

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-527030

(P2008-527030A)

(43) 公表日 平成20年7月24日 (2008.7.24)

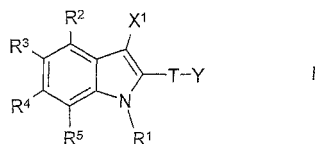
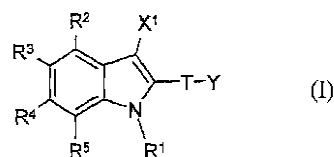
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 209/42 (2006.01)	C 0 7 D 209/42 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 H 0 5 0
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-551728 (P2007-551728)	(71) 出願人	505347558
(86) (22) 出願日	平成17年12月22日 (2005.12.22)		バイオリボックス エービー
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月19日 (2007.9.19)		スウェーデン国 エスイー 171 65
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/004982		ソルナ, ブラン 5, ベルセリウス
(87) 国際公開番号	W02006/077367		ヴェイ 3
(87) 国際公開日	平成18年7月27日 (2006.7.27)	(74) 代理人	100109726
(31) 優先権主張番号	60/644, 525		弁理士 園田 吉隆
(32) 優先日	平成17年1月19日 (2005.1.19)	(74) 代理人	100101199
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 義教
(31) 優先権主張番号	60/644, 520	(72) 発明者	ペルクマン, ペンジャミン
(32) 優先日	平成17年1月19日 (2005.1.19)		スウェーデン国 エス 171 65 ソ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ルナ, ブラン 5, ベルセリウス ヴ
			エイ 3, バイオリボックス エービー
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症の治療に有用なインドール類

(57) 【要約】

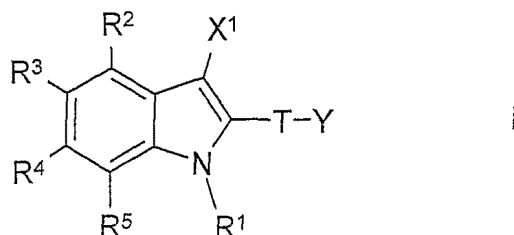
T、Y、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵が明細書に記載した意味を有する式 (I) の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩が提供されるもので、該化合物は、MAPEGファミリーメンバーの活性の阻害が所望され、及び／又は必要とされる疾患の治療において、特に炎症の治療において、有用である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



10

[上式中、

R²、R³、R⁴及びR⁵基の一つは-D-Eを表し、

a) 他の基は、水素、G¹、アリール基及びヘテロアリール基（後者の二つの基はAから選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）、C₁-₈アルキル及びヘテロシクロアルキル基（後者の二つの基はG¹及び／又はZ¹から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）から独立して選択され；及び／又は

b) 互いに隣接している任意の二つの他の基は結合して、式 I の化合物における必須のベンゼン環の二つの原子と共に、1 から 3 のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 員から 8 員環を形成していてもよく、該環自体はハロ、-R⁶、-OR⁶ 及び=O から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

20

D は単結合、-O-、-C(R⁷)(R⁸)-、C₂-₄アルキレン、-C(O)-又は-S(O)_m-を表し；

R¹ 及び E は独立してアリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよいものを表し；

R⁷ 及び R⁸ は独立して H、ハロ又は C₁-₆アルキル（後者の基はハロによって置換されていてもよい）を表し、あるいは R⁷ 及び R⁸ は互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共に 3 員から 6 員環を形成してもよく、該環はヘテロ原子を含んでいてもよく、かつハロ及び C₁-₃アルキル（後者の基は一又は複数のハロ置換基によって置換されていてもよい）から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

30

X¹ は H、ハロ、-N(R^{9a})-J-R^{10a} 又は-Q-X² を表し；

J は単結合、-C(O)-又は-S(O)_m-を表し；

Q は単結合、-O-、-C(O)-又は-S(O)_m-を表し；

X² は、

(a) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

(b) C₁-₈アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、G¹ 及び／又は Z¹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；あるいは Q が単結合である場合、

40

(c) シアノ；

を表し；

T は、

(a) 単結合；

(b) C₁-₈アルキレン又は C₂-₈ヘテロアルキレン鎖で、後者の二つの基の双方が、

(i) 一又は複数の不飽和を含んでいてもよく；

(i i) G¹ 及び／又は Z¹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び／又は

(i i i) C₁-₈アルキレン又は C₂-₈ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数の

50

メンバーの間に形成された更なる 3 員から 8 員の環を含んでいてもよく、該環は 1 から 3 のヘテロ原子及び／又は 1 から 3 の不飽和を含んでいてもよく、また該環自体が G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく

(c) アリーレン基又はヘテロアリーレン基で、双方の基が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

(d) $-T^1-W^1-T^2-$

を表し；

T^1 と T^2 の一方は C_1-8 アルキレン又は C_2-8 ヘテロアルキレン鎖を表し、後者の二つの基の双方は

(i) 一又は複数の不飽和を含んでいてもよく；

(i i) G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び／又は

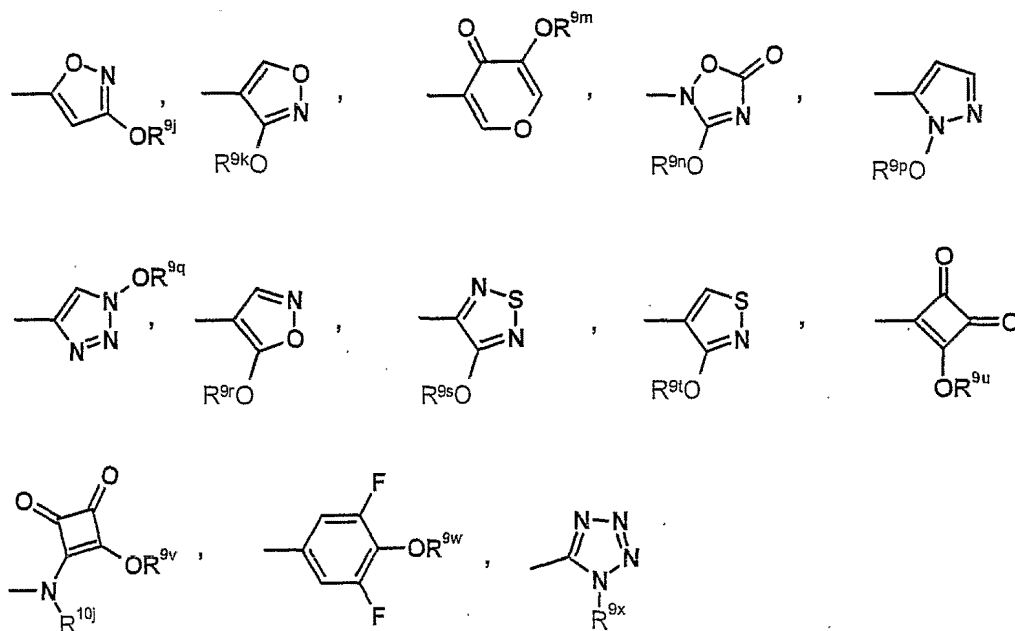
(i i i) C_1-8 アルキレン又は C_2-8 ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数のメンバーの間に形成された更なる 3 員から 8 員の環を含んでいてもよく、該環は 1 から 3 のヘテロ原子及び／又は 1 から 3 の不飽和を含んでいてもよく、また該環自体が G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

他方はアリーレン基又はヘテロアリーレン基鎖で、双方の基が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

W^1 は、 $-O-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

m は 0、1 又は 2 を表し；

Y は、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9f}$ 又は次の基の任意のもの：



を表し；

R^6 、 R^{9a} から R^{9x} 、 R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} は独立して、

I) 水素；

II) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) C_1-8 アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

を表し；あるいは

R^{9a} から R^{9x} 及び R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 又は R^{10j} の任意の対は互いに結合して、それらが結合している原子及び、又は基と共に、1～3のヘテロ原子及び／又は1～3の二重結合を含んでいてもよく、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい3員環を形成してもよく；

Aは、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がBから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その両方が、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) G^1 基

を表し；

G^1 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^1-R^{11a}$ を表し；

ここで A^1 は、単結合又は $-C(O)A^2-$ 、 $-S(O)_nA^3-$ 、 $-N(R^{12a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^2 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{12b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^3 は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{12c})-$ を表し；

A^4 及び A^5 は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{12e})-$ を表し；

Z^1 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{11b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{12f})R^{11c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

Bは、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が G^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの、

II) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^2 及び／又は Z^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

III) G^2 基

を表し；

G^2 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^6-R^{13a}$ を表し；

ここで、 A^6 は、単結合又は $-C(O)A^7-$ 、 $-S(O)_nA^8-$ 、 $-N(R^{14a})A^9-$ 又は $-OA^{10}-$ から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

A^7 は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{14b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^8 は単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{14c})-$ を表し；

A^9 及び A^{10} は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{14d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{14e})-$ を表し；

Z^2 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{13b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{14f})R^{13c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、 R^{14d} 、 R^{14e} 及び R^{14f} は、独立して

i) 水素；

ii) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が G^3 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

iii) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^3 及び／又は Z^3 で置換されていてもよいもの

から選択され；あるいは

R^{11a} から R^{11c} 及び R^{12a} から R^{12f} 、及び／又は R^{13a} から R^{13c} 及び R^{14a} から R^{14f} の任意の対は、互いに結合して、それら原子又は他の関連原子と共に、1～3のヘテロ原子及び／又は1～3の二重結合を有していてもよい、更なる3員環を形成してよく、該環は、 G^3 及び／又は Z^3 から選択される一又は複数の基

10

20

30

40

50

で置換されていてもよく；

G^3 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^{11}-R^{15a}$ を表し；

ここで A^{11} は、単結合又は $-C(O)A^{12}$ 、 $-S(O)_2A^{13}$ 、 $-N(R^{16a})A^{14}$ 又は $-OA^{15}$ から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

A^{12} は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{16b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^{13} は単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{16c})-$ を表し；

A^{14} 及び A^{15} は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{16d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{16e})-$ を表し；

Z^3 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{15b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{16f})R^{15c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、 R^{16e} 及び R^{16f} は、独立して

i) 水素；

ii) C_1-6 アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方の基が、ハロ、 C_1-4 アルキル、 $-N(R^{17a})R^{18a}$ 、 $-OR^{17b}$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；及び

iii) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がハロ、 C_1-4 アルキル、 $-N(R^{17c})R^{18b}$ 、 $-OR^{17d}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

から選択され；又は

R^{15a} から R^{15c} 及び R^{16a} から R^{16f} の任意の対は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1～3のヘテロ原子及び／又は1～3の二重結合を有していてもよい、更なる3員ないし8員環を形成してよく、該環はハロ、 C_1-4 アルキル、 $-N(R^{17e})R^{18c}$ 、 $-OR^{17f}$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 及び R^{18c} は、独立して水素及び C_1-4 アルキルから選択され、その後者の基は一又は複数のハロ基によって置換されていてもよく；

ここで、

(I) X^1 がH、ハロ、 $-N(R^9a)-J-R^{10a}$ 又は $-Q-X^2$ (ここでQは単結合である)を表し、 X^2 がアリール又はヘテロアリール基(その双方がAから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)である場合、TはYが $-C(O)OR^{9b}$ であるとき単結合を表さず；かつ

(II) Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表す場合、Dが単結合を表す]

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、

但し、 X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 R^2 、 R^4 及び R^5 が全てHを表し、 R^3 が $-D-E$ を表し、Eが未置換のフェニルを表し、Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} がエチルを表し、 R^1 が2,4-ジニトロフェニルを表す場合、

(a) Qが単結合を表す場合、 X^2 はメチルを表さず；

(b) Qが $-O-$ を表す場合、 X^2 はメチル又はエチルを表さない化合物。

【請求項2】

Aが G^1 又は一又は複数の G^1 基によって置換されていてもよい C_1-6 アルキルを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

G^1 が、ハロ、シアノ又は $-A^{11}-R^{11a}$ を表す請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

A^1 が、単結合、 $-N(R^{12a})A^4$ 又は $-OA^5$ を表す請求項1から3の何れか一項に記載の化合物。

【請求項5】

A^4 及び A^5 が独立して単結合を表す請求項1から4の何れか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

Z¹ が=Oを表す請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R² 及び／又は R⁵ が Hを表す請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Tが C₂ - ₄ ヘテロアルキレン、又は単結合又は直鎖状もしくは分枝状 C₁ - ₅ アルキレンを表し、後者の基は一又は複数の Z¹ 基で置換されていてもよい請求項 1 から 7 の何れか一

【請求項 9】

Yが、-C(O)OR^{9b}、-B(OR^{9h})₂、-S(O)₃R^{9c}、-P(O)(OR^{9d})₂、-S(O)₂N(R¹⁰ⁱ)R^{9f} 又はテトラゾリル基を表す請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

Dが単結合又は-O-を表す請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

X¹ が、ハロ、-Q-X² 又は Hを表す請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴ と R³ の一方が-D-Eを表し、他方が Hを表す請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

20

X² が、シアノ、又は 5 員又は 6 員の窒素含有ヘテロシクロアルキル基、又は不飽和であってもよい直鎖状、分枝状又は環状 C₁ - ₆ アルキルを表し、後者の二つの基は一又は複数の G¹ 及び／又は Z¹ 基で置換されていてもよい請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

Qが-O-、-S-又は単結合を表す請求項 1 から 13 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{11a}、R^{11b} 及び R^{11c} が独立して H又はヘテロアリアル基又は分枝していてもよく、不飽和であってもよく、及び／又は環状であってもよい C₁ - ₆ アルキル基を表し、その双方の基とも一又は複数の G³ 基で置換されていてもよい請求項 1 から 14 の何れか一項に記載の化合物。

30

【請求項 16】

R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e} 及び R^{12f} が独立して H又は C₁ - ₂ アルキルを表す請求項 1 から 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R¹、E 及び X² (X² がアリアル又はヘテロアリアル基を表す場合) が、置換されていてもよいフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、及び／又はベンゾジオキサニル基を表す請求項 1 から 16 の何れか一項に記載の化合物。

40

【請求項 18】

R¹ 及び Eが独立して置換されていてもよいフェニル、ピリジル又はイミダゾリルを表す請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

任意置換基が、ハロ、シアノ、-NO₂、C₁ - ₆ アルキル (該アルキル基は直鎖状又は分枝状、環状、部分環状、不飽和であってもよく、及び／又は一又は複数のハロ基で置

50

換されていてもよい)、ヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキル基は C_{1-3} アルキル及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 $-OR^{19}$ 及び $-N(R^{19})R^{20}$ から選択され、ここで、 R^{19} 及び R^{20} は独立して H 又は C_{1-6} アルキル(該アルキル基は一又は複数のハロ基で置換されていてもよい)を表す請求項17又は18に記載の化合物。

【請求項20】

G^3 は、ハロ又は $-A^{11}-R^{15a}$ (ここで、 A^{11} は、単結合、 $-N(R^{16a})-$ 又は $-O-$ を表し、 R^{15a} は H 、 C_{1-2} アルキル又は窒素含有ヘテロアリール基を表し、 R^{16a} は C_{1-2} アルキルを表す)を表す請求項1から19の何れか一項に記載の化合物。

10

【請求項21】

R^{9a} から R^{9x} が独立して H 又は C_{1-4} アルキルを表す請求項1から20の何れか一項に記載の化合物。

【請求項22】

R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} が独立して C_{1-3} アルキル又は H を表す請求項1から20の何れか一項に記載の化合物。

【請求項23】

医薬として使用するための、但し書きを除いての請求項1から22の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項24】

但し書きを除いての請求項1から22の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤。

20

【請求項25】

MAPEGファミリーメンバーの活性阻害が所望され及び／又は必要とされる疾患の治療のための医薬の製造のための、但し書きを除いての請求項1から22の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項26】

MAPEGファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1、ロイコトリエン C_4 及び／又は5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質である請求項25に記載の使用。

30

【請求項27】

MAPEGファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1である請求項26に記載の使用。

【請求項28】

疾患が炎症である請求項25から27の何れか一項に記載の使用。

【請求項29】

疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、炎症性痛覚、発熱、偏頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛、筋膜障害、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、火傷、外科又は歯科処置、悪性腫瘍、高プロスタグランジンE症候群、古典的パーター症候群、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、関節リウマチ、リウマチ熱、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、腭炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、発作、真性糖尿病、神経変性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、冠状動脈性心臓病、サルコイドーシス、炎症要素を伴う任意の他の疾患、骨粗鬆症、骨関節炎、パジェット病又は歯周病である請求項25から28の何れか一項に記載の使用。

40

【請求項30】

MAPEGファミリーメンバーの活性阻害が所望され及び／又は必要とされる疾患の治療方法であって、但し書きを除いての請求項1から22の何れか一項に記載の化合物又は

50

その薬学的に許容可能な塩の治療的有効量を、そのような症状を患っているか、又はそのような症状に罹りやすい患者に投与することを含む方法。

【請求項 3 1】

M A P E Gファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1、ロイコトリエンC₄及び／又は5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質である請求項30に記載の方法。

【請求項 3 2】

M A P E Gファミリーメンバーが、ミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1である請求項31に記載の方法。

【請求項 3 3】

10

(A) 但し書きを除いての請求項1から22の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と；

(B) 炎症の治療に有用な他の治療剤、を含む組み合わせ品であって、成分(A)及び(B)の各々が薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合されて製剤化されている組み合わせ品。

【請求項 3 4】

但し書きを除いての請求項1から22の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、炎症の治療に有用な他の治療剤、及び薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体を含む医薬製剤を含む、請求項33に記載の組み合わせ品。

【請求項 3 5】

20

(a) 但し書きを除いての請求項1から22の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤と；

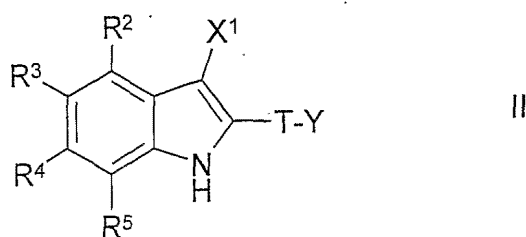
(b) 炎症の治療に有用な他の治療剤を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤、の成分を含むパーツのキットを含み、成分(a)及び(b)がそれぞれ他方と併用して投与するのに適した形態で提供される請求項33に記載の組み合わせ品。

【請求項 3 6】

請求項1に記載の化合物の製造方法であって、

(i) 式 I I

30



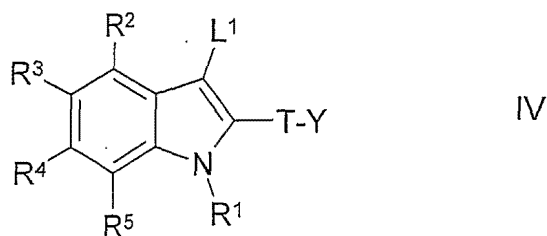
(上式中、X¹、R²、R³、R⁴、R⁵、T及びYは、請求項1で定義した通りである)の化合物を、式 I I I

40



(上式中、L¹は適切な離脱基を表し、R¹は請求項1で定義した通りである)の化合物と反応させ；

(i i) X¹が-Q-X²(ここで、Qは単結合又は-C(O)-である)を表す式Iの化合物に対して、式 I V



(上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T及びYは、請求項1で定義した通りであり、 L^1 は上で定義した通りである)の化合物を、式V

10



(ここで、 Q^a は単結合又は $-C(O)-$ を表し、 L^2 は適切な離脱基を表し、 X^2 は請求項1で定義した通りである)の化合物と反応させ；

(iii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が $-C(O)-$ を表す式Iの化合物に対して、 X^1 がHを表す式Iの化合物を、 Q^a が $-C(O)-$ を表し、 L^2 が適切な離脱基を表す式Vの化合物と反応させ；

(iv) X^1 が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ 又は $-Q-X^2$ (ここで Q は $-O-$ 又は $-S-$ を表す)を表す式Iの化合物に対して、上で定義した式IVの化合物を、式VI

20



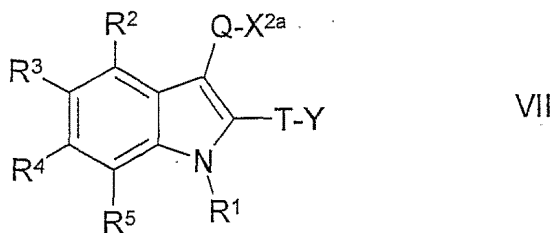
(上式中、 X^{1b} が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ 又は $-Q-X^2$ を表し、ここで Q は $-O-$ 又は $-S-$ を表し、 R^{9a} 、 J 、 R^{10a} 及び X^2 が請求項1で定義した通りである)の化合物と反応させ；

(v) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が $-S-$ を表す式Iの化合物に対して、 X^1 がHを表す式Iの化合物を、 X^{1b} が $-Q-X^2$ を表し、 Q が $-S-$ を表し、 X^2 が請求項1で定義した通りである式Iの化合物と反応させ；

30

(vi) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式Iの化合物に対して、 Q が $-S-$ を表す式Iの対応化合物を酸化させ；

(vii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 X^2 が G^1 で置換された C_{1-8} アルキルを表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が単結合である(但し X^2 が置換 C_1 アルキルを表すとき Q は単結合を表す)式Iの化合物に対して、式VII



40

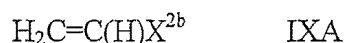
(上式中、 X^{2a} が $-Z^1$ 基(ここで Z^1 は $=O$ を表す)で置換された C_{1-8} アルキルを表し、 Q が請求項1で定義された通りであり、但し、 X^{2a} が $=O$ で置換された C_1 アルキルを表す場合、それは単結合を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T及びYは、請求項1で定義した通りである)の化合物を、式VII I



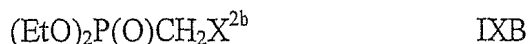
(上式中、 R^{11a} 及び R^{12a} が請求項 1 で定義された通りである) の化合物の存在下で還元性アミノ化条件で反応させ;

(viii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が G^1 で置換されたメチルを表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が単結合である式 I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I の対応化合物を、ホルムアルデヒド (又は等価試薬) と上で定義した式 VIII の化合物の混合物と反応させ;

(ix) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル (ここで不飽和の点はインドール環に対して α 及び β である炭素原子間にある) を表す式 I の化合物に対して、 L^1 がハロを表す式 IV の対応化合物を、式 IXA



の化合物と反応させ、又は Q が単結合を表し X^{2a} が $-CHO$ を表す式 VII の化合物を、式 IXB



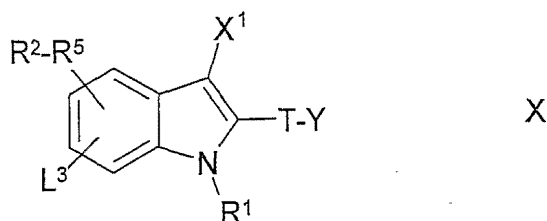
の化合物等か、式 IXC



の化合物等と反応させ、ここで、それぞれの場合、 X^{2b} は H、 G^1 又は G^1 及び / 又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、 G^1 及び Z^1 は請求項 1 で定義した通りであり;

(ix) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 X^2 が置換されていてもよい飽和 C_{2-8} アルキル、飽和シクロアルキル、飽和ヘテロシクロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルケニルを表す式 I の化合物に対して、 X^2 が置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクロアルキニル又はヘテロシクロアルキニル (必要ならば) を表す式 I の対応化合物を還元し;

(x) D が単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す式 I の化合物に対して、式 X



(上式中、 L^3 は上で定義した L^1 又は L^2 を表し、該基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数に結合し、 R^2-R^5 はその環に既に存在しているベンゼノイド環上の 3 つの他の置換基の何れか、つまり R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 を表し、 X^1 、 R^1

、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 T 及び Y は請求項1で定義した通りである)の化合物を、式XI



(上式中、 D^a は単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表し、 L^4 は L^1 (L^3 が L^2 のとき)又は L^2 (L^3 が L^1 のとき)を表し、 E 、 R^7 及び R^8 は請求項1で定義された通りであり、 L^1 及び L^2 が上で定義された通りである)の化合物と反応させ；

10

(xi) D が $-S-$ 、 $-O-$ 又は C_{2-4} アルキニレン(ここで、三重結合は E に隣接する)を表す式Iの化合物に対して、 L^3 が上で定義した L^2 を表す上で定義した式Xの化合物を、式XII

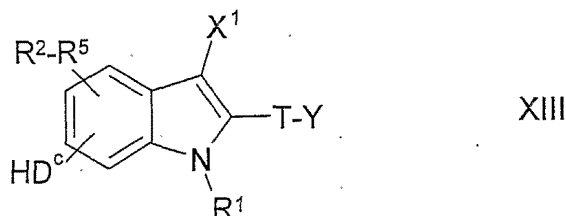


(上式中、 D^b は $-S-$ 、 $-O-$ 又は C_{2-4} アルキニレン(ここで、三重結合は E に隣接する)を表し、 E は請求項1で定義した通りである)の化合物と反応させ；

(xii) D が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式Iの化合物に対して、 D が $-S-$ を表す式Iの対応化合物を酸化し；

20

(xiii) D が $-O-$ 又は $-S-$ を表す式Iの化合物に対して、式XIII



30

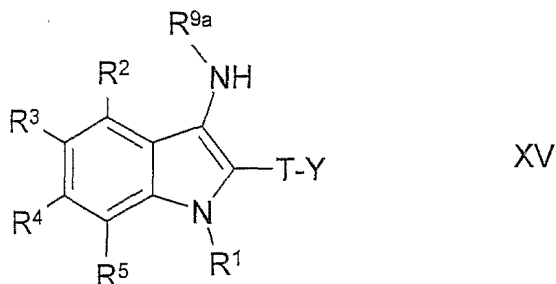
(上式中、 $-D^c-H$ 基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数に結合し、 D^c は $-O-$ 又は $-S-$ を表し、 X^1 、 R^1 、 T 及び Y は請求項1で定義した通りであり、 R^2-R^5 は上で定義した通りである)の化合物を、式XIV



(上式中、 L^2 は上で定義した通りであり、 E は請求項1で定義した通りである)の化合物と反応させ；

(xiv) X^1 が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表す式Iの化合物に対して、式XV

40



(上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 T 、 Y 及び R^{9a} は請求項1で定義した通り

50

である) の化合物を、式 X V I

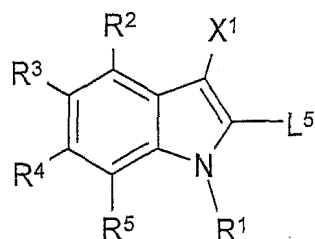


(上式中、J 及び R^{10a} は請求項 1 で定義した通りであり、 L^1 は上で定義した通りである) の化合物と反応させ；

(xv) X^1 が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表し、J が単結合を表し、 R^{10a} が C_{1-8} アルキル基を表す式 I の化合物に対して、適切な還元剤の存在下で、J が $-C(O)-$ を表し、 R^{10a} が H 又は C_{1-7} アルキル基を表す式 I の対応化合物を還元し；

(xvi) X^1 がハロを表す式 I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I の化合物を、ハライド原子源であることが知られている試薬又は試薬混合物と反応させ；

(xvii) T 及び Y が請求項 1 で定義した通りであるが、但し、Y が、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ を表す場合、 R^{9b} から R^{9i} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} は H 以外である式 I の化合物に対して、式 X V I I



XVII

(上式中、 L^5 は適切なアルカリ金属基、 $-Mg-$ ハライド、亜鉛ベース基又は適切な離脱基を表し、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項 1 で定義した通りである) の化合物を、式 X V I I I



(上式中、 T^a は T を表し、 Y^a は Y を表し、但し、Y が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ を表す場合、 R^{9b} から R^{9i} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} は H 以外であり、 L^6 は適切な離脱基を表す) の化合物と反応させ；

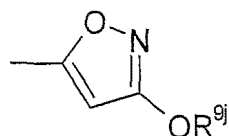
(xviii) T が単結合を表し、Y が $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9h} が H を表す式 I の化合物に対して、上で定義された式 X V I I の化合物を、ボロン酸又はその保護された誘導体と反応させ、続いて(必要に応じて)脱保護し；

(xix) T が単結合を表し、Y が $-S(O)_3R^{9c}$ を表す式 I の化合物に対して、上で定義された式 X V I I の化合物を、

(A) R^{9c} が H を表す化合物に対しては、 SO_3 又は SO_2 の何れかと反応させた後、N-クロロスクシンイミドで処理し、次に加水分解し；

(B) R^{9c} が H 以外である化合物に対しては、クロルスルホン酸と反応させた後、以下に定義する式 X X I I I (ここで R^{9za} が R^{9c} を表す) の化合物と反応させ；

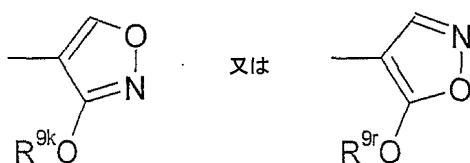
(xx) T が単結合を表し、Y が



(上式中、 R^{9j} が水素を表す)を表す式 I の化合物に対して、Tが、インドール環系に結合した炭素原子に Z^1 (ここで Z^1 は=Oを表す)が置換されている C_2 アルキレン基を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} が C_{1-6} アルキルを表す)を表す式 I の対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と反応させ；

10

(xx i) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、 R^{9k} と R^{9r} は水素を表す)を表す式 I の化合物に対して、Tが G^1 で置換された C_1 アルキレン基を表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-C(O)A^2-$ を表し、 A^2 が単結合を表し、 R^{11a} がHを表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} がメチル又はエチルを表す)を表す式 I の対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と反応させ；

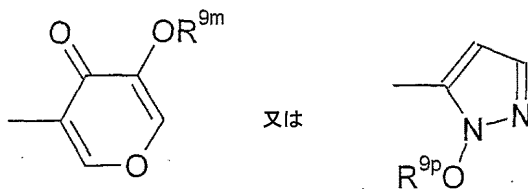
20

(xx i i) Tが単結合を表し、Yが



30

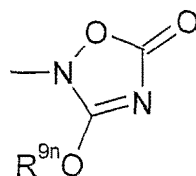
(上式中、 R^{9m} と R^{9p} は水素を表す)を表す式 I の化合物に対して、Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9h} がHを表す式 I の対応化合物を、 T^a が単結合を表し、 Y^a が



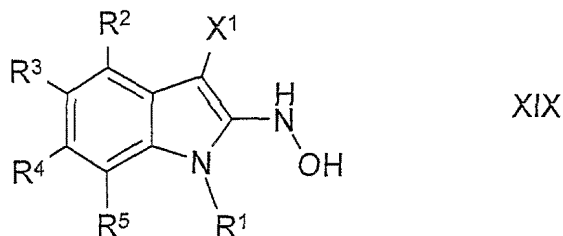
40

(ここで R^{9m} と R^{9p} が水素を表し、 L^6 がハロ基を表す)をそれぞれ表す式XV I I I の化合物又は何れかの化合物の保護された誘導体と反応させ；

(xx i i i) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、 R^{9n} は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、式 XIX

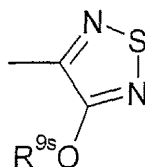


10

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項 1 で定義した通りである) の化合物を、イソシアン酸エトキシカルボニルと反応させ；

(xxiv) T が単結合を表し、Y が

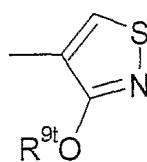
20



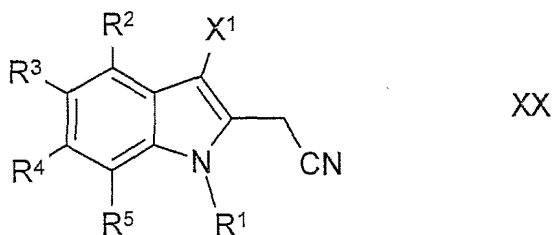
(上式中、 R^{9s} は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、T が単結合を表し、Y が $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} は H を表す) を表す式 I の化合物を、塩化トリメチルシリルと反応させた後、得られた中間体を N_4S_4 と反応させ；

(xxv) T が単結合を表し、Y が

30



(上式中、 R^{9t} は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、式 XX

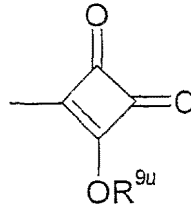


40

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項 1 で定義した通りである) の化合物を、塩基及び CS_2 と反応させ、得られた中間体を酸化させ、得られた中間体を強酸の存在下で加熱し；

(xxvi) T が単結合を表し、Y が

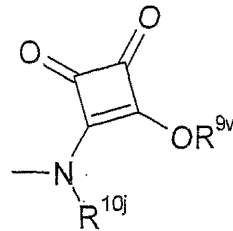
50



(上式中、 R^{9u} は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが C_1 アルキレンを表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} はHを表す)を表す式Iの化合物又はその活性化誘導体を、1,1,2,2-テトラエトキシエタンと、ついで酸と反応させ；

10

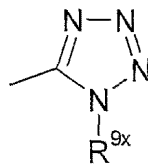
(xxvii) Tが単結合を表し、Yが



(ここで R^{9v} と R^{10j} が独立して水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、上で定義された式XIXの化合物を、3,4-ジメトキシシクロブテン-1,2-ジオンと反応させ；

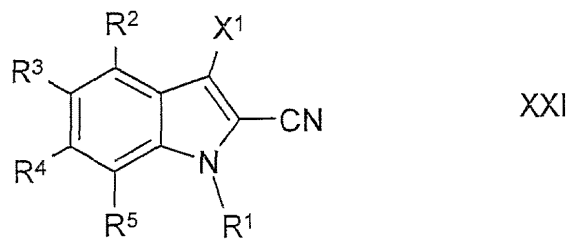
20

(xxviii) Tが単結合を表し、Yが



30

(上式中、 R^{9x} は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、式XXI

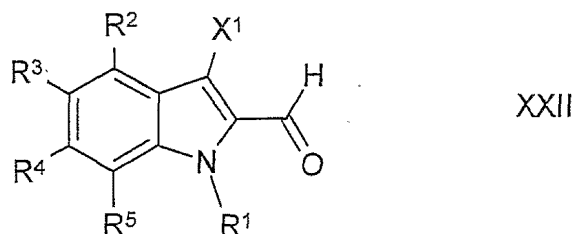


XXI

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項1で定義した通りである)の化合物をNaN₃と反応させ；

40

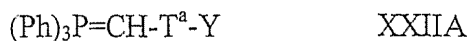
(xxix) Tが置換されていてもよい $C_2 - 8$ アルケニレン又は $C_2 - 8$ ヘテロアルケニレン(ここで不飽和点はインドール環に対して α と β の炭素原子の間にある)を表す式Iの化合物に対して、式XXII



XXII

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項 1 で定義した通りである) の化合物を、式 XXIIA

10



等の化合物 (ここで、 T^a は単結合又は置換されていてもよい $\text{C}_1 - 6$ アルキレン又は $\text{C}_2 - 6$ ヘテロアルキレンを表し、 Y は請求項 1 に定義された通りである) と反応させ;

(xxx) T が置換されていてもよい飽和 $\text{C}_2 - 8$ アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和 $\text{C}_2 - 8$ ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、 $\text{C}_2 - 8$ アルケニレン、シクロアルケニレン、 $\text{C}_2 - 8$ ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルキレンを表す式 I の化合物に対して、 T が置換されていてもよい $\text{C}_2 - 8$ アルケニレン、シクロアルケニレン、 $\text{C}_2 - 8$ ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、 $\text{C}_2 - 8$ アルキニレン、シクロアルキニレン、 $\text{C}_2 - 8$ ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン (適切な場合) を表す式 I の対応化合物を還元し;

20

(xxxi) Y が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ 又は $-\text{B}(\text{OR}^{9h})_2$ を表し、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 及び R^{9h} が H を表す式 I の化合物に対しては、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 又は R^{9h} (適切な場合) が H を表さない式 I の対応化合物の、又は Y が $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ 又は $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ を表す式 I の化合物に対しては、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9e})\text{N}(\text{R}^{10f})\text{R}^{9f}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{10g})\text{R}^{9g})_2$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10i})\text{R}^{9i}$ (適切な場合) を表す式 I の対応化合物の加水分解;

30

(xxxi) Y が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9e})\text{N}(\text{R}^{10f})\text{R}^{9f}$ 、又は $-\text{B}(\text{OR}^{9h})_2$ を表し、 R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} が H を表さない式 I の化合物に対して、 R^{9za} が R^{9b} から R^{9e} 又は R^{9h} を表し、但しそれが H を表さない式 XXIII



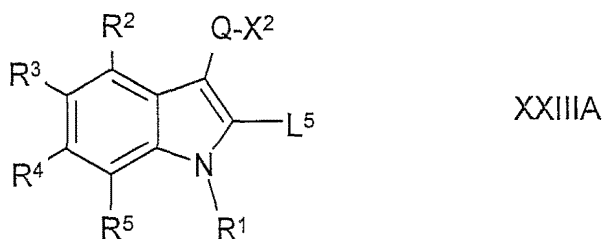
の適切なアルコールの存在下、

40

(A) R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} が H を表す式 I の対応化合物をエステル化し; 又は

(B) R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} が H を表さず (かつ調製される式 I の化合物と同じ R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} 基を表さない) 式 I の対応化合物をエステル交換し;

(xxxi) T が単結合を表し、 Y が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ を表し、 R^{9b} が H 以外である式 I の化合物に対して、式 XXIIIA



(上式中、Q、X²、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は請求項1で定義した通りであり、L⁵は上で定義した通りである)の化合物を、式XXIIIB

10



(上式中、R^{9b1}はR^{9b}を表し、但しそれはHを表さず、L⁵は上で定義した通りである)の化合物と反応させ；

(xxxiv) Tが単結合を表し、Yが-C(O)OR^{9b}を表し、R^{9b}がHである式Iの化合物に対して、L⁵が、

(I) アルカリ金属；又は

(II) -Mg-ハライド

20

の何れかを表す式XXIIIAの化合物を、二酸化炭素と反応させ、ついで酸性化させ；

(xxxv) Tが単結合、Yが-C(O)OR^{9b}を表す式Iの化合物に対して、L⁵が適切な離脱基である式XXIIIAの対応化合物を、CO(又はCOの適切な供給源である試薬)と、式XXIIC



(上式中、R^{9b}は請求項1で定義した通りである)の化合物と適切な触媒系の存在下で反応させ；

30

(xxxi) Yが-C(O)OR^{9b}を表しR^{9b}がHを表す式Iの化合物に対して、R^{9b}がHを表さない式Iの対応化合物を加水分解し；

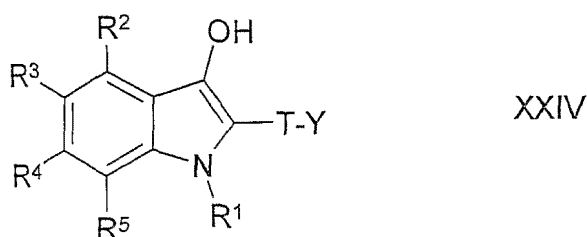
(xxvii) Yが-C(O)OR^{9b}を表しR^{9b}がHを表さない式Iの化合物に対して、上で定義したものであるがR⁹が上で定義されたR^{9b1}を表す式XXIICの化合物の存在下で、

(A) R^{9b}がHを表す式Iの対応化合物をエステル化し；又は

(B) R^{9b}がHを表さず(かつ調製される式Iの化合物と同じR^{9b}基を表さない)式Iの対応化合物をエステル交換し；

(xxviii) X¹が-Q-X²を表し、Qが-O-を表す式Iの化合物に対して、式XXIV

40



(上式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、T及びYは請求項1で定義した通りである)の化合物を、式XXV

50



XXV

(上式中、 L^7 は適切な離脱基を表し、 X^2 は請求項 1 で定義した通りである) の化合物と反応させ;

(x x x i x) T が G^1 で置換された C_1 アルキレン基を表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-C(O)A^2-$ を表し、 A^2 が単結合を表し、 R^{11a} が H を表し、 X^2 が $-C(O)OR^{9b}$ (ここで、 R^{9b} が H 以外である) を表す式 I の化合物に対して、T が表す C_1 アルキレン基が未置換である式 I の対応化合物を、適切な塩基の存在下でギ酸 C_1-6 アルキルと反応させ;

10

(x l) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が単結合を表し、 X^2 が C_1-8 アルキル又はヘテロシクロアルキルで、 G^1 置換基によってインドール環の α 位に置換されたものを表し、ここで、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-OA^5-$ を表し、 A^5 が単結合を表し、 R^{11a} が H を表す式 I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I の対応化合物と、式 V I の化合物に対応する化合物であるが、 X^{1b} が $-Q-X^2$ を表し、Q が単結合を表し、 X^2 が C_1-8 アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その基の双方が Z^1 基 (ここで Z^1 は $=O$ を表す) で置換されているものと反応させ;

(x l i) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が単結合を表し、 X^2 が G^1 置換基で置換された C_2-8 アルキルを表し、ここで G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-OA^5-$ を表し、 A^5 が単結合を表し、 R^{11a} が H を表す式 I の化合物に対して、 X^2 が、 Z^1 が $=O$ を表す Z^1 基で置換された C_1-7 アルキルを表す式 I の対応化合物を、 L^2 がクロロ、ブromo又はヨードを表し、 Q^a が単結合であり、 X^2 が C_1-7 アルキルを表す式 V の化合物の対応のグリニャール試薬誘導体と反応させ;

20

(x l i i) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が単結合を表し、 X^2 が C_1-8 アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その双方がインドール環の α 位には未置換である式 I の化合物に対して、 X^2 が G^1 置換基でインドール環の α 位で置換された C_1-8 アルキルを表し、ここで G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-OA^5-$ を表し、 A^5 が単結合を表し、 R^{11a} が H を表す式 I の対応化合物を還元し;

(x l i i i) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が単結合を表し、 X^2 が C_1-8 アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その何れもが Z^1 で置換されておらず、 Z^1 が $=O$ を表す式 I の化合物に対して、 X^2 が C_1-8 アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、該基は Z^1 が $=O$ を表す一又は複数の Z^1 基で置換されている式 I の対応化合物を還元し;

30

あるいは
(x l i) X^1 が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表す式 I の化合物に対して、上で定義した式 XXIV の化合物を、 X^{1b} が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表し、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び J が請求項 1 で定義した通りである式 V I の化合物と反応させる;

ことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

40

【0001】

(発明の分野)

本発明は、エイコサノイド及びグルタチオンの代謝における膜結合タンパク質 (MAPEG) ファミリーに属する酵素の阻害剤として有用な化合物である新規な薬学的に有用な化合物に関する。MAPEG ファミリーのメンバーには、ミクロソームプロスタグランジン E シンターゼ-1 (mPGE S-1)、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP)、ロイコトリエン C_4 シンターゼ及びミクロソームグルタチオン S-トランスフェラーゼ (MGST1、MGST2 及び MGST3) が含まれる。本化合物は呼吸器疾患を含む炎症疾患の治療において潜在的有用性がある。また本発明は、このような化合物の医薬としての使用、それらを含む薬学的組成物、及びその製造のための合成経路にも関する。

50

【0002】

(発明の背景)

その性質が炎症性である多くの疾患／障害がある。炎症症状の現在の治療に伴う主要な問題の一つは効能の欠如及び／又は副作用(実際の又はそのように思われているもの)の発生である。

人々に影響を与える炎症疾患には、喘息、炎症性大腸炎、関節リウマチ、変形性関節症、鼻炎、結膜炎及び皮膚炎が含まれる。

炎症はまた痛覚の一般的な原因でもある。炎症性痛覚は多くの理由、例えば感染、外科処置又は他の外傷によっても生じるおそれがある。更に、悪性腫瘍及び循環器疾患を含む幾つかの疾患は、患者の総合的症状に加えて、炎症性要素も有することが知られている。

10

【0003】

喘息は炎症と気管支収縮の双方の要素を含む気道の疾患である。喘息の治療法は症状の重症度に基づいている。軽い症例では、治療しないか、又は気管支収縮の要素に影響する β -アゴニストの吸入で治療されるだけであり、より重症の喘息は典型的には大方は性質が抗炎症性であるコルチコステロイドを定期的に吸入させることで治療される。

炎症性及び気管支収縮成分を伴う気道の他の一般的な疾患は慢性閉塞性肺疾患(COPD)である。該疾患は潜在的に致命的であり、症状の罹患率及び死亡率はかなりである。現在のところ、該疾患の進行を変えることができる既知の薬理学的治療法はない。

【0004】

シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素には2つの形態があり、一つは、多くの細胞及び組織で構成的に発現するもの(COX-1)で、もう一つは、炎症反応中、サイトカイン類等の炎症誘導刺激物により誘発されるもの(COX-2)である。

20

COXはアラキドン酸を不安定な中間プロスタグランジン H_2 (PGH_2)に代謝する。 PGH_2 は、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGD_2 、プロスタサイクリン及びトロンボキサン A_2 を含む他のプロスタグランジン類に更に代謝される。これらのアラキドン酸代謝産物は、炎症誘発作用を含む明白な生理学的及び病態生理学的活性を有することが知られている。

特に、 PGE_2 は強力な炎症誘発媒介物であること、更には発熱や痛覚を誘発することが知られている。従って、「NSAIDs」(非ステロイド性抗炎症剤)及び「コキシブ(coxibs)」(選択的COX-2阻害剤)を含む多くの薬剤が、 PGE_2 の形成を阻害する観点から開発されている。これらの薬剤は、COX-1及び／又はCOX-2を阻害し、それによって PGE_2 の形成を低減させることにより、主として作用する。

30

【0005】

しかしながら、COXを阻害することで、アラキドン酸の全ての代謝産物の形成が低減してしまう結果になり、該代謝産物の幾つかは有益な効果を有していることが知られているために、不具合を有する。この点を考慮し、COXを阻害することにより作用する薬剤は、有害な生物学的効果を引き起こす原因となることが知られ、及び／又は推察される。例えば、NSAIDにより、COXを非選択的に阻害すると、胃腸に副作用が生じ、血小板及び腎機能に影響を与えるおそれがある。そのような胃腸での副作用を低減させながら、コキシブによりCOX-2を選択的に阻害する場合でさえ、心臓血管に問題が生じると考えられている。

40

【0006】

よって、上述したような副作用を生じることのない炎症疾患の代替治療は、病院においてはまさに有益である。特に、 PGH_2 の炎症誘導媒介物 PGE_2 への変換を(好ましくは選択的に)阻害する薬剤により、他の有益なアラキドン酸代謝産物の形成を低減させることなく、炎症反応が低下すると期待される。従って、このような阻害により、上述した所望しない副作用が軽減すると期待される。

PGH_2 は、プロスタグランジンEシンターゼ($PGES$)により、 PGE_2 に変換され得る。二つのミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ($mPGES-1$ 及び $mPGES-2$)と、一つの細胞質プロスタグランジンEシンターゼ($cPGES$)が記載されている

50

。

【0007】

ロイコトリエン類 (LTs) は COX / PGEs 経路におけるものとは異なる酵素群によってアラキドン酸から生成される。ロイコトリエン B₄ は強い前炎症性メディエータであることが知られている一方、システイニル含有ロイコトリエン類 C₄、D₄ 及び E₄ (CysLTs) が主として非常に強い気管支収縮剤であり、よって喘息の病理生物学に関与している。CysLTs の生物学的活性は CysLT₁ 及び CysLT₂ と命名された二つのレセプターを通して媒介される。ステロイド類の代替物として、ロイコトリエンレセプターアンタゴニスト (LTRAs) が喘息の治療において開発されている。これらの薬剤は経口的に投与できるが、炎症を満足には調節しない。現在使用されている LTRAs は CysLT₁ に対して高度に選択的である。喘息とおそらくはまた COPD の良好な管理は、CysLT レセプターの双方の活性が低減されるならば達成できるとの仮説を立てることができる。これは、非選択的な LTRAs を開発することにより達成することができるが、また CysLTs の合成に関与する例えば酵素のようなタンパク質の活性を阻害することによっても達成することができる。これらのタンパク質のなかで、5-リボキシゲナーゼ、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) 及びロイコトリエン C₄ シンターゼを挙げることができる。FLAP 阻害剤はまた前炎症性 LT B₄ の生成を減少させるであろう。

10

【0008】

mPGEs-1、FLAP 及びロイコトリエン C₄ シンターゼは、エイコサノイド及びグルタチオンの代謝における膜結合タンパク質 (MAPEG) ファミリーに属する。このファミリーの他のメンバーには、ミクロソームグルタチオン S-トランスフェラーゼ (MGST1、MGST2 及び MGST3) が含まれる。概説には、P.-J. Jacobsson 等 Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161, S20 (2000) を参照のこと。MAPEGs の一つに対するアンタゴニストとして調製された化合物はまた他のファミリーメンバーに対して阻害活性を示しうる。J. H Hutchinson 等 J. Med. Chem. 38, 4538 (1995) 及び D. Claveau 等 J. Immunol. 170, 4738 (2003) を参照のこと。前者の論文は、そのような化合物が例えば 5-リボキシゲナーゼのような MAPEG ファミリーには属さないアラキドン酸カスケードにおけるタンパク質と顕著な交差反応性を示しうることを記述している。

20

よって、mPGEs-1 の作用を阻害することができ、よって特定のアラキドン酸代謝産物 PGE₂ の生成を低減することができる薬剤は、炎症の治療に有益であると思われる。更に、ロイコトリエン類の合成に関与するタンパク質の作用を阻害することができる薬剤はまた喘息及び COPD の治療に有益であると思われる。

30

【0009】

(従来技術)

ある特定の 1(N)-フェニルインドール-2-カルボキシレート誘導体は、Rajur 等, Ind. J. Chem Section B: Organic Chemistry Inducing Medicinal Chemistry, 31B, 551 (1992) に抗アレルギー剤の合成に有用な化学的中間体として開示されている。

インドール系化合物は、国際特許出願国際公開第 96/03377 号、同第 01/00197 号、同第 03/044014 号及び同第 03/057670 号、米国特許第 5189054 号、同第 5294722 号及び同第 4960786 号及び欧州特許出願公開第 429257 号、同第 483881 号、同第 547556 号、同第 639573 号及び同第 1314733 号に開示されている。特に、欧州特許出願公開第 488532 号及び米国特許第 5236916 号及び同第 5374615 号は、抗高血圧剤及び化学中間体として 1(N)-フェニルインドール-2-カルボキシレート類を開示している。しかしながら、これらの文献の何れにも、炎症の治療におけるかかる化合物の使用については、開示も唆もされていない。

40

【0010】

インドール類は、また、国際特許出願国際公開第 99/43672 号、同第 98/08818 号、同第 99/43654 号、同第 99/43651 号、同第 99/05104 号

50

及び同第 03/029212 号、欧州特許出願公開第 986666 号及び米国特許第 6500853 号及び同第 6630496 号において潜在的な用途が開示されている。しかしながら、これらの文献の何れにも、芳香族基がインドール窒素を介して直接結合しているインドール-2-カルボキシレート類は開示されていない。

国際特許出願国際公開第 01/30343 号及び欧州特許出願公開第 186367 号はまたそれぞれ PPAR- γ 結合剤としてと炎症の治療においての潜在的用途についてインドール類を記述している。しかしながら、これらの文献も、インドールのベンゼノイド部分が芳香環で（直接的に又は結合基を介して）置換されている化合物を開示も示唆もしていない。更に、Dropinski 等, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 15 (2005) 5035-5038 は PPAR- γ 部分アゴニストとしての用途のための様々なインドール類を開示している。そのような化合物を mPGE S のインヒビターとして使用することについては記載も示唆もない。

10

【0011】

様々な 1(N)-ベンジルインドール-2-カルボキシレート類及びその誘導体は、Xa 因子インヒビターとして国際特許出願国際公開第 99/33800 号から；MCP-1 インヒビターとして国際公開第 99/07678 号、同第 99/07351 号、同第 00/46198 号、同第 00/46197 号、同第 00/46195 号及び同第 00/46199 号から；IL-8 インヒビターとして国際公開第 96/18393 号から；ロイコトリエン合成インヒビターとして国際特許出願国際公開第 93/25546 号及び同第 94/13662 号、欧州特許出願公開第 535924 号及び米国特許第 5081138 号から；PPAR- γ 結合剤として国際特許出願国際公開第 02/30895 号から；そしてプロスタグランジンアンタゴニストとして欧州特許出願公開第 166591 号から、知られている。更に、未公開国際特許出願 PCT/GB2004/002996 号は、mPGE S インヒビターとして、よって炎症の治療において使用されるかかる化合物を開示している。しかしながら、これらの文献の何れにも、芳香族基がインドール窒素を介して直接結合しているインドール-2-カルボキシレート類について特定の開示はない。

20

【0012】

更に、未公開国際特許出願第 PCT/GB2005/002404 号、同第 PCT/GB2005/002391 号及び同第 PCT/GB2005/002396 号は、mPGE S インヒビターとして、よって炎症の治療において使用されるインドール類を開示している。しかしながら、これらの文献は、3 位が H、ハロ、芳香基又はアミノ基（又はその誘導体）で置換されており、ベンゼノイド部分が芳香基で直接置換されているインドール類のみを開示している

30

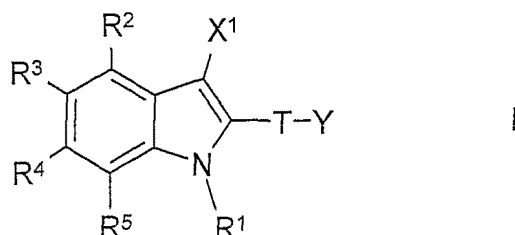
最後に、国際特許出願国際公開第 94/14434 号は、エンドセリンレセプターアンタゴニストとしての構造的に類似しているインドール類を開示している。この文献には、芳香族基がインドール窒素を介して直接結合しているインドール-2-カルボキシレート類についても、芳香族及びヘテロ芳香族部分が、インドールのベンゼノイド部分に、連結基を介して結合している化合物についても、特定の開示はない。

【0013】

(発明の開示)

40

本発明の第一の側面によれば、式 I：



50

[上式中、

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 基の一つは -D-E を表し、

a) 他の基は、水素、 G^1 、アリール基及びヘテロアリール基（後者の二つの基は A から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）、 C_{1-8} アルキル及びヘテロシクロアルキル基（後者の二つの基は G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよい）から独立して選択され；及び／又は

b) 互いに隣接している任意の二つの他の基は結合して、式 I の化合物における必須のベンゼン環の二つの原子と共に、1 から 3 のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 員から 8 員環を形成していてもよく、該環自体はハロ、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

D は単結合、 $-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} アルキレン、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

R^1 及び E は独立してアリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよいものを表し；

R^7 及び R^8 は独立して H、ハロ又は C_{1-6} アルキル（後者の基はハロによって置換されていてもよい）を表し、あるいは R^7 及び R^8 は互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共に 3 員から 6 員環を形成してもよく、該環はヘテロ原子を含んでいてもよく、かつハロ及び C_{1-3} アルキル（後者の基は一又は複数のハロ置換基によって置換されていてもよい）から選択される一又は複数の置換基によって置換されていてもよく；

X^1 は H、ハロ、 $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ 又は $-Q-X^2$ を表し；

J は単結合、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

Q は単結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

X^2 は、

(a) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

(b) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；あるいは Q が単結合である場合、

(c) シアノ；

を表し；

T は、

(a) 単結合；

(b) C_{1-8} アルキレン又は C_{2-8} ヘテロアルキレン鎖で、後者の二つの基の双方が、

(i) 一又は複数の不飽和を含んでいてもよく；

(ii) G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び／又は

(iii) C_{1-8} アルキレン又は C_{2-8} ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数のメンバーの間に形成された更なる 3 員から 8 員の環を含んでいてもよく、該環は 1 から 3 のヘテロ原子及び／又は 1 から 3 の不飽和を含んでいてもよく、また該環自体が G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく

(c) アリーレン基又はヘテロアリーレン基で、双方の基が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

(d) $-T^1-W^1-T^2-$

を表し；

T^1 と T^2 の一方は C_{1-8} アルキレン又は C_{2-8} ヘテロアルキレン鎖を表し、後者の二つの基の双方は

(i) 一又は複数の不飽和を含んでいてもよく；

(ii) G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；及び／又は

10

20

30

40

50

(iii) $C_1 - 8$ アルキレン又は $C_2 - 8$ ヘテロアルキレン鎖の任意の一又は複数のメンバーの間に形成された更なる 3 員から 8 員の環を含んでもよく、該環は 1 から 3 のヘテロ原子及び／又は 1 から 3 の不飽和を含んでもよく、また該環自体が G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

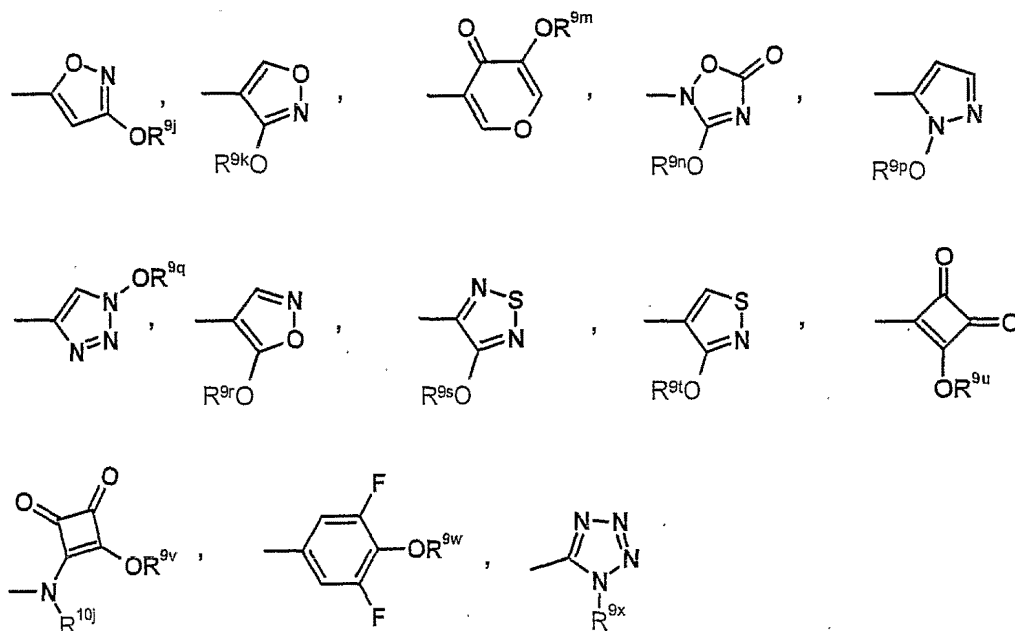
他方はアリーレン基又はヘテロアリーレン基鎖で、双方の基が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

W^1 は、 $-O-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

m は 0、1 又は 2 を表し；

Y は、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9f}$ 又は次の基の任意のもの；

10



20

30

を表し；

R^6 、 R^{9a} から R^{9x} 、 R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} は独立して、

I) 水素；

II) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) $C_1 - 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

を表し；あるいは

R^{9a} から R^{9x} 及び R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 又は R^{10j} の任意の対は互いに結合して、それらが結合している原子及び、又は基と共に、1～3 のヘテロ原子及び／又は 1～3 の二重結合を含んでもよく、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい 3 員から 8 員環を形成してもよく；

40

A は、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が B から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

II) $C_1 - 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その両方が、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

III) G^1 基

を表し；

50

G^1 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^1-R^{11a}$ を表し；
 ここで A^1 は、単結合又は $-C(O)A^2-$ 、 $-S(O)_nA^3-$ 、 $-N(R^{12a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基を表し；
 A^2 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{12b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；
 A^3 は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{12c})-$ を表し；
 A^4 及び A^5 は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{12e})-$ を表し；
 Z^1 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{11b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{12f})R^{11c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

B は、

I) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が G^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの、

II) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^2 及び $/$ 又は Z^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；又は

III) G^2 基

を表し；

G^2 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^6-R^{13a}$ を表し；
 ここで、 A^6 は、単結合又は $-C(O)A^7-$ 、 $-S(O)_2A^8-$ 、 $-N(R^{14a})A^9-$ 又は $-OA^{10}-$ から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

A^7 は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{14b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^8 は単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{14c})-$ を表し；

A^9 及び A^{10} は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{14d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{14e})-$ を表し；

Z^2 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{13b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{14f})R^{13c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、 R^{14d} 、 R^{14e} 及び R^{14f} は、独立して

i) 水素；

ii) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が G^3 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

iii) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^3 及び $/$ 又は Z^3 で置換されていてもよいもの

から選択され；あるいは

R^{11a} から R^{11c} 及び R^{12a} から R^{12f} 、及び $/$ 又は R^{13a} から R^{13c} 及び R^{14a} から R^{14f} の任意の対は、互いに結合して、それら原子又は他の関連原子と共に、1～3のヘテロ原子及び $/$ 又は 1～3の二重結合を有していてもよい、更なる3員から8員環を形成してよく、該環は、 G^3 及び $/$ 又は Z^3 から選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

G^3 は、ハロ、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^{11}-R^{15a}$ を表し；

ここで A^{11} は、単結合又は $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S(O)_2A^{13}-$ 、 $-N(R^{16a})A^{14}-$ 又は $-OA^{15}-$ から選択されるスペーサー基を表し；ここで、

A^{12} は単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{16b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^{13} は単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{16c})-$ を表し；

A^{14} 及び A^{15} は独立して単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{16d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{16e})-$ を表し；

Z^3 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{15b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{16f})R^{15c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、 R^{16e} 及び R^{16f} は、独立して

10

20

30

40

50

i) 水素；

i i) C_{1-6} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方の基が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{17a})R^{18a}$ 、 $-OR^{17b}$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；及び

i i i) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方がハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{17c})R^{18b}$ 、 $-OR^{17d}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの

から選択され；又は

R^{15a} から R^{15c} 及び R^{16a} から R^{16f} の任意の対は、互いに結合して、それら又は他の関連原子と共に、1～3のヘテロ原子及び／又は1～3の二重結合を有していてもよい、更なる3員ないし8員環を形成してよく、該環はハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{17e})R^{18c}$ 、 $-OR^{17f}$ 及び $=O$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 及び R^{18c} は、独立して水素及び C_{1-4} アルキルから選択され、その後者の基は一又は複数のハロ基によって置換されていてもよく；

ここで、

(I) X^1 が H、ハロ、 $-N(R^9a)-J-R^{10a}$ 又は $-Q-X^2$ (ここで Q は単結合である) を表し、 X^2 がアリール又はヘテロアリール基 (その双方が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい) である場合、 T は Y が $-C(O)OR^{9b}$ であるとき単結合を表さず；かつ

(I I) T が単結合を表し、 Y が $-C(O)OR^{9b}$ を表す場合、 D が単結合を表す] の化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、

但し、 X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 R^2 、 R^4 及び R^5 が全て H を表し、 R^3 が $-D-E$ を表し、 E が未置換のフェニルを表し、 T が単結合を表し、 Y が $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} がエチルを表し、 R^1 が 2,4-ジニトロフェニルを表す場合、

(a) Q が単結合を表す場合、 X^2 はメチルを表さず；

(b) Q が $-O-$ を表す場合、 X^2 はメチル又はエチルを表さない化合物が提供され、この化合物と塩は以下「本発明の化合物」と称される。

【0014】

本発明の第二の側面によれば、 Y が $-C(O)OR^{9b}$ を表すとき T は単結合を表さない、上で定義された式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

本発明の第三の側面によれば、 T が単結合を表し、 Y が $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 X^1 が $-Q-X^2$ を表し、ここで X^2 が、

(a) C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

(b) Q が単結合を表さないとして、アリール基又はヘテロアリール基で、双方が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

(c) シアノ

を表す、上で定義された式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

薬学的に許容可能な塩には、酸付加塩及び塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、一般的な手段、例えば、場合によっては溶媒中、又は塩が不溶性である媒質中において、式 I の化合物の遊離酸又は遊離塩基形態と、適切な酸又は塩基の一又は複数の等価物とを反応させ、続いて標準的な技術 (例えば真空中、凍結乾燥又は濾過) を使用して、上記溶媒又は上記媒質を除去することによって生成させることができる。また塩は、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、他の対イオンと交換することによって調製することもできる。

【0015】

本発明の化合物は二重結合を含んでいてもよく、よって各個々の二重結合について E (entgegen 反対側) 及び Z (zusammen 同じ側) 幾何異性体として存在しうる。全てのそのよう

な異性体とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

更に本発明の化合物はまた互変異性を示しうる。全ての互変異性形態とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

本発明の化合物はまた一又は複数の不斉炭素原子を含んでいてもよく、従って光学及び／又はジアステレオ異性を示しうる。ジアステレオ異性体は、一般的な技術、例えばクロマトグラフィー又は分別晶出を使用して分離することができる。様々な立体異性体は、例えば分別晶出又はHPLCのような一般的な技術を使用して化合物のラセミ又は他の混合物の分離によって単離することができる。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化又はエピマー化を引き起こさない条件下で適切な光学的に活性な出発材料を反応させ(すなわち「キラルプール」法)、続いて適切な段階で除去可能な「キラル補助基」と適切な出発材料とを反応させ、例えばホモキラル酸で誘導体化させ(すなわち、動力学的分割を含む分割)、その後一般的な手段、例えばHPLC又はシリカでのクロマトグラフィーにより、もしくは全て当業者に既知の条件下で、適切なキラル試薬又はキラル触媒と反応させることによりジアステレオ異性体誘導体が分離され得る。全ての立体異性体とその混合物が本発明の範囲に含まれる。

【0016】

特段の特定がなされない限り、ここで定義される C_{1-q} アルキル及び C_{1-q} アルキレン基(ここで、 q は範囲の上限である)は直鎖状鎖であり得、あるいは炭素原子の数が十分な場合(つまり、適当な場合は最小2又は3個)は分枝状鎖であり得、及び／又は環状(よって、 C_{3-q} シクロアルキル基を形成)であり得る。更に、炭素原子の数が十分な場合(つまり、最小4個)、そのような基はまた部分的な環状でありうる。 R^2 から R^5 基の一つが-D-Eを表し、他の基が C_{1-8} アルキルを表す場合、そのようなアルキル基は環状ではないことが好ましい。そのようなアルキル及びアルキレン基はまた飽和していてもよく、あるいは炭素原子の数が十分な場合(つまり、最小2個)不飽和であってもよい(例えばアルキルの場合、 C_{2-q} アルケニル又は C_{2-q} アルキニル基、あるいはアルキレンの場合、 C_{2-q} アルケニレン又は C_{2-q} アルキニレン基を形成)。

挙げることができる C_{3-q} シクロアルキル基(ここで、 q は範囲の上限である)は単環式又は二環式アルキル基であり得、そのシクロアルキル基は更に架橋していてもよい(よって、例えば縮合環系、例えば三縮合シクロアルキル基)。そのようなシクロアルキル基は飽和でも一又は複数の二重又は三重結合を含む不飽和でもよい(例えば C_{3-q} シクロアルケニル又は C_{8-q} シクロアルキニル基を形成)。置換基はシクロアルキル基の何れの点に結合されてもよい。更に、置換基が他の環状化合物である場合には、環状置換基は単原子を介してシクロアルキル基に結合されてもよく、いわゆる「スピロ」化合物を形成する。

C_{2-8} ヘテロアルキレン鎖には、-O-、-S-又は-N(R^{2-5})- (ここで R^{2-5} は一又は複数のハロ(例えばフルオロ)基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表す) から選択される一又は複数のヘテロ原子基が介在されている C_{2-8} アルキレン鎖が含まれる。

【0017】

「ハロ」という用語は、ここで使用される場合は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

挙げることができるヘテロシクロアルキル基には、環系の原子の少なくとも一つ(例えば1~4)が炭素以外(つまりヘテロ原子)であり、環系の全原子数が3から12の間(例えば5から10の間)である非芳香族単環及び二環ヘテロシクロアルキル基(該基は更に架橋していてもよい)が含まれる。更に、そのようなヘテロシクロアルキル基は飽和していても、一又は複数の二重及び／又は三重結合を含む不飽和であってもよく、例えば C_{2-q} ヘテロシクロアルケニル(ここで q は範囲の上限である)又は C_{3-q} ヘテロシクロアルキニル基を形成するものであってもよい。挙げることができる C_{2-q} ヘテロシクロアルキル基には、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ

ニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル（2,5-ジヒドロピロリルを含む）、ジオキサニル（1,3-ジオキサニルを含む）、ジチアニル（1,4-ジチアニルを含む）、ジチオラニル（1,3-ジチオラニルを含む）、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ペペラジニル、ペペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3-スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジル（例えば1,2,3,4-テトラヒドロピリジル及び1,2,3,6-テトラヒドロピリジル）、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル（1,3,5-トリチアニルを含む）、トロパニル等々が含まれる。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適切ならば、ヘテロ原子を含む環系の任意の原子上に位置し得る。更に、他の置換基が他の環状化合物である場合は、環状化合物は単一原子を介してヘテロシクロアルキル基に結合し、いわゆる「スピロ」化合物を形成していてもよい。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、（適切ならば）ヘテロ原子（例えば窒素原子）を含む環系の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介するものであり得る。ヘテロシクロアルキル基はまたN-又はS-酸化形態であってもよい。

10

【0018】

疑念を避けるために、「二環」という用語は、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基において用いられる場合、第二の環が第一の環の二個の隣接する原子間に形成されているような基を意味する。「架橋」という用語は、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基において用いられる場合、二個の隣接する原子がアルキレン又はヘテロアルキレン鎖（適切な場合）の何れかによって結合している単環又は二環基を意味する。

20

挙げることができるアリール基は C_{6-14} （例えば C_{6-13} （例えば C_{6-10} ））アリール基を含む。そのような基は単環、二環又は三環であってもよく、6~14の環炭素原子を有し、その少なくとも一つの環が芳香族性である。 C_{6-14} アリール基には、フェニル、ナフチル等々、例えば1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル及びフルオレニルが含まれる。アリール基の結合点は環系の任意の原子を介する。しかしながら、アリール基が二環又は三環である場合、それらは芳香環を介して分子の残りに結合している。

30

【0019】

挙げることができるヘテロアリール基には、5~14（例えば10）員のものが含まれる。そのような基は単環、二環又は三環であり得、但し、環の少なくとも一つが芳香族性であり、環系の原子の少なくとも一個（例えば1~4）が炭素以外（つまりヘテロ原子）である。挙げることができるヘテロアリール基には、ベンゾチアジアゾリル（2,1,3-ベンゾチアジアゾリルを含む）、イソチオクロマニル、より好ましくは、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキサソリル（1,3-ベンゾジオキサソリルを含む）、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル（2,1,3-ベンゾオキサジアゾリルを含む）、ベンゾオキサジニル（3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニルを含む）、ベンゾオキサゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル（2,1,3-ベンゾセレナジアゾリルを含む）、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアジオリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル（1,6-ナフチリジニル又は好ましくは1,5-ナフチリジニル及び1,8-ナフチリジニルを含む）、オキサジアゾリル（1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル及び1,3,4-オキサジアゾリルを含む）、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル

40

50

、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル（1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニルを含む）、テトラヒドロキノリニル（1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニルを含む）、テトラゾリル、チアジアゾリル（1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル及び1, 3, 4-チアジアゾリルを含む）、チアゾリル、チオクロマニル、チエニル、トリアゾリル（1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル及び1, 3, 4-トリアゾリルを含む）等々が含まれる。ヘテロアリール基上の置換基は適切ならばヘテロ原子を含む環系の任意の原子上に位置しうる。ヘテロアリール基の結合点は、（適切ならば）ヘテロ原子（例えば窒素原子）を含む環系の任意の原子、又は環系の一部として存在しうる任意の縮合炭素環上の原子を介するものであり得る。ヘテロアリール基はまたN-又はS-酸化形態であってもよい。

10

【0020】

挙げることができるヘテロ原子にはリン、ケイ素、ホウ素、テルル、セレン、好ましくは酸素、窒素及び硫黄が含まれる。

疑念を避けるために、ここで定義される「ヘテロシクロアルキレン」、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」及び「シクロアルキレン」基は、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はシクロアルキル基（それぞれ上で定義している）が、アルキレン基が「結合」（つまり二価）アルキル基を構成すると言ったことができるのと全く同じく、本発明の化合物の二つの異なった部分を結合する目的に供する「結合」基を含む。よって、例えば、本発明の化合物内、又はその一部内の二つの置換基を結合させる目的に今日

20

するフェニル基は本発明の文脈では「フェニレン」基として分類されうる。疑念を避けるために、本発明の化合物における2又はそれ以上の置換基が同一でありうる場合には、各置換基の実際の同一性は決して互いに依存しない。例えば、 R^1 と X^2 が共に一又は複数の C_{1-8} アルキル基によって置換されたアリール基である状況では、問題のアルキル基は同一でも又は異なってもよい。同様に、基がここで定義された一を越える置換基によって置換されている場合は、個々の置換基の同一性は相互に依存していると見なされることはない。例えば、 X^2 及び／又は R^1 が、例えば G^1 で置換されている C_{1-8} アルキルに加えて、 G^1 で置換されたアリール基を表す場合、2つの G^1 基の同一性は相互に依存していると見なされることはない。

【0021】

疑念を避けるために、「 R^{9a} から R^{9x} 」のような用語がここで用いられる場合、これは R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 、 R^{9h} 、 R^{9i} 、 R^{9j} 、 R^{9k} 、 R^{9m} 、 R^{9n} 、 R^{9p} 、 R^{9q} 、 R^{9r} 、 R^{9s} 、 R^{9u} 、 R^{9v} 、 R^{9w} 及び R^{9x} を含むことを意味すると当業者には理解されるであろう。

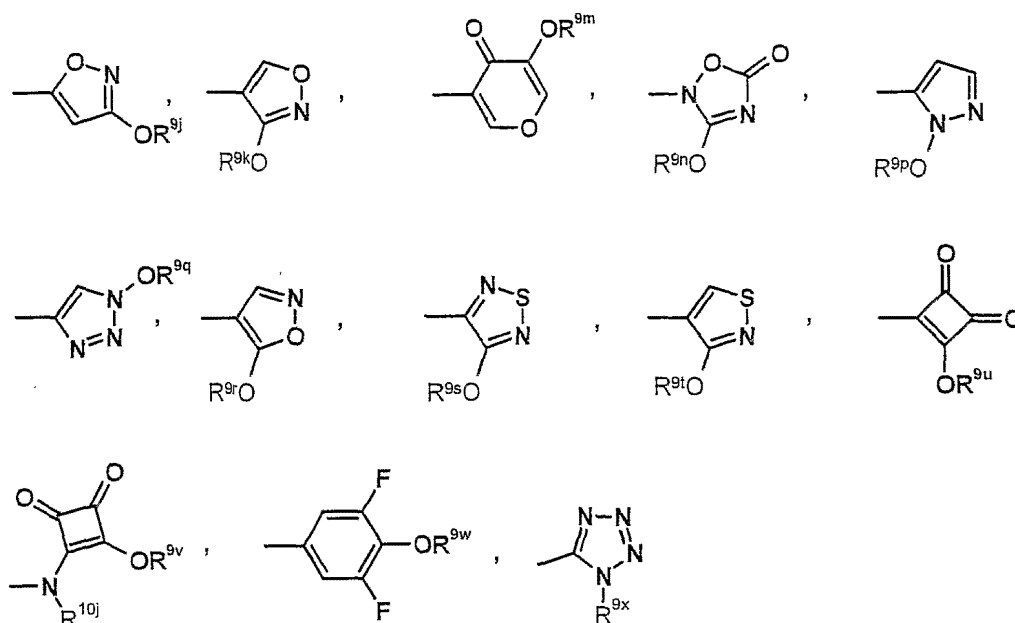
30

上に述べたように、 R^{9a} から R^{9x} と R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 又は R^{10j} の任意の対は上で定義されたように結合しうる。よって、 R^{9a} から R^{9x} 、 R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} 基は（a）単一の窒素原子（例えば R^{9f} 及び R^{10f} ）、又は（b）窒素原子及びJ基（すなわち、 R^{9a} 及び R^{10a} ）で、環の一部をまた形成するものに結合され得、又は二つの R^{9a} から R^{9x} （例えば二つの R^{9d} ）基は、その全てが環の一部を形成しうる異なった酸素原子（例えば1, 3-関係にある）に結合しうる。

40

【0022】

挙げることができる本発明の化合物には、Yが、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9f}$ 又は次の基の任意のもの：



10

の任意の一つを表すものが含まれる。

挙げることができる本発明の更なる化合物には、

20

X^2 が、

(a) $C_1 - 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、その双方が、 G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；あるいは

(b) アリール基又はヘテロアリール基で、その双方が A から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいもの；

を表すものが含まれる。

【0023】

挙げることができる本発明の化合物にはまた X^1 が $-Q-X^2$ であり、Q が単結合であり、 X^2 が

(a) アリール基又はヘテロアリール基で、A が G^1 である A で置換されている基；又は

30

(b) $C_1 - 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基で、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ である G^1 で置換されている基

の何れかであるとき、 A^1 は、単結合又は $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12c})-$ 、 $-N(R^{12a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基を表すものがまた含まれる。

挙げることができる本発明の更なる化合物には、 X^1 が $-Q-X^2$ であり、Q が単結合であり、 X^2 が G^1 で置換されている $C_1 - 8$ アルキルであり、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ であり、 A^1 が単結合であり、 R^{11a} がアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクロアルキル基であって、その基の全てが G^3 で置換され、 G^3 が $-A^{11}-R^{15a}$ であるとき、 A^{11} が単結合又は $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{16c})-$ 、 $-N(R^{16a})A^{14}-$ 又は $-OA^{15}-$ から選択されるスペーサー基を表すものがまた含まれる。

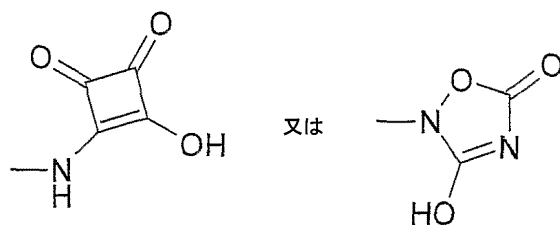
40

【0024】

挙げることができる本発明の更なる化合物には、 X^1 が $-Q-X^2$ であり、Q が単結合であり、 X^2 が Z^1 及び G^1 で末端が置換されている $C_1 - 8$ アルキルであり、ここで Z^1 が $=O$ を表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表すとき、 A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-S(O)_2N(R^{12e})-$ を表し、 A^1 が $-OA^5-$ を表すとき、 A^5 は $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{12e})-$ を表すものが含まれる。

挙げることができる本発明のまた更なる化合物には、Y が

50



の何れかを表し、TがC₁ - 8 アルキレン又はC₂ - 8 ヘテロアルキレンを表し、その双方がYに隣接する炭素原子がZ¹で置換されているものを表すとき、Z¹は=S、=NOR^{1 1 b}、=NS(O)₂N(R^{1 2 f})R^{1 1 c}、=NCN又は=C(H)NO₂を表すものが含まれる。

10

【0025】

本発明の第一及び第二の側面の好ましい化合物には、

X²がC₁ - 6 (例えばC₁ - 4) アルキル又はヘテロシクロアルキルで、双方の基はG¹及び／又はZ¹から選択される一又は複数(例えば一つ)の基で置換されていてもよいものを表し；

R^{9 a}からR^{9 x}が独立してH又はC₁ - 6 アルキルを表し；

R^{10 a}、R^{10 f}、R^{10 g}、R^{10 i}及びR^{10 j}が独立してH又は一又は複数(例えば一つ)のG¹基で置換されていてもよいC₁ - 6 (例えばC₁ - 3) アルキルを表し；

20

あるいはR^{9 a}からR^{9 x}、及びR^{10 a}、R^{10 f}、R^{10 g}、R^{10 i}又はR^{10 j}の任意の対が結合して、4員から7員(例えば5員又は6員)環を形成し、該環は例えば好ましくは(R^{9 a}からR^{9 x}が結合している窒素原子に加えて)更なるヘテロ原子(例えば窒素又は酸素)を含み、また該環は一又は複数のZ¹基で置換されていてもよく；

Jが単結合、-C(O)-又は-S(O)₂を表すものが含まれる。

本発明の第一及び第三の側面の好ましい化合物には、

X²がヘテロシクロアルキル基又はC₁ - 7 アルキル基で、双方は一又は複数のG¹及び／又はZ¹基で置換されていてもよいものを表すものが含まれる。

【0026】

本発明の好ましい化合物には、

30

Aが、G¹又は一又は複数のG¹基で置換されていてもよいC₁ - 7 アルキル、より好ましくは(特に本発明の第三の側面の場合)C₁ - 6 アルキルを表し；

G¹は、シアノ、-NO₂、又は(より好ましくは本発明の第二の側面の化合物の場合には)ハロ又は-A¹-R^{1 1 a}を表し；

A¹は、単結合、-C(O)A²-、-N(R^{1 2 a})A⁴-又は-OA⁵-、より好ましくは(本発明の第三の側面の化合物の場合には)単結合、-N(R^{1 2 a})A⁴-又は-OA⁵-、そして(本発明の第二の側面の化合物の場合には)-OA⁵-を表し；

A²は-O-を表し；

A⁴及びA⁵は独立して-C(O)-、-C(O)N(R^{1 2 d})-、-C(O)O-又は(より好ましくは本発明の第二の側面の化合物の場合)単結合を表し；

40

R^{1 1 a}、R^{1 1 b}及びR^{1 1 c}は独立してH、ヘテロシクロアルキル基(例えば一つの酸素又は好ましくは窒素原子と、場合によっては更なる窒素又は酸素原子を含むC₄ - 8 ヘテロシクロアルキルで、一又は複数のG³及び／又はZ³基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基)又はヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は一又は複数のG³基で置換されていてもよい)、又は本発明の第二の側面の化合物の場合には、C₁ - 6 アルキルで、一又は複数のG³及び／又はZ³基で置換されていてもよいアルキル基を表し；

R^{1 2 a}、R^{1 2 b}、R^{1 2 c}、R^{1 2 d}、R^{1 2 e}及びR^{1 2 f}は独立してH、又は(本発明の第二の側面の化合物の場合には)C₁ - 3 (例えばC₁ - 2) アルキル；又は例えば本発明の第三の側面の化合物の場合には、R^{1 1 a}からR^{1 1 c}とR^{1 2 a}からR

50

1^{2f} の任意の対が、それらが結合する原子と共に、 G^3 及び／又は Z^3 基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロシクロアルキル基を表し；

Z^1 は、 $=NOR^{11b}$ 、 $=NCN$ 又は好ましくは $=O$ を表し；

G^2 は、シアノ、 $-N_3$ 、又はより好ましくはハロ、 $-NO_2$ 又は $-A^6-R^{13a}$ を表し；

A^6 は、 $-N(R^{14a})A^9$ - 又は $-OA^{10}$ - を表し；

A^9 は、 $-C(O)N(R^{14d})$ -、 $-C(O)O$ -、又はより好ましくは単結合又は $-C(O)$ - を表し；

A^{10} は、単結合を表し；

Z^2 は、 $=NOR^{13b}$ 又は $=NCN$ 又はより好ましくは $=O$ を表し；

R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、 R^{14d} 、 R^{14e} 及び R^{14f} は独立して H 又は C_{1-3} アルキルを表し；

G^3 は、ハロ、 $-NO_2$ 又は $-A^{11}-R^{15a}$ を表し；

A^{11} は、 $N(R^{16a})A^{14}$ -、 $-OA^{15}$ -、又は本発明の第三の側面の化合物の場合は特にしかりで、単結合又は $-C(O)A^{12}$ - を表し；

A^{12} は、 $-O$ - を表し；

A^{14} 及び A^{15} は独立して単結合を表し；

R^{15a} 、 R^{15b} 及び R^{15c} は独立して H、 C_{1-3} アルキル又はヘテロアリールを表し；

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16e} 及び R^{16f} は独立して H 又は C_{1-3} アルキルを表し；

Z^3 は、 $=O$ を表し；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、 R^{16e} 及び R^{16f} の何れか一つが、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表す場合、任意置換基は一又は複数のハロ基であり；

R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 及び R^{18c} が置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表す場合、任意置換基は一又は複数のフルオロ基であるものが含まれる。

【0027】

R^1 、E、及び X^2 (X^2 がアリール又はヘテロアリール基を表す場合に) が表しうる好ましいアリール及びヘテロアリール基には、置換されていてもよいフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル (例えば 1-イミダゾリル、2-イミダゾリル又は 4-イミダゾリル)、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル (例えば 2-ピリジル、3-ピリジル又は 4-ピリジル)、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、及び／又はベンゾジオキサニル基が含まれる。

R^1 の好ましい基には、置換されていてもよいフェニル、ピリジル及びイミダゾリルが含まれる。

E の好ましい基 (例えば本発明の第二の側面の化合物において) には、置換されていてもよいフェニル、ピリジル及びイミダゾリルが含まれる。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び特に R^3 (例えば本発明の第三の側面の化合物において) の好ましい基には、置換されていてもよいフェニル、ピリジル (例えば 2-ピリジル)、テトラヒドロキノリニル (例えば 5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル) 又はイミダゾリル (例えば 4-イミダゾリル) が含まれる。

【0028】

R^1 、 X^2 (本発明の第三の側面の化合物の場合で X^2 がアリール又はヘテロアリール

10

20

30

40

50

基を表すときは特にしかり) 及び E 基上の任意置換基は、好ましくは、

ハロ (例えばフルオロ、クロロ又はプロモ) ;

シアノ ;

-NO₂ ;

C₁ - ₆ アルキルで、該アルキル基は直鎖状又は分枝状 (例えば C₁ - ₄ アルキル (エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、又は好ましくはメチル又は t-ブチルを含む)、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル又はイソヘキシル)、環状 (例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、部分環状 (例えば、シクロプロピルメチル)、不飽和 (例えば 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、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル又は 5-ヘキセニル) であり得、及び / 又は一又は複数のハロ (例えばフルオロ) 基 (よって例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル又は好ましくはトリフルオロメチルを形成) で置換されていてもよいもの ;

ヘテロシクロアルキル、例えば、好ましくは窒素原子と場合によっては更なる窒素又は酸素原子を含む、C₄ - ₅ ヘテロシクロアルキル基で、よって例えばモルホリニル (例えば 4-モルホリニル)、ピペラジニル (例えば 4-ピペラジニル) 又はピペリジニル (例えば 1-ピペリジニル及び 4-ピペリジニル) 又はピロリジニル (例えば 1-ピロリジニル) を形成し、C₁ - ₃ アルキル (例えばメチル) 及び =O から選択される一又は複数 (例えば一又は二) の置換基によって置換されていてもヘテロシクロアルキル基 ;

-OR^{1 9} ;

-N(R^{1 9})R^{2 0} ;

から選択され、ここで、R^{1 9} 及び R^{2 0} は、上述のそれぞれの場合において、独立して、H 又は C₁ - ₆ アルキル、例えば本発明の第三の側面の化合物の場合には、エチル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、又は好ましくはメチル又はシクロプロピル (該アルキル基は環状 (例えばシクロペンチル又はシクロヘキシル) でもよく、及び / 又は一又は複数のハロ (例えばフルオロ) 基によって置換され (例えばトリフルオロメチル基を形成し) ていてもよい)、又は本発明の第二の側面の化合物の場合には、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、又は好ましくは、イソプロピル又はシクロペンチル (該アルキル基は一又は複数のハロ (例えばフルオロ) 基によって置換され (例えばトリフルオロメチル基を形成し) ていてもよい) を表す。

【0029】

X² が C₁ - ₇ アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表す場合、そのような基の任意置換基は好ましくは

ハロ (例えばフルオロ又はクロロ) ;

シアノ ;

=O ;

ヘテロシクロアルキル基、例えば一つの窒素原子と場合によっては更なる窒素及び又は酸素原子を含む 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル基 (該ヘテロシクロアルキル基は、=O 及び C₁ - ₃ アルキルから選択される一又は複数の置換基で更に置換されていてもよく、該アルキル基自体が一又は複数のフルオロ基で置換されていてもよい) ;

ヘテロアリール基、例えば 5 員又は 6 員のヘテロアリール基 ;

-OR^{2 1} ; 及び

-N(R^{2 1})R^{2 2} ;

から選択され、ここで、R^{2 1} は H 又は C₁ - ₆ (例えば C₁ - ₃) アルキル、例えばエチル又は好ましくはメチルを表し ;

R^{2 2} は、H、又は好ましくは C₁ - ₆ (例えば C₁ - ₃) アルキル (例えばメチル、エチル又はイソプロピル) を表し、該後者の基は、-OR^{2 3} 及び -N(R^{2 3})R^{2 4} (ここで、R^{2 3} 及び R^{2 4} は独立して H 又は C₁ - ₃ アルキル (例えばメチル) を表す。

そのような化合物は本発明の第三の側面の化合物の場合に特に好ましい。

R^{9a} から R^{9x} の好ましい基には、 C_{1-4} （例えば本発明の第二の側面の化合物に対しては特にしかりで、エチル）と、特にHが含まれる。 R^{10a} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} の好ましい基には C_{1-3} アルキルとHが含まれる。

【0030】

好ましい化合物には、

R^4 とより好ましくは R^3 の一つが置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基を表し、他のものが（より好ましくは）Hを表し；

R^2 及び／又は R^5 がHを表し；

X^2 がシアノ、又はより好ましくは、5員又は6員の窒素含有ヘテロシクロアルキル基（例えばピペリジニル、例えばピペリジン-3-イル）、又は不飽和であってもよい直鎖状、分枝状又は環状 C_{1-6} アルキル（例えばn-プロピル、t-ブチル又は好ましくはメチル、エチル、エテニル、イソプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）を表し、該後者の二つの基は一又は複数の G^1 及び／又は Z^1 基で置換されていてもよく；

Qは、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ 、又は好ましくは $-O-$ 、 $-S-$ 、又はより好ましくは単結合を表し；

Aは、 G^1 又は一又は複数の G^1 基で置換されていてもよい分枝状であってもよい C_{1-4} アルキル（例えばメチル又はt-ブチル）を表し；

G^1 は、ハロ（例えばフルオロ又はクロロ）、シアノ又は $-A^{11}-R^{11a}$ を表し；

A^1 は、単結合、 $-N(R^{12a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ を表し；

A^4 及び A^5 は独立して単結合を表し；

Z^1 が $=O$ を表し；

R^{11a} 、 R^{11b} 及び R^{11c} が独立してH、又は好ましくはヘテロアリール（例えばテトラゾリル（例えば5-テトラゾリル）、イミダゾリル（例えば4-イミダゾリル及び／又は2-イミダゾリル）又はより好ましくはピリジル（例えば2-ピリジル、3-ピリジル、特に4-ピリジル）又はチアゾリル（例えば5-チアゾリル）、分枝していてもよく、不飽和であってもよく、及び／又は環状であってもよい C_{1-6} アルキル基（例えばn-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、又は好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、又はシクロペンチル）を表し、該基の双方とも一又は複数の G^3 基で置換されていてもよく；

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、及び R^{12f} は、独立してH又は C_{1-2} アルキル（例えばメチル）を表し；

A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が単結合を表すとき、 R^{11a} 及び R^{12a} は、それらが結合している窒素原子と共に、一又は複数の G^3 及び／又は $=O$ 基で置換されていてもよい、5員から7員の窒素含有ヘテロシクロアルキル基（該ヘテロシクロアルキル基は場合によっては更なる窒素又は酸素原子を含んでおり、例えば、モルホリニル（例えば1-モルホリニル）又はピペラジニル（例えば1-ピペラジニル基）を形成する）を表し；

G^3 が $-A^{11}-R^{15a}$ を表し；

A^{11} は単結合、 $-N(R^{16a})-$ 又は $-O-$ を表し；

R^{15a} 、 R^{15b} 及び R^{15c} は独立してH、 C_{1-2} アルキル（例えばメチル）又は窒素含有ヘテロアリール基（例えばピリジル、例えば2-ピリジル）を表し；

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、 R^{16e} 及び R^{16f} は独立して C_{1-2} アルキル（例えばメチル）を表すものが含まれる。

このような化合物は本発明の第三の側面の化合物の場合に特に好ましい。

【0031】

より好ましい化合物には、

Tが C_{2-4} ヘテロアルキレン（例えば $-N(R^{25})-$ が介在している C_2 ヘテロアルキレン）（ここで、 R^{25} は C_{1-2} アルキル（例えばメチル）を表す）又は好ましくは単結合又は直鎖状又は分枝状 C_{1-5} （例えば C_{1-4} ）アルキレン（例えばエチレン（例えばエテニレン）を表し、その後者の基は一又は複数の（例えば一つ）の Z^1 基で置換され

ていてもよく；

Yは、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ 又はテトラゾリル基（例えば1H-テトラゾール-5-イル基）を表し；

R^4 とより好ましくは R^3 の一つが-D-Eを表し、他のものが（より好ましくは）Hを表し；

Dが単結合又は-O-を表し；

R^2 及び／又は R^5 がHを表し；

X^1 がハロ（例えばクロロ又はフルオロ）、 $-Q-X^2$ 又はHを表し；

Qが、-O-、-S-、特に単結合を表し；

X^2 が C_{1-3} アルキル（例えばメチル）又はヘテロシクロアルキルを表し、該二つの基は一又は複数の G^1 基で置換されていてもよく；

Aは、 G^1 又は一又は複数の G^1 基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例えばメチル、t-ブチル又はシクロヘキシル）を表し；

G^1 は、フルオロ、クロロ又は $-A^1-R^{11a}$ を表し；

A^4 及び A^5 は独立して単結合を表し；

R^{11a} 、 R^{11b} 及び R^{11c} が独立してヘテロアリール（例えばテトラゾリル（例えば5-テトラゾリル）、イミダゾリル（例えば4-又は2-イミダゾリル）又はピリジル（例えば2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル）又は C_{4-5} ヘテロシクロアルキル基（例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニル）、又はより好ましくは C_{1-5} アルキル（例えばメチル、イソプロピル又はシクロペンチル）を表し、その全てが一又は複数の G^3 基で置換されていてもよく；

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 及び R^{12f} は、独立してH又はメチルを表し；

G^3 がハロ（例えばフルオロ）を表すものが含まれる。

このような化合物は本発明の第二の側面の化合物の場合に特に好ましい。

【0032】

X^2 の好ましい基には、シアノ、又は好ましくは C_{1-4} （例えば C_{1-3} ）アルキル（例えばt-ブチル又は好ましくはn-プロピル、イソプロピル、エチル、エテニル、又はより好ましくはメチル）が含まれ、該基は未置換か、又は好ましくは一又は複数のシアノ、=O、モルホリニル、ピペラジニル（例えば4-メチルピペラジニル）、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)C_2H_4OH$ 、 $-N(H)CH(CH_2OH)_2$ 、 $-N(H)CH_2$ -ピリジ-2-イル、 $-N(H)C_2H_4N(CH_3)_2$ 、チアゾリル（例えば4-メチルチアゾール-5-イル）、2-ピリジル、4-ピリジル、又はより好ましくはハロ（例えばフルオロ又はクロロ）基で置換され、よって例えばトリフルオロメチル基を形成する。

このような化合物は本発明の第三の側面の化合物の場合に特に好ましい。

R^1 の特に好ましい基には、4-イソプロポキシフェニル、4-シクロペントキシフェニル及び4-シクロプロポキシフェニルが含まれる。

Eの好ましい基（例えば R^3 が-D-Eを表し、Dが単結合を表すとき、 R^3 ）には、4-tert-ブチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、5-トリフルオロメチルピリジ-2-イル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシ-4-クロロフェニル及び3-トリフルオロメトキシ-4-イソプロポキシフェニルが含まれる。

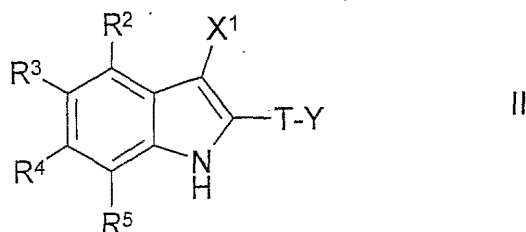
【0033】

本発明の特に好ましい化合物には、以下に記載される実施例のものが含まれる。

本発明の化合物は、例えば以下に記載されるような、当業者によく知られている技術に従い製造することができる。

本発明の更なる側面では、式Iの化合物の調製方法が提供され、該方法は以下を含む：

(i) 式I I



(上式中、 X^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T及びYは、上で定義した通りである)の化合物と、式 I I I

10



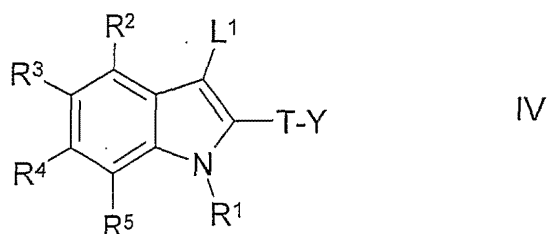
(上式中、 L^1 は適切な離脱基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホネート基(例えば $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$ 又はノナフレート類(nonaflates))、又は $-B(OH)_2$ を表し、 R^1 は上で定義したものである)の化合物との、例えば場合によっては適切な金属触媒(又は塩又はその錯体)、例えばCu、 $Cu(OAc)_2$ 、 CuI (又は CuI /ジアミン錯体)、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 又は $NiCl_2$ 、及び任意成分の添加剤、例えば Ph_3P 、2,2'-ビス(ジフェニル-ホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、キサントホス(xantphos)、NaI又は適切なクラウンエーテル、例えば18-クラウン-6-ベンゼンの存在下、適切な塩基、例えばNaH、 Et_3N 、ピリジン、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、t-BuONa又はt-BuOK(又はその混合物)の存在下、適切な溶媒(例えばジクロロメタン、ジオキサン、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はその混合物)下、又は試薬自体が溶媒となりうる場合(例えば R^1 がフェニルを表し、 L^1 がブロモを表す場合、つまりブロモベンゼンの場合)は更なる溶媒の不在下での反応。この反応は室温又はそれ以上で(例えば用いられる溶媒系の還流温度のような高温で)又はマイクロ波照射を使用して実施することができる；

20

30

【0034】

(i i) X^1 が、 $-Q-X^2$ を表し、ここでQが単結合又は $-C(O)-$ である式 I の化合物に対して、式 I V



40

(上式中、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T及びYは、上で定義した通りである)の化合物と、式 V



(ここで、 Q^a は単結合又は $-C(O)-$ を表し、 L^2 は適切な離脱基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、 $-B(OH)_2$ 又はその保護誘導体、例えば4,4,5,5-テトラメチル-1,3,

50

2-ジオキサボロラン-2-イル基、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)、-Sn(アルキル)₃(例えば-SnMe₃又は-SnBu₃)、又は当業者に知られた類似の基を表し、X²は上で定義した通りである)の化合物との反応。当業者であるならば、L¹とL²とが、互いに互換性があることは理解するであろう。この点、Q^aが-C(O)-である式Vの化合物に対する好適な離脱基には、クロロ又はブロモ基が含まれ、Q^aが単結合である式Vの化合物に対する好適な離脱基には、-B(OH)₂、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)又は-Sn(アルキル)₃が含まれる。この反応は、例えばジオキサン、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物中、適切な塩基、例えばNa₂CO₃、K₃PO₄、Cs₂CO₃、NaOH、KOH、K₂CO₃、CsF、Et₃N、(i-Pr)₂NEt、t-BuONa又はt-BuOK(又はそれらの混合物)と共に、例えば適切な触媒系、例えば金属(又はその塩もしくは錯体)、例えばCuI、Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(Ph₃P)₂Cl₂、Pd(Ph₃P)₄、Pd₂(dba)₃又はNiCl₂、及び配位子、例えばt-Bu₃P、(C₆H₁₁)₃P、Ph₃P、AsPh₃、P(o-Tol)₃、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2,2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、1,1'-ビス(ジフェニル-ホスフィノフェロセン)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、キサントフォス(xantphos)、又はその混合物の存在下で実施することができる。反応はまた例えば室温かそれ以上(例えば溶媒系の環流温度のような高温にて)あるいはマイクロ波照射を使用して実施することができる。Q^aが単結合を表し、X²がC₂-₈アルケニル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルケニル(ここで二重結合はL²に対してα及びβである炭素原子間にある)の何れかを表す場合、当業者であれば、二重結合が式Iの化合物の生成時に移動し、インドール環に対してβ及びγである炭素原子間に存在する二重結合を形成することを理解するであろう；

10

20

30

40

【0035】

(iii) X¹が-Q-X²を表し、Qが-C(O)-を表す式Iの化合物に対して、X¹がHを表す式Iの化合物と、Q^aが-C(O)-を表し、L²が適切な離脱基、例えばクロロ又はブロモ、-N(C₁₋₆アルキル)₂(例えば-N(CH₃)₂)又はカルボキシレート基、例えば-O-C(O)-X^{2y}(ここで、X^{2y}はX²又はHを表す)を表す式Vの化合物との反応。後者の場合、X^{2y}とX²は好ましくは同じであり、又はX^{2y}が例えばH、CH₃又はCF₃を表す。この反応は、例えば適切なルイス酸(AlCl₃又はFeCl₃)の存在下で当業者に知られている適切な条件下で実施されうる。L²が-N(C₁₋₆アルキル)₂を表し、X^{1a}が-Q-X²で、X²が置換されていてもよいアリール(例えばフェニル)又はヘテロアリールを表す式Vの化合物の反応は、例えば、Bioorg. Chem. Lett., 14, 4741-4745 (2004)に記載された反応条件下で、POCl₃のような試薬の存在下で実施することができる。当業者は、後者の場合、POCl₃が式Vの化合物を、L²がクロロを表し、及び/又はX^{1a}が-Q-X²でQが-C(O)-の誘導体(例えばイミニウム誘導体)を表すものに転化させ、該基が、X¹がHを表す式Iの化合物の反応の前又は後に-C(O)-基に戻りうることを理解するであろう；

【0036】

(iv) X¹が-N(R^{9a})-J-R^{10a}又は-Q-X²(ここでQは-O-又は-S-を表す)を表す式Iの化合物に対して、上で定義した式IVの化合物と、式VI



(上式中、X^{1b}が-N(R^{9a})-J-R^{10a}又は-Q-X²を表し、ここでQは-O-又は-S-を表し、R^{9a}、J、R^{10a}及びX²が上で定義した通りである)の化合物との、例え

50

ば上記プロセス (i) 又は (i i) について上述したもののような反応条件下での反応；

【0037】

(v) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が $-S-$ を表す式 I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I の化合物と、 X^{1b} が $-Q-X^2$ を表し、Q が $-S-$ を表し、 X^2 が上で定義した通りである式 I の化合物との、例えば特に Org. Lett., 819-821 (2004) に記載されたように、例えば N-クロロスクシンイミド及び適切な溶媒（例えばジクロロメタン）の存在下での反応。あるいは、 X^{1b} が $-Q-X^2$ を表し、Q が $-S-$ を表し、 X^2 が置換されていてもよいアリール（フェニル）又はヘテロアリール（例えば 2-ピリジル）基を表す式 V I の化合物の反応は、 $(CF_3)_2CHOH$ のような適切な溶媒中、P I F A (Ph I (OC(O)CF₃)₂) の存在下で実施することができる。そのような $-S-X^2$ 基の導入は、特に Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 4741-4745 (2004) に記載されている；

10

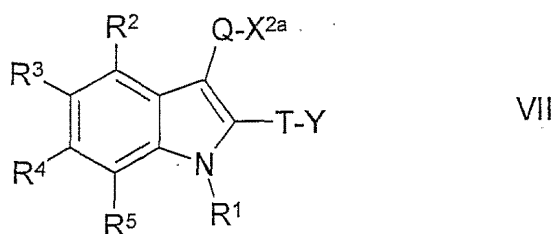
【0038】

(vi) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式 I の化合物に対して、当業者に知られている適切な酸化条件下での、Q が $-S-$ を表す式 I の対応化合物の酸化；

【0039】

(vii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 X^2 が G^1 で置換された C_{1-8} アルキルを表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が単結合である（但し、 X^2 が置換 C_1 アルキルのとき Q が単結合を表す）式 I の化合物に対して、式 V I I

20



（上式中、 X^{2a} が $-Z^1$ 基（ここで Z^1 は $=O$ を表す）で置換された C_{1-8} アルキルを表し、Q が上で定義された通りであり、但し、 X^{2a} が $=O$ で置換された C_1 アルキル（つまり $-CHO$ ）を表す場合、それは単結合を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T 及び Y は、上で定義した通りである）の化合物の、式 V I I I

30



（上式中、 R^{11a} 及び R^{12a} が上で定義された通りである）の化合物の存在下、当業者によく知られた条件での還元性アミノ化条件での反応；

【0040】

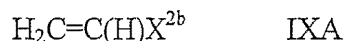
(viii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が単結合を表し、 X^2 が G^1 で置換されたメチルを表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が単結合であり、 R^{11a} 及び R^{12a} が好ましくはメチルである式 I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I の対応化合物と、ホルムアルデヒド（又は等価な試薬）と上で定義した（例えば R^{11a} 及び R^{12a} はメチルを表す）式 V I I I の化合物の混合物との、例えば当業者によく知られた標準的なマンニッヒ反応条件下で酢酸と水の混合物のような溶媒の存在下での反応；

40

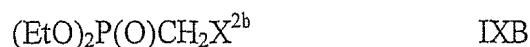
【0041】

(viii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Q が単結合を表し、 X^2 が置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル（ここで不飽和の点はインドール環に対して α 及び β である炭素原子間にある）を表す式 I の化合物に対して、 L^1 がハロ（例えばヨード）を表す式 I V の対応化合物と、式 I X A

50



の化合物との反応、又は二重結合の幾何によっては、Qが単結合を表し X^{2a} が $-\text{CHO}$ を表す式VIIの化合物と、式IXB



10

の化合物等か、式IXC



の化合物等との反応で、ここで、それぞれの場合、 X^{2b} はH、 G^1 、又は G^1 及び／又は Z^1 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 - 6$ アルキルを表し、 G^1 及び Z^1 は上で定義した通りであり、例えば式IXAの化合物との式IVの化合物の反応の場合、反応は、適切な触媒（例えば $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ）、適切な塩基（例えば NaOAc 及び／又はトリエチルアミン）及び有機溶媒（例えばDMF）の存在下、式IXB又はIXCの何れかの化合物との式IIの化合物の反応の場合にはそれぞれ標準的なHorner-Wadsworth-Emmons又はウィッティヒ反応条件下でなされる；

20

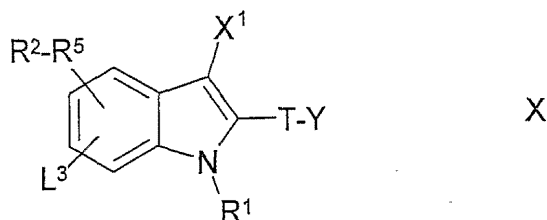
【0042】

(ix) X^1 が $-\text{Q}-\text{X}^2$ を表し、 X^2 が置換されていてもよい飽和 $\text{C}_2 - 8$ アルキル、飽和シクロアルキル、飽和ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_2 - 8$ アルケニル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルケニルを表す式Iの化合物に対して、 X^2 が置換されていてもよい $\text{C}_2 - 8$ アルケニル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、 $\text{C}_2 - 8$ アルキニル、シクロアルキニル又はヘテロシクロアルキニル（必要ならば）を表す式Iの対応化合物の、当業者に知られた条件下での還元。例えば、アルキニル基をアルケニル基に転化させる場合は、適切な毒性触媒（例えばリンドラー触媒）の存在下でなされる；

30

【0043】

(x) Dが単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 $\text{C}_2 - 4$ アルキレン又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ を表す式Iの化合物に対して、式X



40

（上式中、 L^3 は上で定義した L^1 又は L^2 を表し、該基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数の結合し、 $\text{R}^2 - \text{R}^5$ はその環に既に存在しているベンゼノイド環上の3つの他の置換基、つまり R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の何れかを表し、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T及びYが上で定義した通りである）の化合物と、式XI



（上式中、 D^a は単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 $\text{C}_2 - 4$ アルキレン又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ を表し、 L^4 は L^1 （ L^3 が L^2 のとき）又は L^2 （ L^3 が L^1 のとき）を表し、L

50

¹、 L^2 、E、 R^7 及び R^8 が上で定義された通りである) の化合物との反応。例えば、 D^a が単結合、 $-C(O)-$ 又は $C_2 - 4$ アルキレンを表す場合は、反応は、例えば上のプロセス工程 (i i) について上に記載したものと同様の条件下で実施することができる。更に、 D^a が $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 $C_2 - 4$ アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す場合、反応は、式 X の化合物を最初に活性化させることによって実施することができる。当業者であれば、式 X の化合物は、 L^3 がハロを表す場合、

(I) 当業者に知られた標準的な条件下で (例えば $C_1 - 6$ アルキル-Mg-ハライド及び $ZnCl_2$ 又は $LiCl$ の混合物のような適切な試薬又はマグネシウムを用いて) 対応するグリニャール試薬を形成し、続いて場合によっては触媒 (例えば $FeCl_3$) の存在下で当業者に知られた条件下で式 X I の化合物と反応させ; あるいは

(I I) (適切な溶媒 (例えば THF のような極性非プロトン性溶媒) の存在下で $n-BuLi$ 又は $t-BuLi$ を用いて) 当業者に知られているハロゲン-リチウム交換反応条件下で対応するリチオ化された化合物を形成し、続いて式 X I の化合物と反応させる、ことによって活性化されることが理解される。

グリニャール試薬のマグネシウム又はリチオ化種のリチウムを異なった金属 (つまり金属交換反応をさせる)、例えば亜鉛 (例えば $ZnCl_2$ を使用) に交換し、そのようにして形成された中間体をついで例えば上のプロセス (i i) について上述したような当業者に知られている条件下で式 X I の化合物と反応させることができることを当業者であればまた理解できるであろう;

【0044】

(x i) D が $-S-$ 、 $-O-$ 又は $C_2 - 4$ アルキニレン (ここで、三重結合は E に隣接する) を表す式 I の化合物に対して、 L^3 が上で定義した L^2 を表す上で定義した式 X の化合物と、式 X I I

E-D^b-H

XII

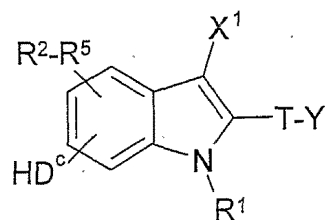
(上式中、 D^b は $-S-$ 、 $-O-$ 又は $C_2 - 4$ アルキニレン (ここで、三重結合は E に隣接する) を表し、E は上で定義した通りである) の化合物との反応。このような反応は、例えば $Cu(OAc)_2$ のような適切な触媒系、トリエチルアミン又はピリジンのような適切な塩基、及び DMF 又はジクロロメタンのような適切な有機溶媒の存在下で、上のプロセス工程 (i i) について上に記載したものと同様の条件下で実施することができる;

【0045】

(x i i) D が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式 I の化合物に対して、D が $-S-$ を表す式 I の対応化合物の、当業者に知られた適切な酸化条件での酸化;

【0046】

(x i i i) D が $-O-$ 又は $-S-$ を表す式 I の化合物に対して、式 X I I I



XIII

(上式中、 $-D^c-H$ 基はインドールのベンゼノイド環の炭素原子の一又は複数に結合し、 D^c は $-O-$ 又は $-S-$ を表し、 X^1 、 R^1 、 $R^2 - R^5$ 、T 及び Y は上で定義した通りである) の化合物と、式 X I V

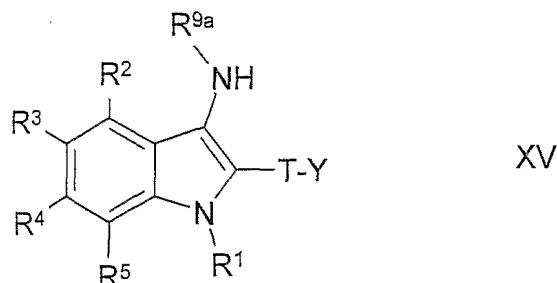
E-L²

XIV

(上式中、L²は上で定義した通りであり(例えば-B(OH)₂、クロロ、ブロモ又はヨード)、Eは上で定義した通りである)の化合物の、例えば上のプロセス工程(i i)について上に記載したもののような条件下での反応;

【0047】

(x i v) X¹が-N(R^{9a})-J-R^{10a}を表す式Iの化合物に対して、式XV



10

(上式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、T、Y及びR^{9a}は上で定義した通りである)の化合物と、式XVI

20

R^{10a}-J-L¹

XVI

(上式中、J、R^{10a}及びL¹は上で定義した通りである)の化合物との、適切な塩基(例えばピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、水酸化ナトリウム、又はその混合物)、適切な溶媒(例えば、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、トリエチルアミン又はその混合物)の存在下における、例えばおよそ室温又はそれ以上(例えば60-70℃まで)での、二相反応条件の場合には場合によっては相間移動触媒の存在下での反応;

30

【0048】

(x v) X¹が-N(R^{9a})-J-R^{10a}を表し、Jが単結合を表し、R^{10a}がC₁₋₈アルキル基を表す式Iの化合物に対して、適切な還元剤の存在下での、Jが-C(O)-を表し、R^{10a}がH又はC₁₋₇アルキル基を表す式Iの対応化合物の還元。適切な還元剤は、他の官能基(例えばエステル又はカルボン酸)の存在下でアミド基をアミン基に還元する適切な試薬でありうる。適切な還元剤にはボラン及び当業者に知られている他の試薬が含まれる;

【0049】

40

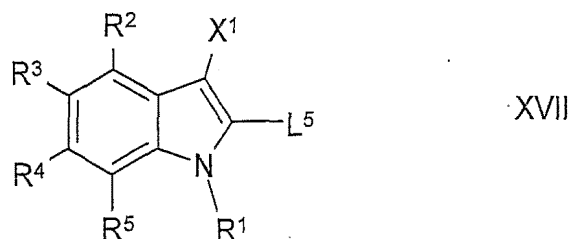
(x v i) X¹がハロを表す式Iの化合物に対して、X¹がHを表す式Iの化合物と、ハライド原子源であることが知られている試薬又は試薬混合物との反応。例えば臭化物原子の場合、N-ブロモスクシンイミド、臭素又は1,2-ジブロモテトラクロロエタンを用いることができ、例えばヨウ化物原子の場合、ヨウ素、ジヨードエタン、ジヨードテトラクロロエタンあるいはNaI又はKIとN-クロロスクシンイミドの混合物を用いることができ、塩化物原子の場合、N-クロロスクシンイミドを使用することができ、フッ化物原子の場合、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)、1-フルオロピリジニウムトリフレート、二フッ化キセノン、CF₃OF又はフッ化ペルクロリルを使用することができる。この反応は当業者に知られた条件下で適切な溶媒(例えばアセトン、ベンゼン又はジオキサン)中で実施す

50

ることができる。

【0050】

(xvii) T及びYが上で定義した通りであるが、但し、Yが、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ を表す場合、 R^{9b} から R^{9i} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} はH以外である式Iの化合物に対して、式XVII



10

(上式中、 L^5 は適切なアルカリ金属基(例えばナトリウム、カリウム、又は特にリチウム)、 $-Mg$ -ハライド、亜鉛ベース基又は適切な離脱基、例えばハロ又は $-B(OH)_2$ 又はその保護された誘導体(当業者には、 L^5 がアルカリ金属(例えばリチウム)、 Mg -ハライド又は亜鉛ベース基を表す式XVIIの化合物は、 L^5 がハロを表す式XVIIの対応化合物から、例えば式Iの化合物の調製について上に記載されたもの(上のプロセス工程(x))のような条件下で、調製することができることが分かるであろう)を表し、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである)の化合物と、式XVIII

20



(上式中、 T^a はTを表し、 Y^a はYを表し、但し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ を表す場合、 R^{9b} から R^{9i} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} はH以外であり、 L^6 は当業者に知られている適切な離脱基、例えば Y^a が $-C(O)OR^{9b}$ 又は $-S(O)_3R^{9c}$ を表す場合には、ハロ(特にクロロ又はプロモ)を、又は例えば Y^a が $-B(OR^{9h})_2$ を表す場合には C_{1-3} アルコキシを表す)の化合物との反応。当業者には、 L^5 が $-B(OH)_2$ を表す式XVIIの化合物はまた式Iの化合物でもあることが分かるであろう；

30

【0051】

(xviii) Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9h} がHを表す式Iの化合物に対して、上で定義された式XVIIの化合物と、ボロン酸又はその保護された誘導体(ビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル)との反応後、(必要に応じて)標準的条件下での脱保護；

40

【0052】

(xix) Tが単結合を表し、Yが $-S(O)_3R^{9c}$ を表す式Iの化合物に対して、上で定義された式XVIIの化合物と、

(A) SO_3 (又は SO_3^* ピリジン又は SO_3^* Et₃N錯体のような適切な供給源)又は SO_2 の何れかとの反応後、N-クロロスクシンイミドで処理し、次に加水分解。あるいは、式XVIIの化合物を保護された硫化物と反応させた後、脱保護及び酸化を行うか、又は式XVIIの化合物をクロルスルホン酸($ClS(O)_2OH$)と反応させた後、加水分解；

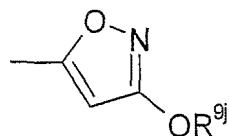
(B) R^{9c} がH以外である化合物に対しては、クロルスルホン酸との反応後、以下に定義する式XXIII (ここで R^{9za} が R^{9c} を表す)の化合物との反応(全て標準条

50

件) ;

【0053】

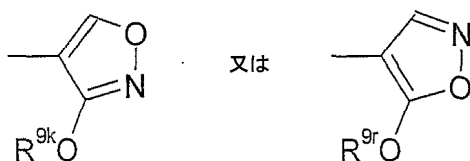
(xx) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、 R^{9j} が水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが、インドール環系に結合した炭素原子に Z^1 (ここで Z^1 は=Oを表す)が置換されている C_2 アルキレン基を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} が C_{1-6} アルキルを表す)を表す式Iの対応化合物と、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩との、例えば塩基 (例えばNaOH) の存在下で、例えばとりわけJ. Med. Chem. 43, 4930 (2000)に記載されたものと同様な反応条件下での反応;

【0054】

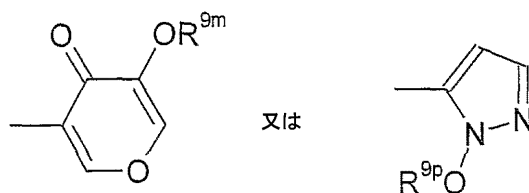
(xx i) Tが単結合を表し、Yが



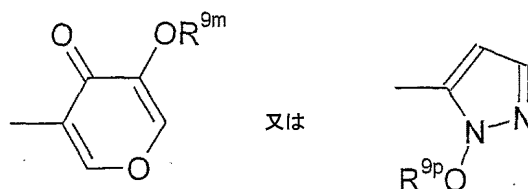
(上式中、 R^{9k} と R^{9r} は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが G^1 で置換された C_1 アルキレン基を表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-C(O)A^2-$ を表し、 A^2 が単結合を表し、 R^{11a} がHを表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} がメチル又はエチルを表す)を表す式Iの対応化合物と、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩との、例えば塩基 (例えばそれぞれNaOH又はアニリン) と適切な溶媒 (例えばそれぞれメタノール又は水) の存在下で、例えばJ. Med. Chem. 44, 1051 (2001)又はとりわけJ. Am. Chem. Soc., 58, 1152 (1936)にそれぞれ記載されたものと同様な反応条件下での反応;

【0055】

(xx ii) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、 R^{9m} と R^{9p} は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9h} がHを表す式Iの対応化合物と、 T^a が単結合を表し、 Y^a が

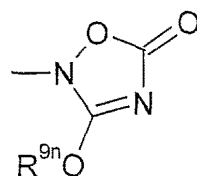


(ここで R^{9m} と R^{9p} が水素を表し、 L^6 がハロ基を表す) をそれぞれ表す式 XVI の化合物又は何れかの化合物の保護された誘導体 (例えばベンジル基での OH 基) との、上のプロセス (ii) 及び／又は Heterocycles, 36, 1803 (1993) 又は Bioorg. Med. Chem., 11, 1883 (2003) に記載されたものと同様の反応条件下での反応と、その後の (必要に応じて) 標準的条件下での脱保護;

10

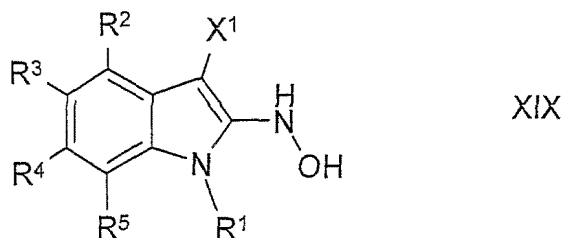
【0056】

(xxiii) T が単結合を表し、Y が



20

(上式中、 R^{9n} は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、式 XIX

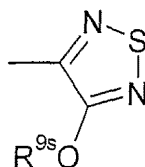


30

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである) の化合物と、イソシアン酸エトキシカルボニルとの、適切な溶媒 (例えばジクロロメタン) の存在下、例えば J. Het. Chem., 19, 971 (1982) に記載された同様の反応条件下での反応とその後のトリトン B 及びアルコール溶媒 (例えばメタノール) の存在下での環流;

【0057】

(xxiv) T が単結合を表し、Y が

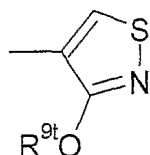


40

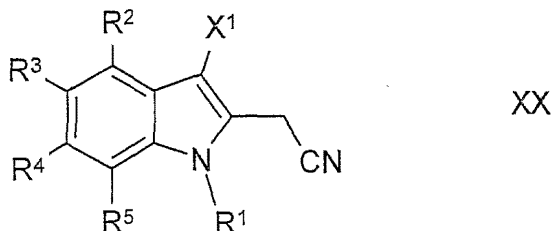
(上式中、 R^{9s} は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、T が単結合を表し、Y が $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} は H を表す) を表す式 I の化合物と、例えば塩化トリメチルシリル (等) との、例えば Heterocycles, 20, 2047 (1983) に記載されたものと同様の反応条件下での反応と、その得られた中間体と N_4S_4 との反応;

【0058】

(xxv) T が単結合を表し、Y が



(上式中、 R^{9t} は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、式 XX



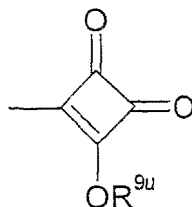
10

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである) の化合物を、適切な溶媒 (例えばテトラヒドロフラン) の存在下での塩基 (例えば NaH) 及び CS_2 と反応と、例えば過酸化水素の存在下での得られた中間体の酸化と、例えば HCl のような強酸の存在下での、得られた中間体を強酸の最終加熱で、とりわけ Bioorg. Med. Chem. Lett., 2, 809 (1992) に記載されたものと同様の反応条件下での反応;

20

【0059】

(xxvi) T が単結合を表し、Y が

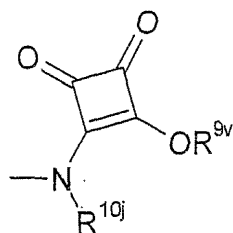


30

(上式中、 R^{9u} は水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、T が C_1 アルキレンを表し、Y が $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} は H を表す) を表す式 I の化合物又はその活性化 (例えば酸ハライド) 誘導体と、1,1,2,2-テトラエトキシエタンとの、例えば塩基 (例えばトリエチルアミン) の存在下での反応と、その後の酸との反応で、J. Am. Chem. Soc., 100, 8026 (1978) に記載されたものと同様の反応条件下での反応;

【0060】

(xxvii) T が単結合を表し、Y が



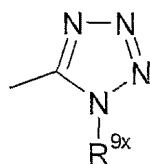
40

(ここで R^{9v} と R^{10j} が独立して水素を表す) を表す式 I の化合物に対して、上で定義された式 XIX の化合物と、3,4-ジメトキシシクロブテン-1,2-ジオンとの、例えば塩基 (例えば KOH) と適切な溶媒 (例えばメタノール) の存在下で、例えば J. Org. Chem., 68, 9233 (2003) に記載されたものと同様な反応条件下での反応;

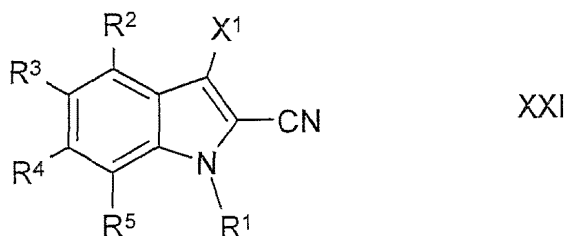
【0061】

50

(xxviii) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、R^{9x}は水素を表す)を表す式Iの化合物に対して、式XXI



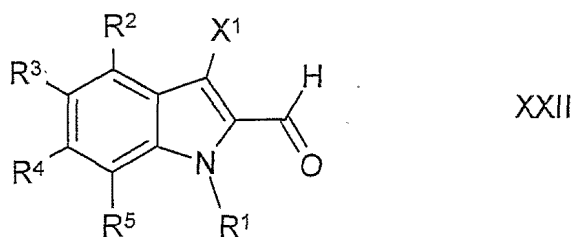
10

(上式中、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は請求項1で上で定義した通りである)の化合物とNaN₃との標準的条件下での反応；

【0062】

20

(xxix) Tが置換されていてもよいC₂-₈アルケニレン又はC₂-₈ヘテロアルケニレン(ここで不飽和点はインドール環に対してαとβの炭素原子の間にある)を表す式Iの化合物に対して、式XXII



30

(上式中、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は上で定義した通りである)の化合物と、式XXIIA



等(例えば対応するHorner-Wadsworth-Emmons試薬)の化合物(ここで、T^aは単結合又は置換されていてもよいC₁-₆アルキレン又はC₂-₆ヘテロアルキレンを表し、Yは上で定義された通りである)との、例えば適切な有機溶媒(例えばDMF)の存在下、例えば標準的ウィッティヒ反応条件下での反応；

40

【0063】

(xxx) Tが置換されていてもよい飽和C₂-₈アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和C₂-₈ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、C₂-₈アルケニレン、シクロアルケニレン、C₂-₈ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルキレンを表す式Iの化合物に対して、Tが置換されていてもよいC₂-₈アルケニレン、シクロアルケニレン、C₂-₈ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、C₂-₈アルキニレン、シクロアルキニレン、C₂-₈ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン(適切な場合)を表す式Iの対応化合物の、当業者に知られた条件下での還元(例えば水素化

50

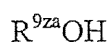
) ;

【0064】

(xxx i) Yが $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 及び R^{9h} がHを表す式Iの化合物に対しては、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 又は R^{9h} (適切な場合) がHを表さない式Iの対応化合物の、又はYが $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $-S(O)_3R^{9c}$ を表す式Iの化合物に対しては、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ (適切な場合) を表す式Iの対応化合物の加水分解；

【0065】

(xxx ii) Yが $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、又は $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} がHを表さない (つまり R^9 基が酸素原子に結合) 式Iの化合物に対して、 R^{9za} が R^{9b} から R^{9e} 又は R^{9h} を表し、但しそれがHを表さない式XXIII 10



XXIII

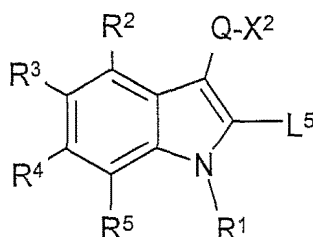
の適切なアルコールの存在下、標準的条件下での、

(A) R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} がHを表す式Iの対応化合物のエステル化；又は 20

(B) R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} がHを表さず (かつ調製される式Iの化合物と同じ R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} 基を表さない) 式Iの対応化合物のエステル交換；

【0066】

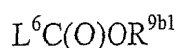
(xxx iii) Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} がH以外である式Iの化合物に対して、式XXIIIA



XXIIIA

30

(上式中、 L^5 、 Q 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである) の化合物と、式XXIIIB



XXIIIB

(上式中、 R^{9b1} は R^{9b} を表し、但しそれはHを表さず、 L^6 は上で定義した通りである (例えば L^6 はクロロ又はブロモを表す)) の化合物との、当業者に知られた条件下での反応； 40

【0067】

(xxx iv) Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} がHである式Iの化合物に対して、 L^5 が、

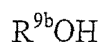
(I) アルカリ金属 (例えば上のプロセス工程 (xvi) について記載したもの) ；
又は

(II) $-Mg-$ ハライド

の何れかを表す式XXIIIAの化合物と、二酸化炭素との反応と、その後の例えば水性塩酸の存在下での当業者に知られた標準的条件下での酸性化； 50

【0068】

(xxxv) Tが単結合、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表す式Iの化合物に対して、 L^5 が当業者に知られた適切な離脱基（例えばスルホネート基（例えばトリフレート）又は好ましくはハロ基（例えばプロモ又はヨード））である式XXIIIAの対応化合物と、CO（又はCOの適切な供給源である試薬（例えば、 $Mo(CO)_6$ 又は $Co_2(CO)_8$ ））と、式XXIIIC



XXIIIC

10

（上式中、 R^{9b} は上で定義した通りである）の化合物と適切な触媒系（例えばパラジウム触媒、例えばプロセス工程(ii)について上に記載されたもの）の存在下での、当業者に知られた条件下での反応；

【0069】

(xxxi) Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し R^{9b} がHを表す式Iの化合物に対して、 R^{9b} がHを表さない式Iの対応化合物の加水分解；

【0070】

(xxxi) Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し R^{9b} がHを表さない式Iの化合物に対して、上で定義したものであるが R^9 が上で定義された R^{9b1} を表す式XXIIICの適切なアルコールの存在下での、

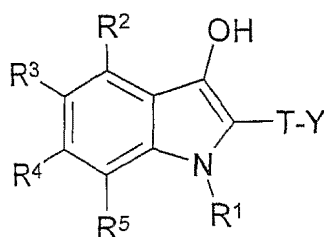
20

(A) R^{9b} がHを表す式Iの対応化合物のエステル化；又は

(B) R^{9b} がHを表さず（かつ調製される式Iの化合物と同じ R^{9b} 基を表さない）式Iの対応化合物のエステル交換；

【0071】

(xxviii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、Qが $-O-$ を表す式Iの化合物に対して、式XXIV



XXIV

30

（上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T及びYは上で定義した通りである）の化合物と、式XXV



XXV

40

（上式中、 L^7 は適切な離脱基、例えばハロ又はスルホネート基を表し、 X^2 は上で定義した通りである）の化合物との、例えば塩基の存在下又は上のプロセス(ii)又はプロセス(xiii)について上に記載したもののような反応条件下での反応；

【0072】

(xxix) Tが G^1 で置換された C_1 アルキレン基を表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-C(O)A^2-$ を表し、 A^2 が単結合を表し、 R^{11a} がHを表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ （ここで、 R^{9b} がH以外である）を表す式Iの化合物に対して、Tが表す C_1 アルキレン基が未置換である式Iの対応化合物と、適切な塩基（例えばナトリウムエトキシド）の存在下で、例えばBioorg. Med. Chem. Lett., 13, 2709 (2003)に記載のものと同様な条件下での、ギ酸 C_{1-6} （例えばエチル）アルキルとの反応；

50

【0073】

(x1) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキルで、 G^1 置換基によってインドール環の α 位に置換されたものを表し、ここで、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-OA^5-$ を表し、 A^5 が単結合を表し、 R^{11a} が H を表す式 I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I の対応化合物と、式 VI の化合物に対応する化合物であるが、 X^{1b} が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その基の双方が Z^1 基（ここで Z^1 は $=O$ を表す）で置換されているものとの、例えば場合によっては酸、例えば場合によってはプロトン酸又は適切なルイス酸のような酸の存在下で当業者に知られている条件下での反応。そのような置換は、とりわけ *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4741-4745 (2004) 及び *Tetrahedron Lett.* 34, 1529 (1993) に記載されている；

10

【0074】

；

(x1i) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が G^1 置換基で（例えばインドール環に対して α ）置換された C_{2-8} アルキルを表し、ここで G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-OA^5-$ を表し、 A^5 が単結合を表し、 R^{11a} が H を表す式 I の化合物に対して、 X^2 が、 Z^1 が $=O$ を表す Z^1 基で（例えばインドール環に対して α ）置換された C_{1-7} アルキルを表す式 I の対応化合物と、 L^2 がクロロ、ブromo又はヨードを表し、 X^{1a} が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合であり、 X^2 が C_{1-7} アルキルを表す式 V の化合物の対応のグリニャール試薬誘導体との、当業者に知られている条件下での反応；

20

【0075】

(x1ii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が C_{2-8} アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その双方がインドール環の α 位には未置換である式 I の化合物に対して、 X^2 が G^1 置換基でインドール環の α 位で置換された C_{1-8} アルキルを表し、ここで G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-OA^5-$ を表し、 A^5 が単結合を表し、 R^{11a} が H を表す式 I の対応化合物の、例えばとりわけ *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4741-4745 (2004) に記載の条件下で、適切な還元剤、例えばトリエチルシランとプロトン酸（例えば CF_3COOH ）又はルイス酸（例えば $(CH_3)_3SiOS(O)_2CF_3$ ）の混合物の存在下での還元；

30

【0076】

(x1iii) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その何れもが Z^1 で置換されておらず、 Z^1 が $=O$ を表す式 I の化合物に対して、 X^2 が C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、該基は Z^1 が $=O$ を表す一又は複数の Z^1 基で置換されている式 I の対応化合物の、例えば $NaBH_4$ を用い、例えば酸（例えば CH_3COOH 及び CF_3COOH ）、ウォルフ・キッシュナー還元条件（すなわち、カルボニル基のヒドラゾンへの転化後、塩基誘発除去）又はカルボニルのチオアセタールアナログへの転化（例えばジチアンとの反応）後、例えばラネーニッケルでの還元による、当業者に知られた条件下での還元（全ての反応条件は当業者に知られている）；あるいは

40

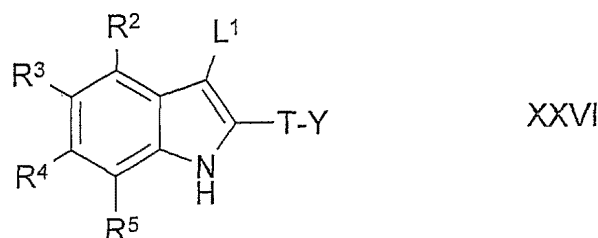
【0077】

(x1iv) X^1 が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表す式 I の化合物に対して、上で定義した式 XXIV の化合物を、 X^{1b} が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表し、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び J が上で定義した通りである式 VI の化合物との、例えば当業者に知られている反応条件下（例えば *Journal of Medicinal Chemistry* 1996, Vol.39, 4044 に記載のもの（例えば $MgCl_2$ の存在下））での反応。

【0078】

式 II の化合物は、

(a) 式 XXV I



(上式中、 L^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 T 及び Y は上で定義した通りである)の化合物と、 X^1 が

(1) $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合又は $-C(O)-$ を表す式 I I の化合物に対しては、上で定義された式 V の化合物と；又は

(2) $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ 、-又は $-Q-X^2$ を表し、 Q が $-O-$ 又は $-S-$ を表す式 I I の化合物に対しては、上で定義した式 V I の化合物と

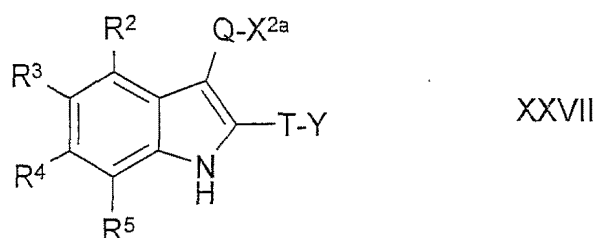
例えば上の式 I の化合物の調製に関して先に記載したもの(それぞれプロセス(i i)及び(i v))と同様の反応条件下で反応させることにより；

(b) X^1 が $-Q-X^2$ を表し Q が $-C(O)-$ を表す式 I I の化合物に対しては、 X^1 が H を表す式 I I の対応化合物と、 Q^a が $-C(O)-$ を表し、 L^2 が適切な離脱基を表す式 V の化合物と、例えば上の式 I の化合物の調製に関して先に記載したもの(プロセス(i i i))のような条件下で反応させることにより；

(c) X^1 が $-Q-X^2$ を表し Q が $-S-$ を表す式 I I の化合物に対しては、 X^1 が H を表す式 I I の対応化合物と、 X^{1b} が $-Q-X^2$ を表し Q が $-S-$ を表す式 V I の化合物と、例えば上の式 I の化合物の調製に関して先に記載したもの(プロセス(v))のような反応条件下で反応させることにより；

(d) Q が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式 I I の化合物に対しては、 Q が $-S-$ を表す式 I I の対応化合物を酸化させることにより；

(e) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 X^2 が G^1 で置換された C_{1-8} アルキルを表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が単結合を表す(但し、 Q は、 X^2 が置換 C_1 アルキルを表す場合、単結合を表す)式 I I の化合物に対して、式 XXV I I



(上式中、 Q 、 X^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 T 及び Y は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義された式 V I I I の化合物の存在下で還元性アミノ化により反応させることにより；

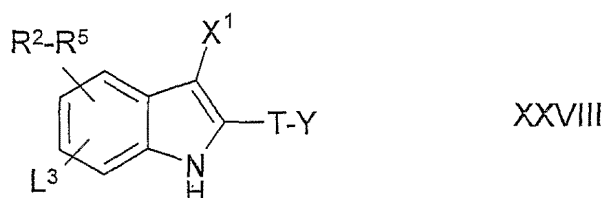
(e a) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が G^1 で置換されたメチルを表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-N(R^{12a})A^4-$ を表し、 A^4 が単結合を表し、 R^{11a} と R^{12a} が好ましくはメチルである式 I I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I I の対応化合物を、ホルムアルデヒド(又は等価な試薬)と上で定義された式 V I I I の化合物の混合物と、上で式 I の化合物の調製について先に記載したもの(プロセス(v i i a))と同様の反応条件下で反応させることにより；

(f) X^1 が $-Q-X^2$ を表し、 Q が単結合を表し、 X^2 が置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル(その不飽和点はインドール環の α 及び β である炭素原子間にある)を表す式 I I の化合物に対して、 X^1 がハロ(例えばヨード)を表す式 XXV I の対応化合物を、式

XXVIIの化合物と、あるいはQが単結合を表し X^{2a} が-CHOを表す式XXIVの化合物を、上で定義された式IXBの化合物又は式IXCの化合物と、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの（プロセス(viii)）と同様の反応条件下で反応させることにより；

(g) X^1 が-Q- X^2 を表し、 X^2 が置換されていてもよい飽和 C_{2-8} アルキル、飽和シクロアルキル、飽和ヘテロシクロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルケニルを表す式IIの化合物に対して、 X^2 が置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクロアルキニル又はヘテロシクロアルキニル（必要ならば）を表す式IIの対応化合物を還元（例えば水素化）させることにより；

(h) Dが単結合、-C(O)-、-C(R^7)(R^8)-、 C_{2-8} アルキレン又は-S(O)₂-を表す式IIの化合物に対して、式XXVI

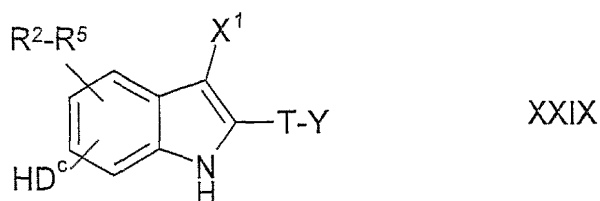


(上式中、 X^1 、 L^3 、 R^2-R^5 、T及びYは上で定義された通りである)の化合物と、上で定義された式XIの化合物を、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの（プロセス(x)）と同様の反応条件下で反応させることにより；

(i) Dが-S-、-O-又は三重結合がEに隣接する C_{2-4} アルキニレンを表す式IIの化合物に対して、 L^3 が上で定義された L^2 を表す上で定義された式XXVIIの化合物と、上で定義された式XIIの化合物を、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの（プロセス(xi)）と同様の反応条件下で反応させることにより；

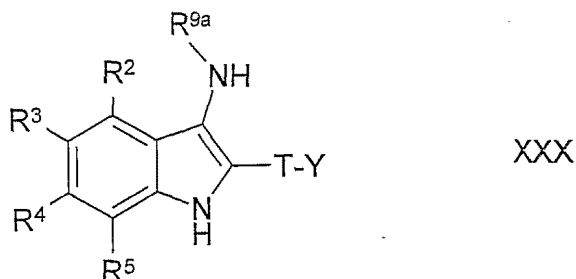
(j) Dが-S(O)-又は-S(O)₂-を表す式IIの化合物に対して、Dが-S-を表す式IIの対応化合物を酸化させることにより；

(k) Dが-O-又は-S-を表す式IIの化合物に対して、式XXIX



(上式中、 D^c 、 X^1 、 R^2-R^5 、T及びYは上で定義された通りである)の化合物を、上で定義された式XIVの化合物と反応させることにより；

(l) X^1 が-N(R^{9a})-J- R^{10a} を表す式IIの化合物に対して、式XXX



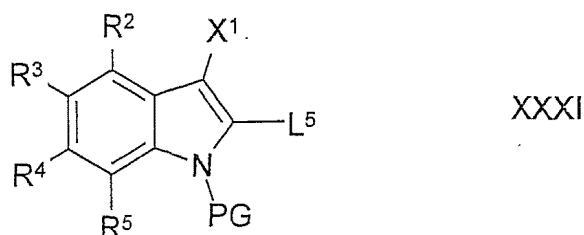
(上式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{9a} 、T及びYは上で定義した通りである)の化

化合物を、上で定義された式XVIの化合物と、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの（プロセス(xiv)）と同様の反応条件下で反応させることにより；

(m) X^1 が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表し、Jが単結合を表し、 R^{10a} が C_{1-8} アルキル基を表す式IIの化合物に対して、Jが $-C(O)-$ を表し、 R^{10a} がH又は C_{1-7} アルキル基を表す式IIの対応化合物を、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの（プロセス(xv)）と同様の反応条件下で還元させることにより；

(n) X^1 がハロを表す式IIの化合物に対して、 X^1 がHを表す式IIの対応化合物を、ハライド原子の供給源であることが知られている試薬又は試薬混合物と、例えば上で式Iの化合物の調製について先に記載したもの（プロセス(xvi)）と同様の反応条件下で反応させることにより；

(o) T及びYが上で定義した通りであるが、但し、Yが、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ を表す場合、 R^{9b} から R^{9i} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} はH以外である式IIの化合物に対して、式XXXI



(上式中、PGは適切な保護基、例えば $-S(O)_2Ph$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)OtBu$ 又は $-C(O)N(Et)_2$ を表し、 L^5 、 X^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義された式XVIIの化合物又はその保護された誘導体と、例えば上のプロセス(xvii)について上に記載されたものと同様なカップリング条件で反応させた後、得られた化合物を標準的条件下で脱保護することにより；

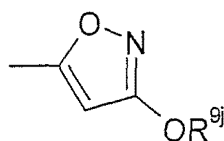
(p) Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9h} がHを表す式IIの化合物に対して、上で定義された式XXXIの化合物を、ボロン酸又はその保護された誘導体（例えばビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル）と反応させ、続いて得られた化合物を標準的条件下で脱保護することにより；

(q) Tが単結合を表し、Yが $-S(O)_3R^{9c}$ を表す式IIの化合物に対して、上で定義された式XXXIの化合物を、

(A) R^{9c} がHを表す化合物に対しては、 SO_3 又は SO_2 の何れかと反応させた後、N-クロロスクシンイミドで処理し、次に加水分解し；

(B) R^{9c} がH以外である化合物に対しては、クロルスルホン酸と反応させた後、上で定義した式XXIII（ここで R^{9za} が R^{9c} を表す）の化合物と反応させ、ここで全て上の式Iの化合物の調製について上に記載したもの（プロセス(xix)）のような標準的条件下で反応させることにより；

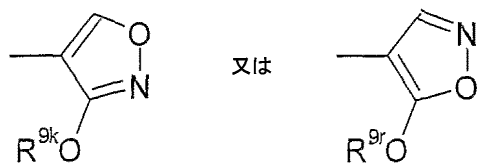
(r) Tが単結合を表し、Yが



(上式中、 R^{9j} が水素を表す)を表す式IIの化合物に対して、Tが、インドール環系に結合した炭素原子に Z^1 （ここで Z^1 は $=O$ を表す）が置換されている C_2 アルキレン基を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ （ここで R^{9b} が C_{1-6} アルキルを表す）を表す式I

I の対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載したもの（プロセス（x x））と同様の反応条件下で反応させることにより；

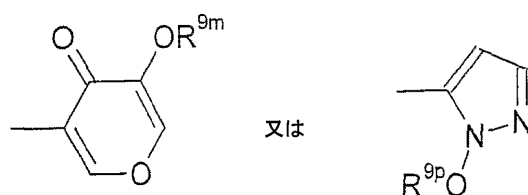
（s）Tが単結合を表し、Yが



10

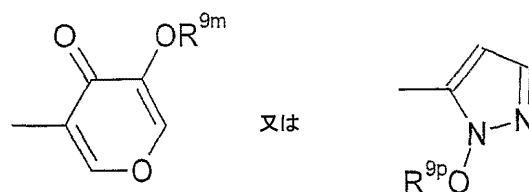
（上式中、 R^{9k} と R^{9r} は水素を表す）を表す式 I I の化合物に対して、Tが G^1 で置換された C_1 アルキレン基を表し、 G^1 が $-A^1-R^{11a}$ を表し、 A^1 が $-C(O)A^2-$ を表し、 A^2 が単結合を表し、 R^{11a} がHを表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ （ここで R^{9b} がメチル又はエチルを表す）を表す式 I I の対応化合物を、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩と、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載したもの（プロセス（x x i））と同様の反応条件下で反応させることにより；

（t）Tが単結合を表し、Yが



20

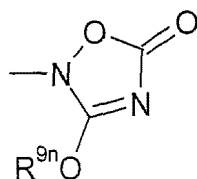
（上式中、 R^{9m} と R^{9p} は水素を表す）を表す式 I I の化合物に対して、Tが単結合を表し、Yが $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9h} がHを表す式 I I の対応化合物を、 T^a が単結合を表し、 Y^a が



30

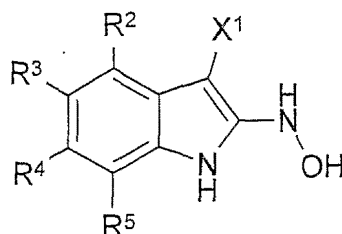
（ここで R^{9m} と R^{9p} が水素を表し、 L^6 が好ましくは例えばハロ基、例えばBr又はIを表す）をそれぞれ表す式 X V I I I の化合物又は何れかの化合物の保護された誘導体（例えばベンジル基でOH基）と、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの（プロセス（x x i i））と同様な反応条件下で反応させることにより；

（u）Tが単結合を表し、Yが



40

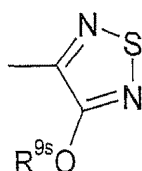
（上式中、 R^{9n} は水素を表す）を表す式 I の化合物に対して、式 X X X I I



XXXII

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである) の化合物を、イソシアン酸エトキシカルボニルと、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの (プロセス (x x i i i)) と同様な反応条件下で反応させることにより ;
(v) T が単結合を表し、Y が

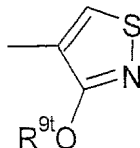
10



(上式中、 R^{9s} は水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、T が単結合を表し、Y が $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} は H を表す) を表す式 I I の化合物を、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの (プロセス (x x i v)) と同様な反応条件下で、例えば塩化トリメチルシリル (等) と反応させた後、得られた中間体を N_4S_4 と反応させることにより ;

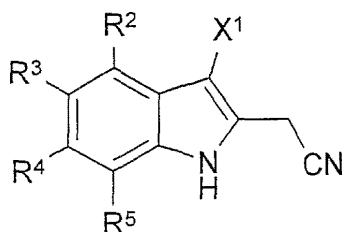
20

(w) T が単結合を表し、Y が



30

(上式中、 R^{9t} は水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、式 X X X I I I

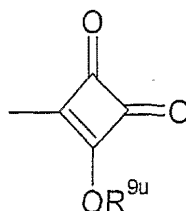


XXXIII

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである) の化合物を、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの (プロセス (x x v)) と同様な反応条件下で、塩基 (例えば NaH) 及び CS_2 と、適切な溶媒 (例えばテトラヒドロフラン) の存在下で反応させ、得られた中間体を、例えば過酸化水素の存在下で酸化させ、最後に得られた中間体を強酸、例えば HCl の存在下で加熱することにより ;

40

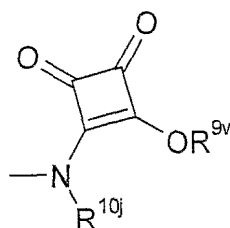
(x) T が単結合を表し、Y が



(上式中、 R^{9u} は水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、T が C_1 アルキレンを表し、Y が $-C(O)OR^{9b}$ (ここで R^{9b} は H を表す) を表す式 I I の化合物又はその活性化 (例えば酸ハライド) 誘導体を、1,1,2,2-テトラエトキシエタンとの、例えば塩基 (例えばトリエチルアミン) の存在下での反応と、例えば例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの (プロセス (xxvi)) と同様な反応条件下で反応させることにより;

10

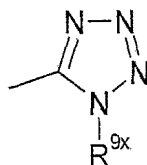
(y) T が単結合を表し、Y が



20

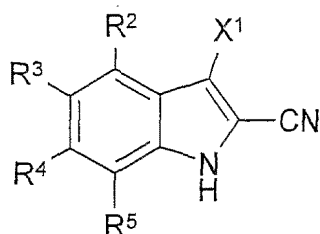
(ここで R^{9v} と R^{10j} が独立して水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、上で定義された式 XXX I I の化合物を、3,4-ジメトキシシクロブテン-1,2-ジオンと、例えば例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの (プロセス (xxvi)) と同様な反応条件下で反応させることにより;

(z) T が単結合を表し、Y が



30

(上式中、 R^{9x} は水素を表す) を表す式 I I の化合物に対して、式 XXX I V

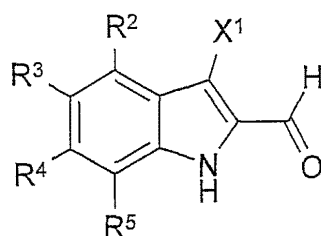


XXXIV

40

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである) の化合物を NaN_3 と標準的条件下で反応させることにより;

(aa) T が置換されていてもよい $C_2 - 8$ アルケニレン又は $C_2 - 8$ ヘテロアルケニレン (ここで不飽和点はインドール環に対して α と β の炭素原子の間にある) を表す式 I I の化合物に対して、式 XXX V



XXXV

(上式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義した式XXIIAの化合物と標準的なウィットヒ反応条件下で反応させることにより；

(ab) Tが置換されていてもよい飽和 $C_2 - 8$ アルキレン、飽和シクロアルキレン、飽和 $C_2 - 8$ ヘテロアルキレン、飽和ヘテロシクロアルキレン、 $C_2 - 8$ アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_2 - 8$ ヘテロアルケニレン又はヘテロシクロアルケニレンを表す式IIの化合物に対して、Tが置換されていてもよい $C_2 - 8$ アルケニレン、シクロアルケニレン、 $C_2 - 8$ ヘテロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、 $C_2 - 8$ アルキニレン、シクロアルキニレン、 $C_2 - 8$ ヘテロアルキニレン又はヘテロシクロアルキニレン(必要ならば)を表す式IIの対応化合物を還元(例えば水素化)することにより；

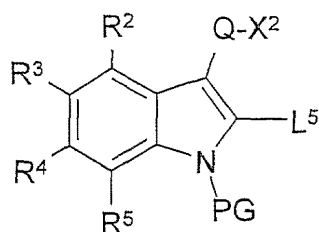
(ac) Yが $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 及び R^{9h} がHを表す式IIの化合物に対しては、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 又は R^{9h} (適切な場合)がHを表さない式IIの対応化合物を、又はYが $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $-S(O)_3R^{9c}$ を表す式IIの化合物に対しては、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ (適切な場合)を表す式IIの対応化合物を加水分解することにより；

(ad) Yが $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、又は $-B(OR^{9h})_2$ を表し、 R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} がHを表さない(つまり R^9 基が酸素原子に結合)式IIの化合物に対して、上で定義された式XXIIIの適切なアルコールの存在下、標準的条件下で、

(A) R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} がHを表す式IIの対応化合物をエステル化し；又は

(B) R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} がHを表さず(かつ調製される式IIの化合物と同じ R^{9b} から R^{9e} 及び R^{9h} 基を表さない)式IIの対応化合物をエステル交換することにより；

(ae) Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} がH以外である式IIの化合物に対して、式XXXVA



XXXVA

(上式中、PGは適切な保護基、例えば $-S(O)_2Ph$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)OtBu$ 又は $-C(O)N(Et)_2$ を表し、 L^5 、Q、 X^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は上で定義した通りである)の化合物を、上で定義された式XXIIIBの化合物と、例えば上のプロセス(xxxiii)について上に記載されたものと同様な反応条件で反応させた後、得られた化合物を標準的条件下で脱保護することにより；

(af) Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} がHである式IIの化

合物に対して、 L^5 がアルカリ金属又は-Mg-ハライドを表す式XXXVAの化合物を、二酸化炭素と反応させた後、酸性化することにより；

(ag) Tが単結合を表し、Yが-C(O)OR^{9b}を表す式IIの化合物に対して、 L^5 が当業者に知られている適切な離脱基（例えばハロ（例えばブromo又はヨード））を表す式XXXVAの対応化合物を、上で定義した式XXIIICの存在下でCO（又はCO源である適切な試薬）と反応させることにより；

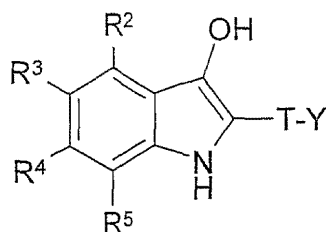
(ah) Yが-C(O)OR^{9b}を表し、R^{9b}がHを表す式IIの化合物に対して、R^{9b}がHを表さない式IIの対応化合物を加水分解し；

(ai) Yが-C(O)OR^{9b}を表し、R^{9b}がHを表さない式IIの化合物に対して、

(A) R^{9b}がHを表す式IIの対応化合物をエステル化し；又は

(B) R^{9b}がHを表さない（でかつ調製される式IIの化合物と同じR^{9b}の基を表さない）式IIの対応化合物とエステル交換することにより；

(aj) X¹が-Q-X²を表し、Qが-O-を表す式IIの化合物に対して、式XXXVI



XXXVI

（上式中、R²、R³、R⁴、R⁵、T及びYは上で定義した通りである）の化合物を、上で定義された式XXVの化合物と反応させることにより；

(ak) TがG¹で置換されたC₁アルキレン基を表し、G¹が-A¹-R^{11a}を表し、A¹が-C(O)A²-を表し、A²が単結合を表し、R^{11a}がHを表し、Yが-C(O)OR^{9b}（ここで、R^{9b}がH以外である）を表す式IIの化合物に対して、Tが表すC₁アルキレン基が未置換である式IIの対応化合物を、適切な塩基の存在下で、ギ酸C₁₋₆アルキルと反応させることにより；

(al) X¹が-Q-X²を表し、Qが単結合を表し、X²がC₁₋₈アルキル又はヘテロシクロアルキルで、G¹置換基によってインドール環のα位に置換されたものを表し、ここで、G¹が-A¹-R^{11a}を表し、A¹が-OA⁵-を表し、A⁵が単結合を表し、R^{11a}がHを表す式IIの化合物に対して、X¹がHを表す式Iの対応化合物を、式VIの化合物に対応する化合物であるが、X^{1b}が-Q-X²を表し、Qが単結合を表し、X²がC₁₋₈アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その基の双方がZ¹基（ここでZ¹は=Oを表す）で置換されているものと、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの（プロセス(xi)）と同様の反応条件下で反応させることにより；

(am) X¹が-Q-X²を表し、Qが単結合を表し、X²がG¹置換基で（例えばインドール環に対してα）置換されたC₂₋₈アルキルを表し、ここでG¹が-A¹-R^{11a}を表し、A¹が-OA⁵-を表し、A⁵が単結合を表し、R^{11a}がHを表す式IIの化合物に対して、X²が、Z¹が=Oを表すZ¹基で（例えばインドール環に対してα）置換されたC₁₋₇アルキルを表す式IIの対応化合物を、L²がクロロ、ブromo又はヨードを表し、Q^aが単結合であり、X²がC₁₋₇アルキルを表す式Vの化合物の対応のグリニャール試薬誘導体と、当業者に知られている条件下で反応させることにより；

(an) X¹が-Q-X²を表し、Qが単結合を表し、X²がC₁₋₈アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、その双方がインドール環のα位には未置換である式IIの化合物に対して、X²がG¹置換基でインドール環のα位で置換されたC₁₋₈アルキルを表し、ここでG¹が-A¹-R^{11a}を表し、A¹が-OA⁵-を表し、A⁵が単結合を表し、R^{11a}がHを表す式Iの対応化合物を、例えば上の式Iの化合物の調製について上に記載されたもの（プロセス(xlii)）と同様の反応条件下で還元することにより；

(ao) X¹が-Q-X²を表し、Qが単結合を表し、X²がC₁₋₈アルキル又はヘテロ

シクロアルキルを表し、その何れもが Z^1 で置換されておらず、 Z^1 が $=O$ を表す式 I I の化合物に対して、 X^2 が C_{1-8} アルキル又はヘテロシクロアルキルを表し、該基は Z^1 が $=O$ を表す一又は複数の Z^1 基で置換されている式 I I の対応化合物を、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの（プロセス (x l i i)）と同様の反応条件下で反応させることにより；あるいは

(a p) X^1 が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表す式 I I の化合物に対して、上で定義した式 X X X V I の化合物を、 X^{1b} が $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ を表し、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び J が上で定義した通りである式 V I の化合物と、例えば上の式 I の化合物の調製について上に記載されたもの（プロセス (x l i v)）と同様の条件下で反応させることにより調製することができる。

10

【0079】

式 I V の化合物は、次のようにして調製することができる：

(a) 上で定義された式 X X V I の化合物と式 X X X V I I



(上式中、 R^1 と L^2 は上で定義された通りである) の化合物又は上で定義された式 I I I の化合物との、例えば上で式 I の化合物の調製について先に記載したもの（プロセス (i i) 及び (i)）と同様の反応条件下での反応；又は

20

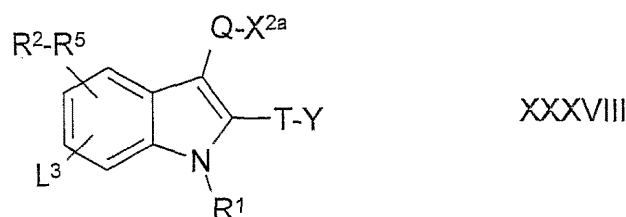
(b) L^1 がスルホネート基を表す式 I V の化合物に対して、式 X X I V の化合物と、ヒドロキシル基をスルホネート基に転化させるための適切な試薬（例えば塩化トシル、塩化メシル、無水トリフリック酸等）との、当業者に知られている条件下での反応。

【0080】

式 V I I の化合物は、

(a) D が $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す式 V I I の化合物に対して、式 X X X V I I I

30



(上式中、Q、 X^{2a} 、 L^3 、 R^1 、 R^2-R^5 、T 及び Y は上で定義された通りである（特に L^3 はハロ、例えばプロモを表しうる）) の化合物を、上で定義された式 X I の化合物（ここで、 L^4 は特に $-B(OH)_2$ を表す）と、例えば上で式 I の化合物の調製について先に記載したもの（プロセス (x)）と同様の反応条件下で反応させることにより；

40

(b) 上で定義された式 X X V I I の化合物を、上で定義された式 I I I の化合物と、例えば上で式 I の化合物の調製について先に記載したもの（プロセス (i)）と同様の反応条件下で反応させることにより；又は

(c) Q が単結合を表し、 X^{2a} が $-CHO$ を表す式 V I I の化合物に対して、 X^1 が H を表す式 I の対応化合物を、DMF と例えば塩化オキサリル、ホスゲン又は $P(O)Cl_3$ (等) の混合物と、適切な溶媒系（例えば DMF 又はジクロロメタン）中で反応させることにより、

調製することができる。

【0081】

式 X の化合物は、上で定義された式 X X V I I I の化合物を、上で定義された式 I I I

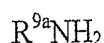
50

の化合物と、例えば上で式 I の化合物の調製について先に記載したもの（プロセス（i））と同様の反応条件下で反応させることにより調製することができる。

L^3 が L^2 を表す式 X の化合物は、 L^3 が L^1 を表す式 X の化合物を、 L^1 基を L^2 基に転化させるための適切な試薬と反応させることにより調製することができる。この転化は、当業者に知られた方法により実施することができ、例えば L^3 が 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イルである式 X の化合物は、試薬ビス(ピナコラト)ジボロンと、 L^3 が L^1 を表す式 X の化合物とを、例えば上の式 I の化合物の調製について上述したもの（プロセス（ii））と同様の反応条件下で反応させることにより調製することができる。

式 XV 及び XXX の化合物は、それぞれ式 IV 又は XXXVI の対応化合物を、式 XXXI X

10



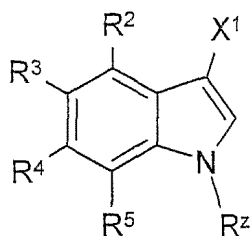
XXXIX

（上式中、 R^{9a} は上で定義された通りである）の化合物と、例えば上で式 I の化合物の調製について上述したもの（プロセス（ii））と同様の反応条件下で反応させることにより調製することができる。

【0082】

L^5 が適切なアルカリ金属、例えばリチウムを表す式 XVI I 及び XXXI の化合物は、式 XL

20



XL

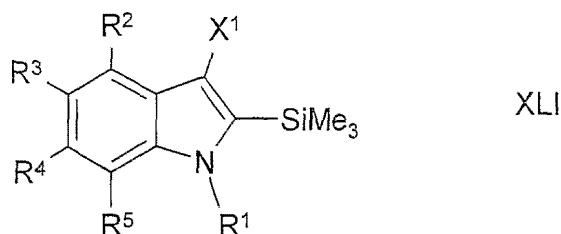
（上式中、 R^Z が R^1 （式 XVI I の化合物の場合）又は PG（式 XXXI の化合物の場合）を表し、PG、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が上で定義した通りである）の化合物を、適切な塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド又は BuLi と、標準的な条件下で反応させることによって調製することができる。 L^5 が -Mg-ハライドを表す式 XVI I 及び XXXI の化合物は、 L^5 がハロを表す式 XVI I 又は XXXI（必要ならば）の対応化合物から、例えばプロセス工程（x）について上に記載されたもののような条件下で調製することができる。 L^5 が例えば亜鉛ベース基、又はハロ又はボロン酸基を表す式 XVI I 及び XXXI の化合物は、 L^5 がアルカリ金属を表す式 XVI I 又は XXXI の対応化合物を、例えば金属交換反応（例えば Zn 金属交換反応）によって、ハロ基の導入のための適切な試薬（例えば式 I の化合物の調製について上に記載した試薬）との反応（プロセス（xvi））によって、又はボロン酸基の導入に対して、例えばボロン酸又はその保護された誘導体（例えばビス(ピナコラト)ジボロン又はホウ酸トリエチル）と反応させた後、（必要に応じて）標準的な条件下で脱保護することによって、調製され得る。

30

40

【0083】

L^5 がハロを表す式 XVI I の化合物は、別法として、式 XLI



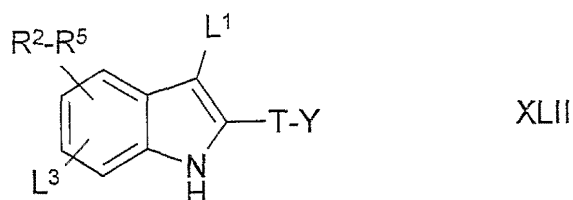
(上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が上で定義した通りである)の化合物を、ハライド原子の適切な供給源であることが知られている適切な試薬と反応させることによって調製することができる(例えば式Iの化合物の調製について上のプロセス(xvi)を参照)。

式XX及びXXXXIIの化合物は、Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ をそれぞれ表す式I又は式IIの対応化合物を、対応する一級アルコールまで(例えばLiAlH₄を使用して)還元し、続いて得られた関連中間体を、式XX又はXXXXIIの化合物の調製の場合には、SOCl₂、MeSO₂Cl又は臭素と反応させ、続いて適切なシアン化物イオン(例えばNaCN又はKCN)、又は式XXII又はXXXXVの化合物の調製の場合には、MnO₂のような適切な酸化剤の存在下でアルデヒドに酸化することによって調製することができる。後者の場合、当業者には、エステル基をアルデヒドまで直接還元する適切な試薬(例えばDIBAL)を用いることができることが分かるであろう。

【0084】

式XXI及びXXXXIVの化合物は、Tが単結合を表し、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表す式Iの対応化合物を、対応する一級アミド(例えば R^{9b} がHのとき、SOCl₂と続いてアンモニア反応させ、又は R^{9b} がH以外のとき、アンモニアとの反応によって)に転化させ、得られた中間体を、例えばPOCl₃のような適切な脱水剤の存在下で脱水させることによって調製することができ、全ての場合、当業者によく知られた反応条件下である。

式XXVIの化合物は標準的な方法によって調製することができる。例えば、Dが $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} アルキレン又は $-S(O)_2-$ を表す式XXVIの化合物は、式XLI



(上式中、 L^1 、 L^3 、 R^2-R^5 、T及びYは上で定義された通りである)の化合物を、上で定義した式XIの化合物と、例えば上の式Iの化合物の調製について上述したもの(プロセス(x))と同様の反応条件下で反応させることにより調製することができる。

Qが単結合を表し X^{2a} が $-CHO$ を表す式XXVII及びXXXXVIIの化合物は、 X^1 がそれぞれHを表す式II又はXの化合物から、例えば上に記載したような適切な溶媒系(例えばDMF又はジクロロメタン)中でのDMFと例えば塩化オキサリル、ホスゲン又はP(O)Cl₃(等)の混合物と反応させることにより調製することができる。

【0085】

式III、V、VI、VIII、IXA、IXB、IXC、XI、XII、XIII、XIV、XVI、XVII、XIX、XXIIA、XXIII、XXIIIA、XXIIIB、XXIIIC、XXIV、XXV、XXVII、XXIX、XXXI、XXVA、XXVI、XXVII、XXXIX、XL、XLI及びXLIの化合物は

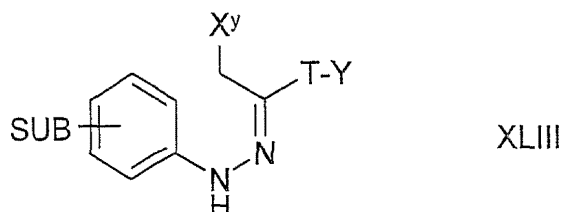
、商業的に入手可能であるか、文献において知られており、又は適切な試薬及び反応条件を使用して入手可能な出発材料から、ここに記載された方法と類似したものか、又は標準的な技術に従って、一般的な合成法によって、得ることができる。この点において、当業者は、とりわけ、「Comprehensive Organic Synthesis」B. M. Trost及びI. Fleming, Pergamon Press, 1991を参考にしうる。

【0086】

式 I I、I V、V I I、X、X I I I、X V、X V I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I A、X X I V、X X V I、X X V I I、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I V、X X X V、X X X V A、X X X V I、X X X V I I I、X L、X L I及びX L I Iのインドール類は、標準的な複素環化学テキスト（例えば「Heterocyclic Chemistry」、J. A. Joule, K. Mills 及び G. F. Smith, 第3版, Chapman & Hallから出版、又は「Comprehensive Heterocyclic Chemistry II」、A. R. Katritzky, C. W. Rees及びE. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996)を参考にして、及び／又は次の一般的手順に従い調製することができる。

10

例えばX¹が-N(R^{9a})-J-R^{10a}又は-Q-X²を表す式 I I、X X V I I I及びX X I Xの化合物に対して、式X L I I Iの化合物を、式V X L I I I



XLIII

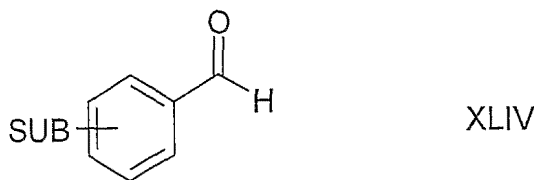
20

（上式中、SUBは精製される関連化合物に存在する置換基パターンを表し（この場合、それぞれ式 I I、X X V I I I又はX X I Xの化合物）、X^yがH、-N(R^{9a})-J-R^{10a}又は-Q-X²を表し、R^{9a}、R^{10a}、J、Q、X²、T及びYが上で定義した通りである）を、当業者に知られたフィシャーインドール合成条件下で反応させることによって、調製することができる。

【0087】

X¹がHを表す式 I I、X X V I I I及びX X I Xの化合物は、式X L I V

30



XLIV

（上式中、SUBは上で定義した通りである）
の化合物を、式X L V

40



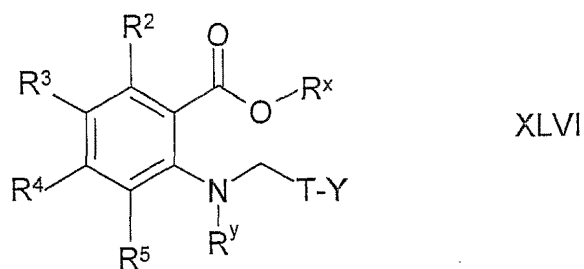
XLV

（上式中、Tは上で定義したものであり、好ましくは単結合又は置換されていてもよいアリーレン又はヘテロアリーレンであり、Yは上で定義したものであり、Tが単結合を表す場合は、好ましくは-C(O)OR^{9b}を表し、ここでR^{9b}は好ましくは水素を表さない）の化合物と、当業者に知られた条件（すなわち、縮合反応を誘導し、続いて熱的に誘導される環化がなされる条件）下で反応させることにより調製され得る。

【0088】

50

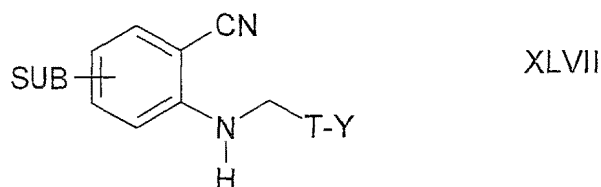
式 X X I V 及び X X X V I の化合物は、式 X L V I



10

(上式中、 R^x は C_{1-6} アルキル基を表し、 R^y は R^1 (式 X X I V の化合物の形成に必要)、水素 (式 X X X V I の化合物の形成に必要) 又はその窒素保護誘導体を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T 及び Y は上で定義された通りである) の化合物を例えば当業者に知られている環化条件下で反応させることにより調製され得る。

X^1 が $-NH_2$ を表す式 I I 及び X X I X の化合物は、式 X L V I I

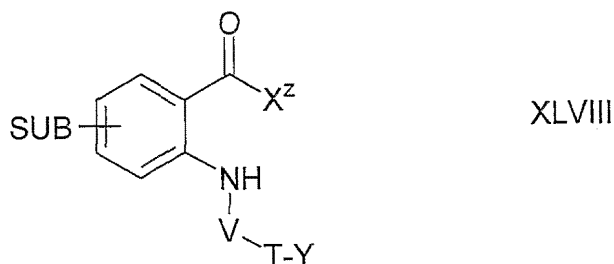


20

(上式中、SUB、T 及び Y は上で定義された通りである) の化合物を、例えば当業者に知られている分子内環化条件下で反応させることにより調製され得る。

【0089】

X^1 が H、 $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ 又は $-Q-X^2$ (ここで Q は単結合又は $-C(O)-$ を表す) を表す式 I I 及び X X I X の化合物は、あるいは、式 X L V I I I



30

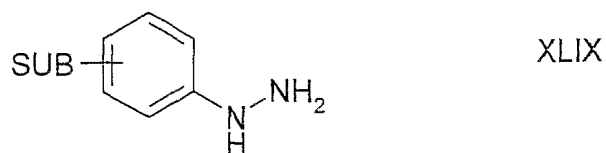
(上式中、V は $-C(O)-$ か $-CH_2-$ の何れかを表し、 X^z は H、 $-N(R^{9a})-J-R^{10a}$ 又は $-Q-X^2$ (ここで Q は単結合又は $-C(O)-$ を表す) を表し、SUB、 R^{9a} 、 R^{10a} 、J、T 及び Y は上で定義された通りである) の化合物の反応によって調製することができる。V が $-C(O)-$ を表す場合、分子内環化は、例えば極性非プロトン溶媒 (例えば THF) の存在下で室温にて、当業者に知られた条件下で還元剤、例えば $TiCl_3/C_8K$ 、 $TiCl_4/Zn$ 又は SmI_2 によって誘導することができる。V が $-CH_2-$ を表す場合、反応は当業者に知られている分子内縮合反応条件下にて塩基の存在下で実施し、続いて上に記載したもののような技術を使用してカルボン酸又はエステル部分を適切なアミドに転化させ得る。

40

【0090】

式 X L I I I の化合物は、

(a) 式 X L I X



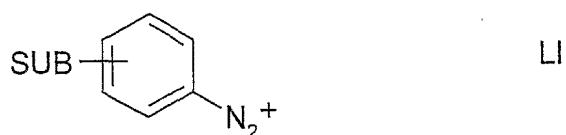
(上式中、SUBは上で定義したものである)の化合物と、式L



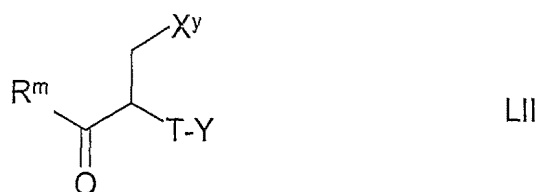
10

(上式中、X^y、T及びYは上で定義したものである)
の化合物を、当業者に知られている条件下で反応させるか；又は
(b) 式L I

20



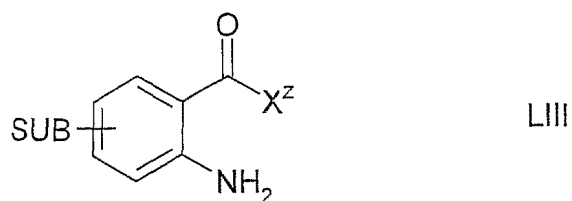
(上式中、SUBは上で定義したものである)の化合物と、式L I I



30

(上式中、R^mはOH、O-C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルキルを表し、X^y、T及びYは上で定義したものである)の化合物を、例えば当業者に知られているジャップ-クリンゲマン(Japp-Klingemann)条件下で反応させる、
ことにより調製することができる。

式XLV I I Iの化合物は、式L I I I



40

(上式中、SUB及びX^zは上で定義したものである)の化合物と式L I V

Y-T-V-Cl

LIV

(上式中、T、Y及びVは上で定義したものである)の化合物とを、標準的なカップリング条件下で反応させることによって調製することができる。

【0091】

式XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLIX、L、LI、LII、LIII、及びLIVの化合物は、商業的に入手可能であり、文献において知られているか、又は適切な試薬及び反応条件を使用して入手可能な出発材料から、ここに記載された方法と類似したものか、又は標準的な技術に従って、一般的な合成法によって、得ることができる。この点において、当業者は、とりわけ、「Comprehensive Organic Synthesis」B. M. Trost及びI. Fleming, Pergamon Press, 1991を参考にすることができる。

10

【0092】

本発明の最終的な化合物又は関連した中間体における置換基 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T及びYは、当業者によく知られている方法により、上述した方法の後又は間に、一又は複数回、修飾されてもよい。そのような方法の例には、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、及びエーテル化が含まれる。前駆体基は、異なったそのような基に、又は式Iに定義した基に、反応列の間の任意の時間に変化させることができる。例えば、Yが $-C(O)OR^{9b}$ で R^{9b} が最初は水素を表さない場合(よって、エステル官能基を提供)、当業者であれば、合成の任意の段階で(例えば最終工程で)、関連置換基を加水分解して、カルボン酸官能基を形成することができる(その場合、 R^{9b} は水素であろう)。この点については、当業者は「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn及びC. W. Rees, Pergamon Press, 1995をまた参考にできる。

20

本発明の化合物は一般的な技術を使用して、その反応混合物から分離することができる。

【0093】

上述した以下に記載するプロセスにおいて、中間化合物の官能基は保護基によって保護することが必要な場合があることは当業者には理解されるであろう。

30

官能基の保護及び脱保護は上述のスキームの反応の前又は後に起こりうる。

保護基は当業者によく知られ以下に記載するような技術に従って取り除くことができる。例えば、ここで記載された保護化合物/中間体は標準的な脱保護技術を使用して非保護化合物に化学的に転化されうる。

関連する化学のタイプが保護基の必要性及びタイプ並びに合成を達成するための反応系列に影響する。

保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Chemistry」, J W F McOmie編, Plenum Press (1973)、及び「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, T.W. Greene及びP.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)に十分に記載されている。

40

【0094】

医療及び医薬用途

本発明の化合物は医薬として表示される。本発明の更なる側面では、医薬としての使用のための、ここに定義した通りであるが但し書きはない本発明の化合物が提供される。

本発明の化合物は所定の薬理学的活性を有しているけれども、そのような活性は持たないが、非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて本発明の化合物を形成しうる、本発明の化合物のある種の薬学的に許容可能な(例えば「保護された」)誘導体が存在し得、又は調製され得る。(そのような活性が、代謝されて生じる「活性」化合物の活性よりもかなり低いという条件で、ある薬理学的活性を持ちうる)そのような化合物は、従って本発明の化合物の「プロドラッグ」として記述されうる。

50

「本発明の化合物のプロドラッグ」には、我々は、経口又は非経口投与後に、予め定めた時間(例えば、約1時間)内に実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物を含める。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0095】

更に、(限定されないが、Yが $-C(O)OR^{9b}$ を表し R^{9b} が水素以外である式Iの化合物を含む)本発明のある種の化合物は、薬理学的活性を有していないか又は最小であるが、非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて、(限定されないが、 R^{9b} が水素を表す式Iの対応化合物を含む)このような薬理学的活性を有する本発明の化合物を形成しうる。そのような化合物(それらが代謝されて生じる本発明の「活性」化合物の活性よりもかなり低い、ある薬理学的活性を持ちうる化合物を含む)も「プロドラッグ」として記述され得る。

10

よって、本発明の化合物は、薬理学的活性を有し、及び／又は非経口的に又は経口的に投与された後、体内で代謝されて、薬理学的活性を有する化合物が形成されるために、有用である。

本発明の化合物は、MAPEGファミリーのメンバーの活性を阻害しうるために特に有用である。

【0096】

本発明の化合物は、プロスタグランジンEシンターゼ(特にミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1(mPGE S-1))の活性を(例えば選択的に)阻害し得る、すなわち、例えば以下に記載の試験で実証されうるように、mPGE S-1又はmPGE S-1酵素が一部を形成する錯体の作用を妨げ、及び／又はmPGE S-1調節効果を発現し得るために、特に有用である。よって、本発明の化合物は、PGE S、特にmPGE S-1の阻害が必要とされる病状の治療に有用であり得る。

20

本発明の化合物は、例えば、Eur. J. Biochem., 208, 725-734 (1992)に記載されているような試験において示されるように、ロイコトリエン C_4 (LTC₄)の活性を阻害し得、よってLTC₄の阻害が必要とされる症状の治療に有用であり得る。本発明の化合物はまた例えばMol. Pharmacol., 41, 873-879 (1992)に記載されているもののような試験で示されるように、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の活性を阻害しうる。

よって、本発明の化合物は、炎症の治療に有用であることが期待される。

30

【0097】

「炎症」という用語は、上で述べたもののような身体外傷、感染、慢性疾患によって誘発されうる局所的又は全身性保護反応、及び／又は外部刺激に対する化学的及び／又は生理学的反応(例えばアレルギー反応の一部として)によって特徴付けられる任意の症状を含むと当業者に理解される。有害な薬剤と傷ついた組織の双方を破壊、希釈又は隔離する作用をするあらゆるそのような応答は、例えば発熱、腫れ、痛み、発赤、血管拡張及び／又は血流増加、白血球の罹患領域への侵入、機能喪失及び／又は炎症症状に伴うことが知られている任意の他の徴候に顕れうる。

よって、「炎症」という用語は、任意の炎症疾患、障害又は症状自体、それを伴う炎症要素を持つ任意の症状、及び／又はとりわけ急性、慢性、潰瘍、特異性、アレルギー性及び壊死性炎症、及び当業者に知られている炎症の他の形態を含む、徴候として炎症を特徴とする任意の症状を含むものとまた理解される。よって、その用語はまた本発明の目的に対して炎症痛、痛み一般及び／又は発熱を含む。

40

【0098】

従って、本発明の化合物は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、炎症性痛覚、発熱、偏頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛、筋膜障害、ウイルス感染症(例えばインフルエンザ、一般的な風邪、帯状疱疹、C型肝炎及びAIDS)、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、火傷、外科又は歯科処置、悪性腫瘍(例えば乳癌、大腸癌、及び前立腺癌)、高プロスタグランジンE症候群、古典的パーター症候群、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、関節リウマチ、リウマチ熱

50

、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、発作、真性糖尿病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病及び多発性硬化症、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、冠状動脈性心臓病、サルコイドーシス、炎症要素を伴う任意の他の疾患の治療に有用であり得る。

【0099】

本発明の化合物は、例えば患者の骨損失の低減のような、炎症機序に関連しない効果もまた持ちうる。この点で挙げることができる症状には、骨粗鬆症、変形性骨関節炎、パジエット病及び／又は歯周病が含まれる。本発明の化合物はよって患者における骨ミネラル濃度の増大、並びに骨折の発生低減及び／又は治癒にも有用である。

10

本発明の化合物は、上述の症状の治癒的及び／又は予防的治療の双方に有効である。

本発明の更なる側面では、PGE₅のようなMAPEGファミリーのメンバー（例えばmPGE₅-1）、LTC₄及び／又はFLAPに関連し、及び／又はその阻害によって調節されうる疾患の治療方法、及び／又はPGE₅のようなMAPEGファミリーのメンバー（特にmPGE₅-1）、LTC₄及び／又はFLAPの活性の阻害が所望され及び／又は必要とされる疾患（例えば炎症）の治療方法であって、但し書きを除いての上述の本発明の化合物の治療的有効量を、そのような症状を患っているか、又はそのような症状に罹りやすい患者に投与することを含む方法が提供される。

【0100】

「患者」は哺乳動物（ヒトを含む）の患者を含む。

20

「有効量」という用語は、治療される患者に治療効果を付与する化合物の量を意味する。その効果は客観的（すなわち、ある試験又はマーカーで測定可能）であっても、又は主観的（すなわち、患者が効果の顕れを示すか又は感じる）であってもよい。

本発明の化合物は通常は経口的、静脈内、皮下的、口腔的、経直腸的、皮膚的、経鼻的、経気管的、経気管支的、舌下の、任意の他の非経口経路又は吸入によって、薬学的に許容可能な投薬形態で投与される。

本発明の化合物は単独で投与してもよいが、好ましくは、経口投与のための錠剤、カプセル剤又はエリキシル剤、直腸投与のための坐薬、非経口又は筋肉内投与のための滅菌液又は懸濁液等々を含む既知の医薬製剤によって投与される。

そのような製剤は標準的な、及び／又は認められている薬務に従って調製することができる。

30

【0101】

よって、本発明の更なる側面では、但し書きを伴わない上で定義した本発明の化合物を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤が提供される。

本発明の化合物は、また、炎症の治療に有用な他の治療剤（例えば、NSAID及びコキシブ）と併用することができる。

本発明のさらなる側面では、

（A）但し書きを伴わない上に定義した本発明の化合物と；

（B）炎症の治療に有用な他の治療剤；

40

を含む組み合わせ品であって、成分（A）及び（B）の各々が薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合されて製剤化されている組み合わせ品が提供される。

そのような組み合わせ品は他の治療剤との併用での本発明の化合物の投与をもたらし、よって、その製剤の少なくとも一つが本発明の化合物を含み、少なくとも一つが他の治療剤を含む別個の製剤として提供でき、あるいは組み合わせ調製物（すなわち、本発明の化合物と他の治療剤を含む単一製剤として提供される）として提供（つまり製剤化）され得る。

【0102】

よって、更に次のものが提供される：

（1）但し書きを伴わない上で定義した本発明の化合物、炎症の治療に有用な他の治療剤

50

、及び薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体を含む医薬製剤；及び

(2) (a) 但し書きを伴わない上で定義した本発明の化合物を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤と；

(b) 炎症の治療に有用な他の治療剤を、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含む医薬製剤；

の成分を含むパーツのキットであって、成分(a)及び(b)がそれぞれ他方と併用して投与するのに適した形態で提供されるキット。

【0103】

本発明の化合物は様々な用量で投与できる。経口、肺及び局所投与用量は、約0.01 mg/kg体重/日(mg/kg/日)から約100 mg/kg/日、好ましくは約0.01から約10 mg/kg/日、より好ましくは約0.1から約5.0 mg/kg/日の範囲であり得る。例えば経口投与では、組成物は典型的には約0.01 mgから約500 mg、好ましくは約1 mgから約100 mgの活性成分を含む。静脈投与では、最も好ましい用量は一定速度の注入の間、約0.001から約10 mg/kg/時間の範囲である。有利には、化合物は単一の毎日用量で投与することができ、あるいは毎日の全用量を、毎日2回、3回又は4回の分割量で投与することができる。

何れにせよ、医師又は当業者であれば、個々の患者に最も適し、投与経路、治療されるべき症状のタイプと重症度、並びに治療される特定の患者の種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能及び応答によって変わり得る実際の用量を決定することができるであろう。上記の用量は平均的な場合の例である；より高い又は低い用量範囲が有利となる個々の症例ももちろん有り得、それも本発明の範囲内である。

【0104】

本発明の化合物には、それらが、MAPEGファミリーのメンバーの効果的で、好ましくは選択的な阻害剤、例えばプロスタグランジンEシンターゼ(PGES)、特にミクロソームプロスタグランジンEシンターゼ-1(mPGES-1)の阻害剤であるという利点がある。本発明の化合物は、他のCOX生成アラキドン酸代謝産物の生成を減じることなく、特定のアラキドン酸代謝産物PGE₂の生成を低減させ、よって上述した関連する副作用を生じないであろう。

また本発明の化合物は、それらが、上述の効能等に用いられるかどうかにかかわらず、従来技術で知られている化合物よりも、より効能があり、毒性が少なく、より長く作用し、より強力で、副作用がより少なく、より吸収されやすく、及び/又はより良好な薬物動態学的プロファイルを有し(例えばより高い経口バイオアベイラビリティ及び/又はより低いクリアランス)を持ち、及び/又は他の有用な薬理学的、物理的、又は化学的性質を有するという利点を持っている。

【0105】

生物学的試験

アッセイでは、ヒトmPGES-1が、基質PGH₂がPGE₂に転化される反応を触媒する。mPGES-1を大腸菌で発現させ、膜画分を、20 mMのNaPiバッファーpH 8.0に溶解させ、-80℃で保存する。アッセイでは、mPGES-1を、2.5 mMのグルタチオンを含む0.1 MのKPiバッファーpH 7.35に溶解させる。停止溶液は、FeCl₂(25 mM)及びHCl(0.15 M)を含むH₂O/MeCN(7/3)からなる。アッセイを室温で96ウェルプレートにおいて実施する。PGE₂量の分析は逆相HPLC(3.9×150 mmのC18カラムを具備するウォーターズ(Waters) 2795)を用いて実施する。移動相は、TFA(0.056%)を含むH₂O/MeCN(7/3)からなり、ウォーターズ2487 UV検出器を用いて195 nmで吸光度を測定する。

次のものを順に各ウェルに添加する：

1. グルタチオンと共に、100 µLのmPGES-1がKPiバッファーに入ったもの。全タンパク質濃度：0.02 mg/mL。
2. DMSOに1 µLの阻害剤が入ったもの。室温で25分間、プレートをインキュベ

ト。

3. 4 μ L の 0. 25 mM の P G H₂ 溶液。室温で 60 秒、プレートをインキュベート。

4. 100 μ L の停止溶液。

サンプル当たり 180 μ L を H P L C で分析。

【実施例】

【0106】

本発明を次の実施例によって例証するが、そこでは次の省略を用いる場合がある：

c y	シクロヘキシル	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D I B A L	水素化ジイソブチルアルミニウム	10
D M A P	4, 4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P E p h o s	ビス-(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
M e C N	アセトニトリル	
M S	質量スペクトル	
N M R	核磁気共鳴	
r t	室温	20
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T M E D A	N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン	
xantphos	9, 9 - ジメチル-4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ)キサントフェン	

以下に記載した合成において特定される出発材料と化学試薬は例えばシグマ-アルドリッチファインケミカルズ社から商業的に入手可能である。

【0107】

実施例 1

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

(a) 5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

0℃でCH₂Cl₂ (80 mL) 中にDMF (30 mL) を含む攪拌溶液に塩化オキサリル (3. 43 mL、39. 9 mmol) を加えた。0℃で20分後、DMF (80 mL) 中に5-ブロモ-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (10 g、37. 3 mmol) を含む溶液を加えた。r tで24時間後、混合物をNaHCO₃ (水性、飽和) に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、EtOHからの結晶化によって精製して、副題化合物 (8. 9 g、81%) を得た。

(b) 5-ブロモ-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水CH₂Cl₂ (100 mL)、Et₃N (3. 8 mL、27. 02 mmol)、ピリジン (2. 2 mL、27. 02 mmol) 及び3 Åモレキュラーシーブ (およそ5 g) を、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (4 g、13. 51 mmol; 上の工程 (a) 参照)、Cu(OAc)₂ (4. 91 g、27. 02 mmol) 及び4-イソプロポキシフェニルボロン酸 (4. 86 g、27. 02 mmol) に加えた。混合物をr tで30時間激しく攪拌し、セライト (登録商標) によって濾過した。固形物をEtOAcで洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物 (4. 1 g、71%) を得た。

(c) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

5-ブロモ-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (4.07 g、9.46 mmol; 工程 (b) を参照)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (2.53 g、14.19 mmol)、 K_3PO_4 (7.03 g、33.10 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (106 mg、0.47 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (288 mg、0.95 mmol)、EtOH (10 mL) 及びトルエン (40 mL) の混合物を、アルゴン下で rt にて 20 分間攪拌した後、100°C で 50 分加熱した。混合物を rt まで冷却し、 $NaHCO_3$ (水性、飽和) に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (4.16 g、91%) を得た。

(d) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (工程 (c) を参照) を実施例 2 の工程 (b) に従って加水分解した。

【0108】

実施例 2

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-モルホリン-4-イルメチルインドール-2-カルボン酸

(a) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-モルホリン-4-イル-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

MeOH (20 mL) 中に 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (400 mg、0.83 mmol; 実施例 1 の工程 (c) 参照) を含む懸濁液にモルホリン (146 μ L、1.66 mmol) を加え、氷酢酸を滴下して加えて pH を 6 に調整した。rt で 1 時間後、 $NaCNBH_3$ (75 mg、1.18 mmol) を加え、混合物を rt で 24 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (400 mg、87%) を得た。

(b) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-モルホリン-4-イルメチルインドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-モルホリン-4-イル-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (198 mg、0.36 mmol; 工程 (a))、NaOH (水性、1 M、2 mL) 及びジオキサン (3 mL) の混合物を 120°C で 30 分間加熱した。混合物を HCl (1 M) で pH 5 まで酸性化し、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。MeOH から結晶化して表題化合物 (110 mg、59%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 8.09-8.05 (1H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.55-7.44 (3H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 7.09-6.97 (3H, m), 4.68 (1H, septet, $J=6.0$ Hz), 4.37 (2H, s), 3.79-3.66 (4H, m), 3.02-2.89 (4H, m), 1.33 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.32 (9H, s)。

【0109】

実施例 3

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルと N-メチルピペラジンから実施例 2 に従い、ついで加水分解 (実施例 2 (b) 参照) によって、表題化合物を調製した。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 17.0-16.0 (1H, br s), 8.07-8.02 (1H, m), 7.65-7.58 (2H, m), 7.53-7.44 (3H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 7.08-6.95 (3H, m), 4.67 (1H, septet, $J=6.0$ Hz), 4.37 (2H, s), 3.79-3.66 (4H, m), 3.02-2.89 (4H, m), 1.33 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.32 (9H, s)。

t, J=6.0 Hz), 4.41 (2H, s), 3.18-2.87 (4H, m), 2.70-2.30 (4H, m, overlapped with DMSO signal), 2.23 (3H, s), 1.33 (6H, d, J=6.0 Hz) 1.32 (9H, s)。

【0110】

実施例 4

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-[[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルと2-(アミノメチル)ピリジンから実施例2に従い、ついで加水分解(実施例2(b)参照)によって、表題化合物を調製した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): d 12.1-11.2 (1H, br s), 8.66-8.60 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m), 7.85 (1H, ddd, J=7.8, 7.8, 1.7 Hz), 7.65-7.56 (2H, m), 7.52-7.36 (5H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 4.66 (1H, septet, J=6.0 Hz), 4.50 (2H, s), 4.28 (2H, s), 1.33 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.32 (9H, s)。

【0111】

実施例 5

塩化[5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-イルメチル]-(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム

(a) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルと2-アミノエタノールから実施例2に従い、ついで加水分解(実施例2(b)参照)によって、副題化合物を調製した。

(b) 塩化[5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-イルメチル]-(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸(189 mg、0.38 mmol; 上の工程(a)参照)をジオキサン(4 mL)に懸濁させ、過剰なHCl(ジオキサン中4 M)を加えた。10分後、混合物を濃縮し、残渣をエーテルで処理し、濾過して、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): d 13.2-13.8 (1H, br s), 9.1 (2H, br s), 8.32-8.28 (1H, m), 7.73-7.60 (3H, m), 7.53-7.46 (2H, m), 7.31-7.23 (2H, m), 7.12-7.03 (3H, m), 5.39-5.19 (1H, m), 4.73 (2H, s), 4.70 (1H, septet, J=6.0 Hz), 3.78-3.67 (2H, m), 3.19-3.05 (2H, m), 1.34 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.33 (9H, s)。

【0112】

実施例 6

塩化[5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-イルメチル]-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)アンモニウム

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルと2-アミノプロパン-1,3-ジオールから実施例2に従い、ついで加水分解(実施例2(b)参照)と塩生成(実施例5の工程(b)参照)によって、表題化合物を調製した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): d 14.1-13.3 (1H, br s), 9.00-8.76 (2H, m), 8.32-8.24 (1H, m), 7.72-7.60 (3H, m), 7.54-7.46 (2H, m), 7.32-7.23 (2H, m), 7.13-7.03 (3H, m), 5.5-5.3 (2H, m), 4.87-4.74 (2H, m), 4.71 (1H, septet, J=6.0 Hz), 3.86-3.64 (4H, m), 3.32-3.16 (1H, m, overlapped with H₂O), 1.34 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.33 (9H, s)。

【0113】

実施例 7

二塩化(2-[[5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-イルメチル]-アミノ]エチル)ジエチルアンモニウム

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルとN,N-ジメチルエチレンジアミンから実施例2に従い、ついで加水分解(実施例2(b)参照)と塩生成(実施例5の工程(b)参照)によって、表題化合物を調製した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): d 14.0-13.0 (1H, br s), 11.5-10.3 (1H, br s), 10.1-9.0 (2H, br s), 8.37-8.31 (1H, m), 7.76-7.66 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.9, 1.4 Hz), 7.52-7.43 (2H, m), 7.31-7.22 (2H, m), 7.12-7.02 (3H, m), 4.75 (2H, s), 4.69 (1H, septet, J=6.0 Hz), 3.61-3.45 (4H, m), 2.83 (6H, s), 1.32 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.31 (9H, s)。

【0114】

実施例8

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ジメチルアミノメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

(a) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ジメチルアミノメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(500mg、1.03mmol;実施例1の工程(c)参照)、塩化ジメチルアンモニウム(165mg、2.03mmol)、酢酸ナトリウム(134mg、1.63mmol)及びMeOH(20mL)の混合物をrtで1時間攪拌した。NaCNBH₃(93mg、1.48mmol)を加え、混合物をrtで24時間攪拌し、水に注いでEtOAcで抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物(410mg、78%)を得た。

(b) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ジメチルアミノメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

5-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ジメチルアミノメチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルから実施例2の工程(b)に従って表題化合物を調製した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): d15.5-14.5 (1H, br s), 8.04-8.00 (1H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.52-7.43 (3H, m), 7.23-7.15 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 4.66 (1H, septet, J=6.0 Hz), 4.44 (2H, s), 2.72 (6H, s), 1.33 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.32 (9H, s)。

【0115】

実施例9

3-[(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸二塩酸塩

(a) 3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

80℃にて5-ブromo-3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(581mg、1.35mmol、実施例1の工程(b)参照)、KOAc(198mg、2.02mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(375mg、1.46mmol)及びジオキサン(10mL)の攪拌混合物に、ジオキサン(3.4mL)中のPd₂(dba)₃(0.31g、0.034mmol)及びトリシクロヘキシルホスフィン(57mg、0.20mmol)を加えた。混合物を80℃で24時間攪拌し、冷却し、セライト(登録商標)で濾過した。固形物をEtOAcで洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物(600g、93%)を得た。

(b) 3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3

10

20

30

40

50

, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (600 mg、1.26 mmol; 工程 (a) 参照)、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (426 mg、1.89 mmol)、 Na_2CO_3 (水性、2 M、1.89 mL、3.78 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70 mg、0.06 mmol)、 EtOH (5 mL) 及びトルエン (20 mL) の攪拌混合物を 80 °C で 24 時間加熱した。混合物を冷却し、水に注ぎ、 EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (500 mg、80%) を得た。

(c) 3-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 2-アミノプロパン-1, 3-ジオールから実施例 2 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(d) 3-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

3-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルから実施例 2 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(e) 3-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸二塩酸塩

3-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ)メチル]-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸から実施例 5 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): d 9.05 (1H, s), 8.9-8.7 (2H, br s), 8.91-8.84 (1H, m), 8.38-8.31 (2H, m), 8.26-8.18 (1H, m), 7.35-7.25 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.13-7.05 (2H, m), 4.91-4.79 (2H, m), 4.71 (1H, septet, $J=6.0$ Hz), 3.86-3.08 (7H, m, overlapped with H_2O), 1.34 (6H, d, $J=6.0$ Hz)。

【0116】

実施例 10

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸三塩酸塩

3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (実施例 9 の工程 (b)) と N -メチルピペラジンから実施例 9 に従って表題化合物を調製した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): d 12.5-11.0 (1H, br s), 9.06-9.00 (1H, m), 8.95 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=8.8, 1.4$ Hz), 7.39-7.30 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12-7.04 (2H, m), 4.91 (2H, s), 4.71 (1H, septet, $J=6.0$ Hz), 3.82-3.37 (8H, m), 2.81 (3H, s), 1.34 (6H, d, $J=6.0$ Hz)。

【0117】

実施例 11

3-(2-シアノエチル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸

(a) 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル (4.22 g、16 mmol)、4-トリフルオロメチルフェニル硼酸 (4.50 g、24 mmol)、 K_3PO_4 (11.7 g、55 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (176 mg、0.78 mmol)、トリ

-o-トリルホスフィン (478 mg、1.6 mmol)、EtOH (20 mL) 及びトルエン (90 mL) の混合物を、アルゴン下で rt にて 20 分間攪拌した後、100℃で 2 時間加熱した。混合物を rt まで冷却し、NaHCO₃ (水性、飽和) に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (3.91 g、75%) を得た。

(b) 3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

光から保護されたアセトン (10 mL) 中に N-クロロスクシンイミド (1.83 g、14 mmol) を含む攪拌溶液に、アセトン (10 mL) 中に NaI (2.04 g、14 mmol) を含む溶液を滴下して加えた。15 分後、アセトン (60 mL) 中に 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (3.80 g、11 mmol; 上の工程 (a) 参照) を含む溶液を滴下して加えた後、rt で 2 時間攪拌した。混合物を Na₂S₂O₃ (水性、10%、250 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。混合した抽出物を NaHCO₃ (水性、飽和)、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮した。残渣を石油エーテルで洗浄して副題化合物 (4.88 g、93%) を得た。

(c) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水 CH₂Cl₂ (110 mL)、Et₃N (2.45 mL、17.4 mmol) 及びピリジン (1.42 mL、17.4 mmol) を、3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (4.00 g、8.72 mmol; 上の工程 (b) 参照)、Cu(OAc)₂ (3.16 g、18.4 mmol)、3 Å モレキュラーシーブ (およそ 8 g) 及び 4-シクロペンチルオキシフェニル硼酸 (3.59 g、17.48 mmol) に加えた。混合物を rt で 120 時間激しく攪拌し、セライト (登録商標) によって濾過した。固形物を EtOAc で洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物 (3.83 g、71%) を得た。

(d) 3-(2-シアノビニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (217 mg、0.35 mmol; 工程 (c) 参照)、アクリロニトリル (30 µL)、Pd(OAc)₂ (3.9 mg、0.018 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (60 µL、0.35 mmol) 及び DMF (1.0 mL) の混合物を 120℃で 20 分間攪拌し、rt まで冷却した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ (水性、5%)、HCl (水性、0.5 M)、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (124 mg、65%) を得た。

(e) 3-(2-シアノエチル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

MeOH 及び THF の混合物中に溶解した 3-(2-シアノビニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (118 mg、0.22 mmol; 工程 (d) 参照) を 10% Pd/C で水素化 (rt、5 バール) した。混合物をセライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (100 mg、84%) を得た。

(f) 3-(2-シアノエチル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸

3-(2-シアノエチル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (94 mg、0.17 mmol; 上の工程 (e) 参照)、NaOH (69 mg、1.7 mmol、1.0 mL 水中) 及び MeCN (2 mL) の混合物を 120℃で 20 分間加熱し、冷却し、HCl (1 M) で

10

20

30

40

50

pH 2 に酸性化し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。粗生成物を結晶化させ、ついで EtOH から再結晶化させて、表題化合物 (82 mg、93%) を得た。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 13.1-13.0 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 8.01-7.91 (2H, m), 7.85-7.75 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J=8.7$ 1.3 Hz), 7.29-7.18 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.06-6.96 (2H, m), 4.93-4.81 (1H, m), 3.49 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.88 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.05-1.50 (8H, m)。

【0118】

実施例 12

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸 10

(a) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-((E)-2-ピリジン-4-イル-ビニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.40 mmol; 実施例 11 の工程 (c) 参照)、4-ビニルピリジン (169 mg、1.6 mmol)、Pd(OAc) $_2$ (2.3 mg、0.01 mmol)、トリ-*o*-トリホスフィン (6.7 mg、0.022 mmol)、Cs $_2$ CO $_3$ (157 mg、0.48 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (130 mg、0.40 mmol) 及び DMF (2.5 mL) の混合物を 150 °C で 8 分間攪拌し、rt まで冷却した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO $_3$ (水性、5%)、HCl (水性、0.5 M)、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (144 mg、60%) を得た。 20

(b) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イルエチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-((E)-2-ピリジン-4-イルビニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (90 mg、0.15 mmol; 上の工程 (a) 参照) から実施例 11 の工程 (e) に従って副題化合物 (50 mg、55%) を調製した。

(c) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸 30

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イルエチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (46 mg、0.077 mmol; 上の工程 (b) 参照) から実施例 11 の工程 (f) に従って表題化合物を調製した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製し、EtOH から繰り返して再結晶化して、表題化合物 (44 mg、100% 収率) を得た。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 13.0-12.8 (1H, br s), 8.45 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 8.08 (1H, s), 7.96-7.85 (2H, m), 7.85-7.74 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 7.28-7.17 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05-6.96 (2H, m), 4.93-4.79 (1H, m), 3.55-3.36 (2H, m), 3.06-2.89 (2H, m), 2.06-1.50 (8H, m)。 40

【0119】

実施例 13

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-[(E)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-ヨード-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 4-メチル-5-ビニルチアゾールから実施例 12 に従い、続いて加水分解 (実施例 11 の工程 (f) 参照) によって、表題化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 13.3 (1H, br s), 8.89 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.02-7.92 (2H, m), 7.85-7.76 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=16.5$ H 50

z), 7.53 (1H, d, J=16.5 Hz), 7.33-7.22 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.08-6.97 (2H, m), 4.93-4.81 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.06-1.50 (8H, m)。

【0120】

実施例14

塩化3-[2-カルボキシ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-3-イル]プロピルアンモニウム

(a) 3-(3-アミノプロピル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

0℃(氷浴)にて10分間、3-(2-シアノエチル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(356mg、0.65mmol; 実施例11の工程(e)参照)及びTHF(4mL)の混合物にBH₃*THF(THF中1M)を加えた。rtで2時間後、混合物を0℃に冷却し、HCl(水性、1M)を転化してpHを1に調節した。20分後、NaOH(水性)でpHを10に調整した。混合物を水(10mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物(135mg、38%)を得た。

10

(b) 塩化3-[2-カルボキシ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-3-イル]プロピルアンモニウム

3-(3-アミノプロピル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(135mg、0.245mmol、工程(a)参照)、NaOH(98mg、2.45mmol)、EtOH(2mL)及び水(3mL)の混合物を還流下で2時間加熱した。混合物を濾過し、HCl(水性)でpH5まで酸性化し、EtOAcで抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。粗生成物をCH₂Cl₂(10mL)に溶解させ、HCl(CH₂Cl₂中0.4M、0.85mL)を転化した。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂から結晶化して表題化合物(44mg、32%)を得た。

20

200 MHz 1H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 13.2-12.8 (1H, br.s) 8.18-8.13 (1H, m) 8.05-7.74 (7H, m) 7.62 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz) 7.28-7.16 (2H, m) 7.10 (1H, d, J = 8.5 Hz) 7.05-6.94 (2H, m) 4.92-4.79 (1H, m) 3.26-3.11 (2H, m) 2.93-2.73 (2H, m) 2.08-1.47 (10H, m)。

30

【0121】

実施例15

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) 5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

80℃にて5-ブromoインドール-2-カルボン酸エチルエステル(6.0g、22.4mmol)、KOAc(3.3g、33.6mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(6.3g、24.6mmol)及びジオキサン(20mL)の攪拌混合物に、ジオキサン(30mL)中のPd₂(dba)₃(275mg、0.30mmol)及びトリシクロヘキシルホスフィン(504mg、1.80mmol)をアルゴン下に加えた。混合物を80℃で3時間攪拌し、rtまで冷却し、セライト(登録商標)で濾過した。固形物をEtOAcで洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物(6.8g、97%)を得た。

40

(b) 5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(3.00g、9.52mmol; 工程(a)参照)、2-ブromo-5-トリフルオロメチルピリジン(3.23g、14.28mmol)、Na₂CO

50

3 (水性、2 M、14.3 mL、28.6 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (540 mg、0.50 mmol)、EtOH (10 mL) 及びトルエン (40 mL) の攪拌混合物を 80 °C で 24 時間加熱した。混合物を r t まで冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (3.0 g、94%) を得た。

(c) 3-ヨード-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (b) 参照) から実施例 11 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(d) 3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-ヨード-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (c) 参照) から実施例 11 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。

(e) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-((E)-2-ピリジン-4-イルビニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (d) 参照) から実施例 12 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(f) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イルエチル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-((E)-2-ピリジン-4-イルビニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (168 mg、0.29 mmol; 上の工程 (e) 参照) から実施例 11 の工程 (e) に従って副題化合物を調製して (141 mg、84%) を得た。

(g) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イルエチル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(2-ピリジン-4-イルエチル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (133 mg、0.23 mmol; 上の工程 (f) 参照)、NaOH (46 mg、1.2 mmol、1.5 mL 水中) 及び EtOH (2.5 mL) の混合物を還流下で 2.5 時間加熱し、r t まで冷却し、HCl (水性、1 M) で pH 5.6 に酸性化し、EtOAc で抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (105 mg、77%) を得た。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 13.0-12.9 (1H, br s) 8.99 (1H, s) 8.56-8.50 (1H, m) 8.50-8.40 (2H, m) 8.30-8.20 (2H, m) 8.11 (1H, dd, J = 8.8, 1.4 Hz) 7.35-7.18 (4H, m) 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.08-6.97 (2H, m) 4.67 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 3.54-3.38 (2H, m) 3.07-2.91 (2H, m) 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0122】

実施例 16

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-((E)-2-ピリジン-4-イルビニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-((E)-2-ピリジン-4-イル-ビニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (実施例 15 の工程 (e) 参照) から実施例 15 の工程 (g) に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (E異性体) (DMSO-d₆, ppm) δ 9.04 (1H, s) 8.86 (1H, s) 8.58-8.49 (1H, m) 8.84 (1H, d, J = 16.8 Hz) 8.31 (1H, d, J = 8.6 Hz) 8.23 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz) 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.75 (1H, ddd, J = 7.6, 7.6, 1.3 Hz) 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz) 7.50-7.13 (4H, m) 7.25 (1H, d, J = 16.8 Hz) 7.08-6.94 (2H, m) 4.64 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.30 (6H, d, J = 6.0 Hz)

【0123】

実施例 17

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(2-ピリジン-2-イルエチル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル（実施例 15 の工程（d）参照）と 2-ビニルピリジンから実施例 15 に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 13.4-12.8 (1H, br s) 9.00 (1H, s) 8.55-8.49 (1H, m) 8.47-8.43 (1H, m) 8.28-8.15 (2H, m) 8.04 (1H, dd, J = 8.9, 1.5 Hz) 7.66 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.9 Hz) 7.30-7.13 (4H, m) 7.09 (1H, d, J = 8.9 Hz) 7.06-6.96 (2H, m) 4.66 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 3.63-3.44 (2H, m) 3.22-3.03 (2H, m) 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz)

10

【0124】

実施例 18

3-tert-ブチルスルファニル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) 3-tert-ブチルスルファニル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

トルエン（3.3 mL）中に Pd₂(dba)₃（9.2 mg、0.01 mmol）及び DPEphos（10.9 mg、0.02 mmol）及び tert-ブチルチオール（0.76 mL、0.67 mmol）を含む溶液を、3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル（200 mg、0.34 mmol、実施例 15 の工程（d））とカリウム tert-ブトキシド（75.4 mg、0.67 mmol）の混合物に加えた。混合物を 100℃で 24 時間攪拌し、rt まで冷却した。固形物を EtOAc で洗浄し、混合した濾液を NaHCO₃（水性、飽和）とブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物（170 mg、90%）を得た。

20

(b) 3-tert-ブチルスルファニル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

3-tert-ブチルスルファニル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル（上の工程（a））から実施例 15 の工程（g）に従って表題化合物を調製した。

30

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 13.4 (1H, br s) 9.03 (1H, s) 8.60 (1H, d, J = 1.3 Hz) 8.28-8.16 (2H, m) 8.10 (1H, dd, J = 8.8, 1.3 Hz) 7.40-7.30 (2H, m) 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.12-7.02 (2H, m) 4.68 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz) 1.28 (9H, s)。

【0125】

実施例 19

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

40

(a) 5-ブromo-3-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水 EtOH（50 mL）中の H₂SO₄（濃、1.76 g）の溶液を、EtOH（80 mL）中の 4-ブromoフェニルヒドラジン塩酸塩（6.57 g、29.40 mmol）と 2-ケト酪酸（3 g、29.40 mmol）の懸濁液に加え、混合物を還流下で 4 時間加熱し、4℃に 14 時間維持した。生成した固形物を集め、H₂O で洗浄し、乾燥させて副題化合物（3.69 g、44%）を得た。

(b) 5-ブromo-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブromo-3-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル（上の工程（a）参照）と 4-イソプロポキシフェニルボロン酸から実施例 1 の工程（b）に従って副題化合物

50

を調製した。

(c) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブromo-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル(上の工程(b)参照)とビス(ピナコラト)ジボロンから実施例9の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(d) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(上の工程(c)参照)と2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから実施例9の工程(b)に従って副題化合物を調製した。

(e) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルから実施例2の工程(b)に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (アセトン -d₆, ppm) d 9.03-8.94 (1H, m) 8.68-8.61 (1H, m) 8.31-8.11 (3H, m) 7.34-7.24 (2H, m) 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.11-7.01 (2H, m) 4.71 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 2.76 (3H, s) 1.37 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0126】

実施例20

3-シアノ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) 3-シアノ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

ギ酸(35 mL)中にヒドロキシルアミン塩酸塩(365 mg、5.24 mmol)と3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例9の工程(b)参照)を含む溶液を還流下で3.5時間加熱した。混合物を冷却し、pHをNaOH(水性、1M)で6に調整した。混合物をEtOAcで抽出し、混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、1.73 g(87%)の副題生成物を得た。

(b) 3-シアノ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

3-シアノ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステルから実施例2の工程(b)に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 14.5-13.5 (1H, br s) 9.10-9.04 (1H, m) 8.62 (1H, d, J = 1.0 Hz) 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz) 8.33-8.22 (2H, m) 7.47-7.37 (2H, m) 7.25 (1H, d, J = 8.9 Hz) 7.14-7.04 (2H, m) 4.72 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz)

【0127】

実施例21

二塩化3-カルボキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-3-イル-メチル]ピリジン-2-イルメチルアンモニウム

3-ホルミル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例9の工程(b)参照)と2-(アミノメチル)ピリジンから、実施例2の工程(a)に従い、ついで加水分解(実施例2の工程(b)参照)と塩生成(実施例5の工程(b)参照)によって、表題化合物を調製

した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): d 14.0-13.0 (1H, br s) 9.7-9.3 (2H, br s) 9.08-9.03 (1H, m) 8.89-8.84 (1H, m) 8.68-8.62 (1H, m) 8.40-8.28 (2H, m) 8.21 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz) 7.87 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz) 7.53 (1H, d, J = 7.7 Hz) 7.43 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz) 7.33-7.24 (2H, m) 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.12-7.04 (2H, m) 4.86 (2H, s) 4.71 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 4.46 (2H, s) 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz)

【0128】

実施例 2 2

3-アセチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

10

(a) 3-アセチル-5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル

0℃でアルゴン下にてCH₂Cl₂ (40 mL) 中に5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル (2.00 g、7.46 mmol) を含む溶液に、Et₂AlCl (ヘキサン中 1 M、14.9 mL、14.9 mmol) を加えた。混合物を0℃で30分攪拌し、CH₂Cl₂ (40 mL) 中の塩化アセチル (1.17 g、14.92 mmol) を滴下して加えた。混合物を4℃で12時間維持し、rtで4時間攪拌した。NaHCO₃ (水性、飽和) を加え、混合物をEtOAcで抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、754 mg (33%) の副題生成物を得た。

20

(b) 3-アセチル-5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-アセチル-5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) と4-イソプロポキシフェニルボロン酸から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(c) 3-アセチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-アセチル-5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (b) 参照) とビス(ピナコラト)ジボランから実施例 9 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

30

(d) 3-アセチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-アセチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (c) 参照) と2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから実施例 9 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(e) 3-アセチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

3-アセチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (d) 参照) から実施例 2 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。

40

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 4.6-13.9 (1H, br s) 9.09-9.04 (1H, m) 8.98 (1H, d, J = 1.4 Hz) 8.32-8.19 (2H, m) 8.13 (1H, dd, J = 8.8, 1.7 Hz) 7.46-7.37 (2H, m) 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.18-7.08 (2H, m) 4.72 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 2.62 (3H, s) 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0129】

実施例 2 3

3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) 5-ブロモ-3-エチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

50

CF₃COOH (4 mL) 中に 3-アセチル-5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル (実施例 22 の工程 (a) 参照) (477 mg、1.54 mmol) を含む溶液に Et₃SiH (953 μL、5.90 mmol) を加えた。混合物を rt で 2.5 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮した。EtOH からの結晶化により、副題化合物 (300 mg、66%) を得た。

(b) 5-ブロモ-3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-3-エチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) と 4-イソプロポキシフェニルボロン酸から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(c) 3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (b) 参照) とビス(ピナコラト)ジボロンから実施例 9 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(d) 3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (c) 参照) と 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから実施例 9 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(e) 3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

3-エチル-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (d) 参照) から実施例 2 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 12.89 (1H, s) 9.05-9.00 (1H, m) 8.63-8.59 (1H, m) 8.34-8.21 (2H, m) 8.12 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz) 7.29-7.21 (2H, m) 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.08-6.99 (2H, m) 4.69 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 3.26-3.11 (2H, m) 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz) 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz)。

【0130】

実施例 24

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

(a) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (実施例 19 の工程 (b) 参照) と 4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸から実施例 1 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。

(b) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) から実施例 2 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 12.9-12.6 (1H, br s) 8.05-8.01 (1H, m) 7.88-7.78 (2H, m) 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 1.4 Hz) 7.49-7.40 (2H, m) 7.27-7.18 (2H, m) 7.10-6.98 (3H, m) 4.68 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 2.63 (3H, s) 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0131】

10

20

30

40

50

実施例 25

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) 5-ブromo-3-ヨードインドール-2-カルボン酸エチルエステル

アセトン (70 mL) 中に N-クロロスクシンイミド (6.0 g、44.8 mmol) を含む溶液に、アセトン (170 mL) 中に NaI (6.66 g、44.8 mmol) を含む溶液を、15 分かけて滴下して加えた。アルゴン下で 15 分間攪拌した後、アセトン (70 mL) 中に 5-ブromoインドール-2-カルボン酸エチルエステル (10.0 g、37.3 mmol) を含む溶液を滴下して加えた。rt で 30 分間攪拌した後、混合物を Na₂S₂O₃ (水性、飽和) に注ぎ、EtOAc で抽出した (3×200 mL)。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮した。EtOAc-石油エーテルからの結晶化により、副題化合物 (13.5 g、92%) を得た。

(b) 5-ブromo-3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブromo-3-ヨードインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) と 4-イソプロポキシフェニルボロン酸から実施例 1 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(c) 5-ブromo-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

THF (10 mL) 中に 5-ブromo-3-ヨード-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (b) 参照; 1.2 g、2.27 mmol) を含む溶液に -40 °C で iPrMgCl・LiCl (THF 中 1 M、5.0 mL、5 mmol) を加えた。Me₂S₂ (1.0 mL、11.35 mmol) を 30 分後に加え、混合物を rt で一晩攪拌した。NH₄Cl (水性、飽和) を加え、混合物を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (1.15 g、85%) を得た。

(d) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

t-BuLi (ペンタン中 1.5 M、3.0 mL、4.5 mmol) を Et₂O (10 mL) に -78 °C にて滴下して加えた。Et₂O (3 mL) 中の 2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (504 mg、2.23 mmol) をシリンジによって加え、混合物を -78 °C で 20 分攪拌し、-78 °C に冷却した ZnCl₂ (Et₂O 中 1 M、4.9 mL、4.9 mmol) 中にカニューレ挿入した。混合物を rt まで温め、3 時間攪拌した。THF (10 mL) を加え、その溶液を、アルゴン下で 5-ブromo-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (c) 参照、500 mg、1.12 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (109 mg、0.13 mmol)、CuI (51 mg、0.27 mmol) 及び N-メチル-ピロリジン-2-オン (3.5 mL) の混合物中にカニューレ挿入した。混合物を 80 °C で 6 時間加熱し、NH₄Cl (水性、飽和、50 mL) 中に注ぎ、t-BuOMe (3×25 mL) で抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライト (登録商標) で濾過した。固形物を t-BuOMe で洗浄し、混合した濾液を濃縮し、ドライ Et₂O に溶解させた。HCl (ジオキサン中 4 M、500 µL、2.0 mmol) を加え、混合物を 10 分間攪拌し、濃縮した。無水 Et₂O による粉碎によって、副題化合物 (200 mg、32%) を得た。

(e) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩 (200 mg、0.36 mmol、上の工程 (d) 参照)、NaOH (水性、2 M、2 mL) 及びジオキサン

(3 mL) の混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。混合物を HCl (水性、1 M) で pH 5 に酸性化し、濾過した。固形物を EtOAc から再結晶化させ、表題化合物 (98 mg、56%) を得た。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 13.4-13.3 (1H, br s) 9.04 (1H, s) 8.62 (1H, s) 8.27 (2H, m) 8.13 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz) 7.35-7.27 (2H, m) 7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz) 7.09-7.00 (2H, m) 4.68 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 3.31 (3H, s, overlapped with water) 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0132】

実施例 26

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルフィニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸 10

(a) 5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルフィニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (315 mg、0.70 mmol; 実施例 25 の工程 (c) 参照)、過ヨウ素酸テトラブチルアンモニウム (335 mg、0.77 mmol) 及び塩化 5,10,15,20-テトラフェニル-21H,23H-ポルフィン鉄 (III) (10 mg、0.014 mmol) 及び CH₂Cl₂ の混合物を 0 °C で 6 時間撹拌した。濃縮してクロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (220 mg、67%) を得た。

(b) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルフィニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸 20

5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルフィニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) から実施例 25 の工程 (d) に従い、ついで加水分解 (実施例 25 の工程 (e) 参照) によって、表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 14.0-13.7 (1H, br s) 9.27 (1H, s) 9.04 (1H, s) 8.27 (1H, dd, J = 9.0, 1.9 Hz) 8.19-8.10 (2H, m) 7.39-7.29 (2H, m) 7.18 (1H, d, J = 9.0 Hz) 7.10-7.01 (2H, m) 4.69 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 3.07 (3H, s) 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0133】

実施例 27

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルホニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸 30

(a) 5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

0 °C にて THF (6 mL) 中に 5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルスルファニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (315 mg、0.70 mmol; 実施例 25 の工程 (c) 参照) を含む冷却溶液に、水 (9 mL) 中のオキソン (登録商標) (2.16 g、3.51 mmol) を加えた。rt で 4 日間撹拌した後、混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。混合した抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (240 mg、71%) を得た。

(b) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルホニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸 40

5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) から実施例 25 の工程 (d) に従い、ついで加水分解 (実施例 25 の工程 (e) 参照) によって、表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 14.7-14.0 (1H, br s) 9.07 (1H, s) 8.84 (1H, s) 8.30 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz) 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz) 8.16 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz) 7.46-7.38 (2H, m) 7.31 (1H, d, J = 9.0 Hz) 7.16-7.07 (2H, m) 4.71 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 3.40 (3H, s) 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0134】

実施例 28

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

(a) N-(4-クロロ-フェニル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド

0℃で4-クロロフェニルアミン(5g、39.2mmol)、Et₃N(7.2mL、51.0mmol)及び無水CH₂Cl₂(35mL)の混合物に塩化2,2-ジメチルプロピオンイル(6.3mL、51.0mmol)を滴下して加えた。混合物をrtにて6時間攪拌し、水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。残渣をEtOAc-石油エーテルから結晶化させて、副題化合物(7.74g、93%)を得た。

10

(b) N-[4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド

無水Et₂O(50mL)中のN-(4-クロロ-フェニル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド(5g、23.6mmol;上の工程(a)参照)懸濁液にTMEDA(3.6mL、23.6mmol)を加えた。混合物を-15℃に冷却し、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、22mL、54.3mmol)をシリンジを介して入れた。混合物を0℃に2時間維持し、-20℃に冷却した。トリフルオロ酢酸メチルエステル(3.33mL、33.1mmol)を素早く加えた。30分後、HCl(水性、1M、150mL)を、温度を25℃以下に維持しながら添加した。有機層を集め、水性層をEtOAcで抽出した。混合した有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物(5.5g、75%)を得た。

20

(c) 1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン

氷酢酸(50mL)中にN-[4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド(5.5g、17.9mmol;上の工程(b)参照)を含む溶液にHCl(水性、濃)を加え、混合物を65-70℃で4時間加熱した。スラリーを0-5℃に冷却し、越え異物を濾過して除去し、石油エーテル/EtOAc(10:1)で洗浄し、t-BuOMe(25mL)に溶解させた。水(6.5mL)とNaOAc(2.15g、32.9mmol)を加え、混合物をrtで30分間攪拌した。有機層を集め、水とブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。固形残渣をEtOAc/石油エーテルから再結晶化させて、副題化合物(3.44g、86%)を得た。

30

(d) N-[4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル]オキサミド酸エチルエステル

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン(3.72g、21.9mmol;上の工程(c)参照)、クロロオキシ酢酸エチルエステル(2.45mL、21.9mmol)及びトルエン(20mL)の混合物を110℃で攪拌しながら4時間加熱した。-15℃への冷却の際に、沈殿物が生成し、これを濾過し、石油エーテルで洗浄し、乾燥させ、4.37g(81%)の副題化合物を得た。

(e) 5-クロロ-3-トリフルオロメチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

THF(120mL)中のTiCl₄(3.6mL、32.8mmol)の溶液を、THF(20mL)中のN-[4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル]オキサミド酸エチルエステル(4.37g、13.5mmol;上の工程(d)参照)及び亜鉛ダスト(4.24g、64.8mmol)に加えた。アルゴン下で2時間攪拌後、混合物をシリカゲル(100mL)に吸着させ、これをCH₂Cl₂で溶出させた。溶出液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物(2.0g、51%)を得た。

40

(f) 5-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-トリフルオロメチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-クロロ-3-トリフルオロメチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル(上の工程(e)参照)と4-イソプロポキシフェニルボロン酸から実施例1の工程(b)に従っ

50

て副題化合物を調製した。

(g) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3-トリフルオロメチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-トリフルオロメチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (f) 参照) とビス(ピナコラト)ジボロンから実施例 9 の工程 (a) に従って副題化合物を調製した。

(h) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3-トリフルオロメチルインドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (g) 参照) と 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから実施例 9 の工程 (b) に従って副題化合物を調製した。

(i) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (h) 参照) から実施例 2 の工程 (b) に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 14.5-13.5 (1H, br s) 9.04 (1H, s) 8.58 (1H, s) 8.25-8.23 (2H, m) 8.15 (1H, dd, J = 9.0, 1.6 Hz) 7.43-7.36 (2H, m) 7.27 (1H, d, J = 9.0 Hz) 7.13-7.06 (2H, m) 4.69 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0135】

実施例 29

3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]-プロピオン酸

(a) 5-(4-tert-ブチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル (3.48 g、13 mmol)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (4.63 g、26 mmol)、K₃PO₄ (9.93 g、45 mmol)、Pd(OAc)₂ (146 mg、0.65 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (396 mg、2530 1.3 mmol)、EtOH (20 mL) 及びトルエン (10 mL) の混合物を、アルゴン下で rt にて 20 分間攪拌した後、100 °C で 24 時間加熱した。混合物を rt まで冷却し、NaHCO₃ (水性、飽和) に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (3.27 g、78%) を得た。

(b) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

方法 A

5-(4-tert-ブチルフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (0.95 g、2.96 mmol; 上の工程 (a) 参照)、CuI (56 mg、0.30 mmol)、K₃PO₄ (1.25 g、5.90 mmol)、N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン (91 μL、0.89 mmol)、1-ブロモ-4-シクロペンチルオキシベンゼン (1.42 g、5.9 mmol) 及びトルエン (10 mL) の混合物を 110 °C で 24 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ (水性、飽和)、HCl (水性、0.1 M) 及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (1.96 g、69%) を得た。

方法 B

無水 CH₂Cl₂ (80 mL) と続く Et₃N (3.10 mL、22.0 mmol) 及びピリジン (1.80 mL、22.0 mmol) を、5-(4-tert-ブチルフェニル)イン

ドール-2-カルボン酸エチルエステル (3.54 g、11.0 mmol; 上の工程 (a) 参照)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4.00 g、22.0 mmol)、3 Å モレキュラーシーブ (およそ 7 g) 及び 4-シクロペンチルオキシフェニルボロン酸 (4.54 g、22.0 mmol) に加えた。混合物を rt で 48 時間激しく攪拌した後、更なる Et_3N (1.6 mL、11.0 mmol)、ピリジン (0.90 mL、11.0 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.00 g、11.0 mmol) 及び 4-シクロペンチルオキシフェニルボロン酸 (2.27 g、11.0 mmol) を加え、混合物を rt にて 48 時間攪拌した。(TLC で判定して) 反応が完了した後に、混合物をセライト (登録商標) によって濾過し、 EtOAc で洗浄した。混合した液体を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物 (3.7 g、70%) を得た。

(c) [5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]-メタノール

Et_2O (40 mL) 中の 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1.93 g、4.00 mmol; 上の工程 (b) 参照) の溶液を、0 °C にて Et_2O (100 mL) 中の LiAlH_4 (300 mg、8.0 mmol) の懸濁液にアルゴン下で滴下して加えた。混合物を rt で 2 時間攪拌し、更に NH_4Cl (水性、飽和) と EtOAc を加えた。有機層を集め、 NH_4Cl (水性、飽和) とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮して、1.67 g (95%) の副題化合物を白色固形物として得た。

(d) 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボアルデヒド

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の [5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]-メタノール (0.53 g、1.20 mmol; 上の工程 (c) 参照) の溶液に、rt にて MnO_2 (350 mg、4.03 mmol) を加え、混合物を rt で 24 時間攪拌した。更なる MnO_2 (350 mg、4.03 mmol) を加えた後、4 時間後と 8 時間後にもう 2 回分 (それぞれ 350 mg) 加えた。20 時間後、混合物を濾過し、濃縮した。固形残渣を EtOH から再結晶化させて、0.43 g (81%) の副題化合物を得た。

(e) 3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]アクリル酸エチルエステル

DMF (5 mL) 中に 5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボアルデヒド (576 mg、1.32 mmol; 上の工程 (d) 参照) を含む溶液に、 DMF (2 mL) 中の (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸エチルエステルを加えた。rt で 4 時間後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (420 mg、63%) を黄色泡状物として得た。

(f) 3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル

EtOAc - EtOH の 1 : 1 混合物 (6 mL) 中の 3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]アクリル酸エチルエステル (225 mg、1.32 mmol; 上の工程 (e) 参照) の溶液を、10% Pd カーボン (10 mg、0.094 mmol) 上で 12 時間水素化 (rt、5 気圧) させた。混合物をセライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、淡い黄色油として副題化合物 (210 mg、95%) を得た。

(g) 3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]-プロピオン酸

3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル (200 mg、0.39 mmol; 上の工程 (f) 参照) から実施例 2 の工程 (b) に従って 59% の収率 (110 mg) で表題化合物を調

10

20

30

40

50

製した。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ 12.6-12.0 (1H, br s) 7.76-7.75 (1H, m) 7.59-7.53 (2H, m) 7.46-7.41 (2H, m) 7.34-7.28 (3H, m) 7.13-7.07 (2H, m) 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz) 6.43 (1H, s) 4.94-4.86 (1H, m) 2.83-2.75 (2H, m) 2.60-2.53 (2H, m) 1.98-1.60 (8H, m) 1.30 (9H, s)。

【0136】

実施例 30

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール

(a) 5-ブロモインドール-2-カルボン酸アミド

DMF (1.0 mL) と SOCl_2 (12.5 mL、168 mmol) を、 Et_2O (200 mL) 中の 5-ブロモインドール-2-カルボン酸 (8.06 g、34 mmol) の溶液に加えた。rt で 2 時間後、揮発分を除去し、残渣を Et_2O (200 mL) に溶解させ、 -60°C で NH_3 (1) に加えた。混合物を rt までゆっくりと温め、12 時間攪拌した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水、 NaHCO_3 (水性、飽和)、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮して、副題化合物 (7.22 g、90%) を得て、これを更なる精製をしないで次の工程で用いた。

(b) 5-ブロモインドール-2-カルボニトリル

5-ブロモインドール-2-カルボン酸アミド (7.22 g、30 mmol; 上の工程 (a) 参照) と POCl_3 (160 mL) の溶液を還流下で 15 分間加熱した。混合物を rt まで冷却し、砕いた氷と冷水性 NaOH の混合物中にゆっくりと注ぎ、 EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮して、副題化合物 (6.27 g、94%) を得て、これを更なる精製をしないで次の工程で用いた。

(c) 5-ブロモ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル

無水 CH_2Cl_2 (270 mL)、 Et_3N (4.86 mL、34.7 mmol) 及びピリジン (2.82 mL、34.7 mmol) を、5-ブロモインドール-2-カルボニトリル (3.83 g、17.3 mmol; 上の工程 (b) 参照)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (6.29 g、34.7 mmol)、3 Å モレキュラーシーブ (およそ 7 g) 及び 4-シクロペンチルオキシフェニルボロン酸 (7.15 g、34.7 mmol) に加えた。混合物を rt で 72 時間激しく攪拌し、セライト (登録商標) によって濾過した。固形物を EtOAc で洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (3.87 g、59%) を得た。

(d) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボニトリル

80°C にて 5-ブロモ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル (0.80 g、2.1 mmol、上の工程 (c) 参照)、 KOAc (0.30 g、3.15 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.59 g、2.3 mmol) 及びジオキサン (8 mL) の攪拌混合物に、ジオキサン (13.5 mL) 中の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62 mg、0.067 mmol) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (113 mg、0.40 mmol) をアルゴン下で加えた。 80°C で 18 時間加熱後、混合物を冷却し、セライト (登録商標) で濾過した。固形物を EtOAc で洗浄し、混合した濾液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物 (0.55 g、61%) を得た。

(e) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボニトリル

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボニトリル (480 mg、1.14 mmol; 上の工程 (d) 参照)、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (380 mg、1.72 mmol)、 Na_2CO_3 (水性、2 M、1.70 mL、3.42 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64 mg、0.06 mmol)、 EtOH (5 mL) 及びトルエン (

10

20

30

40

50

20 mL) の攪拌混合物を 80 °C で 23 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (464 mg、92%) を得た。

(f) 1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボニトリル (147 mg、0.33 mmol; 上の工程 (e) 参照)、トリエチルアンモニウム塩酸塩 (136 mg、0.99 mmol)、アジ化ナトリウム (64 mg、0.99 mmol) 及びトルエン (2 mL) の攪拌混合物を 90 °C で 18 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、HCl (水性、0.05 M) 及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (143 mg、88%) を得た。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 9.01 (1H, s) 8.63 (1H, d, J=1.3 Hz) 8.30-8.20 (2H, m) 8.11 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz) 7.45 (1H, s) 7.34-7.24 (2H, m) 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz) 7.07-6.98 (2H, m) 4.94-4.82 (1H, m) 2.06-1.49 (8H, m)。

【0137】

実施例 31

[5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸・トリエチルアンモニウム塩

(a) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル

MeCN (25 mL) 中のベンゾキノン (1.41 g、13.1 mmol) の溶液に、J. Org. Chem. 16, 896 (1951) の手順に従って調製した 3-(4-イソプロポキシアミノ)-3-エトキシカルボニルメチルアクリル酸エチルエステル (2.76 g、10.5 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 20 時間アルゴン下で加熱し、4 °C に 20 時間維持した。固形物を濾過して除去し、MeCN から再結晶化して副題生成物 (1.40 g、40%) を得た。

(b) 2-カルボキシメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸エチルエステル (0.40 g、0.94 mmol; 上の工程 (a) 参照)、NaOH (0.40 g、10 mmol) 及び水 (10 mL) の混合物を還流下で 1 時間加熱し、rt に冷却した。HCl (水性、濃) での酸性化により沈殿物が得られ、これを濾過し、洗浄し、乾燥させて、副題化合物 (0.34 g、93%) を得た。

(c) 2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸

HCl (EtOH 中 0.5%、5 mL) 中の 2-カルボキシメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸 (330 mg、0.89 mmol; 上の工程 (b) 参照) の溶液を還流下で 20 分加熱した。混合物を濃縮し、Na₂CO₃ (水性、5%、20 mL) を加えた。混合物を EtOAc で洗浄し、HCl (水性、濃) で酸性化して沈殿物を得、これを濾過し、水で洗浄し、乾燥して副題化合物 (207 mg、58%) を得た。

(d) [5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸エチルエステル

2-エトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-3-カルボン酸 (200 mg、0.5 mmol; 上の工程 (c) 参照) を、ガスの発生が止まるまでアルゴン下で 230 °C にて加熱した。クロマトグラフィーによる精製によって、そのままで固化する油として副題化合物 (113 mg、63%) を得た。

(e) [1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-クロロフェノキシ)インドール-2-イル]酢酸エチルエステル

10

20

30

40

50

[5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸エチルエステル (100 mg、0.28 mmol; 上の工程 (d) 参照)、3-クロロフェニル硼酸 (97 mg、0.62 mmol)、 CH_2Cl_2 、 Et_3N 、ピリジン及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (実施例 30 の工程 (c) 参照) から副題化合物を調製し、49%の収率で表題化合物を得た。生成物は更なる精製を行わないで次の工程で使用了。

(f) [5-(3-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸・トリエチルアンモニウム塩

[1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-クロロフェノキシ)インドール-2-イル]酢酸エチルエステル (120 mg、0.26 mmol; 上の工程 (e) 参照)、 LiOH ・水和物 (140 mg、3.34 mmol) 及び水 (9 mL) の混合物を還流下で 1.5 時間加熱し、rt まで冷却し、クエン酸 (水性) で酸性化し、 Et_2O で抽出した。混合した抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) させ、トリエチルアミンを添加した。濃縮により白色泡状物として表題化合物 (105 mg、75%) を得た。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO-d_6 , ppm) d 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz) 7.40-7.25 (4H, m) 7.13-7.03 (3H, m) 6.99 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 6.95-6.85 (2H, m) 6.82 (1H, dd, $J=8.6, 2.2$ Hz) 6.51 (1H, s) 4.69 (1H, septet, $J=6.0$ Hz) 3.59 (2H, s, overlapped with water) 1.32 (6H, d, $J=6.0$ Hz)。

【0138】

実施例 32

[5-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸 [5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸エチルエステル (実施例 31 の工程 (d) 参照) と 4-クロロフェニル硼酸から実施例 31 の工程 (e) 及び (f) に従い、続いて上述したように加水分解とトリエチルアミン塩生成によって、表題化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO-d_6 , ppm) d 7.39-7.29 (4H, m) 7.22 (1H, d, $J=2.1$ Hz) 7.10-6.88 (5H, m) 6.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz) 6.42 (1H, s) 4.67 (1H, septet, $J=6.0$ Hz) 3.44 (2H, s) 1.31 (6H, d, $J=6.0$ Hz)。

【0139】

実施例 33

[5-(2-クロロフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸 [5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-イル]酢酸エチルエステル (実施例 31 の工程 (d) 参照) と 2-クロロフェニル硼酸から実施例 31 の工程 (e) 及び (f) に従い、続いて上述したように加水分解とトリエチルアミン塩生成によって、表題化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO-d_6 , ppm) d 7.55 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz) 7.35-7.21 (3H, m) 7.18 (1H, d, $J=2.0$ Hz) 7.15-7.03 (3H, m) 6.97 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 6.88 (2H, dd, $J=8.0, 1.3$) 6.79 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz) 6.48 (1H, s) 4.69 (1H, septet, $J=6.0$ Hz) 3.59 (2H, s) 1.32 (6H, d, $J=6.0$ Hz)。

【0140】

実施例 34

3-クロロ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)インドール

(a) 5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル (4.00 g、14.9 mmol)、 SO_2Cl_2 (1.8 mL、22.4 mmol) 及びベンゼン (125 mL) の混合物を 90°C で 2.5 時間攪拌し、rt に冷却した。 NaHCO_3 (水性、飽和) を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮した。残渣をトルエンから結晶化して、副題化合物 (3.87 g、85%) を得た。

(b) 5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボン酸エチルエステル (7.78 g、25.7 mmol、上の工程 (a) 参照)、NaOH (5.14 g、128 mmol)、水 (12 mL) 及びジオキサン (50 mL) の混合物を 80 °C で 1 時間攪拌し、rt まで冷却した。HCl (1 M、400 mL) をゆっくり添加し、沈殿物を集め、水で洗浄して、副題化合物 (6.71 g、95%) を得た。

(c) 5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボニトリル

5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボン酸 (上の工程 (b)) から実施例 30 の工程 (a) 及び (b) に従って副題化合物を調製した。

(d) 5-ブロモ-3-クロロ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル

5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボニトリル (上の工程 (c)) から実施例 30 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。

(e) 3-クロロ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)インドール

5-ブロモ-3-クロロ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル (上の工程 (d)) から実施例 30 の工程 (d)、(e) 及び (f) に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 9.05 (1H, s) 8.54 (1H, s) 8.22 (1H, d, J = 8.6 Hz) 8.26 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz) 8.02 (1H, dd, J = 8.9, 1.6 Hz) 7.34 (1H, d, J = 8.9 Hz) 7.30-7.21 (2H, m) 7.03-6.93 (2H, m) 4.90-4.78 (1H, m) 2.02-1.50 (8H, m)

【0141】

実施例 35

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール

5-ブロモ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル (実施例 30 の工程 (c) 参照) (5.0 g、13 mmol)、4-トリフルオロベンゼンボロン酸 (4.94 g、26 mmol)、K₂PO₄ (9.93 g、45 mmol)、Pd(OAc)₂ (146 mg、0.65 mmol)、トリ-*o*-トリホスフィン (396 mg、1.3 mmol)、EtOH (20 mL) 及びトルエン (10 mL) の混合物をアルゴン下で rt にて 20 分間攪拌し、100 °C で 24 時間加熱した。混合物を rt まで冷却し、NaHCO₃ (水性、飽和) に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。続いて、テトラゾールを実施例 30 の工程 (f) に従って調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 8.17 (1H, d, J = 1.3 Hz) 8.00-7.89 (2H, m) 7.87-7.79 (2H, m) 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 1.3 Hz) 7.42 (1H, s) 7.34-7.25 (2H, m) 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.09-6.99 (2H, m) 4.93-4.87 (1H, m) 2.11-1.51 (8H, m)

【0142】

実施例 36

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール

5-ブロモ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル (実施例 30 の工程 (c) 参照) と 4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から実施例 34 に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 8.08 (1H, d, J = 1.3 Hz) 7.89-7.88 (2H, m) 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 1.3 Hz) 7.52-7.41 (2H, m) 7.40 (1H, s) 7.34-7.24 (2H, m) 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.08-6.98 (2H, m) 4.95-4.83 (1H, m) 2.10-1.51 (8H, m)

【0143】

実施例 37

3-クロロ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-

10

20

30

40

50

トリフルオロメトキシフェニル)インドール

5-ブロモ-3-クロロ-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル(実施例30の工程(d)参照)と4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から実施例30に従い、ついで実施例30の工程(f)に従うテトラゾール生成によって、表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 7.93 (1H, s) 7.92-7.80 (2H, m) 7.67 (1H, d, J = 8.9 Hz) 7.51-7.40 (2H, m) 7.28 (1H, d, J = 8.9 Hz) 7.30-7.17 (2H, m) 7.02-6.90 (2H, m) 4.89-4.77 (1H, m) 2.04-1.44 (8H, m)

【0144】

実施例38

10

3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール

5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボニトリル(実施例34の工程(c)参照)、4-イソプロポキシベンゼンボロン酸及び4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から実施例37に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 7.98-7.82 (3H, m) 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz) 7.52-7.42 (2H, m) 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.29-7.19 (2H, m) 7.05-6.94 (2H, m) 4.66 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.30 (6H, d, J = 6.0 Hz)

【0145】

実施例39

20

3-クロロ-1-(4-シクロプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール

(a) 1-ブロモ-4-(2-ブロモエトキシ)ベンゼン

4-ブロモフェノール(30 g、173 mmol)、ジブロモエタン(40 mL、464 mmol)、NaOH(11.0 g、275 mmol)及び水(430 mL)の混合物を還流下で11時間加熱した。層を分離させ、有機相を濃縮し、蒸留して副題化合物(40.1 g、83%)を得た。

(b) 1-ブロモ-4-ビニルオキシベンゼン

0℃でTHF(120 mL)中の1-ブロモ-4-(2-ブロモエトキシ)ベンゼン(19.9 g、100 mmol、上の工程(a)参照)の溶液にKOt-Bu(14.0 g、125 mmol)を少しずつ10分かけて添加した。rtで16時間後、水(400 mL)で希釈し、混合物を石油エーテル(4×100 mL)で抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。真空蒸留によって副題化合物(11.5 g、58%)を得た。

30

(c) 1-ブロモ-4-シクロプロポキシベンゼン

1-ブロモ-4-ビニルオキシベンゼン(11.5 g、58 mmol)、クロロヨードメタン(41 g、232 mmol)及びジクロロエタン(180 mL)の混合物に0℃で3時間かけてジエチル亜鉛(ヘキサン中15%、95.5 mL、116 mmol)を加えた。30分後、NH₄Cl(水性、飽和、200 mL)及び石油エーテル(300 mL)を添加した。有機相を集め、濃縮した。残渣を石油エーテルに溶解させ、濾過し、濃縮して副題化合物(11.7 g、94%)を得た。

40

(d) 4-シクロプロポキシベンゼンボロン酸

-78℃にてTHF(80 mL)中の1-ブロモ-4-シクロプロポキシベンゼン(5.0 g、34.3 mmol)の溶液に17分かけてn-BuLi(ヘキサン中2.5 M、9.76 mL、24.4 mmol)を添加した。40分後、B(OEt)₃(5.9 mL、34.3 mmol)を加え、混合物をrtに達しさせ、tで18時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、HCl(水性、1 M、70 mL)を添加した。30分後、混合物をt-BuOMe(3×50 mL)で抽出し、混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。残渣を石油エーテルで洗浄して、副題化合物(1.5 g、34%)を得た。

50

(e) 3-クロロ-1-(4-シクロプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)インドール

5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボニトリル (実施例 34 の工程 (c) 参照)、4-シクロプロポキシベンゼンボロン酸 (上の工程 (d) 参照) 及び 4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から実施例 37 に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 7.97-7.83 (3H, m) 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz) 7.53-7.42 (2H, m) 7.34-7.23 (3H, m) 7.20-7.10 (2H, m) 3.94-3.86 (1H, m) 0.88-0.64 (4H, m)

【0146】

実施例 40

10

3-クロロ-1-(4-シクロプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール

5-ブロモ-3-クロロインドール-2-カルボニトリル (実施例 34 の工程 (c) 参照)、4-イソプロポキシベンゼンボロン酸 (実施例 34 の工程 (c) 参照) 及び 4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から実施例 37 に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 8.08-7.93 (3H, m) 7.89-7.79 (2H, m) 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 1.4 Hz) 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.30-7.20 (2H, m) 7.06-6.95 (2H, m) 4.66 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.30 (6H, d, J = 6.0 Hz)

【0147】

実施例 41

20

1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール

(a) 5-ベンジルオキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

トルエン (30 mL) 中の 5-ベンジルオキシインドール-2-カルボン酸エチルエステル (2.38 g、8.1 mmol)、CuI (153 mg、0.81 mmol)、K₃PO₄ (3.43 g、16.2 mmol)、N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン (260 µL、2.42 mmol) 及び 1-ブロモ-4-イソプロポキシベンゼン (3.48 g、1.62 mmol) を 120 °C で 24 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ (水性、飽和)、HCl (水性、0.1 M) 及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (2.99 g、89%) を得た。

30

(b) 5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

EtOAc (60 mL) 及び EtOH (40 mL) 中の 5-ベンジルオキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (2.97 g、6.9 mmol; 上の工程 (a) 参照) の溶液を、Pd-C 上で雰囲気温度及び圧で 1 時間、水素化した。セライト (登録商標) での濾過と濃縮により、副題化合物 (2.33 g、99%) が得られた。

(c) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

40

無水 CH₂Cl₂ (15 mL)、Et₃N (0.40 mL、2.94 mmol) 及び ピリジン (0.23 g、2.94 mmol) を、5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (0.50 g、1.47 mmol; 上の工程 (b) 参照)、Cu(OAc)₂ (0.27 g、1.47 mmol) 及び トリフルオロベンゼンボロン酸 (0.56 g、2.94 mmol) に加えた。混合物を rt で 72 時間激しく攪拌した。(TLC で判定して) 反応が完了した後、混合物をセライト (登録商標) によって濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (0.32 g、55%) を得た。

(d) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インド

50

ール-2-カルボニトリル

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(上の工程(c))から実施例34の工程(b)及び(c)に従って副題化合物を調製した。

(e) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2-カルボニトリル(上の工程(d)参照)から実施例30の工程(f)に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 7.78-7.65 (2H, m) 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz) 7.39-7.24 (3H, m) 7.23-6.98 (6H, m) 4.70 (1H, septet, J = 6.1 Hz) 1.33 (6H, d, J = 6.1 Hz)

【0148】

実施例42

3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール

(a) 3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

−9℃にて10分かけて、無水Et₂O(75mL)中の1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(0.967g、2.0mmol、実施例41の工程(c)参照)の溶液に、無水Et₂O(20mL)中のSO₂Cl₂(243μL、3.90mmol)を加えた。混合物を0℃で24時間攪拌し、NaHCO₃(水性、飽和)、水及びブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。残渣を少量の石油エーテルで洗浄して副題化合物(0.85g、82%)を得た。

(b) 3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール

3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(上の工程(a)参照)から実施例41の工程(d)及び(e)に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 7.80-7.67 (2H, m) 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz) 7.36-7.10 (6H, m) 7.07-6.95 (2H, m) 4.66 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0149】

実施例43

3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]アクリル酸

3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル]-アクリル酸エチルエステル(実施例29の工程(e)参照)から実施例29の工程(g)に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 7.83 (1H, d, J = 1.3 Hz) 7.61-7.55 (2H, m) 7.47-7.38 (3H, m) 7.33-7.26 (2H, m) 7.13-6.99 (5H, m) 6.37 (1H, d, J = 16.0 Hz) 4.94-4.86 (1H, m) 1.99-1.59 (8H, m) 1.30 (9H, s)。

【0150】

実施例44

((5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル)メチル-アミノ)酢酸

(a) ((5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル)メチル-アミノ)酢酸エチルエステル

5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-

10

20

30

40

50

カルボアルデヒド (200 mg、0.46 mmol; 実施例 29 の工程 (d) 参照)、N-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (138 mg、0.90 mmol)、酢酸ナトリウム (52 mg、0.72 mmol) 及びメタノール (11 mL) の混合物を rt で 1 時間攪拌した。NaCNBH₃ (93 mg、1.48 mmol) を加え、混合物を rt で 24 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物 (120 mg、49%) を得た。

(b) ((5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル)メチル-アミノ)酢酸

((5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)インドール-2-イル)メチル-アミノ)酢酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) から実施例 29 の工程 (g) に従って、表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 12.5-11.5 (1H, br s) 7.82-7.77 (1H, m) 7.60-7.52 (2H, m) 7.47-7.29 (5H, m) 7.08-7.00 (3H, m) 6.59-6.56 (1H, m) 4.94-4.82 (1H, m) 3.67 (2H, s) 3.13 (2H, s) 2.56 (3H, s) 2.05-1.52 (8H, m) 1.29 (9H, s)。

【0151】

実施例 45

3-[3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]アクリル酸

(a) 3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブromo-3-クロロインドール-2-カルボン酸エチルエステル (実施例 34 の工程 (a)) とビス(ピナコラト)ジボロンから実施例 30 の工程 (d) に従って副題化合物を調製した。

(b) 3-クロロ-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (a) 参照) と 2-ブromo-5-トリフルオロメチルピリジンから実施例 30 の工程 (e) に従って副題化合物を調製した。

(c) 3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-クロロ-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (b) 参照) と 4-イソプロポキシボロン酸から実施例 30 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。

(d) [3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]メタノール

3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (c) 参照) から実施例 29 の工程 (c) に従って副題化合物を調製した。

(e) 3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボアルデヒド

[3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]メタノール (上の工程 (d) 参照) から実施例 29 の工程 (d) に従って副題化合物を調製した。

(f) 3-[3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]アクリル酸エチルエステル

3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボアルデヒド (上の工程 (e) 参照) とトリフェニルホスファニリデン酢酸エチルエステルから実施例 29 の工程 (e) に従って副題化合物を調製した。

10

20

30

40

50

(g) 3-[3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]アクリル酸

3-[3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]アクリル酸エチルエステル(上の工程(f)参照)から実施例29の工程(g)に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 12.7-12.5 (1H, br s) 9.05-9.01 (1H, m) 8.49-8.45 (1H, m) 8.34-8.20 (2H, m) 8.14 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz) 7.45-7.37 (2H, m) 7.36 (1H, d, J = 16 Hz) 7.21-7.12 (3H, m) 6.29 (1H, d, J = 16 Hz) 4.74 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz)

【0152】

10

実施例46

3-[1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]プロピオン酸

(a) 3-[1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]プロピオン酸エチルエステル

EtOH (3 mL) 中の 3-[3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]アクリル酸エチルエステル(実施例45の工程(f)参照)の溶液にシクロヘキセン(2.0 mL)と10% Pd-C (120 mg、1.13 mmol)を加えた。混合物をマイクロ波照射によって135℃で20分間加熱し、セライト(登録商標)で濾過した。濾液を濃縮して190 mg (91%)の副題生成物を得た。

20

(b) 3-[1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]プロピオン酸

3-[1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-イル]プロピオン酸エチルエステル(上の工程(a)参照)から実施例29の工程(g)に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 12.22 (1H, s) 8.98-8.94 (1H, m) 8.39-8.35 (1H, m) 8.24-8.11 (2H, m) 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz) 7.38-7.30 (2H, m) 7.15-7.08 (2H, m) 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.52 (1H, s) 4.71 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 2.84-2.73 (2H, m) 2.63-2.53 (2H, m) 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz)

30

【0153】

実施例47

[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-イル]ホスホン酸モノエチルエステルナトリウム塩

(a) プロピオニルホスホン酸ジエチルエステル

塩化プロピオニル(8.9 mL、100 mmol)を0℃でリン酸トリエチルエステル(16.7 mL、100 mmol)に滴下して加えた。0℃で1時間後、rtで混合物を一晚攪拌した。濃縮と蒸留(11 Torrで沸点200-210℃)により12.8 g (66%)の副題化合物を得た。

(b) (5-ブロモ-3-メチルインドール)-2-ホスホン酸ジエチルエステル

40

無水トルエン(70 mL)中の塩化N'-(4-ブロモフェニル)ヒドラジニウム(7.83 g、35 mmol)の懸濁液にプロピオニルホスホン酸ジエチルエステル(6.79 g、35 mmol; 上の工程(a)参照)を添加した。アルゴン下で5分攪拌した後、ポリリン酸(14 g)を添加し、反応を還流下で5分間加熱した。清澄な溶液を水(200 mL)に注ぎ、t-BuOMe (3×100 mL)で抽出し、混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた。濃縮して油状残渣を得て、これをクロマトグラフィーによって精製して副題化合物(5.82 g、48%)を得た。

(c) [5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール]-2-ホスホン酸ジエチルエステル

(5-ブロモ-3-メチルインドール)-2-ホスホン酸ジエチルエステル(上の工程(b))

50

参照)と4-イソプロポキシフェニルボロン酸から実施例29の工程(b)方法Bに従って副題化合物を調製した。

(d) 4-ブロモ-1-クロロ-2-トリフルオロメトキシベンゼン

水(10 mL)に入れた NaNO_2 (2.43 g、0.035 mmol)を、 HCl (水性、濃、25 mL)と水(25 mL)の混合物中の4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシアニリン(9 g、35 mmol)に30分かけて少しずつ添加した。混合物を $0-2^\circ\text{C}$ で15分間攪拌し、 HCl (水性、濃、10 mL)中の CuCl (6 g、61 mmol)を滴下して加えた。rtで10分後、混合物を還流下で15分加熱した。水蒸気蒸留の後、留出物を抽出(CH_2Cl_2)し、乾燥(Na_2SO_4)させ、ついで濃縮、蒸留(20 Torrで沸点 $82-84^\circ\text{C}$)して、3.86 g(40%)の副題化合物を得た。

10

(e) 4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸

-78°C にて無水THF(50 mL)中の4-ブロモ-1-クロロ-2-トリフルオロメトキシベンゼン(3.4 g、12.3 mmol;上の工程(d)参照)に $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中2.5 M;6.25 mL、12.5 mmol)を滴下して加えた。30分後、ホウ酸トリエチル(2.1 mL、12.5 mmol)を添加し、混合物をrtまで温め、rtで2時間攪拌した。混合物を水(100 mL)に注ぎ、 HCl (水性、1 M)でpH4に酸性化し、 EtOAc ($3 \times 50\text{ mL}$)で抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。残渣を石油エーテルから再結晶化し、2.07 g(70%)の副題化合物を得た。

20

(f) [5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル

[5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-イル]ホスホン酸ジエチルエステル(上の工程(c)参照)と4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸(上の工程(e)参照)から実施例29の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(g) [5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール]-2-ホスホン酸モノエチルエステルナトリウム塩

[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル(290 mg、0.49 mmol、上の工程(f)参照)、 NaOH (水性、2 M、2 mL)及びジオキサン(3 mL)の混合物をマイクロ波照射によって 140°C で2時間加熱し、冷却し、 HCl (水性、1 M)でpH2まで酸性化した。混合物を水とブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮し、逆相HPLCによって精製して、111 mg(40%)の表題化合物を得た。

30

200 MHz ^1H -NMR (DMSO-d_6 , ppm) δ 7.90-7.29 (7H, m) 7.01-6.87 (3H, m) 4.74-4.37 (1H, m) 3.50-3.25 (2H, m, overlapped with water) 2.62 (3H, s) 1.32 (4H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$) 1.26-1.12 (2H, m) 0.82 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$) 0.76-0.58 (1H, m)。

【0154】

実施例48

[1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチルインドール]-2-ホスホン酸モノエチルエステルナトリウム塩

40

(a) 4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェノール

CH_2Cl_2 (100 mL)中の2-トリフルオロメトキシフェノール(7.40 g、41.5 mmol)の溶液に臭素(CH_2Cl_2 中1.0 M、45 mL、45 mmol)を20分かけて滴下して加えた。混合物をrtまで温めrtで48時間攪拌した。 Na_2SO_3 (水性、飽和、100 mL)を加え、オレンジ色が消失するまで混合物を激しく攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (200 mL)で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮して、9.6 g(91%)の副題化合物を得た。

(b) 4-ブロモ-1-イソプロポキシ-2-トリフルオロメトキシベンゼン

無水DMF(25 mL)中の4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシフェノール(9.6

50

g、37.4 mmol)、2-ブロモプロパン(7.0 mL、74.7 mmol)及びNaOH(3.0 g、74.7 mmol)の混合物を70℃で2時間加熱し、水(100 mL)に注ぎ、t-BuOMe(3×100 mL)で抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、蒸留(バルブ対バルブ、150℃、9.8×10⁻² Torr)して、9.5 g(85%)の副題化合物を得た。

(c) 4-イソプロポキシ-2-トリフルオロメトキシフェニル硼酸

4-ブロモ-1-イソプロポキシ-2-トリフルオロメトキシベンゼン(上の工程(b)参照)から実施例47の工程(e)に従って副題化合物を調製した。

(d) 1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチルインドール]-2-ホスホン酸ジエチルエステル

10

[5-ブロモ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチルインドール]-2-ホスホン酸ジエチルエステル(実施例47の工程(c)参照)と4-イソプロポキシ-3-トリフルオロメトキシフェニル硼酸(上の工程(e)参照)から実施例29の工程(a)に従って副題化合物を調製した。

(e) [1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチルインドール]-2-ホスホン酸モノエチルエステルナトリウム塩

1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチルインドール]-2-ホスホン酸ジエチルエステル(上の工程(d)参照)から実施例47の工程(g)に従って表題化合物を調製した。

20

600 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ 7.77-7.73 (1H, m) 7.65-7.61 (1H, m) 7.60-7.57 (1H, m) 7.48-7.31 (3H, m) 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.98-6.88 (3H, m) 4.73 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 4.65 (0.7H, septet, J = 6.0 Hz) 4.54-4.44 (0.3H, m) 3.51-3.35 (2H, m) 2.61 (3H, s) 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz) 1.30-1.15 (6H, m) 0.82 (2.3H, t, J = 6.6 Hz) 0.73-0.55 (0.7H, m)

【0155】

実施例49

3-クロロ-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)インドール

(a) 5-ベンジルオキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

30

オープン乾燥圧力チューブ(35 mL)に、K₃PO₄(2.9 g、13.7 mmol)、5-ベンジルオキシインドール-2-カルボン酸エチルエステル(2.0 g、6.77 mmol)を充填し、アルゴンを流した。臭化4-イソプロポキシフェニル(1.75 g、8.14 mmol)のトルエン(7.0 mL)溶液を加え、次にCuI(193 mg、1.01 mmol)及びN,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン(216 µL、2.03 mmol)のトルエン(5.0 mL)溶液を加えた。混合物を90℃で48時間加熱し、冷却し、NH₄Cl(水性、飽和、50 mL)に注ぎ、EtOAcで抽出した(3×50 mL)。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、シリカゲルで濾過して濃縮した。固形残渣をEtOAc/石油エーテルから再結晶化させて、2.5 g(86%)の副題化合物を得た。

40

(b) 5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

EtOAc(30 mL)とEtOH(30 mL)中の5-ベンジルオキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル(2.00 g、4.6 mmol; 上の工程(a)を参照)の溶液を、10% Pd担持カーボン(490 mg、0.546 mmol)で2時間、雰囲気温度及び圧で水素化した。その混合物をシリカゲルで濾過し、濾液を濃縮し、EtOAc/石油エーテルから結晶化させて、副題化合物(1.3 g、83%)を得た。

(c) 5-アセトキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

50

無水 CH_2Cl_2 (80 mL) 中の 5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (2.7 g、7.96 mmol; 上の工程 (b) 参照)、DMA P (486 mg、3.98 mmol) 及び Et_3N (3.4 mL、23.9 mmol) の溶液に塩化アセチル (850 μL 、11.9 mmol) を加えた。rt で 12 時間後、混合物を水 (100 mL) に注いだ。 HCl (1 M、100 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。混合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮して、2.9 g (95%) の副題化合物を得た。

(d) 5-アセトキシ-3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

0 $^{\circ}\text{C}$ (ドライアイス浴) にて無水 CH_2Cl_2 (200 mL) 中の 5-アセトキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (4.5 g、11.8 mmol; 上の工程 (c) 参照) の溶液に SO_2Cl_2 (950 μL 、11.8 mmol) を 15 分かけて滴下して加えた。0 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間後、混合物を NaHCO_3 (水性、飽和、200 mL) に注ぎ、 EtOAc (3 $\times$ 100 mL) で抽出した。混合した抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮して、4.0 g (82%) の副題化合物を得た。

(e) 3-クロロ-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-アセトキシ-3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1.41 g、3.39 mmol; 上の工程 (d) 参照) を、アンモニアを飽和させた MeOH (75 mL) に溶解させた。溶液を 5 $^{\circ}\text{C}$ に 20 時間維持し、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、シリカゲルで濾過し、濃縮して、1.16 g (91%) の副題化合物を得た。

(f) 3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-2-カルボン酸エチルエステル

無水 CH_2Cl_2 (60 mL)、 Et_3N (380 μL 、2.68 mmol) 及びピリジン (220 mL、2.68 mmol) を、3-クロロ-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (500 mg、1.34 mmol; 上の工程 (e) 参照)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (487 mg、2.68 mmol) 及び 4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニル硼酸 (644 mg、2.68 mmol; 実施例 47 の工程 (e) 参照) に加えた。(TLC で判定して) 反応が完了した後、混合物をセライト (登録商標) によって濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して副題化合物 (492 mg、65%) を得た。

(g) 3-クロロ-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸

3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール-2-カルボン酸エチルエステル (上の工程 (f) 参照) から実施例 29 の工程 (g) に従って副題化合物を調製した。

(h) 3-クロロ-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル

3-クロロ-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸 (上の工程 (g) 参照) から実施例 30 の工程 (a) 及び (b) に従って、副題化合物を調製した。

(i) 3-クロロ-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)インドール

3-クロロ-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボニトリル (上の工程 (h) 参照) から実施例 30 の工程 (f) に従って表題化合物を調製した。

200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7.66 (1H, d, J = 9.0 Hz) 7.74 (1H, d, J = 2.2 Hz) 7.35-7.19 (4H, m) 7.16 (1H, d, J = 9.0; 2.2 Hz) 7.08-6.93 (3H, m) 4.65 (1H, s

10

20

30

40

50

eptet, J = 6.0 Hz) 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【0156】

実施例 50

3-クロロ-1-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(テトラゾール-5-イル)-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)インドール

3-クロロ-5-ヒドロキシ-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル（実施例 49 の工程（e）参照）と 4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から実施例 49 に従い、ついでテトラゾールに転化（実施例 49 の工程（g-i）参照）して、表題化合物を調製した。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) d 7.44-7.32 (3H, m) 7.32-7.20 (3H, m) 7.19-7.06 (3 H, m) 7.04-6.94 (2H, m) 4.65 (1H, septet, J = 6.0 Hz) 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz)。 10

【0157】

実施例 51

次の化合物が、ここに記載した技術に従って調製される。

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メチル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸；

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-3-トリフルオロメチルインドール-2-カルボン酸；

3-シクロヘキシル-1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸； 20

1-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-3-(ピペリジン-3-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)インドール-2-カルボン酸；及び

1-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)インドール-2-カルボン酸；

5-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-ボロン酸；

5-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-スルホン酸；

5-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-スルホン酸； 30

5-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-(4-イソプロポキシフェニル)インドール-2-ホスホン酸；

3-(1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)インドール-2-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソプロパン酸；及び

4-(1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)インドール-2-イル)-4-オキソブタン酸。

【0158】

実施例 52

本実施例の表題化合物を上記した生物学的試験で試験したところ、10 μM 又はそれ以下の濃度で mPGE₂-1 を 50% 阻害することが見出された。例えば、実施例の次の代表的化合物は次の IC₅₀ 値を示した： 40

実施例 2： 2600 nM

実施例 8： 560 nM

実施例 9： 2100 nM

実施例 29： 780 nM

実施例 32： 3200 nM

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l application No PCT/GB2005/004982
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D209/42 A61K31/404 A61P11/00 A61P29/00 C07D401/04 C07D401/06 C07D417/06 C07D403/14 C07D209/30 C07D403/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/43672 A (GENETICS INSTITUTE, INC) 2 September 1999 (1999-09-02) cited in the application claims	1-36
A	RAJUR S B ET AL: "ATTEMPTED SYNTHESIS OF 9-SUBSTITUTED 3-AMINO-7-METHYL(OR PHENYL)-5,6-DIHYDROINDOLO[1,2-a]QUINOXALIN ES AS POSSIBLE ANTIALLERGIC AGENTS" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 31B, no. 8, August 1992 (1992-08), pages 551-554, XP008041121 ISSN: 0019-5103 cited in the application examples 2g,2h,2i	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 20 March 2006		Date of mailing of the International search report 31/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004982

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 30-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2005/004982

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9943672	A	02-09-1999	AU 3297099 A 15-09-1999
		BG 104781 A	31-10-2001
		BR 9909242 A	14-11-2000
		CA 2322163 A1	02-09-1999
		CN 1298404 A	06-06-2001
		EE 200000522 A	15-02-2002
		EP 1062216 A1	27-12-2000
		HR 20000513 A1	31-12-2001
		HU 0100156 A2	30-07-2001
		ID 26123 A	23-11-2000
		JP 2002504551 T	12-02-2002
		NO 20004217 A	23-10-2000
		PL 342516 A1	18-06-2001
		SK 12782000 A3	09-04-2001
		TR 200002445 T2	21-12-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/662 (2006.01)	A 6 1 K 31/662	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
C 0 7 F 9/572 (2006.01)	C 0 7 D 417/06	
	C 0 7 F 9/572	A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 オロフsson, クリストファー
スウェーデン国 エスー171 65 ソルナ, プラン 5, ベルセリウス ヴェイ 3,
バイオリボックス エービー
- (72)発明者 カツケヴィックス, マーティンス
ラトビア国 エルヴィー1006 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 21, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 オゾラ, ヴィータ
ラトビア国 エルヴィー1006 リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 21, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 スナ, エドガース

- ラトビア国 エルヴィー１００６ リガ, アイズクラウクレス エスティアール. ２１, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 カルヴィンス, イバース
- ラトビア国 エルヴィー１００６ リガ, アイズクラウクレス エスティアール. ２１, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 トラベンシーリス, ピーテリス
- ラトビア国 エルヴィー１００６ リガ, アイズクラウクレス エスティアール. ２１, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 カトケヴィカ, デイス
- ラトビア国 エルヴィー１００６ リガ, アイズクラウクレス エスティアール. ２１, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72)発明者 シャール, ウェスリー
- スウェーデン国 エスー１７１ ６５ ソルナ, プラン ５, ベルセリウス ヴェイ ３,
バイオリボックス エービー
- F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB03 BB09 CC12 CC47 CC62 DD06 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17 BC62 BC73 BC82 GA07 GA08
GA10 MA01 MA04 MA17 MA23 MA31 MA35 MA37 MA52 MA55
MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA15 ZA36 ZA45
ZA59 ZA68 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZC20
4C204 BB01 BB09 CB03 DB24 DB25 DB31 EB03 FB09 GB07
4H050 AA01 AB22 AC40