

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-166316

(P2015-166316A)

(43) 公開日 平成27年9月24日(2015.9.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/08 (2006.01)	C07D 209/08	4C063
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 1/16	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C204
C07D 403/06 (2006.01)	C07D 403/06	
A61K 31/41 (2006.01)	A61K 31/41	

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-146875 (P2012-146875)	(71) 出願人	000000066 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目15番1号
(22) 出願日	平成24年6月29日 (2012.6.29)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
		(74) 代理人	100139310 弁理士 吉光 真紀
		(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
		(72) 発明者	官永 渉 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内
		(72) 発明者	杉木 正之 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内

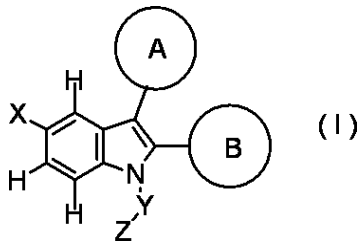
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール誘導体又はその塩

(57) 【要約】

【課題】優れたα2阻害作用を有し、医薬、α2阻害剤、α2の阻害により改善される疾患等の治療剤として有用な化合物を提供すること。

【解決手段】上記課題は、下記一般式(I)：



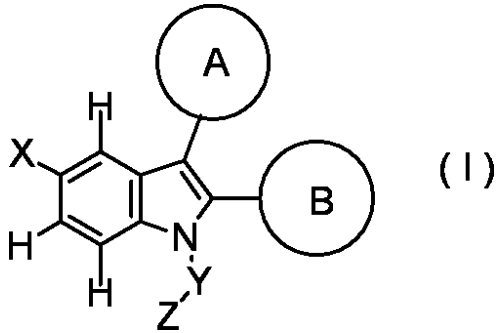
[式中の記号は、明細書の定義を参照のこと] で示される化合物またはその塩により解決される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】

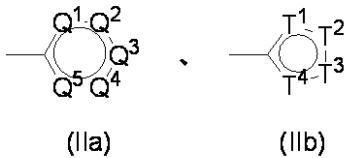


10

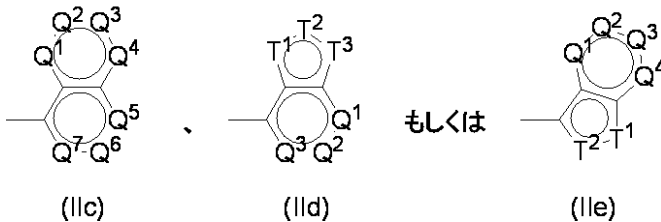
[式中、

環 A は、置換基を有してもよい下記基 :

【化 2】



20



(上記基 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 及び (IIe) 中、

30

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 及び Q^7 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し、かつ、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 及び Q^7 のうち、窒素原子は 0、1 または 2 個であり、

T^1 、 T^2 、 T^3 及び T^4 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、かつ、 T^1 、 T^2 、 T^3 及び T^4 のうち、少なくともひとつは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択され、かつ、窒素原子は 0、1 または 2 個、酸素原子は、0 または 1 個、硫黄原子は、0 または 1 個である) を示し ;

環 B は、置換基を有してもよいアリール、又は、置換基を有してもよいヘテロアリールを示し ;

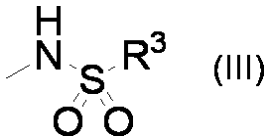
X は、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、または、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシを示し ;

Y は、置換もしくは非置換の C_{2-4} アルキレン、置換もしくは非置換の C_{2-4} アルケニレンまたは、置換もしくは非置換の C_{2-4} アルキニレンを示し ; および

Z は、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_2OR^2$ 、テトラゾールまたは下記基 (III) :

40

【化 3】



(ここで、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、または、置換もしくは非置換のアリールを示し、

R^3 は、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、または、置換もしくは非置換のアリールを示す) を示す；

ただし、 X がメチル基またはメトキシ基のときは、環 A および環 B は非置換のフェニル基以外の基を示す。]

で示される化合物、またはその塩。

【請求項 2】

前記式 (I) において、 Z が、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、テトラゾールである、請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、またはその塩。

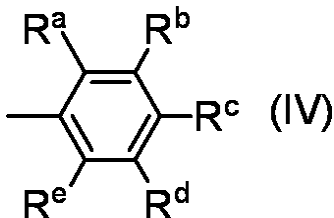
【請求項 3】

前記式 (I) において、 Z が、 $-C(O)OH$ であり、 Y が、 $-CH_2CH_2-$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

前記式 (I) において、
環 B が、下記基 (IV)：

【化 4】



(上記基 (IV) 中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシ、置換もしくは非置換のモノ C_{1-6} アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ C_{1-6} アルキルアミノ、または、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルチオを示す) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその塩。

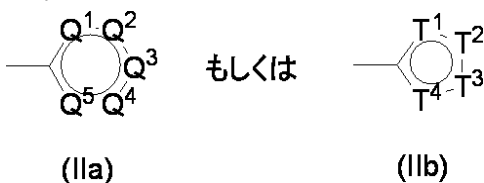
【請求項 5】

前記式 (I) において、 X が、シクロプロピルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

前記式 (I) において、
環 A が置換基を 0 ~ 3 個有してもよい下記基：

【化 5】



10

20

30

40

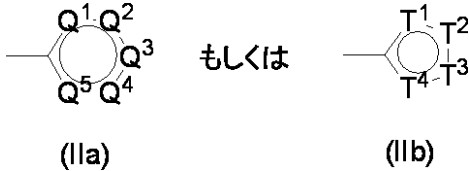
50

(前記基 (IIa) (IIb) 中、
 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及び Q^5 のうち、0、1 または 2 個は、窒素原子を示し、
 T^1 、 T^2 、 T^3 及び T^4 は、前記の意味を示す) である、
 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

前記式 (I) において、
 環 A が 1 又は 2 の置換基を有してもよい下記基：

【化 6】



10

(前記基 (IIa) (IIb) 中、
 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及び Q^5 のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示し、
 T^1 、 T^2 、 T^3 、及び T^4 のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示す) であり、
 該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の C_{1-6}
 アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アル
 キニル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シ
 クロアルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシ、置換もしくは非置換の
 モノ C_{1-6} アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ C_{1-6} アルキルアミノ、及び、
 置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルチオから選択される、
 請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその塩。

20

【請求項 8】

前記式 (I) において、環 B が前記基 (IV) のとき、 R^c が水素原子を示し、 R^a 、
 R^b 、 R^d 及び R^e のうち、少なくともひとつは、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6}
 アルキル、または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシである、請求項 4 ~ 7 の
 いずれか 1 項記載の化合物、またはその塩。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する
 医薬組成物。

30

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する
 、aP2 が関与する疾患の治療もしくは予防用医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する
 、aP2 の機能阻害剤。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する
 、肝疾患の予防及び治療剤。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インドール誘導体又はその塩、およびそれを含有する医薬に関する。さらに
 詳細には、本発明は、インドール誘導体またはその塩を有効成分とする aP2 の機能阻害剤
 、または aP2 が関与する疾患の予防または治療剤、具体的には、肝疾患の予防若しくは治
 療剤等に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

Adipocyte protein 2 (aP2、あるいはFABP4、A-FABPとも呼ばれる)は、少なくとも9種類の分子種が知られている脂肪酸結合蛋白 (fatty acid-binding protein: FABP) のひとつである (Nature reviews, drug discovery. 2008; 7: 489-503)。aP2は、脂肪細胞とマクロファージに特異的に発現 (Prog Lipid Res. 2004; 43: 328-349、Biochim Biophys Acta. 1998; 1391: 287-306) する脂質シャペロンであり、主として細胞質内の脂肪酸輸送を担っている。この他にも、aP2の炎症応答への関与 (Nature reviews, immunology. 2008; 8: 923-934、Protein Sci. 2010; 19(8): 1480-1489)、特にマクロファージにおける炎症との関連が明らかになりつつあり (J.Biol.Chem. 2005; 280(13): 12888-12895、J.Biol.Chem. 2010; 285(14): 10273-10280)、aP2が代謝と炎症応答の両面から生活習慣病の成因にかかわっている可能性が示されている (Nature reviews, drug discovery. 2008; 7: 489-503、Nature. 2007; Jun 21; 447(7147): 959-65)。

10

一方、肥満など過剰な脂質を蓄積した脂肪組織ではマクロファージの浸潤が亢進しており、このような脂質蓄積を介した慢性的な炎症性変化がインスリン抵抗性など生活習慣病の基盤病態の発症につながっていることが報告されている (J Clin Invest. 2003; 112(12): 1785-1788)。

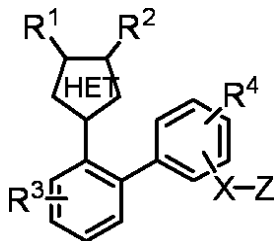
この脂質代謝と炎症をつなぐ部分にaP2の関与が考えられる。近年、aP2遺伝子発現を欠損あるいは減少させることにより、糖尿病、動脈硬化症モデルの病態進展が抑制されることが報告されている (Nature. 2007; Jun 21; 447(7147): 959-65、Circulation. 2004; Sep 14; 110(11): 1492-8、Nat Med. 2001; 7(6): 699-705)。またaP2の欠損マウスは、正常に成育することが報告されている (Science. 1996; 274: 1377-1379)。

20

【 0 0 0 3 】

このような状況下で、aP2阻害剤、または、aP2の機能を阻害する薬剤の研究が進められている。例えば、WO 0 0 / 5 9 5 0 6 は、aP2阻害剤として、下記一般式：

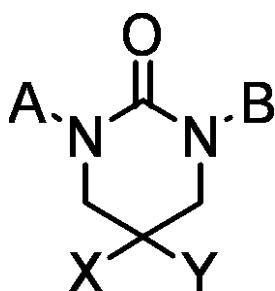
【化1】



30

で示される化合物が、aP2への結合阻害活性を有していること、およびその糖尿病治療用途を開示している。また、WO 0 1 / 5 4 6 9 4 は、下記一般式：

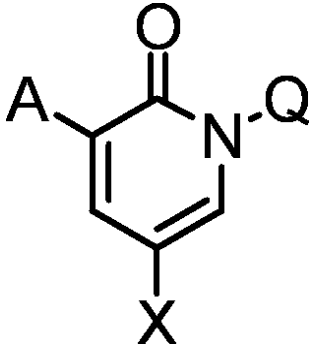
【化2】



40

で示される化合物が、aP2への結合阻害活性を有していること、およびその糖尿病治療用途を開示している。また、WO 0 2 / 4 0 4 4 8 は、下記一般式：

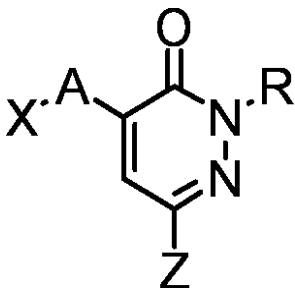
【化3】



10

で示される化合物が、aP2への結合阻害活性を有していること、およびその糖尿病治療用途を開示している。また、WO 03 / 006023には、下記一般式：

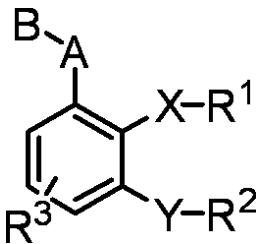
【化4】



20

で示されるaP2への結合阻害作用を有する化合物、およびその糖尿病治療用途が示されている。また、WO 03 / 043624には、下記一般式：

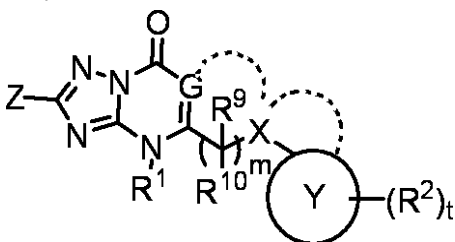
【化5】



30

で示されるaP2への結合阻害作用を有する化合物が示されている。また、WO 2010 / 056631には、下記一般式：

【化6】



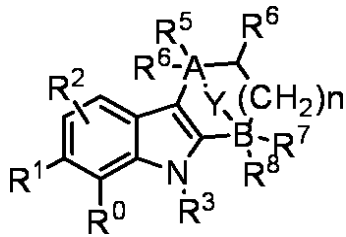
40

で示されるaP2への結合阻害作用を有する化合物、および血管系疾患の治療用途や糖尿病治療用途が示されている。

【0004】

また、WO 2004 / 063156には、下記一般式：

【化7】



で示されるaP2への結合阻害作用を有する化合物、および糖尿病治療用途が示されている。

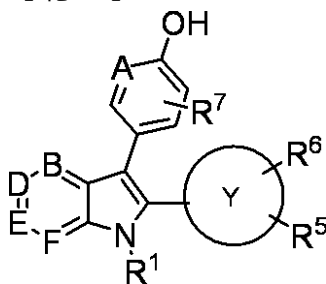
10

しかし、これらの先行文献には、インドール骨格を有する化合物は開示されておらず、肝疾患との関連性についても記載がない。

【0005】

また、特許文献8には、下記一般式：

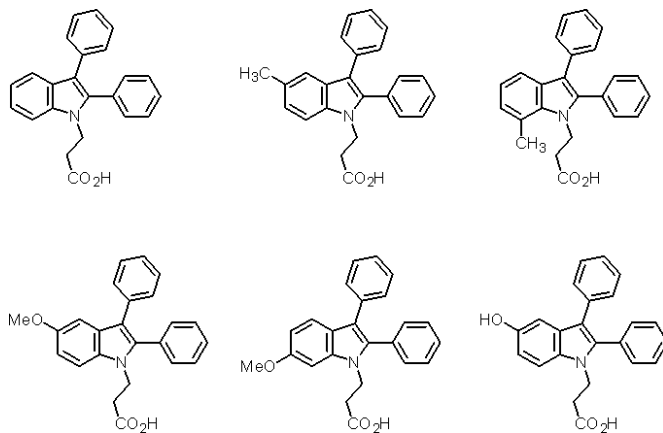
【化8】



20

で示される化合物が、エストロゲンレセプターへ選択的に作用して、骨粗鬆症治療薬として有用な作用を有するとの記載はあるが、aP2との関連性については記載がない。更に、非特許文献1には、下記化合物群：

【化9】



30

が開示されているが、これらの化合物が抗菌活性を有するとの記載があるのみであり、aP2に対する阻害作用に関する開示はない。

40

【0006】

このように、aP2阻害剤、またはaP2の機能を阻害する薬剤の開発は、様々な化合物で進められているが、活性的に未だ満足できるものではなかった。更には、aP2阻害剤、またはaP2の機能を阻害する薬剤は、糖尿病治療薬、または、動脈硬化症の治療薬という用途は知られているが、肝疾患の治療薬としての用途は知られていない。従って、より効果・活性があり、優れた生活習慣病治療薬、特に肝疾患治療薬の開発が強く望まれていた。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 7 】

【 特 許 文 献 1 】 W O 0 0 / 5 9 5 0 6

【 特 許 文 献 2 】 W O 0 1 / 5 4 6 9 4

【 特 許 文 献 3 】 W O 0 2 / 4 0 4 4 8

【 特 許 文 献 4 】 W O 0 3 / 0 0 6 0 2 3

【 特 許 文 献 5 】 W O 0 3 / 0 4 3 6 2 4

【 特 許 文 献 6 】 W O 2 0 1 0 / 0 5 6 6 3 1

【 特 許 文 献 7 】 W O 2 0 0 4 / 0 6 3 1 5 6

【 特 許 文 献 8 】 特 開 2 0 0 1 - 1 2 2 8 5 5

【 非 特 許 文 献 】

10

【 0 0 0 8 】

【 非 特 許 文 献 1 】 B o l l . C h i m . F a r m a c e u t i c o (1 9 9 6) 、 1 3 5 (1) 、 2 4 - 3 0 .

【 発 明 の 概 要 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 9 】

優れたaP2阻害活性の作用を有し、aP2阻害作用を有する医薬、肝疾患の予防若しくは治療剤等として有用な化合物の提供が望まれる。

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 1 0 】

20

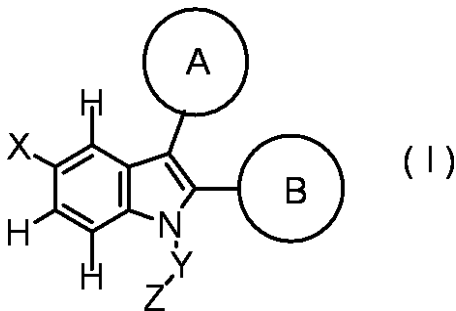
本発明者は、aP2阻害剤を探索した結果、以下に示すインドール誘導体またはその塩が優れたaP2阻害作用および肝疾患モデルに対し効果を有することを見出し、本発明を完成させた。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 下 記 式 (I) :

【 化 1 0 】

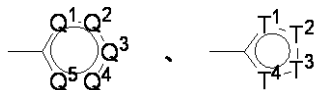


30

[式 中 、

環 A は、置換基を有してもよい下記基 :

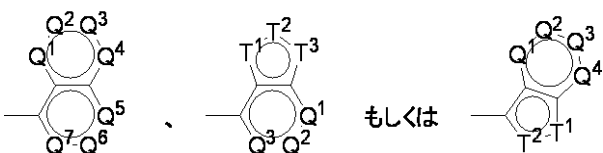
【 化 1 1 】



(IIa)

(IIb)

40



(IIc)

(IId)

(IIe)

50

(上記基 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 及び (IIe) 中、

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 及び Q^7 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し、かつ、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 及び Q^7 のうち、窒素原子は 0、1 または 2 個であり、

T^1 、 T^2 、 T^3 及び T^4 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、かつ、 T^1 、 T^2 、 T^3 及び T^4 のうち、少なくともひとつは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択され、かつ、窒素原子は 0、1 または 2 個、酸素原子は、0 または 1 個、硫黄原子は、0 または 1 個である) を示し；

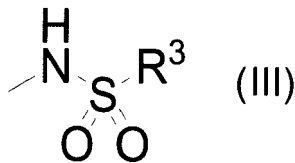
環 B は、置換基を有してもよいアリール、又は、置換基を有してもよいヘテロアリールを示し；

10

X は、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、または、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシを示し；

Y は、置換もしくは非置換の C_{2-4} アルキレン、置換もしくは非置換の C_{2-4} アルケニレンまたは、置換もしくは非置換の C_{2-4} アルキニレンを示し；および

Z は、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_2OR^2$ 、テトラゾールまたは下記基 (III)：
【化 1 2】



20

(ここで、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、または、置換もしくは非置換のアリールを示し、

R^3 は、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、または、置換もしくは非置換のアリールを示す) を示す；

ただし、X がメチル基またはメトキシ基のときは、環 A および環 B は非置換のフェニル基以外の基を示す。]

30

で示される化合物、またはその塩。

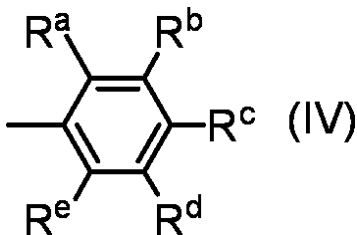
[2] 前記式 (I) において、Z が、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、テトラゾールである、前記 [1] 記載の一般式 (I) で示される化合物、またはその塩。

[3] 前記式 (I) において、Z が、 $-C(O)OH$ であり、Y が、 $-CH_2CH_2-$ である、前記 [1] 又は [2] に記載の化合物、またはその塩。

[4] 前記式 (I) において、

環 B が、下記基 (IV)：

【化 1 3】



40

(上記基 (IV) 中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシ、置換もしくは非置換のモノ C_{1-6}

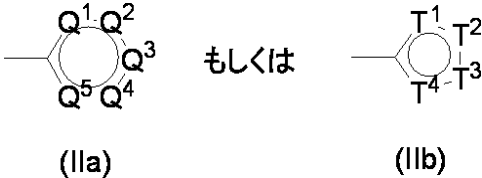
50

6 アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジC₁₋₆ アルキルアミノ、または、置換もしくは非置換のC₁₋₆ アルキルチオを示す)である、前記[1]~[3]のいずれか1項記載の化合物、またはその塩。

[5] 前記式(I)において、Xが、シクロプロピルである、前記[1]~[4]のいずれか1項記載の化合物、またはその塩。

[6] 前記式(I)において、環Aが置換基を0~3個有してもよい下記基：

【化14】



10

(前記基(IIa)(IIb)中、

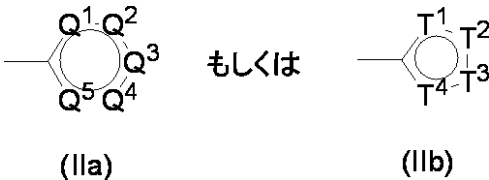
Q¹、Q²、Q³、Q⁴及びQ⁵のうち、0、1または2個は、窒素原子を示し、

T¹、T²、T³及びT⁴は、前記の意味を示す)である、

前記[1]~[5]のいずれか1項記載の化合物、またはその塩。

[7] 前記式(I)において、環Aが1又は2の置換基を有してもよい下記基：

【化15】



20

(前記基(IIa)(IIb)中、

Q¹、Q²、Q³、Q⁴及びQ⁵のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示し、

T¹、T²、T³、及びT⁴のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示す)であり、

該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のC₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換のC₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換のC₂₋₆ アルキニル、置換もしくは非置換のC₁₋₆ アルコキシ、置換もしくは非置換のC₃₋₆ シクロアルキル、置換もしくは非置換のC₃₋₆ シクロアルコキシ、置換もしくは非置換のモノC₁₋₆ アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジC₁₋₆ アルキルアミノ、及び、置換もしくは非置換のC₁₋₆ アルキルチオから選択される、前記[1]~[6]のいずれか1項記載の化合物、またはその塩。

30

[8] 記式(I)において、環Bが前記基(IV)のとき、R^cが水素原子を示し、R^a、R^b、R^d及びR^eのうち、少なくともひとつは、ハロゲン、置換もしくは非置換のC₁₋₆ アルキル、または置換もしくは非置換のC₁₋₆ アルコキシである、前記[4]~[7]のいずれか1項記載の化合物、またはその塩。

40

[9] 前記[1]~[8]のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[10] 前記[1]~[8]のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、aP2が関与する疾患の治療もしくは予防用医薬組成物。

[11] 前記[1]~[8]のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、aP2の機能阻害剤。

[12] 前記[1]~[8]のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、肝疾患の予防及び治療剤。

【発明の効果】

【0012】

50

本発明のインドール誘導体は、優れたaP2が関与する疾患、詳細には、阻害活性を有し、例えば、aP2が関与する疾患、詳細には、aP2の阻害により改善される疾患、特に、糖尿病、動脈硬化症や肝疾患の予防または治療剤、中でも、肝疾患の予防または治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】化合物14についての肝疾患予防若しくは治療効果を示す図である。

【図2】化合物14と化合物42についての肝疾患予防若しくは治療効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

10

【0014】

以下、式(I)の化合物の定義について説明する。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数1~6の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基である。具体的にはメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2,3-ジメチルプロピル、ヘキシルなどの基が挙げられる。好ましくは C_{1-3} アルキルである。

「 C_{2-6} アルケニル」は、炭素数2~6の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基のうち、少なくとも1個の二重結合(2個の隣接SP²炭素原子)を有する1価の基である。 C_{2-6} アルケニルとしては、具体的には、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル(シス、トランスを含む)、3-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどの基が挙げられる。好ましくは C_{2-3} アルケニルである。

20

「 C_{2-6} アルキニル」は、炭素数2~6の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基のうち、少なくとも1個の三重結合(2個の隣接SP炭素原子)を有する、1価の基である。具体的には、たとえば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、3-ブチニルなどの基が挙げられる。好ましくは C_{2-3} アルキニルが挙げられる。

「 C_{2-4} アルキレン」とは、炭素数2~4の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を2個除いて誘導される2価の基である。具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなどの基が挙げられる。好ましくは C_{2-3} アルキレンである。

30

「 C_{2-4} アルケニレン」とは、少なくとも1個の二重結合(2個の隣接SP²炭素原子)を有する炭素数2~4の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を2個除いて誘導される2価の基である。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレンなどの基が挙げられる。好ましくは C_{2-3} アルケニレンである。

「 C_{2-4} アルキニレン」とは、少なくとも1個の三重結合(2個の隣接SP炭素原子)を有する炭素数2~4の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を2個除いて誘導される2価の基である。具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレンなどの基が挙げられる。好ましくは C_{2-3} アルキニレンである。

【0015】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子などを意味する。

40

「アリール」とは、フェニル、ナフチルなどの芳香族炭化水素環基を意味する。好ましくはフェニルである。

「ヘテロアリール」とは、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する5員~10員の芳香族ヘテロ環基であって、該芳香族ヘテロ環としては具体的には、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピロールなどの環が挙げられる。好ましくは、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、ピロール、インドール、キノリンである。好ましくは、5員~6員の芳香族ヘテロ環であって、具体的には、ピリジン、ピラゾールである。

「 C_{1-6} アルコキシ」とは C_{1-6} アルキル-O-を意味する。具体的には、メトキ

50

シ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、2-メチル-1-ブチルオキシ、3-メチル-1-ブチルオキシ、2-メチル-2-ブチルオキシ、3-メチル-2-ブチルオキシ、2,2-ジメチル-1-プロピルオキシ、1-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシなどの基があげられる。好ましくはC₁₋₃アルコキシである。

「C₃₋₆シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの基が挙げられる。好ましくは、C₃₋₅シクロアルキルである。

「C₃₋₆シクロアルコキシ」とは、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどの基が挙げられる。好ましくは、C₃₋₅シクロアルキルオキシである。

【0016】

「モノC₁₋₆アルキルアミノ」とは、窒素原子上の1個の水素原子が、前記C₁₋₆アルキルにより置換されたアミノ基であり、C₁₋₆アルキル-NH-を意味する。具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ等の基があげられる。好ましくは、モノC₁₋₃アルキルアミノである。

「ジC₁₋₆アルキルアミノ」とは、窒素原子上の2個の水素原子が、前記C₁₋₆アルキルによりそれぞれ置換されたアミノ基であり、(C₁₋₆アルキル)₂N-を意味する。各C₁₋₆アルキル基は同一または異なってもよい。具体的には、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等の基があげられる。好ましくは、ジC₁₋₃アルキルアミノである。

「C₁₋₆アルキルチオ」とは、C₁₋₆アルキル-S-を意味する。C₁₋₆アルキルは、前記の通りである。好ましくは、C₁₋₃アルキルチオである。

【0017】

「置換または非置換」の「置換」とは、下記に示される置換基によって、少なくとも1個以上置換されていることを示し、該置換基は同一、または異なってもよく、また置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではない。上記置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ(例えば、メトキシ)、C₁₋₆シクロアルコキシ、C₁₋₆ハロゲンアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルチオ(例えば、メチルチオ)、C₁₋₆アルキルスルホニル、アシル(例えば、アセチル)、アシルオキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、非置換またはハロゲン、C₁₋₆アルキルもしくはC₁₋₆アルコキシ等で1~3置換されたアリール、非置換またはハロゲン、C₁₋₃アルキルもしくはC₁₋₆アルコキシ等で1~3置換されたヘテロアリール等が挙げられる。

ここで、「C₁₋₆ハロゲンアルキル」とは、前記C₁₋₆アルキルの任意の水素原子が前記ハロゲンにより1~6置換された基を意味する。好ましくは、C₁₋₃ハロゲンアルキルである。

「C₁₋₆アルキルスルホニル」とは、C₁₋₆アルキル-SO₂-を意味する。C₁₋₆アルキルは、前記の通りである。好ましくは、C₁₋₃アルキルスルホニルである。

「アシル」とは、C₁₋₆アルキル-CO-を意味する。C₁₋₆アルキルは前記のとおりである。好ましくは、アセチル、プロピオニルである。

「アシルオキシ」とは、アシル-O-を意味する。アシル基は前記のとおりである。好ましくは、アセチルオキシ、プロピオニルオキシである。

「C₁₋₆アルコキシカルボニル」とはC₁₋₆アルコキシ-CO-を意味する。C₁₋₆アルコキシは前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの基が挙げられる。好ましくはC₁₋₃アルコキシカルボニルである。

【0018】

環Aが、基(IIa)~(IIe)のいずれかを示すとき、当該基中のQ¹、Q²、Q³、Q⁴、

10

20

30

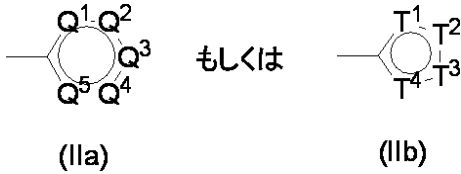
40

50

Q⁵、Q⁶、Q⁷、T¹、T²、T³またはT⁴は、先に定義された原子を示し、当該原子が、炭素原子または窒素原子の場合には、隣接する原子種や結合形態に応じ、あるいは当該原子が置換基を有する場合を除き、適宜水素で置換された原子を意味する場合もある。

環 A は、好適には、置換基を有してもよい下記基：

【化 1 6】



10

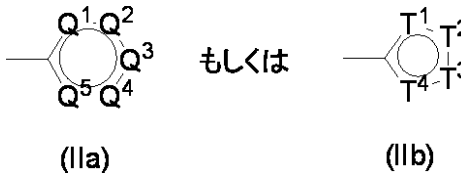
(前記基 (IIa) (IIb) 中、

Q¹、Q²、Q³、Q⁴ 及び Q⁵ は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表し、かつ、Q¹、Q²、Q³、Q⁴ 及び Q⁵ のうち、0、1 または 2 個は、窒素原子を示し、

T¹、T²、T³、及び T⁴ は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、かつ、T¹、T²、T³ 及び T⁴ のうち、少なくともひとつは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択され、かつ、窒素原子は 0、1 または 2 個、酸素原子は、0 または 1 個、硫黄原子は、0 または 1 個を示す) であり、さらに好適には、環 A が置換基を 0 ~ 3 個有してもよい下記基：

20

【化 1 7】



(前記基 (IIa) (IIb) 中、

Q¹、Q²、Q³、Q⁴ 及び Q⁵ は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表し、かつ、Q¹、Q²、Q³、Q⁴ 及び Q⁵ のうち、0、1 または 2 個は、窒素原子を示し、

T¹、T²、T³ 及び T⁴ は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、かつ、T¹、T²、T³ 及び T⁴ のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示す) である。

30

さらに好適には、環 A が置換基を 0 ~ 3 個有してもよい下記基：

【化 1 8】



40

(前記基 (IIa) (IIb) 中、

Q¹、Q²、Q³、Q⁴ 及び Q⁵ は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表し、かつ、Q¹、Q²、Q³、Q⁴ 及び Q⁵ のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示し、

T¹、T²、T³、及び T⁴ は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、かつ、T¹、T²、T³ 及び T⁴ のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示す) である。

50

具体的には、環 A は、置換基を有してもよい、ピリジン環、ピリミジン環、キノリン環、イソキノリン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、またはピラゾール環等が挙げられ、最適には、置換基を有してもよいピリジン環、置換基を有してもよいピラゾール環である。

環 A が置換基を有する場合の置換基は、下記に示される置換基より選ばれ、少なくとも 1 個以上置換されていることを示し、該置換基は同一、または異なってもよく、また置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではないが、より好ましくは、環 A が置換基を有する場合の置換の位置は、環 A が式 (II a) の場合は、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 もしくは Q^5 、式 (II b) の場合は T^1 もしくは T^4 、式 (II c) の場合は Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^6 もしくは Q^7 の置換が挙げられる。

環 A の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシ、置換もしくは非置換のモノ C_{1-6} アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ C_{1-6} アルキルアミノ、および置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルチオ等が挙げられる。好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシである。特に好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} アルコキシである。

【0019】

環 B は、好適には、置換基を有してもよいアリール基であり、さらに好適には、置換基を有してもよいフェニル基であり、最適には、置換されたフェニル基である。

環 B が置換基を有する場合の置換基は、下記に示される置換基より選ばれ、少なくとも 1 個以上置換されていることを示し、該置換基は同一、または異なってもよく、また置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではない。

環 B の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシ、置換もしくは非置換のモノ C_{1-6} アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ C_{1-6} アルキルアミノ、及び、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルチオ等が挙げられる。好ましくは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、またはジ C_{1-6} アルキルアミノである。さらに好ましくは、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロゲンアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、またはジ C_{1-3} アルキルアミノである。

X は、好適には、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、または、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシであり、さらに好適には、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル（特に、メチル、エチル）、または、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキルであり、最適には、シクロプロピル基である。

【0020】

Y が置換基を有する場合の置換基は、下記に示される置換基より選ばれ、少なくとも 1 個以上置換されていることを示し、該置換基は同一、または異なってもよく、また置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではない。

Y の置換基としては、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロゲンアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロゲンアルコキシ等が挙げられる。

ここで、「 C_{1-6} ハロゲンアルコキシ」とは、前記 C_{1-6} アルコキシの任意の水素原子が前記ハロゲンにより 1 ~ 6 置換された基を意味する。好ましくは、 C_{1-5} ハロゲンアルコキシである。

「 C_{3-6} ハロゲンシクロアルキル」とは、前記 C_{3-6} シクロアルキルの任意の水素

10

20

30

40

50

原子が前記ハロゲンにより 1 ~ 6 置換された基を意味する。好ましくは、 C_{3-5} ハロゲンシクロアルキルである。

Y は、好適には、置換もしくは非置換の C_{2-4} アルキレンであり、さらに好適には、 $-CH_2CH_2-$ 基である。

Z は、好適には、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、テトラゾールであり、さらに好適には、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ であり、最適には、 $-C(O)OH$ である。

R^1 及び R^2 は、好適には、水素原子である。

R^3 は、好適には、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり、さらに好適には、メチル基、エチル基であり、最適には、メチル基である。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、好適には、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の C_{1-3} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-3} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-4} シクロアルキル、置換もしくは非置換の C_{3-4} シクロアルコキシ、または、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルチオであり、さらに好適には、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換の C_{1-3} アルキル、または、置換もしくは非置換の C_{1-3} アルコキシであり、最適には、水素原子、フッ素、塩素、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、または、イソプロポキシ基である。

10

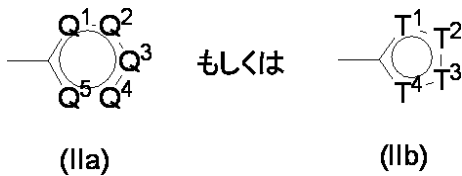
【0021】

本発明化合物 (Ia) としては、前記 [1] で示される化合物のうち、

環 A が置換基を 0 ~ 3 個有してもよい下記基：

20

【化19】



(前記基 (IIa) (IIb) 中、

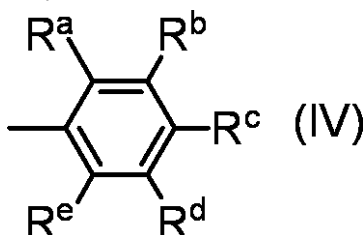
Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及び Q^5 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し、かつ、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及び Q^5 のうち、0、1または2個は、窒素原子を示し、

30

T^1 、 T^2 、 T^3 、及び T^4 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、かつ、少なくともひとつは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択され、かつ、窒素原子は 0、1または2個、酸素原子は、0または1個、硫黄原子は、0または1個を示す) であり、

環 B が、下記基 (IV)：

【化20】



40

(上記基 (IV) 中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルコキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} モノアルキルアミノ、置換もしくは非置換の C_{1-6} ジアルキルアミノ、または、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルチオを示す) であり、

50

Xは、ハロゲン、置換もしくは非置換のC₁-6アルキル、置換もしくは非置換のC₂-6アルコキシ、置換もしくは非置換のC₃-6シクロアルキル、または、置換もしくは非置換のC₃-6シクロアルコキシであり、

Yは、置換もしくは非置換のC₂-4アルキレンであり、

Zは、-C(O)OR¹、-S(O)₂OR²、テトラゾールであり、および

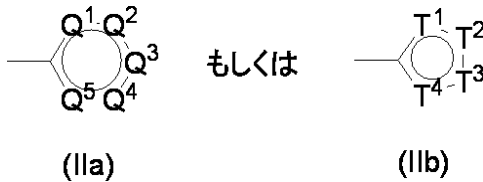
R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子である、化合物、またはその塩が好ましい。

【0022】

また、さらに好ましい本発明化合物(Ib)としては、前記[1]で示される化合物のうち、

環Aが置換基を0~3個有してもよい下記基：

【化21】



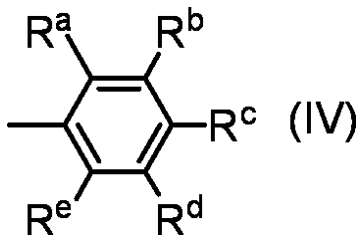
(前記基(IIa)(IIb)中、

Q¹、Q²、Q³、Q⁴及びQ⁵は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表し、かつ、Q¹、Q²、Q³、Q⁴及びQ⁵のうち、少なくともひとつは、窒素原子を示し、

T¹、T²、T³、及びT⁴は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、T¹、T²、T³、及びT⁴のうち少なくともひとつは、窒素原子を示す)であり、

環Bが、下記基(IV)：

【化22】



(上記基(IV)中、

R^cは、水素原子であり、

R^a、R^b、R^c、R^d及びR^eは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のC₁-6アルキル、置換もしくは非置換のC₁-6アルコキシ、置換もしくは非置換のC₃-6シクロアルキル、置換もしくは非置換のC₃-6シクロアルコキシ、置換もしくは非置換のモノC₁-6アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジC₁-6アルキルアミノ、または、置換もしくは非置換のC₁-6アルキルチオを示す)であり、

Xは、ハロゲン、置換もしくは非置換のC₁-6アルキル、または置換もしくは非置換のC₃-6シクロアルキルであり、

Yは、-CH₂CH₂-であり、

Zは、-C(O)OR¹であり、および

R¹は、水素原子である、化合物、またはその塩である。

【0023】

特に好ましい化合物は、

3-(5-シクロプロピル-2,3-ジフェニル-インドール-1-イル)-プロピオン

10

20

30

40

50

酸；

3 - (5 - シクロプロピル - 2 - フェニル - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸；

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (3 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸；

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸；

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸；

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - エトキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸；

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸；

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸；および

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸

から選択される化合物またはその塩である。

【 0 0 2 4 】

以下に、本発明化合物の製造法について記載する。

本発明の式 (I) で表される化合物は、例えば以下の方法によって製造することができる。

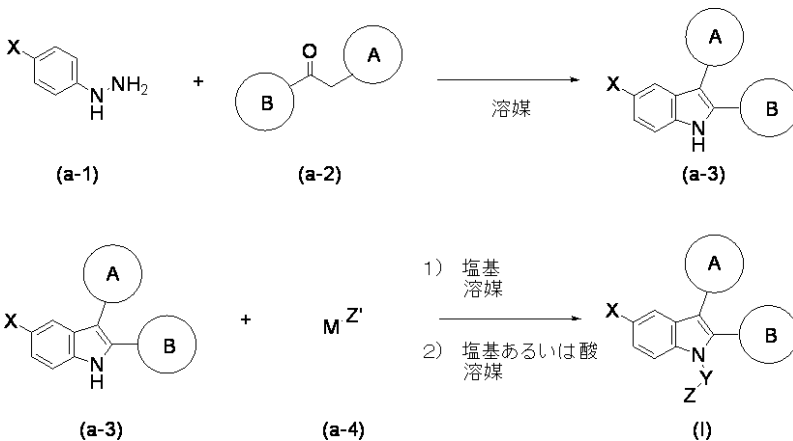
【 0 0 2 5 】

以下の反応式において、A、B、X、Y、Zは、前記式 (I) における定義と同一の基である。また、反応式 (A)、反応式 (B) 及び反応式 (C) において、Mは、式 (a - 3)、式 (b - 3)、または式 (c - 1) で表される化合物と結合し、N - Yを形成する官能基 (例えば、Yが、-CH₂CH₂-基である場合は、Mが、ビニル基であり、また、Yが、-CH₂CH₂CH₂-基である場合は、Mが、BrCH₂CH₂CH₂-基を示す)を示す。また、Z'は、Zを誘導できる官能基 (例えば、Zが-C(O)OHである場合は、エステル基を示す)を示す。

【 0 0 2 6 】

(反応式 A)

【 化 2 3 】



例えば、式 (I) 中の環 A 及び環 B がケトン誘導体 (a - 2) より誘導される場合は、反応式 (A) に示した方法で製造することができる。フェニルヒドラジン誘導体 (a - 1) とケトン誘導体 (a - 2) を適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことでインドール誘導体 (a - 3) を製造できる。得られたインド

10

20

30

40

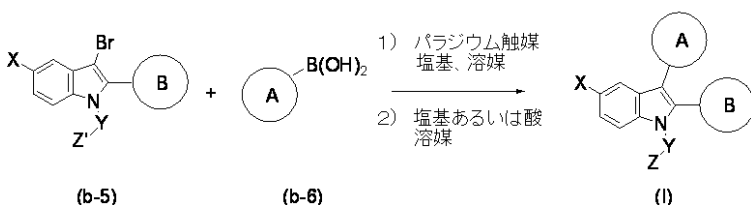
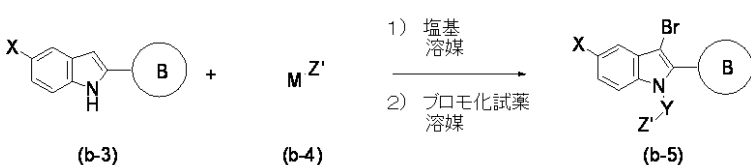
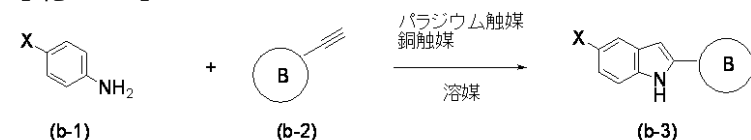
50

ール誘導体 (a - 3) と化合物 (a - 4) を適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、水素化ナトリウムの様な適当な塩基試薬と混合し、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行い、得られた生成物を、適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、水酸化ナトリウムの様な塩基性条件下、または塩酸の様な酸性条件下で、必要に応じて反応系を冷却、及び加熱など行うことで式 (I) の化合物を製造することができる。

【 0 0 2 7 】

(反応式 B)

【 化 2 4 】



例えば、式 (I) 中の環 A が、市販購入可能、または、適当な試薬より誘導されたボロン酸またはそのボロン酸エステルを利用して導入され、環 B が、市販購入可能、または、適当な試薬より誘導されたアルキン誘導体で導入される場合は、反応式 (B) に示した方法で製造することができる。アニリン誘導体 (b - 1) と環 B に対応するアルキン誘導体 (b - 2) を適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、PdCl₂(dppf) の様なパラジウム試薬と CuI の様な銅試薬をそれぞれ触媒量加えて、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことでインドール誘導体 (b - 3) を製造できる。得られたインドール誘導体 (b - 3) と化合物 (b - 4) を適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、水素化ナトリウムの様な適当な塩基試薬と混合し、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことで目的とする生成物を得ることができる。得られた生成物を、適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、N - プロモスクシンイミドの様なプロモ化試薬を加えて、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことでインドール誘導体 (b - 5) を製造できる。インドール誘導体 (b - 5) と環 A に対応するボロン酸あるいはボロン酸エステル (b - 6) を、適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、炭酸ナトリウムの様な塩基試薬と、PdCl₂(dppf)、Pd(PPh₃)₄ の様なパラジウム試薬を触媒量加えて、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことで目的とする生成物を得ることができる。得られた生成物を、適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、水酸化ナトリウムの様な塩基性条件下、または、塩酸の様な酸性条件下で、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことで式 (I) の化合物を製造することができる。

【 0 0 2 8 】

(反応式 C)

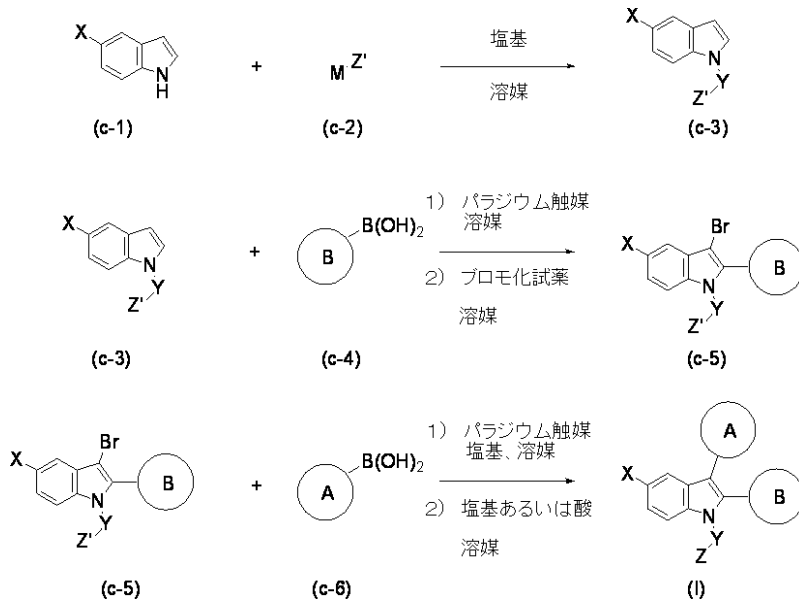
10

20

30

40

【化 2 5】



10

また、式 (I) 中の環 B が、ボロン酸誘導体 (c - 4)、環 A が、ボロン酸誘導体 (c - 6) より誘導される場合は、反応式 (C) に示した方法で製造することができる。市販購入可能、または適当な試薬より誘導されたインドール誘導体 (c - 1) と、試薬 (c - 2) を、適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、水素化ナトリウムの様な塩基試薬と混合して、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことでインドール誘導体 (c - 3) を製造できる。インドール誘導体 (c - 3) と、環 B に対応するボロン酸あるいはそのボロン酸エステル (c - 4) を適当な溶媒に溶解、または懸濁し、Pd(OAc)₂ のようなパラジウム試薬を触媒量加えて、酸素雰囲気下で、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことで目的とする生成物を得ることができる。得られた生成物を、適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、N - プロモスクシンイミドの様なプロモ化試薬を加えて、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことで、インドール誘導体 (c - 5) を製造できる。インドール誘導体 (c - 5) と、環 A に対応するボロン酸あるいはボロン酸エステル (c - 6) を適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、炭酸ナトリウムの様な塩基試薬と、PdCl₂(dppf)、Pd(PPh₃)₄ の様なパラジウム試薬を触媒量加えて、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことで目的とする生成物を得ることができる。得られた生成物を、適当な溶媒に溶解、または懸濁させ、水酸化ナトリウムの様な塩基性条件下、または、塩酸の様な酸性条件下で、必要に応じて反応系を冷却、加熱等を行うことで式 (I) の化合物を製造することができる。

20

30

【0029】

上記各工程では、必要に応じて式中の官能基に保護基を導入しておくことが望ましい場合もある。保護基としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 第4版 (WILEY-INTERNATIONAL 出版、WUTS, GREEN 著) 等に記載される官能基を用いることができるが、これに限定されるものではない。上記文献記載の方法などにより適宜保護、脱保護を行うことで目的の化合物を得ることができる。

40

このようにして製造される一般式 (I) で表される化合物およびその塩は、公知の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、各種クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0030】

本発明化合物は、塩の形態をも包含する。本発明化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は製薬学的に許容されるものが好ましく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルア

50

ミン、エタノールアミン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。これらの塩は、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。

10

【0031】

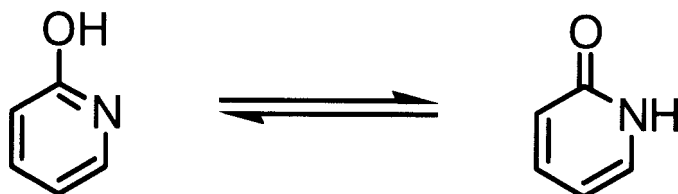
本発明において式(I)で表される化合物またはその塩は、無水物であってもよく、水和物、アルコール付加物などの溶媒和物を形成していてもよい。ここでいう「溶媒和」とは、溶液中で溶質分子あるいはイオンがそれに隣接している溶媒分子を強く引き付け、一つの分子集団をつくる現象をいい、例えば溶媒が水であれば水和という。溶媒和物は水和物、非水和物のいずれであってもよい。非水和物としては、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール)、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0032】

また本発明化合物およびその塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明化合物の全ての互変異性体が含まれる。例えば、下記に示す例が挙げられる。

20

【化26】



30

【0033】

本発明には、式(I)で表される化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明化合物は、式(I)は1以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

【0034】

本発明化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

40

【0035】

また、本発明化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

本発明化合物またはその塩は、アモルファス形態であっても結晶形態であってもよく、結晶形態の場合には、単一の結晶であっても複数の結晶形の混合物であってもよい。本発明化合物の結晶は、公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができ、常法により分離できる。

また、本発明化合物またはその塩は、結晶多形を有する場合もあり、本願発明には、結晶多型も含まれる。

【0036】

50

本発明は式(I)で表される化合物の全ての同位体を含む。本発明化合物の同位体は、少なくとも1の原子が、原子番号(陽子数)が同じで、質量数(陽子と中性子の数の和)が異なる原子で置換されたものである。本発明化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を發して中性子を放つ不安定な放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

10

【0037】

本発明化合物は、医薬、特にaP2の機能阻害剤として用いることができ、aP2の機能を阻害することによりaP2が関与する疾患の予防または治療剤として用いることができる。

近年、糖尿病、動脈硬化性疾患、自己免疫疾患などの病態局所において、炎症細胞の浸潤と慢性的な炎症像が観察され、それが病態の進展にかかわっていることが明らかになってきている。Hotamisligilらは、肥大化した脂肪組織では脂肪細胞が炎症性サイトカインであるTNF- (tumor necrosis factor-) を産生し、これが肥満に伴うインスリン抵抗性の発症にかかわることを報告している(J Clin Invest. 2003; 112(12): 1785-1788)。脂肪細胞は、これまで単なる過剰な脂肪の蓄積を担うものとされていたが、TNF- の他にも種々のサイトカイン(アディポサイトカイン)を産生し積極的に脂質を介した炎症応答惹起に関与している可能性が示された。

20

脂肪細胞、マクロファージで特異的に発現していることが知られているaP2/FABP4は、脂質を介した炎症応答の細胞質内での伝達にかかわっていると考えられる(Science. 1996 Nov 22; 274(5291): 1377-1379、J Clin Invest. 2008 Jul; 118(7): 2640-2650)。このaP2作用の抑制により、糖尿病、動脈硬化モデル動物、喘息の病態が改善されることが報告されている(Nature. 2007 Jun 21; 447 (7147): 959-965、Circulation. 2004 Sep 14; 110(11): 1492-8、Nat Med. 2001 Jun; 7(6): 699-705、J.Clin.Invest. 2006, 116, 2 183-92)。

したがって、本発明化合物はaP2の阻害により改善される疾患を予防、または治療するための医薬組成物の有効成分として用いることができる。

30

ここで、「aP2の機能阻害剤」とは、aP2の機能の発現を阻害、または、aP2による脂質を介した炎症応答惹起を阻害する薬剤を意味する。具体的には、臓器や組織等に発現するaP2の脂肪酸結合部位に結合し、aP2と脂肪酸との結合を阻害することにより、aP2の機能の発現を抑制する薬剤や、aP2による炎症応答の細胞質内での伝達を抑制する薬剤が含まれる。

「aP2が関与する疾患」とは、好ましくはaP2の機能阻害(aP2阻害とも称する)により改善される疾患であり、脂質により誘発される慢性的な炎症反応を伴う疾病または症状である。具体的には、肝疾患、糖尿病、肥満症、動脈硬化症、高脂血症、HDL/LDLコレステロール平衡異常、脂質異常症、心筋梗塞、炎症性疾患、喘息、アルツハイマー病、自己免疫疾患などが挙げられる。

40

「肝疾患」としては、非アルコール性脂肪肝炎をはじめとする脂肪変性を伴って誘発される肝障害などが挙げられる。脂質異常症としては、高リポ蛋白血症、原発性リポ蛋白過剰血症、家族性高カイロミクロン血症、家族性リポ蛋白リパーゼ活性低下症、多遺伝子性高コレステロール血症、家族性低比重リポ蛋白受容体症、家族性複合型脂質異常症、家族性低比重リポ蛋白受容体活性低下症、家族性異常リポ蛋白血症、家族性アポリポ蛋白E合成低下症、超低密度リポ蛋白合成増加症、超低密度リポ蛋白質クリアランス低下症、家族性高トリグリセリド血症などが含まれる。

本発明化合物は必要により、作用の増強、投与量の低下、副作用の低減などを目的にして、その効果に悪影響を及ぼさない1種以上のほかの薬剤を併用してもよい。併用可能な

50

薬剤としては、低分子の薬剤、ポリペプチド、抗体又はワクチンなどであってもよく、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満症」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「利尿剤」、「抗血栓剤」、「アルツハイマー病治療薬」、「抗うつ剤」、「抗狭心症薬」、「抗不整脈薬」、「血管拡張薬」、「抗炎症剤」、「抗腫瘍剤」などが挙げられる。

【0038】

本発明化合物は、そのまま、あるいは本発明化合物を有効成分として含有する医薬組成物として投与される。そのような医薬組成物の適用方法としては、特に制限されず、経口投与あるいは注射等を利用した浸襲的投与あるいは座薬投与あるいは経皮投与を採用することが出来る。有効成分を経口、注射などの投与方法に適した固体または液体の医薬用無毒性担体と混合して、慣用の医薬製剤の形態で投与することが出来る。このような製剤としては例えば、錠剤、顆粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤、坐剤、糖衣錠またはデボー剤などの固形剤の形態、溶液剤、懸濁剤、乳剤などの液剤の形態、凍結乾燥剤などの形態が挙げられる。これらの製剤は製剤上の常套手段により調製することができる。

10

【0039】

上記医薬用無毒性担体としては、例えば、グルコース、乳糖、ショ糖、澱粉、炭酸カルシウム、燐酸カルシウム、マンニトール、デキストリン、脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、エチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ゼラチン、アルブミン、アミノ酸、水、生理食塩水などが挙げられる。また、必要に応じて、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤、等張化剤などの慣用の添加剤を適宜添加することもできる。

20

【0040】

本発明化合物は、剤型及び投与形態には特に制限は無く、経口投与であってもよく、または点滴投与、注射投与(経静脈投与)等の非経口投与(摂取)であってもよい。投与が容易であることから、経口投与が好ましいが、これに制限されない。

【0041】

経口投与剤としては、顆粒剤、細粒剤、粉剤、被覆錠剤、錠剤、坐剤、散剤、(マイクロ)カプセル剤、チュアブル剤、シロップ、ジュース、液剤、懸濁剤、乳濁液などが、注射剤としては静脈直接注入用、点滴投与用、活性物質の放出を延長する製剤等などの医薬製剤一般の剤型を採用することができる。

30

【0042】

経口投与の場合、投与量は投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なるが、治療や予防に有効な量であればよく、患者の年齢、性別、体重、症状などに応じて適宜調節されるが、例えば経口投与の場合、成人1日当たり、本発明化合物の量として通常1kg体重あたり、0.001mg~10mgが好ましく、1kg体重あたり、0.1mg~1mgがより好ましい。

また、点滴投与、注射投与(経静脈投与)等、非経口投与をする場合の投与量については、前記経口投与についての好ましい投与量(摂取量)範囲の10~20分の1程度が好ましい。

【0043】

本発明化合物は、常法により製剤化することができる。製剤上の必要に応じて、薬理的に許容し得る各種の製剤用物質(補助剤等として)を配合することができる。製剤用物質は製剤の剤型により適宜選択することができるが、例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤等が挙げられる。更に、製剤用物質を具体的に例示すると、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及びその他の糖類、タルク、牛乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、ポリエチレングリコール、及び溶剤、例えば滅菌水及び一価又は多価アルコール、例えばグリセロール等を挙げることができる。

40

【0044】

本発明化合物は、常法以外にも、将来開発される様々な医薬製剤の形態によっても製剤

50

化することができる。その製剤には将来開発される方法を適宜採用することができる。

【実施例】

【0045】

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれら実施例に限定されるものではない。以下に示す方法に従って合成した化合物の構造を表1～4に示した。

【0046】

中間体1

3-(3-プロモ-5-メチル-2-フェニル-インドール-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

(工程1)

2-ヨード-4-メチルアニリン(2.33g)をトリエチルアミン(20ml)に溶解し、フェニルアセチレン(1.02g)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.7g, 10mol%)、CuI(95mg, 5mol%)を加え、55で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理した、茶色固体(2.1g)を得た。得られた粗製物(2.1g)、炭酸カリウム(2.1g)にN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)を加え、アクリル酸エチル(1.32ml)を加えた。80で終夜撹拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣を常法に従い後処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を、DMF(10ml)に溶解し、N-プロモスクシンイミド(1.1eq)を加え、室温で終夜撹拌した。常法に従い後処理し、標題化合物を得た。

ESI (m/z): 386 [M+H]⁺

【0047】

中間体2

3-(5-シクロプロピル-インドール-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

(工程1) 3-(5-プロモ-インドール-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

5-プロモ-インドール(3.0g, 15.3mmol)をDMF(50ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.28g, 38.3mmol)を加えて室温で撹拌した。その溶液にアクリル酸エチルエステル(1.99ml, 18.4mmol)を加えて50で16時間撹拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1の目的化合物(3.57g, 78.8%)を黄色油状物として得た。

ESI (m/z): 296 [M+H]⁺

(工程2) 3-(5-シクロプロピル-インドール-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(3.37g, 11.4mmol)をトルエン(60ml)に溶解した。その溶液に、シクロプロピルボロン酸・1水和物(3.55g, 34.1mmol)、PCy₃(15% in toluene, 319mg, 1.14mmol)、Pd(OAc)₂(128mg, 0.569mmol)を順次加えて100で2日間撹拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、標題化合物(1.87g, 63.7%)を黄色油状物として得た。

ESI (m/z): 258 [M+H]⁺

【0048】

中間体3

3-(3-プロモ-5-シクロプロピル-2-フェニル-インドール-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

(工程1) 3-(5-シクロプロピル-2-フェニル-インドール-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体 2 (1.28g, 4.96mmol) とフェニルボロン酸 (907mg, 7.44mmol) を酢酸 (25ml) に溶解し、Pd(OAc)₂ (55.7mg, 0.248mmol) を加えて酸素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、酢酸エチルを加え炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、工程 1 の目的化合物 (1.20g, 72.7%) を得た。

ESI (m/z): 334 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - (3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 エチルエステルの合成

10

工程 1 で得られた化合物 (850mg, 2.55mmol) を DMF (12ml) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (477mg, 2.68mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去することで、標題化合物 (1.04g, 64.6%) を得た。

ESI (m/z): 412 [M+H]⁺

【0049】

中間体 4

3 - [3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 エチルエステルの合成

20

(工程 1) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 エチルエステルの合成

中間体 2 (100mg, 0.389mmol) を酢酸 (4.0ml) に溶解した。その溶液に 3 - イソプロポキシ - フェニルボロン酸 (105mg, 0.583mmol) と Pd(OAc)₂ (8.70mg, 0.0389mmol) を加えて室温で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、工程 1 の目的化合物 (77.4mg, 50.9%) を得た。

ESI (m/z): 392 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - [3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 エチルエステルの合成

30

工程 1 で得られた化合物 (77.4mg, 0.198mmol) をクロロホルム (2.0ml) に溶解した。その溶液に、N - プロモスクシンイミド (35.3mg, 0.198mmol) を加えて室温で 1 時間半攪拌した。その溶液に、酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、標題化合物 (97.3mg, 100%) を黄色油状物として得た。

ESI (m/z): 472 [M+H]⁺

【0050】

実施例 1

5 - メチル - 2, 3 - ジフェニル - 1 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 1H - インドール (化合物 1) の合成

40

(工程 1) 5 - メチル - 2, 3 - ジフェニル - 1H - インドールの合成

ベンジルフェニルケトン (100mg)、トシルヒドラジン塩酸塩 (80mg) をエタノール (0.85ml)、水 (0.15ml) に溶解し、マイクロウェーブ反応装置を用いて 150 で 30 分反応させた。析出した固体をろ取り、工程 1 の粗製物を得た。

ESI (m/z): 284 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - (5 - メチル - 2, 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオニトリルの合成

工程 1 の化合物 (43mg) をジオキサン (1ml) に溶解し、アクリロニトリル (19 μl)、

50

ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド(50 μ l)を加え、室温で、終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、工程2の目的物を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): (ppm) 2.47 (s, 3H), 2.58 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.51 - 4.33 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 6H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.61 - 7.52 (m, 1H)

ESI (m/z): 337 [M+H]⁺

(工程3) 5 - メチル - 2 , 3 - ジフェニル - 1 - [2 - (I H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 1 H - インドールの合成

10

工程2の化合物にトルエン(1.5ml)、DMF(100 μ l)、トリブチルスズ(50 μ l)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて150で30分反応させた。溶媒を留去した後、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)で精製し、標題化合物(化合物1)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : (ppm) 2.47 (s, 3H), 3.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.42 - 7.06 (m, 12H), 7.58 (s, 1H)

ESI (m/z): 380 [M+H]⁺

【0051】

実施例2

2 - (5 - メチル - 2 , 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - エタンスルホン酸 (化合物2)の合成

20

(工程1)

実施例1の工程1化合物(50mg)をジオキサソ(1ml)に溶解し、ビニルスルホン酸フェニル(50mg)、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド(70 μ l)を加え、室温で終夜撹拌した。さらに、2N-NaOH(200 μ l)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて100で15分、再度、110で20分反応させ、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)で精製し、標題化合物(化合物2)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : (ppm) 2.41 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 4.62 - 4.38 (m, 2H), 7.63 - 6.93 (m, 13H).

ESI (m/z): 392 [M+H]⁺

30

【0052】

実施例3

N - [3 - (3 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオニル] - メタンスルホンアミド(化合物3)の合成

(工程1)

3 - (5 - メチル - 2 , 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸(50mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(30mg)、ジメチルアミノピリジン(30mg)、メタンスルホンアミド(20mg)を塩化メチレン中混合し、室温で終夜撹拌した。不溶物をろ別した後、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(化合物3)を得た。

40

ESI (m/z): 433 [M+H]⁺

【0053】

実施例4

3 - (5 - t e r t - ブチル - 2 , 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸(化合物4)の合成

(工程1) 5 - t e r t - ブチル - 2 , 3 - ジフェニル - 1 H - インドールの合成

フェニルベンジルケトン(196mg, 1.00mmol)と4 - t e r t - ブチル - フェニルヒドラジン塩酸塩(201mg, 1.00mmol)をエタノール(2.0ml)に懸濁させた。その溶液を、マイクロウェーブ反応装置を用いて125で30分撹拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加えて塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥し

50

た。溶媒を減圧除去することで、工程 1 の目的物の組成性物 (351mg) を得た。

ESI (m/z): 326 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - (5 - tert - ブチル - 2, 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸の合成

工程 1 で得られた化合物 (150mg, 0.461mmol) とアクリル酸エチルエステル (75 μl, 0.692mmol) を DMF (2.5ml) に溶解した。その溶液に炭酸カリウム (159mg, 1.153mmol) を加えて、90 °C で 13 時間半攪拌した。その溶液にメタノール / 水 (0.5ml / 1.0ml) と 2N - NaOH (0.5ml, 1.00mmol) を加えて室温で 7 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて、2N - HCl、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで標題化合物 (化合物 4) を得た。

¹H NMR (d6 - DMSO, 400MHz): (ppm) 1.30 (s, 9H), 2.47 (t, J=7.3Hz, 2H), 4.25 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 3H), 7.38 - 7.43 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.5Hz, 1H).

ESI (m/z): 398 [M+H]⁺

【 0 0 5 4 】

実施例 5

3 - (5 - クロロ - 2, 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 (化合物 5) の合成

(工程 1) 5 - クロロ - 2, 3 - ジフェニル - 1H - インドールの合成

フェニルベンジルケトン (196mg, 1.00mmol) と 4 - クロロ - フェニルヒドラジン塩酸塩 (179mg, 1.00mmol) をエタノール (2.0ml) に懸濁させた。その溶液を、マイクロウェーブ反応装置を用いて 125 °C で 30 分攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加えて塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去することで、工程 1 の目的物の組成性物 (352mg) を得た。

ESI (m/z): 304 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - (5 - クロロ - 2, 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸の合成

工程 1 で得られた化合物 (150mg, 0.495mmol) とアクリル酸エチルエステル (80 μl, 0.743mmol) を DMF (2.5ml) に溶解した。その溶液に炭酸カリウム (171mg, 1.24mmol) を加えて、90 °C で 13 時間半攪拌した。その溶液にメタノール / 水 (0.5ml / 1.0ml) と 2N - NaOH (0.5ml, 1.00mmol) を加えて室温で 7 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、酸性化して逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 5、110mg, 59.1%) を得た。

¹H NMR (d6 - DMSO, 400MHz): (ppm) 2.48 - 2.54 (m, 2H), 4.32 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.15 - 7.22 (m, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 3H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.44 - 7.48 (m, 3H), 7.57 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI (m/z): 376 [M+H]⁺

【 0 0 5 5 】

実施例 6

4 - (5 - クロロ - 2, 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - ブチル酸 (化合物 6) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 1 で得られた化合物 (50mg, 0.165mmol) と 4 - プロモ - ペンタン酸エチルエステル (65.8 μl, 0.248mmol) を DMF (2.0ml) に溶解し、炭酸カリウム (45.5mg, 0.330mmol) を加えて、100 °C で 24 時間攪拌した。その溶液に、2N - NaOH / メタノールを加えて室温で 1 時間攪拌した。1N - HCl を加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合

物 (化合物 6、15.5mg, 24.1%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400MHz): (ppm) 1.67-1.82(m, 2H), 2.02-2.14(m, 2H), 4.05-4.18(m, 2H), 7.10-7.23(m, 3H), 7.23-7.32(m, 3H), 7.33-7.40(m, 2H), 7.41-7.51(m, 3H), 7.53-7.61(m, 1H), 7.65-7.73(m, 1H), 12.1(bs, 1H).

ESI (m/z): 390 [M+H]⁺

【 0 0 5 6 】

実施例 7

3 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸 (化合物 7) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 1 で得られた化合物 (50mg, 0.165mmol) とメタアクリル酸エチルエステル (28.3mg, 0.248mmol) を DMF (2.0ml) に溶解し、炭酸カリウム (45.5mg, 0.330mmol) を加えて 100 で 22 時間攪拌した。その溶液に 2N-NaOH / メタノールを加えて室温で 1 時間攪拌した。1N-HCl を加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 7、48.0mg, 74.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400MHz) : (ppm) 0.74(d, J=7.3Hz, 3H), 2.53-2.63(m, 1H), 4.15(dd, J=8.6, 15Hz, 1H), 4.49(dd, J=6.6, 15Hz, 1H), 7.15-7.23(m, 3H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.35-7.41(m, 3H), 7.43-7.49(m, 3H), 7.56(d, J=1.7Hz, 1H), 7.68(d, J=8.8Hz, 1H).

ESI (m/z): 390 [M+H]⁺

【 0 0 5 7 】

実施例 8

3 - (5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 (化合物 8) の合成

(工程 1) 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフェニル - 1H - インドールの合成

ベンジルフェニルケトン (1.05g, 5.39mmol) と 4 - ブロモ - フェニルヒドラジン塩酸塩 (1.32g, 5.92mmol) をエタノール (15ml) に懸濁させた。その溶液を、マイクロウェーブ反応装置を用いて 125 で 1 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加えて塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣を DMF (65ml) に溶解し、アクリル酸エチルエステル (0.70ml, 6.46mmol) と炭酸カリウム (1.86g, 13.5mmol) を加えて 75 で 17 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加えて、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで工程 1 の目的化合物を得た。

ESI (m/z): 448 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - (5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸の合成

工程 1 で得られた化合物 (50mg, 0.112mmol) を THF / メタノール (v/v=1/1, 2.0ml) に溶解した。その溶液に 2N-NaOH (0.28ml, 0.56mmol) を加えて室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、1N-HCl を加えて酸性化して析出した固体をろ過することで標題化合物 (化合物 8、40.0mg, 95.5%) を得た。

ESI (m/z): 420 [M+H]⁺

【 0 0 5 8 】

実施例 9

3 - (2 , 3 - ジフェニル - 5 - プロピル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 (化合物 9) の合成

(工程 1)

10

20

30

40

50

実施例 1 4 化合物 (3mg, 7.86 μ mol) をトリフルオロ酢酸 (1ml) に溶解し、トリエチルシラン (40 μ l) を加え、50 で 3 時間攪拌した。溶媒を留去した後、逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水) を用いて精製し、標題化合物 (化合物 9、0.7mg, 23%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): (ppm) 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.68 (dq, $J=14.7, 7.3$ Hz, 2H), 2.78 - 2.51 (m, 4H), 4.41 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.45 - 7.10 (m, 12H), 7.62 - 7.54 (m, 1H)

ESI (m/z): 384 [M+H]⁺

【0059】

実施例 1 0

10

3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 1 0) の合成 (工程 1)

中間体 1 (35mg, 0.09 mmol) と 3 - ピリジンボロン酸 (35mg, 28 mmol) をジオキサソ / 水 (1 ml / 0.3 ml) に溶解した。その溶液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10 mg, 0.014 mmol) と炭酸ナトリウム (50 mg, 0.47mmol) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて 120 で 30 分攪拌した。反応溶液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を 過剰量の水酸化リチウム・1水和物と THF/エタノール/水 (2 ml / 1 ml / 1ml) を加えて室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧除去して逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水) にて精製することで、

20

標題化合物 (化合物 1 0、10.8mg, 26%) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 2.48 (s, 3H), 2.65 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=7.2, 2.2$ Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.53 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)。

ESI (m/z): 357 [M+H]⁺

【0060】

実施例 1 1

30

3 - [5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - (1H - ピロール - 2 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 (化合物 1 1) の合成 (工程 1)

実施例 1 0 の合成で利用するピリジン - 3 - ボロン酸の代わりに、1 - Boc - ピロール - 2 - ボロン酸を用い同様に実施した後、最終工程で 4N-HCl / ジオキサソ溶液で Boc 基を除去し、標題化合物 (化合物 1 1) を得た。

ESI (m/z): 345 [M+H]⁺

【0061】

実施例 1 2

40

3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 1 2) の合成 (工程 1)

実施例 1 0 の合成で利用するピリジン - 3 - ボロン酸の代わりに、ピリジン - 4 - ボロン酸に置き換え同様に実施する事で、標題化合物 (化合物 1 2) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 400MHz): (ppm) 2.46 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.79 - 7.42 (m, 9H), 8.52 (s, 2H)。

ESI (m/z): 357 [M+H]⁺

【0062】

実施例 1 3

3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - ピリミジン - 5 - イル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 (化合物 1 3) の合成 (工程 1)

50

実施例 10 の合成で利用するピリジン - 3 - ボロン酸の代わりに、ピリミジン - 5 - ボロン酸に置き換え同様に実施する事で、標題化合物 (化合物 13) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d6-DMSO, 400MHz): (ppm) 2.42 (s, 3H), 3.54 - 3.20 (m, 2H), 4.32 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 4H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

ESI (m/z): 358 [M+H]⁺

【 0 0 6 3 】

実施例 14

3 - (5 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジフェニル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 (化合物 14) の合成

(工程 1)

実施例 8 の工程1で得られた化合物 (3.0g, 6.71mmol) をトルエン / 水 (v/v=20/1, 60ml/3ml) に溶解し、シクロプロピルボロン酸・1水和物 (1.73g, 20.1mmol) と Pd(OAc)₂ (7.53mg, 0.336mmol), トリシクロヘキシルホスフィン (188mg, 0.671mmol) を加えて 90 で 4 日間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することでエチルエステル体を得た。エチルエステル体を THF / メタノール (v/v=1/1) に溶解し、2N-NaOH (5eq) を加えて室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、酸性化して逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 14、1.0g, 39.1%) をベージュ色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): (ppm) 0.66-0.73(m, 2H), 0.89-0.96(m, 2H), 1.99-2.08(m, 1H), 2.63(t, J=7.8Hz, 2H), 4.41(t, J=7.8Hz, 2H), 7.06(d, J=8.8Hz, 1H), 7.14-7.21(m, 1H), 7.23-7.40(m, 10H), 7.49-7.53(m, 1H).

ESI (m/z): 382 [M+H]⁺

【 0 0 6 4 】

実施例 15

3 - (5 - シクロプロピル - 2 - フェニル - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 15) の合成

(工程 1)

中間体 3 (75mg, 0.182mmol) と 4 - ピリジンボロン酸 (29mg, 0.237mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml) に溶解した。その溶液に PdCl₂(dppf) (7.43mg, 0.0091mmol) と 炭酸ナトリウム (61.4mg, 0.453mmol) を加えて 90 で 5 時間攪拌した。反応溶液に 2N-NaOH (0.455ml, 0.91mmol) と THF / メタノール (v/v=2/1, 2ml/1ml) を加えて室温で 15 時間攪拌した。1N-HCl を加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 15、2.3mg, 3.19%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d6-DMSO, 400MHz) : (ppm) 0.71-0.76(m, 2H), 0.94-1.00(m, 2H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.54(t, J=7.8Hz, 2H), 4.30(t, J=7.8Hz, 2H), 7.10(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.50-7.54(m, 2H), 7.55-7.61(m, 4H), 7.64(d, J=8.6Hz, 1H), 8.55(d, J=6.1Hz, 2H), 12.3(bs, 1H).

ESI (m/z): 383 [M+H]⁺

【 0 0 6 5 】

実施例 16

3 - (5 - シクロプロピル - 2 - フェニル - 3 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 16) の合成

(工程 1)

中間体 3 (75mg, 0.182mmol) と 3 - ピリジンボロン酸 (29.1mg, 0.237mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml) に溶解した。その溶液に PdCl₂(dppf) (7.43mg, 0.0091mmol) と 炭酸ナトリウム (61.4mg, 0.453mmol) を 125 で 15 時間攪拌した。溶媒

を減圧除去後、逆相HPLC分取（0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水）にて精製することで、標題化合物（化合物16、2.3mg、3.19%）を得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz) : (ppm) 0.64-0.69(m, 2H), 0.90-0.95(m, 2H), 2.02-2.08(m, 1H), 2.43-2.48(m, 2H), 4.30(t, J=7.8Hz, 2H), 7.02(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.32-7.38(m, 2H), 7.38-7.45(m, 3H), 7.46-7.51(m, 3H), 7.56(d, J=8.6Hz, 1H), 7.72-7.76(m, 1H), 8.39-8.44(m, 1H).

ESI (m/z): 334 [M+H]⁺

【0066】

実施例17

3-[5-シクロプロピル-3-(3-メトキシ-フェニル)-2-フェニル-インドール-1-イル]-プロピオン酸(化合物17)の合成
(工程1)

中間体3(75mg, 0.182mmol)と3-メトキシフェニルボロン酸(41.5mg, 0.273mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml)に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf)(14.9mg, 0.0182mmol)と炭酸ナトリウム(73.7mg, 0.546mmol)を125で15時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物17、17.7mg、23.6%)を得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz) : (ppm) 0.61-0.67(m, 2H), 0.88-0.95(m, 2H), 1.99-2.08(m, 1H), 2.46-2.50(m, 2H), 3.58(s, 3H), 4.27(t, J=8.1Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 6.72(dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 6.83(d, J=7.8Hz, 1H), 6.98(d, J=8.3Hz, 1H), 7.19(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 7.34-7.41(m, 3H), 7.42-7.47(m, 3H), 7.50(d, J=8.6Hz, 1H), 12.3(bs, 1H).

ESI (m/z): 412 [M+H]⁺

【0067】

実施例18

3-[5-シクロプロピル-3-(2-メトキシ-フェニル)-2-フェニル-インドール-1-イル]-プロピオン酸(化合物18)の合成
(工程1)

中間体3(75mg, 0.182mmol)と2-メトキシフェニルボロン酸(41.5mg, 0.273mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml)に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf)(14.9mg, 0.0182mmol)と炭酸ナトリウム(73.7mg, 0.546mmol)を125で15時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物18、17.6mg、23.5%)を得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz) : (ppm) 0.51-0.64(m, 2H), 0.82-0.95(m, 2H), 1.91-2.04(m, 1H), 2.41-2.62(m, 2H), 3.48(s, 3H), 4.24-4.38(m, 2H), 6.79-7.09(m, 5H), 7.15-7.50(m, 7H), 12.3(bs, 1H).

ESI (m/z): 412 [M+H]⁺

【0068】

実施例19

3-[5-シクロプロピル-3-(2-ヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-インドール-1-イル]-プロピオン酸(化合物19)の合成
(工程1)

中間体3(75mg, 0.182mmol)と2-メトキシフェニルボロン酸(41.5mg, 0.273mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml)に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf)(14.9mg, 0.0182mmol)と炭酸ナトリウム(73.7mg, 0.546mmol)を加えて、マイクロウェーブ装置を用いて125で30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、エステル体(45.8mg, 72.7%)を得た。そのエステル体をジクロロメタン(2.0ml)に溶解し、1M-BBr₃のジクロロメタン溶液(0.54ml, 0.54mmol)を加えて室温で3時間半攪拌

10

20

30

40

50

した。反応溶液にジクロロメタンを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をTHF/メタノール(2 ml/1ml)に溶解して、2N-NaOH(0.275ml, 0.550mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を酸性化して溶媒を減圧除去後、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物19、1.4mg, 1.94%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400MHz) : (ppm)0.70-0.67(m, 2H), 0.89-0.96(m, 2H), 1.99-2.06(m, 1H), 2.51-2.59(m, 2H), 4.29(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.99(dd, $J=1.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.42(m, 5H), 7.42-7.50(m, 3H), 7.53(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.75(m, 1H), 7.82(s, 1H), 12.6(bs, 1H).

ESI (m/z): 398 [M+H] $^+$

【0069】

実施例20

3-[5-シクロプロピル-3-(3-メトキシ-ピリジン-4-イル)-2-フェニル-インドール-1-イル]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物20)の合成(工程1)

中間体3(75mg, 0.182mmol)と2-メトキシ-4-ピリジンボロン酸(41.8mg, 0.273mmol)をジオキサン/水($v/v=3/1$, 1.5ml/0.5ml)に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf)(6.66mg, 0.0091mmol)と炭酸ナトリウム(73.7mg, 0.546mmol)を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて125で30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、2N-NaOH(0.75ml, 1.50mmol)とTHF/メタノール($v/v=2/1$, 2ml/1ml)を加えて室温で16時間攪拌した。1N-HClを加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物20、26.9mg, 28.1%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400MHz) : (ppm)0.60-0.65(m, 2H), 0.88-0.94(m, 2H), 1.96-2.04(m, 1H), 2.53(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.58(s, 3H), 4.34(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.01(dd, $J=1.5, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.07(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.40-7.45(m, 3H), 7.52(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.14(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H), 12.3(bs, 1H).

ESI (m/z): 413 [M+H] $^+$

【0070】

実施例21

3-[5-シクロプロピル-3-(3-ヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-インドール-1-イル]-プロピオン酸(化合物21)の合成(工程1)

中間体3(75mg, 0.182mmol)と3-メトキシフェニルボロン酸(41.5mg, 0.273mmol)をジオキサン/水($v/v=3/1$, 1.5ml/0.5ml)に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf)(6.66mg, 0.0091mmol)と炭酸ナトリウム(73.7mg, 0.546mmol)を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて125で30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、エステル体を得た。得られたエステル体をジクロロメタン(2.0ml)に溶解し、1M-BBr₃のジクロロメタン溶液(0.546ml, 0.546mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣にTHF/水($v/v=2/1$, 2.0ml/1.0ml)に溶解し、2N-NaOH(0.275ml, 0.55mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。1N-HClを加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物21、11.8mg, 16.3%)を得た。

ESI (m/z): 398 [M+H] $^+$

10

20

30

40

50

【 0 0 7 1 】

実施例 2 2

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 (化合物 2 2) の合成

(工程 1) 3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸の合成

中間体 3 (75mg, 0.182mmol) と 4 - メトキシフェニルボロン酸 (41.5mg, 0.273mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml) に溶解した。その溶液に PdCl₂(dppf) (6.66mg, 0.0091mmol) と 炭酸ナトリウム (73.7mg, 0.546mmol) を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて 1 2 5 で 3 0 分攪拌した。反応溶液に 酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、エステル体を得た。得られたエステル体を THF / 水 (v/v=2/1, 2.0ml/1.0ml) に溶解し、2N-NaOH (0.275ml, 0.55mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。1N-HCl を加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、工程 1 の目的物 (34.2mg, 45.7%) を得た。

ESI (m/z): 412 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸の合成

工程 1 で得られた化合物 (25mg, 0.0608mmol) をジクロロメタン (2ml) に溶解し、1M-BBr₃ のジクロロメタン溶液 (0.182ml, 0.182mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (3.1mg, 12.8%) を得た。

ESI (m/z): 398 [M+H]⁺

【 0 0 7 2 】

実施例 2 3

3 - (5 - シクロプロピル - 2 - フェニル - 3 - ピリジン - 2 - イル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 2 3) の合成

(工程 1)

中間体 3 (75mg, 0.182mmol) と 2 - ピリジンボロン酸 (41.5mg, 0.273mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml) に溶解した。その溶液に PdCl₂(dppf) (6.66mg, 0.0091mmol) と 炭酸ナトリウム (73.7mg, 0.546mmol) を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて 1 2 5 で 3 0 分攪拌した。反応溶液に 酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣を THF / 水 (v/v=2/1, 2.0ml/1.0ml) に溶解し、2N-NaOH (0.275ml, 0.55mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。1N-HCl を加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 2 3、28.0mg, 31.0%) を得た。

ESI (m/z): 383 [M+H]⁺

【 0 0 7 3 】

実施例 2 4

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 (化合物 2 4) の合成

(工程 1) 3 - [3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メトキシフェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 エチルエステルの合成

中間体 2 (100mg, 0.389mmol) と 3 - メトキシフェニルボロン酸 (77.0mg, 0.506mmol) を酢酸 (3.0ml) に溶解し、Pd(OAc)₂ (7.59mg, 0.0338mmol) を加えて酸素雰囲気下にて室温で 1 2 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、カップリング体 (29mg, 0.0798mmol)

を得た。得られたカップリング体をクロロホルム (1.0ml) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (14.2mg, 0.0798mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、工程1化合物 (29.1mg, 19.5%) を得た。

ESI (m/z): 364 [M+H]⁺

(工程2) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物 (65.8mg, 0.149mmol) とフェニルボロン酸 (27.3mg, 0.224mmol) をジオキサン/水 (v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml) に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf) (6.08mg, 0.00745mmol) と炭酸ナトリウム (40.2mg, 0.298mmol) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を利用して125℃で30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、工程2化合物 (19.2mg, 19.5%) を得た。

ESI (m/z): 440 [M+H]⁺

(工程3) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - フェニル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸の合成

工程2で得られた化合物 (19.2mg, 0.0437mmol) を THF/メタノール (v/v=3/1, 2ml) に溶解し、2N-NaOH (0.12ml, 0.219mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。1N-HClを加えて酸性化後、溶媒を減圧除去して逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水) にて精製することで、標題化合物 (化合物24、2.69mg, 15.0%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): (ppm) 0.67-0.72(m, 2H), 9.89-0.95(m, 2H), 1.99-2.07(m, 1H), 2.65(t, J=7.6Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 4.42(t, J=7.6Hz, 2H), 6.81(dd, J=1.5, 2.5Hz, 1H), 6.87-6.92(m, 2H), 7.06(dd, J=1.5, 8.3Hz, 1H), 7.15-7.21(m, 1H), 7.25-7.30(m, 5H), 7.33(d, J=8.3Hz, 1H), 7.50(d, J=1.5Hz, 1H).

ESI (m/z): 412 [M+H]⁺

【 0 0 7 4 】

実施例 2 5

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 2 - o - トリル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物25) の合成

(工程1) 3 - (5 - シクロプロピル - 2 - o - トリル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 エチルエステルの合成

中間体2 (100mg, 0.389mmol) と 2 - メチルフェニルボロン酸 (78.8mg, 0.584mmol) を酢酸 (4.0ml) に溶解し、Pd(OAc)₂ (8.87mg, 0.0389mmol) を加えて、酸素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、工程1の目的化合物 (80mg, 58.5%) を得た。

ESI (m/z): 348 [M+H]⁺

(工程2) 3 - (3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - o - トリル - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物 (80mg, 0.231mmol) をクロロホルム (3.0ml) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (45.2mg, 0.254mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。その溶液に酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、工程2の目的化合物 (101mg) を得た。

ESI (m/z): 426 [M+H]⁺

(工程3) 3-[5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-2-*o*-トリル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(101mg, 0.236mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml)に溶解し、4-ピリジンボロン酸(43.6mg, 0.355mmol)と炭酸ナトリウム(63.7mg, 0.472mmol), PdCl₂(dppf)(9.63mg, 0.00118mmol)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて125で30分攪拌した。その反応溶液に、THF/水(1.5ml/0.5ml)と2N-NaOH(0.5ml, 1.0mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物25、20.0mg, 17%)を得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz): (ppm)0.72-0.78(m, 2H), 0.95-1.01(m, 2H), 1.96(s, 3H), 2.05-2.14(m, 1H), 2.44-2.50(m, 2H), 4.05(ddd, 6.9, 9.3, 15Hz, 1H), 4.35(ddd, J=6.1, 9.3, 15Hz, 1H), 7.11(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.39-7.47(m, 3H), 7.49-7.56(m, 3H), 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.66-7.67(m, 1H), 8.56(d, J=6.9Hz, 2H).

ESI (m/z): 397 [M+H]⁺

【0075】

実施例26

3-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩(化合物26)の合成

(工程1) 3-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-5-シクロプロピル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 エチルエステルの合成

中間体2(100mg, 0.389mmol)と3-ベンジルオキシフェニルボロン酸(133mg, 0.584mmol)を酢酸(4.0ml)に溶解して、Pd(OAc)₂(8.87mg, 0.0389mmol)を加えて、酸素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1の目的化合物(105mg, 61.5%)を得た。

ESI (m/z): 440 [M+H]⁺

(工程2) 3-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-3-プロモ-5-シクロプロピル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(105mg, 0.239mmol)をクロロホルム(3.0ml)に溶解し、N-プロモスクシンイミド(46.8mg, 0.263mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程2の目的化合物(137mg, >100%)を得た。

ESI (m/z): 478 [M+H]⁺

(工程3) 3-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(137mg, 0.265mmol)と4-ピリジンボロン酸(48.9mg)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.5/0.5ml)に溶解し、PdCl₂(dppf)(10.8mg, 0.00133mmol)と炭酸ナトリウム(71.6mg, 0.530mmol)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて125で30分攪拌した。その反応溶液に、THF/水(1.5ml/0.5ml)と2N-NaOH(0.5ml, 1.0mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物26、14.5mg, 9.1%)を得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz): (ppm) 0.71-0.77(m, 2H), 0.94-1.01(m, 2H), 2.05-2.1

10

20

30

40

50

3(m, 1H), 2.56(t, J=7.8Hz, 2H), 4.30(t, J=7.8Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 7.02(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11(dd, J=1.5, 8.8Hz, 1H), 7.12-7.13(m, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.29-7.43(m, 5H), 7.49(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 7.56(d, J=6.6Hz, 2H), 7.61(d, J=1.5Hz, 1 H), 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 8.56(d, J=6.6Hz, 2H).

ESI (m/z): 449 [M+H]⁺

【 0 0 7 6 】

実施例 2 7

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 2 7) の合成 (工程 1)

10

実施例 2 4 の工程 1 で得られた化合物 (29.1mg, 0.0657mmol) と 4 - ピリジンボロン酸 (16.2mg, 0.131mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.0ml) に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム (26.6mg, 0.197mmol) と PdCl₂(dppf) (5.36mg, 0.00657mmol) を加えて、130 で 2 時間 3 0 分攪拌した。その反応溶液に、THF / 水 (1.5ml / 0.5ml) と 2N-NaOH (0.16ml, 0.32mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 2 7、6.70mg, 19.4%) を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) : (ppm) 0.71-0.76(m, 2H), 0.94-1.00(m, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.57(t, J=7.6Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 4.31(t, J=7.6Hz, 2H), 6.99(d, J=7.6Hz, 1H), 7.04-7.08(m, 1H), 7.10(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.5, 8.3Hz, 1H), 7.47(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 7.56(d, J=6.6Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.64(d, J=8.6Hz, 1H), 8.57(d, J=6.6Hz, 2H).

20

ESI (m/z): 413 [M+H]⁺

【 0 0 7 7 】

実施例 2 8

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - エトキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 2 8) の合成 (工程 1) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - エトキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸の合成

30

中間体 2 (100mg, 0.338mmol) と 3 - エトキシフェニルボロン酸 (84.2mg, 0.507mmol) を酢酸 (3.0ml) に溶解した。その溶液に Pd(OAc)₂ (7.59mg, 0.0338mmol) を加えて酸素雰囲気下、室温で 1 2 時間半攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、工程 1 の目的化合物 (31.2mg, 24.5%) を得た。

ESI (m/z): 378 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - [3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - (3 - エトキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸の合成

工程 1 で得られた化合物 (31.2mg, 0.0827mmol) をクロロホルム (1.0ml) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (14.7mg, 0.0827mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、工程 2 の目的化合物 (40.2mg, >100%) を得た。

40

ESI (m/z): 456 [M+H]⁺

(工程 3) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - エトキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 2 で得られた化合物 (40.2mg, 0.0881mmol) と 4 - ピリジンボロン酸 (21.6mg, 0.176mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.0ml) に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム (35.6mg, 0.264mmol) と PdCl₂(dppf) (7.19mg, 0.00881mmol) を加えて、125 で 5 時間攪拌した。その反応溶液に、THF / 水 (1.5ml / 0.5ml) と 2N-NaOH (0.22ml, 0.44mmol) を

50

加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物28、6.30mg, 13.2%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d6-DMSO, 400MHz) (ppm) 0.69-0.76(m, 2H), 0.93-1.00(m, 2H), 1.31(t, J=7.1Hz, 3H), 2.03-2.13(m, 1H), 2.57(t, J=7.6Hz, 2H), 4.04(q, J=7.1Hz, 2H), 4.31(t, J=7.6Hz, 2H), 6.98(d, J=7.6Hz, 1H), 7.01-7.04(m, 1H), 7.07-7.14(m, 2H), 7.45(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.57-7.60(m, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 8.56(dd, J=1.2, 6.6Hz, 2H).

ESI (m/z): 427 [M+H]⁺

【0078】

10

実施例29

3-[5-シクロプロピル-2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩(化合物29)の合成

(工程1) 3-[5-シクロプロピル-2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体2(100mg, 0.338mmol)と3,5-ジメトキシフェニルボロン酸(92.3mg, 0.507mmol)を酢酸(3.0ml)に溶解した。その溶液にPd(OAc)₂(7.59mg, 0.0338mmol)を加えて酸素雰囲気下、室温で12時間半攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1

20

の目的化合物(40.3mg, 30.2%)を得た。

ESI (m/z): 394 [M+H]⁺

(工程2) 3-[3-ブロモ-5-シクロプロピル-2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(40.3mg, 0.102mmol)をクロロホルム(1.0ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(18.2mg, 0.102mmol)を加えて、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程2の目的化合物(52.1mg, >100%)を得た。

ESI (m/z): 427 [M+H]⁺

30

(工程3) 3-[5-シクロプロピル-2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(52.1mg, 0.110mmol)と4-ピリジンボロン酸(27.1mg, 0.220mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.0ml)に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム(44.5mg, 0.330mmol)とPdCl₂(dppf)(8.98mg, 0.011mmol)を加えて、125℃で5時間攪拌した。その反応溶液に、THF/水(1.5ml/0.5ml)と2N-NaOH(0.22ml, 0.44mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物29、20mg, 32.7%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (d6-DMSO, 400MHz): (ppm) 0.68-0.76(m, 2H), 0.92-1.00(m, 2H), 2.01-2.14(m, 1H), 2.59(t, J=7.3Hz, 2H), 3.75(s, 6H), 4.3(t, J=7.3Hz, 2H), 6.59(d, J=2.2Hz, 2H), 6.68(d, J=2.2Hz, 1H), 7.07(d, J=8.6Hz, 1H), 7.46-7.54(m, 2H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.61(d, J=8.6Hz, 1H), 8.55(d, J=5.9Hz, 2H).

ESI (m/z): 443 [M+H]⁺

【0079】

実施例30

3-[2-(3-tert-ブチル-フェニル)-5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩(化合物30)

50

の合成

(工程1) 3-[2-(3-tert-ブチル-フェニル)-5-シクロプロピル-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体2(100mg, 0.338mmol)と3-tert-ブチルフェニルボロン酸(90.3mg, 0.507mmol)を酢酸(3.0ml)に溶解した。その溶液にPd(OAc)₂(0.0338mmol, 7.59mmol)を加えて酸素雰囲気下、室温で60時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1の目的化合物(57.6mg, 43.8%)を得た。

ESI (m/z): 390 [M+H]⁺

10

(工程2) 3-[3-プロモ-2-(3-tert-ブチル-フェニル)-5-シクロプロピル-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(57.6mg, 0.148mmol)をクロロホルム(3.0ml)に溶解し、N-プロモスクシンイミド(26.3mg, 0.148mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程2の目的化合物(56.7mg, 81.8%)を得た。

ESI (m/z): 443 [M+H]⁺

(工程3) 3-[2-(3-tert-ブチル-フェニル)-5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(56.7mg, 0.121mmol)と4-ピリジンボロン酸(29.8mg, 0.242mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 2.0ml)に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム(49.0mg, 0.363mmol)とPdCl₂(dppf)(9.88mg, 0.0121mmol)を加えて、125℃で4時間攪拌した。その反応溶液に、THF/メタノール(1.5ml/0.5ml)と2N-NaOH(0.275ml, 0.55mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物30、23.0mg, 34.4%)を得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz): (ppm)0.72-0.78(m, 2H), 0.94-1.02(m, 2H), 1.26(s, 9H), 2.04-2.15(m, 1H), 2.63(t, J=7.6Hz, 2H), 4.31(t, J=7.6Hz, 2H), 7.11(dd, J=1.5, 8.8Hz, 1H), 7.29(d, J=7.6Hz, 1H), 7.44-7.52(m, 2H), 7.53-7.63(m, 4H), 7.66(d, J=8.8Hz, 1H), 8.59(d, J=6.1Hz, 2H).

ESI (m/z): 439 [M+H]⁺

20

30

【0080】

実施例31

3-[5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物31)の合成

(工程1) 3-[5-シクロプロピル-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体2(100mg, 0.338mmol)と3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸(96.3mg, 0.507mmol)を酢酸(3.0ml)に溶解した。その溶液に、Pd(OAc)₂(7.59mg, 0.0338mmol)を加えて、酸素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1の目的化合物(41.9mg, 29.7%)を得た。

ESI (m/z): 418 [M+H]⁺

40

(工程2) 3-[3-プロモ-5-シクロプロピル-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(41.9mg, 0.100mmol)をクロロホルム(1.0ml)に溶解し、N

50

- ブロモスクシンイミド(17.8mg, 0.100mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程2の目的化合物(46.6mg, 94.0%)を得た。

ESI (m/z): 497 [M+H]⁺

(工程3) 3-[5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(46.6mg, 0.094mmol)と4-ピリジンボロン酸(23.1mg, 0.188mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.6ml)に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム(38.1mg, 0.282mmol)とPdCl₂(dppf)(7.68mg, 0.0094mmol)を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて125℃で30分攪拌した。その反応溶液に、メタノール(0.25ml)と2N-NaOH(0.25ml, 0.50mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物31、23.8mg, 43.6%)を得た。

10

¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz): (ppm)0.70-0.77(m, 2H), 0.93-1.01(m, 2H), 2.04-2.14(m, 1H), 2.59(t, J=7.6Hz, 2H), 4.32(t, J=7.6Hz, 2H), 7.11(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 4H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.66(d, J=8.6Hz, 1H), 7.70(d, J=8.1Hz, 1H), 8.59(d, J=6.1Hz, 2H).

ESI (m/z): 467 [M+H]⁺

20

【0081】

実施例32

3-[5-シクロプロピル-2-(2-エチル-フェニル)-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩(化合物32)の合成

(工程1) 3-[5-シクロプロピル-2-(2-エチル-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体2(100mg, 0.338mmol)と2-エチルフェニルボロン酸(76.0mg, 0.507mmol)を酢酸(3.0ml)に溶解した。その溶液に、Pd(OAc)₂(7.59mg, 0.0338mmol)を加えて、酸素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1の目的化合物(46.0mg, 37.6%)を得た。

30

ESI (m/z): 362 [M+H]⁺

(工程2) 3-[3-プロモ-5-シクロプロピル-2-(2-エチル-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(46.0mg, 0.127mmol)をクロロホルム(1.0ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(22.6mg, 0.127mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程2の目的化合物(38.9mg, 69.8%)を得た。

ESI (m/z): 440 [M+H]⁺

40

(工程3) 3-[5-シクロプロピル-2-(2-エチル-フェニル)-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(38.9mg, 0.0887mmol)と4-ピリジンボロン酸(21.8mg, 0.177mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.6ml)に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム(35.1mg, 0.282mmol)とPdCl₂(dppf)(7.68mg, 0.0094mmol)を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて125℃で30分攪拌した。その反応溶液に、メタノール(0.25ml)と2N-NaOH(0.25ml, 0.50mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物32、19.4mg, 41.7%)を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (d6-DMSO, 400MHz): (ppm)0.63-0.73(m, 2H), 0.81(t, J=7.3Hz, 3H), 0.86-0.94(m, 2H), 1.98-2.14(m, 2H), 2.19-2.32(m, 1H), 3.88-3.98(m, 1H), 4.17-4.32(m, 1H), 7.03(d, J=8.3Hz, 1H), 7.32-7.53(m, 6H), 7.55-7.61(m, 2H), 8.47(d, J=5.6Hz, 2H), 12.3(bs, 1H).

ESI (m/z): 411 [M+H]⁺

【 0 0 8 2 】

実施例 3 3

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 3 3) の合成

10

(工程 1) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体 2 (100mg, 0.338mmol) と 3 - ジメチルアミノフェニルボロン酸 (83.7mg, 0.507mmol) を酢酸 (3.0ml) に溶解した。その溶液にその溶液に、Pd(OAc)₂ (7.59mg, 0.0338mmol) を加えて、酸素雰囲気下、室温で 6 3 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、工程 1 の目的化合物 (51.4mg, 40.4%) を得た。

ESI (m/z): 377 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - [3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸エチルエステルの合成

20

工程 1 で得られた化合物 (51.4mg, 0.137mmol) をクロロホルム (1.0ml) に溶解し、N-プロモスクシンイミド (24.4mg, 0.137mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、工程 2 の目的化合物 (53.1mg, 90.7%) を得た。

ESI (m/z): 445 [M+H]⁺

(工程 3) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

30

工程 2 で得られた化合物 (53.1mg, 0.117mmol) と 4 - ピリジンボロン酸 (28.7mg, 0.233mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.6ml) に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム (47.4mg, 0.351mmol) と PdCl₂(dppf) (9.55mg, 0.0117mmol) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて 1 2 5 で 3 0 分攪拌した。その反応溶液に、メタノール (0.25ml) と 2N-NaOH (0.25ml, 0.50mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相 HPLC 分取 (0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 3 3、18.0mg, 23.5%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d6-DMSO, 400MHz): (ppm)0.71-0.78(m, 2H), 0.94-1.01(m, 2H), 2.04-2.14(m, 1H), 2.65(t, J=7.8Hz, 2H), 2.92(s, 6H), 4.37(t, J=7.8Hz, 2H), 6.65(d, J=7.8Hz, 1H), 6.75-6.81(m, 1H), 6.91(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 7.10(d, J=7.8Hz, 1H), 7.35

40

(dd, J=7.8Hz, 1H), 7.60-7.71(m, 4H), 8.59(d, J=6.4Hz, 2H).

ESI (m/z): 397 [M+H]⁺

【 0 0 8 3 】

実施例 3 4

3 - [(5 - シクロプロピル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (3 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 3 4) の合成

(工程 1) 3 - (5 - シクロプロピル - 2 - (3 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体 2 (100mg, 0.338mmol) と 3 - メチルフェニルボロン酸 (68.9mg, 0.507mmol) を酢酸 (3.0ml) に溶解した。その溶液にその溶液に、Pd(OAc)₂ (7.59mg, 0.0338mmol) を加

50

えて、酸素雰囲気下、室温で62時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1の目的化合物(76.4mg, 65.1%)を得た。

ESI (m/z): 348 [M+H]⁺

(工程2) 3-(3-プロモ-5-シクロプロピル-2-(3-メチル-フェニル)-インドール-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(76.4mg, 0.220mmol)をクロロホルム(2.0ml)に溶解し、N-プロモスクシンイミド(39.2mg, 0.220mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程2の目的化合物(97.6mg, >100%)を得た。

ESI (m/z): 426 [M+H]⁺

(工程3) 3-[(5-シクロプロピル-3-ピリジン-4-イル-2-(3-メチル-フェニル)-インドール-1-イル)]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(97.6mg, 0.229mmol)と4-ピリジンボロン酸(56.3mg, 0.458mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.6ml)に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム(92.8mg, 0.687mmol)とPdCl₂(dppf)(18.8mg, 0.0229mmol)を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて125℃で30分攪拌した。その反応溶液に、メタノール(0.50ml)と2N-NaOH(0.50ml, 0.100mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物34、41.0mg, 35.1%)を得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz): (ppm) 0.70-0.78(m, 2H), 0.92-1.01(m, 2H), 2.03-2.14(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.56(t, J=7.3Hz, 2H), 4.30(t, J=7.3Hz, 2H), 7.10(d, J=8.6Hz, 1H), 7.25(d, J=6.6Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.37-7.49(m, 2H), 7.50-7.59(m, 2H), 7.59-7.68(m, 2H), 8.51-8.61(m, 1H), 12.3(bs, 1H).

ESI (m/z): 397 [M+H]⁺

【0084】

実施例35

3-[2-(3-クロロフェニル)-5-シクロプロピル-3-(ピリジン-4-イル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物35)の合成
(工程1) 3-[2-(3-クロロフェニル)-5-シクロプロピル-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体2(100mg, 0.389mmol)と3-クロロフェニルボロン酸(79mg, 1.5eq.)を酢酸(1ml)溶媒中、酸素雰囲気下、Pd(OAc)₂(9mg)を加えて、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、工程1の目的物を9mg(0.024mmol, 6%)で得た。

(工程2) 3-[2-(3-クロロフェニル)-5-シクロプロピル-3-(ピリジン-4-イル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物35)の合成

工程1で得られた化合物をクロロホルム(1ml)に溶解し、N-プロモスクシンイミド(4.4mg, 1.1eq.)を加え、室温で2時間攪拌した。常法に従い酢酸エチル、飽和重曹水、食塩水を用いて後処理し、溶媒を留去した。得られた化合物に4-ピリジンボロン酸(20mg)、炭酸ナトリウム(30mg)、PdCl₂(dppf)(5mg)、ジオキサン(1.2ml)、水(0.4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて、115℃で15分加熱攪拌した。反応溶媒にメタノール(0.5ml)、1N-NaOH(0.1ml)を加え、30分室温で攪拌した。溶媒を留去した後、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)を用い精製し、標題化合物(化合物35)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): (ppm) 0.72(dt, J=6.4, 4.5Hz, 2H), 0.97(ddd, J=8.4,

10

20

30

40

50

6.3, 4.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 2.65 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.28 (m, 2H), 6.77 (t, J=2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J=5.3 Hz, 1H).

ESI (m/z): 417 [M+H]⁺

【0085】

実施例 36

3 - [2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 36) の合成

(工程 1)

実施例 35 の合成工程 1 で用いた 3 - クロロフェニルボロン酸を 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニルボロン酸 (86mg) に置き換え、同様に実施することで標題化合物 (化合物 36、31mg) を得た。

ESI (m/z): 431 [M+H]⁺

【0086】

実施例 37

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (4 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 37) の合成

(工程 1) 3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体 2 (100mg, 0.338mmol) と 4 - メチルフェニルボロン酸 (68.9mg, 0.507mmol) を酢酸 (3.0ml) に溶解した。その溶液にその溶液に、Pd(OAc)₂ (7.59mg, 0.0338mmol) を加えて、酸素雰囲気下、室温で63時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、工程 1 の組成生物 (28.6mg, 24.4%) を得た。

ESI (m/z): 348 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - [3 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸エチルエステルの合成

工程 1 で得られた組成生物 (28.6mg, 0.0824mmol) をクロロホルム (1.0ml) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (14.7mg, 0.0824mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、工程 2 の組成生物 (27.2mg, 16.4%) を得た。

ESI (m/z): 426 [M+H]⁺

(工程 3) 3 - [5 - シクロプロピル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (4 - メチル - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 2 で得られた化合物 (27.2mg, 0.0638mmol) と 4 - ピリジンボロン酸 (15.7mg, 0.128mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.6ml) に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム (25.8mg, 0.191mmol) と PdCl₂(dppf) (5.21mg, 0.00638mmol) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて 125 で 30分攪拌した。その反応溶液に、メタノール (0.16ml) と 2N-NaOH (0.16ml, 0.32mmol) を加えて、室温で13時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 37、11.3mg, 34.7%) を得た。

ESI (m/z): 397 [M+H]⁺

【0087】

実施例 38

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプトキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 38) の合

10

20

30

40

50

成

(工程1) 3-[5-シクロプロピル-2-(3-イソプロキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

中間体2(100mg, 0.338mmol)と3-イソプロキシフェニルボロン酸(107mg, 0.507mmol)を酢酸(3.0ml)に溶解した。その溶液にその溶液に、Pd(OAc)₂(7.59mg, 0.0338mmol)を加えて、酸素雰囲気下、室温で21時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程1の組成生物(77.5mg, 56.5%)を得た。

ESI (m/z): 406 [M+H]⁺

10

(工程2) 3-[3-プロモ-5-シクロプロピル-2-(3-イソプロキシ-フェニル)-インドール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

工程1で得られた組成生物(77.5mg, 0.191mmol)をクロロホルム(2.0ml)に溶解し、N-プロモスクシンイミド(34.1mg, 0.191mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、工程2の組成生物(52.2mg, 56.4%)を得た。

ESI (m/z): 484 [M+H]⁺

(工程3) 3-[5-シクロプロピル-2-(3-イソプロキシ-フェニル)-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(52.2mg, 0.108mmol)と4-ピリジンボロン酸(26.6mg, 0.216mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.6ml)に溶解した。その溶液に炭酸ナトリウム(43.7mg, 0.324mmol)とPdCl₂(dppf)(8.82mg, 0.0108mmol)を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて125で30分攪拌した。その反応溶液に、メタノール(0.25ml)と2N-NaOH(0.25ml, 0.50mmol)を加えて、室温で13時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物38、20.0mg, 32.6%)を得た。

20

¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz): (ppm)0.71-0.76(m, 2H), 0.95(d, J=6.6Hz, 6H), 0.96-1.00(m, 1H), 1.91-2.02(m, 1H), 2.04-2.13(m, 1H), 2.58(t, J=7.6Hz, 2H), 3.77(d, J=6.6Hz, 2H), 4.31(t, J=7.6Hz, 2H), 6.98(d, J=7.6Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 7.09(dd, J=1.3, 8.6Hz, 1H), 7.13(dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.45(dd, J=7.8Hz, 1H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.64(s, J=8.6Hz, 1H), 8.57(d, J=6.6Hz, 2H).

30

ESI (m/z): 455 [M+H]⁺

【0088】

実施例39

3-[5-シクロプロピル-2-(3-イソプロキシ-フェニル)-3-ピリジン-4-イル-インドール-1-イル]-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物39)の合成

(工程1)

中間体4(97.3mg, 0.207mmol)をジオキサン/水(v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml)に溶解し、4-ピリジンボロン酸(50.9mg, 0.414mmol)と炭酸ナトリウム(83.8mg, 0.621mmol), PdCl₂(dppf)(8.45mg, 0.00104mmol)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて125で30分攪拌した。その反応溶液に、THF/水(1.5ml/0.5ml)と2N-NaOH(0.5ml, 1.0mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取(0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水)にて精製することで、標題化合物(化合物39、15mg, 13%)を得た。

40

¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz): (ppm)0.71-0.76(m, 2H), 0.94-1.00(m, 2H), 1.22(d, J=6.1Hz, 6H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.57(t, J=7.8Hz, 2H), 4.32(t, J=7.8Hz, 2H), 4.58-4.68(m, 1H), 6.97-7.01(m, 2H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.45(dd, J=7.3, 8.1Hz, 1H), 7.52-7.56(m, 2H), 7.61(d, J=1.5Hz, 1H), 7.64(d, J=8.6Hz, 1H), 8.58(d, J=6.6Hz, 2H).

50

ESI (m/z): 441 [M+H]⁺

【0089】

実施例 40

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - フェニル - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 (化合物 40) の合成

(工程 1)

中間体 4 (50mg, 0.106mmol) とフェニルボロン酸 (19mg, 0.156mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 0.75ml/0.25ml) に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf) (4.0mg, 0.0049mmol) と炭酸ナトリウム (23mg, 0.217mmol) を加えて 125 で 5 分間攪拌した。その反応溶液に、2N-NaOH (0.6ml, 1.2mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 40、18.5mg, 40%) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.56 (2H, m), 0.83(2H, m), 1.09 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.95 (1H, m), 2.46 (2H, m), 4.23 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.46 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.76 (1H, s), 6.83-6.91 (3H, m), 7.07-7.28 (7H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz).

ESI (m/z): 440 [M+H]⁺

【0090】

実施例 41

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 41) の合成

(工程 1)

中間体 4 (97mg, 0.21mmol) と 3 - ピリジンボロン酸 (38mg, 0.31mmol) をジオキサン / 水 (v/v=3/1, 1.5ml/0.5ml) に溶解した。その溶液にPdCl₂(dppf) (8.0mg, 0.0098mmol) と炭酸ナトリウム (45mg, 0.42mmol) を加えて、マイクロウェーブ装置を用いて 125 で 30 分間攪拌した。その反応溶液に、2N-NaOH (0.6ml, 1.2mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を酸性化し、逆相HPLC分取 (0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 水) にて精製することで、標題化合物 (化合物 41、22mg, 19%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.68 (2H, m), 0.93(2H, m), 1.18 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.04 (1H, m), 2.55 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.33 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.58 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.90-7.05 (4H, m), 7.36 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.47 (2H, m).

ESI (m/z): 441 [M+H]⁺

【0091】

実施例 42

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 42) の合成

(工程 1)

実施例 39 と同様の方法にて、2 - メチルピリジン - 4 - ボロン酸に代えることで標題化合物 (化合物 42、22mg, 37%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.68 (2H, m), 0.91(2H, m), 1.16 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.02 (1H, m), 2.52 (5H, m), 4.25 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.58 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.94(1H, s), 6.96-7.08 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 6.0, 0.8 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.58(3H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.4 Hz).

ESI (m/z): 455 [M+H]⁺

【0092】

実施例 43

10

20

30

40

50

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 4 3) の合成 (工程 1)

2 - フルオロピリジン - 4 - ボロン酸を用いて、実施例 3 9 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 4 3 、 19mg, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm) 0.70 (2H, m), 0.94(2H, m), 1.19 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.07 (1H, m), 2.55 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.31 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.61 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.92-7.16(5H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.50(1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 3.6, 0.8 Hz).

ESI (m/z): 459 [M+H] $^+$

【 0 0 9 3 】

実施例 4 4

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 4 4) の合成 (工程 1)

中間体 4 (40mg, 0.085mmol) と 3 - フルオロ - 4 - ピリジンボロン酸 (20mg, 0.14mmol) を用いて、実施例 3 9 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 4 4 、 9.8mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm) 0.58 (2H, m), 0.85(2H, m), 1.09 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.96 (1H, m), 2.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.30 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.48 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.78 (1H, s), 6.83(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.10(1H, s), 7.17 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.27(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.45(1H, d, J = 2.0).

ESI (m/z): 459 [M+H] $^+$

【 0 0 9 4 】

実施例 4 5

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 4 5) の合成 (工程 1)

実施例 3 9 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 4 5 、 14.5mg, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm) 0.63 (2H, m), 0.90(2H, m), 1.14 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.99 (1H, m), 2.55 (5H, m), 4.40(2H, m), 4.54 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.80-7.05 (5H, m), 7.30(1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.68(1H, m), 8.50-8.60 (2H, m).

ESI (m/z): 455 [M+H] $^+$

【 0 0 9 5 】

実施例 4 6

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 4 6) の合成 (工程 1)

実施例 3 9 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 4 6 、 17.6mg, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm) 0.57 (2H, m), 0.86(2H, m), 1.11 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.94 (1H, m), 2.50 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.60(3H, s), 4.31(2H, t, J = 7.6 Hz), 4.50 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.76(1H, s), 6.78(1H, d, J = 6.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 6.97(1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.27(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.49(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.24(1H, d, J = 5

10

20

30

40

50

.2 Hz), 8.39 (1H, s).

ESI (m/z): 471 [M+H]⁺

【0096】

実施例 47

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - (2 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 47) の合成

(工程 1)

実施例 39 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 47、12.9mg, 25%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.61 (2H, m), 0.86(2H, m), 0.96(6H, brs), 1.13 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.98 (1H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37(2H, t, J = 7.6 Hz), 4.47 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 5.11(1H, sep, J = 6.4 Hz), 6.74(1H, s), 6.85-6.99(4H, m), 7.05 (1H, s), 7.31(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 8.03(1H, m).

ESI (m/z): 499 [M+H]⁺

【0097】

実施例 48

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - イソキノリン - 5 - イル - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 48) の合成

(工程 1)

実施例 39 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 48、24mg, 47%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.47 (2H, m), 0.76(2H, m), 0.930 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.97(3H, d, J = 6.0 Hz), 1.84 (1H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.29(1H, sep, J = 6.0 Hz), 4.31(2H, t, J = 7.6 Hz), 6.71(1H, s), 6.75(2H, m), 6.78 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.94(1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.12(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.54(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67(1H, d, J = 6.4 Hz), 7.76(2H, m), 8.20(1H, m), 8.33(1H, d, J = 6.4 Hz), 9.55 (1H, s).

ESI (m/z): 491 [M+H]⁺

【0098】

実施例 49

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - フラン - 3 - イル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 (化合物 49) の合成

(工程 1)

中間体 4 (40mg, 0.085mmol) と 3 - フラニルボロン酸 (14mg, 0.13mmol) を用いて、実施例 39 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 49、7.6mg, 22%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.71 (2H, m), 0.93(2H, m), 1.24 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.07 (1H, m), 2.50 (2H, m), 4.24(2H, t, J = 7.2 Hz), 4.64 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.04(1H, s), 6.90-.98(3H, m), 7.04 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.38-7.48(3H, m), 7.56 (1H, m), 7.76(1H, s).

ESI (m/z): 430 [M+H]⁺

【0099】

実施例 50

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフェン - 3 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 (化合物 50) の合成

(工程 1)

実施例 39 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 50、8.5mg, 23%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.53 (2H, m), 0.82(2H, m), 1.09 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.63(3H, s), 1.92 (1H, m), 2.45 (2H, m), 4.31(2H, d, J = 7.6 Hz), 4.41 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.72(1H, s), 6.79-6.89(2H, m), 6.93 (1H, s), 7.05(1H, m), 7

10

20

30

40

50

.05 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.20(1H, m), 7.23(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41(1H, d, J = 8.8 Hz).

ESI (m/z): 460 [M+H]⁺

【 0 1 0 0 】

実施例 5 1

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 1) の合成

(工程 1)

マイクロウェーブ装置の条件を 1 3 5 で 1 時間として、実施例 3 9 と同様の方法にて
10 標題化合物 (化合物 5 1 、 6.4mg, 13%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.57 (2H, m), 0.84(2H, m), 1.12 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.93 (1H, m), 2.50 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20(3H, s), 4.32(2H, d, J = 7.6 Hz), 4.47 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.16(1H, s), 6.75(1H, m), 6.83-6.97 (4H, m), 7.28(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35(1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47(1H, d, J = 8.4 Hz).

ESI (m/z): 444 [M+H]⁺

【 0 1 0 1 】

実施例 5 2

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリ
20 フルオロ酢酸塩 (化合物 5 2) の合成

(工程 1)

実施例 5 1 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 5 2 、 6.2mg, 12%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.61 (2H, m), 0.90(2H, m), 1.18 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.82(6H, s), 2.00 (1H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37(2H, d, J = 7.6 Hz), 4.52 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.76(1H, s), 6.85(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.90 (2H, m), 6.95(1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.31(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.48(1H, d, J = 8.4 Hz).

ESI (m/z): 458 [M+H]⁺

【 0 1 0 2 】

実施例 5 3

3 - [5 - シクロプロピル - 2 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 3 - (1 H - ピラ
ゾール - 4 - イル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 (化
合物 5 3) の合成

(工程 1)

実施例 5 1 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 5 3 、 9.3mg, 19%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.67 (2H, m), 0.92(2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.05 (1H, m), 2.50 (2H, m), 4.23(2H, d, J = 7.6 Hz), 4.63 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.88-6.96(3H, m), 7.01(1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.38-7.46 (5H, m).

ESI (m/z): 430 [M+H]⁺

【 0 1 0 3 】

実施例 5 4

3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (6 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 -
イソプロポキシ - フェニル) - インドール - 1 - イル] - プロピオン酸 トリフルオロ酢
酸塩 (化合物 5 4) の合成

(工程 1)

実施例 5 1 と同様の方法にて標題化合物 (化合物 5 4 、 5.4mg, 13%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm) 0.59 (2H, m), 0.84(2H, m), 1.15 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.96 (1H, m), 2.45 (2H, m), 4.21(2H, d, J = 7.6 Hz), 4.52 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 6.21(1H, d, J = 9.6 Hz), 6.82-6.94(4H, m), 7.06 (1H, s), 7.15-7.23(2H, m

10

20

30

40

50

), 7.31(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41(1H, d, J = 8.4 Hz).

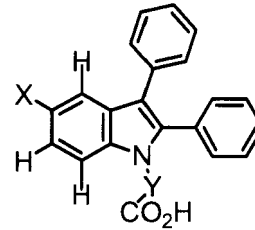
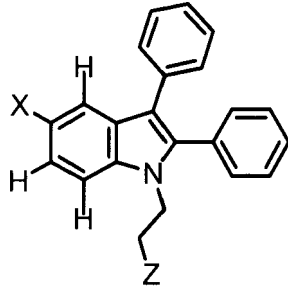
ESI (m/z): 457 [M+H]⁺

【 0 1 0 4 】

下記表において使用される略語は、以下の通りである。

Me : メチル、Et : エチル、i-Pr : イソプロピル、t-Bu : tert - ブチル、Bn : ベンジル

【表 1】



実施例番号	X	Z
1	Me	
2	Me	
3	Me	
4	t-Bu	
5	Cl	

実施例番号	X	Y
6	Cl	
7	Cl	
8	Br	
9	Me 	

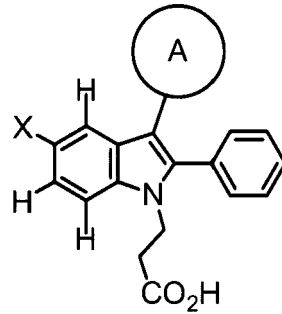
10

20

30

【 0 1 0 5 】

【表 2】



実施例番号	X	環A
10	Me	
11	Me	
12	Me	
13	Me	
14		
15		
16		

実施例番号	X	環A
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		

10

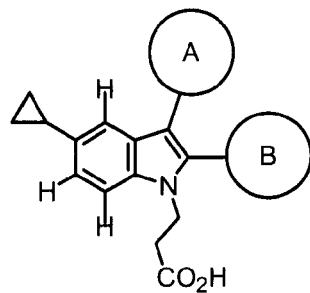
20

30

40

【 0 1 0 6 】

【表 3】



実施例番号	環A	環B
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

実施例番号	環A	環B
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		

10

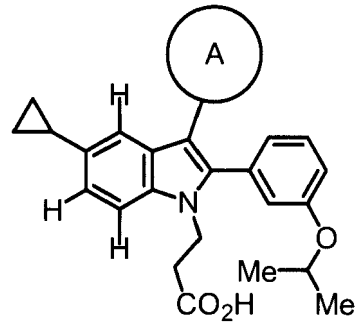
20

30

40

【 0 1 0 7 】

【表4】



実施例番号	環A	実施例番号	環A
39		47	
40		48	
41		49	
42		50	
43		51	
44		52	
45		53	
46		54	

10

20

30

40

【0108】

試験例Ⅰ リコンビナントaP2タンパク質を用いたaP2阻害活性の評価

aP2に対する本発明化合物の阻害活性の測定を下記の通り行った。被検化合物のDMSO溶液に対してアッセイバッファー（20 mM potassium phosphate, pH 7.2, 80 mM KCl）を用

50

いて二次希釈を行い、化合物溶液とした。1-Anilino-naphthalene-8-Sulfonic Acid (ANS) (Cayman chemical社、製品番号10010219)のDMSO溶液に対してアッセイバッファーを用いて二次希釈を行い、ANS溶液とした。96穴プレート(CORNING社、製品番号3693)に、aP2 (Cayman chemical社、製品番号10009549) 0.3 mM、化合物溶液、ANS溶液10 mMを順次分注し、混合した。10分間室温で反応させた後、各ウェルの蛍光値を、Wallac ARVO SX(L) 1420 MULTILABEL COUNTER (Perkin Elmer)を用いて、励起波長355 nm / 測定波長460 nmにて測定した。aP2溶液の代わりにアッセイバッファーを添加したときの蛍光値をバックグラウンド (BG)とした。被検化合物の自家蛍光により、BGが化合物を添加しない場合の3倍以上となったポイントは活性値算出から除外した。阻害率は、化合物を添加したwellの〔測定値 - BG〕をA、同一プレート上の化合物非添加wellの〔測定値 - BG〕をBとした時の $100(1 - A/B)$ (%)とした。化合物濃度と阻害率から、表計算ソフトXLfit4 (ID Business Solutions)を用いて阻害率50%濃度である IC_{50} 値を求めた。阻害定数 K_i の計算に用いた解離定数 K_d は、以下に記載する方法で求めた。0.5 mM から500 mMまで公比2の各ANS濃度におけるaP2存在下での蛍光値 (FL)と、aP2非存在下でのバックグラウンド値 (BG)を測定した。〔FL-BG〕が最高値となったポイントをaP2-ANS結合 (B)が100%であると仮定し、添加したANS濃度からaP2に結合したANS濃度を差し引いた値を非結合ANS濃度 (F)とした。横軸をB、縦軸を〔B/F〕としてScatchard plotをとり、プロットの近似直線の傾きの逆数から K_d 値1.7 mMを算出した。 K_i 値は、Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, 66, 687-692に基づき、計算式 $K_i = (IC_{50} - [IR]) / (1 + [ANS] / K_d + [R0] / K_d - 3/2 * [LR] / K_d)$ を用いて求めた ([IR]: IC_{50} 濃度における阻害剤の結合したタンパク質濃度 (mM)、[R0]: 添加したタンパク質濃度 (mM)、[LR]: IC_{50} 濃度における結合ANS濃度 (mM))。

10

20

上記方法にて評価した本発明化合物のaP2阻害活性を K_i 値として下記表に示す。

【 0 1 0 9 】

【表 5】

化合物番号	aP2結合阻害活性 Ki (uM)
1	0.11
2	0.28
3	0.3
5	0.22
6	0.11
8	0.2
12	0.14
14	0.12
15	0.14
18	0.3
19	0.14
20	0.18
21	0.15
24	0.25
26	0.16
27	0.038
28	0.059
31	0.3
32	0.19
34	0.15
35	0.11
39	0.1
40	0.11
41	0.11
42	0.2
43	0.19
44	0.11
45	0.096
46	0.12
50	0.13
51	0.12
52	0.029
53	0.14

10

20

30

40

試験例II THP-1細胞を用いたパルミチン酸刺激により誘発されるTNF産生抑制作用

ヒト単球由来THP-1細胞 (ATCC No.TIB-202) を用い、本発明化合物のaP2阻害活性による脂肪酸刺激由来腫瘍壊死因子TNF-aの産生抑制活性の測定を下記の通り行った。THP-1細胞を、 $7.5 \times 10^4/150$ ml となるように、100 nM Phorbol 12-myristate 13-acetate (SIGMA社、製品番号P1585)、10 % FBS (ウシ胎児血清 Tissue Culture Biologicals社、Lot番号170508)、0.05 mM 2 -メルカプトエタノール (ナカライテスク社、21438-82) を含むRoswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI) 培地 (invitrogen社、製品番号11875) を用いて96穴プレート (IWAKI社、製品番号3860-096) に播種し、37 °C、5 % CO₂存在下にて3日間静置培養することで、マクロファージへと分化させた。マクロファージに分化したTHP-1細胞を、0.5 % BSA (ウシ血清アルブミン fatty acid free, low endotoxin/ Roche社, MP Biomedicals社) を添加した無血清RPMI培地で洗浄後、被検化合物を含む培地 (1 % DMSO) と、62.5 mM パルミチン酸 (PA) (SIGMA社、製品番号P5585) を含む培地を等量ずつ添加し、37 °C、5 % CO₂存在下で22時間静置培養した。PAの溶解には2 -プロパノール (WAKO社、製品番号169-20485) を用い、PA刺激を与えない細胞には2 -プロパノールを0.1 %含む培地を添加した。培養液上清中のTNF-aの産生量はBD OptEIA, Human TNF ELISA Set (BD BIOSCIENCES社) を用いてELISAにより定量した。TNF-a産生抑制率は、被検化合物を添加しないwellにおけるPA添加時のTNF-aの産生量をA、PA非添加時のTNF-a産生量をBとし、被検化合物・PAを共に添加したwellでのTNF-a産生量をCとした時の $100(C-B)/(A-B)\%$ とした。

10

20

上記方法にて本発明化合物のIC₅₀ (mM) 値を算出し、以下に示す基準における評価結果を下記表に示す。

A : IC₅₀ > 5 mM、B : 5 mM < IC₅₀ < 10 mM、C : 10 mM < IC₅₀

【 0 1 1 1 】

【表 6】

化合物番号	TNF産生抑制効果
1	B
14	B
24	A
28	A
31	A
39	A
42	A
43	A
44	A
53	A

30

40

【 0 1 1 2 】

試験例III 高脂肪食負荷肝障害モデルでのALT上昇に対する本発明化合物の効果 (用量反応性)

高脂肪食負荷マウスで見られるALTの上昇に対する本発明化合物の用量反応的抑制作用を、下記の方法により評価した。

50

(方法)

使用動物は8週令のC57BL/6Jマウス(オス)を用い、体重により群分けを行って1群8匹構成とした。コントロール食(standard diet ; SD、AIN93G組成をベースに5g/100g dietとなるよう大豆油添加)、高脂肪食(high fat diet ; HFD、AIN93G組成をベースに40g/100g dietとなるようココアバター添加)を調製し、SD食、HFD食の供与開始翌日からvehicleあるいは化合物14の2用量を経口投与した(1日1回)。群構成は、1群 SD食+vehicle、2群 HFD食+vehicle、3群 HFD食+化合物14(25mg/kg)、4群 HFD食+化合物14(50mg/kg)。1週間後、麻酔下にて心臓より採血を行い、ヘパリン血漿を採取した。この血漿サンプルを用いドライケム7000(富士フィルム)にて肝障害指標としてALTを測定した。

10

(結果)

結果を図1に示す。この結果から、化合物14の1日1回経口投与は、マウス高脂肪食負荷脂肪肝炎モデルにおいて用量依存的なALT上昇抑制効果を示すことを確認した。

【0113】

試験例IV 高脂肪食負荷肝障害モデルでのALT上昇に対するaP2阻害剤の薬効評価
高脂肪食負荷マウスで見られるALTの上昇に対する本発明化合物の抑制作用を、下記の方法により評価した。

(方法)

使用動物は8週令のC57BL/6Jマウス(オス)を用い、体重により群分けを行って1群8匹構成とした。コントロール食(standard diet ; SD、AIN93G組成をベースに5g/100g dietとなるよう大豆油添加)、高脂肪食(high fat diet ; HFD、AIN93G組成をベースに40g/100g dietとなるようココアバター添加)を調製し、SD食、HFD食の供与開始翌日からvehicleあるいは本発明化合物を経口投与した(1日1回)。群構成は、1群 SD食+vehicle、2群 HFD食+vehicle、3群 HFD食+化合物14(50mg/kg)、4群 HFD食+化合物42(50mg/kg)。1週間後、麻酔下にて心臓より採血を行い、ヘパリン血漿を採取した。この血漿サンプルを用いドライケム7000(富士フィルム)にて肝障害指標としてALTを測定した。

20

(結果)

結果を図2に示す。化合物14の1日1回経口投与は、マウス高脂肪食負荷脂肪肝炎モデルにおいて有意なALT上昇抑制効果を発揮した。また、化合物42でも同様の傾向が認められた。

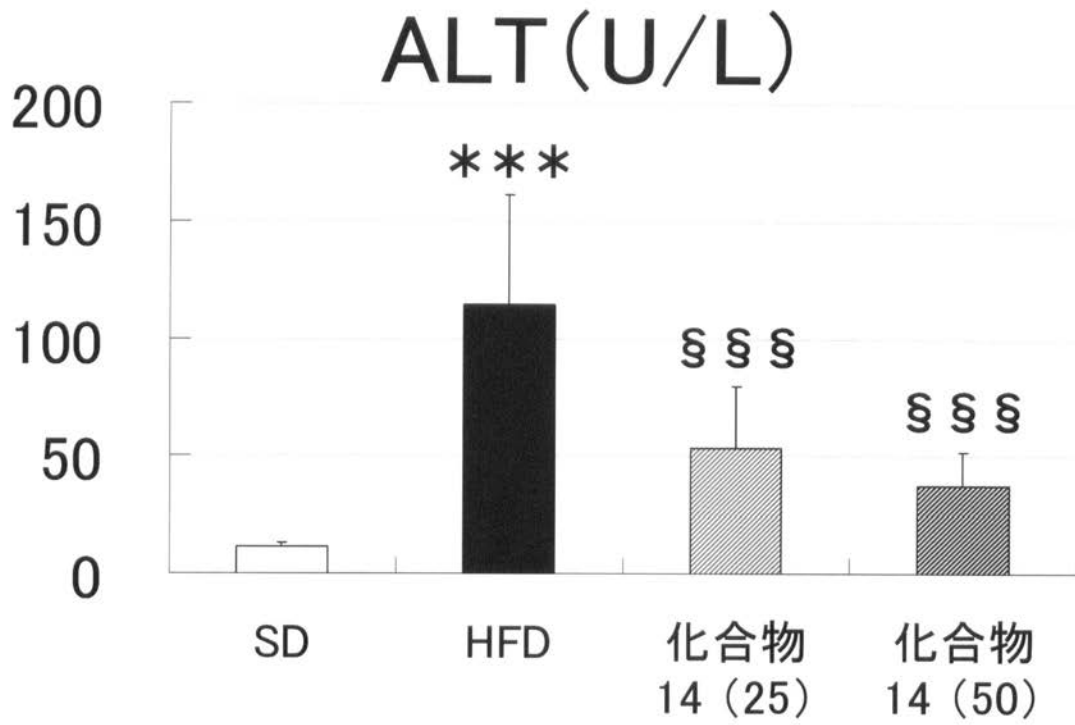
30

【産業上の利用可能性】

【0114】

本発明化合物またはその塩は、優れたaP2阻害作用を示し、医薬、特にaP2の阻害により改善される疾患、具体的には、糖尿病、動脈硬化症および肝疾患などの予防または治療剤として有用である。

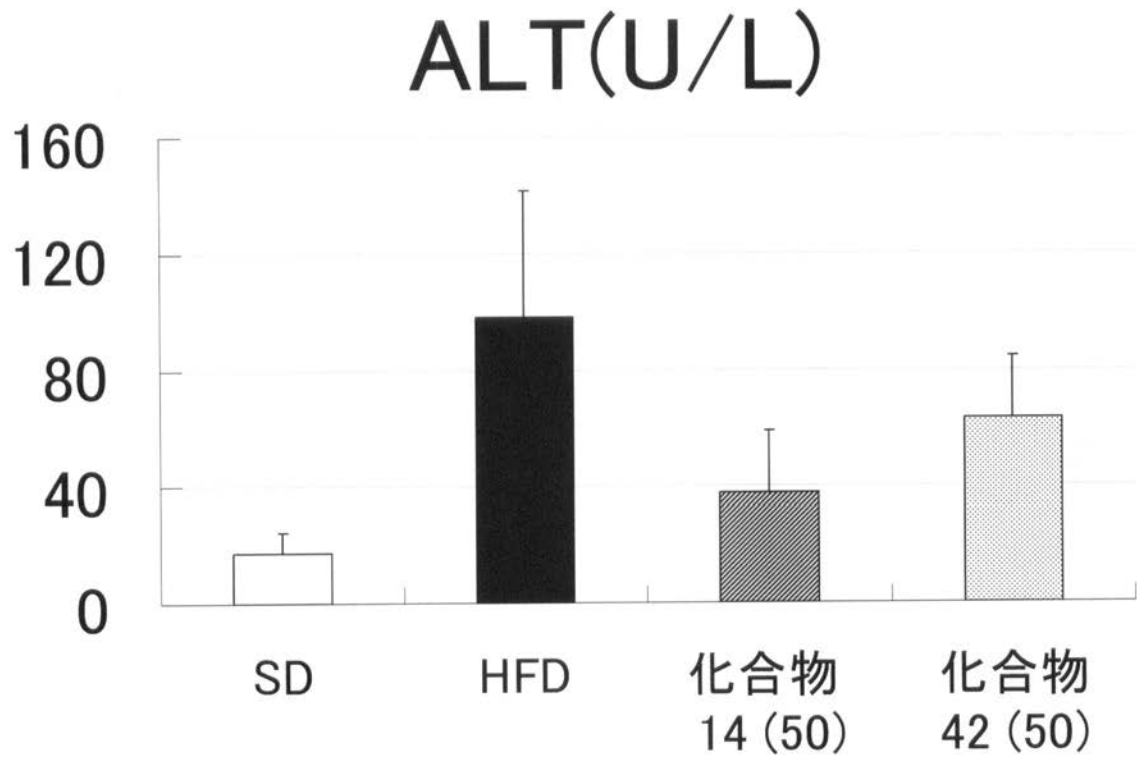
【 図 1 】



(対数変換値にて有意差検定実施)

Mean ± SD
SD vs HFD (Student t-test)
*** : p < 0.001
HFD vs Compound (Dunnett)
§§§ : p < 0.001

【 図 2 】



(対数変換値にて有意差検定実施)

Mean ± SD
SD vs HFD (Student t-test)
*** : p < 0.001
HFD vs Compound (Dunnett)
§ § § : p < 0.001

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	

- (72)発明者 江島 智子
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内
- (72)発明者 徳増 宗孝
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内
- (72)発明者 吉田 智美
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内
- (72)発明者 竹下 亘
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC06 CC12 CC15 CC22 CC29 CC47 CC75 CC92
DD04 DD06 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17 BC30 BC36 BC42 BC62 GA02
GA04 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZC80
4C204 BB01 BB09 CB03