

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6139682号  
(P6139682)

(45) 発行日 平成29年5月31日 (2017.5.31)

(24) 登録日 平成29年5月12日 (2017.5.12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/08 (2006.01)

C O 7 D 209/08 C S P

C O 7 D 209/30 (2006.01)

C O 7 D 209/30

C O 7 D 235/08 (2006.01)

C O 7 D 235/08

C O 7 D 285/14 (2006.01)

C O 7 D 285/14

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06

請求項の数 9 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-529676 (P2015-529676)  
 (86) (22) 出願日 平成25年8月29日 (2013.8.29)  
 (65) 公表番号 特表2015-526508 (P2015-526508A)  
 (43) 公表日 平成27年9月10日 (2015.9.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2013/007751  
 (87) 国際公開番号 W02014/035149  
 (87) 国際公開日 平成26年3月6日 (2014.3.6)  
 審査請求日 平成27年3月24日 (2015.3.24)  
 (31) 優先権主張番号 10-2012-0095729  
 (32) 優先日 平成24年8月30日 (2012.8.30)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)  
 (31) 優先権主張番号 10-2012-0108972  
 (32) 優先日 平成24年9月28日 (2012.9.28)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 514052597  
 チョン クン ダン ファーマシューティ  
 カル コーポレーション  
 大韓民国、ソウル 03742、ソデ  
 ムング、チュンジョンロ、8  
 8, CHUNGJEONG-RO, S  
 EODAEMUN-GU, SEOUL  
 03742, REPUBLIC OF  
 KOREA  
 (73) 特許権者 515054778  
 インジェ ユニバーシティ インダストリ  
 ー アカデミック コーポレーション フ  
 ァウンデーション  
 大韓民国 キョンサンナムド キムヘー  
 シ インジェーロ 197

最終頁に続く

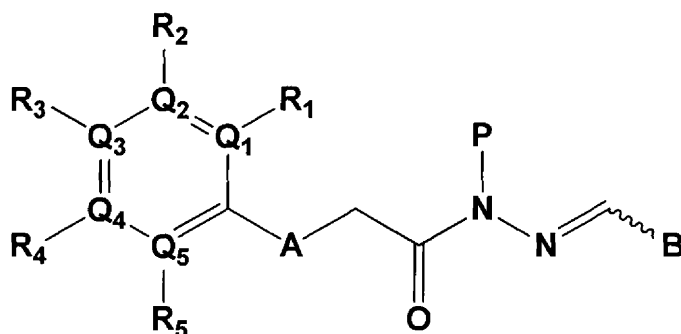
(54) 【発明の名称】 選択的T細胞抑制剤および抗リンパ性悪性腫瘍薬のためのN-アシルヒドラゾン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式1の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩:

[式1]



式中、

Aは、N-H、O、またはSであり；

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub>、およびQ<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、CまたはNであり；

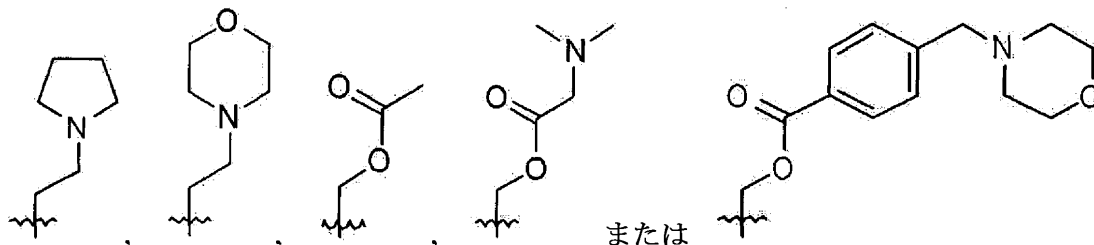
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、およびR<sub>5</sub>は、それぞれ独立して存在しないか、-H、-CF<sub>3</sub>、-F、-Br、-Cl、  
 シアニド、-CH<sub>2</sub>OH、-(CO)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1-3</sub>)アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む、4、5、もし

くは6員のヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルであり、

$R_3$ は、存在しないか、 $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、シアニド、 $-CH_2OH$ 、 $-(CO)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_3)$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む、4、5、もしくは6員のヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルであり

(該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、 $-H$ 、ハロゲン、およびアミンから選択される少なくとも1つの置換基を有する)；

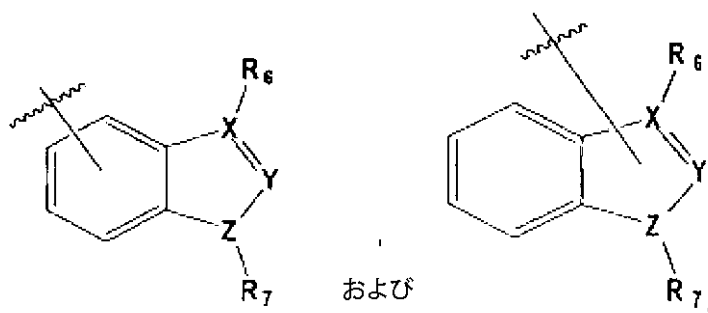
Pは、 $-H$ 、 $-(C_1-C_3)$ アルキルOH、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CO)(C_1-C_6)$ アルキル、



10

であり；かつ

Bは、下記：



20

からなる群から選択され、

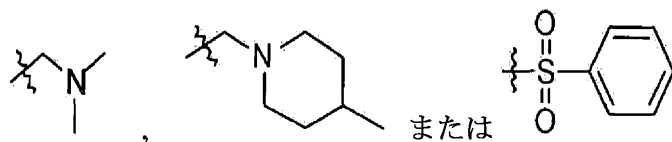
式中、 $X$ は、 $C$ 、または $N$ であり、

$Y$ は、 $C$ 、 $CH$ 、または $N$ であり、

$Z$ は、 $C$ 、 $CH$ 、 $N$ 、または $S$ であり、

$R_6$ および $R_7$ は、それぞれ独立して存在しないか、 $-H$ 、 $-Br$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_3)$ アルキルOH、

30



である。

## 【請求項2】

Aは、 $N-H$ 、O、またはSであり；

$Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$ 、および $Q_5$ は、 $C$ であり；

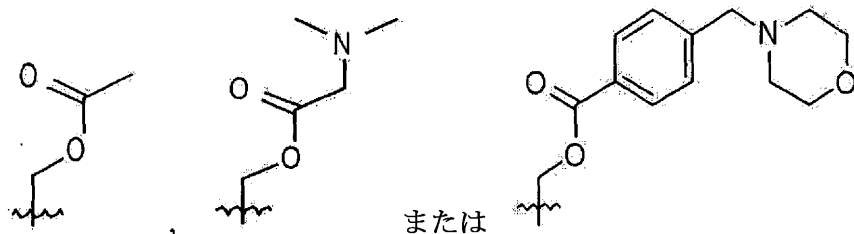
$R_2$ および $R_4$ は、 $H$ であり；

$R_1$ 、および $R_5$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、メチル、エチル、 $-CH_2OH$ 、シアニド、 $-NH_2$ 、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む4、5、もしくは6員のヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルであり、

$R_3$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、 $-CH_2OH$ 、シアニド、 $-NH_2$ 、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む4、5、もしくは6員のヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルであり；

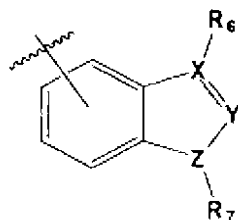
Pは、 $-H$ 、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、

40



であり；かつ

Bは、下記：



からなる群から選ばれ、

式中、Xは、Cであり、

Yは、CHであり、

Zは、Nであり、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、-H、メチル、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである、

請求項1に記載の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩。

#### 【請求項3】

下記の化合物からなる群から選択された請求項1に記載の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩：

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-5-イル)メチレン)-2-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-2-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-3-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド；

(E)-2-(メシチルオキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-4-イル)メチレン)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メシチルオキ

10

20

30

40

50

シ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-5-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

10

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

20

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-(ヒドロキシメチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 2-(ジメチルアミノ)アセテート;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

30

(E)-(2-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 2-(ジメチルアミノ)アセテート;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-アセチル-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-N-(ヒドロキシメチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-(2-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 4-(モルフォリノメチル)ベンゾエート;

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチルアセテート;

40

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 4-(モルフォリノメチル)ベンゾエート;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イ

50

ル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

10

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-エチル-6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

20

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-((2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

30

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチレン)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

40

(E)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチレン)アセトヒドラジド;および

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド。

#### 【請求項 4】

下記の化合物からなる群から選択された請求項3に記載の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩:

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

50

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;および

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド。

【請求項5】

請求項1または2に記載の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項6】

T細胞活性の抑制に関連する疾患の予防または治療のために使用される、請求項5に記載の薬学的組成物。

10

【請求項7】

前記疾患が、造血幹細胞移植もしくは臓器移植後の移植片対宿主病(GVHD)、多発性硬化症、または関節リウマチである、請求項6に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

リンパ性悪性腫瘍の治療のために使用される、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

リンパ性悪性腫瘍が、Tリンパ性白血病、Bリンパ性白血病、NK白血病、NKT白血病、多発性骨髄腫、Tリンパ腫、またはBリンパ腫である、請求項8に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、新規なN-アシルヒドラゾン誘導体、より詳しくは、選択的T細胞抑制活性および/または抗リンパ性悪性腫瘍活性を有する新規なN-アシルヒドラゾン誘導体、その立体異性体、薬学的に許容可能なそれらの塩、薬学的組成物を製造するためのこれらの使用、これらを含む薬学的組成物、その組成物を用いた治療方法、ならびに新規なN-アシルヒドラゾン誘導体の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

免疫抑制剤

移植分野の重要な課題は、移植片拒否反応につながる免疫反応を抑制することにある。そのため、移植片に特異的な免疫反応を選択的かつ効果的に調節できる免疫抑制薬の開発が、移植成功率を高めるための重要な課題である。T細胞は、移植拒否反応を防ぐための主要なターゲットであり、大部分の免疫抑制薬がT細胞応答を抑制するために臨床的に使用されている。

30

【0003】

アザチオプリン(azathioprine)は、臓器移植に使用された最初の免疫抑制剤である。しかし、DNA合成を阻害して免疫活性を抑制させるため、白血球減少症、骨髄抑制、大赤血球症のような副作用があり、シクロスポリン(cyclosporine)が紹介された後、第2選択療法に転換された。カルシニューリン(calcineurin)抑制剤であるシクロスポリン(cyclosporine)とタクロリムス(tacrolimus)は、現在臓器移植で第1選択療法として使用されている。

40

【0004】

この二つの薬剤は、カルシニューリンを抑制してインターロイキン-2(IL-2)の発現を遮断するが、T細胞の活性を初期の段階から防ぐことができるため、移植拒否反応につながる免疫反応を強力に抑制する。しかし、長期間の投薬が必要になり、かつ腎毒性、貧血、高血圧等と共に免疫系の弱体化による感染疾患および腫瘍等の副作用が発生する。近年では、カルシニューリン抑制剤の投与量を減らして副作用を低くするためにヌクレオチド合成阻害剤であるミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil)が複合的に投薬されているが、消化器疾患、白血球減少症、貧血等の副作用が表れる。

【0005】

50

mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害剤であるシロリムス(sirolimus)とエベロリムス(everolimus)は、IL-2のシグナル伝達を遮断してT細胞増殖を抑制する薬物であり、単独投与による効能が微弱なためカルシニューリン抑制剤との併用投与が主に行われている。しかし、高脂血症、血小板減少等のようなカルシニューリン抑制剤の副作用を増加させる副作用が発生する。

#### 【0006】

スフィンゴシン-1-リン酸(Sphingosine-1-phosphate)拮抗剤であるFTY720は、リンパ系器官から移植片へのT細胞の移動を遮断することにより免疫反応を低下させる薬物であり、他の薬物に比べて毒性が低いという長所を有する。しかし、FTY720は、他の薬物(例えば、一般的な麻酔剤、ベータ遮断剤)と一緒に投与された際に心臓麻痺が発生し得る危険を有する。臓器移植の分野では、シクロスポリンと併用療法が臨床試験中にある(参照：N Engl J Med. 351, 2715-2729 (非特許文献1)；N Engl J Med. 352, 1371-1373 (非特許文献2)；Nat Med. 11, 605-613 (非特許文献3)；Business Insights. 2010, BI00022-067 (非特許文献4))。

#### 【0007】

以上のように、移植拒否反応を防ぐための現在の免疫抑制剤は毒性があり、かつ免疫系の弱体化による感染および腫瘍の発生のような多くの副作用を伴っている。そのため、移植抗原に反応するT細胞を選択的に除去できる新たな薬物の開発が必要とされている。

#### 【0008】

##### 移植片対宿主病

同種造血幹細胞移植(HSCT)は、各種の悪性血液疾患および免疫不全疾患のための最も効果的かつ永久的な治療方法であり、全世界的に一年に約20,000名以上の患者の治療に使用されている(Center for International Blood and Marrow Transplant Researchによる報告)。近年、HSCTは、自己免疫疾患、固形癌、臓器移植分野にも適用が試されている。過去20年間、同種造血幹細胞移植の飛躍的な発展(例えばHLA確認技術および新たな免疫抑制剤の開発等)があったにもかかわらず、ドナーT細胞によって発生する合併症である移植片対宿主病(GVHD)は依然として移植後の死亡率の主要原因として残っている。主に、移植後100日以前に発生する急性GVHD(グレードII～IV)は、血縁間HLA一致の場合は患者の25～60%、非血縁の場合は患者の45～70%以上に表れ、発病患者(グレードIII～IV)の70%以上が死亡する。急性GVHDの発生は、三段階で起こる。一つ目の段階では、移植前の高用量化学療法と全身放射線処置によって生成された炎症誘発性因子(TNF- $\alpha$  およびLPS)が末梢リンパ系器官の樹状細胞を活性化させる。二つ目の段階では、活性化した樹状細胞によって同種抗原特異的T細胞が増殖し、エフェクター細胞に分化する。最後の段階では、同種抗原特異的エフェクターT細胞が主要ターゲット臓器である消化管(gut)、肝臓(liver)、皮膚(skin)に移動し、組織に炎症による損傷を引き起こす。

#### 【0009】

急性GVHDの予防のための第1選択療法であるカルシニューリン抑制剤の奏効率は約50%未満であり、予防率は臓器移植に比べて非常に低い。GVHD発病後、治療はステロイドに依存するが、これも奏効率が50%未満であって治療関連死亡率が高い高リスク治療に分類されている(参照：Annu Rev Immunol. 25, 139-170；Blood. 114, 4327-4336 (非特許文献5)；Lancet. 373, 1550-1561, Curr Opin Immunol. 11, 509-515 (非特許文献6))。そのため、急性GVHDの予防および治療のための効果的な新しい薬剤の開発が切実に要求されている状況である。

#### 【0010】

##### 多発性硬化症

多発性硬化症(multiple sclerosis)は、中枢神経系(CNS)炎症疾患であってミエリン(myelin)由来抗原に反応するT細胞によって発生する自己免疫疾患(autoimmune disease)である。発病初期は、再発-寛解パターン(relapse-remitting pattern)を見せるが、漸進的に脳脊髄病変が蓄積されて二次性進行型(secondary progressive)多発性硬化症に進行する。脳脊髄病変の蓄積は、視力喪失、平衡および運動障害、言語および感覚障害、下肢麻痺

10

20

30

40

50

、性機能障害、および排尿排便障害等として表れ、蓄積が深刻になると全身麻痺に至ることになる。

【0011】

多発性硬化症の治療は、急性増悪治療、疾患修飾性治療(disease-modifying therapy)、対症療法(symptomatic therapy)、予防治療に大きく分けられる。急性増悪治療は、炎症を弱体化させかつ免疫抑制効果をもたらすために実施され、疾患修飾性治療は、疾患の進行を遅らせて進行型多発性硬化症に発展することを防ぐために実施される。

【0012】

多発性硬化症の急性増悪治療では、高用量(500~1000mg/kg)のグルココルチコイド(glucocorticoid)を3~5日静脈投与して症状を緩和しかつ永久的な損傷を防止する方式を用いる。グルココルチコイドは、免疫細胞が脳に移動することを抑制するまたは浮腫を減らすように機能し、急性期に発生した炎症を抑制する(参照: Immunology and Cell Biology. 76, 55-64 (非特許文献7); Annu. Rev. Immunol. 20, 125-163 (非特許文献8))。しかし、グルココルチコイドは急性期には効果が優れるが、疾患修飾性治療では病の進行を防ぐことができない。

【0013】

疾患修飾性治療では、疾患治療および再発防止のために免疫療法を行う。免疫療法のために現在米国FDAで承認されている薬物としては、インターフェロンベータ(IFN- $\beta$ )、グラチラマーアセテート(GA)、ミトキサントロン、およびナタリズマブがある。しかし、これらは下記のような副作用を有している(参照: N Engl J Med. 362, 456-458 (非特許文献9))。

【0014】

IFN- $\beta$  は、現在最も大衆的に使用されている薬物であって、抗炎症効果および抗ウイルス効果を有し、抗原発現を阻害し、T細胞の活性化を防ぐ。また、IFN- $\beta$  は共刺激分子(costimulatory molecule)を活性化させて自己反応性細胞(self-reactive cell)のアポトーシスを誘導する。しかし、インターフェロンベータは筋肉投与あるいは皮下投与だけが可能なため、長期投与時には注射部位に紅斑、浮腫等が起こり、かつ筋肉痛、悪寒、自己免疫疾患等の副作用を伴う。

【0015】

ミトキサントロン(novatrone)は、分子量が非常に小さいため脳膜を通過して脳膜内でT細胞、B細胞、大食細胞の増殖を抑制し、抗原提示細胞(APC)の抗原提示機能を低下させ、それにより多発性硬化症の症状を緩和させる。しかし、ミトキサントロンは心臓に多くの負担をかけるため、投薬量を制限しなければならないという短所がある。

【0016】

グラチラマーアセテート(GA)は、ミエリン塩基性蛋白質(MBP)の類似物質である。GAは、MBPがHLAクラスII分子に結合する際、GA/MHC複合体を形成し、これが、T細胞受容体との結合時のMBPとの競争を通じてMBP反応性T細胞の活性化を抑制する。GAは、IFN- $\beta$  と同様に、再発-寛解型多発性硬化症の再発回数を減らし、かつ多発性硬化症再発時に表れる症状を緩和する効果を有しているが、IFN- $\beta$  に比べて中枢神経系での永久的ブラックホール(permanent black hole)の発生頻度が高い。

【0017】

ナタリズマブは、ヒト化モノクローナル抗体であり、インテグリンVLA 4(very late antigen 4)の $\alpha 4$ サブユニット(CD49; 白血球表面の付着分子)に直接結合することにより、白血球と血管内皮細胞との結合を妨げ、これにより活性T細胞が中枢神経系に入れなくなる。再発-寛解型多発性硬化症での効果が卓越するが、投与2年後の投与患者の0.3~0.9%で進行性多病巣性白質脳症(PML)が誘発される副作用を伴う。

【0018】

フィンゴリモドは、ミリオシンに対するS1P(sphingosine 1-phosphate)受容体の合成類似体として近年米国FDAで承認された最初の経口投与製剤である。フィンゴリモドは、活性化第1型ヘルパーT細胞表面へのS1PRの結合により、活性化されたリンパ球が2次リンパ

10

20

30

40

50



組織から中枢神経系に移動することを妨害する。しかし、開発中の薬物も、感染、黄斑浮腫、頭痛、インフルエンザ、下痢、腰痛、肝酵素増加等の副作用が報告されている(参照: Nat. Rev. Neurol. 7, 255-262 (非特許文献10); Nat Rev Drug Discov. 11, 909-925 (非特許文献11))。

#### 【0019】

よって、短期経口投与による高い治療効果と共に2次性進行型多発性硬化症への進行を遮断できる新たな薬剤の開発が必要とされている(参照: N Engl J Med. 362, 456-458 (非特許文献9))。

#### 【0020】

#### リンパ性悪性腫瘍

リンパ性悪性腫瘍(lymphoid malignancy)は、骨髄(bone marrow)およびリンパ組織(lymphoid tissue)に存在するリンパ系細胞(B細胞, T細胞, NK/T細胞)の腫瘍を意味し、白血病(leukemia)、リンパ腫(lymphoma)、そして多発性骨髄腫(multiple myeloma)に大きく分けられる。リンパ性白血病は、骨髄において未成熟リンパ球が癌細胞に変わって組織に蓄積され、血流を通じて全身に広がる血液腫瘍である。急性リンパ性白血病と慢性リンパ性白血病に大きく分けられる。リンパ腫はリンパ組織内リンパ球が癌細胞に変わって組織に蓄積され、末梢血液および骨髄に広がる血液腫瘍である。ホジキンリンパ腫(hodgkin's lymphoma)と非ホジキンリンパ腫(non-hodgkin's lymphoma)に分けられる。多発性骨髄腫(multiple myeloma)は、末梢リンパ組織において形質細胞(plasma cell)が癌細胞に変わった後、骨髄に蓄積される血液腫瘍である(参照: J Clin Invest. 2012;122:3396-3397 (非特許文献12); Blood. 1994;84:1361-1392 (非特許文献13); Lancet. 2012;380:848-857 (非特許文献14))。

#### 【0021】

リンパ性悪性腫瘍の治療は、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾンの併用処置が標準化学療法として用いられている。薬物の初期反応効果は、成人の場合は寛解率(remission rate)が約85%と高い方だが、再発率が高いため5年無疾患生存率(disease-free survival)は30~40%に過ぎない。また、非特異的細胞毒性が強いため感染の危険度が高く、神経毒性、消化障害、出血等の副作用がよく発生する(参照: N Engl J Med. 1998;339:21-26 (非特許文献15); N Engl J Med 2006;354:166-78 (非特許文献16); Nat Rev Drug Discov. 2007;6:149-165 (非特許文献17))。

#### 【0022】

近年、特定細胞に対する細胞毒性効果を有する薬物は同一細胞が癌細胞化された場合は抗腫瘍効果も併せて有するということが報告されている。B細胞受容体(BCR)のシグナル伝達媒介物質であるブルトン型チロシンキナーゼ(Bruton's tyrosine kinase, BTK)を阻害するB細胞免疫抑制剤であるイブルチニブ(ibrutinib)は、再発あるいは薬物不応性B細胞リンパ腫に対する抗癌効果を有することが報告されている。NF- $\kappa$ B活性抑制剤であるボルテゾミブ(bortezomib)は記憶T細胞およびB細胞を抑制する免疫抑制剤として使用されている。ボルテゾミブは、多発性骨髄腫治療剤としてFDAで承認され、近年ではイブルチニブと併用してB細胞リンパ腫でも使用されている。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACi)であるスベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)は、皮膚T細胞リンパ腫に対して抗癌効果を有することが知られている。近年では、移植片対宿主病(GVHD)抑制効果が動物モデルにおいて確認されたことから、SAHAは免疫抑制剤として新たに脚光を浴びている(参照: Semin Cancer Biol. 2011 Nov;21:335-46 (非特許文献18); Br J Haematol. 2013;161:43-56 (非特許文献19); N Engl J Med. 2008;359:906-917 (非特許文献20); Nat Rev Drug Discov. 2006;5:769-784 (非特許文献21); J. Clin. Invest. 2008;118:2562-2573 (非特許文献22))。そのため、特定の免疫細胞をターゲットとする免疫抑制薬は、特定腫瘍を特異的に標的とできる新たな抗癌剤として臨床的に適用が可能である。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0023】

- 【非特許文献 1】N Engl J Med. 351, 2715-2729  
 【非特許文献 2】N Engl J Med. 352, 1371-1373  
 【非特許文献 3】Nat Med. 11, 605-613  
 【非特許文献 4】Business Insights. 2010, B100022-067  
 【非特許文献 5】Annu Rev Immunol. 25, 139-170; Blood. 114, 4327-4336  
 【非特許文献 6】Lancet. 373, 1550-1561, Curr Opin Immunol. 11, 509-515  
 【非特許文献 7】Immunology and Cell Biology. 76, 55-64  
 【非特許文献 8】Annu. Rev. Immunol. 20, 125-163  
 【非特許文献 9】N Engl J Med. 362, 456-458  
 【非特許文献 10】Nat. Rev. Neurol. 7, 255-262  
 【非特許文献 11】Nat Rev Drug Discov. 11, 909-925  
 【非特許文献 12】J Clin Invest. 2012;122:3396-3397  
 【非特許文献 13】Blood. 1994;84:1361-1392  
 【非特許文献 14】Lancet. 2012;380:848-857  
 【非特許文献 15】N Engl J Med. 1998;339:21-26  
 【非特許文献 16】N Engl J Med 2006;354:166-78  
 【非特許文献 17】Nat Rev Drug Discov. 2007;6:149-165  
 【非特許文献 18】Semin Cancer Biol. 2011 Nov;21:335-46  
 【非特許文献 19】Br J Haematol. 2013;161:43-56  
 【非特許文献 20】N Engl J Med. 2008;359:906-917  
 【非特許文献 21】Nat Rev Drug Discov. 2006;5:769-784  
 【非特許文献 22】J. Clin. Invest. 2008;118:2562-2573

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明の目的は、移植抗原および自己抗原に特異的なT細胞を選択的かつ効果的に除去できるため、移植免疫拒否反応の予防および治療ならびに / または自己免疫疾患の治療のための剤として用いることができる新規な化合物を提供することである。加えて、リンパ性悪性腫瘍細胞株に対するアポトーシス効果に優れるため、リンパ性悪性腫瘍治療剤として利用できる新規な化合物を提供することが本発明の目的である。

20

30

【0025】

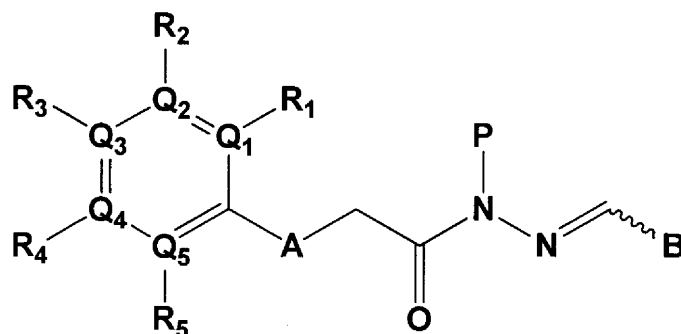
よって、本発明の目的は、選択的T細胞抑制活性および / または抗リンパ性悪性腫瘍活性を有する新規なN-アシルヒドラゾン誘導体、その立体異性体、薬学的に許容可能なそれらの塩、これらを含む薬学的組成物、その組成物を用いた治療方法、ならびに新規なN-アシルヒドラゾン誘導体の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0026】

本発明は、下記式1の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩に関する：

[式1]



40

式中、

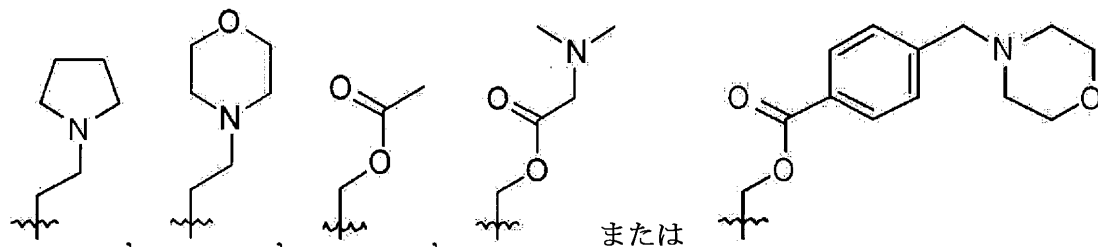
50

Aは、N-H、O、またはSであり；

$Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$ 、および $Q_5$ は、それぞれ独立して、CまたはNであり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、および $R_5$ は、それぞれ独立して存在しないか、-H、-CF<sub>3</sub>、-F、-Br、-Cl、シアニド、-CH<sub>2</sub>OH、-(CO)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>)アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む、4、5、もしくは6員のヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルであり(該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、-H、-ハロゲン、およびアミンから選択される少なくとも1つの置換基を有する)；

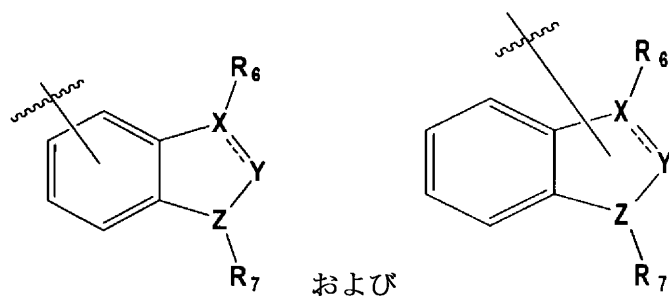
Pは、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(CO)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、



10

であり；かつ

Bは、下記：



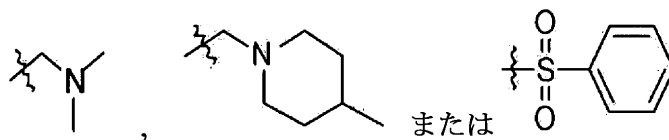
20

からなる群から選択され、

式中、X、Y、およびZは、それぞれ独立して、C、N、またはSであり、かつ

$R_6$ および $R_7$ は、それぞれ独立して存在しないか、-H、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)OH、

30



である。

#### 【0027】

本発明の一実施態様によると、式1の化合物に対するさらなる定義は次の通りである；

Aは、N-H、O、またはSであり；

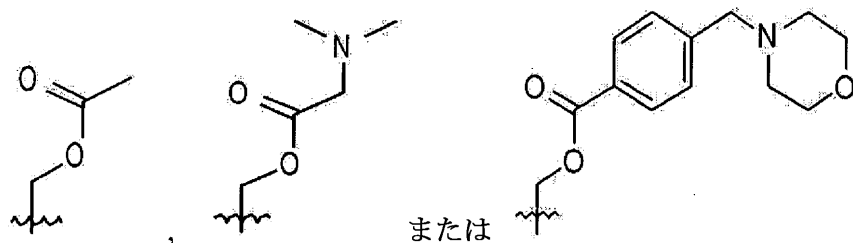
$Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$ 、および $Q_5$ は、Cであり；

$R_2$ および $R_4$ は、Hであり；

40

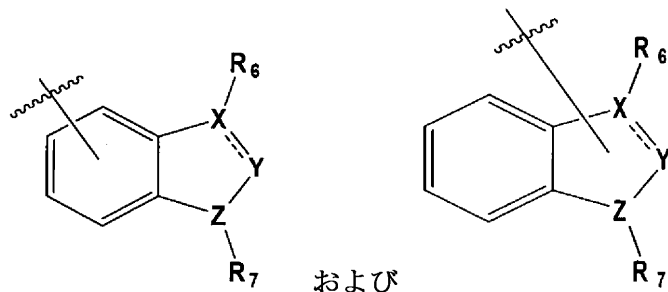
$R_1$ 、 $R_3$ 、および $R_5$ は、それぞれ独立して、-H、-F、-Br、-Cl、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH、シアニド、-NH<sub>2</sub>、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む4、5、もしくは6員のヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルであり；

Pは、-H、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、



であり；かつ

Bは、下記：



からなる群から選択され、

式中、XおよびYは、Cであり、

Zは、Nであり、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、-H、メチル、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである。

#### 【0028】

本発明にかかる式1の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で使用することもできる。薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な塩基付加塩および酸付加塩、例えば金属塩、例えば、アルカリおよびアルカリ土金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩およびスルホネート塩を含む。酸付加塩は、無機酸付加塩、例えば、塩化水素塩、硫酸塩およびリン酸塩；および有機酸付加塩、例えば、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、アセテート、マレート、フマレート、タルトレート、シトレートおよびラクテートを含む。金属塩の一例として、アルカリ金属塩、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、およびカリウム塩；アルカリ土金属塩、例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、および亜鉛塩を含む。アンモニウム塩の一例として、アンモニウム塩およびテトラメチルアンモニウム塩を含む。有機アミン付加塩の一例としては、モルホリンおよびピペリジンとの塩を含む。アミノ酸付加塩の一例としては、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、およびリシンとの塩を含む。スルホネート塩は、メシレート、トシル酸、およびベンゼンスルホン酸塩を含む。

#### 【0029】

「立体異性体(stereoisomer)」とは、分子式および構成原子との連結方法は同じだが、原子間の三次元配置が異なるものを言う。

#### 【0030】

本発明の式1の好ましい化合物の具体的な例は以下を含む：

化合物065

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

化合物092

(E)-N'-((1H-インドール-5-イル)メチレン)-2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド；

化合物108

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

化合物109

(E)-N'-((1H-インドール-2-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

化合物112

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物133

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物135

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジド;

化合物137

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

10

化合物139

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物146

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物147

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド;

化合物149

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

20

化合物155

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物156

(E)-N'-((1H-インドール-3-イル)メチレン)-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物157

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

30

化合物158

(E)-N'-((1H-インドール-3-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド;

化合物159

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド;

化合物164

(E)-2-(メシチルオキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-4-イル)メチレン)アセトヒドラジド;

化合物177

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

40

化合物180

(E)-N'-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

化合物182

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物183

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物184

50

(E)-N'-((1H-インドール-5-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物187

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

化合物195

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

化合物217

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

10

化合物218

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物227

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物228

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

20

化合物229

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物232

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物233

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-(ヒドロキシメチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

化合物236

30

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 2-(ジメチルアミノ)アセテート;

化合物237

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物238

(E)-(2-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 2-(ジメチルアミノ)アセテート;

化合物243

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-アセチル-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

40

化合物244

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-N-(ヒドロキシメチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

化合物245

(E)-(2-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 4-(モルフォリノメチル)ベンゾエート;

化合物252

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチルアセテート;

50

## 化合物258

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物259

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物260

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物272

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 4-(モルフォリノメチル)ベンゾエート;

## 化合物311

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物312

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物313

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物314

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物317

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物319

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物320

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物322

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物323

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物329

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-エチル-6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物331

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物332

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

## 化合物333

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェ

10

20

30

40

50

ノキシ)アセトヒドラジド;

化合物336

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物337

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物343

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-((2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

10

化合物344

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物346

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物375

(E)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチレン)アセトヒドラジド;

化合物378

20

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物379

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

化合物380

(E)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチレン)アセトヒドラジド;および

化合物457

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド。

30

#### 【0031】

本発明の式1のより好ましい化合物の具体的な例は以下を含む:

化合物065

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

化合物108

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

化合物229

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;および

40

化合物457

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド。

#### 【0032】

本発明はまた、前記式1のN-アシルヒドラゾン誘導体、その立体異性体、または薬学的に許容可能なこれらの塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

#### 【0033】

好ましくは、本発明にかかる組成物は、T細胞活性の抑制に関連する疾患の予防または治療用として使用でき、前記疾患の具体的な例としては、造血幹細胞移植または臓器移植

50



後の移植片対宿主病 (GVHD)、多発性硬化症、関節リウマチ等がある。

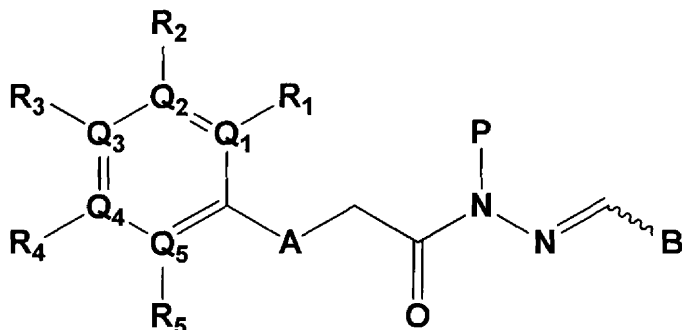
【 0 0 3 4 】

好ましくは、本発明にかかる組成物は、リンパ性悪性腫瘍の治療用として使用でき、リンパ性悪性腫瘍の具体的な例としては、Tリンパ性白血病、Bリンパ性白血病、NK白血病、NKT白血病、多発性骨髄腫、Tリンパ腫、Bリンパ腫等がある。

[本発明1001]

下記式1の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩：

[式1]



10

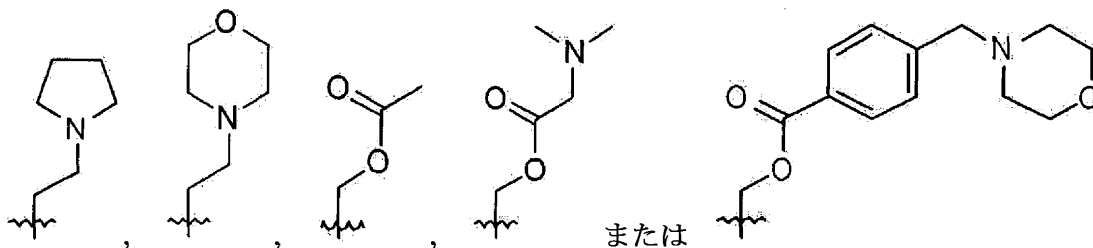
式中、

Aは、N-H、O、またはSであり；

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub>、およびQ<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、CまたはNであり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、およびR<sub>5</sub>は、それぞれ独立して存在しないか、-H、-CF<sub>3</sub>、-F、-Br、-Cl、シアニド、-CH<sub>2</sub>OH、-(CO)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>)アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む、4、5、もしくは6員のヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルであり(該ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、-H、-ハロゲン、およびアミンから選択される少なくとも1つの置換基を有する)；

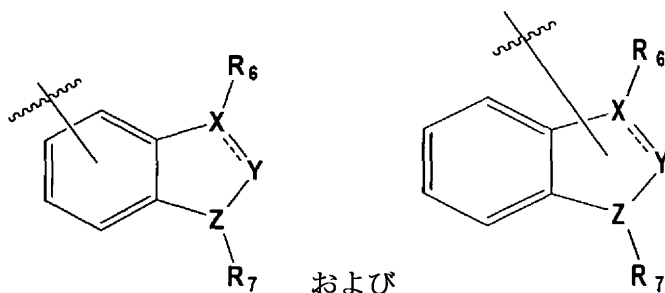
Pは、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(CO)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、



30

であり；かつ

Bは、下記：

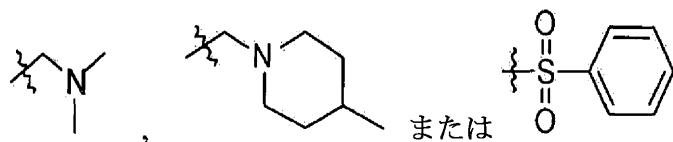


40

からなる群から選択され、

式中、X、Y、およびZは、それぞれ独立して、C、N、またはSであり、かつ

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して存在しないか、-H、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)OH、



である。

[本発明1002]

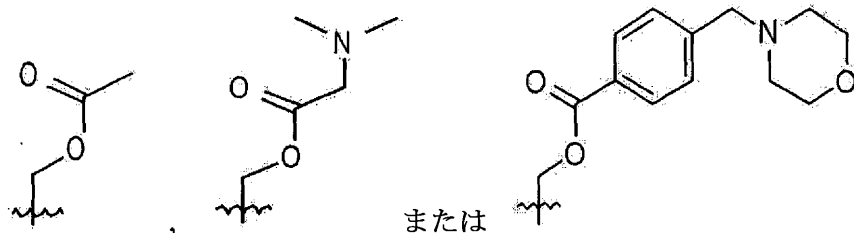
Aは、N-H、O、またはSであり；

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub>、およびQ<sub>5</sub>は、Cであり；

R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>は、Hであり；

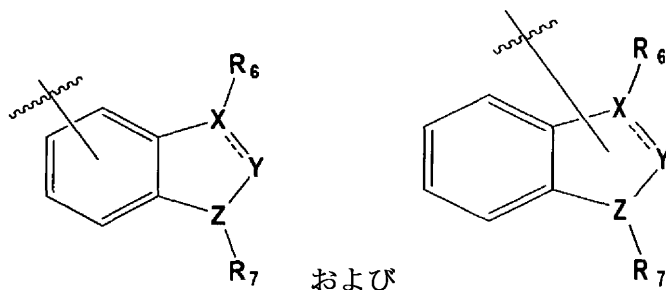
R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、-H、-F、-Br、-Cl、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH、シアニド、-NH<sub>2</sub>、または、N、O、およびSからなる群から選択された1~3個の構成員を含む4、5、もしくは6員のヘテロアリアルもしくはヘテロシクロアルキルであり；

Pは、-H、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、



であり；かつ

Bは、下記：



からなる群から選ばれ、

式中、XおよびYは、Cであり、

Zは、Nであり、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、-H、メチル、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである、

本発明1001の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩。

[本発明1003]

下記の化合物からなる群から選択された本発明1001の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩：

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-5-イル)メチレン)-2-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-2-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジド；

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド；

10

20

30

40

50

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-3-イル)メチレン)-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

10

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-3-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド;

(E)-2-(メシチルオキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-4-イル)メチレン)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

20

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-5-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

30

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

40

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-(ヒドロキシメチル)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジニル)メチル 2-(ジメチルアミノ)アセテート;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-(2-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジ

50

ニル)メチル 2-(ジメチルアミノ)アセテート;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-N-アセチル-2-(メシチルオキシ)アセトヒ  
ドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-N-(ヒドロキシメチル)-2-(メシチルオキシ  
)アセトヒドラジド;

(E)-(2-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジ  
ニル)メチル 4-(モルフォリノメチル)ベンゾエート;

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジ  
ニル)メチルアセテート;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラ  
ジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)ア  
セトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)ア  
セトヒドラジド;

(E)-(2-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-1-(2-(メシチルオキシ)アセチル)ヒドラジ  
ニル)メチル 4-(モルフォリノメチル)ベンゾエート;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イ  
ル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イ  
ル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキ  
シ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキ  
シ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェ  
ノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イル)  
オキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-  
3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェ  
ノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-  
3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-((2-エチル-6-メチルピリジン-3-イル)  
オキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イ  
ル)オキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-  
2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェ  
ノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェ  
ノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-  
3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-((2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イ  
ル)オキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)

10

20

30

40

50

フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチレン)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

(E)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)-N-メチル-N'-((1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチレン)アセトヒドラジド;および

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド。

[本発明1004]

下記の化合物からなる群から選択された本発明1003の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩:

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド;

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド;および

(E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド。

[本発明1005]

本発明1001または1002の化合物、その立体異性体、または薬学的に許容可能なそれらの塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1006]

T細胞活性の抑制に関連する疾患の予防または治療のために使用される、本発明1005の薬学的組成物。

[本発明1007]

前記疾患が、造血幹細胞移植もしくは臓器移植後の移植片対宿主病(GVHD)、多発性硬化症、または関節リウマチである、本発明1006の薬学的組成物。

[本発明1008]

リンパ性悪性腫瘍の治療のために使用される、本発明1005の薬学的組成物。

[本発明1009]

リンパ性悪性腫瘍が、Tリンパ性白血病、Bリンパ性白血病、NK白血病、NKT白血病、多発性骨髄腫、Tリンパ腫、またはBリンパ腫である、本発明1008の薬学的組成物。

**【発明の効果】**

**【0035】**

本発明は、N-アシルヒドラゾン構造を有する新規な化合物を提供し、これは選択的T細胞抑制剤および/または抗リンパ性悪性腫瘍薬として使用できる。

**【0036】**

本発明の化合物は、活性T細胞を効果的に抑制できる。つまり、本発明の化合物は、移植抗原および自己抗原に特異的なT細胞を選択的かつ効果的に除去することができるため、移植後の免疫拒否反応の予防と治療および自己免疫疾患の治療に使用でき、適用可能な疾患の例としては、造血幹細胞移植または臓器移植後の移植片対宿主病(GVHD)、多発性硬化症、関節リウマチ等がある。

**【0037】**

また、本発明の化合物は、リンパ性悪性腫瘍細胞株に対するアポトーシス効果に優れるため、リンパ性悪性腫瘍治療剤として使用でき、前記リンパ性悪性腫瘍の例としてはTリンパ性白血病、Bリンパ性白血病、NK白血病、NKT白血病、多発性骨髄腫、Tリンパ腫、Bリ

10

20

30

40

50

ンパ腫等がある。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】細胞培養条件における本発明にかかる化合物の同種抗原特異的T細胞抑制活性の測定結果を示したものである。

【図2】細胞培養条件における本発明にかかる化合物の同種抗原特異的T細胞抑制活性の測定結果を示したものである。

【図3】本発明にかかる化合物の同種抗原特異的T細胞抑制活性の測定結果を示したものである。

【図4】本発明にかかる化合物の急性移植片対宿主病抑制活性の測定結果を示したものである。 10

【図5】本発明にかかる化合物の多発性硬化症治療活性の測定結果を示したものである。

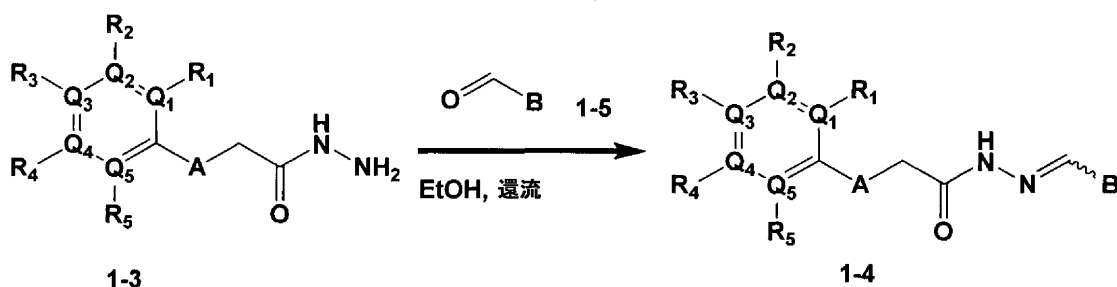
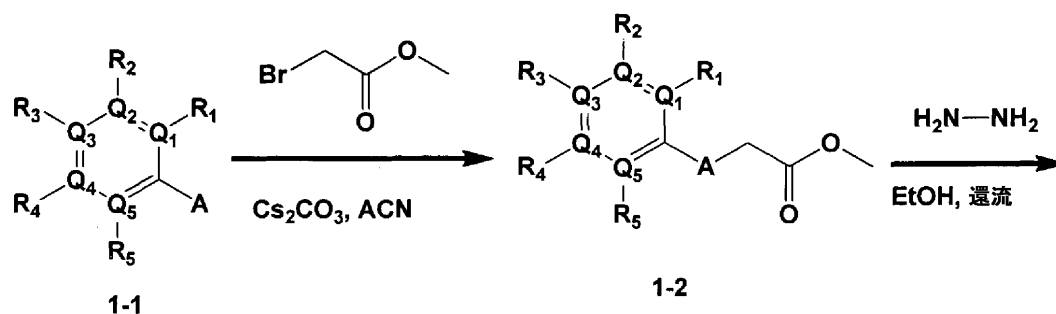
【発明を実施するための形態】

【0039】

化合物の製造

本発明にかかる式1の化合物は、各種文献で知られている方法で製造することができる。式1の化合物の製造方法を反応スキームと併せて具体的に説明する。

[スキーム1]



【0040】

化合物1-2の合成(メチルプロモアセテート反応)：

化合物1-1とメチルプロモアセテートをアセトニトリルに溶かし、セシウムカーボネートを加えて攪拌する。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過してセシウムカーボネートを除去し、減圧濃縮して精製し化合物1-2を得る。 40

【0041】

化合物1-3の合成(ヒドラジン反応)：

化合物1-2とヒドラジン水和物をエタノールに溶かし、化合物を攪拌する。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して精製し化合物1-3を白色固体として得る。

【0042】

化合物1-4の合成(アルデヒド反応)：

化合物1-3とアルデヒド化合物をエタノールに溶かした後、攪拌する。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮してエタノールを除去し、精製して化合物1-4を得る。 50

## 【 0 0 4 3 】

同様の方法で、化合物013, 014, 034, 065, 083, 092, 100, 108, 109, 112, 118, 121, 127, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 147, 149, 152, 155, 156, 157, 158, 159, 180, 182, 183, 184, 187, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 205, 206, 211, 217, 218, 227, 228, 229, 237, 256, 258, 259, 260, 279, 280, 286, 288, 291, 293, 301, 302, 303, 304, 310, 311, 312, 313, 314, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 336, 337, 343, 344, 345, 346, 347, 356, 358, 359, 378, 379, および457を合成することができる。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 4 4 】

10

実施例1. 化合物013の合成

ステップ1. メチル2-(*o*-トシルオキシ)アセテートの合成：

*o*-クレゾール(5g, 46.24mmol)をジメチルホルムアミドに溶かし、メチルプロモアセテート(7.1g, 46.24mmol)と炭酸カリウム(19g, 138.42mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を塩化アンモニウム飽和水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して得たメチル 2-(*o*-トシルオキシ)アセテートを追加精製過程を経ずに次の反応に使用した。

## 【 0 0 4 5 】

20

ステップ2. 2-(*o*-トシルオキシ)アセトヒドラジドの合成：

メチル 2-(*o*-トシルオキシ)アセテート(8.3g, 46.24mmol)に過量のヒドラジン-水合物を加え、90℃で10時間攪拌した。反応完了後、これに水を加えて生成される固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄して2-(*o*-トシルオキシ)アセトヒドラジドを白色固体として得た。

## 【 0 0 4 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(*o*-トシルオキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(*o*-トシルオキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.55mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.08g, 0.55mmol)をエタノールに溶かした後、90℃で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、ヘキサンを加えて生成される固体をろ過しジエチルエーテルで洗浄して化合物013を白色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.51-11.37 (m, 2H), 8.51-8.25 (m, 0.7H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.23-6.97 (m, 5H), 6.91-6.79 (m, 2H), 5.22-4.68 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 3H)

## 【 0 0 4 7 】

実施例2. 化合物014の合成

2-(*o*-トシルオキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.55mmol)と1H-インドール-5-カルバルデヒド(0.08g, 0.55mmol)をエタノールに溶かした後、90℃で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、溶媒を除去し、ヘキサンとエチルアセートを加えて生成される固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄して化合物014を白色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.38-11.28 (m, 2H), 8.33-8.07 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 5.15-4.63 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 3H)

## 【 0 0 4 8 】

実施例3. 化合物034の合成

2-(*o*-トシルオキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.55mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.101g, 0.67mmol)をEtOHに溶かした後、90℃で18時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、減圧濃縮し、生成された固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄して化合物034を得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.41-11.20 (m, 1.6H), 8.33 (s, 0.3H), 8.06 (m, 0.4H), 7.69-7.41 (m, 4H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 5.14-4.63 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 3H)

【 0 0 4 9 】

実施例4. 化合物065の合成

ステップ1. メチル 2-(メシチルオキシ)アセテートの合成:

2,4,6-トリメチルフェノール(1g, 7.3mmol)をジメチルホルムアミドに溶かし、メチルプロモアセテート(1.1g, 7.3mmol)と炭酸カリウム(3g, 22mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して2-(メシチルオキシ)アセテート(1.5g 100%)を得た。

10

【 0 0 5 0 】

ステップ2. 2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(メシチルオキシ)アセテート(1.5g, 7.3mmol)をテトラヒドロフランに溶かしてヒドラジーン水和物(5.16g, 103mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物に水を加え、ろ過した。濾過物を水とジエチルエーテルで洗浄して2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(1.36g, 89%)を白色固体として得た。

20

【 0 0 5 1 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.48mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.08g, 0.53mmol)をエタノールに溶かした後、90 °で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、ヘキサンを加えて生成される固体をろ過してエタノールで洗浄し化合物065(58mg, 36%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.48-11.35 (m, 2H), 8.70 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 2.5H), 6.85-6.76 (m, 2.5H), 4.84 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.19 (s, 3H)

30

【 0 0 5 2 】

実施例5. 化合物083の合成

ステップ1. メチル2-(o-トルイジノ)アセテートの合成:

o-トルイジン(1g, 9.3mmol)をジメチルホルムアミドに溶かし、メチルプロモアセテート(1.3g, 9.3mmol)と炭酸カリウム(3.9g, 28mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮してメチル 2-(o-トルイジノ)アセテートを得て次の反応に使用した。

【 0 0 5 3 】

40

ステップ2. 2-(o-トルイジノ)アセトヒドラジドの合成:

メチル2-(o-トルイジノ)アセテート(1.7g, 9.3mmol)をテトラヒドロフランに溶かしてヒドラジーン水和物(5.16g, 103mmol)を加え、化合物を室温で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して2-(o-トルイジノ)アセトヒドラジド(0.3g, 18%)を黄色液体として得た。

【 0 0 5 4 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(o-トルイジノ)アセトヒドラジドの合成:

2-(o-トルイジノ)アセトヒドラジド(0.12g, 0.67mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.12g, 0.803mmol)をエタノールに溶かした後、90 °で3時間攪拌した。反応完了後

50



、反応混合物の温度を室温に下げ、減圧濃縮し、生成された固体をろ過してジエチルエーテルで洗浄して褐色の化合物083(58mg, 5%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.40-11.20 (m, 2.4H), 8.27-8.07 (m, 1H), 7.79-7.37 (m, 5H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.52-6.47 (m, 3H), 4.26 (d,  $J$  = 5.44 Hz, 1.4H), 3.82-3.80 (d,  $J$  = 5.88 Hz, 1H), 2.13-2.11 (m, 3H)

#### 【 0 0 5 5 】

実施例6. 化合物100の合成

2-(*o*-トシルオキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.56mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.97g, 0.67mmol)をエタノールに溶かした後、90℃で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、減圧濃縮して生成される固体濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物100(0.04g, 47%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.37 (bs, 0.4H), 8.37 (bs, 0.4H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.09 (bs, 0.6H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.15-4.64 (m, 2H), 2.23-2.20 (m, 3H)

#### 【 0 0 5 6 】

実施例7. 化合物108の合成

2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(0.12g, 0.57mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.1g, 0.69mmol)をエタノールに溶かした後、90℃で一晩攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、減圧濃縮して生成される固体濃縮物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)と再結晶(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)により精製して化合物108(0.03g, 16%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.39-11.20 (m, 2H), 8.48 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.3H), 7.68 (s, 0.5H), 7.57-7.24 (m, 3H), 6.83 (s, 2H), 6.45-6.41 (m, 1H), 4.73-4.30 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 9H)

#### 【 0 0 5 7 】

実施例8. 化合物109の合成

2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(0.12g, 0.57mmol)と1H-インドール-2-カルバルデヒド(0.1g, 0.69mmol)をエタノールに溶かした後、90℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、減圧濃縮して生成される固体濃縮物をカラムクロマトグラフィーと再結晶により精製して化合物109(0.07g, 36%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.35-11.30 (m, 2H), 8.47 (s, 0.6H), 8.01 (s, 0.4H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.53-7.34 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.49-6.49 (m, 1H), 4.72-4.29 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 9H)

#### 【 0 0 5 8 】

実施例9. 化合物112の合成

ステップ1. メチル 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

4-ブromo-2,6-ジメチルフェノール(3.0g, 14.9mmol)とメチルブromoアセテート(1.55mL, 16.4mmol)をアセトニトリルに溶かし、セシウムカーボネート(14.6g, 44.8mmol)を加え、室温で一日攪拌した。反応完了後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をブラインで洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後、減圧濃縮して精製せずにメチル 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(4.1g, 100%)を得た。

#### 【 0 0 5 9 】

ステップ2. 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(4.1g, 14.9mmol)とヒドラジーン水和物(0.87mL, 17.9mmol)をエタノールに溶かした後、一日還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣濃縮物を乾燥、精製して2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(2.5g, 51%)を白色固体として得た。

【0060】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.18g, 0.66mmol)とインドール-4-カルボキシアリデヒド(0.11g, 0.73mmol)をエタノールに溶かした後、一晚還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣濃縮物を乾燥、精製して化合物112(52mg, 20%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.52, 11.48 (s, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.67, 8.23 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2.65H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.77 (s, 0.47H), 4.90, 4.42 (s, 2H), 2.29, 2.28 (m, 6H)

【0061】

実施例10. 化合物118の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

2,6-ジメチルフェノール(3.0g, 24.6mmol)とメチルブromoアセテート(2.57mL, 27.0mmol)をアセトニトリルに溶かし、セシウムカーボネート(24.0g, 73.7mmol)を加え、室温で一日攪拌した。反応完了後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をブラインで洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮して精製せずにメチル 2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(4.77g, 100%)を得た。

【0062】

ステップ2. 2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(4.77g, 24.6mmol)とヒドラジーン水和物(1.43mL, 29.4mmol)をエタノールに溶かした後、一日還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣濃縮物を乾燥、精製して2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(2.2g, 46%)を白色固体として得た。

【0063】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.52mmol)とインドール-4-カルボキシアリデヒド(82.2mg, 0.57mmol)をエタノールに溶かした後、一晚還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣濃縮物を、乾燥、精製して化合物118(71.6mg, 43%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.51, 11.46 (s, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.70, 8.24 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.26-6.78 (m, 6H), 4.89, 4.41 (s, 2H), 2.29, 2.28 (m, 6H)

【0064】

実施例11. 化合物121の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アセテートの合成:

2,6-ジイソプロピルフェノール(10g, 56.1mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルブromoアセテート(8.5g, 56.1mmol)とセシウムカーボネート(37g, 112.4mmol)を加え、16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮してメチル2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アセテート(14g, 100%)を得て次の反応に使用した。

## 【 0 0 6 5 】

ステップ2. 2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アセテート(14g, 56.1mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジン-水和物(2.5g, 56.1mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アセトヒドラジド(8.8g, 62%)を得た。

## 【 0 0 6 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.399mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.07g, 0.479mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物121(0.03g, 20%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.57-11.22 (m, 2H), 8.62-8.20 (m, 1H), 7.36-6.72 (m, 8H), 4.83-4.33 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 16H)

## 【 0 0 6 7 】

実施例12. 化合物127の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)アセテートの合成:

2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(10g, 45.4mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(7g, 45.4mmol)とセシウムカーボネート(30g, 91mmol)を加えた後、16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮してメチル 2-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)アセテート(13.3g, 100%)を得て次の反応に使用した。

## 【 0 0 6 8 】

ステップ2. 2-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)アセテート(13.3g, 45.4mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジン-水和物(2.3g, 45.4mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して2-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(6g, 45%)を得た。

## 【 0 0 6 9 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.342mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.07g, 0.41mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過し、アセトニトリルで洗浄して化合物127(0.025g, 18%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.52-8.22 (s, 1H), 7.78 (m, 1.6H), 7.41 (m, 0.8H), 7.14 (m, 3.2H), 6.92 (m, 0.7H), 4.77 (s, 1.3H), 4.23 (s, 0.5H), 2.33 (d,  $J$  = 4.56 Hz, 3H), 1.38 (s, 18H)

## 【 0 0 7 0 】

実施例13. 化合物133の合成

2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.37mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.11g, 0.74mmol)をエタノールに溶かした後、12時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して生成された結晶固体をろ過してエタノールで洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物133を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.42 (d,  $J$  = 9.72 Hz, 1H), 11.33-11.22 (s, 1H), 8.47 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.70 (s, 0.5H), 7.59-7.37 (m, 3H), 7.29 (m, 2.5H), 6.45 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.32 (d,  $J$  = 5.36 Hz, 6H)

【 0 0 7 1 】

実施例14. 化合物135の合成

ステップ1. メチル 2-(メシチルアミノ)アセテートの合成:

2,4,6-トリメチルベンゼンアミド(10g, 74mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(11.3g, 74mmol)とセシウムカーボネート(48g, 148mmol)を加えた後、16時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮してメチル 2-(メシチルアミノ)アセテート(15.3g, 100%)を得て次の反応に使用した。

【 0 0 7 2 】

ステップ2. 2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(メシチルアミノ)アセテート(15.3g, 74mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(3.7g, 74mmol)を加えた後、100 で16時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た固体化合物をろ過して2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジド(3.9g, 25%)を得た。

【 0 0 7 3 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジドの合成:

2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.48mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.084g, 0.58mmol)をエタノールに溶かした後、100 で16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し、得た化合物を減圧濃縮した。生成された結晶固体をろ過して化合物135(0.089g, 55%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.47-11.34 (m, 2H), 8.41-8.20 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.48-7.10 (m, 2H), 6.91 (s, 0.6H), 6.74 (m, 2H), 4.36-3.60 (m, 3H), 2.25-2.12 (m, 9H)

【 0 0 7 4 】

実施例15. 化合物136の合成

2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.48mmol)と1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.084g, 0.58mmol)をエタノールに溶かした後、100 で16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し、得た化合物を減圧濃縮した。生成された結晶固体をろ過して化合物136(0.06g, 37%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.53 (bs, 1H), 11.25-11.06 (m, 1H), 8.33-8.03 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21-7.05 (m, 2H), 6.74-6.71 (m, 2H), 4.36-4.01 (m, 3H), 2.25-2.12 (m, 9H)

【 0 0 7 5 】

実施例16. 化合物137の合成

ステップ1. 2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.5g, 1.8mmol)をジメトキシエタン/水(2:1)とジメチルホルムアミドに溶かし、ピリジン-2-イルボロン酸(0.27g, 2.2mmol)とPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.074g, 0.055mmol)、炭酸ナトリウム(0.58g, 5.5mmol)を加え、マイクロ波反応器で120 で15分間反応を行った。反応完了後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.34g, 69%)を得た。

## 【 0 0 7 6 】

ステップ2. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.37mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.11g, 0.74mmol)をエタノールに溶かした後、100で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体化合物をろ過して化合物137(0.09g, 61%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.54-11.35 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.5 (m, 1H), 8.23 (s, 0.5H), 8.02 (m, 1H), 7.49-6.78(m, 7H), 4.93 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.35 (d, *J* = 3.08 Hz, 6H)

10

## 【 0 0 7 7 】

実施例17. 化合物138の合成

2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.37mmol)と1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.11g, 0.74mmol)をエタノールに溶かした後、100で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体化合物をろ過して化合物138(0.08g, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.57-11.22 (m, 2H), 8.84-7.00 (m, 12H), 4.91 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.36 (m, 6H)

20

## 【 0 0 7 8 】

実施例18. 化合物139の合成

2-(2,6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.37mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.11g, 0.74mmol)をエタノールに溶かした後、100で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物139(0.1g, 52%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.45-11.22(m, 2H), 8.84-7.23 (m, 11H), 6.45 (m, 1H), 4.88 (s, 0.8H), 4.11 (s, 1H), 2.31 (d, *J* = 5.76 Hz, 6H)

30

## 【 0 0 7 9 】

実施例19. 化合物146の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

2-(ピリジン-3-イル)フェノール(化合物6-6)(0.25g, 1.4mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.15g, 1.4mL)と炭酸カリウム(0.6g, 0.4mmol)を加えた後、16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、減圧濃縮してメチル2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテート(0.35g, 100%)を得て次の反応に使用した。

## 【 0 0 8 0 】

ステップ2. 2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテート(0.32g, 1.3mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジン-水和物(0.078g, 1.56mmol)を加えた後、16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 31%)を得た。

40

## 【 0 0 8 1 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.41mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.072g, 0.49mmol)をエタノールに溶かした後、100で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し、得た化合物を減圧濃縮した。生成された結晶固体をろ過して化合物146(0.030g, 20%)を得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.54-11.33 (bs, 2H), 8.83 (m, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.42 (s, 0.3H), 8.25 (s, 0.7H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.49-7.32 (m, 6H), 7.23-6.94 (m, 5H), 5.27-4.74 (m, 2H)

【 0 0 8 2 】

実施例20. 化合物147の合成

ステップ1. メチル 2-(メシチルチオ)アセテートの合成:

2,4,6-トリメチルベンゼンチオール(1.5g, 10mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(1.7g, 11mmol)と炭酸カリウム(3g, 2.2mmol)を加えた後、16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液に塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮してメチル 2-(メシチルチオ)アセテートを得て次の反応に使用した。

10

【 0 0 8 3 】

ステップ2. 2-(メシチルチオ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(メシチルチオ)アセテート(2.5g, 11mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(0.56g, 11mmol)を加えた後、100 で16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物に塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド(1g, 41%)を得た。

20

【 0 0 8 4 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(メシチルチオ)アセトヒドラジドの合成:

2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.45mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.078g, 0.54mmol)をエタノールに溶かした後、100 で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し、得た化合物を減圧濃縮した。生成された結晶固体をろ過して化合物147(0.028g, 6.3%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.32-11.27 (m, 2H), 8.30-8.17 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.47-6.88 (m, 5H), 3.72-3.33 (m, 2H), 2.44-1.96 (m, 9H)

30

【 0 0 8 5 】

実施例21. 化合物149の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノール(化合物6-3)(0.32g, 1.6mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.24g, 1.6mmol)とセシウムカーボネート(1g, 3.2mmol)を加えた後、12時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製してメチル 2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセテート(0.44g, 100%)を得た。

40

【 0 0 8 6 】

ステップ2. 2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセテート(0.44g, 1.6mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(0.12g, 2.4mmol)を加えた後、100 で12時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.085g, 19%)を得た。

【 0 0 8 7 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン

50

-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.085g, 0.31mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.068g, 0.47mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体化合物をろ過して化合物149(0.06g, 70%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.55 (bs, 1H), 11.35 (bs, 1H), 9.11 (m, 3.2H), 8.7 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 7.55-6.8 (m, 7H), 4.95 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)

#### 【0088】

実施例22. 化合物152の合成

10

ステップ1. メチル 2-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノール(化合物6-4)(0.27g, 1.24mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.12g, 1.24mmol)とセシウムカーボネート(0.81g, 2.3mmol)を加えた後、12時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル 2-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.28g, 70%)を得た。

#### 【0089】

20

ステップ2. 2-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.28g, 1mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(0.06g, 1.2mmol)を加えた後、100℃で8時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して生成された固体をろ過して2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.31g, 100%)を得た。

#### 【0090】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

30

2-(2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.080g, 0.28mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.061g, 0.41mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物152を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.14-7.01 (m, 10H), 4.93 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.37 (d, *J* = 7.96 Hz, 6H)

#### 【0091】

実施例23. 化合物155の合成

ステップ1. メチル 2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

40

4-クロロ-2,6-ジメチルフェノール(0.5g, 3.2mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.49g, 3.2mmol)とセシウムカーボネート(1.8g, 6.4mmol)を加えた後、16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮してメチル2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.4g, 55%)を得て次の反応に使用した。

#### 【0092】

ステップ2. 2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.5g, 2.2mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(0.13g, 2.6mmol)を加えた後、12時間還流攪拌した。反応完了後

50

、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮して2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.22g, 44%)を得た。

【0093】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.08g, 0.35mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.076g, 0.53mmol)をエタノールに溶かした後、12時間還流撹拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物155(0.063g, 51%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.48-11.33 (m, 1.5H), 8.64 (s, 0.3H), 8.21 (s, 0.4H), 7.44 (m, 2H), 7.24-6.75 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.25 (d,  $J$  = 3.48 Hz, 6H)

10

【0094】

実施例24. 化合物156の合成

2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.08g, 0.35mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.076g, 0.53mmol)をエタノールに溶かした後、12時間還流撹拌した。反応完了後、生成された固体をろ過し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物156(0.03g, 24%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20 (bs, 1H), 11.1 (bs, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.21 (d,  $J$  = 7.16 Hz, 5H), 8.14 (s, 0.5H), 7.85 (m, 0.5H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20-7.01 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.2 (d,  $J$  = 3.48 Hz, 6H)

20

【0095】

実施例25. 化合物157の合成

2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.08g, 0.35mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.076g, 0.53mmol)をエタノールに溶かした後、12時間還流撹拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物157(0.043g, 34%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.40-11.2 (m, 1.5H), 8.45 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.4H), 7.69-7.26 (m, 4H), 7.11 (d,  $J$  = 5.72 Hz, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.79 (s, 0.8H), 4.36 (s, 1H), 2.25 (d,  $J$  = 4.92 Hz, 6H)

30

【0096】

実施例26. 化合物158の合成

2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.89mmol)と1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.155g, 1.1mmol)をエタノールに溶かした後、100 で16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して生成された結晶固体をろ過して化合物158(0.035g, 11%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.52 (bs, 1H), 11.04-11.00 (m, 1H), 8.25-7.96 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.18-6.88 (m, 4H), 3.70 (s, 1.4H), 2.45-2.13 (m, 9H)

40

【0097】

実施例27. 化合物159の合成

2-(メシチルチオ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.89mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.16g, 1.1mmol)をエタノールに溶かした後、100 で16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し、得た化合物を減圧濃縮した。生成された結晶固体をろ過して化合物159(0.023g, 7.3%)を得た。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22 (bs, 2H), 8.13-7.94 (m, 1H), 7.65-7.18 (m, 4H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 3.68-3.30 (m, 2H), 2.49-2.08 (m, 9H)

【 0 0 9 8 】

実施例28. 化合物180の合成

2-(メシチルアミノ)アセトヒドラジド(0.03g, 0.14mmol)と1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.03g, 0.16mmol)をジメチルスルホキシドと酢酸に溶かした後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで洗浄した後、減圧濃縮して得た濃縮物を再結晶して化合物180(0.002g, 3.3%)を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.44 (d,  $J=25$  Hz, 1H), 8.67 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.26-7.09 (m, 2H), 6.82-6.73 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.2 (d,  $J=0.6$  Hz, 6H), 2.17 (s, 3H)

【 0 0 9 9 】

実施例29. 化合物182の合成

ステップ1. メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテートの合成

2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノール(化合物6-7)(0.7g, 3.51mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.54g, 3.51mmol)とセシウムカーボネート(2.3g, 7.02mmol)を加えた後、16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル 2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテート(0.71g, 75%)を得た。

20

【 0 1 0 0 】

ステップ2. 2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成

2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテート(0.71g, 2.63mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジン-水和物(0.13g, 2.63mmol)を加えた後、100℃で16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.71g, 100%)を得た。

30

【 0 1 0 1 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成

2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.74mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.13g, 0.88mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物182(0.1g, 34%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.32 (bs, 1H), 11.22 (bs, 1H), 8.78-8.75 (m, 1H), 8.57-8.50 (m, 1.5H), 8.04-7.98 (m, 1.5H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.21-7.01 (m, 4.5H), 6.33 (m, 0.5H), 4.46-4.00 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 6H)

40

【 0 1 0 2 】

実施例30. 化合物183の合成

2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.74mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.13g, 0.88mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物183(0.14g, 47%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.29-11.14 (m, 2H), 8.77-8.74 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.36 (s, 0.5H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.87 (s, 0.5H), 7.67-7.33 (m, 5H), 7.11-7.05 (m, 2.5H), 6.45-6.41 (m, 1H), 4.41-3.97 (m, 2H), 2.37-2.21 (m, 9H)

#### 【 0 1 0 3 】

実施例31. 化合物184の合成

2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.74mmol)と1H-インドール-5-カルバルデヒド(0.13g, 0.88mmol)をエタノールに溶かした後、100で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマト

10

グラフィーで精製して化合物184(0.14g, 48%)を得た。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.38-11.32 (m, 1H), 11.11-11.09 (m, 1H), 8.78-8.75 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.37 (s, 0.5H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.58-7.05 (m, 6.5H), 6.51-6.45 (m, 1H), 4.40-3.96 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 6H)

#### 【 0 1 0 4 】

実施例32. 化合物187の合成

ステップ1. メチル2-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセテートの合成:

2-メチルピリジン-3-オール(0.6g, 4.4mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.41mL, 4.4mmol)とセシウムカーボネート(1.7g, 5.3mmol)を加えた後、80で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル 2-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセテート(0.34g, 42%)を得て次の反応に使用した。

20

#### 【 0 1 0 5 】

ステップ2. 2-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセテート(0.34g, 1.1mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジン-水和物(0.14mL, 1.6mmol)を加えた後、12時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をろ過して粗製(crude)状態の2-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドを得た。

30

#### 【 0 1 0 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.55mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.088g, 0.61mmol)をエタノールに溶かした後、3時間還流攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物187(0.14g, 82%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.54 (bs, 1H), 11.42 (m, 1H), 8.49 (s, 0.4H), 8.24 (s, 0.6H), 8.0 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.29-7.10 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 5.28 (s, 1.3H), 4.74 (s, 0.7H), 2.39 (d,  $J=18.2$  Hz, 3H)

40

#### 【 0 1 0 7 】

実施例33. 化合物190の合成

ステップ1. メチル 2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イルオキシ)アセテートの合成:

2,4-ジメチルピリジン-3-オール(0.5g, 3.2mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.35mL, 3.9mmol)とセシウムカーボネート(1.25g, 3.9mmol)を加えた後、100で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イルオキシ)アセテート(0.18

50

g, 28%)を得て次の反応に使用した。

【0108】

ステップ2. 2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成：

メチル 2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イルオキシ)アセテート(0.18g, 0.9mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジノー水和物(0.05mL, 1.1mmol)を加えた後、3時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をエタノールで再結晶して2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドを得た。

【0109】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.08g, 0.41mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.065g, 0.45mmol)をエタノールに溶かした後、3時間還流撹拌した。反応完了後、生成された固体を反応混合物からろ過によって収集し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物190(0.045g, 33%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.52-11.33 (m, 1H), 8.62 (s, 0.5H), 8.2 (s, 0.5H), 8.08 (m, 1H), 7.49-6.77 (m, 6H), 4.94 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.29 (m, 3H)

【0110】

実施例34. 化合物191の合成

2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.065g, 0.33mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.053g, 0.36mmol)をエタノールに溶かした後、12時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物191(0.088g, 82%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.41 (m, 1H), 11.25 (m, 1H), 8.43 (s, 0.5H), 8.06 (m, 1.5H), 7.7-7.07 (m, 5H), 6.43 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.39 (d,  $J = 3.08$  Hz, 3H), 2.28 (d,  $J = 3.08$  Hz, 3H)

【0111】

実施例35. 化合物192の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセテートの合成：

2-(トリフルオロメチル)フェノール(1g, 6.2mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.94g, 6.2mmol)とセシウムカーボネート(4g, 12mmol)を加えた後、16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮してメチル2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセテート(1.4g, 100%)を得て次の反応に使用した。

【0112】

ステップ2. 2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

メチル 2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセテート(1.4g, 6.2mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジノー水和物(2g, 40mmol)を加えた後、16時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮して2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジド(1.4g, 96%)を得た。

【0113】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.85mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.13g, 0.85mmol)をエタノールに溶かした後、100 で16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

ーで精製して化合物192(0.27g, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.57-11.33 (m, 2H), 8.43-8.25 (m, 1H), 7.64-7.44 (m, 4H), 7.25-6.96 (m, 6H), 5.37-4.84 (m, 2H)

【 0 1 1 4 】

実施例36. 化合物193の合成

2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.85mmol)と1H-インドール-5-カルバルデヒド(0.13g, 0.85mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物193(0.18g, 43%)を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.57-11.33 (m, 2H), 8.25-8.06 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 2.5H), 7.16-7.07 (m, 2.5H), 7.47 (m, 1H), 5.30-4.79 (m, 2H)

【 0 1 1 5 】

実施例37. 化合物194の合成

2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.2g, 0.85mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.13g, 0.85mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物194(0.17g, 55%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.49-11.26 (m, 2H), 8.27-8.07 (m, 1H), 7.71-7.54 (m, 4H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.31-4.80 (m, 2H)

20

【 0 1 1 6 】

実施例38. 化合物196の合成

ステップ1. メチル 2-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)アセテートの合成:

2-クロロピリジン-3-オール(0.6g, 4.6mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.52mL, 9.26mmol)とセシウムカーボネート(1.8g, 5.6mmol)を加えた後、3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル 2-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)アセテート(0.86g, 92%)を得て次の反応に使用した。

30

【 0 1 1 7 】

ステップ2. 2-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)アセテート(0.4g, 1.98mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジノー水和物(0.1mL, 2.2mmol)を加えた後、12時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドを得た。

【 0 1 1 8 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

40

2-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.49mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.086g, 0.59mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体化合物をろ過して化合物196(0.15g, 92%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.61 (bs, 1H), 11.36 (m, 1H), 8.46 (s, 0.2H), 8.25 (s, 0.8H), 7.56-7.09 (m, 7H), 6.97 (m, 1H), 5.42 (s, 1.5H), 4.88 (s, 0.5H), 4.9 (m, 1H), 4.88 (s 2H), 4.08 (t,  $J=6.28$  Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.18 (d,  $J=4.28$  Hz, 9H)

【 0 1 1 9 】

実施例39. 化合物205の合成

2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(0.10g, 0.48mmol)と1H-ベンゾ[d]イミダゾール-

50

5-カルバルデヒド(0.079g, 0.48mmol)をEtOHに溶かした後、100 で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、減圧濃縮し、生成された固体をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物205(0.058g, 36%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.62-12.48 (m, 1H), 11.47-11.39 (m, 1H), 8.52 (s, 0.5H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.05 (s, 0.5H), 7.88-7.43 (m, 3H), 6.83-6.82 (m, 2H), 4.74-4.31(m, 2H), 2.23-2.14 (m, 9H)

#### 【 0 1 2 0 】

実施例40. 化合物206の合成

10

2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(0.10g, 0.39mmol)とベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルバルデヒド(0.079g, 0.48mmol)EtOHに溶かした後、100 で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、減圧濃縮し、生成された固体をカラムクロマトグラフィーと再結晶により精製して化合物206(0.11g, 65%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.81-11.73 (m, 1H), 8.89-8.85 (m, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.47-8.36 (m, 1H), 8.23-8.07 (s, 1.5H), 6.84-8.81 (m, 2H), 4.80-4.36 (m, 2H), 2.22-2.16(m, 9H)

#### 【 0 1 2 1 】

実施例41. 化合物211の合成

2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(0.10g, 0.39mmol)と3-((4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.089g, 0.42mmol)をジメチルスルホキシに溶かした後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物の温度を室温に下げ、水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、生成された固体をろ過して化合物211(0.078g, 45%)を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.42-11.17 (m, 1H), 11.1 (m, 1H), 9.08 (s, 0.5H), 8.6 (s, 0.5H), 7.59 (d,  $J$  = 7.60 Hz, 5H), 7.43-7.27 (m, 1.5H), 7.13 (t,  $J$  = 7.68 Hz, 0.5H), 7.03 (t,  $J$  = 7.72 Hz, 0.5H), 6.83 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.81 (m, 3H)

30

#### 【 0 1 2 2 】

実施例42. 化合物217の合成

ステップ1. メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノール(化合物6-8)(0.12g, 0.6mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.092g, 0.6mmol)とセシウムカーボネート(0.2g, 0.6mmol)を加えた後、16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセテート(0.1g, 61%)を得た。

40

#### 【 0 1 2 3 】

ステップ2. 2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセテート(0.1g, 0.37mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(0.13g, 2.63mmol)を加えた後、100 で16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 100%)を得た。

#### 【 0 1 2 4 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

50

2-(2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.06g, 0.22mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.032g, 0.22mmol)をエタノールに溶かした後、16時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物217(0.04g, 45%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.28-11.12 (m, 2H), 8.61-8.58 (m, 2H), 8.38- 7.89 (2s, 1H), 7.68 (s, 0.5H), 7.63-7.34 (m, 5.5H), 7.14-7.09 (m, 2.5H), 6.46-6.42 (m, 1H), 4.44 3.99 (2s, 2H), 2.34-2.29 (m, 6H)

# 【 0 1 2 5 】

10

実施例43. 化合物218の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-2)(0.2g, 1.1mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.16g, 1.1mmol)とセシウムカーボネート(0.35g, 1.1mmol)を加えた後、16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル 2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.18g, 64%)を得た。

# 【 0 1 2 6 】

ステップ2. 2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.1g, 0.38mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(1g, 20mmol)を加えた後、16時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.03g, 30%)を得た。

20

# 【 0 1 2 7 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.03g, 0.12mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.017g, 0.12mmol)をエタノールに溶かした後、16時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物218(0.02g, 45%)を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.38-11.37 (m, 1H), 11.29-11.16 (m, 1H), 8.46, 8.30 (2s, 1H), 8.26 (s, 0.5H), 8.00 (s, 0.5H), 7.73 (m, 1.5H), 7.60-7.20 (m, 4.5H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.51-6.39 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 6H)

# 【 0 1 2 8 】

実施例44. 化合物227の合成

ステップ1. メチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノール(0.034g, 0.22mmol)をメタノールに溶かし、メチルプロモアセテート(0.034g, 0.22mmol)と炭酸カリウム(0.031g, 0.22mmol)を加えた後、16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物に塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮してメチル2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.04g, 80%)を得て次の反応に使用した。

40

# 【 0 1 2 9 】

ステップ2. 2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(0.3g, 1.3mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(1g, 18mmol)を加えた後、60 で16時間撹拌した

50

。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(0.25g, 83%)を得た。

【0130】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.45mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(0.065g, 0.45mmol)をエタノールに溶かした後、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物227(0.05g, 32%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.53-11.46 (m, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.25-7.11 (m, 2.5H), 6.98 (m, 2H), 6.76 (s, 0.5H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.39-4.38 (m, 3H), 2.27-2.26 (m, 6H)

10

【0131】

実施例45. 化合物228の合成

2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.07g, 0.31mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.045g, 0.31mmol)をエタノールに溶かした後、16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物228(0.05g, 46%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.44-11.40 (m, 1H), 11.33-11.23 (m, 1H), 8.50- 8.03 (2s, 1H), 7.77 (s, 0.5H), 7.59-6.76 (m, 3.5H), 6.98 (s, 2H), 6.47-6.42 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.39-4.34 (m, 3H), 2.26-2.24 (m, 6H)

【0132】

実施例46. 化合物229の合成

ステップ1. メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテートの合成：

2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-2)(0.4g, 2.1mmol)をアセトニトリルに溶かし、メチルプロモアセテート(0.32g, 2.1mmol)とセシウムカーボネート(1.4g, 4.2mmol)を加えた後、16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してメチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(0.42g, 76%)を得た。

30

【0133】

ステップ2. 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(0.18g, 0.68mmol)をEtOHに溶かしてヒドラジーン水和物(1g, 20mmol)を加えた後、16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 56%)を得た。

40

【0134】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(0.1g, 0.38mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(0.067g, 0.45mmol)をエタノールに溶かした後、16時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート：ヘキサン = 2:1)で精製して化合物229(0.063g, 43%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.48-11.44 (m, 1H), 11.35-11.23 (m, 1H), 8.48 (s, 0.5H), 8.05 (s, 0.5H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59-7.27 (m, 3.5H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 7H), 1.89-2.20 (m, 1H)

【 0 1 3 5 】

実施例47. 化合物237の合成

ステップ1. メチル 2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンゾニトリル(200mg, 1.4mmol)、メチルプロモアセテート(0.15mL, 1.4mmol)、およびセシウムカーボネート(500mg, 1.68mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、80 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をエチルアセテートで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮してメチル 2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(303mg, 99%)を得た。

10

【 0 1 3 6 】

ステップ2. 2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(200mg, 0.91mmol)とヒドラジン(0.05mL, 1.0mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、80 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(180mg, 90%)を得た。

20

【 0 1 3 7 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(92mg, 0.42mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(67mg, 0.46mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、80 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセレート:ヘキサン = 1:1)により精製し、ヘキサン/エチルアセレートを用いて再結晶した後、ろ過して化合物237(31mg, 21%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.45 (m, 1H), 11.32-11.24 (m, 1H), 8.45-8.04 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.59-7.57 (m, 3H), 7.53-7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 0.5H), 6.45 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.30 (d,  $J = 4.24$  Hz, 6H)

30

【 0 1 3 8 】

実施例48. 化合物256の合成

化合物108(100mg, 0.35mmol)とNBS(57mg, 0.35mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2mLに溶かした後、室温で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をろ過し、ろ液をカラムクロマトグラフィー(エチルアセレート:ヘキサン = 2:1)で精製して化合物256(40mg, 32%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.45 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 0.5H), 7.61 (m, 1H), 7.54-7.39 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 2.21 (m, 9H)

40

【 0 1 3 9 】

実施例49. 化合物258の合成

2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.51mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(74mg, 0.51mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣をテトラヒドロフランとヘキサンを用いて再結晶して化合物258(42mg, 26%)を得た。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.38 (m, 1H), 11.29 (m, 1H), 8.49, 8.04 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.58 (m, 1H), 7.52-7.27 (m, 2.5H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.27 (m, 6H)

【 0 1 4 0 】

実施例50. 化合物259の合成

ステップ1. メチル 2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

2-ブromo-4,6-ジメチルフェノール(200mg, 1.4mmol)、メチルブromoアセテート(0.15mL, 1.4mmol)、およびセシウムカーボネート(500mg, 1.68mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、100 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をエチルアセテートで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(516mg, 100%)を得た。

10

【 0 1 4 1 】

ステップ2. 2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(423mg, 1.55mmol)とヒドラジン(0.08mL, 1.57mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(393mg, 93%)を得た。

20

【 0 1 4 2 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(85mg, 0.31mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(45mg, 0.31mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して得た濃縮物をエタノールを用いて再結晶した後、ろ過して化合物259(50mg, 40%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.47-11.44 (m, 1H), 11.34 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 9H)

30

【 0 1 4 3 】

実施例51. 化合物260の合成

2-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(85mg, 0.31mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(45mg, 0.31mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物260(60mg, 48%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.38 (s, 1H), 11.29-11.20 (m, 1H), 8.48-8.02 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.58-7.25 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 0.5H), 7.05 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.88, (2s, 2H), 2.28 (m, 6H)

40

【 0 1 4 4 】

実施例52. 化合物279の合成

2-(o-トシルオキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.56mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(81mg, 0.56mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で6時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物279(50mg, 29%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.30 (m, 1H), 11.28 (m, 1H), 8.34 (s, 0.5H), 8.08 (s, 0.5H), 7.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H)

【 0 1 4 5 】

実施例53. 化合物280の合成

ステップ1. 1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成 :

1H-インドール-4-カルバルデヒド(1000mg, 6.89mmol)、水素化ナトリウム(360mg, 8.26 mmol)、およびベンジルスルホニルクロリド(1mL, 6.89mmol)をテトラヒドロフラン10mLに溶かした後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をエチルアセテートで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製して1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒド(500 mg, 25%)を得た。

10

【 0 1 4 6 】

ステップ2. (E)-2-(メシチルオキシ)-N'-((1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-4-イル)メチレン)アセトヒドラジドの合成 :

2-(メシチルオキシ)アセトヒドラジド(30mg, 0.14mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(44mg, 0.16mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物280(30mg, 39%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.64 (m, 1H), 8.65-8.18 (2s, 1H), 8.02-7.97 (m, 4H), 7.7-7.2 (m, 6H), 4.78 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.20 (m, 9H)

20

【 0 1 4 7 】

実施例54. 化合物286の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシ)アセテートの合成 :

2,6-ジメチルピリジン-4-オール(300mg, 2.44mmol)、メチル 2-ブロモアセテート(0.27 mL, 2.93mmol)、およびセシウムカーボネート(2.4g, 7.32mmol)をアセトニトリル6mLに溶かした後、80 °Cで1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 3:1)で精製してメチル 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセテート(200mg, 42%)を得た。

30

【 0 1 4 8 】

ステップ2. 2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成 :

メチル 2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシ)アセテート(200mg, 1.03mmol)とヒドラジン(0.05mL, 1.13mmol)をEtOH 3mLに溶かした後、100 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(190mg, 79%)を得た。

【 0 1 4 9 】

ステップ2. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成 :

2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジド(30mg, 0.15mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(22mg, 0.15mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物286(20mg, 41%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.53 (m, 1H), 11.38 (m, 1H), 8.53-8.26 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.19 (m, 2.5H), 7.11 (s, 0.5H), 6.70-6.64 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.34 (m, 6H)

【 0 1 5 0 】

実施例55. 化合物288の合成

2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.51mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(74mg, 0.51mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、110 °Cで12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マ

50

グネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセレート = 2:1)で精製して化合物288(30mg, 18%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.43 (m, 1H), 11.28 (m, 1H), 8.35-8.07 (2s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.20 (s, H), 4.69 (s, 1H), 2.34 (m, 6H)

#### 【 0 1 5 1 】

実施例56. 化合物291の合成

ステップ1. メチル 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセテートの合成:

10

4-フルオロ-2-メチルフェノール(500mg, 3.96mmol)、メチル 2-プロモアセレート(0.36 mL, 3.96mmol)、およびセシウムカーボネート(1.9mg, 5.94mmol)をアセトニトリル8mLに溶かした後、90 で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセレート = 3:1)で精製してメチル2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセレート(450mg, 57%)を得た。

#### 【 0 1 5 2 】

ステップ2. 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセレート(400mg, 2.02mmol)とヒドラジン(0.12mL, 2.42mmol)をEtOH 4mLに溶かした後、90 で3時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(280mg, 70%)を得た。

20

#### 【 0 1 5 3 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.50mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(73mg, 0.50mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセレート = 2:1)で精製して化合物291(37mg, 23%)を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.43-11.41 (m, 1H), 11.34-11.30 (m, 1H), 8.34- 8.07 (2s, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 27.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 5.15 (s, H), 4.63 (s, H), 2.22 (s, 3H)

#### 【 0 1 5 4 】

実施例57. 化合物293の合成

ステップ1. メチル 2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセテートの合成:

2-エチル-6-メチルピリジン-3-オール(500mg, 3.62mmol)、メチル 2-プロモアセレート(0.33mL, 3.62mmol)、およびセシウムカーボネート(1.78g, 5.43mmol)をアセトニトリル5 mLに溶かした後、100 で5時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセレート = 3:1)で精製してメチル 2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセレート(565mg, 70%)を得た。

40

#### 【 0 1 5 5 】

ステップ2. 2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセレート(400mg, 1.79mmol)とヒドラジン(0.1mL, 2.15mmol)をEtOH 4mLに溶かした後、90 で5時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過して2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(242mg, 65%)を得た。

50

## 【 0 1 5 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.50mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(73mg, 0.50mmol)をEtOH 3mLに溶かした後、90 で4時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物293(46mg, 29%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.43 (bs, 1H), 11.30-11.27 (s, 1H), 8.32-8.06 (2s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.21 (m, 3H)

10

## 【 0 1 5 7 】

実施例58. 化合物301の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルオキシ)アセテートの合成:

2,6-ジメチルピリミジン-4-オール(300mg, 2.42mmol)、メチルプロモアセテート(0.22mL, 2.90mmol)、およびセシウムカーボネート(945mg, 2.90mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、80 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルオキシ)アセテート(170mg, 36%)を得た。

## 【 0 1 5 8 】

20

ステップ2. 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルオキシ)アセテート(170mg, 0.87mmol)とヒドラジン(0.05mL, 0.95mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジド(149mg, 88%)を得た。

## 【 0 1 5 9 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルオキシ)アセトヒドラジド(57mg, 0.29mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(42mg, 0.30mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物301(20mg, 21%)を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.51-11.33 (m, 2H), 8.47-8.24 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.94 (s, 1H)

## 【 0 1 6 0 】

実施例59. 化合物302の合成

ステップ1. メチル 2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフェノキシ)アセテートの合成:

2-tert-ブチル-4-メトキシフェノール(300mg, 1.67mmol)、メチルプロモアセテート(0.18mL, 2.00mmol)、およびセシウムカーボネート(653mg, 2.00mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、80 で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフェノキシ)アセテート(259mg, 62%)を得た。

40

## 【 0 1 6 1 】

ステップ2. 2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフェノキシ)アセテート(259mg, 1.03mmol)とヒドラジン(0.06mL, 1.13mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、80 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド(231mg, 89%)を得た。

## 【 0 1 6 2 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフ

50

エノキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド(90mg, 0.36mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(57mg, 0.39mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90℃で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物302(60mg, 44%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.50 (m, 1H), 11.37 (m, 1H), 8.47-8.27 (2s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)

# 【 0 1 6 3 】

10

実施例60. 化合物303の合成

2-(2-tert-ブチル-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド(90mg, 0.36mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(57mg, 0.39mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90℃で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート：ヘキサン = 1:2)で精製して化合物303(66mg, 48%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.41 (m, 1H), 11.26 (m, 1H), 8.31-8.08 (2s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.46 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)

20

# 【 0 1 6 4 】

実施例61. 化合物304の合成

ステップ1. メチル 2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセテートの合成：

3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(500mg, 4.58mmol)とメチルプロモアセテート(0.48mL, 5.04mmol)をアセトニトリルに溶かし、セシウムカーボネート(2.24g, 6.82mmol)を加えた後、室温で一日攪拌した。反応完了後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をブラインで洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮した。この残渣濃縮物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン/エチルアセテート, 6/4)で精製してメチル 2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセテート(356mg, 43%)を得た。

30

# 【 0 1 6 5 】

ステップ2. 2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジドの合成：

化合物1-2(メチル 2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセテート, 356mg, 1.94mmol)とヒドラジン-水和物(0.19mL, 3.93mmol)をエタノールに溶かした後、一日還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣濃縮物を乾燥、精製して2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド(240mg, 67%)を白色固体として得た。

# 【 0 1 6 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アセトヒドラジド(240mg, 1.32mmol)とインドール-6-カルボキシアリデヒド(211.6mg, 1.46mmol)をエタノールに溶かした後、一晚還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。この残渣濃縮物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；塩化メチレン/メタノール, 10/1)で精製して化合物304(46mg, 11%)を褐色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.47 (m, 1H), 11.29 (m, 1H), 8.34-8.00 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, J = 23.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.24-4.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)

# 【 0 1 6 7 】

50

## 実施例62. 化合物310の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテートの合成:

2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-オール(化合物6-10)(100mg, 0.62mmol)、メチルプロモアセテート(0.07mL, 0.75mmol)、およびセシウムカーボネート(244mg, 0.75mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、80 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過および減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセレート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテート(128mg, 89%)を得た。

【0168】

ステップ2. 2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテート(128mg, 0.54mmol)とヒドラジン(0.03mL, 0.6mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 °Cで6時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(108mg, 84%)を得た。

【0169】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.43mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(70mg, 0.44mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセレート:ヘキサン = 3:7)で精製して化合物310(60mg, 39%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.57 (bs, 1H), 11.30 (bs, 1H), 8.78-8.57 (2s, 1H), 8.30 (s, 0.2H), 8.21 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.72 (s, 0.9H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.87 (s, 1H)

【0170】

## 実施例63. 化合物311の合成

ステップ1. メチル 2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-3)(117mg, 0.66mmol)、メチルプロモアセテート(0.07mL, 0.79mmol)、およびセシウムカーボネート(258mg, 0.79mmol)をアセトニトリル2mLに溶かした後、100 °Cで2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過および減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセレート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(141mg, 86%)を得た。

【0171】

ステップ2. 2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(141mg, 0.56mmol)とヒドラジン(0.03mL, 0.6mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(127mg, 90%)を得た。

【0172】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(70mg, 0.28mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(45mg, 0.31mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた

有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物311(70mg, 67%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.31 (m, 1H), 11.20 (m, 1H), 8.47-8.04 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.58 (m, 1H), 7.58-7.38 (m, 3H), 7.27 (m, 0.5H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.19 (m, 1H)

#### 【 0 1 7 3 】

実施例64. 化合物312の合成

10

2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(70mg, 0.28mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(45mg, 0.31mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物312(70mg, 67%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.35 (m, 1H), 11.3 (m, 1H), 8.66-8.23 (2s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 0.5H), 7.16 (m, 5H), 6.77 (m, 0.5H), 4.90 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)

20

#### 【 0 1 7 4 】

実施例65. 化合物313の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセテートの合成:

2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノール(化合物6-9)(100mg, 0.57mmol)、メチルプロモアセテート(0.04mL, 0.68mmol)、およびセシウムカーボネート(160mg, 0.68mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセテート(146mg, 100%)を得た。

#### 【 0 1 7 5 】

30

ステップ2. 2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセテート(146mg, 0.57mmol)とヒドラジン(0.03mL, 0.6mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で6時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセト-ヒドラジド(121mg, 83%)を得た。

#### 【 0 1 7 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(70mg, 0.28mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(45mg, 0.31mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物313(20mg, 19%)を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.41 (m, 2H), 8.45-8.01 (2s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.10 (m, 4H), 6.44 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.30 (m, 3H)

#### 【 0 1 7 7 】

実施例66. 化合物314の合成

2-(2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノキシ)アセトヒドラジド(70mg, 0.28mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(45mg, 0.31mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間

50

攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物314(28mg, 26%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.44 (m, 1H), 11.34 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.27-7.00 (m, 5.5H), 6.57 (s, 0.5H), 4.78 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.37 (m, 3H)

# 【 0 1 7 8 】

実施例67. 化合物317の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-18)(133mg, 0.71mmol)、メチル 2-プロモアセテート(0.08mL, 0.85mmol)、およびセシウムカーボネート(276mg, 0.85mmol)をアセトニトリル1mLに溶かした後、100 で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:4)で精製してメチル 2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(168mg, 100%)を得た。

# 【 0 1 7 9 】

ステップ2. 2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(168mg, 0.65mmol)とヒドラジン(0.03mL, 0.72mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(169mg, 100%)を得た。

# 【 0 1 8 0 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(85mg, 0.33mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(52mg, 0.36mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で24時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物317(140mg, 31%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.57 (m, 1H), 11.46 (m, 1H), 8.64-8.24 (2s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.11 (m, 4.5H), 6.62 (m, 1.5H), 4.80 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.32 (m, 6H)

# 【 0 1 8 1 】

実施例68. 化合物318の合成

2-(2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(85mg, 0.33mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(52mg, 0.36mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で24時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 45:55)で精製して化合物318(30mg, 23%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.44 (m, 1H), 11.20 (m, 1H), 8.47-8.02 (2s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.23 (m, 0.5H), 7.14 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.32 (m, 6H)

# 【 0 1 8 2 】

実施例69. 化合物319の合成

2-(2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(70mg, 0.30mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(48mg, 0.33mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、80 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物319(30mg, 23%)を得た。



ト:ヘキサン = 1:1)で精製した。結果として得られた化合物をテトラヒドロフラン / ヘキサンを用いて再結晶した後、ろ過して化合物319(50mg, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.62 (m, 1H), 11.39 (m, 1H), 8.74-8.46 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 7.01 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.90 (s, 1H)

#### 【 0 1 8 3 】

実施例70. 化合物320の合成

2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(40mg, 0.15mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(22mg, 0.15mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物320(17mg, 29%)を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.45 (bs, 1H), 11.35 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25-8.16 (2s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.49-4.94 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

#### 【 0 1 8 4 】

実施例71. 化合物322の合成

ステップ1. メチル 2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

20

4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノール(化合物6-5)(120mg, 0.46mmol)、メチル 2-ブromoアセテート(0.05mL, 0.55mmol)、およびセシウムカーボネート(448mg, 1.39mmol)をアセトニトリル2mLに溶かした後、90 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 9:1)で精製して2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(130mg, 79%)を得た。

#### 【 0 1 8 5 】

ステップ2. 2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセテート(125mg, 0.48mmol)とヒドラジン(0.024mL, 0.48mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過し、ジエチルエーテル10mLを加えて10分間攪拌し、生成された固体をろ過して2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセト-ヒドラジド(102mg, 82%)を得た。

30

#### 【 0 1 8 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(40mg, 0.15mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(22mg, 0.15mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物322(19mg, 32%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.41-11.38 (m, 1H), 11.30-11.20 (m, 1H), 8.50- 8.04 (2s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.07 (m, 6H)

#### 【 0 1 8 7 】

実施例72. 化合物323の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-6)(68mg, 0.35mmol)

50

)、メチル2-ブロモアセテート(0.04mL, 0.45mmol)、およびセシウムカーボネート(341mg, 1.05mmol)をアセトニトリル2mLに溶かした後、100 で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 9:1)で精製してメチル 2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(74mg, 79%)を得た。

【0188】

ステップ2. 2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(67mg, 0.25mmol)とヒドラジン(0.012mL, 0.25mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、ジエチルエーテル10mLを加えて10分間攪拌し、生成された固体をろ過して2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(45mg, 66%)を得た。

【0189】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(30mg, 0.11mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(17mg, 0.11mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物323(15mg, 34%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.42-11.39 (m, 1H), 11.37-11.32 (m, 1H), 8.47-8.03 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

【0190】

実施例73. 化合物326の合成

ステップ1. メチル 2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセテートの合成:

2,3-ジメチルフェノール(500mg, 4.09mmol)、メチル2-ブロモアセテート(0.45mL, 4.90mmol)、およびセシウムカーボネート(4.0g, 12.3mmol)をアセトニトリル8mLに溶かした後、100 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 9:1)で精製してメチル 2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセテート(628mg, 83%)を得た。

【0191】

ステップ2. 2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセテート(600mg, 3.09mmol)とヒドラジン(0.15mL, 3.09mmol)をEtOH 8mLに溶かした後、90 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、ジエチルエーテル10mLを加えて10分間攪拌し、生成された固体をろ過して2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(572mg, 95%)を得た。

【0192】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.55mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(75mg, 0.52mmol)をEtOH 3mLに溶かした後、90 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物326(93mg, 56%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.50-11.44 (m, 1H), 11.37-11.32 (m, 1H), 8.52-8.25 (2s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

## 【 0 1 9 3 】

## 実施例74. 化合物327の合成

2-(2,3-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.55mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(75mg, 0.52mmol)をEtOH 3mLに溶かした後、90 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物327(104mg, 62%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.41 (bs, 1H), 11.27 (bs, 1H), 8.34-8.07, (2s, 1H), 7.69 (d, *J* = 22.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

10

## 【 0 1 9 4 】

## 実施例75. 化合物329の合成

2-(2-エチル-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(30mg, 0.14mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(21mg, 0.37mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 で4時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物329(19mg, 40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.52 (bs, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.49-8.25 (2s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.18 (m, 3H)

20

## 【 0 1 9 5 】

## 実施例76. 化合物330の合成

ステップ1. メチル 2-(4-ブromo-2-シアノフェノキシ)アセテートの合成:

5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾニトリル(400mg, 2.01mmol)、メチル 2-ブromoアセテート(0.2mL, 2.2mmol)、およびセシウムカーボネート(716mg, 2.2mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、80 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(4-ブromo-2-シアノフェノキシ)アセテート(451mg, 83%)を得た。

## 【 0 1 9 6 】

ステップ2. 2-(4-ブromo-2-シアノフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(4-ブromo-2-シアノフェノキシ)アセテート(451mg, 1.67mmol)とヒドラジン(0.09mL, 1.84mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して2-(4-ブromo-2-シアノフェノキシ)アセトヒドラジド(398mg, 88%)を得た。

## 【 0 1 9 7 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-ブromo-2-シアノフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-ブromo-2-シアノフェノキシ)アセトヒドラジド(100mg, 0.37mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(53mg, 0.39mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 2:1)で精製して化合物330(21mg, 0.05mmol, 14%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.6 (bs, 1H), 11.37 (m, 1H), 8.45-8.26 (2s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.93 (s, 1H)

## 【 0 1 9 8 】

## 実施例77. 化合物331の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテートの合成:

50

2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-オール(化合物7-9)(78mg, 0.41mmol)、メチルプロモアセテート(0.05mL, 0.49mmol)、およびセシウムカーボネート(159mg, 0.49mmol)をアセトニトリル2mLに溶かした後、80 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:5)で精製してメチル 2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテート(86mg, 88%)を得た。

【0199】

ステップ2. 2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテート(86mg, 0.36mmol)とヒドラジン(0.02mL, 0.39mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(85mg, 99%)を得た。

【0200】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(85mg, 0.36mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(57mg, 0.39mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をエチルアセテートで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物331(64mg, 48%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.44 (m, 1H), 11.27 (m, 1H), 8.32-8.07 (2s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.59 (m, 4H), 1.82 (m, 4H)

【0201】

実施例78. 化合物332の合成

ステップ1. メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノール(化合物7-5)(200mg, 1.04mmol)、メチル 2-プロモアセテート(0.095mL, 1.14mmol)、およびセシウムカーボネート(327mg, 1.14mmol)をアセトニトリル2mLに溶かした後、100 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製してメチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセテート(145mg, 0.73mmol, 30%)を得た。

【0202】

ステップ2. 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセテート(80mg, 0.30mmol)とヒドラジン(0.02mL, 0.33mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で6時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(80mg, 100%)を得た。

【0203】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(80mg, 0.30mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(43mg, 0.32mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物332(60mg, 51%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.36 (m, 1H), 11.2 (m, 1H), 8.48-8.03 (2s, 1H), 7.70 (s, 0.5H), 7.50 (m, 4H), 7.39 (m, 0.5H), 6.85 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 4.74-4.31 (2s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)

#### 【 0 2 0 4 】

実施例79. 化合物333の合成

2-(2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(30mg, 0.12mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(17mg, 0.12mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で6時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物333(14mg, 31%)を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.48-11.43 (m, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.43 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 8.64-8.27 (2s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

#### 【 0 2 0 5 】

実施例80. 化合物336の合成

2-(4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(30mg, 0.11mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(17mg, 0.15mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 で10時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物336(18mg, 41%)を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.51 (bs, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.35-8.27 (2s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.31 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)

#### 【 0 2 0 6 】

実施例81. 化合物337の合成

2-(2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(50mg, 0.19mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(100mg, 0.55mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物337(31mg, 50%)を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.42 (bs, 1H), 11.29 (m, 1H), 8.55-8.16 (2s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

#### 【 0 2 0 7 】

実施例82. 化合物343の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテートの合成

40

2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-オール(化合物6-12)(50mg, 0.28mmol)、メチル 2-ブプロアセテート(0.03mL, 0.31mmol)、およびセシウムカーボネート(101mg, 0.31mmol)をアセトニトリル1mLに溶かした後、80 で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製してメチル 2-(2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテート(48mg, 67%)を得た。

#### 【 0 2 0 8 】

ステップ2. 2-(2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成

50

メチル 2-(2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセテート(48mg, 0.19mmol)とヒドラジン(0.01mL, 0.21mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)-アセトヒドラジド(48mg, 100%)を得た。

【0209】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)アセトヒドラジド(48mg, 0.19mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(30mg, 0.21mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、85 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物343(31mg, 42%)を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.50 (m, 1H), 11.30 (m, 1H), 8.62-8.50 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.86 (s, 1H)

【0210】

実施例83. 化合物344の合成

ステップ1. メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

20

2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノール(化合物6-13)(100mg, 0.49mmol)、メチル 2-ブromoアセテート(0.05mL, 0.53mmol)、およびセシウムカーボネート(190mg, 0.53mmol)をアセトニトリル1mLに溶かした後、100 で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:4)で精製してメチル 2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセテート(141mg, 100%)を得た。

【0211】

ステップ2. 2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセテート(141mg, 0.51mmol)とヒドラジン(0.03mL, 0.56mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、85 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮して2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)-フェノキシ)アセトヒドラジド(128mg, 91%)を得た。

30

【0212】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(70mg, 0.25mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(40mg, 0.26mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物344(31mg, 31%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.42 (bs, 0.5H), 11.35 (m, 1.5H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 0.5H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 7H), 6.49 (m, 0.5H), 4.72 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.28 (m, 6H)

【0213】

実施例84. 化合物345の合成

2-(2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(70mg, 0.25mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(40mg, 0.26mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物345(20mg, 20%)を得た。

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.35 (m, 1H), 11.20 (m, 1H), 8.49-7.97 (2s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61-7.34 (m, 6.5H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.65-4.20 (2s, 1H), 2.19 (m, 6H)

【 0 2 1 4 】

実施例85. 化合物346の合成

ステップ1. メチル 2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセテートの合成:

2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノール(化合物6-14)(205mg, 1.09mmol)、メチル 2-プロモアセテート(0.1mL, 1.08mmol)、およびセシウムカーボネート(1.05g, 3.24mmol)をアセトニトリル4mLに溶かした後、90 °で9時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 9:1)で精製してメチル 2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセテート(194mg, 68%)を得た。

【 0 2 1 5 】

ステップ2. 2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセテート(189mg, 0.72mmol)とヒドラジン(0.035mL, 0.72mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 °で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、ジエチルエーテル10mLを加えて10分間攪拌し、生成された固体をろ過して2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセト-ヒドラジド(146mg, 80%)を得た。

【 0 2 1 6 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド(50mg, 0.19mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(28mg, 0.19mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 °で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物346(21mg, 28%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.57-11.54 (m, 1H), 11.34-11.28 (m, 1H), 8.27- 7.75 (2s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.17 (m, 5H), 6.98 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)

【 0 2 1 7 】

実施例86. 化合物347の合成

2-(2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド(50mg, 0.19mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(28mg, 0.19mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 °で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物347(39mg, 53%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.50-11.47 (m, 1H), 11.32-11.28 (m, 1H), 8.30- 8.09 (2s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)

【 0 2 1 8 】

実施例87. 化合物356の合成

ステップ1. メチル 2-(3-(フラン-2-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

3-(フラン-2-イル)フェノール(化合物6-15)(183mg, 1.14mmol)、メチル 2-プロモアセテート(0.11mL, 1.14mmol)、およびセシウムカーボネート(556mg, 1.71mmol)をアセトニトリル2mLに溶かした後、90 °で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 9:1)で精製してメチル 2-(3-(フラン-2-イル)フェノキシ)アセテート(228mg, 86%)を得た。

## 【 0 2 1 9 】

ステップ2. 2-(3-(フラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

メチル 2-(3-(フラン-2-イル)フェノキシ)アセテート(220mg, 0.95mmol)とヒドラジン(0.05mL, 0.95mmol)をEtOH 2mLに溶かした後、90 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、ジエチルエーテル10mLを加えて10分間攪拌し、生成された固体をろ過して2-(3-(フラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(185mg, 84%)を得た。

## 【 0 2 2 0 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(3-(フラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(3-(フラン-2-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(50mg, 0.21mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(32mg, 0.21mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 で17時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物356(47mg, 61%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.54-11.49 (m, 1H), 11.41-11.38 (m, 1H), 8.58- 8.27 (2s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.74 (s, 1H)

## 【 0 2 2 1 】

実施例88. 化合物358の合成

ステップ1. メチル 2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテートの合成：

3-(ピリジン-3-イル)フェノール(化合物6-16)(379mg, 2.22mmol)、メチル 2-ブromoアセテート(0.2mL, 2.22mmol)、およびセシウムカーボネート(1086mg, 3.33mmol)をアセトニトリル5mLに溶かした後、100 で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 7:3)で精製してメチル 2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテート(420mg, 78%)を得た。

## 【 0 2 2 2 】

ステップ2. 2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

メチル 2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセテート(410mg, 1.69mmol)とヒドラジン(0.08mL, 1.69mmol)をEtOH 4mLに溶かした後、90 で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、ジエチルエーテル10mLを加えて10分間攪拌し、生成された固体をろ過して2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(365mg, 89%)を得た。

## 【 0 2 2 3 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成：

2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(50mg, 0.20mmol)と1H-インドール-4-カルバルデヒド(30mg, 0.20mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 で17時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物358(39mg, 53%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.53 (bs, 1H), 11.39-11.34 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.57-8.26 (2s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.13 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.80 (s, 1H)

## 【 0 2 2 4 】

実施例89. 化合物359の合成

2-(3-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(50mg, 0.21mmol)と1H-インドール-6-カルバルデヒド(32mg, 0.21mmol)をEtOH 1mLに溶かした後、90 で17時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 1:1)で精製して化合物359(28mg, 38%)を得た。



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.45-11.42 (m, 1H), 11.33-11.28 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.56-8.23 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.05 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.76 (s, 1H)

# 【 0 2 2 5 】

実施例90. 化合物378の合成

ステップ1. メチル 2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-4)(368mg, 1.87mmol)とメチルプロモアセテート(0.21mL, 2.25mmol)をアセトニトリルに溶かし、セシウムカーボネート(915mg, 2.81mmol)を加え、室温で一日攪拌した。反応完了後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をブラインで洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ヘキサン/エチルアセテート, 9/1)で精製してメチル 2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(415mg, 83%)を得た。

10

# 【 0 2 2 6 】

ステップ2. 2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

20

メチル 2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセテート(415mg, 1.55mmol)とヒドラジン-水合物(91.0 μL, 3.93mmol)をエタノールに溶かした後、一日還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。この残渣濃縮物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ジクロロメタン/メタノール, 9/1)で精製して2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(316mg, 76%)を無色オイルとして得た。

# 【 0 2 2 7 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(230mg, 0.86mmol)とインドール-6-カルボキシアリデヒド(137mg, 0.94mmol)をエタノールに溶かした後、一晚還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; エチルアセテート:ヘキサン, 3/7)で精製して化合物378(145mg, 45%)を白色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.48-11.44 (m, 1H), 11.35-11.23 (m, 1H), 8.48, 8.05 (2s, 1H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59-7.27 (m, 3.5H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 7H), 1.89-2.20 (m, 1H)

40

# 【 0 2 2 8 】

実施例91. 化合物379の合成

2-(4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(80.5mg, 0.30mmol)とインドール-4-カルボキシアリデヒド(52.3mg, 0.36mmol)をエタノールに溶かした後、一日還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; エチルアセテート:ヘキサン, 3/7)で精製して化合物379(42mg, 36%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.48-11.44 (m, 1H), 11.35-11.23 (m, 1H), 8.48, 8.05 (2s, 1H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59-7.27 (m, 3.5H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.47-6.41 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 7H), 1.88-2.22 (m, 1H)

# 【 0 2 2 9 】

実施例92. 化合物457の合成

ステップ1. メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセテートの合成:

2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノール(化合物7-7)(156mg, 0.76mmol)とメチルプロモアセテート(0.089mL, 0.91mmol)をアセトニトリルに溶かし、セシウムカーボネート(370mg, 1.14mmol)を加えた後、室温で一日攪拌した。反応完了後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をブラインで洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ヘキサン/エチルアセテート, 9/1)で精製してメチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセテート(168mg, 80%)を得た。

# 【 0 2 3 0 】

ステップ2. 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

メチル 2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセテート(168mg, 0.60mmol)とヒドラジノー水和物(36.0  $\mu\text{L}$ , 0.72mmol)をメタノールに溶かした後、一日還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、濃縮物にヘキサンを加えた。結果として生じた白色沈殿物をろ過し、乾燥させて2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(114mg, 68%)を白色固体として得た。

# 【 0 2 3 1 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-6-イル)メチレン)-2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジドの合成:

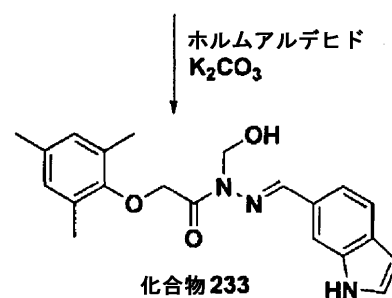
2-(2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)アセトヒドラジド(114mg, 0.41mmol)とインドール-6-カルボキシアリデヒド(65.3mg, 0.45mmol)をエタノールに溶かした後、一晩還流攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; エチルアセテート:ヘキサン=7:3)で精製して化合物457(78mg, 47%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.44-11.40 (m, 1H), 11.32-11.23 (m, 1H), 8.49 (s, 0.5H), 8.04 (2s, 0.45H), 7.72 (s, 0.53H), 7.60-7.26 (m, 3.5H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.48-6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 0.9H), 4.33 (s, 1.1H), 3.91 (bs, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 6H), 1.67-1.61 (m, 4H)

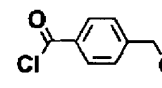
# 【 0 2 3 2 】

下記スキーム2では、前記スキーム1で合成された化合物108、065および187を用いて化合物233、272、236、252、244、245、238および289を製造する方法を示す。

[スキーム2]



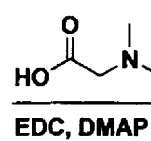
1, ピリジン



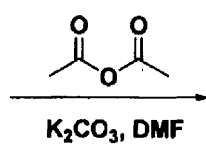
2, NaI, DMF



化合物272



化合物236

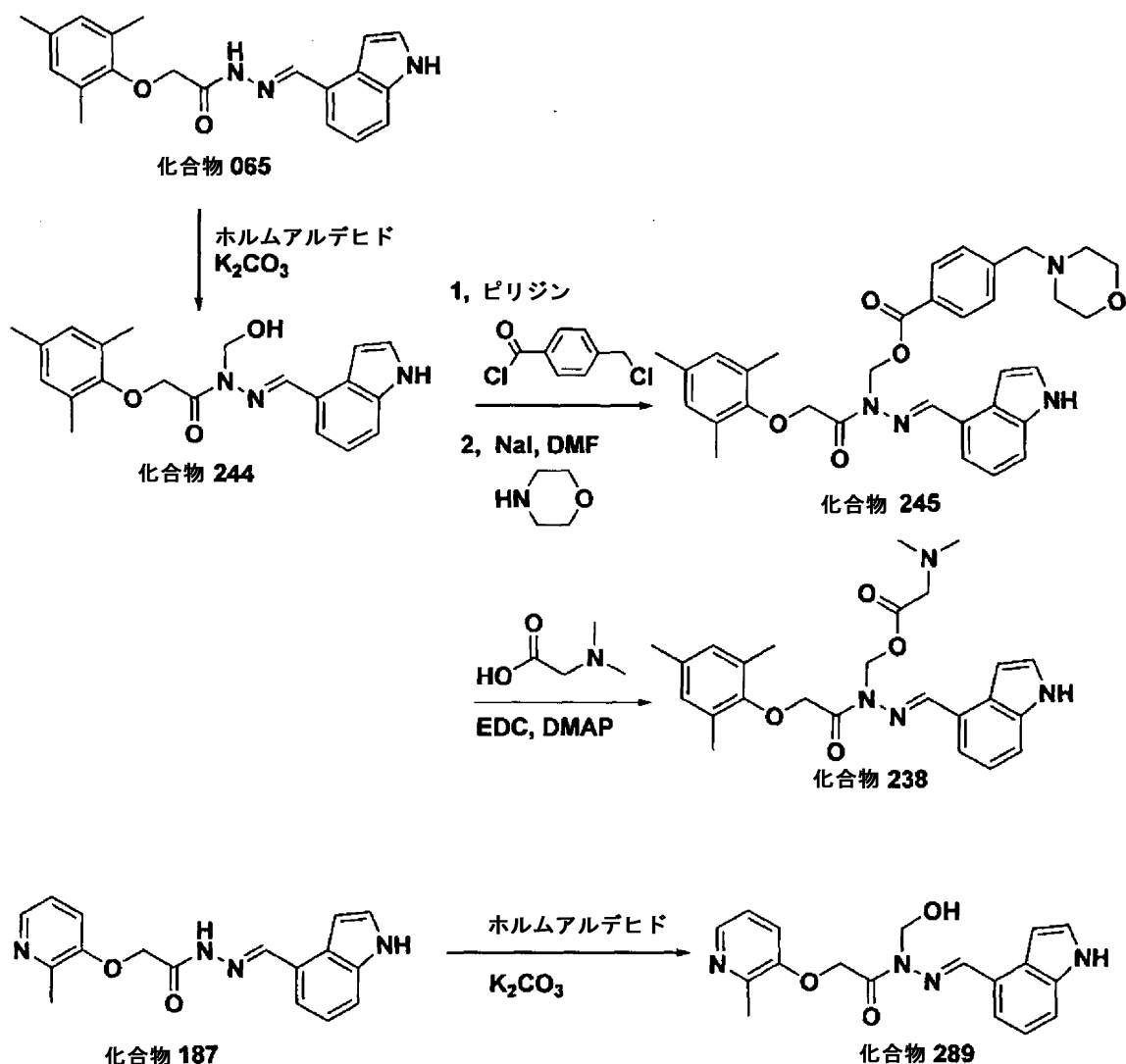


化合物252

10

20

30



## 【 0 2 3 3 】

## 実施例93. 化合物233の合成

化合物108(510mg, 1.52mmol)、ホルムアルデヒド35%(0.6mL, 15.2mmol)、炭酸カリウム(210mg, 1.52mmol)をジメチルホルムアミド1mLに溶かした後、40℃で48時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、白色固体をろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物233(110mg, 20%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.43-11.40 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07-7.37 (m, 5H), 6.83 (d, J = 4.44 Hz, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 5.52 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.22 (m, 9H)

## 【 0 2 3 4 】

## 実施例94. 化合物244の合成

化合物065(510mg, 1.52mmol)、ホルムアルデヒド35%(0.6mL, 15.2mmol)、炭酸カリウム(210mg, 1.52mmol)をジメチルホルムアミド1mLに溶かした後、40℃に温度を上げ、2日間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、白色固体をろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して化合物244(110mg, 20%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.4 (m, 1H), 8.69-8.24 (2s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 5.54 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.31 (m, 9H)

【 0 2 3 5 】

実施例95. 化合物289の合成

化合物187(110mg, 0.36mmol)をジメチルホルムアミド1.5mLに溶かし、ホルムアルデヒド(0.09mL, 1.08mmol)および炭酸カリウム(41mg, 0.36mmol)を加えた後、45℃で16時間攪拌した。反応完了後、生成された固体をろ過して化合物289(50mg, 41%)を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.56 (m, 1H), 8.51-8.27 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.31-6.97 (m, 4H), 5.75 (m, 2H), 5.42-4.76 (m, 2H), 2.43 (m, 3H)

【 0 2 3 6 】

実施例96. 化合物272の合成

化合物233(200mg, 0.55mmol)および3-(クロロメチル)ベンジルクロリド(113mg, 0.60mmol)をピリジン2mLに溶かし、3時間室温で攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。この濃縮物をジメチルホルムアミドに溶かし、モルホリン(0.04mL, 0.44mmol)およびヨウ化ナトリウム(cat.)を加えた後、4時間室温で攪拌した。反応完了後、水を加えて生成された白色固体をろ過して化合物272(20mg, 0.03mmol, 32%)を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.49 (m, 1H), 8.55 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.81 (m, 3H), 7.69-7.63 (m, 1.5H), 7.57-7.51 (m, 1.5H), 7.41 (m, 3H), 6.83 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 1.80 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.52 (m, 6H), 2.30 (m, 4H), 2.20 (m, 9H)

【 0 2 3 7 】

30

実施例97. 化合物245の合成

化合物244(33mg, 0.09mmol)および3-(クロロメチル)ベンジルクロリド(17mg, 0.12mmol)をピリジン0.2mLに溶かした後、3時間室温で攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。この濃縮物をジメチルホルムアミドに溶かし、モルホリン(0.02mL, 0.24mmol)およびヨウ化ナトリウム(cat.)を加えた後、4時間室温で攪拌した。反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1~2:1)で精製して化合物245(18mg, 58%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.52-46 (m, 1H), 8.71-8.24 (2s, 1H), 7.89-7.76 (m, 3H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.44-7.23 (m, 5H), 6.84 (m, 2H), 6.50 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.53-3.49 (m, 6H), 2.31 (m, 4H), 2.22 (m, 9H)

40

【 0 2 3 8 】

実施例98. 化合物238の合成

化合物244(20mg, 0.05mmol)、N,N-ジメチルグリシン(6mg, 0.05mmol)、EDC(24mg, 0.13mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(3mg, 0.03mmol)を塩化メチレン:ジメチルホルムアミド = 1mL:1mLに溶かした後、2時間室温で攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ヘキサンで再結晶

50

して化合物238(10mg, 44%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.4 (m, 1H), 8.70 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.74-7.56 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.84 (d,  $J$  = 5.92 Hz, 2H), 6.27 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.19 (m, 15H)

#### 【 0 2 3 9 】

実施例99. 化合物236の合成

化合物233(20mg, 0.06mmol)、N,N-ジメチルグリシン(16mg, 0.15mmol)、EDC(28mg, 0.15mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(4mg, 0.03mmol)をジメチルアセトアミド1mLに溶かした後、1.5時間40℃で攪拌した。反応混合物を0℃に冷却した後、水1.5mLをゆっくり加えながら30分間攪拌した。1時間さらに攪拌した後、反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を減圧濃縮し、この濃縮物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート: 塩化メチレン= 1:4)で精製して化合物236(10mg, 37%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.52 (m, 1H), 8.54, 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 0.5H), 7.59-7.56 (m, 3H), 6.85 (d,  $J$  = 7.48 Hz, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 18.9 Hz, 2H), 2.19 (m, 15H)

#### 【 0 2 4 0 】

実施例100. 化合物252の合成

化合物233(30mg, 0.08mmol)、無水酢酸(8mg, 0.08mmol)、およびトリエチルアミン(8mg, 0.08mmol)をジメチルホルムアミド1mLに溶かした後、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水を加えて生成された白色固体をろ過した後、ヘキサンで再結晶して化合物252(20mg, 0.04mmol, 60%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.47 (m, 1H), 8.69-8.24 (2s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31-7.09 (m, 2.5H), 6.84 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 0.5H), 6.45 (m, 1H), 5.54 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.24 (m, 9H)

#### 【 0 2 4 1 】

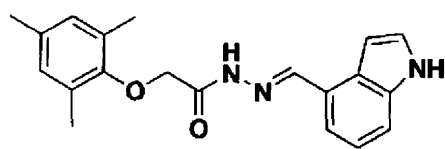
下記スキーム3では、前記スキーム1で合成された化合物065, 108, 229および378を用いて化合物164, 177, 243, 195, 198, 201, 375および380を製造する方法を示す。

[スキーム3]

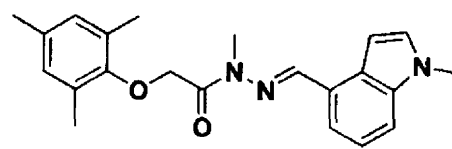
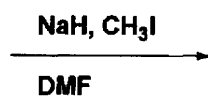
10

20

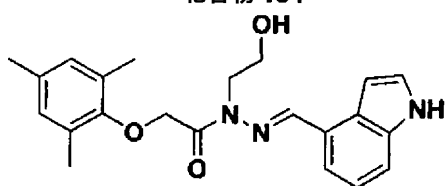
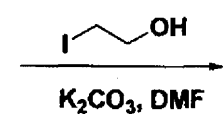
30



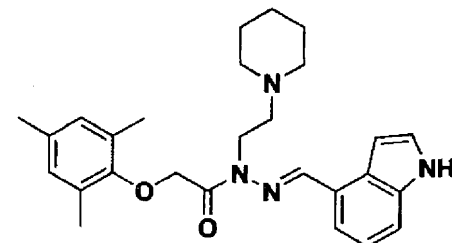
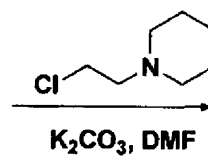
化合物 065



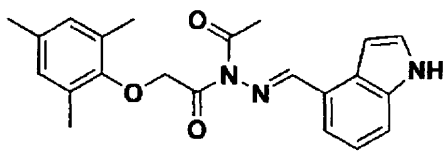
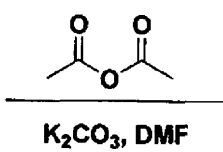
化合物 164



化合物 177



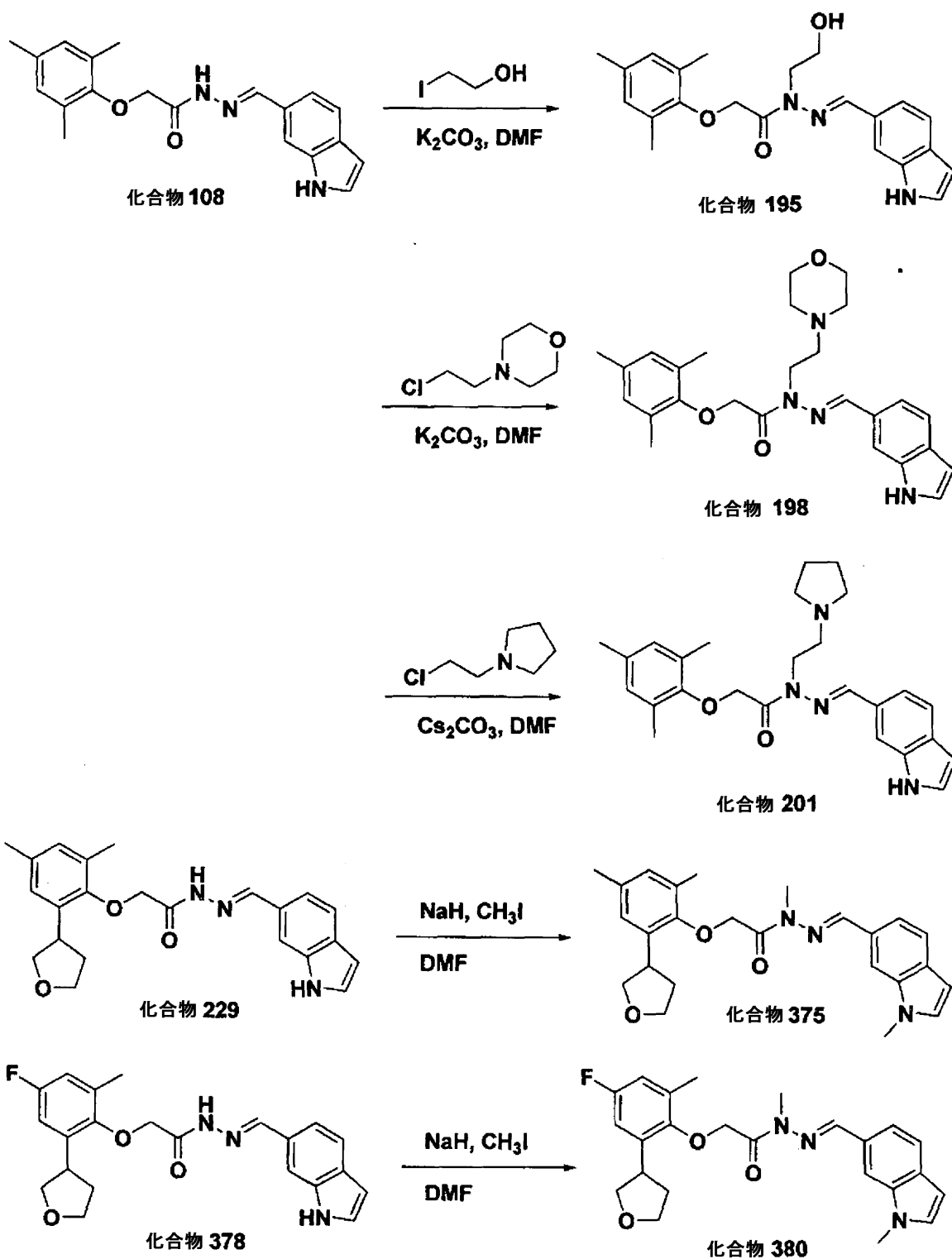
化合物 209



化合物 243

10

20



## 【 0 2 4 2 】

実施例101. 化合物164の合成

化合物065(265mg, 0.79mmol)、2-ヨードメタン(336mg, 2.37mmol)、水素化ナトリウム(38mg, 1.58mmol)をジメチルホルムアミド(2mL)に溶かした後、90℃で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物164(152mg, 0.42mmol, 53%)を得た。



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.18 (s, 0.5H), 7.48 (s, 0.5H), 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 0.5H), 6.81 (s, 2H), 6.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.18 (s, 9H)

#### 【 0 2 4 3 】

##### 実施例102. 化合物375の合成

化合物229(50mg, 0.13mmol)をジメチルホルムアミドに溶かし、これに水素化ナトリウム(16.7mg, 0.38mmol)とヨウ化メチル(54.5mg, 0.38mmol)を加えた。室温で2時間反応させた後、反応混合物を減圧濃縮し、この残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル ; 塩化メチレン/メタノール, 10/1)で精製して化合物375(8.5mg, 16%)を褐色固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.48-11.44 (m, 1H), 11.35-11.23 (m, 1H), 8.48, 8.05 (2s, 1H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59-7.27 (m, 3.5H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 7H), 1.89-2.20 (m, 1H)

#### 【 0 2 4 4 】

##### 実施例103. 化合物380の合成

化合物378(115mg, 0.28mmol)をジメチルホルムアミドに溶かした後、水素化ナトリウム(36.9mg, 0.85mmol)とヨウ化メチル(0.53mL, 0.85mmol)を加えた。室温で一日反応させた後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を減圧濃縮し、この濃縮物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル ; ヘキサン/エチルアセテート, 3/7)で精製して化合物380(26mg, 22%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.43 (dd, 1 H, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.13 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 6.88 (dd, 1 H, J = 9.5, 3.1 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.7, 3.0 Hz), 6.49 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 5.03, 5.01 (ABq, 2 H, J = 10.3, 15.8 Hz), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H)

30

#### 【 0 2 4 5 】

##### 実施例104. 化合物177の合成

化合物065(265mg, 0.79mmol)、2-ヨードエタノール(0.12mL, 1.58mmol)、および炭酸カリウム(436mg, 3.16mmol)をジメチルホルムアミド(2mL)に溶かした後、50 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物177(121mg, 0.32mmol, 41%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.33 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.88 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.76 Hz, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.16 (s, 3H)

40

#### 【 0 2 4 6 】

##### 実施例105. 化合物195の合成

化合物108(265mg, 0.79mmol)、2-ヨードエタノール(0.12mL, 1.58mmol)、および炭酸カリウム(436mg, 3.16mmol)をジメチルホルムアミド(2mL)に溶かした後、50 °Cで12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機

50

層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物195(50mg, 17%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.27 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 2.96$  Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.88 (s 2H), 4.08 (t,  $J = 6.28$  Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.18 (d,  $J = 4.28$  Hz, 9H)

#### 【 0 2 4 7 】

実施例106. 化合物198の合成

化合物108(100mg, 0.29mmol)、4-(2-クロロエチル)モルホリン(0.11g, 0.58mmol)、および炭酸カリウム(164mg, 1.2mmol)をジメチルホルムアミド(2mL)に溶かした後、90 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物198を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.26 (bs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 2.96$  Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.16 (m 2H), 3.46 (m, 4H), 2.22 (d,  $J = 4.28$  Hz, 9H)

#### 【 0 2 4 8 】

実施例107. 化合物201の合成

化合物108(40mg, 0.12mmol)、1-(2-クロロエチル)ピロリジン(40mg, 0.24mmol)、およびセシウムカーボネート(116mg, 0.36mmol)をジメチルホルムアミドに溶かした後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物201(17mg, 33%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.26 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 2.96$  Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.4 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.53 (m, 6 H), 2.18 (d,  $J = 3.2$  Hz, 9H), 1.68 (m, 4 H)

#### 【 0 2 4 9 】

実施例108. 化合物243の合成

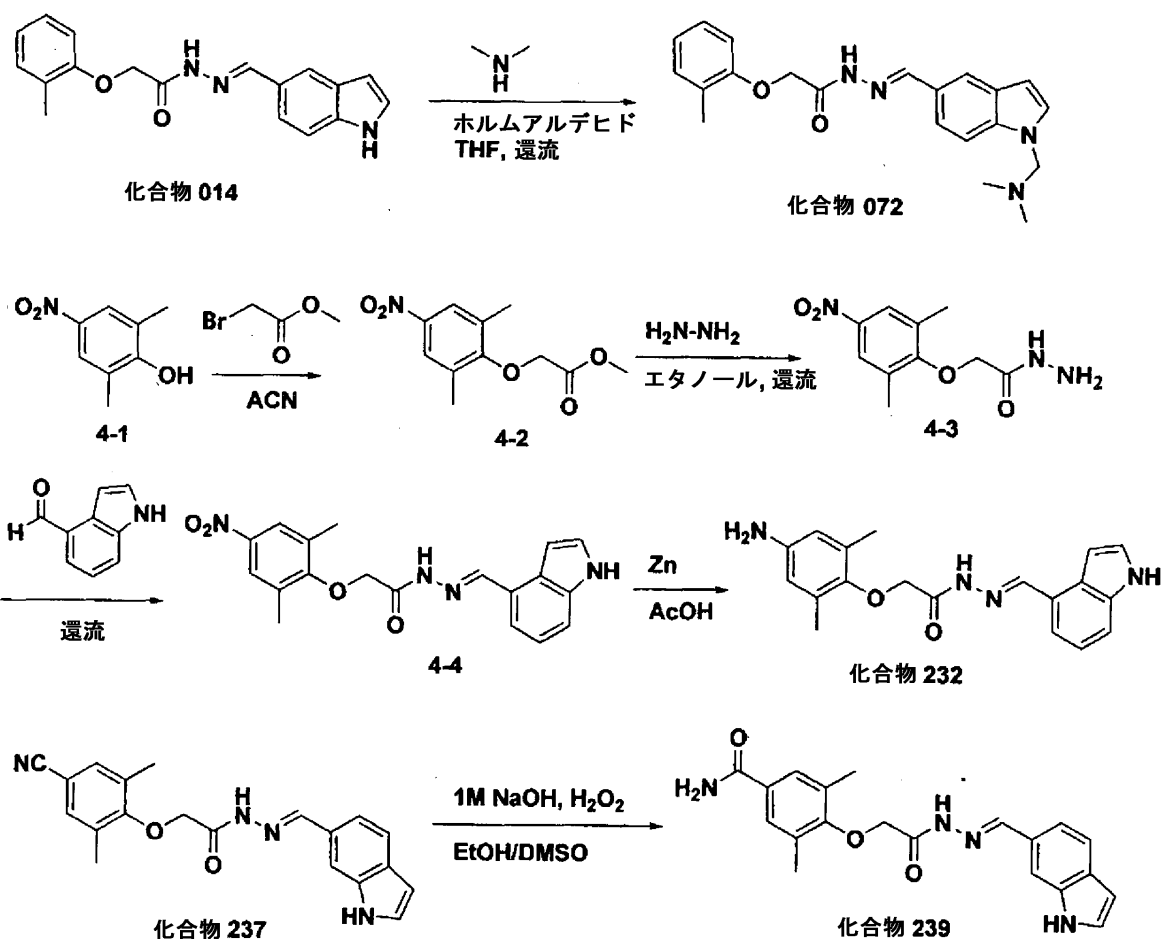
化合物065(30mg, 0.08mmol)、無水酢酸(9mg, 0.08mmol)、および炭酸カリウム(12mg, 0.08mmol)をジメチルホルムアミド2mLに溶かした後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物243(517mg, 64%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.62 (m, 1H), 8.44-8.37 (m, 1H), 8.25 (s, 0.5H), 8.80 (m, 1H), 7.51-7.33 (m, 2.5H), 7.02 (d,  $J = 3.48$  Hz, 0.5H), 6.85 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.10 (m, 9H)

#### 【 0 2 5 0 】

下記スキーム4では、化合物072, 232, 237および239を製造する方法を示す。

[スキーム4]



## 【 0 2 5 1 】

## 実施例109. 化合物072の合成

化合物014(100mg, 1.52mmol)、ホルムアルデヒド(48.6mg, 1.62mmol)、およびテトラヒドロフラン中ジメチルアミンの2M溶液(1.62mL, 3.24mmol)を6時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物072(6mg, 5%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.4 (bs, 0.8H), 8.32-8.06 (m, 0.7H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.51-6.50 (m, 1H), 5.14-4.63 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 9H)

## 【 0 2 5 2 】

## 実施例110. 化合物232の合成

ステップ1. メチル 2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセテート(化合物4-2)の合成

2,6-ジメチル-4-ニトロフェノール(1000mg, 5.98mmol)とメチルプロモアセテート(0.6mL, 5.98mmol)とセシウムカーボネート(2.9g, 8.97mmol)をアセトニトリル10mLに溶かした後、80℃で12時間撹拌した。反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製してメチル 2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセテート(682mg, 48%)を得た。

## 【 0 2 5 3 】

ステップ2. 2-(2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセトヒドラジド(化合物4-3)の合成

10

20

30

40

50

メチル 2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセテート(300mg, 1.25mmol)、ヒドラジン-水和物(0.07mL, 1.40mmol)をEtOH 3mLに溶かした後、90 °で12時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して2-(2,6-ジメチル-4-ニトロ-フェノキシ)アセトヒドラジド(280mg, 96%)を得た。

【 0 2 5 4 】

ステップ3. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセトヒドラジド(化合物4-4)の合成:

2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセトヒドラジド(289mg, 1.21mmol)、1H-インドール-4-カルバルデヒド(175mg, 1.21mmol)をEtOH 3mLに溶かした後、90 °で12時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:1)で精製して(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセトヒドラジド(127mg, 29%)を得た。

10

【 0 2 5 5 】

ステップ4. (E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)アセトヒドラジド(化合物232)の合成:

(E)-N'-((1H-インドール-4-イル)メチレン)-2-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)アセトヒドラジド(20mg, 0.05mmol)および亜鉛(74mg, 1mmol)を酢酸1mLに溶かした後、6時間室温で攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 2:1)で精製して化合物232(2mg, 11%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.68 (s, 0.6H), 8.20 (s, 0.4H), 7.51-7.30 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.83 (m, 0.5H), 6.45 (d,  $J = 8.04$  Hz, 1.5H), 4.62 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.25 (s, 6H)

20

【 0 2 5 6 】

実施例111. 化合物239の合成

化合物237(16mg, 0.05mmol)をEtOH:ジメチルスルホキシド = 4mL:1mLに溶かした。反応混合物の温度を0 °に下げ、1M水酸化ナトリウムと30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ を加えた。反応混合物の温度を室温に上げ、2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し化合物239(8mg, 44%)を得た。

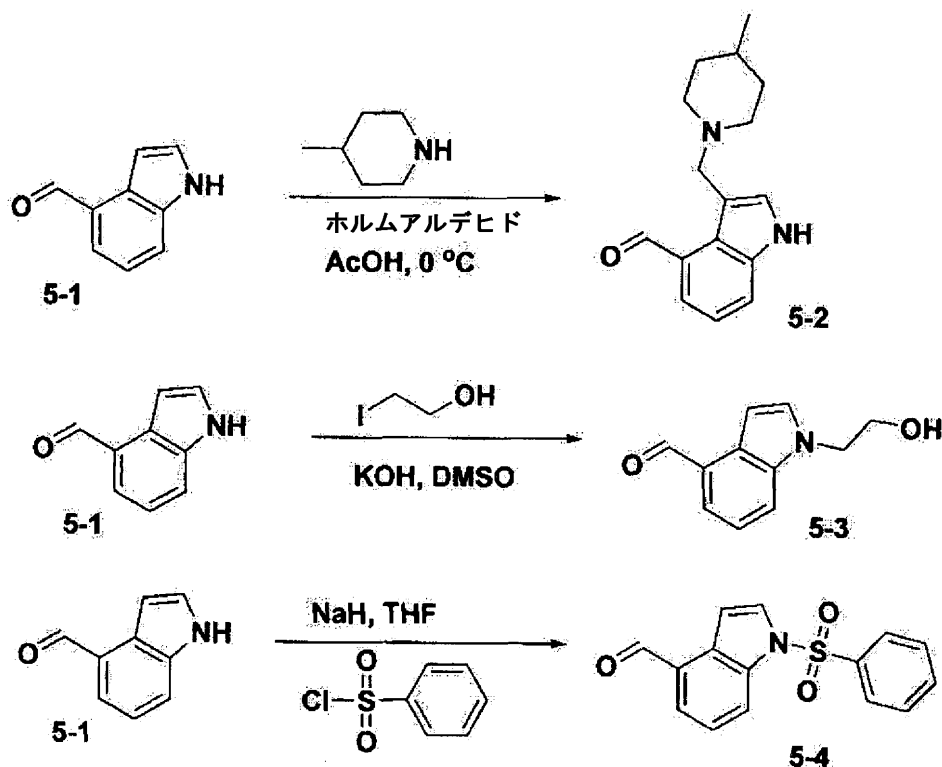
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.43 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 11.32-11.21 (d,  $J = 40.9$  Hz, 1H), 8.48-8.04 (2s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.29-7.22 (m, 1.5H), 6.45 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.30 (d,  $J = 5.16$  Hz, 6H)

30

【 0 2 5 7 】

下記スキーム5は、スキーム1のアルデヒド化合物(化合物1-5)を製造する方法を示す。

[スキーム5]



10

20

## 【 0 2 5 8 】

製造例1. 化合物5-2の合成(化合物211の中間体化合物) :

化合物5-1(200mg, 1.38mmol)およびホルムアルデヒド37%(1.1mL, 1.66mmol)を酢酸に溶かした。反応混合物の温度を0 °Cに下げ、4-メチルピペリジン(154mL, 1.38mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に1M NaOHを加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して化合物5-2(311mg, 87%)を得た。

## 【 0 2 5 9 】

製造例2. 化合物5-3の合成(化合物180の中間体化合物) :

化合物5-1(125mg, 1.06mmol)、2-ヨードエタノール(0.1mL, 1.59mmol)、およびKOH(96mg, 2.12mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)に溶かした後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物5-3(120mg, 59.8%)を得た。

## 【 0 2 6 0 】

製造例3. 化合物5-4の合成(化合物280の中間体化合物) :

化合物5-1(1g, 6.89mmol)をテトラヒドロフランに溶かし、水素化ナトリウム(360mg, 8.27mmol)を加えた。これにベンゼンスルホニルクロリド(1.2g, 6.89mmol)を加えた後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物5-4(500mg, 25%)を得た。

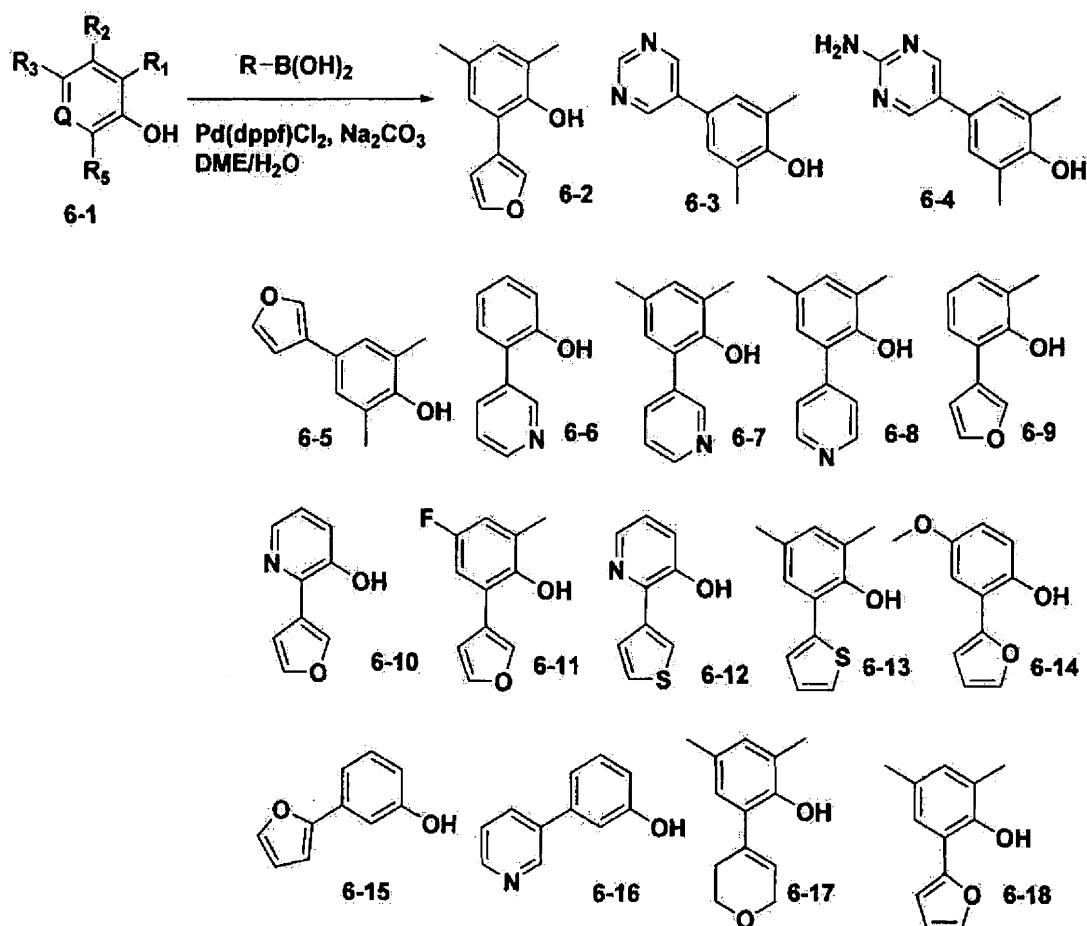
## 【 0 2 6 1 】

下記スキーム6は、スキーム1およびスキーム7の出発化合物(化合物1-1)を製造する方法を示す。

[スキーム6]

30

40



## 【 0 2 6 2 】

製造例4. 2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-2)の合成：

2-プロモ-4,6-ジメチルフェノール(1.8g, 8.9mmol)をジメトキシエタン/水(2:1)に溶かし、フラン-3-イルボロン酸(1g, 8.9mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.36g, 0.45mmol)、および炭酸ナトリウム(3.7g, 45mmol)を加えた後、1時間還流撹拌した。反応完了後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノール(0.9g, 54%)を得た。

## 【 0 2 6 3 】

製造例5. 2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノール(化合物6-3)の合成：

4-プロモ-2,6-ジメチルフェノール(0.5g, 2.5mmol)をジメトキシエタン/水(2:1)に溶かし、ピリミジン-5-イルボロン酸(0.37g, 2.8mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.02g, 0.13mmol)、および炭酸ナトリウム(0.79g, 7.5mmol)を加えた後、マイクロ波反応器で120℃で15分間反応させた。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセレートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2,6-ジメチル-4-(ピリミジン-5-イル)フェノール(0.1g, 20%)を得た。

## 【 0 2 6 4 】

製造例6. 4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノール(化合物6-4)の合成：

2-アミノピリミジン-5-イルボロン酸(0.76g, 5.4mmol)をジメトキシエタン/水(2:1)に溶かし、4-プロモ-2,6-ジメチルフェノール(0.91g, 4.52mmol)とPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.19g, 0.14mmol)、炭酸ナトリウム(1.4g, 14mmol)を加えた後、マイクロ波反応器で120℃で15分間反応させた。反応完了後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルフェノール(0.27g, 27%)を得た。

## 【 0 2 6 5 】

製造例7. 4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノール(化合物6-5)の合成:

4-ブromo-2,6-ジメチルフェノール(350mg, 1.74mmol)、3-フランイルボロン酸(269mg, 2.26mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(71mg, 0.087mmol)、および炭酸ナトリウム(553mg, 5.22mmol)をDM E : 水 = 4mL : 2mL に溶かした後、マイクロ波内で120 °で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。得られたろ液をエチルアセテートで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エチルアセテート = 9:1)で精製して4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノール(225mg, 50%)を得た。

【0266】

製造例8. 2-(ピリジン-3-イル)フェノール(化合物6-6)の合成:

2-ブromoフェノール(0.5g, 2.9mmol)をジメトキシエタン/水(2:1)に溶かし、ピリジン-3-イルボロン酸(0.71g, 5.8mmol)とPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.12g, 0.14mmol)、炭酸ナトリウム(1.2g, 14mmol)を加えた後、1時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2-(ピリジン-3-イル)フェノール(0.25g, 20%)を得た。

【0267】

製造例9. 2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノール(化合物6-7)の合成:

2-ブromo-4,6-ジメチルフェノール(1g, 5mmol)をジメトキシエタン/水(2:1)に溶かし、ピリジン-3-イルボロン酸(0.62g, 5mmol)とPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.20g, 0.25mmol)、炭酸ナトリウム(2.1g, 25mmol)を加えた後、1時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジメチル-6-(ピリジン-3-イル)フェノール(0.7g, 70%)を得た。

【0268】

製造例10. 2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノール(化合物6-8)の合成:

2-ブromo-4,6-ジメチルフェノール(0.5g, 2.5mmol)をジメトキシエタン/水(2:1)に溶かし、ピリジン-4-イルボロン酸(0.32g, 2.5mmol)とPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.10g, 0.13mmol)、炭酸ナトリウム(1g, 13mmol)を加えた後、1時間還流攪拌した。反応完了後、反応混合物に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル)フェノール(0.15g, 30%)を得た。

【0269】

製造例11. 2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノール(化合物6-9)の合成:

2-ブromo-6-メチルフェノール(800mg, 4.28mmol)、3-フランボロン酸(574mg, 5.13mmol)、炭酸ナトリウム(1400mg, 12.8mmol)、およびPd<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(699mg, 0.82mmol)をジメトキシエタン/水 10mL/10mLに溶かした後、マイクロ波内で120 °で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製して2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノール(273mg, 26%)を得た。

【0270】

製造例12. 2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-オール(化合物6-10)の合成:

2-ブromoピリジン-3-オール(200mg, 1.15mmol)、3-フランボロン酸(574mg, 1.38mmol)、炭酸ナトリウム(365mg, 12.8mmol)、およびPd<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(187mg, 0.23mmol)をジメトキシエタン/水 2mL/1mLに溶かした後、マイクロ波内で120 °で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート:ヘキサン = 1:3)で精製して2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-オール(50mg, 27%)を得た。

【0271】

10

20

30

40

50

製造例13. 4-フルオロ-2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノール(化合物6-11)の合成：

2-ブロモ-4-フルオロ-6-メチルフェノール(337mg, 1.20mmol)、3-フラニルボロン酸(162mg, 1.45mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(98.3mg, 0.12mmol)、および炭酸ナトリウム(383mg, 3.61mmol)をDME：水 = 20mL：10mL に溶かした後、マイクロ波内で120℃で20分攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン/エチルアセテート, 9/1)で精製して4-フルオロ-2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノール(96mg, 30%)を黄色オイルとして得た。

【0272】

製造例14. 2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-オール(化合物6-12)の合成：

2-ブロモピリジン-3-オール(100mg, 0.58mmol)、3-チオフェニルボロン酸(88mg, 0.69mmol)、炭酸ナトリウム(184mg, 2.07mmol)、およびPd<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(94mg, 0.12mmol)を1mL/1mLのジメトキシエタン/水に溶かした後、マイクロ波内で120℃で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート：ヘキサン = 1:3)で精製して2-(チオフェン-3-イル)ピリジン-3-オール(50mg, 48%)を得た。

【0273】

製造例15. 2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノール(化合物6-13)の合成：

2-ブロモ-4,6-ジメチルフェノール(500mg, 2.49mmol)、2-チオフェニルボロン酸(88mg, 2.99mmol)、炭酸ナトリウム(791mg, 7.47mmol)、およびPd<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(406mg, 0.49mmol)をジメトキシエタン/水 6mL/3mLに溶かした後、マイクロ波内で120℃で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート：ヘキサン = 1:3)で精製して2,4-ジメチル-6-(チオフェン-2-イル)フェノール(231mg, 45%)を得た。

【0274】

製造例16. 2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノール(化合物6-14)の合成：

2-ブロモ-4-メトキシフェノール(400mg, 1.97mmol)、2-フラニルボロン酸(287mg, 2.56mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(81mg, 0.1mmol)、および炭酸ナトリウム(626mg, 5.91mmol)をDME：水 = 4mL：2mL に溶かした後、マイクロ波内で120℃で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン：エチルアセテート = 9:1)で精製して2-(フラン-2-イル)-4-メトキシフェノール(212mg, 57%)を得た。

【0275】

製造例17. 3-(フラン-2-イル)フェノール(化合物6-15)の合成：

3-ブロモフェノール(500mg, 2.86mmol)とフラン-2-ボロン酸(420mg, 3.76mmol)をジメトキシエタン/水=5mL/2.5mLに溶かし、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(118mg, 0.14mmol)と炭酸ナトリウム(919mg, 8.67mmol)を加えた後、マイクロ波内で120℃で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン：エチルアセテート = 9:1)で精製して3-(フラン-2-イル)フェノール(191mg, 41%)を得た。

【0276】

製造例18. 3-(ピリジン-3-イル)フェノール(化合物6-16)の合成：

3-ブロモフェノール(500mg, 2.86mmol)とピリジン-3-イルボロン酸(422mg, 3.76mmol)をジメトキシエタン/水=5mL/2.5mLに溶かし、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(118mg, 0.14mmol)、および炭酸ナトリウム(919mg, 8.67mmol)を加えた後、マイクロ波内で120℃で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン：エチルアセテート = 9:1)で精製して3-(ピリジン-3-イル)フェノール(386mg,



78%)を得た。

【0277】

製造例19. 2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-17)の合成：

2-ブromo-4,6-ジメチルフェノール(430mg, 2.14mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(494mg, 2.35mmol)、Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub>(69.7mg, 0.11mmol)と炭酸ナトリウム(680mg, 6.45mmol)をジメトキシエタン：水 = 3mL：1mL に溶かした後、マイクロ波内で120℃で30分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン/エチルアセテート, 9/1)で精製して2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,6-ジメチルフェノール(160mg, 37%)を無色オイルとして得た。

10

【0278】

製造例20. 2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-18)の合成：

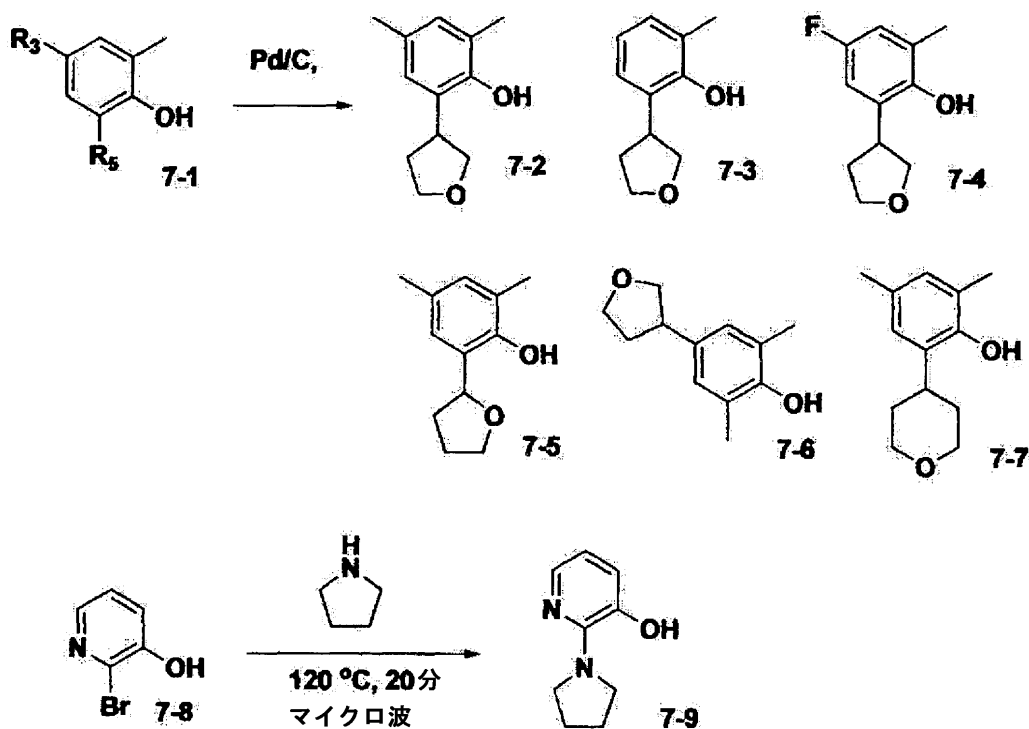
2-ブromo-4,6-ジメチルフェノール(500mg, 2.49mmol)、フラン-2-イルボロン酸(88mg, 2.99mmol)、炭酸ナトリウム(791mg, 7.47mmol)、およびPd<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(406mg, 0.49mmol)をジメトキシエタン/水 6mL/3mLに溶かした後、マイクロ波内で120℃で20分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液に水を加え、エチルアセテートで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(エチルアセテート：ヘキサン = 1:3)で精製して2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノール(231mg, 45%)を得た。

20

【0279】

下記のスキーム7は、スキーム1の出発化合物(化合物1-1)を製造する方法を示す。

[スキーム7]



30

40

【0280】

製造例21. 2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-2)の合成：

2-(フラン-3-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-2)(0.6g, 3.2mmol)をメタノールに溶かし、パラジウム炭素(0.06 g)を加えた後、水素バルーン下で室温で6時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグ

50

ラフィーで精製して2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(0.45g, 73%)を得た。

【0281】

製造例22. 2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-3)の合成：

2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノール(化合物6-9)(173mg, 0.70mmol)とパラジウム炭素(25mg, 15%)をメタノール：テトラヒドロフラン = 1mL：1mLに溶かした後、水素バルーン下で48時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン：エチルアセテート = 3:1)で精製して2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(117mg, 93%)を得た。

【0282】

製造例23. 4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-4)の合成：

4-フルオロ-2-(フラン-3-イル)-6-メチルフェノール(化合物6-11)(471mg, 2.45mmol)をメタノールに溶かし、パラジウム炭素(64.3mg, 5wt%)を加えた後、水素バルーン下で24時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン/エチルアセテート, 9/1)で精製して4-フルオロ-2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(368mg, 76%)を白色固体として得た。

【0283】

製造例24. 2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノール(化合物7-5)の合成：

2-(フラン-2-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-18)(200mg, 1.06mmol)をメタノール 3mLに溶かし、パラジウム炭素(30mg)を加えた後、水素バルーン下で12時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮して2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェノール(200mg, 98%)を得た。

【0284】

製造例25. 2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(化合物7-6)の合成：

4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチルフェノール(化合物6-5)(110mg, 0.74mmol)をテトラヒドロフラン：メタノール = 1mL：1mLに溶かし、パラジウム炭素(15mg, 15%)を加えた後、水素バルーン下で18時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮して2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェノール(74mg, 72%)を得た。

【0285】

製造例26. 2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノール(化合物7-7)の合成：

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,6-ジメチルフェノール(化合物6-17)(234mg, 1.14mmol)をメタノールに溶かし、パラジウム炭素(92mg, 40wt%)を加えた後、水素バルーン下で24時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン/エチルアセテート, 9/1)で精製して2,4-ジメチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノール(156mg, 66%)を白色固体として得た。

【0286】

製造例27. 2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-オール(化合物7-9)の合成：

2-プロモピリジン-3-オール(200mg, 1.15mmol)とピロリジン(184mg, 2.58mmol)を反応チューブに入れた後、マイクロ波内で120℃で20分間反応させた。反応混合物に1M HCl溶液を加えて中和し、エチルアセテートとジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。この濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-オール(78mg, 41%)を得た。

【0287】

前記化合物の構造式は下記[表1]～[表9]に示した通りである。

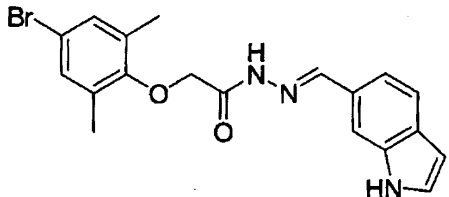
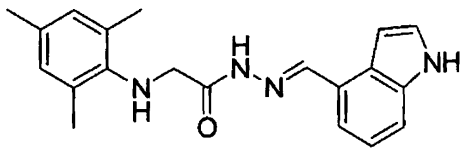
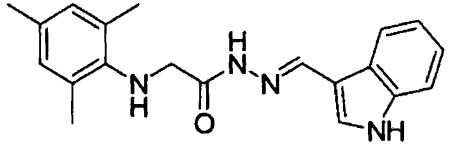
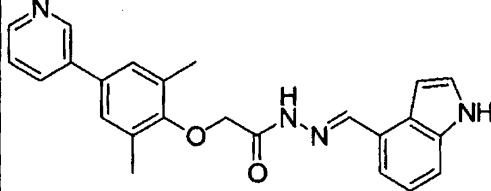
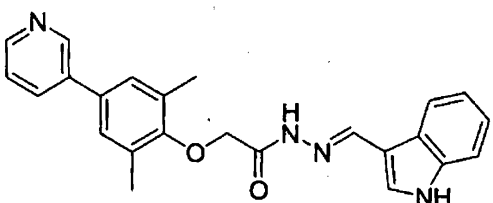
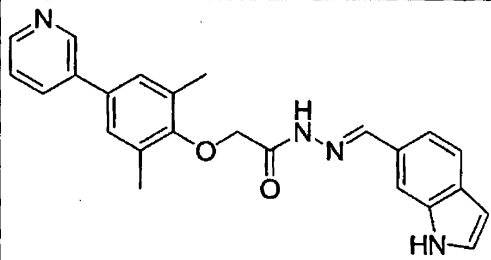
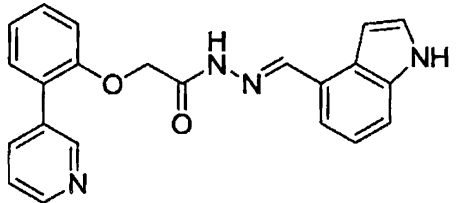
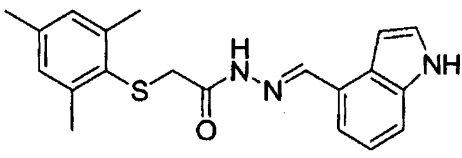
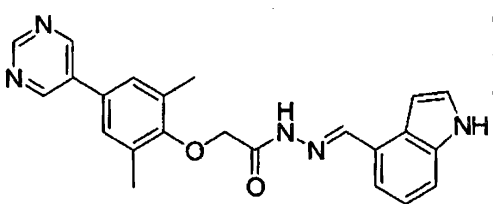
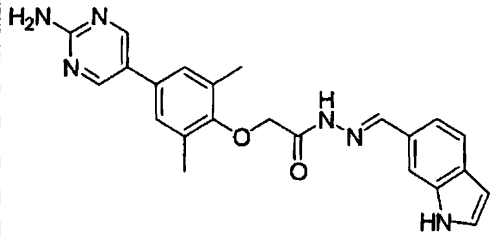
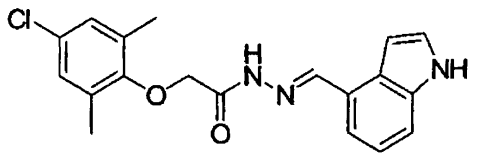
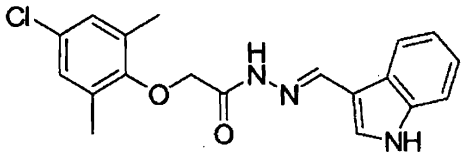
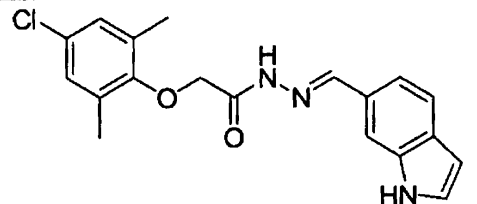
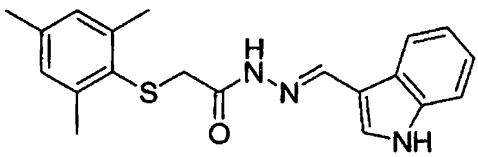
【 0 2 8 8 】

【 表 1 】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 013 |    | 014 |    |
| 034 |    | 065 |    |
| 072 |    | 083 |    |
| 092 |    | 100 |    |
| 108 |    | 109 |    |
| 112 |    | 118 |    |
| 121 |    | 127 |    |

【 0 2 8 9 】

【表 2】

| 化合物 | 構造  | 化合物 | 構造   |
|-----|---|-----|--|
| 133 |    | 135 |    |
| 136 |    | 137 |    |
| 138 |    | 139 |    |
| 146 |   | 147 |   |
| 149 |  | 152 |  |
| 155 |  | 156 |  |
| 157 |  | 158 |  |

【 0 2 9 0 】

【表 3】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 159 |    | 164 |    |
| 177 |    | 180 |    |
| 182 |    | 183 |    |
| 184 |    | 187 |    |
| 190 |    | 191 |    |
| 192 |    | 193 |    |
| 194 |    | 195 |    |

【 0 2 9 1 】

【表 4】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 196 |    | 198 |    |
| 201 |    | 205 |    |
| 206 |    | 211 |    |
| 217 |    | 218 |    |
| 227 |    | 228 |    |
| 229 |    | 232 |    |

【 0 2 9 2 】

10

20

30

40

【表 5】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 233 |    | 236 |    |
| 237 |    | 238 |    |
| 239 |    | 243 |    |
| 244 |    | 245 |    |
| 252 |    | 256 |    |
| 258 |    | 259 |    |

【 0 2 9 3 】

【表 6】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 260 |    | 272 |    |
| 279 |    | 280 |    |
| 286 |    | 288 |    |
| 289 |    | 291 |    |
| 293 |    | 301 |    |
| 302 |    | 303 |    |

【 0 2 9 4 】



【表 7】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 304 |    | 310 |    |
| 311 |    | 312 |    |
| 313 |    | 314 |    |
| 317 |    | 318 |    |
| 319 |    | 320 |    |
| 322 |    | 323 |    |

【 0 2 9 5 】

【表 8】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 326 |    | 327 |    |
| 329 |    | 330 |    |
| 331 |    | 332 |    |
| 333 |    | 336 |    |
| 337 |    | 343 |    |
| 344 |    | 345 |    |

【表 9】

| 化合物 | 構造 | 化合物 | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 346 |    | 347 |    |
| 356 |    | 358 |    |
| 359 |    | 375 |    |
| 378 |    | 379 |    |
| 380 |    | 457 |    |

## 【 0 2 9 7 】

本発明化合物の活性測定-実験プロトコル

実験例1：化合物のアポトーシス促進活性測定

製造された化合物の効果を調査するために、ヒトT細胞急性リンパ性白血病細胞株であるジャーカットT細胞に対する化合物のアポトーシス誘導効果を下記のような方法で評価した。

## 【 0 2 9 8 】

ウシ胎児血清(FBS)を10%含むRPMI培地で培養したジャーカットT細胞を回収し、トリパンブルー(Sigma)染色により生存率が97%以上であることを確認した後、室温で1200rpmの速度で5分間遠心分離し、細胞を10% FBS含有RPMI培地に $1.5 \times 10^5$ 細胞/mLの濃度で再懸濁した。その後、細胞懸濁液を平底96ウェルプレート(Costar)の各ウェルに200  $\mu$ Lずつ分注し、各ウェルに分注された細胞を、RPMI培地で希釈された1  $\mu$ Mまたは5  $\mu$ Mの最終濃度の化合物10  $\mu$ Lで処理し、5% CO<sub>2</sub> インキュベーターにおいて37 °Cで72時間インキュベートした。溶媒対照群では、細胞を、1%ジメチルスルホキシド(DMSO, Sigma)を含有するRPMI培地1

10

20

30

40

50

0  $\mu$ Lで処理した。インキュベートした細胞を回収して5mLのFACS用チューブ(BD Falcon)に入れ、1mLのリン酸緩衝食塩水(PBS)で洗浄した後、0.1mLの結合緩衝溶液(10 mM HEPES-NaOH, pH 7.4, 140 mM NaCl, 2.5 mM  $\text{CaCl}_2$ )に再懸濁させた。懸濁された細胞をフルオレセインイソチオシアネート(FITC)-アネキシンV(BD Biosciences)と7-アミノ-アクチノマイシンD(7-AAD, e-Biosciences)で処理して室温で15分間染色した。染色が終わった細胞に0.3mLの結合緩衝溶液を追加し、懸濁させた後、フローサイトメーターで測定した。アポトーシスは、全細胞における、FITC-アネキシンVと7-AADで染色された細胞の割合(%)によって求めた([表10]および[表11]参照)。

【 0 2 9 9 】

【 表 1 0 】

10

| 化合物     | ジャーカットT細胞に対する<br>細胞アポトーシス効果<br>(5 $\mu$ Mにおける%) | 化合物     | ジャーカットT細胞に対する<br>細胞アポトーシス効果<br>(5 $\mu$ Mにおける%) |
|---------|---|---------|---|
| 化合物 013 | 100   | 化合物 014 | 100   |
| 化合物 034 | 90  | 化合物 457 | 100   |
| 化合物 065 | 100   | 化合物 072 | 95  |
| 化合物 083 | 95  | 化合物 092 | 100   |
| 化合物 100 | 90  | 化合物 108 | 100   |
| 化合物 109 | 100   | 化合物 112 | 100   |
| 化合物 118 | 100   | 化合物 121 | 100   |
| 化合物 127 | 100   | 化合物 133 | 100   |
| 化合物 135 | 100   | 化合物 136 | 100   |
| 化合物 137 | 100   | 化合物 138 | 90  |
| 化合物 139 | 100   | 化合物 146 | 100   |
| 化合物 147 | 100   | 化合物 149 | 100   |
| 化合物 152 | 90  | 化合物 155 | 100   |
| 化合物 156 | 90  | 化合物 157 | 100   |
| 化合物 158 | 100   | 化合物 159 | 100   |
| 化合物 164 | 100   | 化合物 177 | 100   |
| 化合物 180 | 90  | 化合物 182 | 100   |
| 化合物 183 | 100   | 化合物 184 | 100   |
| 化合物 187 | 100   | 化合物 190 | 100   |
| 化合物 191 | 100   | 化合物 192 | 90  |
| 化合物 193 | 100   | 化合物 194 | 100   |
| 化合物 195 | 100   | 化合物 196 | 100   |
| 化合物 198 | 100   | 化合物 201 | 100   |
| 化合物 202 | 100   | 化合物 205 | 100   |
| 化合物 206 | 100   | 化合物 209 | 100   |
| 化合物 211 | 100   | 化合物 217 | 100   |
| 化合物 218 | 100   | 化合物 227 | 90  |
| 化合物 228 | 100   | 化合物 229 | 100   |
| 化合物 232 | 100   | 化合物 233 | 100   |
| 化合物 236 | 100   | 化合物 237 | 100   |
| 化合物 238 | 100   | 化合物 239 | 100   |
| 化合物 243 | 100   | 化合物 244 | 100   |
| 化合物 245 | 100   | 化合物 252 | 100   |
| 化合物 256 | 100   | 化合物 258 | 100   |

20

30

40

【 0 3 0 0 】

【表 1 1】

| 化合物     | ジャーカットT細胞<br>アポトーシス<br>(5 $\mu$ Mにおける%) | 化合物     | ジャーカットT細胞<br>アポトーシス<br>(5 $\mu$ Mにおける%) |
|---------|---|---------|---|
| 化合物 259 | 100                                     | 化合物 260 | 100                                     |
| 化合物 272 | 100                                     | 化合物 279 | 100                                     |
| 化合物 280 | 100                                     | 化合物 286 | 100                                     |
| 化合物 288 | 90                                      | 化合物 289 | 100                                     |
| 化合物 291 | 100                                     | 化合物 293 | 100                                     |
| 化合物 301 | 100                                     | 化合物 302 | 100                                     |
| 化合物 303 | 100                                     | 化合物 304 | 90                                      |
| 化合物 310 | 100                                     | 化合物 311 | 100                                     |
| 化合物 312 | 100                                     | 化合物 313 | 100                                     |
| 化合物 314 | 100                                     | 化合物 317 | 100                                     |
| 化合物 318 | 100                                     | 化合物 319 | 100                                     |
| 化合物 320 | 100                                     | 化合物 322 | 100                                     |
| 化合物 323 | 100                                     | 化合物 326 | 95                                      |
| 化合物 327 | 95                                      | 化合物 329 | 100                                     |
| 化合物 330 | 80                                      | 化合物 331 | 100                                     |
| 化合物 332 | 100                                     | 化合物 333 | 100                                     |
| 化合物 336 | 100                                     | 化合物 337 | 100                                     |
| 化合物 343 | 100                                     | 化合物 344 | 100                                     |
| 化合物 345 | 95                                      | 化合物 346 | 100                                     |
| 化合物 347 | 100                                     | 化合物 356 | 90                                      |
| 化合物 358 | 100                                     | 化合物 359 | 80                                      |
| 化合物 375 | 100                                     | 化合物 378 | 100                                     |
| 化合物 379 | 100                                     | 化合物 380 | 100                                     |

## 【0301】

実験例2：インビトロでの同種抗原特異的T細胞抑制効果

本発明にかかる化合物229の同種抗原特異的T細胞に対する抑制効果を評価するために下記のような実験を行った。

## 【0302】

正常C57BL/6マウス(8~12週齢, メス, 20 $\pm$ 2g)からリンパ節と脾臓を無菌的に採取してRPMI培地を添加し粉碎した後、セルストレーナー(BD Falcon)に通過させて単細胞懸濁液(single cell suspension)にした。脾臓の単細胞懸濁液は、1200rpmで5分間遠心分離した後、上層液を捨て、塩化アンモニウム/炭酸水素カリウム(ACK)溶解緩衝溶液(0.15 M NH<sub>4</sub>Cl, 1 mM KHCO<sub>3</sub>, 0.1 mM Na<sub>2</sub>EDTA)1mLを添加して1分間ボルテックスした後、RPMI培地で洗浄した。赤血球溶解脾臓細胞(erythrocyte-lysed spleen cell)をリンパ節細胞と一緒に遠心分離した後、1mLの磁気細胞分離(MACS)緩衝溶液(PBS中、0.5% BSA, 2 mM EDTA)に再懸濁させ、マウスCD90.2マイクロビーズ(Miltenyi Biotec)100  $\mu$ Lを添加した後、4 で15分間インキュベートした。インキュベートした細胞懸濁液に10mLのMACS緩衝溶液を加え、5分間遠心分離し、洗浄した後、MACS緩衝溶液2mLに再懸濁させた。懸濁された細胞をauto MACS Pro Separator(Miltenyi Biotec)に入れ、CD90.2マイクロビーズが結合したT細胞を分離した。分離したT細胞をリン酸緩衝食塩水(PBS)で洗浄した後、PBSに1 $\times$ 10<sup>8</sup>細胞/mLの濃度で再懸濁させた。正常BALB/cマウス(10~12週齢, メス, 20~23g)にIBL 437C放射線照射装置(CIS bio international)を用いて950ラド(rad)の放射線を照射した後、前記の調製したC57BL/6マウスのT細胞懸濁液100  $\mu$ LをBALB/cマウスの尾静脈に注入した。細胞注入後3日目にマウスを屠殺して脾臓を摘出し、この脾臓から、前記の方法で赤血球が除去された単細胞懸濁液を作った後、自動磁気細胞分離装置を用いて脾臓細胞懸濁液からド

ナーT細胞を分離して2次反応細胞として準備した。一方、正常C57BL/6 マウスから前記と同様の方法でT細胞を分離して1次反応細胞として準備した。1次および2次反応細胞をそれぞれ1mLの1% FBS含有PBSに再懸濁し、3  $\mu$ Mのカルボキシフルオレセインジアセテートスクシンイミジルエステル(CFSE, Invitrogen)で処理し、室温で4分間反応させた後、この細胞懸濁液に冷蔵保管された5% FBS含有PBSを加えて反応を中止させ、次いで洗浄した。洗浄された細胞をそれぞれ10% FBS含有RPMI培地に $2 \times 10^6$ /mLの濃度で再懸濁させた。正常BALB/cマウス(8~12週齢, メス,  $20 \pm 2$ g)の脾臓を無菌的に採取し、赤血球が除去された脾臓細胞を前記のような方法で調製した後、1mLのPBSに再懸濁させた。この懸濁液に0.5mg/mLのマイトマイシン-C(Sigma)を0.5  $\mu$ g/mLの濃度で添加し、細胞を37  $^{\circ}$ Cで20分間インキュベートした後、過量のPBSで3回洗浄した。洗浄された細胞を10% FBS含有RPMI培地に $4 \times 10^6$ 細胞/mLの濃度で再懸濁させて刺激細胞として準備した。前記で準備した1次および2次反応細胞と刺激細胞をそれぞれ1:1の比率で混ぜた後、丸底96ウェルプレート(Costar)の各ウェルに200  $\mu$ Lずつ分注した。各ウェルに分注された細胞をRPMI培地で希釈された多様な濃度の化合物229 10  $\mu$ Lで処理した後、5% CO<sub>2</sub>インキュベーターにおいて37  $^{\circ}$ Cで72時間インキュベートした。溶媒対照群では、細胞を10  $\mu$ Lの0.2% DMSO含有RPMI培地で処理した。インキュベートした細胞を回収して5mL FACS用チューブに入れ、1mLの蛍光活性化細胞選別(FACS)緩衝溶液(PBS中、1% FBSおよび0.1%アジ化ナトリウム)で洗浄した。洗浄した細胞を0.1mLのFACS緩衝溶液に再懸濁させ、抗体の非特異的結合を防ぐために1  $\mu$ gのマウス免疫グロブリンG(IgG, e-Biosciences)で処理し、4  $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートした。その後、0.5  $\mu$ gのフィコエリトリン結合抗マウスH-2K<sup>b</sup> mAb(e-Biosciences)で処理し、4  $^{\circ}$ Cで30分間染色した。染色後、細胞を1mLのFACS緩衝溶液で2回洗浄し、0.1mLのFACS緩衝溶液に再懸濁した後、7-AADで処理して室温で5分間染色した。染色が終わった細胞を0.3mLのFACS緩衝溶液に懸濁させた後、フローサイトメーターで測定した。T細胞の増殖抑制は、全生存反応細胞における、CFSEの蛍光強度が低い細胞分画の割合(%)を測定することによって求め、T細胞アポトーシスは、全反応細胞における、7-アミノ-アクチノマイシンD(7-AAD)染色された細胞の割合(%)を測定することによって求めた。

#### 【 0 3 0 3 】

測定の結果、同種抗原に反応して増殖するT細胞(CFSE<sup>低</sup>)の割合は溶媒対照群では全T細胞の50%だが、化合物229を0.5  $\mu$ M以上の濃度で処理した試験群ではその比率が3%以内に減少し、このことは、同種抗原に反応するT細胞の増殖が著しく抑制されたことを示す。また、生体内で同種抗原に1次反応して既に活性化されたT細胞が同じ抗原に再度反応する2次反応条件でも、化合物229は同種抗原特異的T細胞増殖を効果的に抑制した(図1参照)。化合物229による同種抗原特異的T細胞の抑制効果が細胞アポトーシス誘導によるものなのか確認するために、細胞を7-AAD染色してフローサイトメトリーで解析した。その結果、1次反応では、0.5  $\mu$ M以上の濃度の化合物229で処理した試験群において細胞アポトーシスが溶媒対照群に比べて14~19%増加し、2次反応では、0.25  $\mu$ M以上の濃度の化合物229で処理した試験群において細胞アポトーシスが溶媒対照群に比べて有意に増加した(21~42%)ことが示された(図2および表12参照)。

#### 【 0 3 0 4 】

【表 1 2】

| 化合物229の濃度 ( $\mu\text{M}$ ) | アポトーシス% (平均 $\pm$ SD) |                      |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|
|                             | 1次反応                  | 2次反応                 |
| 0                           | 30.91 $\pm$ 3.80      | 39.10 $\pm$ 4.10     |
| 0.125                       | 28.42 $\pm$ 5.31      | 41.40 $\pm$ 4.35     |
| 0.25                        | 31.20 $\pm$ 4.26      | 60.27 $\pm$ 6.10 **  |
| 0.5                         | 45.01 $\pm$ 5.48 *    | 81.70 $\pm$ 5.62 *** |
| 1                           | 50.37 $\pm$ 6.19 **   | 80.37 $\pm$ 7.16 *** |

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 【0305】

よって、本発明にかかる化合物229は、同種抗原に1次および2次反応するT細胞全てに対して増殖抑制効果を有し、このような増殖抑制効果は、細胞アポトーシス誘導を通じて行われる。また、2次的に活性化されたT細胞についてはより低い濃度の化合物229でも増殖抑制が行われるため、化合物229は、移植拒否反応の予防だけでなく治療用の免疫抑制剤として効果的に使用できるものである。

## 【0306】

実験例3：インビボでの同種抗原特異的T細胞の抑制効果

本発明にかかる化合物299がインビボで同種抗原に反応するT細胞に対する抑制効果があるか調べるために、下記の方法で動物モデルで実験を行った。

## 【0307】

正常C57BL/6-Ly5.1マウス(8~12週齢, メス,  $20 \pm 2\text{g}$ )からリンパ節と脾臓を無菌的に採取して実験例2で記述した方法でT細胞を分離した後、PBSに $1 \times 10^8$ 細胞/mLの濃度で再懸濁した。正常BDF1マウス(10~12週齢, メス,  $20 \sim 23\text{g}$ )に950ラドの放射線を照射した後、前記の調製したC57BL/6-Ly5.1マウスのT細胞100  $\mu\text{L}$ をBDF1マウスの尾静脈に注入した。本発明にかかる化合物229を、腹腔投与の場合は投与量の15%(v/v)、および経口投与の場合は投与量の7.5%(v/v)に相当する量でCremophor EL(Sigma)/エタノール混合物(1:1, v/v)に完全に溶かした後、この化合物溶液をPBSに希釈し、細胞注入から移植後5日目まで毎日、腹腔(200  $\mu\text{L}$ /マウス)または経口(500  $\mu\text{L}$ /マウス)により投与した。溶媒対照群には、Cremophor EL-エタノール-PBS混合物を試験群と同じ比率と量で投与した。細胞注入後6日目にマウスを屠殺して脾臓を摘出し、前記実験例2の方法で赤血球が除去された脾臓細胞を作った後、この脾臓細胞をトリパンブルーで染色して個体別に臓器当りの生存細胞数を調査した。その後、脾臓細胞を5mL FACS用チューブに入れ、1mLのFACS緩衝溶液で洗浄した。細胞を0.1mLのFACS緩衝溶液に再懸濁させた後、抗体の非特異的結合を防ぐために1  $\mu\text{g}$ のマウス免疫グロブリンGで処理し、4℃で15分間インキュベートした。その後、0.5  $\mu\text{g}$ のフィコエリトリン結合抗マウスLy5.1 mAb(モノクローナル抗体)で処理し、4℃で30分間染色した。染色後、細胞を1mLのFACS緩衝溶液で2回洗浄し、0.3mLのFACS緩衝溶液に再懸濁してフローサイトメーターで解析した。脾臓内ドナーT細胞の数は、脾臓当りの生存細胞に対するドナーT細胞分画(Ly5.1<sup>+</sup>細胞)の割合(%)を測定することによって求めた。

## 【0308】

その結果、本発明にかかる化合物229を腹腔投与(図3A)または経口投与(図3B)したマウスの脾臓内の同種抗原特異的T細胞数が溶媒対照群に比べて濃度依存的に有意に減少し、化合物229を50mg/kgの用量で投与した場合は、活性T細胞の数が著しく減ったことが示され、このことは、同種抗原に反応するT細胞の増殖が完全に抑制されることを示唆する(図3Aおよび3B参照)。

## 【0309】

よって、本発明にかかる化合物229は、インビボで同種抗原特異的T細胞を効果的に抑制

する効果を有しており、経口用免疫抑制剤として開発される可能性も有している。

【0310】

実験例4：急性移植片対宿主病の抑制効果

本発明にかかる化合物229の急性移植片対宿主病に対する抑制効果を調べるために、下記のように同種骨髓移植マウスモデルで急性移植片対宿主病を誘導し、化合物229で処置してその効果を評価した。

【0311】

正常C57BL/6マウス(8~12週齢, メス, 20~23g)からリンパ節と脾臓、そして両側大腿骨と脛骨を無菌的に採取した後、リンパ節と脾臓から実験例2で記述した方法によりT細胞を分離し、PBSに $8 \times 10^7$ 細胞/mLで再懸濁した。大腿骨と脛骨は末端部分を切り、注射器(大腿骨では21G, 脛骨では26G)を用いてRPMI培地により大腿骨および脛骨から骨髓を流し出して抽出した後、よく懸濁し、セルストレーナーに通過させて単細胞懸濁液にした。この骨髓細胞懸濁液を1200rpmで5分間遠心分離した後、上層液を捨て、1mLのACK溶解緩衝液を添加して1分間ボルテックスした後、RPMI培地で洗浄した。遠心分離により集めた骨髓細胞を300  $\mu$ LのMACS緩衝溶液に再懸濁させ、30  $\mu$ LのCD90.2マイクロビーズを添加した後、4 で15分間インキュベートした。インキュベートした細胞懸濁液に5mLのMACS緩衝溶液を加え、5分間遠心分離し、洗浄した後、MACS緩衝溶液2mLに再懸濁させた。懸濁された細胞をautoMACS Pro Separatorに入れ、CD90.2マイクロビーズが結合したT細胞を除去した。分離したT細胞除去骨髓細胞(T cell-depleted bone marrow cells; TCD-BM)をPBSで洗浄し、PBSに $1 \times 10^8$ 細胞/mLの濃度で再懸濁させた。正常BDF1マウス(10~12週齢, メス, 20~23g)に放射線照射装置を用いて850ラドの放射線を照射した後、C57BL/6マウスのT細胞とTCD-BMを1:1の比率で混ぜた移植片100  $\mu$ LをBDF1マウスの尾静脈に注入した。本発明にかかる化合物229処置群には、化合物229を、投与量の15%(v/v)に相当する量でCremophor EL-エタノール混合物(1:1, v/v)に完全に溶かした後、この化合物溶液をPBSに希釈し、各マウスに毎日25mg/kgの用量で、移植片注入から10日間腹腔投与した。一方、別のグループのマウスに、現在臨床で使用されている免疫抑制剤であるタクロリムスを化合物229と同量で投与して急性移植片対宿主病抑制効果を比較し、溶媒対照群のマウスには、Cremophor EL-エタノール-PBS混合物(7.5 : 7.5 : 85, v/v/v)200  $\mu$ Lを処置群と同様に投与した。その後、マウスの生存の有無を毎日確認し、移植片対宿主病の重症度を、それぞれについて体重減少、姿勢、活動の低下、ひだ状の毛皮、および皮膚の病変を臨床GVHDスコアリングシステムを使用して一週間に二回評価した。項目ごとに3種類の点数(0~2点)の尺度で点数を記録した。

【0312】

その結果、溶媒対照群のマウスは、細胞移植後29日目から死に始め70日目には10%の生存率を示し、タクロリムス処置群のマウスは、移植後23日目から死に始め、最終的に50%の生存率を示した。一方、本発明の化合物229を処置した群は、細胞移植後35日目と46日目にマウスの死が発生したが、最終的には80%のマウス生存率を示し、これは、溶媒対照群に比べて有意に高い。また、有意ではないが、化合物229処置群の生存率は、タクロリムス処置群と比較しても増加していた(図4A参照)。臨床スコアリングシステムにより移植片対宿主病の重症度を評価した結果、タクロリムスを処置したマウスにおいてひだ状の毛皮および重篤な皮膚病変が観察されたのに対し、化合物229を処置したマウスでは若干の体重減少を含んだ軽いレベルの移植片対宿主病症状が観察された。このような化合物229処置による移植片対宿主病症状の減少は、統計的にも有意であった(図4B参照)。

【0313】

よって、本発明の化合物229は、マウスモデルにおいて移植片対宿主病を抑制する効果を有し、化合物229の抑制効果は既存の免疫抑制剤であるタクロリムスよりも優れるため、本発明の化合物229は、新規免疫抑制剤として効果的に使用できる。

【0314】

実験例5：多発性硬化症の治療効果

本発明にかかる化合物229の多発性硬化症に対する治療効果を調べるために、下記のよ

10

20

30

40

50



うにマウスモデル(murine models)において実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を誘導し、化合物229で処置して、その効果を評価した。

#### 【0315】

誘導の初日(0日目)、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質<sub>35-55</sub>(MOG<sub>35-55</sub>, Peptron)(200ug)、結核菌(Mycobacterium Tuberculosis)(Difco, Cat No. 231141)(500 μg)、および完全フロイントアジュバント(Sigma aldrich, Cat No. F5506)を互いに混合した後、5分間浸漬した。浸漬されたペプチドを正常C57BL/6 マウス(9週齢, メス, 18±2g)それぞれの両方のわき腹に0.1mL皮下注射した後、百日咳毒素(Sigma aldrich, Cat No. P2980)(200ng)0.1mgを静脈に注入した。2日目に、同量の百日咳毒素を静脈投与した。マウスは注入された部位から浸漬がもれているか確認し、7日目から肉眼観察することによりEAEが誘導されたかどうかを確認した。

10

#### 【0316】

化合物229および現在臨床で使用されている多発性硬化症治療剤であるフィンゴリモド(Fingolimod)を、投与量の7.5%(v/v)に相当する量でCremophor EL-エタノール混合物(1:1, v/v)に完全に溶かした後、これらの化合物溶液をPBSに希釈した。二つの群のマウスには、それぞれマウス一匹当たり25mg/kgおよび50mg/kgの投与量で化合物229希釈液200 μLを、そして3番目の群のマウスには、1mg/kgの投与量でフィンゴリモド希釈液200 μLを、実験開始後17日から37日まで(合計21回)毎日経口投与した。溶媒対照群では、Cremophor EL-エタノール-PBS混合物(3.75 : 3.75 : 92.5, v/v/v)200 μLを処置群と同様に投与した。EAE指数は、実験7日から重症度指数システム(6種類の点数(0~5点)尺度)を使用して肉眼観察に基づき毎日記録した。

20

#### 【0317】

多発性硬化症の症状は、以下の基準によって評価した。

- 0 : 異常なし
- 1 : 尾部分の弛緩
- 2 : 尾部分の弛緩および後肢の衰弱
- 3 : 後肢の麻痺
- 4 : 後肢の麻痺および前肢の衰弱
- 5 : 瀕死

#### 【0318】

分析の結果、全ての試験群において、実験7日からEAEが発病し、実験17日目の重症度指数は $3 \pm 1.25$ であり、このことは、100%急性反応が誘導されることを示す。溶媒対照群のマウスは、重症度指数が、実験17日目で $3 \pm 1$ 、慢性反応期間である実験39日目で $2.5 \pm 0.75$ 、実験101日目で $2.33 \pm 0.25$ だった。溶媒対照群は、再発-寛解パターンを見せ、実験期間中継続して高い重症度指数を表した。フィンゴリモド処置群では、重症度指数が実験17日目で $3 \pm 1$ だったが、実験39日目で $1.5 \pm 0.5$ であり、このことは、フィンゴリモド処置群が、溶媒対照群に比べて緩和した急性反応と穏やかな慢性反応という治療効果を見せることを示す。しかし、フィンゴリモド処置群は、投薬が終わった後、実験39日から重症度指数が増加し、実験101日目で $2.7 \pm 0.25$ の高い重症度指数を示した。本発明の化合物229を25mg/kg処置した処置群は、実験17日目で $3 \pm 1$ であり溶媒対照群と似た重症度指数を見せたにもかかわらず、実験39日目で $1.25 \pm 0.75$ 、実験55日目で $1.17 \pm 0.75$ の重症度指数を示し、このことは、溶媒対照群に比べて統計的に有意な治療効果が表れたことを示唆する。しかし、化合物229を25mg/kg処置した処置群は、実験57日目から重症度指数が増加し始め、実験101日目で $1.83 \pm 0.5$ であり、これは溶媒対照群よりも低かったが、実験初期に比べて多少増加した重症度指数を表した(溶媒対照群と比較。#,  $p < 0.05$ ; ##,  $p < 0.01$ ; および ###,  $p < 0.001$ ; 図5参照)。本発明の化合物229を50mg/kg処置した処置群は、実験17日目で $3 \pm 0.75$ であり溶媒対照群と似た重症度指数を見せたにもかかわらず、実験39日目で $0.9 \pm 0.25$ 、実験101日目で $0.63 \pm 0.25$ の重症度指数を示し、このことは、溶媒対照群に比べて統計的に有意な治療効果が表れたことを示す(溶媒対照群と比較。\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; および \*\*\*,  $p < 0.001$ ; 図5参照)。化合物229を50mg/kg処置した処置群は、経口投薬後、

30

40

50

治療効果が持続的に維持され、この効果は、実験49日目のフィンゴリモド処置群と異なり、統計的に有意である(フィンゴリモド処置群と比較。†,  $p<0.05$ ; ††,  $p<0.01$ ; および †††,  $p<0.001$ ; 図5参照)。本発明の化合物229は、25mg/kg処置時の初期治療効果は優れるが、再発防止には多少脆弱であり、50mg/kg処置時に優れた初期治療効果および持続的な再発防止効果を見せた。

#### 【0319】

よって、本発明の化合物229は、マウスモデルのEAEに対する治療効果を有し、この治療効果は既存の多発性硬化症経口治療剤であるフィンゴリモドよりも治療効果および効果持続性に優れるため、本発明の化合物229は、新規な多発性硬化症経口治療剤としてより魅力的な治療戦略を提示することができる。

10

#### 【0320】

実験例6：リンパ性悪性腫瘍細胞株アポトーシスに対する効果

前記で合成された化合物457のリンパ性悪性腫瘍細胞株に対する抑制効果を評価するために、次の実験を行った。

#### 【0321】

急性T細胞白血病細胞株であるジャーカット、Molt4、CCRF-CEMと急性B細胞白血病細胞株であるRaji、そして多発性骨髄腫細胞株であるKMS11、KMS12BM、KMS26、KMS28BM、およびIM9をそれぞれ10% FBS含有RPMI培地に $1.5 \times 10^5$ 細胞/mLの濃度で再懸濁した後、各細胞懸濁液200  $\mu$ Lを平底96ウェルプレート(Costar)において培養した。急性NK細胞リンパ腫細胞株NK-92MIを -MEM培地(20% FBS、1X MEMビタミン溶液、50  $\mu$ Mの2-メルカプトエタノール、および1Xペニシリン/ストレプトマイシンを添加)に $1.5 \times 10^5$ 細胞/mLの濃度で再懸濁した後、この細胞懸濁液200  $\mu$ Lを平底96ウェルプレートにおいて培養した。各ウェル中の細胞をRPMI培地で希釈された0.1、0.25、0.5、0.75、および1  $\mu$ Mの化合物それぞれ10  $\mu$ Lで処理し、5% CO<sub>2</sub>インキュベーターにおいて37℃で24時間インキュベートした。溶媒対照群では、細胞を10  $\mu$ Lの0.05%ジメチルスルホキシド(DMSO, Sigma) / 培養培地で処理した。

20

#### 【0322】

細胞回収後、アポトーシス分析はアネキシンV-7-AAD染色後、フローサイトメーターで測定した。インキュベートした細胞を回収して5mL FACS用チューブ(BD Falcon)に入れ、1 mLの蛍光活性化細胞選別(FACS)緩衝溶液(PBS中、1% FBSおよび0.1%アジ化ナトリウム)で洗浄した。細胞を0.1mLのFACS緩衝溶液に再懸濁させ、フィコエリトリン-アネキシンVで処理して室温で10分間染色した。染色10分後、細胞を7-AADで処理して室温で5分間染色した。染色が終わった細胞を0.3mLのFACS緩衝溶液に懸濁させた後、フローサイトメーターで測定した。表12～表15の通り、本発明の化合物065、化合物108、化合物229および化合物457は多様なリンパ性悪性腫瘍細胞でアポトーシス誘導効果を有する。よって、本発明の化合物065、化合物108、化合物229、および化合物457は、新規な抗リンパ性悪性腫瘍薬として使用することができる。

30

#### 【0323】

##### 【表13】

| 細胞株    | 腫瘍の根源    | 化合物065投与量<br>(平均 $\pm$ SD, $\mu$ mol/L) |
|--------|----------|---|
|        |          | 半数致死量 (アポトーシス)                          |
| ジャーカット | 急性T細胞白血病 | 0.79 $\pm$ 0.01                         |
| Molt4  | 急性T細胞白血病 | 1.58 $\pm$ 0.03                         |
| IM9    | 多発性骨髄腫   | 1.21 $\pm$ 0.01                         |

40

#### 【0324】

【表 1 4】

| 細胞株    | 腫瘍の根源    | 化合物108投与量<br>(平均 ± SD, $\mu\text{mol/L}$ ) |
|--------|----------|--|
|        |          | 半数致死量 (アポトーシス)                             |
| ジャーカット | 急性T細胞白血病 | $0.78 \pm 0.04$                            |
| Molt4  | 急性T細胞白血病 | $1.38 \pm 0.04$                            |
| IM9    | 多発性骨髄腫   | $1.41 \pm 0.03$                            |

【 0 3 2 5】

【表 1 5】

10

| 細胞株     | 腫瘍の根源    | 化合物229投与量<br>(平均 ± SD, $\mu\text{mol/L}$ ) |
|---------|----------|--|
|         |          | 半数致死量 (アポトーシス)                             |
| ジャーカット  | 急性T細胞白血病 | $0.62 \pm 0.00$                            |
| Molt4   | 急性T細胞白血病 | $1.30 \pm 0.05$                            |
| KMS11   | 多発性骨髄腫   | $0.35 \pm 0.09$                            |
| KMS12BM | 多発性骨髄腫   | $0.94 \pm 0.09$                            |
| KMS20   | 多発性骨髄腫   | $0.74 \pm 0.05$                            |
| KMS26   | 多発性骨髄腫   | $1.31 \pm 0.35$                            |
| KMS28BM | 多発性骨髄腫   | $0.49 \pm 0.08$                            |
| IM9     | 多発性骨髄腫   | $0.90 \pm 0.03$                            |

20

【 0 3 2 6】

【表 1 6】

| 細胞株      | 腫瘍の根源      | 化合物457投与量<br>(平均 ± SD, $\mu\text{mol/L}$ ) |
|----------|------------|--|
|          |            | 半数致死量 (アポトーシス)                             |
| ジャーカット   | 急性T細胞白血病   | $0.20 \pm 0.01$                            |
| Molt4    | 急性T細胞白血病   | $0.25 \pm 0.11$                            |
| CCRF-CEM | 急性T細胞白血病   | $0.17 \pm 0.00$                            |
| Raji     | 急性B細胞白血病   | $0.68 \pm 0.05$                            |
| KMS11    | 多発性骨髄腫     | $0.63 \pm 0.31$                            |
| KMS12BM  | 多発性骨髄腫     | $0.22 \pm 0.02$                            |
| KMS26    | 多発性骨髄腫     | $0.55 \pm 0.12$                            |
| KMS28BM  | 多発性骨髄腫     | $0.47 \pm 0.06$                            |
| IM9      | 多発性骨髄腫     | $0.38 \pm 0.01$                            |
| NK-92MI  | 急性NK細胞リンパ腫 | $0.46 \pm 0.01$                            |

30

【 0 3 2 7】

40

## 実験例7：毒性実験

ICR雄マウスに、化合物229を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁してそれぞれ10mg/kg、50mg/kgおよび100mg/kgの用量で1回経口投与し、7日間、マウスの生存率および体重を調べた。このような投与後、動物が死ぬか死なないか、臨床症状、体重変化を観察し、血液学的検査と血液生化学的検査を実施し、剖検して肉眼で腹腔内臓器と胸腔内臓器の異常有無を観察した。

【 0 3 2 8】

その結果、いかなる特記するほどの臨床症状も死んだマウスもなく、体重変化、血液学的検査、血液生化学検査、剖検所見等においても毒性に起因するいかなる変化も観察されなかった。このように、化合物229は100mg/kgの用量まで毒性に起因するいかなる変化も

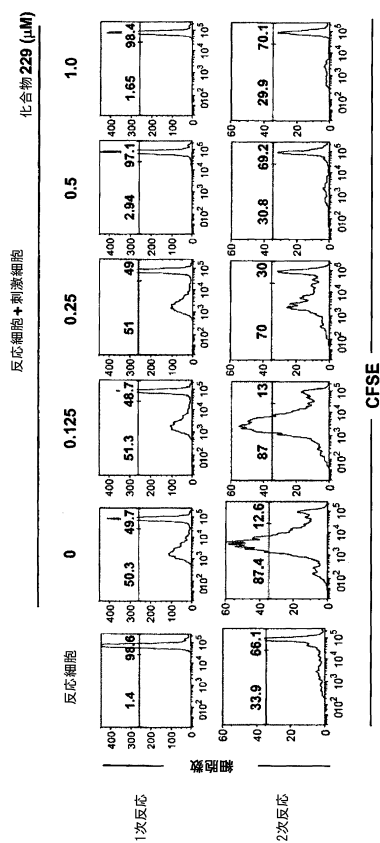
50

示さなかった。

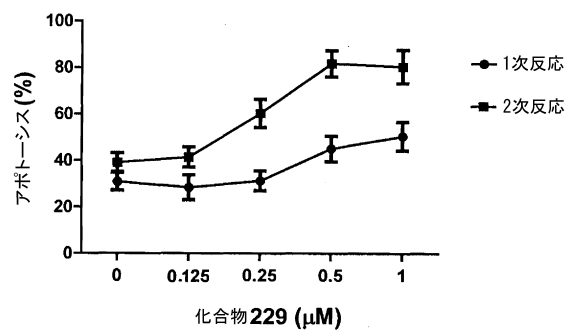
【0329】

よって、化合物229の半致致死量(LD50)は100mg/kg以上であり、安全な物質である。

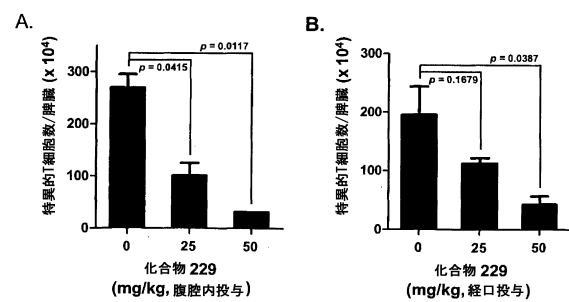
【図1】



【図2】

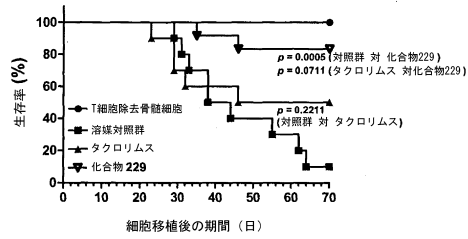


【図3】

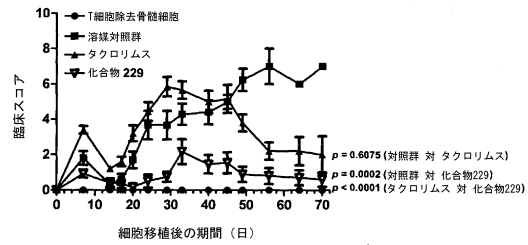


【図4】

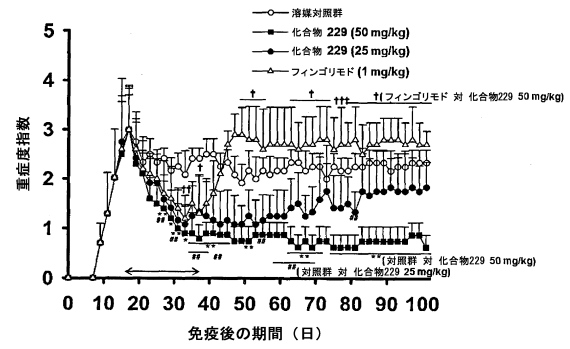
A.



B.



【図5】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|                 |           |                 |       |
|-----------------|-----------|-----------------|-------|
| C 0 7 D 401/12  | (2006.01) | C 0 7 D 401/12  |       |
| C 0 7 D 403/12  | (2006.01) | C 0 7 D 403/12  |       |
| C 0 7 D 405/12  | (2006.01) | C 0 7 D 405/12  |       |
| C 0 7 D 405/14  | (2006.01) | C 0 7 D 405/14  |       |
| C 0 7 D 409/14  | (2006.01) | C 0 7 D 409/14  |       |
| C 0 7 D 409/12  | (2006.01) | C 0 7 D 409/12  |       |
| A 6 1 K 31/404  | (2006.01) | A 6 1 K 31/404  |       |
| A 6 1 K 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |       |
| A 6 1 K 31/4184 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4184 |       |
| A 6 1 K 31/433  | (2006.01) | A 6 1 K 31/433  |       |
| A 6 1 K 31/454  | (2006.01) | A 6 1 K 31/454  |       |
| A 6 1 K 31/506  | (2006.01) | A 6 1 K 31/506  |       |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |       |
| A 6 1 P 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P 37/06   |       |
| A 6 1 P 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P 25/00   |       |
| A 6 1 P 29/00   | (2006.01) | A 6 1 P 29/00   | 1 0 1 |
| A 6 1 P 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P 35/02   |       |

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 チェ ホジン

大韓民国 キョンギ - ド ヨンイン - シ キフン - ク ジュン - ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 イ ジェウォン

大韓民国 キョンギ - ド ヨンイン - シ キフン - ク ジュン - ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 イ チャンゴン

大韓民国 キョンギ - ド ヨンイン - シ キフン - ク ジュン - ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 ハ ニナ

- 大韓民国 キョンギ - ド ヨンイン - シ キフン - ク ジュン - ドン 4 6 4 - 3  
 (72)発明者 ソ スギル  
 大韓民国 プサン ヨンジェ - ク カジョン - ロ 3 4 3 ビョン - ギル 4 3 (ヨンサン - ドン  
 ヨンサン シー アpartment) 1 1 6 - 6 0 4  
 (72)発明者 イ ソンミ  
 大韓民国 プサン スヨン - ク カンナム - ロ 5 6 (ナムチョン - ドン チンジュ アpartment  
 メント) 2 - 3 0 1  
 (72)発明者 イ ソンミン  
 大韓民国 キョンスンブク - ド サンジュ - シ ネンニム 4 - ギル 1 1 2 (ネンニム - ドン  
 ドンヤン アpartment) 1 0 1 - 1 0 1

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 3 5 7 9 ( J P , A )  
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2 0 1 2 年 , 22(10) , 3571-3574  
 Misra, Shobha; Satsangi, R. K.; Agarwal, Rajesh; Tiwari, S. S. , Synthesis of 2-substit  
 uted phenyl-3-aryloxyacetyl hydrazono methylenyl-indoles as central nervous system ac  
 tive agents , Journal of the Chemical Society of Pakistan , 1 9 8 1 年 , 3(4) , 199-202  
 (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
 C 0 7 D  
 A 6 1 K  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )