O) 1650 (C=O)	-16.8° (c=1.02, MeOH)	1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.85~2.00(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.3Hz), 2.52(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.72(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.90~3.15(7H, m), 3.44(2H, t, J=8.3Hz), 3.67(3H, s), 4.00~4.15(2H, m), 4.22(2H, q, J=8.4Hz), 5.57(1H, br s), 6.80~7.20(6H, m), 7.35(1H, s)
3-エトキシカルボニルプロピル	3360 (NH) 3110 (NH) 1732 (C=O) 1626 (C=O)	-17.2° (c=1.00, MeOH)	1.09(3H, d, J=6.3Hz), 1.25(3H, t, J=7.3Hz), 1.80~2.00(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.3Hz), 2.54(1H, dd, J=13.6, 7.3Hz), 2.75(1H, dd, J=13.6, 5.9Hz), 2.90~3.15(7H, m), 3.44(2H, t, J=8.3Hz), 4.05~4.20(4H, m), 4.31(2H, q, J=8.3Hz), 5.58(1H, br s), 6.85~7.10(5H, m), 7.20~7.30(1H, m), 7.30(1H, s)
2-ヒドロキシエチル	3395 (OH) 3200 (NH) 1655 (C=O)	-9.5° (c=0.99, MeOH)	1.15(3H, d, J=6.3Hz), 2.55~2.80(2H, m), 2.96(2H, t, J=8.8Hz), 3.00~3.35(5H, m), 3.40~3.55(2H, m), 3.79(2H, t, J=5.4Hz), 4.10~4.20(2H, m), 4.30(2H, q, J=8.3Hz), 5.94(1H, br s), 6.85~7.05(6H, m), 7.19(1H, s)
3-ベンジロキシカルボニルプロピル	3350 (NH) 1740 (C=O) 1640 (C=O)	-13.6° (c=1.07, MeOH)	1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.85~2.00(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.2Hz), 2.51(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.72(1H, dd, J=13.5, 6.2Hz), 2.85~3.15(7H, m), 3.41(2H, t, J=8.3Hz), 4.00~4.20(2H, m), 4.31(2H, q, J=8.4Hz), 5.11(2H, s), 5.51(1H, br s), 6.80~7.15(6H, m), 7.25~7.40(6H, m)
3-プロポキシカルボニルプロピル	3356 (NH) 3076 (NH) 1731 (C=O) 1640 (C=O)	-12.5° (c=1.00, MeOH)	0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.55~1.70(2H, m), 1.85~1.95(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.4Hz), 2.51(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.72(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.90~3.10(7H, m), 3.45(2H, t, J=8.3Hz), 4.03(2H, t, J=6.7Hz), 4.05~4.15(2H, m), 4.31(2H, q, J=8.4Hz), 5.54(1H, br s), 6.85~7.10(5H, m), 7.11(1H, br s), 7.35(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0148】

【表8】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-ブトキシカルボニルプロピル	3346 (NH) 3184 (NH) 1729 (C=O) 1666 (C=O)	-11.7° (c=1.01, MeOH)	0.92(3H, t, J=7.4Hz), 1.07(3H, d, J=6.2 Hz), 1.30~1.45(2H, m), 1.55~1.70(2H, m), 1.85~2.00(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.3Hz), 2.53(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.73(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.90~3.15(7H, m), 3.44(2H, t, J=8.2Hz), 4.00~4.15(4H, m), 4.31(2H, q, J=8.5Hz), 5.53(1H, br s), 6.85~7.20(6H, m), 7.36(1H, s)
3-ヒドロキシプロピル	3388 (NH, OH) 3202 (NH) 1637 (C=O)	-14.0° (c=1.01, MeOH)	1.08(3H, d, J=6.2Hz), 1.75~1.85(2H, m), 2.53(1H, dd, J=13.6, 6.7Hz), 2.68(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.90~3.10(5H, m), 3.19(2H, t, J=6.7Hz), 3.41(2H, t, J=8.5Hz), 3.75(2H, t, J=5.6Hz), 4.05~4.15(2H, m), 4.30(2H, q, J=8.4Hz), 5.79(1H, br s), 6.65(1H, br s), 6.85~7.05(5H, m), 7.16(1H, s)
3-イソペンチルオキシカルボニルプロピル	3360 (NH) 1729 (C=O) 1638 (C=O)	-13.1° (c=1.05, MeOH)	0.91(6H, d, J=6.6Hz), 1.07(3H, d, J=6.2 Hz), 1.51(2H, q, J=6.9Hz), 1.60~1.75(1H, m), 1.85~1.95(2H, m), 2.33(2H, t, J=7.3Hz), 2.53(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.72(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.90~3.10(7H, m), 3.44(2H, t, J=8.3Hz), 4.05~4.15(4H, m), 4.31(2H, q, J=8.4Hz), 4.65~4.70(1H, m), 6.85~7.10(5H, m), 7.26(1H, s), 7.35(1H, s)
エトキシカルボニルメチル	3364 (NH) 3189 (NH) 1732 (C=O) 1651 (C=O)	-14.2° (c=1.03, MeOH)	1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.26(3H, t, J=7.1 Hz), 2.52(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.71(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.90~3.10(5H, m), 3.56(2H, t, J=8.5Hz), 3.94(2H, s), 4.05~4.15(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.1 Hz), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 5.51(1H, br s), 6.75~7.10(6H, m), 7.30(1H, s)
4-エトキシカルボニルブチル	3345 (NH) 3167 (NH) 1736 (C=O) 1657 (C=O)	-12.2° (c=1.01, MeOH)	1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.1 Hz), 1.55~1.70(4H, m), 2.32(2H, t, J=7.0Hz), 2.52(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.73(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.90~3.15(7H, m), 3.43(2H, t, J=8.2Hz), 4.05~4.15(4H, m), 4.31(2H, q, J=8.4Hz), 5.59(1H, br s), 6.85~7.10(5H, m), 7.20(1H, br s), 7.37(1H, s)

【0149】

【表9】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-カルバ モイルプ ロピル	3450 (NH) 3330 (NH) 1680 (C=O) 1650 (C=O)	-13.3° (c=1.01, MeOH)	注) 0.92(3H, d, J=6.2Hz), 1.60~1.80(2H, m), 2.05(2H, t, J=7.5Hz), 2.28(1H, dd, J=13.3, 7.8Hz), 2.64(1H, dd, J=13.3, 5.2 Hz), 2.75~3.00(7H, m), 3.35(2H, t, J= 8.5Hz), 4.03(2H, t, J=5.7Hz), 4.76(2H, q, J=9.0Hz), 6.66(1H, br s), 6.80~ 7.30(8H, m), 7.59(1H, br s)
3-(N-メ チルカル バモイル)プロピ ル	3330 (NH) 1670 (C=O) 1650 (C=O)	-13.0° (c=1.12, MeOH)	1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.85~2.00(2H, m), 2.21(2H, t, J=7.1Hz), 2.52(1H, dd, J=13.5, 6.7Hz), 2.60~3.20(11H, m), 3.35~3.55(2H, m), 4.00~4.20(2H, m), 4.25~4.40(2H, m), 5.66(1H, br s), 5.97(1H, br s), 6.75~7.15(6H, m), 7.22(1H, br s)
5-エトキ シカルボ ニルペン チル	3407 (NH) 3207 (NH) 1732 (C=O) 1639 (C=O)	-12.4° (c=1.01, MeOH)	1.09(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.1 Hz), 1.30~1.45(2H, m), 1.50~1.80 (4H, m), 2.29(2H, t, J=7.4Hz), 2.55(1H, dd, J=13.5, 7.1Hz), 2.76(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.90~3.15(7H, m), 3.43(2H, t, J=8.3Hz), 4.05~4.20(4H, m), 4.32(2H, q, J=8.3Hz), 5.55(1H, br s), 6.85~ 7.10(5H, m), 7.26(1H, br s), 7.38(1H, s)
3-イソブ トキシカ ルボニル プロピル	3346 (NH) 3184 (NH) 1729 (C=O) 1666 (C=O)	-11.4° (c=0.77, MeOH)	0.92(6H, d, J=6.7Hz), 1.12(3H, d, J=6.3 Hz), 1.85~1.95(2H, m), 2.35(2H, t, J= 7.3Hz), 2.58(1H, dd, J=13.6, 6.8Hz), 2.80(1H, dd, J=13.6, 7.0Hz), 2.96(2H, t, J=8.1Hz), 3.00~3.15(6H, m), 3.44(2H, t, J=8.7Hz), 3.85(2H, d, J=6.7Hz), 4.10 ~4.15(2H, m), 4.30~4.35(2H, m), 5.54 (1H, br s), 6.90~7.10(5H, m), 7.16 (1H, br s), 7.35(1H, s)
カルバモ イルメチ ル	3432 (NH) 3201 (NH) 1677 (C=O) 1643 (C=O)	-15.0° (c=1.01, MeOH)	1.08(3H, d, J=6.2Hz), 2.56(1H, dd, J= 13.6, 6.5Hz), 2.66(1H, dd, J=13.6, 6.8Hz), 2.90~3.10(5H, m), 3.45~3.60(2H, m), 3.72(2H, s), 4.00~4.15(2H, m), 4.28(2H, q, J=8.4Hz), 5.59(1H, s), 5.80 (1H, br s), 6.30(1H, br s), 6.80~7.10 (7H, m)

注) DMSO-d₆ 中で測定

【0150】

【表10】

10

20

30

40

R ¹	I R (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-メトキシ シプロピ ル	3350 (NH) 1660 (C=O)	-15.7° (c=1.02, MeOH)	1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.80~1.90(2H, m), 2.52(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.72(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.85~3.20(7H, m), 3.31(3H, s), 3.41(2H, t, J=6.3Hz), 3.45(2H, t, J=8.2Hz), 4.00~4.20(2H, m), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 5.57(1H, br s), 6.80~7.10(5H, m), 7.20~7.35(1H, m), 7.39(1H, br s)
3-ヒドロ キシプロ ピル	3350 (NH) 3191 (NH) 1656 (C=O)		1.09(3H, d, J=6.3Hz), 1.75~1.85(2H, m), 2.55(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.69(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.90~3.15(5H, m), 3.19(2H, t, J=6.7Hz), 3.41(2H, t, J=8.5Hz), 3.74(2H, t, J=5.7Hz), 4.05~4.20(2H, m), 4.30(2H, q, J=8.4Hz), 5.88(1H, br s), 6.71(1H, br s), 6.85~7.10(5H, m), 7.16(1H, s)
2-メトキシ エチル	3350 (NH) 1660 (C=O)	-16.6° (c=0.98, MeOH)	1.07(3H, d, J=6.2Hz), 2.53(1H, dd, J=13.5, 7.1Hz), 2.74(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.90~3.15(5H, m), 3.22(2H, t, J=5.4Hz), 3.36(3H, s), 3.52(2H, t, J=8.2Hz), 3.55(2H, t, J=5.4Hz), 4.05~4.20(2H, m), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 5.58(1H, br s), 6.85~7.10(5H, m), 7.36(1H, br s), 7.42(1H, br s)
4-メトキシ ブチル	3392 (NH) 3205 (NH) 1631 (C=O)	-15.5° (c=1.01, MeOH)	1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.50~1.70(4H, m), 2.53(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.74(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.90~3.15(7H, m), 3.32(3H, s), 3.38(2H, t, J=6.2Hz), 3.44(2H, t, J=8.2Hz), 4.05~4.15(2H, m), 4.31(2H, q, J=8.6Hz), 5.56(1H, br s), 6.85~7.10(5H, m), 7.30(1H, br s), 7.39(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0151】

参考例 20

相当する化合物を用い、常法に従い水酸基のアセチル化および Boc 保護基の除去を行い、以下の化合物を製造した。

(R) - (-) - 1 - (2 - アセトキシエチル) - 5 - [2 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド

【0152】

I R (KBr) : νNH 3371, 3208 cm⁻¹

νC=O 1744, 1632 cm⁻¹

比旋光度 : [α]_D²⁵ -16.2° (c=1.01, MeOH)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.09 (3H, d, J=6.4Hz), 2.05 (3H, s), 2.55 (1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.75 (1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.95~3.15 (5H, m), 3.31 (2H, t, J=5.8Hz), 3.52 (2H, t, J=8.3Hz), 4.05~4.15 (2H, m), 4.26 (2H, t, J=5.8Hz), 4.31 (2H, q, J=8.4Hz), 5.64 (1H, br

10

20

30

40

50

s), 6.85~7.10 (6H, m), 7.35 (1H, s)

【0153】

(R) - (-) - 1 - (3 - アセトキシプロピル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド

【0154】

IR (KBr) : ν_{NH} 3392, 3195 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1740, 1633 cm^{-1}

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -13.2° (c=1.00, MeOH)

10

NMR (CDCl₃)

δ : 1.08 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.85~2.00 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.54 (1H, dd, J=13.5, 7.0 Hz), 2.73 (1H, dd, J=13.5, 6.4 Hz), 2.90~3.15 (7H, m), 3.45 (2H, t, J=8.3 Hz), 4.05~4.15 (4H, m), 4.31 (2H, q, J=8.4 Hz), 5.58 (1H, br s), 6.85~7.15 (6H, m), 7.35 (1H, s)

【0155】

参考例 21

4 - [5 - [2 - [2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 7 - カ

20

ルバモイルインドリン - 1 - イル] 酪酸ナトリウム塩
4 - [5 - [2 - [2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 7 - カ
ルバモイルインドリン - 1 - イル] 酪酸エチル 88 mg をエタノール 1 ml に溶かし、1
N 水酸化ナトリウム水溶液 180 μ l を加え室温で 6 時間反応させた。反応液を逆相シリ
カゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : メタノール / 水 = 1 / 1) で精製
し、油状の 4 - [5 - [2 - [2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル
] - 7 - カルバモイルインドリン - 1 - イル] 酪酸ナトリウム塩 51 mg を得た。

【0156】

IR (neat) : ν_{NH} 3423 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1662 cm^{-1}

30

NMR (CDCl₃)

δ : 0.99 (3H, d, J=5.9 Hz), 1.36 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.70 (2H, br s), 2.14 (2H, br s), 2.37 (1H, dd, J=13.4, 6.9 Hz), 2.63 (1H, dd, J=13.4, 5.9 Hz), 2.70~3.10 (7H, m), 3.15~3.35 (2H, m), 3.90~4.15 (4H, m), 6.84 (6H, m), 7.01 (1H, s), 7.90 (1H, s)

【0157】

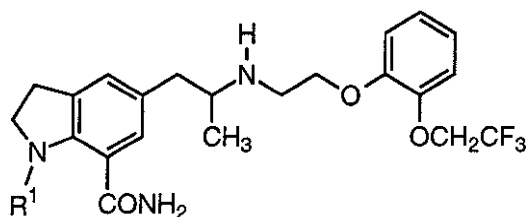
参考例 22

参考例 21 と同様に相当するエステル化合物を加水分解して、表の化合物を製造した。

40

【0158】

【化 21】



【0159】

50

【表 1 1】

R ¹	I R (cm ⁻¹)	NMR (δ, DMSO-d ₆)
3-ナトリウムカルボキシプロピル	3423 (NH) 1637, 1595 (C=O)	0.91(3H, d, J=6.2Hz), 1.60~1.75(2H, m), 1.85(2H, t, J=7.4Hz), 2.26(1H, dd, J=13.3, 7.9Hz), 2.63(1H, dd, J=13.3, 5.2Hz), 2.70~3.00(5H, m), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.35(2H, t, J=8.6Hz), 4.03(2H, t, J=5.7Hz), 4.68(2H, q, J=9.0Hz), 6.80~7.10(6H, m), 7.30(1H, s), 7.61(1H, s)

10

【0160】

参考例 2 3

(R) - (-) - 1 - アセチル - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド

(R) - (-) - 1 - アセチル - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボニトリル 2.00 g のイソプロパノール 4.2 ml 溶液に、氷冷攪拌下濃塩酸 4.2 ml をゆっくり滴下した。反応液を 40 分間攪拌後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和したのち、塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗ったのち無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、融点 144 ~ 146 °C の (R) - (-) - 1 - アセチル - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド 1.70 g を得た。

20

【0161】

I R (KBr) : νNH 3198 cm⁻¹
νC=O 1652 cm⁻¹

比旋光度 : [α]²⁵_D -16.1° (c=1.20, MeOH)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.07 (3H, d, J=6.2Hz), 2.22 (3H, s), 2.58 (1H, dd, J=13.5, 6.8Hz), 2.75 (1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.90~3.10 (5H, m), 4.00~4.20 (4H, m), 4.32 (2H, q, J=8.4Hz), 5.60 (2H, br s), 6.85~7.05 (4H, m), 7.12 (1H, s), 7.21 (1H, s)

30

【0162】

参考例 2 4

参考例 2 3 と同様に以下化合物を製造した。

(S) - (+) - 1 - アセチル - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド

I R (KBr) : νNH 3191 cm⁻¹
νC=O 1673, 1652 cm⁻¹

40

比旋光度 : [α]²⁵_D +16.1° (c=1.19, MeOH)

【0163】

この物の NMR は参考例 2 3 で得られた化合物と完全に一致した。

【0164】

参考例 2 5

(R) - (-) - 1 - (4 - ヒドロキシブチル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド

50

(R) - (-) - 1 - (4 - ベンジルオキシブチル) - 5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド 5 2 3 m g を塩化メチレン 7 . 5 m l に溶かし、氷冷攪拌下にトリフルオロ酢酸 1 . 5 m l を滴下後、室温で 4 時間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、融点 1 0 1 ~ 1 0 2 ° C の (R) - (-) - 1 - (4 - ベンジルオキシブチル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド 3 8 8 m g を得た。

10

【0165】

IR (KBr) : ν_{NH} 3343 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1627 cm^{-1}

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -12.3° (c=1.00, MeOH)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.06 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.55~1.80 (4H, m), 2.52 (1H, dd, J=13.5, 7.2 Hz), 2.73 (1H, dd, J=13.5, 6.2 Hz), 2.90~3.10 (7H, m), 3.43 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.48 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.05~4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=8.4 Hz), 4.50 (2H, s), 5.48 (1H, br s), 6.85~7.10 (5H, m), 7.20~7.40 (7H, m)

20

【0166】

得られた (R) - (-) - 1 - (4 - ベンジルオキシブチル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド 2 0 0 m g をエタノール 3 . 3 m l に溶かし、1 N 塩酸 0 . 8 m l と 1 0 % パラジウム炭素 2 0 m g を加え、常圧水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。触媒をろ去後ろ液を減圧下に濃縮し、残留物を水 1 2 m l に溶かし、炭酸ナトリウム 1 0 6 m g を加え室温で一晩攪拌した。析出結晶をろ取り水洗後、50°C 減圧下に乾燥し、融点 1 1 6 ~ 1 1 8 ° C の (R) - (-) - 1 - (4 - ヒドロキシブチル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド 1 6 0 m g を得た。

30

【0167】

IR (KBr) : ν_{NH} 3419, 3323 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1649 cm^{-1}

比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -14.4° (c=1.01, MeOH)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.06 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.50~1.80 (4H, m), 2.52 (1H, dd, J=13.5, 6.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J=13.5, 6.4 Hz), 2.85~3.10 (7H, m), 3.45 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.65 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.00~4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=8.4 Hz), 5.72 (1H, br s), 6.85~7.15 (6H, m), 7.31 (1H, s)

40

フロントページの続き

(72)発明者 矢崎 敏和

長野県南安曇郡穂高町有明5944-95

(72)発明者 山岸 良一

長野県松本市大字島内5003番地 フレグランス希望A-101号

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 米国特許第05436264 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07C 43/225

C07C 43/23

C07C309/66

C07C309/73

C07D209/08

CA(STN)

REGISTRY(STN)