

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4445133号
(P4445133)

(45) 発行日 平成22年4月7日 (2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月22日 (2010.1.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/38 (2006.01)

C O 7 D 209/38

A 6 1 P 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/10

C O 7 D 209/40 (2006.01)

C O 7 D 209/40

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 403/10 (2006.01)

C O 7 D 403/10

請求項の数 15 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-566249 (P2000-566249)
 (86) (22) 出願日 平成11年8月18日 (1999.8.18)
 (65) 公表番号 特表2002-523400 (P2002-523400A)
 (43) 公表日 平成14年7月30日 (2002.7.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1999/004443
 (87) 国際公開番号 W02000/010975
 (87) 国際公開日 平成12年3月2日 (2000.3.2)
 審査請求日 平成18年6月12日 (2006.6.12)
 (31) 優先権主張番号 特願平10-234643
 (32) 優先日 平成10年8月20日 (1998.8.20)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002912
 大日本住友製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
 (74) 代理人 100121588
 弁理士 五十部 稜
 (72) 発明者 徳永 輝久
 兵庫県西宮市丸橋町4-15-209
 (72) 発明者 梅染 卓志
 兵庫県西宮市丸橋町4-15-411
 (72) 発明者 ダブリュー・ユーワン・ヒューム
 兵庫県西宮市老松町15-14-102
 (72) 発明者 永田 龍
 兵庫県西宮市川東町6-12
 (72) 発明者 岡崎 一彦
 兵庫県西宮市丸橋町4-15-416
 最終頁に続く

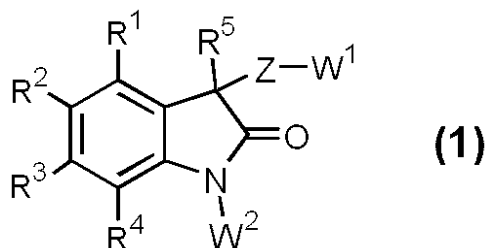
(54) 【発明の名称】 オキシインドール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1):

【化1】

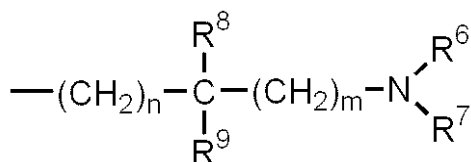


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって相互に独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ、アルコキシ、アルカノイル、アルコキシカルボニル、置換されてもよいスルファモイル、置換されてもよいカルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノまたはアルカノイルアミノを表す。ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のすべてが同時に水素原子になることはない。〕

R^5 は、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールを表す。

Z は、- O - または - NH - を表す。

W^1 は、水素原子、アルキルまたは $-Y-CO-N(R^{10})R^{11}$ を表し、 W^2 は、
【化 2】



を表す。

n は、1、2 または 3 を表し、m は、0、1、2 または 3 を表す。

Y は、単結合または $C_1 \sim C_3$ アルキレンを表す。

R^6 および R^7 は、同一または異なって相互に独立して、水素原子、置換されてもよいアルキルもしくは置換されてもよいシクロアルキルを表すか、または一緒になって、隣接する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環を表す。

R^8 および R^9 は、同一または異なって相互に独立して、水素原子もしくは置換されてもよいアルキルを表すか、または一緒になって、隣接する炭素原子と共に、置換されてもよいシクロアルカンもしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環を表す。

R^7 が、水素原子、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表し、 R^9 が、水素原子または置換されてもよいアルキルを表す場合は、 R^8 と R^6 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_5$ アルキレンを表してもよい。

R^{10} および R^{11} は、同一または異なって相互に独立して、水素原子またはアルキルを表すか、または一緒になって、隣接する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環を表す。】のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、ハロゲン置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいカルバモイル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルである（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のすべてが同時に水素原子になることはない。）請求項 1 記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、トリフルオロメチル、カルバモイル、ハロゲン、4 - カルバモイル - 1 - ブチニル、4 - アルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - ジアルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - モルホリノカルボニル - 1 - ブチニルまたは $-C(=O)-(CH_2)_k-Q$ (k は 1 または 2 を表し、 Q は水酸基、アルキルスルホニル、アルカノイルアミノ、アルキルウレイド、2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニルまたは 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリン - 3 - イルを表す。) である（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のすべてが同時に水素原子になることはない。）請求項 1 記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

R^2 および R^4 が共に水素原子である請求項 3 記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

R^2 および R^4 が共に水素原子であり、 R^1 がトリフルオロメチル、塩素原子または酸素原子であり、 R^3 がカルバモイル、ハロゲン、4 - カルバモイル - 1 - ブチニル、4 - アルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - ジアルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - モルホリノカルボニル - 1 - ブチニルまたは $-C(=O)-(CH_2)_k-Q$ (k および Q は請求項 3 における意義と同義である。) である請求項 1 記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 6】

R^2 および R^4 が共に水素原子であり、 R^1 がトリフルオロメチル、塩素原子または臭素原子であり、 R^3 がカルバモイルである請求項1記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項7】

R^5 が、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい2-ナフチルである請求項1～6のいずれか一項に記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項8】

R^5 が、ハロゲンおよび/またはトリフルオロメチルで置換されてもよいフェニル、またはハロゲンおよび/またはトリフルオロメチルで置換されてもよい2-ナフチルである請求項1～6のいずれか一項に記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

10

【請求項9】

R^6 および R^7 が、独立して、置換されてもよいアルキルもしくは置換されてもよいシクロアルキルであるか、または一緒になって、隣接する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環である請求項1～8のいずれか一項に記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項10】

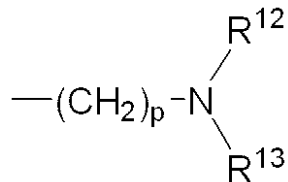
W^1 が、水素原子または $-CONHR^{10}$ である請求項1～9のいずれか一項に記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

20

【請求項11】

W^1 が、水素原子であり、 W^2 が、

【化3】



である請求項1～9のいずれか一項に記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

30

(p は、2～7の整数を表す。 R^{12} および R^{13} は、独立して、置換されてもよいアルキルを表す。)

【請求項12】

R^{12} および R^{13} が、独立して、メチルまたはエチルである請求項11記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩。

【請求項13】

(+) - 1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシインドールである、請求項1～12のいずれか一項に記載のオキシインドール誘導体の光学異性体、またはその薬学上許容される塩。

40

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載のオキシインドール誘導体、またはその薬学上許容される塩、および薬学上許容される担体または希釈剤を含有する医薬。

【請求項15】

成長ホルモン分泌促進剤である請求項14記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明は、成長ホルモン分泌促進剤等として有用なオキシインドール誘導体に関する。

50

【 0 0 0 2 】

【 背景技術 】

個体の成長には種々の因子が関与するが、成長ホルモンの分泌過剰が巨人症や末端肥大症を起こし、成長ホルモン欠損症が小人症を呈することから、成長には成長ホルモンが最も重要な因子であることは明らかである。さらに成長ホルモンは身体の代謝過程において、蛋白質合成速度の上昇、炭水化物利用速度の減少、遊離脂肪酸の流通及び脂肪酸利用の増大等の基本的な効果を及ぼすことが知られている。

成長ホルモンを分泌させる作用を有する様々な物質が知られており、アルギニン、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン(L-DOPA)、グルカゴン、パソプレッシン、低血糖症を誘導するインシュリンなどが挙げられる。さらに、睡眠及び運動のような活動にも成長ホルモンの分泌させる作用があることが知られている。これらの物質や活動は、ソマトスタチンの分泌の減少や、既知の成長ホルモン分泌促進因子(GRF)もしくは未知の内因性成長ホルモン分泌促進因子の分泌の増大、のような種々の機序により視床下部において作用して、下垂体から間接的に成長ホルモンを分泌させる要因となることも知られている。

体内における成長ホルモンの濃度を上げる方法としては、外因的に成長ホルモンを投与する方法が知られている。成長ホルモンは、死体の下垂体からの抽出品または組換え品が使用されているが、これらは非常に高価であり、また下垂体からの抽出品は材料源に関連した疾患が成長ホルモンの受容者に伝播するという危険を伴っていた。また、成長ホルモンは経口投与が困難であるため注射あるいは経鼻噴霧により投与されることが必要である。成長ホルモンの濃度を上げる他の方法としては、GRFもしくはその誘導体(Schoen W. R. 10
ら "Growth hormone secretagogues" in Annual Reports in Medicinal Chemistry: Academic Press, Vol.28, Chapter 19, 1993)またはペプチド性化合物(US 4,411,890)等の内因的に成長ホルモンの分泌を刺激する化合物を投与する方法が知られている。これらのペプチドは成長ホルモンと比較するとかなり小さいが、それでも様々なプロテアーゼによって分解されるために、これらは経口投与の際の生物学的利用率が低い。

WO 94/01369には、成長ホルモン分泌促進剤として有用な非ペプチド性化合物が記載されている。本化合物は、さまざまな生理的環境において安定であり、かつ非経口的、経鼻的、あるいは経口的な経路により投与可能であるが、医薬として承認されていない。

J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975-1979(1991)には、オキシインドール誘導体を酸触媒存在下、加熱することで、ベンゾジアゾシン誘導体が生成されたことが記載されている 30

Chem. Pharm. Bull., 21, 960-971(1973)には、ベンゼン環が無置換であるオキシインドール誘導体が鎮痛作用、抗炎症作用を有することが記載されている。

【 0 0 0 3 】

【 発明の開示 】

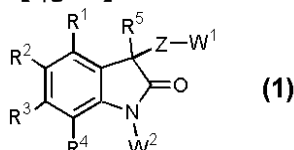
本発明者らは、成長ホルモン分泌促進剤に関して鋭意検討した結果、オキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩が、医薬として適応可能な成長ホルモン分泌促進剤であることを見いだして、本発明を完成した。

【 0 0 0 4 】

すなわち、本発明は、以下の通りである。 40

[1] 式 1 :

【 化 7 】



[式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、同一または異なって相互に独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ、アルコキシ、アルカノイル、アルコキシカル 50

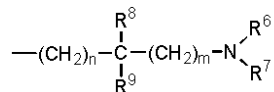
ギニル、置換されてもよいスルファモイル、置換されてもよいカルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノまたはアルカノイルアミノを表す。ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のすべてが同時に水素原子になることはない。

R^5 は、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールを表す。

Z は、 $-O-$ または $-NH-$ を表す。

W^1 および W^2 は、一方が、水素原子、アルキルまたは $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ を表し、他方が、

【化 8】



10

を表す。

n は、1、2 または 3 を表し、m は、0、1、2 または 3 を表す。

Y は、単結合または $C_1 \sim C_3$ アルキレンを表す。

R^6 および R^7 は、同一または異なって相互に独立して、水素原子、置換されてもよいアルキルもしくは置換されてもよいシクロアルキルを表すか、または一緒になって、隣接する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環を表す。

R^8 および R^9 は、同一または異なって相互に独立して、水素原子もしくは置換されてもよいアルキルを表すか、または一緒になって、隣接する炭素原子と共に、置換されてもよいシクロアルカンもしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環を表す。

20

R^7 が、水素原子、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表し、 R^9 が、水素原子または置換されてもよいアルキルを表す場合は、 R^8 と R^6 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_5$ アルキレンを表してもよい。

R^{10} および R^{11} は、同一または異なって相互に独立して、水素原子またはアルキルを表すか、または一緒になって、隣接する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環を表す。]

のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0005】

[2] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、ハロゲン置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいカルバモイル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルである（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のすべてが同時に水素原子になることはない。）[1] 記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

30

[3] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、トリフルオロメチル、カルバモイル、ハロゲン、4-カルバモイル-1-ブチニル、4-アルキルカルバモイル-1-ブチニル、4-ジアルキルカルバモイル-1-ブチニル、4-モルホリノカルボニル-1-ブチニルまたは $-C \equiv C - (CH_2)_k - Q$ (k は 1 または 2 を表し、Q は水酸基、アルキルスルホニル、アルカノイルアミノ、アルキルウレイド、2-オキソ-1-イミダゾリジニルまたは 2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イルを表す。) である（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のすべてが同時に水素原子になることはない。）[1] 記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

40

[4] R^2 および R^4 が共に水素原子である [3] 記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[5] R^2 および R^4 が共に水素原子であり、 R^1 がトリフルオロメチル、塩素原子または臭素原子であり、 R^3 が、カルバモイル、ハロゲン、4-カルバモイル-1-ブチニル、4-アルキルカルバモイル-1-ブチニル、4-ジアルキルカルバモイル-1-ブチニル、4-モルホリノカルボニル-1-ブチニルまたは $-C \equiv C - (CH_2)_k - Q$ (k および Q は前記と同義である。) である [1] 記載のオキシインドール誘導体、そのプロド

50

ラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【 0 0 0 6 】

〔 6 〕 R^2 および R^4 が共に水素原子であり、 R^1 がトリフルオロメチル、塩素原子または臭素原子であり、 R^3 がカルバモイルである〔 1 〕記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔 7 〕 R^5 が、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい 2 - ナフチルである〔 1 〕～〔 6 〕のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

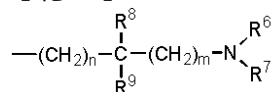
〔 8 〕 R^5 が、ハロゲンおよび/またはトリフルオロメチルで置換されてもよいフェニル、またはハロゲンおよび/またはトリフルオロメチルで置換されてもよい 2 - ナフチルである〔 1 〕～〔 6 〕のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔 9 〕 R^6 および R^7 が、独立して、置換されてもよいアルキルもしくは置換されてもよいシクロアルキルであるか、または一緒になって、隣接する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環である〔 1 〕～〔 8 〕のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【 0 0 0 7 】

〔 1 0 〕 W^1 および W^2 の、一方が、水素原子または $-CONHR^{10}$ であり、他方が、

【 化 9 】

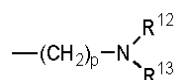


である〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(n 、 m 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は〔 1 〕における意義と同義である。)

〔 1 1 〕 W^1 および W^2 の、一方が、水素原子であり、他方が、

【 化 1 0 】



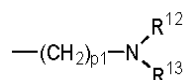
である〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(p は、2～7の整数を表す。 R^{12} および R^{13} は、独立して、置換されてもよいアルキルを表す。)

【 0 0 0 8 】

〔 1 2 〕 (1) W^1 が、水素原子であり、 W^2 が、

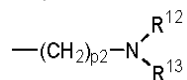
【 化 1 1 】



であるか、または

(2) W^2 が、水素原子であり、 W^1 が、

【 化 1 2 】



である〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

($p1$ は、2～7の整数を表す。 $p2$ は、3～7の整数を表す。 R^{12} および R^{13} は、独立して、置換されてもよいアルキルを表す。)

〔 1 3 〕 R^{12} および R^{13} が、独立して、メチルまたはエチルである〔 1 1 〕または〔 1 2 〕記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容さ

10

20

30

40

50

れる塩。

[1 4] 3位の立体配置が(+)-1-ジエチルアミノエチル-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドールと等価である[1] ~ [1 3]のいずれか記載のオキシインドール誘導体の光学異性体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【 0 0 0 9 】

[1 5] [1] ~ [1 4]のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩、および薬学上許容される担体または希釈剤を含有する医薬。

[1 6] 成長ホルモン分泌促進剤である[1 5]記載の医薬。

10

[1 7] 治療のために使用される[1] ~ [1 4]のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[1 8] 成長ホルモン分泌促進剤を製造するための、[1] ~ [1 4]のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩の使用。

[1 9] [1] ~ [1 4]のいずれか記載のオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を、それを必要とするヒトまたは非ヒト哺乳動物に投与することからなる成長ホルモンの分泌方法。

【 0 0 1 0 】

発明の詳細な説明

20

「アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル等が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル等が挙げられる。「アルキルチオ」、「アルキルスルフィニル」、「アルキルスルホニル」および「アルキルスルホニルアミノ」におけるアルキルとしては、同様のものが挙げられる。

「アルケニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_2 \sim C_6$ アルケニル等が挙げられ、具体的にはビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-ペンテニル等が挙げられる。

「アルキニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_2 \sim C_6$ アルキニル等が挙げられ、具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニル等が挙げられる。

30

「アルコキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ等が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-エチルブトキシ等が挙げられる。「アルコキシカルボニル」におけるアルコキシとしては、同様のものが挙げられる。

「アルカノイル」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基等が挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル等が挙げられる。「アルカノイルアミノ」におけるアルカノイルとしては、同様のものが挙げられる。

40

【 0 0 1 1 】

「 $C_1 \sim C_5$ アルキレン」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレン等が挙げられ、具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、ペンタメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン等が挙げられる。Yにおける $C_1 \sim C_3$ アルキレンとしては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim C_3$ アルキレン等が挙げられ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレンが挙げられ、好ましくはメチレン、エチレンが挙げられる。

「置換アルキル」における置換基としては、例えばハロゲン、置換されてもよいアミノ、

50

アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、水酸基、カルボキシ、置換されてもよいカルバモイル、アルカノイル、アリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、飽和ヘテロ環基カルボニル、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、置換されてもよいウレイド、アルコキシカルボニルアミノ、置換されてもよい飽和ヘテロ環基、置換されてもよいスルファモイル等が挙げられる。R¹、R²、R³またはR⁴における好ましい置換アルキルとしては、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロエチル等のハロゲン置換アルキルが挙げられる。

「置換アルケニル」および「置換アルキニル」における置換基としては、例えばハロゲン、置換されてもよいアミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアル、水酸基、カルボキシ、置換されてもよいカルバモイル、アルカノイル、アリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、飽和ヘテロ環基カルボニル、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、置換されてもよいウレイド、アルコキシカルボニルアミノ、置換されてもよい飽和ヘテロ環基、置換されてもよいスルファモイル等が挙げられる。R¹、R²、R³またはR⁴における好ましい置換アルキニルとしては、例えば水酸基、アルキルスルホニルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルウレイド、オキソ飽和ヘテロ環基（例えば、2-オキソ-1-イミダゾロジニル、2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル）、置換されてもよいカルバモイル等の極性基で置換されたC₃~C₆の1-アルキニルが挙げられる。具体的には、4-カルバモイル-1-ブチニル、4-アルキルカルバモイル-1-ブチニル、4-ジアルキルカルバモイル-1-ブチニル、4-モルホリノカルボニル-1-ブチニルおよび-C(C₁~C₄)(CH₂)_k-Q（kおよびQは前記と同義である）が挙げられる。

【0012】

「アリアル」としては、例えばC₆~C₁₀アリアル等が挙げられ、具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。「アリアルカルボニル」におけるアリアルとしては、同様のものが挙げられる。

「ヘテロアリアル」としては、例えば1から3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する単環もしくは2環の5~7員のヘテロアリアル等が挙げられる。具体的にはピリジル、ピリダジニル、イソチアゾリル、ピロリル、フリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、イソチアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、イミダゾリジニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル等の1から3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する単環の5~7員のヘテロアリアル、インドリル、クロメニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル等の1から3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する2環の5~7員のヘテロアリアル等が挙げられる。「ヘテロアリアルカルボニル」におけるヘテロアリアルとしては、同様のものが挙げられる。

「シクロアルキル」としては、例えばC₃~C₈シクロアルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

「シクロアルカン」としては、例えばC₃~C₈シクロアルカンが挙げられ、具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。

【0013】

「飽和ヘテロ環」としては、例えば1~3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する単環の5~7員環の飽和ヘテロ環が挙げられる。具体的にはテトラヒドロフラン、ピロリジン、ピラゾリン、チアゾリジン、オキサゾリジン等の1~3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する単環の5員環飽和ヘテロ環、ピペリジン、モルホリン、チアモルホリン、ピペラジン等の1~3個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する単環の6員環飽和ヘテロ環、パーヒドロアゼピン等の1~3個の

10

20

30

40

50

窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する単環の7員環飽和ヘテロ環等が挙げられる。「飽和ヘテロ環基」とは、飽和ヘテロ環から水素原子を取り除くことで生成される基を意味する。「飽和ヘテロ環基カルボニル」における飽和ヘテロ環基としては、同様のものが挙げられる。

「置換アリール」、「置換フェニル」、「置換2-ナフチル」、「置換ヘテロアリール」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルカン」、「置換飽和ヘテロ環」および「置換飽和ヘテロ環基」における置換基としては、例えばハロゲン、アリール、ヘテロアリール、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいアミノ、シアノ、ニトロ、水酸基、メルカプト、アルコキシ、アルカノイル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されてもよいスルファモイル、置換されてもよいカルバモイル、アルキルスルファモイルアミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アルカノイルアミノ等が挙げられる。「置換飽和ヘテロ環」および「置換飽和ヘテロ環基」における置換基には、オキシも含まれる。「オキシ飽和ヘテロ環」および「オキシ飽和ヘテロ環基」としては、例えばピロリジノン(イル)、チアゾリジノン(イル)、2-オキシ-1,3-オキサゾリン(イル)、2-オキシ-イミダゾリジン(イル)等のオキシ5員環飽和ヘテロ環(基)、ピペリジノン(イル)等のオキシ6員環飽和ヘテロ環(基)等が挙げられる。

【0014】

R⁵における「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」における好ましい置換基としては、例えばハロゲン、アルコキシ、ハロゲン置換アルキル等が挙げられ、特に好ましくは、例えば塩素原子、フッ素原子、メトキシ、トリフルオロメチル等が挙げられる。「ハロゲン」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「置換アミノ」における置換基としては、例えば水酸基でまたはアルコキシで置換されてもよいアルキル等が挙げられ、アミノは2個の置換基で置換されてもよい。

「置換スルファモイル」、「置換カルバモイル」および「置換ウレイド」における置換基としては、例えば水酸基でまたはアルコキシで置換されてもよいアルキル等が挙げられ、スルファモイル、カルバモイルおよびウレイドは2個の置換基で置換されてもよい。また、スルファモイル、カルバモイルまたはウレイドが2個の置換基で置換される場合は、その2つの置換基が一緒になって、隣接する窒素原子と共に、モルホリン等の飽和ヘテロ環を形成してもよい。

【0015】

「プロドラッグ」としては、例えばChemistry and Industry, 1980, 435またはAdvanced Drug Discovery Reviews 3, 39(1989)に記載されたプロドラッグが挙げられる。具体的には、アシルオキシメチルエステル、グリコレート、ラクテートおよびモルホリノエチルエステル等のカルボキシルの生加水分解性エステル、フェノール性水酸基のグルタル酸モノエステル、N-モルホリノメチルアミド、N-アシルオキシメチルアミン、N-アシルオキシアルコキシカルボニルアミンが挙げられる。

オキシインドール誘導体またはそのプロドラッグは、分離された純粋な光学異性体、部分的に精製されている光学異性体、ラセミ混合物、およびジアステレオマーの混合物等の形態であってもよい。オキシインドール誘導体の好ましい光学異性体としては、3位の立体配置が(+)-1-ジエチルアミノエチル-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドールと等価である光学異性体が挙げられる。これらの光学異性体は、通常、HPLC(Chiralpak OD(登録商標)、流出液:イソプロパノール/ヘキサン)の保持時間で区別することができる。好ましい光学異性体は、通常他の異性体より遅く流出する。

【0016】

オキシインドール誘導体またはそのプロドラッグの薬学上許容される塩としては、例えば無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸との塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等が挙げられる。有機酸との塩としては、例えばギ酸

塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等が挙げられる。また、オキシインドール誘導体にカルボキシル基等の酸性官能基が存在する場合は、塩基との塩とすることもできる。塩基との塩としては、例えばアルギニン、リジン、トリエチルアンモニウム等の有機塩基との塩、アルカリ金属（ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（カルシウム、バリウム等）等の無機塩基との塩、アンモニウム等が挙げられる。オキシインドール誘導体またはその薬学上許容される塩は、それらの水和物等の溶媒和物の形態をとってもよい。

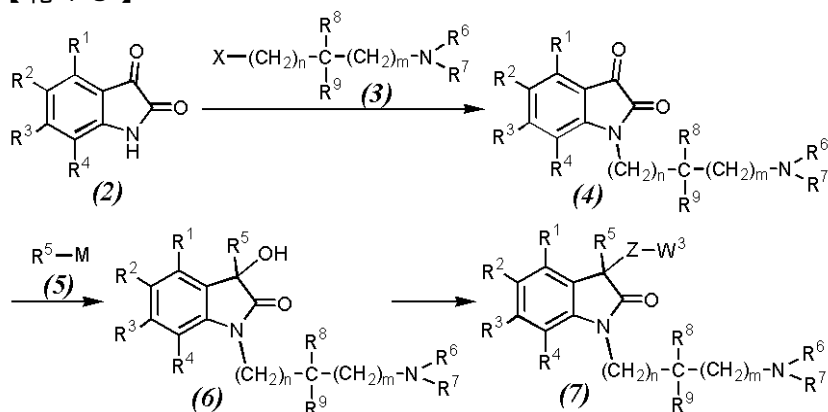
【 0 0 1 7 】

式 1 のオキシインドール誘導体は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

10

方法 A

【 化 1 3 】



20

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、Z、n および m は前記と同義である。X は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホキシまたはトリエンスルホキシを表す。M はリチウム原子、マグネシウムブロマイド、マグネシウムヨウダイドまたはマグネシウムクロライドを表す。W³ は、水素原子、アルキルまたは -Y-CO-N(R¹⁰)(R¹¹) (R¹⁰ および R¹¹ は前記と同義である) を表す。]

塩基存在下、イサチン誘導体 (2) を化合物 (3) と反応させることで、化合物 (4) が製造される。反応は、通常の N - アルキル化反応の条件に従って実施することができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリアミド、カリウム t - ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリアルコキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常、イサチン誘導体 (2) に対して 1 ~ 10 当量が挙げられ、好ましくは 1.5 ~ 5 当量が挙げられる。ただし、化合物 (3) の塩酸塩等の塩を使用する場合は、対応する当量分だけ、塩基を過剰に加えてもよい。化合物 (3) の使用量としては、通常、イサチン誘導体 (2) に対して 1 ~ 3 当量が挙げられ、好ましくは 1.2 ~ 2 当量が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 等の不活性有機溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、0 ~ 反応溶媒の沸点の範囲が挙げられ、好ましくは室温 ~ 80 の範囲が挙げられる。

30

40

化合物 (4) と化合物 (5) を反応させることで、化合物 (6) が得られる。化合物 (4) と化合物 (5) との反応は、通常の反応条件に従って実施することができる。化合物 (5) の使用量としては、通常、化合物 (4) に対して 1 ~ 2 当量が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、エーテル、THF 等のエーテルが挙げられる。反応温度としては、例えば、-78 ~ 室温の範囲が挙げられる。

化合物 (6) の水酸基は、必要に応じてアミノ基に変換することができる。化合物 (6) を塩化チオニルを用いて塩素化し、続いてアジド化し、還元することで、対応するアミンが得られる。塩素化は、通常、無溶媒で室温 ~ 50 の範囲で行われる。アジド化は、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、THF、DMF 等の不活性溶媒中、室温 ~ 80 の範囲で、アジ化ナトリウム等のアジ化アルカリを用いて実施される。還元剤としては、例え

50

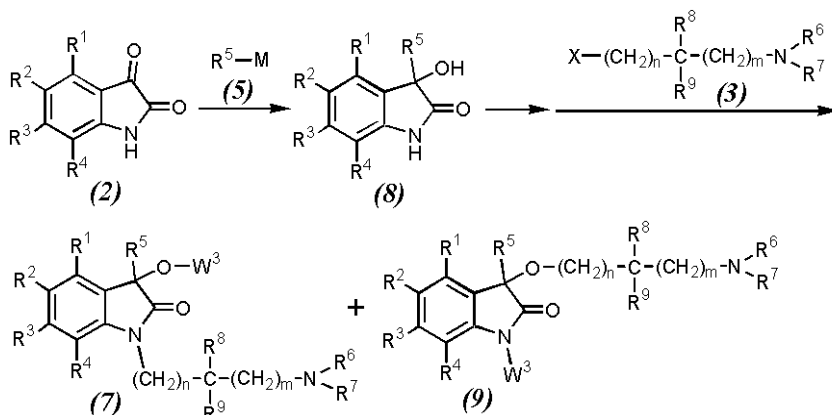
ば塩化スズが挙げられる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコールが挙げられる。反応温度としては、室温～溶媒の沸点の範囲が挙げられる。

必要に応じて、化合物(6)または対応するアミンに、アルキルまたは $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ (R^{10} および R^{11} は前記と同義である)を導入することで、オキシインドール誘導体(7)を製造することができる。アルキルまたは $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ で表される基の導入は、常法に従って実施することができ、例えば、塩基の存在下または不存在下、アルキルハライド、 $X^1-Y-CON(R^{10})R^{11}$ (R^{10} および R^{11} は前記と同義である。 X^1 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルまたはトルエンスルホニルを表す。)または $R^{10}-NCO$ (R^{10} は前記と同義である)と反応させることで実施できる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリアミド、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等の有機塩基等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常、化合物(6)または対応するアミンに対して1～10当量が挙げられる。アルキルハライド、 $X^1-Y-CON(R^{10})R^{11}$ または $R^{10}-NCO$ の使用量としては、通常、化合物(6)または対応するアミンに対して1～10当量が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、THF、DMF等の不活性溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、0～反応溶媒の沸点の範囲が挙げられ、好ましくは室温～80の範囲が挙げられる。

【0018】

方法B

【化14】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 n 、 m 、 X 、 M および W^3 は、前記と同義である。]

化合物(4)と化合物(5)との反応と同様にして、イサチン誘導体(2)と化合物(5)とを反応させることで、化合物(8)が製造される。化合物(6)の水酸基の変換と同様にして、化合物(8)の水酸基をアミノ基に変換することができる。つづいて、イサチン誘導体(2)と化合物(3)との反応と同様にして、化合物(8)と化合物(3)とを反応させ、さらに必要に応じてアルキルまたは $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ (R^{10} および R^{11} は前記と同義である)を導入することで、オキシインドール誘導体(7および9)を製造することができる。本反応では、主としてオキシインドール誘導体(9)が得られる。

【0019】

イサチン誘導体(2)は、例えば、以下のようにして製造することができる。

イサチン誘導体の製法(方法C)

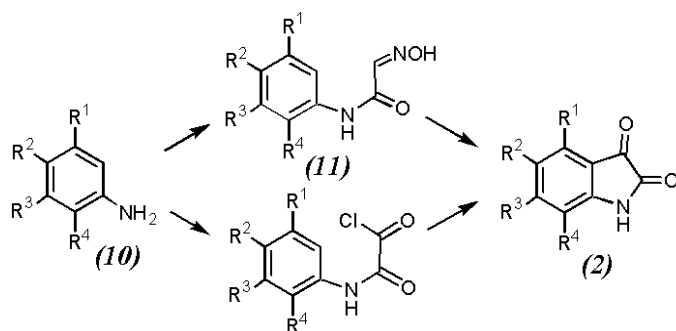
【化15】

10

20

30

40



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同義である。]

10

イサチン誘導体 (2) は、Sandmeyerの方法 (Org. Synth., Coll. Vol. I, 321(1941)) に従って製造することができる。イサチン誘導体 (2) は、アニリン誘導体 (10) を、加熱還流下、水中で飽水クロラルとヒドロキシルアミンと反応させて化合物 (11) とし、つづいて酸で処理し、水で処理することで、製造される。酸としては、例えば濃硫酸、ポリリン酸等が挙げられ、これを反応溶媒として使用するのが好ましい。酸処理の温度としては、例えば50~100 の範囲が挙げられる。水での処理は、例えば、水中に反応液を加えることで実施できる。水での処理の温度としては、好ましくは、0 ~ 室温の範囲が挙げられる。発熱が激しいため、氷に加えてもよい。

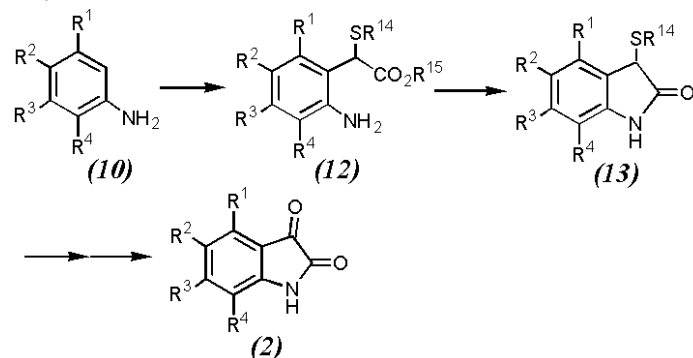
イサチン誘導体 (2) は、アニリン誘導体 (10) にオキサリルクロライドを反応させ、さらに分子内フリーデルクラフツ反応させることでも、製造される。これらの2反応は、同一反応容器で一度に行うこともできる。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン溶媒が挙げられ、また無溶媒でもよい。フリーデルクラフツ反応ではルイス酸を添加するのが好ましく、ルイス酸としては、例えば、塩化アルミニウム等が挙げられる。

20

【 0 0 2 0 】

イサチン誘導体の製法 (方法 D)

【 化 1 6 】



30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同義である。 R^{14} および R^{15} は、独立してアルキルを表す。]

イサチン誘導体 (2) は、Gassmanの方法 (J. Am. Chem. Soc., 96, 5508(1974)) に従って製造することができる。化合物 (12) は、アニリン誘導体 (10) をクロル化し、 $R^{14}SCH_2CO_2R^{15}$ を加え、塩基で処理することで得られる。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン溶媒が挙げられる。クロル化剤としては、例えばスルフリルクロリド、t - ブトキシクロリド等が挙げられる。クロル化反応および $R^{14}SCH_2CO_2R^{15}$ との反応の温度としては、-20~-78 の範囲が挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。塩基による処理は、例えば反応混合物を室温まで暖め、その温度で保温することで行うことができる。

40

化合物 (12) を酸で処理することで、化合物 (13) が得られる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、反応温度としては、例えば室温が挙げられ

50

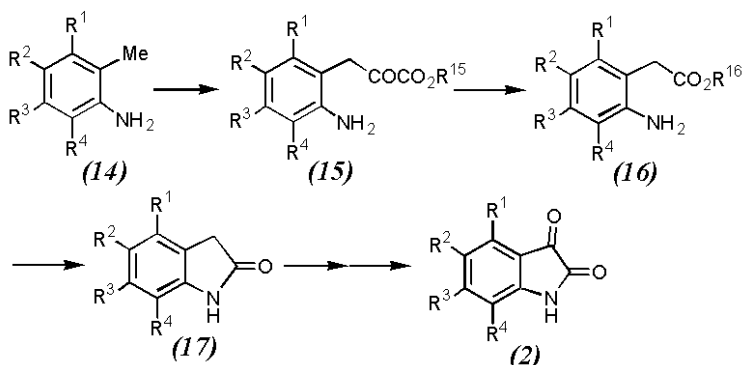
る。この反応は、前の反応の同一容器で、引き続き行うことができる。

化合物(2)は、化合物(13)を酸化することで得られる。酸化剤としては、例えば酸化第2銅等が挙げられる。反応温度としては、例えば室温～溶媒の沸点の範囲が挙げられ、反応溶媒としては、例えばアセトン、アセトニトリル等の不活性溶媒が挙げられる。

【0021】

イサチン誘導体の製法(方法E)

【化17】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同義である。 R^{15} および R^{16} は、独立してアルキルを表す。]

イサチン誘導体(2)は、ライザート反応によって得ることができる。例えば、ニトロトルエン(14)を、アルコール性溶媒中、金属アルコシド存在下、シュウ酸ジアルキルとライザート反応を行うことで、ケトエステル(15)が得られる(J. Am. Chem. Soc., 78, 221 (1956))。シュウ酸ジアルキル、金属アルコシドおよびアルコール性溶媒の好ましい組み合わせとしては、シュウ酸ジメチル-ナトリウムメトキシド-メタノール、シュウ酸ジメチル-カリウムメトキシド-メタノール、そしてシュウ酸ジエチル-ナトリウムエトキシド-エタノールが挙げられる。ケトエステル(15)を過塩素酸等の酸の存在下、過酸化水素水と処理(J. Org. Chem., 16, 1785 (1951))し、続いてメタノール/塩化水素または塩化チオニルを用いてメチル化することで、エステル(16)が得られる。そのニトロ基を、鉄/酢酸、三塩化チタン水溶液または塩化スズ(II)で還元することで、オキシインドール(17)が得られる(Synthesis, 1993, 51)。オキシインドール(17)をピリジニウムトリプロマイドと処理し、シュウ化水素酸等の酸を用いて加水分解するという2工程の反応により、イサチン(2)が得られる(Tetrahedron Lett., 39, 7679 (1998))。

【0022】

以上の反応において、必要に応じて各々の化合物の官能基を保護することができる。保護基としては、公知の保護基(Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, A Wiley-Interscience Publication(1981)等)等が使用できる。

上記の製造方法に従って製造されたオキシインドール誘導体(1)は、異性体の混合物として得られることがある。その場合には、最終段階または中間体の段階で、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の適当な精製方法によって各異性体を分離することができる。オキシインドール誘導体(1)の光学異性体は、酒石酸等の光学活性な酸との付加塩の分別再結晶等の公知の光学分割法によって得ることができる。

オキシインドール誘導体(1)のプロドラッグは、常法(Chemistry and Industry, 1980, 435; Advanced Drug Discovery Reviews 3, 39(1989))に従って得ることができる。

オキシインドール誘導体(1)またはそのプロドラッグの薬学上許容される塩は、水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、オキシインドール誘導体(1)またはそのプロドラッグを、塩酸、クエン酸、メタンスルホン酸等の薬学上許容される酸と混合することで得ることができる。

【0023】

オキシインドール誘導体の特に好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-3-ピリジル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-3-チエニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(5-インドリル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ブチニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール 10
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[4-ジメチルカルバモイル-1-ブチニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[5-ジメチルカルバモイル-1-ペンチニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ジメチルカルバモイルエチニル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイルエチニル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-プロモフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-カルバモイルエテニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-プロモフェニル)オキシインドール 20
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-カルバモイルエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-プロモフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-アミノ-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-アセトアミノ-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(5-カルボキシ-1-ペンチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-スルファモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール 30
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-メチルスルファモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ジメチルスルファモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-スルファモイル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフチル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-7-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール 40
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-メチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-メトキシ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-フルオロ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-シアノ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール 50

- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ヒドロキシ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-クロロ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-5-クロロ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-(2-ピペリジニル)エチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール 10
- 1-(2-(2-ピロリジニル)エチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-(N-メチル-2-ピロリジニル)エチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ピペリジニルメチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(3-アミノブチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール 20
- 1-(4-ジメチルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,3-ジクロロフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-ブromoフェニル)オキシインドール
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,3,4-トリクロロフェニル)オキシインドール 30

【 0 0 2 4 】

本発明のオキシインドール誘導体は、脳下垂体からの成長ホルモン分泌を促進することができるため、成長ホルモンと同様の効果および用途を有している。成長ホルモンの効果および用途としては、例えば以下のもの等が挙げられる。

高齢者における成長ホルモン分泌の促進 / 成長ホルモン欠損症の成人の治療 / グルココルチコイドの同化的副作用の予防 / 骨粗鬆症の予防・治療 / 免疫系の促進 / 創傷治癒の促進 / 骨折修復の促進 / 成長遅延の治療 / 急性もしくは慢性腎機能障害もしくは腎不全の治療 / 成長ホルモン欠乏の子供を始めとする生理的短身長の治療 / 慢性疾患に関連する短身長の治療 / 肥満症及び肥満症に関連した成長遅延の治療 / Prader-Willi症候群及びTurner's症候群に関連した成長遅延の治療 / 火傷患者の回復の亢進及び入院日数の低減 / 胃腸手術のような大手術後の回復の亢進及び入院日数の低減 / 子宮内成長遅延、骨格異常性、コルチソン過多症及びCushing's症候群の治療 / 断続的成長ホルモンの誘導 / ストレスがある患者における成長ホルモンの代用 / 骨軟骨異常性症、Noonan's症候群、精神分裂病、うつ病、Alzheimer's疾患、遅延性創傷治癒及び心理社会的情緒欠如の治療 / 肺機能不全及び人工呼吸器依存状態の治療 / 大手術後の蛋白質同化応答の減衰 / 吸収不良症候群の治療 / 癌もしくはAIDSのような慢性疾患に起因するカヘキシア及び蛋白質損失の低減 / TPN（全非経口栄養）を受けている患者の体重増加及び蛋白質増加の亢進 / 膵臓島細胞症をはじめとするインシュリン分泌過剰症の治療 / 排卵誘発のための補助治療 / 胃及び十二指腸潰瘍を予防及び治療するための補助治療 / 甲状腺の発育の亢進 / 年齢に関連する甲状腺機能の低下の予防 / 慢性的に血液透析を行っている患者のための補助療法 / 免疫抑制状態 40 50

の患者の治療／ワクチン接種後の抗体反応の亢進／虚弱高齢者における筋力及び可動性の改善／虚弱高齢者における皮膚の厚さ、代謝的恒常性及び腎臓の恒常性の保持／虚弱高齢者における骨芽細胞、骨の再生及び軟骨成長の亢進／末梢神経症及び薬剤誘導性神経症、Guillian-Barre症候群、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脳血管の障害及び髄鞘脱着性疾患の治療／愛玩動物の免疫系の亢進／愛玩動物における加齢性疾患の治療／家畜類における成長促進／ヒツジにおける羊毛成長の促進／その他。

オキシインドール誘導体は、特に成長ホルモン欠損に由来する疾患の治療に有用である。

【0025】

本発明のオキシインドール誘導体は、ヒトのみならず、例えば、マウス、ラット、イヌ、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、ブタ等の種々の非ヒト哺乳動物にも適用できる。

本発明のオキシインドール誘導体は、経口または非経口（筋肉内、静脈内、皮下、経皮、鼻腔内、坐剤、点眼、脳内投与）により投与することができる。投与剤型としては、一般に許容される剤型が挙げられ、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、シロップ剤、サスペンション剤、液剤等の注射剤、エマルジョン剤、直腸坐剤、経皮剤（軟膏剤、クリーム剤、ローション剤等）等が挙げられる。

製剤化の際は、通常の担体または希釈剤を用い、常法により製造することができる。錠剤等の固形製剤は、活性化合物と、製剤上許容される通常の担体または賦形剤（乳糖、ショ糖、トウモロコシデンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、崩壊剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコラートナトリウム等）、滑沢剤（ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム等）または保存剤等とを混合して製造することができる。液剤、サスペンション剤等の非経口剤を調製する場合は、活性化合物を、水、生理食塩水、油、デキストロース溶液等の生理学的に許容される担体または希釈剤に溶解または懸濁させることで調製でき、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤、乳化剤、浸透圧調製剤等の補助剤を添加することもできる。

オキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩の投与量及び投与回数は、一般に、治療される動物種、投与経路、症状の程度、体重等によって異なる。オキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩は、通常、成人（体重60kg）においては、約1mg～約1g、好ましくは約1mg～約200mg、さらに好ましくは約5mg～約50mgを1日1回もしくはそれ以上の回数で投与される。また、2日～1週間に1回の投与も可能である。治療に使用される投与量では毒性は今まで観測されていない。

【0026】

【実施例】

以下、参考例、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

4,6-ジクロロイサチン

抱水クロラル(13.25 g, 1.3 eq)の水溶液(150 mL)に、続けて、硫酸ナトリウム(17.55 g, 4.0 eq)、3,5-ジクロロアニリン(10.0 g, 61.5 mmol)と塩酸(6.1 mL, 37%)の熱水溶液(50 mL、約80℃)とヒドロキシルアミン塩酸塩(16.3 g, 3.8 eq)の水溶液(75 mL)を激しく攪拌しながら加えた。反応液を2分間加熱還流し室温まで冷却した。生成した薄褐色の固体を濾取し、水(200 mL)で洗浄し、乾燥して、粗イソニトロソアセトアニリド(20.13 g)を得た。これをよく攪拌した濃硫酸(72 mL)中に温度を50～70℃に保つように数回に分けて加えた。その後、反応溶液を80℃で10分間攪拌した後、室温まで冷却した。反応溶液を粉碎氷(約300 g)に注ぎ1時間放置した。生成したオレンジ色の固体を濾取し、水(300 mL)で洗浄し、乾燥して、4,6-ジクロロイサチンを得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) 11.34 (brs, 1H), 7.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.6 Hz, 1H).

【0027】

参考例 2

4-プロモイサチンと6-プロモイサチンの混合物

3,5-ジクロロアニリンの替わりに3-プロモアニリンを用い、参考例 1 と同様に、標題の混合物 (2.5:1) を合成した。

4-プロモイサチン:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 11.17 (brs, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=0.7$, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=0.7$, 8.0 Hz, 1H).

6-プロモイサチン:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 11.10 (brs, 1H), 7.47 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=1.7$ and 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

【 0 0 2 8 】

参考例 3

7-プロモイサチン

3,5-ジクロロアニリンの替わりに2-プロモアニリンを用い、参考例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.94 (brs, 1H), 7.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=7.9$ and 7.9 Hz, 1H).

【 0 0 2 9 】

参考例 4

4,6-ジメチルイサチン

3,5-ジクロロアニリンの替わりに3,5-ジメチルアニリンを用い、参考例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.72 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

【 0 0 3 0 】

参考例 5

4-ヨード-6-クロロイサチンと4-クロロ-6-ヨードイサチンの混合物

3,5-ジクロロアニリンの替わりに3-クロロ-5-ヨードアニリン(J. Med. Chem., 1991, 34, 1243)を用い、参考例 1 と同様に、標題の混合物 (2.4:1) を合成した。

4-ヨード-6-クロロイサチン:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) 11.17 (brs, 1H), 7.57 (brm, 1H), 6.94 (brm, 1H).

4-クロロ-6-ヨードイサチン:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) 11.25 (brs, 1H), 7.53 (brm, 1H), 7.20 (brm, 1H).

【 0 0 3 1 】

参考例 6

4-トリフルオロメチルイサチン

3-トリフルオロアニリン(3.29 g, 10 mmol)のジクロロメタン溶液 (100 mL) に-78 で塩化スルフルル(1.2 eq)を滴下した。反応溶液を30分間攪拌し、続いてエチル メチルチオアセテート(1.2 eq)を加えた。反応溶液をさらに-78 で2時間攪拌し、トリエチルアミン(7 mL)を加えた。反応溶液を室温まで温め過剰の1N塩酸水溶液を加えて一晩攪拌した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)で精製し、3-メチルチオ-4-トリフルオロメチルオキシインドールを得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.35 (brs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.32 (1H, s), 2.07 (s, 3H).

3-メチルチオ-4-トリフルオロメチルオキシインドール(1 mmol)のアセトン溶液(6 mL)に塩化銅(II)(1.5 eq)と酸化銅(II)(1.5 eq)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を分離し、これを1N塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して4-トリフルオロメチルイサチンを得た(定量的)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) 8.61 (brs, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (d, 1H).

【 0 0 3 2 】

参考例 7

5-ブロモ-4-クロロイサチンと5-ブロモ-6-クロロイサチンの混合物

4-クロロイサチンと6-クロロイサチンの1 : 1混合物は、3,5-ジクロロアニリンの替わりに3-クロロアニリンを用い、参考例 1 の合成で用いた方法と同様にして合成した。

4-クロロイサチン:

^1H NMR (DMSO- d_6) 11.2 (1H, s), 7.55 (1H, J=8 Hz, t), 7.06 (1H, J=0.5, 8.0 Hz, dd), 6.85 (1H, J=0.5, 8.0 Hz, dd).

10

6-クロロイサチン:

^1H NMR (DMSO- d_6) 11.2 (1H, s), 7.53 (1H, J=8.0 Hz, d), 7.11 (1H, J=2.0, 8.0 Hz, dd), 6.94 (1H, J=2.0 Hz, d).

4-クロロイサチンと6-クロロイサチンの混合物(1:1, 1.03 g, 5.67 mmol)とN-ブロモスクシンイミド(1.23 g, 6.91 mmol)をDMF(10 mL)に溶解しこれを60 で3時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで放冷して飽和重曹水を加え酢酸エチル/トルエン(1:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、標題の混合物(1:1)を得た。

5-ブロモ-4-クロロイサチン:

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) 11.3 (1H, s), 7.90 (1H, J=8.5 Hz, d), 6.82 (1H, J=8.5 Hz, d).

20

5-ブロモ-6-クロロイサチン:

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) 11.3 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.13 (1H, s).

【 0 0 3 3 】

参考例 8

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4,6-ジクロロイサチン

参考例 1 の化合物(1.00 g, 4.63 mmol)のDMF溶液(10 mL)に攪拌しながら60%水素化ナトリウム(1.67 g, 10.2 mmol)を加え、続いて2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩(876.4 mg, 5.09 mmol)を加えた。反応混合物を60 で9時間攪拌し、室温まで冷却した。水を加えた後、酢酸エチル/トルエン(1:1)で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.05 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J=6 Hz, 2H), 2.68 (t, J=6 Hz, 2H), 2.54 (q, J=7 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7 Hz, 6H).

30

【 0 0 3 4 】

参考例 9

1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-4,6-ジクロロイサチン

2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩の替わりに2-ジイソプロピルアミノエチルクロライド塩酸塩を用い、参考例8と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.69 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.03 (hep, J=6.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.96 (d, J=6.3 Hz, 12 H).

40

【 0 0 3 5 】

参考例 10

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモイサチンおよび 1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-ブロモイサチン

参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 2 の混合物(2.5:1)を用い、参考例 8 と同様にして合成した。1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモイサチンと1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-ブロモイサチンはシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1 0.1/1)で分離精製した。

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモイサチン:

50

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.44 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=1.5$, 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-プロモイサチン:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.39 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【 0 0 3 6 】

参考例 1 1

1-(3-ジメチルアミノエチル)-4-プロモイサチン

10

2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩の替わりに3-ジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩を用い、参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 2 の混合物 (2.5:1) を用い、参考例 8 と同様に合成した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 0.1/1)で精製した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.40 (dd, $J=7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.57 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

【 0 0 3 7 】

参考例 1 2

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-プロモイサチン

20

2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩の替わりに3-ジメチルアミノプロピルクロライド塩酸塩を用い、参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 2 の混合物 (2.5:1) を用い、参考例 8 と同様に合成した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 0.1/1)で精製した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.39 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.84 (dt, $J=6.8$, 6.8 Hz, 2H).

【 0 0 3 8 】

参考例 1 3

1-(2-ジエチルアミノエチル)-7-プロモイサチン

30

参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 3 の化合物を用い、参考例 8 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.70 (dd, $J=1.3$, 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.3$, 8.2 Hz, 1H), 4.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.51 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【 0 0 3 9 】

参考例 1 4

1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-プロモイサチン

参考例 1 の化合物の替わりに5-プロモイサチンを用い、参考例 8 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.69 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【 0 0 4 0 】

参考例 1 5

1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-クロロイサチン

参考例 1 の化合物の替わりに5-クロロイサチンを用い、参考例 8 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.55 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【 0 0 4 1 】

50

参考例 1 6

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-5-クロロイサチン

2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩の替わりに3-ジエチルアミノプロピルクロライド塩酸塩を用い、参考例 1 の化合物の替わりに5-クロロイサチンを用い、参考例 8 と同様にして合成した。

【 0 0 4 2 】

参考例 1 7

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4,6-ジメチルイサチン

参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 4 の化合物を用い、参考例 8 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 6.67 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.76 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【 0 0 4 3 】

参考例 1 8

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ヨード-6-クロロイサチンと1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-ヨード-4-クロロイサチンの混合物

参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 5 の混合物を用い、参考例 8 と同様にして合成し、標題の混合物 (3:1) を得た。

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ヨード-6-クロロイサチン:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-ヨード-4-クロロイサチン:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.77 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【 0 0 4 4 】

参考例 1 9

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチルイサチン

参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 6 の化合物を用い、参考例 8 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.73 (t, $J=9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 3.87 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J=6.3$ Hz, 4H), 1.03 (t, $J=6.3$ Hz, 6H).

【 0 0 4 5 】

参考例 2 0

1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-ブromo-4-クロロイサチンと1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-ブromo-6-クロロイサチンの混合物

参考例 1 の化合物の替わりに、参考例 7 の混合物を用い、参考例 8 と同様にして合成し、標題の混合物 (1.8:1) を得た。

1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-ブromo-4-クロロイサチン:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-ブromo-6-クロロイサチン:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.79 (1H, s), 7.15 (1H, s), 3.77 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【 0 0 4 6 】

参考例 2 1

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-クロロ-6-(3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピニ

10

20

30

40

50

ル)イサチンと1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-クロロ-4-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピニル)イサチンの混合物

参考例 1 8 の混合物 (3:1, 392.0 mg, 0.96 mmol) と塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(33.7 mg, 20 mol%)のトリエチルアミン溶液(4.0 mL)にt-ブチルジメチル(2-プロピニルオキシ)シラン(244.8 mg, 1.5 eq)とヨウ化銅(I)(8.3 mg, 22 mol%)を加え、これを60 で1時間半加熱攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1 1/1.5)で精製し、標題の混合物(2:1)を得た。

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-クロロ-6-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピニル)イサチン:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.08 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.76 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-クロロ-4-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピニル)イサチン:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

【0047】

参考例 2 2

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-クロロ-6-(4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチニル)イサチン)と1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-クロロ-4-(4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチニル)イサチンの混合物

t-ブチルジメチル(2-プロピニルオキシ)シランの替わりにt-ブチルジメチル(3-ブチニルオキシ)シランを用い、参考例 2 1 と同様にして合成し、標題の混合物(3.7:1)を得た。

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-クロロ-6-(4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチニル)イサチン:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.03 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.54 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-クロロ-4-(4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチニル)イサチン:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.88 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.54 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

【0048】

参考例 2 3

4,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

2-プロモナフタレン(2.952g)の無水THF 25ml溶液に、-78 で n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.55 N, 10.12ml)を滴下し、30分間攪拌後、4,6-ジクロロイサチン(1.54g)の無水THF溶液(25ml)を50分間かけて滴下した。その温度で2時間攪拌後、室温にもどし1N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、1N塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1 1/1)で精製して、標題化合物(0.652g; 27%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 6.93 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=1.7Hz), 7.12 (1H, d, J=1.7Hz), 7.23 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.80-7.94 (4H, m), 10.80 (1H, brs).

【0049】

参考例 2 4

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン

10

20

30

40

50

参考例 18 の混合物の替わりに4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチンと6-トリフルオロメチル-4-ヨードイサチンの混合物を用い、参考例 8 と同様にして合成し、得られた生成物の混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.80 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 2.69 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 2.55 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 0 5 0 】

実施例 1

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

10

参考例 8 の化合物 (102.6 mg, 0.317 mmol) の THF 溶液 (0.6 mL) に、2-ブロモナフタレン (98.5 mg, 1.5 eq) とマグネシウム (11.4 mg, 1.5 eq) から調整したグリニャール試薬を室温で滴下した。反応溶液を一夜攪拌し、メタノールを加えて反応を停止させた後、溶媒を濃縮し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール/クロロホルム) で精製し、標題化合物 (33.3 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.98 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.87 (dt, $J=13$, 6.5 Hz, 1H), 3.69 (dt, $J=13$, 6.5 Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

20

【 0 0 5 1 】

実施例 2

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3-フルオロフェニル)オキシインドール

2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-3-フルオロベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.24-7.32 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.65 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.69 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.95 (t, $J=7$ Hz, 6H).

30

【 0 0 5 2 】

実施例 3

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-フルオロフェニル)オキシインドール

2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-4-フルオロベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.35-7.42 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.66-3.88 (m, 2H), 2.70 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

40

【 0 0 5 3 】

実施例 4

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)オキシインドール

2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-4-メトキシベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.21 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【 0 0 5 4 】

50

実施例 5

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-3,4-ジフルオロベンゼンを用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.29-7.37 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.65 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【 0 0 5 5 】

実施例 6

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-フルオロベンゼンを用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.97 (ddd, $J=1.9$, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 6.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 3H), 2.51-2.82 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

【 0 0 5 6 】

実施例 7

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-クロロベンゼンを用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.16 (dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=1.5$, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.52-2.85 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

【 0 0 5 7 】

実施例 8

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール

2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-トリフルオロメチルベンゼンを用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.42 (br, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.91-4.02 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 2H), 2.49-2.71 (m, 4H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【 0 0 5 8 】

実施例 9

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3,4-ジクロロフェニル)オキシインドール

2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-3,4-ジクロロベンゼンを用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.53 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=2.1$, 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.70 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【 0 0 5 9 】

実施例 10

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ジメチルアミノスルホニルフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物 (45.4 mg, 0.14 mmol) の THF 溶液 (0.6 mL) に、N,N-ジメチルベンゼンス

10

20

30

40

50

ルホンアミド (40.0 mg, 0.22 mmol) の THF 溶液 (1 mL) と n-ブチルリチウム/ヘキサン (1.6M, 0.135 mL) とから 0 で調整した有機リチウム試薬を、0 で滴下した。反応溶液を一夜攪拌し、メタノールを加えて反応を停止させた後、溶媒を濃縮し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール/クロロホルム) で精製し、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.51 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.52-3.57 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.53-2.72 (m, 4H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【 0 0 6 0 】

実施例 1 1

10

4,6-ジクロロ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 9 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=2.0$, 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.56-3.77 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

【 0 0 6 1 】

実施例 1 2

20

4,6-ジクロロ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 9 の化合物を用い、また、2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-2-クロロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.12 (dd, $J=1.3$, 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 3H), 6.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.57-3.81 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.63-2.82 (m, 2H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

【 0 0 6 2 】

実施例 1 3

30

4,6-ジクロロ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 9 の化合物を用い、また、2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-2-トリフルオロメチルベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.31 (br, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.54-3.76 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

【 0 0 6 3 】

実施例 1 4

40

4,6-ジクロロ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ジメチルアミノスルホニルフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 9 の化合物を用い、実施例 1 0 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.54 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.02-1.06 (m, 12H).

【 0 0 6 4 】

実施例 1 5

4,6-ジクロロ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3,4-ジクロロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 9 の化合物を用い、また、2-ブロモナフタレンの替わ

50

りに1-ブロモ-3,4-ジクロロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.47 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=2.1$, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.53-3.76 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.68 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

【0065】

実施例16

5-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール
参考例8の化合物の替わりに参考例16の化合物を用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.96 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.29 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.74 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.75 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.61 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J=7$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【0066】

実施例17

5-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)オキシインドール

参考例8の化合物の替わりに参考例15の化合物を用い、また、2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-2-メトキシベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.69 (dd, $J=7.5$, 2 Hz, 1H), 7.31 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J=8$, 7.5, 2 Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 3.83 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.75 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.64 (q, $J=7$ Hz, 4H), 1.06 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【0067】

実施例18

5-クロロ-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

参考例8の化合物の替わりに参考例16の化合物を用い、また、2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-2-フルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.91 (td, $J=7.5$, 2 Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.08 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.68-3.95 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 6H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.08 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【0068】

実施例19

5-クロロ-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)オキシインドール

参考例8の化合物の替わりに参考例16の化合物を用い、また、2-ブロモナフタレンの替わりに1-ブロモ-2-メトキシベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.72 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.31 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.05 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 6H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【0069】

実施例20

5-クロロ-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例8の化合物の替わりに参考例16の化合物を用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.90 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.77 (d, $J=9$

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8 Hz, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 6H), 1.83-1.94 (m, 2H), 0.99 (t, J=7 Hz, 6H).

【 0 0 7 0 】

実施例 2 1

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、また、2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-フルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 8.00 (ddd, J=2.1, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.47 (m, 4H), 6.88-6.95 (m, 2H), 3.83 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.53-2.82 (m, 6H), 1.03 (t, J=7.1 Hz, 6H).

【 0 0 7 1 】

実施例 2 2

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、また、2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-メトキシベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.72 (brd, 1H), 7.31 (ddd, J=1.8, 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.01-7.20 (m, 3H), 6.86 (dd, J=1.3, 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.63 (q, J=6.9 Hz, 4H), 1.06 (t, J=6.9 Hz, 6H).

【 0 0 7 2 】

実施例 2 3

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、実施例1と同様にして合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 8.00 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.97 (dd, J=1.0, 7.6 Hz, 1H), 3.61-3.93 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.57 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H).

【 0 0 7 3 】

実施例 2 4

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-ビフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、また、2-プロモナフタレンの替わりに4-プロモビフェニルを用い、実施例1と同様にして合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.54-7.58 (m, 4H), 7.20-7.47 (m, 8H), 6.97 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.64-2.85 (m, 6H), 1.03 (t, J=7.1 Hz, 6H).

【 0 0 7 4 】

実施例 2 5

6-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-プロモイサチン (参考例 10) を用い、また、2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-フルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.86 (ddd, J=1.9, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.90-7.48 (m, 6H)

, 3.83 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.55-2.82 (m, 6H), 1.05 (t, J=7.1 Hz, 6H).

【 0 0 7 5 】

実施例 2 6

7-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 1 3 の化合物を用い、また、2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-フルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.91 (ddd, J=1.9, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.78-7.57 (m, 6H), 4.20-4.48 (m, 2H), 2.37-2.75 (m, 6H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 6H).

【 0 0 7 6 】

実施例 2 7

7-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 1 3 の化合物を用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.97 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.20 (dd, J=1.3, 7.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 4H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 6H).

【 0 0 7 7 】

実施例 2 8

7-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-ビフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 1 3 の化合物を用い、また、2-プロモナフタレンの替わりに4-プロモビフェニルを用い、実施例1と同様にして合成した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.33-7.56 (m, 10H), 7.24 (dd, J=7.5, 1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8, 7.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J=7 Hz, 2H), 2.70-2.87 (m, 2H), 2.56-2.75 (m, 4H), 0.96 (t, J=7 Hz, 6H).

【 0 0 7 8 】

実施例 2 9

5-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 1 4 の化合物を用い、また、2-プロモナフタレンの替わりに1-プロモ-2-フルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.86 (td, J=8, 2 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.43 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J=12, 8, 1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8, 3 Hz, 1H), 3.73-3.93 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.62 (q, J=7 Hz, 2H), 2.61 (q, J=7 Hz, 2H), 1.03 (t, J=7 Hz, 6H).

【 0 0 7 9 】

実施例 3 0

5-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 1 4 の化合物を用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.95 (d, J=2 Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.41 (d, J=2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.94 (dt, J=14, 7 Hz, 1H), 3.71 (dt, J=14, 7 Hz, 1H), 2.73 (t, J=7 Hz, 1H), 2.71 (t, J=7 Hz, 1H), 2.59 (q, J=7 Hz, 2H), 2.58 (q, J=7 Hz, 2H), 0.98 (t, J=7 Hz, 6H).

【 0 0 8 0 】

実施例 3 1

5-プロモ-4-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

10

20

30

40

50

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 20 の混合物を用い、実施例 1 と同様に合成した。標題化合物は生成物の混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5% メタノール / クロロホルム) で分離精製して得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.00 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=8.5$, 2 Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 3.73 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 2.72 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【 0 0 8 1 】

実施例 3 2

5-ブromo-6-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

10

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 20 の混合物を用い、実施例 1 と同様に合成した。標題化合物は生成物の混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5% メタノール / クロロホルム) で分離精製して得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=8.5$, 2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.93 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 3.70 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 2.73 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.98 (t, $J=7$ Hz, 6H).

【 0 0 8 2 】

実施例 3 3

20

4-ブromo-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 11 を用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.01 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=2.0$, 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 3.84 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.70 (dt, $J=12.5$, 6.7 Hz, 1H), 2.52 (dt, $J=12.5$, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H).

【 0 0 8 3 】

実施例 3 4

4-ブromo-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

30

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 11 を用い、また、2-ブromoナフタレンの替わりに1-ブromo-3,4-ジフルオロベンゼンを用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.18-7.35 (m, 3H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.90 (dd, $J=1.5$, 7.1 Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 2.69 (dt, $J=12.7$, 6.4 Hz, 1H), 2.51 (dt, $J=12.7$, 6.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H).

【 0 0 8 4 】

実施例 3 5

4-ブromo-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

40

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 12 の化合物を用い、実施例 1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 8.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 6.99 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 3.76 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.25-2.49 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H).

【 0 0 8 5 】

実施例 3 6

4-ブromo-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-ヒドロキシ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 12 の化合物を用い、また、2-ブromoナフタレンの替わりに1-ブromo-3,4-ジフルオロベンゼンを用い、実施例 1 と同様に合成した。

50

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.19-7.30 (m, 3H), 6.95-7.15 (m, 3H), 3.66-3.78 (m, 2H), 2.22-2.44 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.79-1.87 (m, 2H).

【0086】

実施例 37

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3-フルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の代わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、また、2-プロモナフタレンの代わりに1-プロモ-3-フルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.14-7.33 (m, 5H), 7.00 (dddd, $J=1.5$, 1.5, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 3.87 (dt, $J=13.7$, 6.8 Hz, 1H), 3.71 (dt, $J=13.7$, 6.8 Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

【0087】

実施例 38

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-フルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の代わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、また、2-プロモナフタレンの代わりに1-プロモ-4-フルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.34-7.42 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.90-7.07 (m, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 6H), 0.88-1.09 (m, 6H).

【0088】

実施例 39

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の代わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、また、2-プロモナフタレンの代わりに1-プロモ-4-メトキシベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.18-7.33 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.85 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

【0089】

実施例 40

4-プロモ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の代わりに1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン (参考例 10) を用い、2-プロモナフタレンの代わりに1-プロモ-3,4-ジフルオロベンゼンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.18-7.33 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.85 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

【0090】

実施例 41

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフチル)オキシインドール

2-プロモナフタレンの代わりに1-プロモナフタレンを用い、実施例1と同様にして合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz: 塩酸塩) 10.53 (brs, 1H), 8.2 (br, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 7.18-7.68 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 3.26-3.52 (m, 6H), 1.20-1.24 (m, 6H).

【 0 0 9 1 】

実施例 4 2

4,6-ジメチル-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 1 7 の化合物を用い、実施例1と同様にして合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 塩酸塩) 10.61 (brs, 1H), 7.78-7.92 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.21 (t, J=6.6Hz, 6H).

【 0 0 9 2 】

実施例 4 3

4-トリフルオロメチル-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 1 9 の化合物を用い、実施例1と同様にして合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 塩酸塩) 10.38 (brs, 1H), 7.72-7.91 (m, 6H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.16 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.16-3.37 (m, 6H), 1.21 (t, J=6.9 Hz, 6H).

【 0 0 9 3 】

実施例 4 4

4-クロロ-6-(4-ヒドロキシ-1-ブチニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 2 2 の混合物を用い、実施例1と同様にして4-クロロ-6-(4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドールを位置異性体の混合物として得た。この混合物(36 mg)のアセトニトリル(0.8 mL)溶液に、46% HF水溶液(0.1 mL)を加え、3時間室温で攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム = 1/40 1/30)で精製し、標題化合物(4.9 mg)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 塩酸塩) 7.97 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.72-3.91 (m, 4H), 2.70-2.76 (m, 4H), 2.60 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.98 (t, J=7.1 Hz, 6H).

【 0 0 9 4 】

実施例 4 5

4-クロロ-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 2 1 の混合物を用い、実施例1と同様にして4-クロロ-6-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドールを位置異性体の混合物として得た。実施例 4 4 と同様にしてシリル基を脱保護し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 塩酸塩) 7.99 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.75-7.84 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 2.65 (q, J=7.2 Hz, 4H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 6H).

【 0 0 9 5 】

実施例 4 6

4,6-ジクロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-(ジエチルカルバモイルメトキシ)-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

10

20

30

40

50

実施例 6 の化合物 (40.0 mg, 0.0973 mmol) の THF 溶液 (1.0 ml) に、カリウム *t*-ブトキシド (18.7 mg, 0.167 mmol) と *N,N*-ジエチルクロロアセタミド (27 μ l, 0.197 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール = 40/1) で精製することによりフリー体 (41.6 mg) を得た。窒素気流下、フリー体に 4N HCl/ジオキサン溶液 (0.3 ml) を加えた後、溶媒を留去した。エーテルを加え析出した白色固体をろ取することにより標題化合物 (20.6 mg, 38%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz: 塩酸塩) 10.41 (brs, 1H), 7.97 (ddd, $J=1.8$, 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.26 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.20-3.40 (m, 10H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.07 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【 0 0 9 6 】

実施例 4 7

4,6-ジクロロ-3-(3-ジエチルアミノプロピルオキシ)-3-(2-ナフチル)オキシインドール
参考例 23 の化合物 (41.0 mg) のジエチレングリコールジメチルエーテル (1 ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (14.3 mg) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。ジエチルアミノプロピルクロリド塩酸塩 (22.2 mg) を加えて、90 °C にて 7 時間攪拌した。放冷し 1N 塩酸 (1 ml) を加えた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、HPLC により精製して、標題化合物 (28.8 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz: トリフルオロ酢酸塩) 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.99 (m, 2H), 3.10-3.45 (m, 8H), 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.82-7.94 (m, 4H), 9.15 (brs, 1H), 11.24 (s, 1H).

【 0 0 9 7 】

実施例 4 8

4-トリフルオロメチル-6-ヨード-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

参考例 8 の化合物の替わりに参考例 24 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl₃, 270 MHz) 7.87 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=1.8$, 8.7 Hz, 1H), 3.68-3.91 (m, 2H), 2.70 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.0$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7.0$ Hz, 6H).

【 0 0 9 8 】

実施例 4 9

4-トリフルオロメチル-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

実施例 48 の化合物を用い、参考例 21 と同様にして 4-トリフルオロメチル-6-(3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドールを得た。実施例 44 と同様にしてシリル基を脱保護し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz: 塩酸塩) 10.21 (brs, 1H), 7.77-7.92 (m, 5H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.46 (brs, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.20-3.37 (m, 6H), 1.20 (t, $J=6.9$ Hz, 6H).

【 0 0 9 9 】

実施例 5 0

4-クロロ-6-(4-ヒドロキシブチル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

窒素気流下、4-クロロ-6-(4-ヒドロキシ-1-ブチニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール (8.6 mg, 0.0180 mmol) のメタノール溶液 (1.5 ml) に、10%パラジウム炭素 (4.0 mg) を加え、室温で 1 時間水素添加した。セライトろ過後

10

20

30

40

50

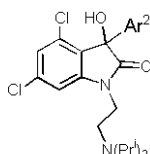
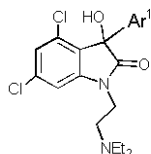
、溶媒を留去することにより標題化合物(8.7 mg)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.50 (brs, 1H), 7.80-7.93 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.45 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.21-3.40 (m, 6H), 2.67 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 6H)。

【0100】

実施例1～50で得られた化合物の構造を、以下に示す。

【化18】



実施例1: $\text{Ar}^1=2\text{-ナフチル}$

実施例2: $\text{Ar}^1=3\text{-フルオロフェニル}$

実施例3: $\text{Ar}^1=4\text{-フルオロフェニル}$

実施例4: $\text{Ar}^1=4\text{-メトキシフェニル}$

実施例5: $\text{Ar}^1=3,4\text{-ジフルオロフェニル}$

実施例6: $\text{Ar}^1=2\text{-フルオロフェニル}$

実施例7: $\text{Ar}^1=2\text{-クロロフェニル}$

実施例8: $\text{Ar}^1=2\text{-トリフルオロメチルフェニル}$

実施例9: $\text{Ar}^1=3,4\text{-ジクロロフェニル}$

実施例10: $\text{Ar}^1=2\text{-ジメチルアミノスルホニルフェニル}$

実施例11: $\text{Ar}^2=2\text{-ナフチル}$

実施例12: $\text{Ar}^2=2\text{-クロロフェニル}$

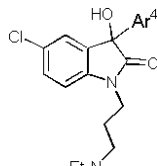
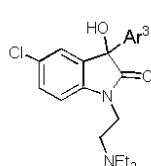
実施例13: $\text{Ar}^2=2\text{-トリフルオロメチルフェニル}$

実施例14: $\text{Ar}^2=2\text{-ジメチルアミノスルホニルフェニル}$

実施例15: $\text{Ar}^2=3,4\text{-ジクロロフェニル}$

【0101】

【化19】



実施例16: $\text{Ar}^3=2\text{-ナフチル}$

実施例17: $\text{Ar}^3=2\text{-メトキシフェニル}$

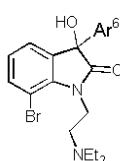
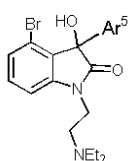
実施例18: $\text{Ar}^4=2\text{-フルオロフェニル}$

実施例19: $\text{Ar}^4=2\text{-メトキシフェニル}$

実施例20: $\text{Ar}^4=2\text{-ナフチル}$

【0102】

【化20】



実施例21: $\text{Ar}^5=2\text{-フルオロフェニル}$

実施例22: $\text{Ar}^5=2\text{-メトキシフェニル}$

実施例23: $\text{Ar}^5=2\text{-ナフチル}$

実施例24: $\text{Ar}^5=4\text{-ビフェニル}$

実施例25: $\text{Ar}^5=3\text{-フルオロフェニル}$

実施例26: $\text{Ar}^5=4\text{-フルオロフェニル}$

実施例27: $\text{Ar}^5=4\text{-メトキシフェニル}$

実施例28: $\text{Ar}^5=3,4\text{-ジフルオロフェニル}$

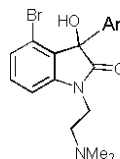
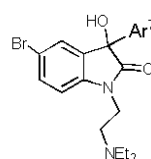
実施例26: $\text{Ar}^6=2\text{-フルオロフェニル}$

実施例27: $\text{Ar}^6=2\text{-ナフチル}$

実施例28: $\text{Ar}^6=4\text{-ビフェニル}$

【0103】

【化21】



実施例29: $\text{Ar}^7=2\text{-フルオロフェニル}$

実施例30: $\text{Ar}^7=2\text{-ナフチル}$

実施例33: $\text{Ar}^8=2\text{-ナフチル}$

実施例34: $\text{Ar}^8=3,4\text{-ジフルオロフェニル}$

【0104】

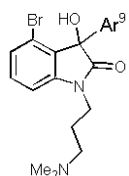
【化22】

10

20

30

40

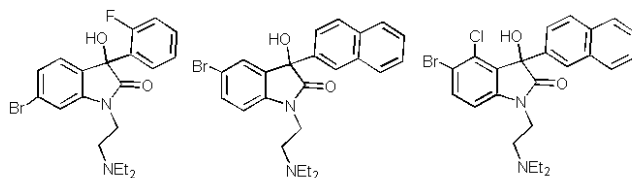


実施例35: Ar^9 = 2-ナフチル

実施例36: Ar^9 = 3, 4-ジフルオロフェニル

【 0 1 0 5 】

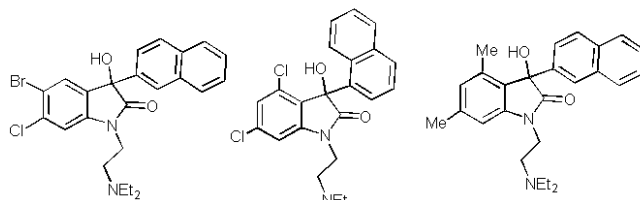
【 化 2 3 】



実施例 2 5

実施例 3 0

実施例 3 1



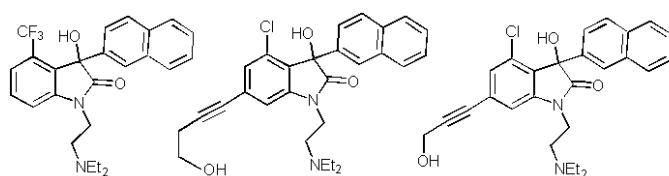
実施例 3 2

実施例 4 1

実施例 4 2

【 0 1 0 6 】

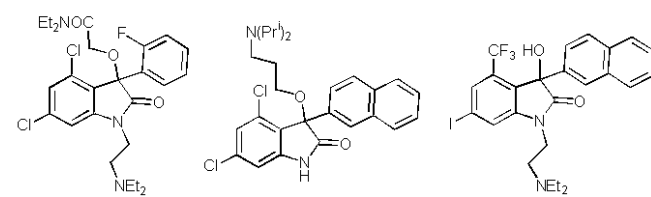
【 化 2 4 】



実施例 4 3

実施例 4 4

実施例 4 5



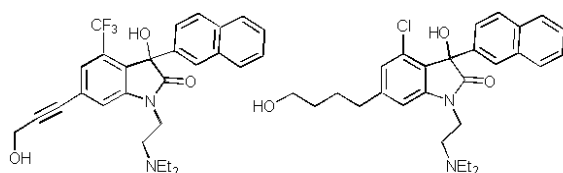
実施例 4 6

実施例 4 7

実施例 4 8

【 0 1 0 7 】

【 化 2 5 】



実施例 4 9

実施例 5 0

【 0 1 0 8 】

実施例 5 1

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) モルホリノカルボニル-1-ブチン

4-ペンチン酸(210 mg, 2.14 mmol)、モルホリン塩酸塩(265 mg, 2.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(338 mg, 2.50 mmol)、WSC塩酸塩(484 mg, 2.52 mmol)およびトリエチルアミン(0.37 ml, 2.65 mmol)をDMF(7 mL)中、室温で1時間攪拌した。水を加え、

10

20

30

40

50

酢酸エチル/トルエンで抽出し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1 1/5)で精製して、標題化合物(325 mg, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 3.64-3.70 (m, 6 H), 3.48-3.50 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.97 (s, 1H).

【0109】

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例48; 35 mg, 0.0616 mmol)および 4-モルホリノカルボニル-1-ブチンを用い、参考例21と同様にして、標題化合物(26.1 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 塩酸塩) 10.31 (brs, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.08-3.57 (m, 14H), 2.71 (s, 4H), 1.20 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【0110】

実施例52

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-ジメチルアミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例48; 40.1 mg, 0.0706 mmol)および 3-ジメチルアミノ-1-プロピンを用い、参考例21と同様にして、標題化合物(18.0 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz: 塩酸塩) 11.05 (brs, 1H), 10.76 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.10 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 3.18-3.38 (m, 6H), 2.91 (s, 6H), 1.21 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

【0111】

実施例53

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-ジエチルカルバモイル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 4-ジエチルカルバモイル-1-ブチン

4-ペンチン酸(250 mg, 2.55 mmol)およびジエチルアミン塩酸塩(310 mg, 2.83 mmol)を用い、実施例51(1)と同様にして、標題化合物(370 mg, 95%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 3.39 (q, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.31 (q, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.56 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.19 (t, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.12 (t, 3H, $J=6.8$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-ジエチルカルバモイル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例48; 40.5 mg, 0.0713 mmol)および 4-ジエチルカルバモイル-1-ブチンを用い、参考例21と同様にして、標題化合物(28.9 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz: 塩酸塩) 10.28 (brs, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.03 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.17-3.37 (m, 6H), 2.63-2.72 (m, 4H), 1.19 (t, 6H, $J=7.8$ Hz), 1.14 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.03 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

【0112】

実施例54

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-カルボキシ-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

10

20

30

40

50

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-*t*-ブトキシカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8 ; 40.9 mg, 0.0720 mmol)および 4-*t*-ブトキシカルボニル-1-ブチンを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(34.9 mg, 82%)を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.87 (s, 1H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 3.69-3.92 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 4H), 2.51-2.60 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-カルボキシ-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-*t*-ブトキシカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(25.5 mg, 0.0429 mmol)を、4N HCl/ジオキサン溶液(1 mL)で、50 °C で 2 時間処理し、溶媒を留去し乾燥することにより標題化合物(19.7 mg, 80%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.37 (brs, 1H), 10.28 (brs, 1H), 7.79-7.98 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 3.09-3.44 (m, 6H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.19 (t, 6H, J=6.9 Hz).

【 0 1 1 3 】

実施例 5 5

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8 ; 582 mg, 1.24 mmol)、60% シアン化亜鉛(172 mg, 0.879 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(177 mg, 0.153 mmol)を、DMF(6 mL)中、80 °C で 2.5 時間撹拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル/トルエンで抽出し、飽和重曹水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 80/1 50/1)で精製して、標題化合物(382 mg, 66%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.86 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.74-7.82 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H, J=2.0, 8.7 Hz), 3.75-3.93 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.49-2.63 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, J=7.1 Hz).

【 0 1 1 4 】

実施例 5 6

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 5 5 ; 185 mg, 0.396 mmol)の *t*-ブタノール(8 mL)溶液に、粉末KOH(約 1 g)を、50 °C で加えた。反応混合物を50 °C で 1 時間撹拌し、セライトを用いてろ過した。セライトはTHFで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣を水と酢酸エチルで分散し、有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、標題化合物(198 mg, 定量的)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 塩酸塩) 10.06 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79-7.93 (m, 5H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, J=1.3, 8.3 Hz), 7.08 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.14-3.36 (m, 6H), 1.20 (t, 6H, J=7.9 Hz).

【 0 1 1 5 】

実施例 5 7

3-ジエチルアミノプロピルオキシ-4-トリフルオロメチル-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-3-(2-ナフチル)オキシインドール

10

20

30

40

50

(1) 5-ヨード-2-メチル-3-ニトロベンゾトリフルオライド

窒素雰囲気下、硫酸(110 mL, 96%)に、N-ヨードスクシンミド(41.13 g, 1.5 eq)を 0~5 で攪拌しながら加えた。得られた黒色/暗赤色の混合物を 0~5 で40分間攪拌した。ここに、購入した 2-メチル-3-ニトロベンゾトリフルオライド(25.0 g, 121.9 mmol)の硫酸(75 mL)溶液を滴下した。滴下の終了(約 1 時間)後、5~10 で 5 時間攪拌した。混合物を氷(600 mL)に注ぎ、酢酸エチル(400 mL, 3 x 200 mL)で抽出した。抽出液を合わせ、飽和 Na₂SO₃水溶液(500 mL)および水(400 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下留去し、黒色油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製して、標題化合物(34.81 g, 86%)を淡黄色/緑色油状物(その後、結晶化した)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) 2.494 (3H, dd, J=1.65 and 1.65 Hz), 8.145 (1H, dd, J=1.3 and 0.7 Hz), 8.195 (1H, s).

(2) 3-[2-ニトロ-4-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-オキソ-プロピオン酸メチル

シュウ酸ジメチル(127.79 g, 5.0 eq)をナトリウムメチラート(216.4mL, 28%, 5.0 eq)に加えた。混合物を室温で1時間半攪拌した。ここに、5-ヨード-2-メチル-3-ニトロベンゾトリフルオライド(71.64 g, 216.4 mmol)のメタノール(216 mL)溶液を加えた。暗赤色混合物を室温で 6 時間攪拌し、終夜放置した。溶媒を減圧下留去し、赤色固体を得て、続いてこれを2.5N塩酸(800 mL)に加えた。酢酸エチル(500 mL, 2 x 300 mL)で抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下留去し、粗化合物である黄色固体(161.41 g)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 10/1)で精製して、標題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) 3.957 (3H, s), 4.624 (2H, s), 8.291 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.544 (1H, d, J=2.0 Hz).

(3) [2-ニトロ-4-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

上で得られた粗 3-[2-ニトロ-4-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-オキソ-プロピオン酸メチル(40.98g)の酢酸(750 mL)溶液に、30%過酸化水素水(266 mL)加え、さらに70%過塩素酸(41 mL)を加えた。混合物を50 (浴温)で4.5時間攪拌した。溶液を冷却し、固体のNa₂SO₃(100 g)を加えた。溶液を減圧下留去し、得られたオレンジ色固体を酢酸エチル(500 mL)に懸濁し、水(300 mL)で洗浄した。有機層を、飽和重曹水/2N水酸化ナトリウム水溶液(6/1, 600 mL)で抽出し、さらに飽和重曹水(200 mL)で抽出した。水性抽出層を合わせ、氷水浴で冷却し、35%塩酸で酸性化した。生成した固体をろ取り、乾燥し、標題化合物を黄色固体(7.086 g)として得た。また、有機層は飽和重曹水(6 x 50 mL)で抽出した。水性抽出層を合わせ、氷水浴で冷却し、35%塩酸で酸性化した。生成した固体をろ取り、乾燥し、標題化合物を黄色固体(6.896 g)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) 4.162 (2H, s), 8.266 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.509 (1H, d, J=1.65 Hz).

(4) [2-ニトロ-4-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸メチル

[2-ニトロ-4-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸(34.7 g, 96.2 mmol)をHCl/メタノール(300 mL)溶液に溶解し、4時間半加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた油状物を酢酸エチル(400 mL)に溶解した。飽和重曹水(60 mL, 100 mL and 80 mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(33.11 g, 92%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) 3.726 (3H, s), 4.109 (2H, s), 8.258 (1H, s), 8.486 (1H, d, J=1.65 Hz).

(5) 4-トリフルオロメチル-6-ヨードオキシインドール

[2-ニトロ-4-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸メチル(33.11 g, 85.1 mmol)のメタノール(1000 mL)溶液に、0 で 20%三塩化チタン水溶液(815 g, 12.4 eq)を加えた。冷却浴を取り除き、室温で 3 時間攪拌し、終夜放置した。ここに、6N塩酸(900 mL)を加え、酢酸エチル/トルエン(1:1, 3 x 1000 mL)および酢酸エチル/トルエン(2:1, 3 x 900

10

20

30

40

50

mLと 3 x 500 mL)で抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下留去し、淡褐色固体を得た。エタノール(300 mL)から結晶化させて精製することで、標題化合物(21.588g, 78%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 3.970 (2H, s), 7.387 (1H, s), 7.597 (1H, s), 7.930 (1H, brs).

(6) 3,3-ジブロモ-4-トリフルオロメチル-6-ヨードオキシインドール

4-トリフルオロメチル-6-ヨードオキシインドール(21.00 g, 64.2 mmol)の t-ブタノール(610 mL)懸濁液に、ピリジニウムブロマイドパーブロマイド(91.32 g, 90%, 4.0 eq)を加え、室温で4時間激しく攪拌した。水(1200 mL)を加え、すべての固体が溶けるまで攪拌した。赤色溶液は、酢酸エチル(4 x 250 mL)で抽出した。抽出液を合わせ、水(3 x 400 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下留去し、粗目的化合物(35.11 g)を淡紫色/灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz) 7.563 (1H, s), 7.780 (1H, s), 11.735 (1H, brs).

(7) 4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン

上で得られた粗 3,3-ジブロモ-4-トリフルオロメチル-6-ヨードオキシインドール(35.11 g)をメタノール(1200 mL)に溶解し、水(300 mL)を加え、3時間加熱攪拌した。さらに、48%シュウ化水素酸(10 mL)を加え、27時間加熱攪拌した。メタノール溶媒を減圧下留去し、褐色/黄色固体を得た。固体をろ取り、多量の水で洗浄した。真空デシケター(乾燥剤:水酸化ナトリウム)中で終夜乾燥し、目的のイサチン(20.8214 g, 95% (2段階))を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz) 7.552 (1H, s), 7.680 (1H, s), 11.310 (1H, brs, NH).

(8) 4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン(400 mg, 1.17 mmol)および 2-ナフチルマグネシウムブロマイドを用い、実施例1と同様にして、標題化合物(35.8 mg, 6.5%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.77-7.87 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H).

(9) 3-ジエチルアミノプロピルオキシ-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-(2-ナフチル)オキシインドール

4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-(2-ナフチル)オキシインドール(34.5 mg, 0.0735 mmol)および 3-クロロプロピル-N,N-ジエチルアミン塩酸塩を用い、参考例8と同様にして、標題化合物(13.9 mg, 33%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.71-7.77 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 3.28-3.46 (m, 2H), 2.48-2.82 (m, 6H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.11 (t, 6H, $J=6.8$ Hz).

(10) 3-ジエチルアミノプロピルオキシ-4-トリフルオロメチル-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-3-(2-ナフチル)オキシインドール

3-ジエチルアミノプロピルオキシ-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-(2-ナフチル)オキシインドール(12.4 mg, 0.0213 mmol)および 1-プロピン-3-オールを用い、参考例21と同様にして、標題化合物(3.7 mg, 34%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.70-7.79 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.52 (s, 2H), 3.11-3.39 (m, 8H), 2.22-2.25 (m, 2H), 1.37 (t, 6H, $J=7.4$ Hz).

【 0 1 1 6 】

実施例 5 8

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ホルホルノカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(30 mg, 0.0642 mmol)、濃塩酸(2 mL)および酢酸(2 mL)の混合物を5時間加熱還流した。過剰の溶媒をトルエンを用いて共沸混合物として減圧下留去する

10

20

30

40

50

ことで、粗カルボン酸を得た。残渣をDMF(0.5 mL)に溶解し、モルホリン塩酸塩(5.6 mg, 0.0453 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(7.5 mg, 0.0555 mmol)、WSC塩酸塩(8.5 mg, 0.0443 mmol)およびトリエチルアミン(0.04 mL, 0.287 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。飽和重曹水で希釈し、酢酸エチル/トルエンで抽出し、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1 25/1)で精製して、標題化合物(4.8 mg, 18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.90 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 3.55-3.90 (m, 10H), 2.69-2.87 (m, 2H), 2.62 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【0117】

10

実施例 5 9

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-7-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 7-ヨード-4-トリフルオロメチルイサチン

4-トリフルオロメチルイサチン(450 mg, 2.09 mmol)と N-ヨードスクシンミド(800 mg, 3.72 mmol)を、濃硫酸(5 mL)に混合し、40 °C で6時間攪拌した。混合物を粉碎した氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_3 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製して、標題化合物(296 mg, 42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 11.24 (brs, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=8.4$ Hz).

20

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-7-ヨード-4-トリフルオロメチルイサチン

7-ヨード-4-トリフルオロメチルイサチン(250 mg, 0.733 mmol)および 2-クロロエチル-N,N-ジエチルアミン塩酸塩を用い、参考例 8 と同様にして、標題化合物(245 mg, 76%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.15 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.40 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.45 (q, 4H, $J=7.3$ Hz), 0.82 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

(3) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-7-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

30

1-(2-ジエチルアミノエチル)-7-ヨード-4-トリフルオロメチルイサチン(152 mg, 0.345 mmol)および 2-ナフチルマグネシウムブロマイドを用い、実施例 1 と同様にして、標題化合物(103 mg, 53%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.01 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.84 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 7.08 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 4.24-4.45 (m, 2H), 2.39-2.83 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(4) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-7-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-7-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(43.4 mg, 0.0764 mmol)および 4-モルホリノカルボニル-1-ブチニルを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(28.2 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 塩酸塩) 10.19 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.11-7.28 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.41-4.60 (m, 2H), 3.14-3.60 (m, 14H), 2.76-2.80 (m, 4H), 1.17-1.23 (m, 6H).

【0118】

実施例 6 0

(+)-および(-)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール (実施例 5 1 の化合物の光学異性体)

50

分取用HPLC (Chiralpak OD(登録商標); ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン=80/20/1)を用いて、ラセミ体の 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 5 1)を(+)-および(-)-鏡像異性体に分離した。鏡像体過剰率(enantiomeric excess)は、HPLC (Chiralpak AD(登録商標) 250 x 4.6 mm; ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン=100/100/1; 流速 0.5 ml/分)で測定した。本条件で、両鏡像異性体はそれぞれ保持時間 11.2分および 18.7分に流出する。

【 0 1 1 9 】

実施例 6 1

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

10

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8; 100 mg, 0.176 mmol)および塩化チオニル(2 mL)の混合物を、室温で1.5時間攪拌し、過剰の試薬を減圧下留去し、粗塩化物を得た。残渣をDMF(1.5 mL)およびトリエチルアミン(0.06 mL, 0.43 mmol)に溶解し、アジ化ナトリウム(27 mg, 0.415 mmol)を加え、70 で2.5時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル/トルエンで抽出し、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、粗アジド(100 mg, 96%)を得た。粗アジド(89 mg, 0.15 mmol)をメタノール(1.5 mL)に溶解し、SnCl₂ 2H₂O(58.5 mg, 0.259 mmol)を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌し、濃縮した。残渣に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 40/1)で精製して、標題化合物を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) 7.77-7.85 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H, J=1.8, 8.7 Hz), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 2.68 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.54 (q, 4H, J=7.1 Hz), 2.47 (brs, 2H), 0.96 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

30

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(36.3 mg, 0.0640 mmol)および 4-モルホリノカルボニル-1-ブチンを用い、参考例 2 1と同様にして、標題化合物(34.3 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 塩酸塩) 10.38 (brs, 1H), 7.89-7.95 (m, 5H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J=9.2 Hz), 4.15-4.39 (m, 2H), 3.19-3.57 (m, 14H), 2.72-2.75 (m, 4H), 1.22 (t, 6H, J=7.1 Hz).

【 0 1 2 0 】

実施例 6 2

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

40

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

1-ブromo-2-フルオロベンゼン(0.09 mL, 0.823 mmol)の THF(4 mL)溶液に、ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 N, 0.54 mL, 0.826 mmol)を -78 で10分間かけて滴下し、10分間攪拌した。その混合物を、-78 に冷却された 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン(330 mg, 0.75 mmol)の THF(2 mL)溶液に管を用いて加えた。混合物を同温度で30分間攪拌し、重曹水を加えて反応を止めた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1 30/1)で精製して、標題化合物(35.9 mg, 9%)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.88 (dd, 1H, $J=7.1$, 7.1 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H), 6.89 (ddd, 1H, $J=1.5$, 8.1, 11.8 Hz), 3.75-3.95 (m, 2H), 2.54-2.83 (m, 6H), 1.03 (t, 6H, $J=6.9$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-フルオロフェニル)オキシインドール(27.4 mg, 0.0511 mmol)および 4-モルホリノカルボニル-1-ブチンを用い、参考例 2 1 と同様に、標題化合物(19.2 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 塩酸塩) 10.43 (brs, 1H), 7.91 (dd, 1H, $J=7.3$, 7.3 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.14-7.38 (m, 4H), 7.01 (dd, 1H, $J=8.3$, 10.9 Hz), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.24-3.63 (m, 14H), 2.69 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【0 1 2 1】

実施例 6 3

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール
2-プロモベンゾトリフルオライド(0.3 mL, 2.23 mmol)の THF(1.5 mL)溶液に、ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 N, 1.45 mL, 2.22 mmol)を -78 で10分間かけて滴下し、10分間攪拌した。その溶液 1.2 mL(0.82 mmol)を、-78 に冷却された 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン(352 mg, 0.8 mmol)の THF(4 mL)溶液にシリンジを用いて加えた。混合物を室温まで放冷し、30分間攪拌し、重曹水を加えて反応を止めた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1 40/1)で精製して、標題化合物(96.3 mg, 21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.44 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.50-2.87 (m, 6H), 1.01 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール(25.2 mg, 0.043 mmol)および 4-モルホリノカルボニル-1-ブチンを用い、参考例 2 1 と同様に、標題化合物(22.1 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 塩酸塩) 10.27 (brs, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J=7.7$, 7.7 Hz), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, $J=7.7$, 7.7 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.06-4.26 (m, 2H), 3.26-3.57 (m, 14H), 2.69-2.75 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, $J=6.9$ Hz).

【0 1 2 2】

実施例 6 4

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オキシインドール(49.8 mg, 0.0849 mmol)を用い、実施例 5 5 と同様に、標題化合物(26.1 mg, 63%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.47 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=7.8$, 7.8 Hz), 7.65 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J=7.8$, 7.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 4.11-4.22 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.51-2.74 (m, 5H), 1.00 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 1 2 3 】

実施例 6 5

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-カルバモイル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 4-カルバモイル-1-ブチン

4-ペンチン酸(189 mg, 1.93 mmol)および塩化チオニル(1.5 mL)の混合物を、1時間加熱還流し、過剰の試薬を減圧下留去した。残渣を THF(5 mL)に溶解し、氷冷した濃アンモニア水(5 mL)に滴下した。室温で 2時間攪拌し、塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標題化合物(61.1 mg, 33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 5.61 (brs, 2H), 2.43-2.58 (m, 4H), 2.03 (s, 1H).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-カルバモイル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8; 50.1 mg, 0.0881 mmol)および 4-カルバモイル-1-ブチンを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(28.9 mg)を合成した。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 塩酸塩) 10.01 (brs, 1H), 7.79-7.94 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 3.13-3.50 (m, 6H), 2.69 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.40 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.19 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

【 0 1 2 4 】

実施例 6 6

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-アミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8; 195 mg, 0.343 mmol)および 3-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-プロピンを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(170 mg, 83%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.88 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, $J=2.0, 8.9$ Hz), 4.84 (brs, 1H), 4.20 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.76-3.91 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-アミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドールを、4N HCl/ジオキサン溶液で50 で1.5時間処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.63 (brs, 1H), 8.53 (brs, 3H), 7.79-7.99 (m, 5H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.12-4.28 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.13-3.39 (m, 6H), 1.21 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 1 2 5 】

実施例 6 7

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(N-エチルウレイド)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-アミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(40 mg, 0.074 mmol)、イソシアン酸エチル(0.065 mL, 0.0821 mmol)およびトリエチルアミン(0.025 mL, 0.0821 mmol)を THF(0.5 mL)

10

20

30

40

50

に加え、室温で4時間攪拌し、飽和重曹水を加えて反応を止めた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 40:1 20:1)で精製して、標題化合物(20.6 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 塩酸塩) 10.21 (brs, 1H), 7.79-7.96 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.35 (brs, 1H), 6.08 (brs, 1H), 4.13-4.18 (m, 4H), 3.17-3.41 (m, 6H), 3.04 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.19 (t, 6H, J=6.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.1 Hz).

【 0 1 2 6 】

実施例 6 8

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-メタンスルホニルアミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-アミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(40 mg, 0.0704 mmol)およびメタンスルホニルクロライドを用い、実施例 6 7 と同様にして、標題化合物(26.3 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 塩酸塩) 10.24 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 5H), 7.74 (t, 1H, J=6.1 Hz), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.14-4.16 (m, 4H), 3.18-3.33 (m, 6H), 3.07 (s, 3H), 1.20 (t, 6H, J=7.1 Hz).

【 0 1 2 7 】

実施例 6 9

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[4-(N-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-ブチニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

4-ペンチン酸(200 mg, 2.03 mmol)および 2-エタノールアミンを用い、実施例 6 5 (1) と同様にして、N-ヒドロキシエチル-4-ペンチンアミド(128 mg, 45%)を得た。1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8 ; 50.4 mg, 0.0887 mmol)および N-ヒドロキシエチル-4-ペンチンアミドを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(34.2 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 塩酸塩) 10.27 (brs, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78-7.92 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.04 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.12-3.44 (m, 8H), 2.70 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.43 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.19 (t, 6H, J=6.8 Hz).

【 0 1 2 8 】

実施例 7 0

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン(4 g, 9.09 mmol)のジエチルエーテル(60 mL)/トルエン(20 mL)溶液に、調製したばかりの 2-クロロフェニルマグネシウムヨーダイド/エーテル(0.67 N, 15 mL, 10.1 mmol)を室温で20分間かけて滴下し、同温度で20分間攪拌し、重曹水で反応を止めた。酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 100/1 50/1)で精製して、標題化合物(2.81 g, 56%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 8.09 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J=6.8, 6.8 Hz), 7.21-7.32 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.55-2.84 (m, 6H), 1.03 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-

10

20

30

40

50

ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(35.2 mg, 0.0637 mmol)および 4-モルホリノカルボニル-1-ブチンを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(26.5 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 塩酸塩) 10.33 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J=7.4, 7.4 Hz), 7.12-7.39 (m, 4H), 4.11-4.34 (m, 2H), 3.20-3.65 (m, 14H), 2.68 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

【 0 1 2 9 】

実施例 7 1

10

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-モルホリノカルボキシ-1-エチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-t-ブトキシカルボニル-1-エチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8; 75.1 mg, 0.132 mmol)およびプロピオン酸 t-ブチルを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(75.7 mg, 定量的)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.73-7.86 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 3.87-3.97 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 2.67 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.44-2.58 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.89 (t, 6H, J=7.1 Hz).

20

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-カルボキシ-1-エチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-t-ブトキシカルボニル-1-エチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(73 mg, 0.129 mmol)を、4N HCl/ジオキサン溶液で50 で2時間処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩(72.8 mg, 100%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.83-7.97 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.14-7.31 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 3.17-3.54 (m, 6H), 1.13-1.23 (m, 6H).

(3) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-モルホリノカルボキシ-1-エチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

30

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(2-カルボキシ-1-エチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(35 mg, 0.064 mmol)、モルホリン塩酸塩(14.6 mg, 0.118 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(11 mg, 0.0814 mmol)、WSC塩酸塩(14.7 mg, 0.0767 mmol)およびトリエチルアミン(0.04 mL, 0.287 mmol)をDMF(0.6 mL)中、室温で21時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル/トルエンで抽出し、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1 30/1)で精製して、標題化合物(2.5 mg, 4.6%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.73-7.81 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 2H), 3.48-3.96 (m, 10 H), 2.51-2.71 (m, 6H), 0.89 (t, 6H, J=7.1 Hz).

40

【 0 1 3 0 】

実施例 7 2

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(実施例 7 0 の化合物の光学異性)

(1) (+)-および(-)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

分取用HPLC (Chiralpak OD(登録商標); 6% イソプロパノール/ヘキサン)を用いて、ラセミ体の 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドールを(+)-および(-)-鏡像異性体に分離した。鏡像体過

50

剰率(enantiomeric excess)は、HPLC (Chiralpak OD(登録商標) 250 x 4.6 mm; 7% イソプロパノール/ヘキサン; 流速 0.5 ml/分)で測定した。本条件で、(+)-および(-)-鏡像異性体はそれぞれ保持時間 20.8分および 16.7分に流出した。

(+)-鏡像異性体: $[\alpha]_D +43.2^\circ$ ($c = 0.210$, メタノール)

(-)-鏡像異性体: $[\alpha]_D -49.0^\circ$ ($c = 0.220$, メタノール)

(2) (+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-ホルホルノカルボニル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(300 mg, 0.543 mmol)および 4-ホルホルノカルボニル-1-ブチンを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(246 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。標題化合物のNMRスペクトルは、実施例 7 0 と同じであった。

$[\alpha]_D +58.3^\circ$ ($c = 0.252$, メタノール)

【0131】

実施例 7 3

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(N-エチルウレイド)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(実施例 9 3 の化合物の光学異性体)

(1) N-エチル-N'-プロパルギルウレア

プロパルギルアミン(2 mL, 31.2 mmol)の THF(100 mL)溶液に、イソシアン酸エチル(2.47 mL, 31.2 mmol)を 0 で滴下し、室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し、残った固体をエーテルで洗浄して、標題化合物(3.43 g, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4.75 (br, 2H), 4.02 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.96 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.23 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.22 (m, 1H), 1.14 (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

(2) (+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(N-エチルウレイド)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(実施例 7 2 (1); 347 mg, 0.628 mmol)および N-エチル-N'-プロパルギルウレアを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(232 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.36 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 7.65 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, $J=7.6$, 7.6 Hz), 7.14-7.39 (m, 4H), 6.33 (brs, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.11-4.33 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 6H), 3.03 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.25 (t, 6H, $J=7.1$ Hz), 1.00 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

$[\alpha]_D +63.9^\circ$ ($c = 0.504$, メタノール)

【0132】

実施例 7 4

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(実施例 7 8 の化合物の光学異性体)

(1) (+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(実施例 7 2 (1); 645 mg, 1.17 mmol)を用い、実施例 5 5 と同様にして、標題化合物(335 mg, 63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.07 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.33 (ddd, 1H, $J=1.5$, 7.6, 7.6 Hz), 7.24 (dd, 1H, $J=1.5$, 7.9 Hz), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 6H), 1.01 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

$[\alpha]_D +72.8^\circ$ ($c = 0.338$, メタノール)

(2) (+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(289 mg, 0.64 mmol)を用い、実施例 5 6 と同様にして、標題化合物(248 mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.41 (brs, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.48 (ddd, 1H, $J=1.7$, 7.6, 7.6 Hz), 7.11-7.40 (m, 4H), 4.16-4.36 (m, 2H), 3.25-3.51 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

$[\alpha]_D^{+75.7^\circ}$ ($c = 0.412$, メタノール)

【 0 1 3 3 】

実施例 7 5

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(3-メタンスルホニルアミノ-1-プロピニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(実施例 7 2 (1); 347 mg, 0.628 mmol)および 1-メタンスルホニルアミノ-2-プロピニルを用い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(270 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.40 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H, $J=7.6$, 7.6 Hz), 7.14-7.40 (m, 5H), 4.11-4.37 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 1.25 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

$[\alpha]_D^{+68.1^\circ}$ ($c = 0.228$, メタノール)

【 0 1 3 4 】

実施例 7 6

(-)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(実施例 5 6 の化合物の光学異性体)

(1) (+)-および(-)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

分取用HPLC (Chiralpak OD(登録商標); 10% イソプロパノール/ヘキサン)を用いて、ラセミ体の 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 4 8)を(+)-および(-)-鏡像異性体に分離した。鏡像体過剰率(enantiomeric excess)は、HPLC (Chiralpak OD(登録商標) 250 x 4.6 mm; 12% イソプロパノール/ヘキサン; 流速 0.5 ml/分)で測定した。本条件で、(+)-および(-)-鏡像異性体はそれぞれ保持時間 16.0分および 18.7分に流出した。

(+)-鏡像異性体: $[\alpha]_D^{+4.25^\circ}$ ($c = 0.574$, メタノール)

(-)-鏡像異性体: $[\alpha]_D^{-1.82^\circ}$ ($c = 0.440$, メタノール)

(2) 光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(-)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(619 mg, 1.09 mmol)を用い、実施例 5 5 と同様にして、標題化合物(298 mg, 59%)を得た。標題化合物のNMRスペクトルは、実施例 5 5 と同じであった。

(3) (-)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(185 mg, 0.396 mmol)を用い、実施例 5 6 と同様にして、標題化合物(196 mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.26 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.7

10

20

30

40

50

9-7.92 (m, 6H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J=9.9 Hz), 7.08 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.20-3.44 (m, 6H), 1.21 (t, 6H, J=7.1 Hz).

$[\alpha]_D -12.2^\circ$ (c = 0.118, メタノール)

【0135】

実施例 77

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[4-(N-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-ブチニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(実施例 72(1); 102 mg, 0.185 mmol)および N-ヒドロキシエチル-4-ペンチンアミドを用い、参考例 21 と同様にして、標題化合物(740 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.30 (brs, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (ddd, 1H, J=1.5, 7.4, 7.4 Hz), 7.14-7.40 (m, 4H), 4.70 (brs, 1H), 4.13-4.31 (m, 2H), 3.10-3.48 (m, 10H), 2.68 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.40 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

$[\alpha]_D +66.2^\circ$ (c = 0.172, メタノール)

【0136】

実施例 78

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(600 mg, 1.09 mmol)を用い、実施例 74(1)と同様にして、標題化合物(316 mg, 64%)を得た。標題化合物のNMRスペクトルは、実施例 74(1)と同じであった。

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(261 mg, 0.578 mmol)を用い、実施例 56 と同様にして、標題化合物(297 mg, 定量的)を得た。標題化合物のNMRスペクトルは、実施例 74(2)と同じであった。

【0137】

実施例 79

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 48; 300 mg, 0.527 mmol)、トリエチルアミン(0.15 mL, 1.08 mmol)および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(40 mg, 0.087 mmol)を、エタノール(1.5 mL)/トルエン(1.5 mL)に加え、一酸化炭素雰囲気下、60 °Cで7時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1)で精製し、標題化合物(273 mg, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J=2.0, 8.7 Hz), 4.47 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.78-3.99 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.57 (q, 4H, J=6.9 Hz), 1.45 (t, 3H, J=7.1 Hz), 0.95 (t, 6H, J=6.9 Hz).

【0138】

実施例 80

10

20

30

40

50

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-N,N-ジメチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(43.4 mg, 0.0843 mmol)のメタノール(0.2 mL)/THF(0.2 mL)溶液に、4N 水酸化ナトリウム水溶液(0.13 mL, 0.52 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、4N HCl/ジオキサンを加えた。溶媒を再度減圧下留去した。残渣を DMF(1 mL)、ジメチルアミン塩酸塩(125 mg, 0.153 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(220 mg, 0.163 mmol)、WSC塩酸塩(309 mg, 0.161 mmol)およびトリエチルアミン(0.1 mL, 0.717 mmol)に溶解した。混合物を室温で64時間攪拌し、飽和重曹水を加え、酢酸エチル/トルエンで抽出し、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1 20/1)で精製して、標題化合物(206 mg)を得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.37 (brs, 1H), 7.83-7.94 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 7.06 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.00-3.48 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.20 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【0139】

実施例 8 1

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-N-ヒドロキシエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(65.9 mg, 0.128 mmol)および 2-エタノールアミンを用い、実施例 8 0 と同様にして、標題化合物(18.7 mg, 26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.14 (brs, 1H), 8.95 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 6H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, $J=1.5$, 8.4 Hz), 7.10 (s, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.17-3.72 (m, 10H), 1.21 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

【0140】

実施例 8 2

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヒドロキシエチル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(605 mg, 0.118 mmol)のトルエン(1 mL)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン(1.01N, 0.36 mL, 0.364 mmol)を加え、4時間かけて室温まで暖めた。飽和重曹水と酢酸エチルを加え、不溶物をろ去し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1 15/1)で精製して、標題化合物(5 mg, 9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 7.89 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 4.82 (s, 2H), 3.79-3.92 (m, 2H), 2.62-2.84 (m, 2H), 2.60 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【0141】

実施例 8 3

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-N-メチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(50.3 mg, 0.0978 mmol)およびメチルアミン塩酸塩を用い、実施例 8 0 と同様にして、標題化合物(10.4 mg, 20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 塩酸塩) 10.16 (brs, 1H), 8.94 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 5H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.18-4.22 (m, 2H), 3.20-3.44 (m, 6H), 2.87 (d, 3H, $J=4.3$ Hz), 1.21 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

【0142】

10

20

30

40

50

実施例 8 4

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブromo-6-カルバモイルオキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブromo-6-シアノオキシインドール

窒素雰囲気下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (60.1 mg, 5 mol%) とトリフェニルホスフィン (60.9 mg, 20 mol%) に乾燥 DMF (0.5 mL) を加えた。室温で30分間、生じた沈殿を攪拌した。その間に赤色から黄/オレンジ色に変化した。ここに、1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブromo-6-ヨードオキシインドール (626.4 mg, 1.16 mmol) の乾燥 DMF (1.0 mL) 溶液を加えた。得られた赤色溶液に、シアン化亜鉛を加え、生じた沈殿を 60 (浴温) まで加温し、同温度で4時間攪拌を継続した。室温まで放冷し、酢酸エチル/トルエン (1:1, 10 mL) で希釈した。混合物を水 (6 mL) で洗い、水層を酢酸エチル/トルエン (1:1, 5 mL x 5) でさらに抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧下留去した。得られたオレンジ色の固体をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1%, 2%, 3% メタノール/クロロホルム) で精製し、標題化合物 (462.6 mg, 91%) を淡褐色/オレンジ色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.030 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.666 (5H, m), 2.763 (1H, m), 3.679 (1H, ddd, $J=11.6, 5.9$ and 5.9 Hz), 4.109 (1H, ddd, $J=14.8, 5.9$ and 5.9 Hz), 7.140 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.272-7.360 (2H, m), 7.410 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.423 (1H, m), 8.197 (1H, dd, $J=7.9$ and 1.6 Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブromo-6-カルバモイルオキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブromo-6-シアノオキシインドール (462.6 mg, 1.06 mmol) の無水 *t*-ブタノール (30 mL) 溶液に、粉末 KOH (1.2 g, 20 eq) を、50 で加え、1時間攪拌し、室温まで冷却した。氷を加え、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、抽出層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧下留去して、淡褐色固体を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン = 80/20/2) で精製し、標題化合物 (346.5 mg, 69%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.025 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.619 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 2.638 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.725 (1H, m), 2.816 (1H, m), 3.836 (1H, m), 3.958 (1H, m), 5.828 (1H, brs), 6.486 (1H, brs), 7.201-7.344 (2H, m), 7.412 (1H, ddd, $J=7.6, 1.3$ and 1.3 Hz), 7.508 (2H, m), 8.236 (1H, dd, $J=7.9$ and 1.3 Hz).

【 0 1 4 3 】

実施例 8 5

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブromo-6-[3-(N-エチルウレイド)-1-プロピニル]オキシインドール

窒素雰囲気下、1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブromo-6-ヨードオキシインドール (21.0 mg, 3.89×10^{-5} mol)、N-エチル-N'-プロパルギルウレア (7.36 mg, 1.5 eq.)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (4.10 mg, 15 mol%) とヨウ化銅(I) (1.10 mg, 15 mol%) に、トリエチルアミン (0.5 mL)、無水トルエン (0.5 mL) と無水 THF (0.5 mL) を加えた。得られた黄色混合物を 50 (浴温) に加熱し、同温度で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して、黄色固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% メタノール/クロロホルム) で精製し、標題化合物 (18.8 mg, 86%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.958 (6H, t, $J=7.25$ Hz), 0.993 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.486-2.637 (3H, m), 3.014 (3H, m), 3.757 (1H, brt, $J=6.6$ Hz), 3.877 (0.67H, brd, $J=5.6$ Hz), 4.062 (1.33H, brd, $J=5.9$ Hz), 5.991 (1H, brt, $J=5.6$ Hz), 6.247 (1H, brt, $J=5.6$ Hz), 7.096 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.128 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.310 (1H, td, $J=7.9$ and 1.65 Hz), 7.359 (1H, td, $J=7.9$ and 1.65 Hz), 7.449 (1H, td, $J=7.3$ and

1.65 Hz), 8.126 (1H, dd, J=7.9 and 1.65 Hz).

【 0 1 4 4 】

実施例 8 6

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモ-6-[3-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

窒素雰囲気下、1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブロモ-6-ヨードオキシインドール(25.0 mg, 4.64×10^{-5} mol)、3-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピン(8.6 mg, 1.5 eq.)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(4.88 mg, 15 mol%)とヨウ化銅(I)(1.32 mg, 15 mol%)に、トリエチルアミン(0.5 mL)、無水トルエン(0.5 mL)と無水 THF(0.5 mL)を加えた。得られた黄色混合物を50 (浴温) 10 に加熱し、同温度で1時間20分攪拌した。溶媒を減圧下留去して、黄色固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(6% メタノール/クロロホルム)で精製し、標題化合物(2 3.9 mg, 92%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.183 (6H, t, J=7.3 Hz), 2.920 (5H, m), 3.122 (1H, m), 3.481 (3H, m), 3.602 (2H, m), 4.043 (1H, m), 4.194 (2H, s), 4.703 (1H, brs), 7.111-7.432 (5H, m), 8.226 (1H, dd, J=7.43 and 1.65 Hz).

【 0 1 4 5 】

実施例 8 7

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモ-6-[3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

窒素雰囲気下、1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-ブロモ-6-ヨードオキシインドール(31.5 mg, 5.84×10^{-5} mol)、3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピン(10.95 mg, 1.5 eq.)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(6.15 mg, 15 mol%)とヨウ化銅(I)(1.7 mg, 15 mol%)に、トリエチルアミン(0.5 mL)、無水トルエン(0.5 mL)と無水 THF(0.5 mL)を加えた。得られた黄色混合物を50 (浴温)に加熱し、同温度で1時間20分攪拌した。溶媒を減圧下留去して、黄色固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% メタノール/クロロホルム)で精製し、標題化合物(24.9 mg, 76%)を白色固体として得た。4N HCl/ジオキサン溶液で処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz: 塩酸塩) 1.234 (6H, brt, J=6.6 Hz), 3.315 (8H, m), 3.683 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.116 (1H, m), 4.201 (1H, m), 4.310 (2H, s), 7.253-7.497 (5H, m), 8.146 (1H, dd, J=7.4 and 1.65 Hz).

【 0 1 4 6 】

実施例 8 8

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-クロロ-6-カルボキサミドオキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-クロロ-6-シアノオキシインドール

窒素雰囲気下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (5.69 mg, 5 mol%)とトリフェニルホスフィン(5.76 mg, 20 mol%)に乾燥 DMF(0.5 mL)を加えた。室温で30分間攪拌し、オレンジ色/黄色混合物を得た。ここに、1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)-4-クロロ-6-ヨードオキシインドール(57.0 mg, 1.1×10^{-4} mol)、続いてシアン化亜鉛(17.2 mg, 0.8 eq., 60%)を加えた。得られた懸濁液を60 (浴温)まで加温し、同温度で3時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル/トルエン(1:1, 10 mL)で希釈した。混合物を水(2 x 10 mL)で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧下留去し、粗標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.031 (6H, t, J=7.3 Hz), 2.6494 (6H, m), 3.732 (1H, m), 4.075 (1H, m), 7.231-7.480 (5H, m), 8.176 (1H, d, J=7.9 Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-クロロ-6-カルボキサミドオキシインドール

10

20

30

40

50

窒素雰囲気下、攪拌しながら、粗 1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-クロロ-6-シアノオキシインドール(1.1×10^{-4} mol)を無水 t-ブタノール(2 mL)に溶解し、50 (浴温)まで加温した。粉末KOH(123 mg, 20 eq.)を加え、50 で1時間激しく攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷(ca. 10 g)を加えた。この2層混合物を酢酸エチル(2 x 20 mL)で抽出し、抽出層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(5% メタノール/クロロホルム 酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン = 80/10/2)で精製し、標題化合物(21.1 mg, 44% (2工程))を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.046 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.676 (5H, m), 2.866 (1H, m), 3.816 (1H, m), 4.054 (1H, m), 5.800 (1H, brs), 6.522 (1H, brs), 7.160-7.307 (2 H, m), 7.342 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.414 (1H, dt, $J=6.3$ and 1.65 Hz), 7.464 (1H, s), 8.217 (1H, dd, $J=6.6$ and 1.0 Hz).

【 0 1 4 7 】

実施例 8 9

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(1) 3-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピン

エチルウレア(2.0 g, 23.2 mmol)の THF(80 mL)懸濁液に、室温で n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.47 N, 15.8 mL, 23.2 mmol)を滴下した。3-ブロモプロピン(2.0 mL, 22.4 mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、50 で2時間攪拌した。5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 0/1)で精製して、標題化合物(641 mg, 22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4.74 (brs, 1H), 4.02 (d, 2H, $J=2.4$ Hz), 3.41-3.57 (m, 4H), 2.24 (t, 1H, $J=2.4$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(720 mg, 0.13 mmol)、3-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピン(280 mg, 0.226 mmol)、トリエチルアミン(1 mL)、ヨウ化銅(I)(12.8 mg, 0.0372 mmol)と塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(22.6 mg, 0.0322 mmol)を、THF(0.5 mL)とトルエン(0.5 mL)の混合溶液に加え、50 で3時間攪拌した。水と飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 30/1 20/1)で精製して、標題化合物(625 mg)を得た。この化合物をジオキサン(4 mL)に溶解し、4N HCl/ジオキサン溶液(1.5 mL)を加えた。溶媒をトルエンを用いて共沸的に留去した。残留固体をエーテルで洗浄し、減圧下乾燥することにより塩酸塩(583 mg, 77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 塩酸塩) 10.30 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.16-7.49 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 4.12-4.33 (m, 4H), 3.26-3.50 (m, 10H), 1.24 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 1 4 8 】

実施例 9 0

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

(1) 3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピン

2-オキサゾリン(1.0 g, 11.5 mmol)の THF(40 mL)懸濁液に、60%水素化ナトリウム(460 mg, 11.5 mmol)と 3-ブロモプロピン(1.0 mL, 11.2 mmol)を加えた。50 で1時間、60 で3時間攪拌し、5% 硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製し、標題化合物(1.02 g, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4.37 (dd, 2H, $J=7.1$, 8.7 Hz), 4.10 (d, 2H, $J=2.4$ Hz), 3.67 (dd, 2H, $J=7.1$, 8.7 Hz), 2.31 (t, 1H, $J=2.4$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール
1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(796 mg, 0.144 mmol)、3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピン(464 mg, 0.371 mmol)、ヨウ化銅(I)(10.8 mg, 0.0567 mmol)と塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(18.6 mg, 0.0265 mmol)を、トリエチルアミン(1 mL)に加え、50 で4.5時間攪拌した。水と飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=80/1 50/1)で精製して、標題化合物(738 mg)を得た。この化合物をジオキサン(2 mL)に溶解し、4N HCl/ジオキサン溶液(1 mL)を加えた。溶媒をトルエンを用いて共沸的に留去した。残留固体をエーテルで洗浄し、減圧下乾燥することにより塩酸塩(528 mg, 63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 塩酸塩) 10.48 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 5H), 4.07-4.38 (m, 6H), 3.71 (dd, 2H, $J=8.1$, 8.1 Hz), 3.26-3.44 (m, 6H), 1.25 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 1 4 9 】

実施例 9 1

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジクロロフェニル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジクロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン(150 mg, 0.341 mmol)のジエチルエーテル(2 mL)/トルエン(1 mL)溶液に、調製したばかりの 2,4-ジクロロフェニルマグネシウムヨーダイド/エーテル(0.794 N, 0.45 mL, 0.387 mmol)を室温で滴下した。同温度で1時間攪拌し、重曹水で反応を止めた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=80/1 50/1)で精製して、標題化合物(111 mg, 55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.03 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.4 Hz), 7.26 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 2.51-2.79 (m, 6H), 1.02 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジクロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジクロロフェニル)オキシインドール(782 mg, 0.138 mmol)を用い、実施例 5 5 と同様にし、標題化合物(412 mg, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.04 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.41 (dd, 1H, $J=1.8$, 8.6 Hz), 7.26 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.53-2.86 (m, 6H), 1.00 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(3) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジクロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジクロロフェニル)オキシインドール(315 mg, 0.648 mmol)の t-ブタノール(5 mL)溶液に、50 で粉末KOH(約 300 mg)を加えた。同温度で30分間攪拌し、セライトを用いてろ過した。セライトを THFで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣を水と酢酸エチルで分散し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(248 mg, 66%)を得た。この化合物をジオキサン(2.5 mL)に溶解し、4N HCl/ジオキサン溶液(0.5 mL)を加えた。溶媒をトルエンを用いて共沸的に留去し、乾燥することにより塩酸塩(331 mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 塩酸塩) 10.37 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08

(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 4.13-4.39 (m, 2H), 3.16-3.47 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, J=7.3 Hz).

【 0 1 5 0 】

実施例 9 2

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

1-ブromo-2,4-ジフルオロベンゼン(0.13 mL, 1.15 mmol)の THF (7.5 mL)溶液に、-78 でブチルリチウム/ヘキサン(1.47 N, 0.77 mL, 1.13 mmol)を滴下し、15分間攪拌した。この溶液に、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン(500 mg, 1.14 mmol)の THF(6 mL)溶液を-78 で15分間かけて滴下した。同温度で40分間攪拌し、重曹水で反応を止めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 80/1 50/1)で精製して、標題化合物(576 mg, 91%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.59 (q, 4H, J=7.1 Hz), 1.02 (dt, 6H, J=2.1, 7.1 Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール(400 mg, 0.722 mmol)を用い、実施例 9 1 (2)と同様にして、標題化合物(278 mg, 85%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.51-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 3.77-3.94 (m, 2H), 2.72 (dt, 2H, J=2.4, 6.3 Hz), 2.58 (q, 4H, J=7.1 Hz), 0.99 (dt, 6H, J=2.2, 7.1 Hz).

(3) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシインドール(238 mg, 0.525 mmol)を用い、実施例 9 1と同様にして、標題化合物(234 mg, 88%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 塩酸塩) 10.36 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 2H), 6.99-7.47 (m, 4H), 4.19-4.35 (m, 2H), 3.21-3.40 (m, 6H), 1.25 (t, 6H, J=7.1 Hz).

【 0 1 5 1 】

実施例 9 3

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-[3-(N-エチルウレイド)-1-プロピニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシインドール(408 mg, 0.738 mmol)を用い、実施例 7 3と同様にして、標題化合物(206 mg, 48%)を得た。標題化合物のNMRスペクトルは、実施例 7 3と同じであった。

【 0 1 5 2 】

実施例 9 4

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,5-ジクロロフェニル)オキシインドール

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2,5-ジクロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨードイサチン (200 mg, 0.454 mmol)および 2,5-ジクロロブromoベンゼンを用い、実施例 9 2 (1)と同様にして、標題化

合物(137 mg, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.08 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, $J=2.4$, 8.6 Hz), 7.15 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 2.53-2.82 (m, 6H), 1.02 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2,5-ジクロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2,5-ジクロロフェニル)オキシインドール(870 mg, 1.48 mmol)を用い、実施例 9 1 (2)と同様にして、標題化合物(585 mg, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.08 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, $J=2.5$, 8.3 Hz), 7.17 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.01-4.11 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 2.49-2.86 (m, 6H), 0.99 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 1 5 3 】

(3) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2,5-ジクロロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2,5-ジクロロフェニル)オキシインドール(41.7 mg, 0.0857 mmol)を用い、実施例 9 1と同様にして、標題化合物(34.8 mg, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 塩酸塩) 10.36 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.85 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.6$, 8.6 Hz), 7.37 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 4.16-4.39 (m, 2H), 3.24-3.45 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 1 5 4 】

実施例 9 5

光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(+)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 7 6 (1); 239 mg, 0.42 mmol)を用い、実施例 6 1 (1)と同様にして、標題化合物(206 mg, 48%)を得た。標題化合物のNMRスペクトルは、実施例 6 1 (1)と同じであった。

【 0 1 5 5 】

実施例 9 6

光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(実施例 9 5; 485 mg, 0.0855 mmol)を用い、実施例 9 1 (2)と同様にして、標題化合物(172 mg, 43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.71-7.83 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.53 (q, 4H, $J=7.2$ Hz), 2.52 (brs, 2H), 0.93 (t, 6H, $J=7.2$ Hz).

(2) 光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

光学活性な 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(160 mg, 0.0343 mmol)を用い、実施例 9 1と同様にして、標題化合物(151 mg, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 塩酸塩) 10.31 (brs, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82-7.94 (m, 5H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 4.18-4.41 (m, 2H), 3.13-3.81 (m, 6H), 1.23 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

【 0 1 5 6 】

実施例 9 7

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)-4-プロモオキシインドール
 窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 M, 0.16 mL, 1.0 eq)の無水ジエチルエーテル(1.0 mL)溶液に 3-プロモピリジン(40.8 mg, 0.0249 mL, 1.05 eq)の無水ジエチルエーテル(0.5 mL)溶液を-78 で滴下した。生じた淡黄色沈殿を-78 で30分間攪拌し、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン(80.0 mg, 2.46×10^{-4} mol)の無水ジエチルエーテル(1.5 mL)溶液を滴下し、さらに7.5時間攪拌した。得られた褐色反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 1.5%, 2% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(35.5 mg, 36%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.946 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.561 (4H, q, $J=7.3$ Hz), 2.706 (4H, m), 3.784 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.916 (1H, dd, $J=7.3$ and 1.0 Hz), 7.174-7.305 (3H, m), 7.928 (1H, td, $J=8.25$ and 2.0 Hz), 8.413 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.475 (1H, dd, $J=4.95$ and 1.3 Hz).

【 0 1 5 7 】

実施例 9 8

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3-キノリニル)-4-プロモオキシインドール

窒素雰囲気下、3-プロモキノリン(56.3 mg, 1.1 eq)の無水ジエチルエーテル(1.0 mL)溶液に、n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 M, 0.18 mL, 1.1 eq)を-50 (内部温度)で加えた。20分間攪拌し、生じた赤/褐色沈殿に、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン(80.0 mg, 2.46×10^{-4} mol)の無水ジエチルエーテル(2.0 mL)溶液を加え、得られた暗青色混合物を-50 でさらに8.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(2% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(5.3 mg, 5%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.964 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.592 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.604 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.747 (2H, m), 3.830 (2H, m), 6.966 (1H, dd, $J=7.1$ and 1.0 Hz), 7.228-7.283 (2H, m), 7.549 (1H, t, $J=8.25$ Hz), 7.710 (1H, ddd, $J=6.9$, 1.3 and 1.3 Hz), 7.845 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.443 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.654 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

【 0 1 5 8 】

実施例 9 9

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ベンゾ[b]チエニル)-4-プロモオキシインドール

ベンゾ[b]チオフェン(86.8 mg, 2.1 eq)の無水 THF(2 mL)溶液に、n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 M, 0.423 mL, 2.1 eq)を-40 (浴温)で加えた。得られた無色溶液を30分間攪拌し、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)の無水 THF(2 mL)溶液を加えた。-40 で9時間攪拌を続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 2% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(43.0 mg, 30%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.970 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.564 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 2.578 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.727 (2H, m), 3.792 (2H, m), 6.948 (1H, dd, $J=6.9$ and 2.3 Hz), 7.186 (1H, s), 7.305 (4H, m), 7.678 (1H, ddd, $J=4.6$, 3.7 and 3.0 Hz), 7.778 (1H, m).

【 0 1 5 9 】

実施例 100

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ベンゾ[b]フラニル)-4-ブロモオキシインドール

ベンゾ[b]フラン(76.4 mg, 2.1 eq)の無水 THF(2 mL)溶液に、n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 M, 0.423 mL, 2.1 eq)を-40 (浴温)で加えた。得られた淡黄色溶液を30分間攪拌し、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモイサチン(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)の無水 THF(2 mL)溶液を加えた。-40 で9時間攪拌を続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 2 % メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(29.0 mg, 21%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.992 (6H, t, $J=6.9$ Hz), 1.256 (1H, brs), 2.581 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.596 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 2.736 (2H, m), 3.836 (2H, m), 6.919 (1H, s), 6.943 (1H, dd, $J=7.3$ and 10.3 Hz), 7.249 (4H, m), 7.374 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.552 (1H, m).

【0160】

実施例 101

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3-ベンゾ[b]チエニル)-4-ブロモオキシインドール

3-ブロモベンゾ[b]チオフェン(146.5 mg, 2.2 eq)の無水 THF(2 mL)溶液に、t-ブチルリチウム/ヘキサン(1.70 M, 0.40 mL, 2.1 eq)を-40 (浴温)で加えた。得られた淡黄色溶液を30分間攪拌し、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモイサチン(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)の無水 THF(2 mL)溶液を加えた。-40 で9時間攪拌を続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 2% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(119.3 mg, 84%)を黄色/褐色粉状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.025 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.616 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.656 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.705 (1H, m), 2.884 (1H, ddd, $J=13.5$, 7.9 and 7.9 Hz), 3.732 (1H, ddd, $J=12.5$, 7.6 and 4.9 Hz), 4.061 (1H, ddd, $J=14.2$, 7.6 and 7.6 Hz), 6.930 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.248 (3H, m), 7.393 (2H, m), 7.689 (1H, ddd, $J=4.3$, 2.6 and 2.6 Hz), 7.845 (1H, ddd, $J=4.3$, 2.6 and 2.6 Hz).

【0161】

実施例 102

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3-チエニル)-4-ブロモオキシインドール

窒素雰囲気下、3-ブロモチオフェン(105.5 mg, 2.1 eq)の無水 THF(2 mL)溶液に、t-ブチルリチウム/ペンタン(1.7 M, 0.38 mL, 2.1 eq)を-40 (浴温)で加えた。30分間攪拌を続け、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ブロモイサチン(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)の無水 THF(2 mL)溶液を滴下した。得られた赤色溶液を-40 で8時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 2% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(124.5 mg, 99%)を淡褐色発泡体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.037 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.660 (4H, m), 2.724 (1H, m), 2.872 (1H, m), 3.736 (1H, ddd, $J=14.2$, 7.9 and 5.3 Hz), 4.017 (1H, ddd, $J=14.5$, 7.6 and 7.6 Hz), 6.893 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 6.902 (1H, dd, $J=7.3$ and 1.0 Hz), 7.157-7.269 (3H, m), 7.301 (1H, d, $J=5.3$ Hz).

【0162】

実施例 103

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(3-フリル)-4-ブロモオキシインドール

10

20

30

40

50

窒素雰囲気下、3-ブロモフラン(95.1 mg, 2.1 eq)の無水 THF(2 mL)溶液に、t-ブチルリチウム/ペンタン(1.7 M, 0.38 mL, 2.1 eq)を-78 (浴温)で加えた。1時間攪拌を続け、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)の無水 THF(2 mL)溶液を滴下した。得られた赤色溶液を-40 で8時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 2% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(103.3 mg, 85%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.207 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.618 (4H, q, $J=7.3$ Hz), 2.746 (2H, m), 3.809 (2H, m), 6.431 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.913 (1H, dd, $J=7.3$ and 1.6 Hz), 7.178-7.274 (3H, m), 7.398 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

【0163】

実施例 104

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-インドリル)-4-プロモオキシインドール

窒素雰囲気下攪拌しながら、インドール(39.7 mg, 1.1 eq)の無水 THF(2 mL)溶液に、n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 M, 0.22 mL, 1.1 eq)を-78 (浴温)で加えた。1時間攪拌を続け、その後、約30分間炭酸ガスを溶液中にバブリングした。室温まで暖め、室温でさらに30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、さらに減圧(10 mmHg)下17時間放置し、白色/淡黄色固体を得た。窒素雰囲気下、得られた固体に無水 THF(2 mL)を加えた。得られた透明な溶液を-78 (浴温)に冷却し、t-ブチルリチウム/ペンタン(1.7 M, 0.20 mL, 1.1 eq)を滴下した。この無色溶液を1時間攪拌し、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)の無水 THF(2 mL)溶液を滴下した。得られた赤色溶液を-40 で7.5時間攪拌した。水(1.5 mL)を加え、室温まで暖め、飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 1.5% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(39.4 mg, 29%)を赤色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 0.936 (6H, m, $J=6.9$ Hz), 2.564 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.622 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.735 (2H, m), 3.662 (1H, ddd, $J=11.9$, 5.6 and 5.6 Hz), 3.966 (1H, ddd, $J=14.2$, 6.9 and 6.9 Hz), 6.406 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.883 (1H, dd, $J=5.9$ and 3.0 Hz), 7.047 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.145 (1H, dt, $J=7.7$ and 1.0 Hz), 7.203-7.534 (4H, m), 9.530 (1H, brs).

【0164】

実施例 105

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ベンゾチアゾリル)-4-プロモオキシインドール

窒素雰囲気下攪拌しながら、ベンゾチアゾール(83.3 mg, 2.0 eq)の無水 THF(2 mL)溶液に、n-ブチルリチウム/ヘキサン(1.53 M, 0.40 mL, 2.0 eq)を-78 (浴温)で加えた。得られた明黄色反応混合物を1時間攪拌し、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-プロモイサチン(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)の無水 THF(2 mL)溶液を滴下した。得られた赤色溶液を-78 で7.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温まで暖めた。酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%, 3% メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物(20.7 mg, 15%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 1.014(6H, t, $J=7.25$ Hz), 1.256 (1H, brs), 2.622 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 2.632 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.699 (1H, m), 2.807 (1H, m), 3.814 (1H, m), 3.881 (1H, m), 6.981 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.244 (2H, m), 7.308-7.488 (2H, m), 7.869 (1H, dd, $J=8.25$ and 1.3 Hz), 7.982 (1H, ddd, $J=7.9$, 0.7 and 0.7 Hz).

【0165】

実施例 106

10

20

30

40

50

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-フル
オロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-フル
オロフェニル)オキシインドール(実施例 6 2 (1); 18.1 mg)を用い、実施例 5 5 と同様に
して、標題化合物(10.9 mg, 74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.02 (6H, t, J=7.1 Hz), 2.88-2.57 (6H, m), 4.02-3.79
(2H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 7.36-7.22 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.91
(1H, t, J=7.1 Hz).

【 0 1 6 6 】

実施例 1 0 7

10

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2
-フルオロフェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-フル
オロフェニル)オキシインドール(実施例 1 0 6)を用い、実施例 5 6 と同様にして、標題
化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 1.22 (6H, brs), 3.37-3.20 (6H, m), 4.30-4.10 (2H, m
, 7.06-6.97 (1H, m), 7.42-7.20 (3H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.92 (2H, t, J=6.9 H
z), 8.27 (1H, s), 9.48 (1H, brs).

【 0 1 6 7 】

実施例 1 0 8

20

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4,6-ジクロロ-3-アミノ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインド
ールを用い、実施例 6 1 (1)と同様にして、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz:塩酸塩) 1.18 (6H, t, J=7.2 Hz), 3.22 (4H, q, J=7.2 H
z), 3.30-3.45 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.4
3 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.91-7.96 (4H, m
).

【 0 1 6 8 】

実施例 1 0 9

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-ブチ
ニル)-3-ヒドロキシ-3-(フェニル)オキシインドール

30

(1) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(フ
ェニル)オキシインドール

1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-ヨード-4-トリフルオロメチルイサチンおよびフェニルマ
グネシウムブロマイドを用い、実施例 1 と同様にして、標題化合物(53%)を得た。得られ
た化合物は、逆相HPLC(水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸)でさらに精製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz: トリフルオロ酢酸塩) 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.51-2.58
(4H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 3.59-3.73 (1H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 4.05 (1H, br
, 7.23-7.33 (5H, m), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, s).

(2) 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-モルホリノカルボニル-1-
ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(フェニル)オキシインドール

40

1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(フェニ
ル)オキシインドール(57.2 mg)および 4-モルホリノカルボニル-1-ブチン(31.1 mg)を用
い、参考例 2 1 と同様にして、標題化合物(65.2 mg, 88%)を得た。得られた化合物は、逆
相HPLC(水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸)でさらに精製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz: トリフルオロ酢酸塩) 1.14-1.19 (6H, m), 2.68 (4H, s)
, 3.18-3.21 (4H, m), 3.28-3.29 (2H, m), 3.50-3.59 (6H, m), 3.98-4.15 (2H, m), 6.
86 (1H, br), 7.15-7.18 (2H, m), 7.25-7.29 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.61 (1H, s), 9
.50 (1H, br).

【 0 1 6 9 】

50

実施例 1 1 0

1-メチル-4,6-ジクロロ-3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 1-メチル-4,6-ジクロロイサチン

60%水素化ナトリウム(20.5 mg)、4,6-ジクロロイサチン(947 mg)とヨードメタン(0.328 mL)を THF(20 mL)に加えて、室温で終夜攪拌した。1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサンで洗い、標題化合物(849 mg, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) 3.12-3.11 (3H, m), 7.33-7.30 (2H, m).

(2) 1-メチル-4,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ-(2-ナフチル)オキシインドール

1-メチル-4,6-ジクロロイサチン(250 mg)および 2-ナフチルマグネシウムブロマイドを用い、実施例 1 と同様にして、標題化合物(59.1 mg, 1.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 3.18 (3H, s), 3.96 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.81-7.73 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

(3) 1-メチル-4,6-ジクロロ-3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-(2-ナフチル)オキシインドール

1-メチル-4,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ-(2-ナフチル)オキシインドール(59.1 mg)を用い、実施例 4 7 と同様にして、標題化合物(5.0 mg, 5%)を得た。得られた化合物は、逆相HPLC (水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸)でさらに精製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz: トリフルオロ酢酸塩) 1.19 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.03-1.89 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.40-3.07 (8H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.53-7.46 (3H, m), 7.91-7.84 (4H, m).

【 0 1 7 0 】

実施例 1 1 1

1-(5-アミノペンチル)-4-ブロモ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

(1) 5-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ペンタノール

60%水素化ナトリウム/オイル(1 g, 25 mmol)をヘキサンで洗い、THF(50 mL)に懸濁させた。この懸濁液に 0 で 1,5-ペンタンジオール(2.62 mL, 25 mmol)を滴下し、30分間攪拌した。t-ブチルジメチルシリルクロリド(3.77 g, 25 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物をエーテルと 5% 炭酸カリウム水溶液で分散し、有機層を分離した。抽出層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1 1:1)で精製して、標題化合物(3/16 g, 58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 3.60-3.67 (m, 4H), 1.37-1.65 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(2) 5-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ヨードペンタン

イミダゾール(1.13 g, 16.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(2.16 g, 8.24 mmol)とヨウ素(1.92 g, 7.56 mmol)を、トルエン(40 mL)とアセトニトリル(4 mL)の混合溶媒に加え、5-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ペンタノール(1.5 g, 6.87 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌し、亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物(1.55 g, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 3.61 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 3.20 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.85 (tt, 2H, $J=7.1$, 7.1 Hz), 1.41-1.57 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(3) 1-(5-t-ブチルジメチルシリルオキシペンチル)-4-ブロモ-6-ヨードイサチン

4-ブロモ-6-ヨードイサチン(450 mg, 1.32 mmol)と60%水素化ナトリウム(60 mg, 1.5 mmol)に、5-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ヨードペンタン(600 mg, 1.83 mmol)を加えた。混合物を50 で4時間攪拌し、水と5%硫酸水素カリウム水溶液を加えた。酢酸エチル/トルエンで抽出し、抽出層を5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥

し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製し、標題化合物(615 mg, 86%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.74 (t, 2H, J=7.4 Hz), 3.62 (t, 2H, J=6.1 Hz), 1.41-1.75 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

(4) 1-(5-t-ブチルジメチルシリルオキシペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(5-t-ブチルジメチルシリルオキシペンチル)-4-ブromo-6-ヨードイサチン(500 mg, 0.923 mmol)および 2-ナフチルマグネシウムブロマイドを用い、実施例 1 と同様にして、標題化合物(463 mg, 75%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.73-7.86 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.55 (t, 2H, J=6.3 Hz), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.35-1.57 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

(5) 1-(5-ヒドロキシペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(5-t-ブチルジメチルシリルオキシペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(450 mg, 0.67 mmol)の THF(5 mL)溶液に、1N n-テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF(1 mL, 1 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1 0/1)で精製し、標題化合物(349 mg, 94%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.73-7.86 (m, 4H), 7.70 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H, J=1.8, 8.7 Hz), 3.61-3.83 (m, 3H), 3.57 (dt, 2H, J=1.4, 6.3 Hz), 1.38-1.77 (m, 6H).

(6) 1-(5-メタンスルホニルオキシペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(5-ヒドロキシペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(155 mg, 0.279 mmol)とトリエチルアミン(0.06 mL, 0.43 mmol)の塩化メチレン(5 mL)溶液に、0 でメタンスルホニルクロリド(0.025 mL, 0.323 mmol)を加えた。同温度で5分間攪拌し、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製して、標題化合物とジメシル体の混合物(116 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.75-7.86 (m, 4H), 7.71 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 4.14 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.63-3.84 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.39-1.50 (m, 2H).

(7) 1-(5-ジ-t-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

粗 1-(5-メタンスルホニルオキシペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(85.9 mg)、イミノジカルボン酸 ジ-t-ブチル(102 mg, 0.469 mmol)、炭酸カリウム(112 mg, 0.81 mmol)と微量のヨウ化カリウムを、2-ブタノン(2.5 mL)に加え、3時間加熱還流した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製して、標題化合物(101 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.70-7.87 (m, 5H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 3.60-3.82 (m, 2H), 3.53 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.32-1.85 (m, 6H), 1.48 (s, 18H).

(8) 1-(5-ジ-t-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-ブromo-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(5-ジ-t-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-ブromo-6-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(81.5 mg, 0.108 mmol)を用い、実施例 55 と同様にして、標題化合物(438 mg, 61% 2工程)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.75-7.84 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.85 (s, 1H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.54 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.34-1.80 (m, 6H), 1.49 (s, 18H).

(9) 1-(5-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-ブロモ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

1-(5-*ジ*-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-ブロモ-6-シアノ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(400 mg, 0.612 mmol)の *t*-ブタノール(1.5 mL)溶液に、粉末 KOH(約 1 g)を、50 で加えた。反応混合物を同温度で30分間攪拌し、セライトを用いてろ過した。セライトはTHFで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣を水と酢酸エチルで分散し、有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:3 1:4)で精製して、標題化合物(321 mg, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.94 (s, 1H), 7.74-7.87 (m, 5H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.26 (brs, 1H), 7.15 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 5.81 (brs, 1H), 4.63 (br, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.68-3.81 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

(10) 1-(5-アミノペンチル)-4-ブロモ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール

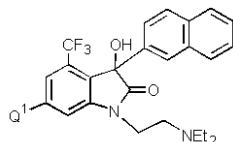
1-(5-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンチル)-4-ブロモ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)オキシインドール(292 mg, 0.0511 mmol)を、4N HCl/ジオキサン溶液で室温で2時間処理し、濃縮乾燥することにより標題化合物の塩酸塩(220 mg, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 塩酸塩) 8.40 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.92 (m, 9H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.07 (s, 1H), 3.69-3.86 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 1.51-1.74 (m, 4H), 1.32-1.40 (m, 2H).

【0171】

実施例51～111で得られた化合物の構造を、以下に示す。

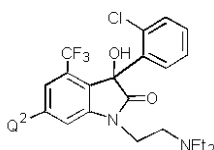
【化26】



- 実施例51 : $Q^1=4$ -モルホリノカルボニル-1-ブチニル
 実施例52 : $Q^1=3$ -ジメチルアミノ-1-プロピニル
 実施例53 : $Q^1=4$ -ジエチルカルバモイル-1-ブチニル
 実施例54 : $Q^1=4$ -カルボキシ-1-ブチニル
 実施例55 : $Q^1=$ シアノ
 実施例58 : $Q^1=$ モルホノカルボニル
 実施例65 : $Q^1=4$ -カルバモイル-1-ブチニル
 実施例66 : $Q^1=3$ -アミノ-1-ブチニル
 実施例67 : $Q^1=3$ -エチルウレイド-1-プロピニル
 実施例68 : $Q^1=3$ -メタンシルホニルアミノ-1-プロピニル
 実施例69 : $Q^1=4$ -(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-ブチニル
 実施例71 : $Q^1=$ モルホリノカルボニル-エチニル
 実施例79 : $Q^1=$ エトキシカルボニル
 実施例80 : $Q^1=$ ジメチルカルバモイル
 実施例81 : $Q^1=$ (2-ヒドロキシエチル)カルバモイル
 実施例82 : $Q^1=$ ヒドロキシメチル
 実施例83 : $Q^1=$ メチルカルバモイル

【0172】

【化27】



- 実施例70 : $Q^2=4$ -モルホリノカルボニル-1-ブチニル
 実施例75 : $Q^2=3$ -メタンシルホニルアミノ-1-プロピニル
 実施例77 : $Q^2=4$ -(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-ブチニル
 実施例89 : $Q^2=3$ -(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピニル
 実施例90 : $Q^2=3$ -(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピニル
 実施例93 : $Q^2=3$ -エチルウレイド-1-プロピニル

10

20

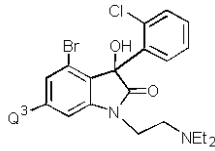
30

40

50

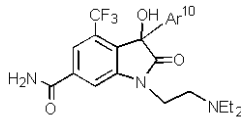
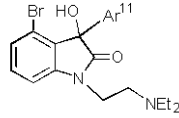
【 0 1 7 3 】

【 化 2 8 】

実施例84 : Q³=カルバモイル実施例85 : Q³=3-エチルウレイド-1-プロピニル実施例86 : Q³=3-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-プロピニル実施例87 : Q³=3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリン-3-イル)-1-プロピニル

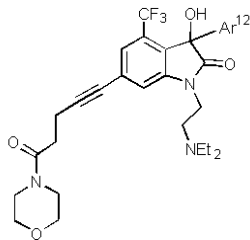
【 0 1 7 4 】

【 化 2 9 】

実施例56 : Ar¹⁰=2-ナフチル実施例78 : Ar¹⁰=2-クロロフェニル実施例91 : Ar¹⁰=2,4-ジクロロフェニル実施例92 : Ar¹⁰=2,4-ジフルオロフェニル実施例94 : Ar¹⁰=2,5-ジクロロフェニル実施例107 : Ar¹⁰=2-フルオロフェニル実施例97 : Ar¹¹=3-ピリジル実施例98 : Ar¹¹=3-キノリル実施例99 : Ar¹¹=2-ベンゾ[b]チエニル実施例100 : Ar¹¹=2-ベンゾ[b]フリル実施例101 : Ar¹¹=3-ベンゾ[b]チエニル実施例102 : Ar¹¹=3-チエニル実施例103 : Ar¹¹=3-フリル実施例104 : Ar¹¹=2-インドリル実施例105 : Ar¹¹=2-ベンゾチアゾリル

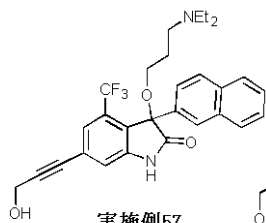
【 0 1 7 5 】

【 化 3 0 】

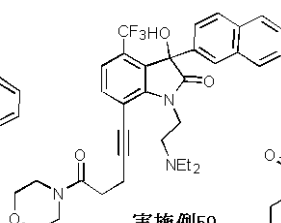
実施例62 : Ar¹²=2-フルオロフェニル実施例63 : Ar¹²=2-トリフルオロフェニル実施例109 : Ar¹²=フェニル

【 0 1 7 6 】

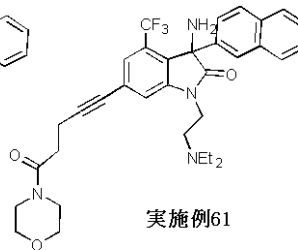
【 化 3 1 】



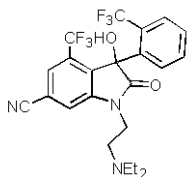
実施例57



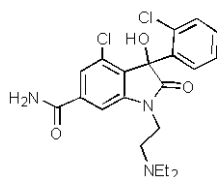
実施例59



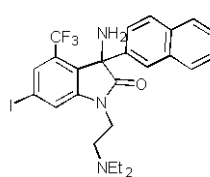
実施例61



実施例64



実施例88



実施例95

【 0 1 7 7 】

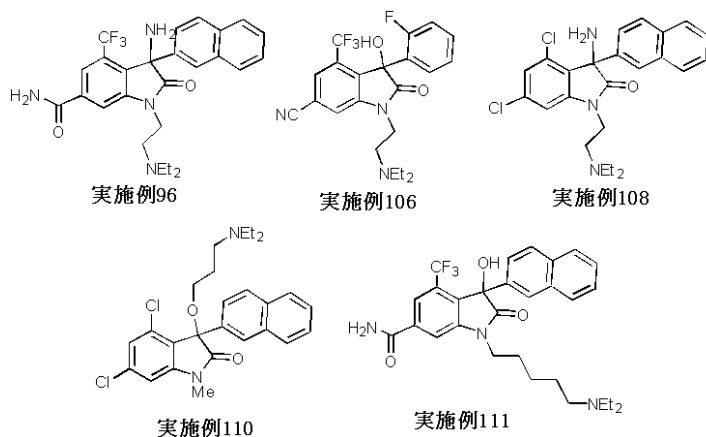
【 化 3 2 】

10

20

30

40



10

【 0 1 7 8 】

試験例 1

生物学的活性

本発明化合物は、文献 (Smith R. G.ら, Science, 260, 1640(1993)) 記載の方法に従って、ラット脳下垂体細胞からの成長ホルモンのin vitro分泌活性を評価した。

7週齢雄性Wistar/STラットから摘出した脳下垂体を、HBSS (Hank's balanced salt solution)で3回洗浄した後、ハサミを用い、1mm角程度になるように組織を細切した。組織を15mL丸底遠沈管に移し替え、10mL HBSSで3回洗浄した。脳下垂体1個あたり0.1mLの酵素液を加え、37℃の水浴中で約20分から30分間、5分間毎にピペティングを行い、細胞の分散を行った。得られた細胞分散液は、室温で1200rpmで2から3分間遠心し、上清を除いた。培養液を加え、細胞分散液は、再度室温で1200rpmで2から3分間遠心し、上清を除いた。この操作をさらに2回繰り返した。得られた細胞分散液0.1 mLを、96穴プレートに2×10⁴細胞数/wellになるように蒔き込み、37℃、5% CO₂で5日間培養した。

20

培養上清を捨て、アッセイ液(0.1 mL)を添加し、1.5時間培養し、細胞をアッセイ液で1回洗浄した。被験化合物液(0.1 mL)を添加し、37℃、5% CO₂でインキュベーターで15分間反応させた。上清を回収し、そのGH濃度をRIA (Radio immunoassay)法で測定した。溶液は、RIAバッファー(1% BSA、0.1% NaN₃、25mM EDTA / PBS(pH=7.3))で0.05 mLまで希釈した。その希釈溶液と[¹²⁵I]標識GH溶液(0.05 mL、約10,000 cpm)とウサギ由来抗ラットGH血清(1 : 1,000)0.05 mLを、RIA用96穴プレートの各々に加え、4℃で3日間反応させた。Protein A含有細胞膜画分を加え、20分間放置後、遠心し上清を取り除いた。沈殿物をRIAバッファーで洗浄した後、沈殿物中の¹²⁵I量を測定した。標準GHで標準曲線を作製し、試料中のGH濃度を算出した。

30

【 0 1 7 9 】

被験化合物のEC₅₀値は、下記の計算式による回帰計算から求めた。ここで、Xは被験化合物の濃度であり、Yは測定したGH濃度であり、BはEC₅₀値である。Cは被験化合物を添加しない時の回帰計算されたGH濃度を意味し、A + Cは被験化合物の濃度を無限大にした場合の回帰計算されたGH濃度を意味する。

$$Y = AX / (B + X) + C$$

40

使用した培養液の組成は、10% ウマ血清、2.5% ウシ胎児血清、1% 非必須アミノ酸、0.01% ストレプトマイシンとペニシリン(100 IU/mL)を含有するDMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)である。上記の培養液は、25mM HEPES緩衝液でpH 7.3に調整したものであり、この液をアッセイ液として使用した。一定量の被験化合物を、アッセイに使用する最終濃度の1000倍濃度にDMSOに溶解し、その溶液0.001 mLをアッセイ液1 mLに加え、これを被験化合物液として使用した。Collagenase 400mg、DNase type I 1mgとBSA 1gを、HEPES緩衝液 (0.8% NaCl、0.037% KCl、0.9% グルコース、0.01% ストレプトマイシン、ペニシリン (100 IU/mL)と0.7mM Na₂HPO₄を含有する25mM HEPES緩衝液 (pH7.4)) 40 mLおよび10mg/mL CaCl₂ 0.226 mLに溶解した。その液を最終量50 mLになるように25 mM HEPES緩衝液を加え、0.00022 mmのフィルターでろ過滅菌した。これを酵素液として使用した。

50

実施例 21、70、74 および 91 の化合物は、上記の測定条件により GH 分泌活性を測定したところ、EC₅₀ 値はそれぞれ 4, 5, 0.5 および 1.2 nM であった。

【0180】

試験例 2

生物学的活性

実施例 74 の化合物 (10 mg/kg/day x 2) を 11 週齢 F 344/N ラット (1 群 6 匹) に 9 日間経口投与し、各ラットの体重の変化を測定した。蒸留水投与群は 13.5 ± 2.3 g の体重増加であったのに対し、薬物投与群は 19.5 ± 2.1 g ($p < 0.01$) の顕著な体重増加が観測された。

【0181】

10

製剤例

錠剤の調製

実施例 91 の化合物 (10 mg)、乳糖 (72.5 mg)、トウモロコシデンプン (30 mg) およびカルボキシメチルセルロースカルシウム (5 mg) を混合し、ハイドロキシプロピルセルロース (2 mg) 水溶液と共に塊状物とし、そしてステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮成形することで、120 mg 錠剤が調製される。

【0182】

【産業上の利用性】

本発明によって、成長ホルモン分泌促進剤として有用なオキシインドール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を提供することができる。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
C 0 7 D 407/04	(2006.01)	C 0 7 D 407/04
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377

(72)発明者 植木 靖之
兵庫県三田市武庫が丘5丁目1-J-406

(72)発明者 熊谷 和夫
兵庫県三田市けやき台3丁目53-6

審査官 富永 保

(56)参考文献 英国特許第01125671(GB, B)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CA/REGISTRY(STN)