

(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2007-262009

(P2007-262009A)

(43) 公開日 平成19年10月11日(2007.10.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/18 (2006.01)</b>	C07D 209/18	4C063
<b>C07D 409/12 (2006.01)</b>	C07D 409/12 CSP	4C086
<b>A61K 31/4025 (2006.01)</b>	A61K 31/4025	4C204
<b>A61K 31/405 (2006.01)</b>	A61K 31/405	
<b>A61K 31/381 (2006.01)</b>	A61K 31/381	

審査請求 未請求 請求項の数 21 O L (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-90310 (P2006-90310)	(71) 出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22) 出願日	平成18年3月29日 (2006.3.29)	(72) 発明者	町永 信雄 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
		(72) 発明者	吉野 利治 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
		(72) 発明者	千葉 淳 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

最終頁に続く

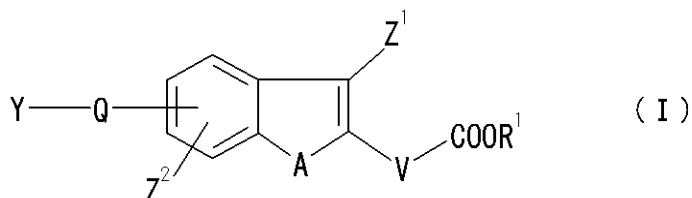
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリール低級カルボン酸誘導体

(57) 【要約】

【課題】 S1P 受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤としての優れた効果を発揮し、かつ副作用が少なく経口投与が可能な新規な化合物を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



10

[ 式中、

V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  などを表し； $R^1$  は水素原子または低級アルキル基を表し；A は  $-N(R^2)-$  または  $-O-$  を表し； $Z^1$  および  $Z^2$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基またはアミノ基などを表し；Q は、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$  または  $-CH_2-O-CH_2-$  などを表し；Y は置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよい5~6員の芳香族複素環基を表す。]

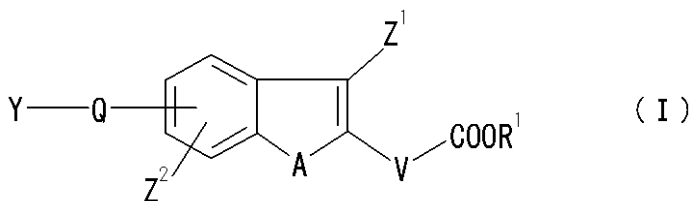
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



10

[ 式中、

V は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、または  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$  (ここで、基 V は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる 1~4 個の基を置換基として有していてもよい。また、基 V 上の 1 個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成していてもよい。) を表し、

20

$R^1$  は、水素原子または低級アルキル基を表し、

A は、 $-N(R^2)-$  (ここで、 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基を表す。) または  $-O-$  を表し、

$Z^1$  および  $Z^2$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、またはジ低級アルキルカルバモイル基を表し、

Q は、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、または  $-CH_2-C-C-$  (ここで、基 Q は、1~2 個の低級アルキル基を置換基として有していてもよい。) を表し、

30

Y は、置換基を有していてもよいフェニル基、または、置換基を有していてもよい 5~6 員の芳香族複素環基を表す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

## 【請求項 2】

一般式 (I) 中の V が、 $-CH_2-CH_2-$  または  $-CH=CH-$  (ここで、基 V は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる 1~4 個の基を置換基として有していてもよい。また、基 V 上の 1 個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成していてもよい。) である、請求項 1 に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

40

## 【請求項 3】

一般式 (I) 中の Q が、 $-CH_2-O-$  (ここで、基 Q は、1~2 個の低級アルキル基を置換基として有していてもよい。) である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

## 【請求項 4】

一般式 (I) 中の Y が、置換基を有していてもよい、フェニル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピ

50

リジル基およびピリダジニル基からなる群より選ばれるいずれか1つである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項5】

一般式(1)中のYが、置換基を有していてもよい、フェニル基、チエニル基およびピラゾリル基からなる群より選ばれるいずれか1つである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項6】

一般式(1)中のYにおける置換基が、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、窒素原子を結合部位とする単環性の4～6員の含窒素飽和複素環基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基およびフェニル基(ここで、このフェニル基はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基およびジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1～2個の基を置換基として有していてもよい。)からなる群より選ばれる1～3個の基である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

10

【請求項7】

一般式(1)中のYにおける置換基が、ニトロ基、シアノ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基およびフェニル基(ここで、このフェニル基はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基およびジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1～2個の基を置換基として有していてもよい。)からなる群より選ばれる1～3個の基である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

20

【請求項8】

一般式(1)中のYにおける置換基が、ハロゲノ低級アルキル基およびフェニル基(ここで、このフェニル基はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基およびジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1～2個の基を置換基として有していてもよい。)である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

30

【請求項9】

一般式(1)中のAが、 $-N(R^2)-$ (ここで、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項10】

一般式(1)中のAが $-N(R^2)-$ (ここで、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)であり、Qの結合位置が5位である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

40

【請求項11】

一般式(1)中のAが $-O-$ である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項12】

一般式(1)中のAが $-O-$ であり、Qの結合位置が6位である、請求項1～8および11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項13】

一般式(1)中の $Z^1$ および $Z^2$ がともに水素原子である、請求項1～12のいずれか1

50

項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 14】

一般式(1)中のR<sup>1</sup>が水素原子である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 15】

(E)-3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸、3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、(E)-3-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸、3-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、3-[6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]プロピオン酸、3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]プロピオン酸、3-[3-メチル-6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]プロピオン酸 ナトリウム塩、3-[5-[[2-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル]メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、3-[5-[(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、[[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メトキシ]酢酸、3-[5-(3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、3-[5-[(2,6-ジクロロピフェニル-4-イル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、3-[1-メチル-5-[(2-ニトロピフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、3-[5-[(2-メトキシピフェニル-4-イル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、3-[5-[(2-シアノピフェニル-4-イル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、3-[1-メチル-5-[(2-トリフルオロメチルピフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、5-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]ペンタン酸、3-[5-[(4-フェニル-3-メトキシメチルフェニル-1-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸、2,2-ジメチル-3-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]-3-ヒドロキシプロピオン酸、3-[1-エチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸および[[5-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]酢酸から選ばれる、いずれか1つの化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 16】

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

【請求項 17】

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するS1P受容体アゴニスト。

【請求項 18】

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するS1P1受容体アゴニスト。

【請求項 19】

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効

成分として含有する免疫抑制剤。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、および/またはアレルギー性疾患の治療剤および/または予防剤。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選択される 1 種または 2 種以上を組み合わせる医薬。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘテロアリアル低級カルボン酸誘導体、特にスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤として用いることができる化合物、及びこれら含有する医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン - 1 - リン酸 (以下、S1P という) の受容体は、G 蛋白関連型受容体である Endothelial Differentiation Gene (EDG) ファミリーに属し、S1P1、S1P2、S1P3、S1P4 および S1P5 の 5 種類のサブタイプからなり、それぞれ EDG - 1、EDG - 5、EDG - 3、EDG - 6 および EDG - 8 とも呼ばれている。

20

【0003】

スフィンゴシン類似構造を持つ FTY720 (2 - アミノ - 2 - [2 - (4 - オクチルフェニル)エチル] - 1, 3 - プロパンジオール塩酸塩) は、以前より免疫抑制作用を有することが知られていた (特許文献 1)。FTY720 は *in vitro* では IL - 2 などのサイトカインの産生を抑制する作用を持たず、既存の免疫抑制剤である FK506 やサイクロスポリンとは異なる作用機作であると考えられていたが、最近になって、FTY720 は生体内でリン酸化され、S1P 受容体アゴニストとして作用し、血中のリンパ球数減少を誘導することから、免疫抑制作用を示すということが明らかとなった (非特許文献 1)。FTY720 は、移植および多発性硬化症を対象として臨床試験が行なわれているが、副作用として徐脈が起きることが報告されている (非特許文献 2)。そこでかかる問題点を克服し、かつ高い効果を示す新しい免疫抑制剤の開発が望まれている。

30

【0004】

一方、S1P1 (EDG - 1) 受容体アゴニスト作用を有する N - (ベンゾフランイルメチル) アミノプロピオン酸誘導体や、S1P4 (EDG - 6) 受容体結合能を有する N - (インドリルメチル) アミノプロピオン酸誘導体化合物が、免疫抑制作用を発現することが開示されているが (特許文献 2、3)、優れた効果を発揮し、副作用が少なく、かつ経口投与可能な新規な低分子 S1P 受容体アゴニスト化合物が望まれている。

【0005】

40

【特許文献 1】国際公開第 94 / 008943 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2005 / 000833 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2005 / 020882 号パンフレット

【非特許文献 1】Science, 296, 346 - 349 (2002)

【非特許文献 2】Journal of the American Society of Nephrology, 13 (4), 1073 - 1083 (2002)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、S1P 受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤としての優れた効果を発揮

50

し、かつ副作用が少なく経口投与が可能な新規な化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは上記の課題を解決するため、鋭意研究を行なった結果、従来の化合物とは異なるヘテロアリアル低級カルボン酸構造を有する新規な化合物が、S1P受容体アゴニスト活性を有し、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させ、徐脈などの副作用の少ない免疫抑制剤の有効成分として用いることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

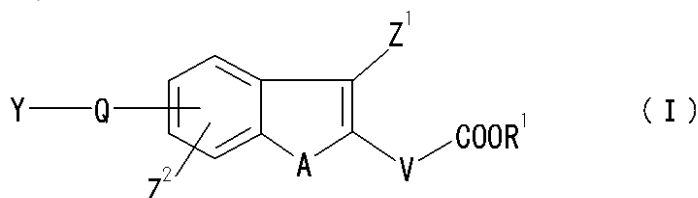
【0008】

すなわち本発明は、以下の一般式(I)

10

【0009】

【化1】



[式中、

Vは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ （ここで、基Vは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる1~4個の基を置換基として有していてもよい。また、基V上の1個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成していてもよい。）を表し、

20

$R^1$ は、水素原子または低級アルキル基を表し、

Aは、 $-N(R^2)-$ （ここで、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表す。）または $-O-$ を表し、

30

$Z^1$ および $Z^2$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、またはジ低級アルキルカルバモイル基を表し、

Qは、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、または $-CH_2-C-C-$ （ここで、基Qは、1~2個の低級アルキル基を置換基として有していてもよい。）を表し、

40

Yは、置換基を有していてもよいフェニル基、または、置換基を有していてもよい5~6員の芳香族複素環基を表す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を提供するものである。

【0010】

また、本発明は、上記化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬；S1P受容体アゴニスト；免疫抑制剤；移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、および/またはアレルギー性疾患の治療剤および/または予防剤を提供するものである。

【0011】

さらに、本発明は、上記化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免

50

疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選ばれる1種または2種以上を組み合わせる医薬を提供するものである。

【発明の効果】

【0012】

本発明で提供されるヘテロアリアル低級カルボン酸誘導体、その塩、およびそれらの溶媒和物は、S1P受容体アゴニスト活性を有し、また、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させるため、免疫抑制剤などの医薬の有効成分として有用であり、例えば、哺乳動物、特にヒトにおける移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患の治療剤および/または予防剤の有効成分として有用である。また、経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させたことから、これらの医薬は、経口投与が可能と考えられる。さらに、これらの医薬は、他のS1P受容体アゴニストで見られる徐脈などの副作用の少ないものである。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

以下に、本明細書中に記載の置換基について説明する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

【0014】

「低級アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1-エチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基などが挙げられる。

20

【0015】

「ハロゲノ低級アルキル基」とは、前記ハロゲン原子を置換基として有する低級アルキル基を示し、ハロゲン原子の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上である場合の各ハロゲン原子の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、クロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、1,1,2,2-テトラフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基などが挙げられる。

【0016】

「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、ヒドロキシ基を置換基として有する前記低級アルキル基を示し、例えばヒドロキシメチル基、(1-ヒドロキシ)エチル基、(2-ヒドロキシ)エチル基、(1-ヒドロキシ)プロピル基、(2-ヒドロキシ)プロピル基、(3-ヒドロキシ)プロピル基などが挙げられる。

30

【0017】

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルオキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基などが挙げられる。

【0018】

「低級アルコキシアルキル基」とは、前記低級アルコキシ基を置換基として有する低級アルキル基を示し、低級アルコキシ基の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上である場合の各低級アルコキシ基の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基などが挙げられる。

40

【0019】

「ハロゲノ低級アルコキシ基」とは、前記ハロゲン原子を置換基として有する低級アルコキシ基を示し、ハロゲン原子の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上である場合の各ハロゲン原子の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などが挙げられる。

50

## 【0020】

「モノ低級アルキルアミノ基」とは、1個の前記低級アルキル基を置換基として有するアミノ基を示し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基などが挙げられる。

## 【0021】

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、2個の前記低級アルキル基を置換基として有するアミノ基を示し、2個の各低級アルキル基の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、ジメチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基などが挙げられる。

## 【0022】

「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルオキシカルボニル基を示す。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

10

## 【0023】

「アシルアミノ基」とは、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のアシル基を置換基として有するアミノ基、および、ベンゾイル基(このベンゾイル基はハロゲン原子などを置換基として有していてもよい)を置換基として有するアミノ基を示し、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、2-クロロベンゾイルアミノ基などが挙げられる。

## 【0024】

「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を示し、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基、n-ブタンスルホニル基、イソブタンスルホニル基、n-ペンタンスルホニル基などが挙げられる。

20

## 【0025】

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキル基を置換基として有するスルホニルアミノ基を示し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基などが挙げられる。

## 【0026】

「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、1個の前記低級アルキル基を置換基として有するカルバモイル基を示し、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基などが挙げられる。

30

## 【0027】

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、2個の前記低級アルキル基を置換基として有するカルバモイル基を示し、2個の各低級アルキル基の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-エチルカルバモイル基などが挙げられる。

## 【0028】

「モノ低級アルキルスルファモイル基」とは、1個の前記低級アルキル基を置換基として有するアミノスルホニル基を示し、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基などが挙げられる。

40

## 【0029】

「ジ低級アルキルスルファモイル基」とは、2個の前記低級アルキル基を置換基として有するアミノスルホニル基を示し、2個の各低級アルキル基の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、N-メチル-N-エチルスルファモイル基などが挙げられる。

## 【0030】

「5~6員の芳香族複素環基」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の単環の芳香族複素環基を示し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、イ

50

ソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基などが挙げられる。

【0031】

「窒素原子を結合部位とする単環性の4～6員の含窒素飽和複素環基」とは、少なくとも1個の窒素原子を環の構成原子として含む4～6員の飽和の単環性の複素環基であって、一般式(1)中のYと窒素原子で結合することを示す。例えば、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基などが挙げられる。

【0032】

以下に、V、R<sup>1</sup>、A、R<sup>2</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、QおよびYの好ましい態様について説明する。

【0033】

一般式(1)におけるVは、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-（ここで、基Vは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよい。また、基V上の1個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成していてもよい。）を表す。なお、これら基Vの左右のいずれが一般式(1)中の-COOR<sup>1</sup>と結合していてもよい。基Vは無置換でもよいし、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよい。基Vが2～4個の置換基を有している場合、各置換基の種類は同じであってもよいし、異なってもよく、各置換基が基Vの同じ炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。また、基V上の1個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成していてもよい。基V上の1個の炭素原子がシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成し、さらに基V上の他の炭素原子がハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよい。

【0034】

Vとしては、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-および-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-（ここで、基Vは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよい。また、基V上の1個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成していてもよい。）が好ましく、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-および-CH=CH-（ここで、基Vは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよい。また、基V上の1個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成していてもよい。）がより好ましく、無置換の-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-および無置換の-CH=CH-がさらに好ましい。基Vが1～4個の置換基を有している場合の置換基としては、水酸基およびメチル基が好ましい。

【0035】

10

20

30

40

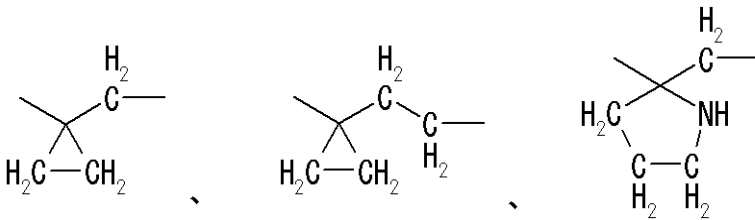
50

基Vが、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選ばれる1~4個の基を置換基として有している場合の具体例としては、例えば -CH(F)-CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-C(F)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>2</sub>OH)-CH<sub>2</sub>-、-CH(NHCOCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH(NHCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH(F)-O-CH(F)-などが挙げられ、これら具体例における左右のいずれが一般式(1)中の-COOR<sup>1</sup>と結合していてもよい。また、基V上の1個の炭素原子が、当該炭素原子の置換基と一体化してシクロプロパン環、シクロブタン環、ピロリジン環、またはピペリジン環を形成している場合の具体例としては、

10

【0036】

【化2】



20

などが挙げられ、これら具体例における左右のいずれが一般式(1)中の-COOR<sup>1</sup>と結合していてもよい。

【0037】

一般式(1)におけるR<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し、水素原子が好ましい。R<sup>1</sup>における低級アルキル基としては、メチル基、エチル基などが挙げられ、メチル基が好ましい。

【0038】

一般式(1)におけるAは、-N(R<sup>2</sup>)- (ここで、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。) または -O- を表し、-N(R<sup>2</sup>)- (ここで、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。) が好ましい。R<sup>2</sup>としては水素原子が好ましい。R<sup>2</sup>における低級アルキル基としては、メチル基、エチル基などが挙げられ、メチル基が好ましい。

30

【0039】

一般式(1)におけるZ<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、またはジ低級アルキルカルバモイル基を表し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>がともに水素原子であることが好ましい。

【0040】

一般式(1)におけるQは、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-C-C-、または-CH<sub>2</sub>-C-C- (ここで、基Qは、1~2個の低級アルキル基を置換基として有していてもよい。) を表す。これらの基の左右のいずれが一般式(1)中のYと結合していてもよい。基Qは無置換でもよいし、1~2個の低級アルキル基を置換基として有していてもよい。基Qが2個の低級アルキル基を置換基として有している場合、それぞれの低級アルキル基の種類は同じであってもよいし異なってもよく、2個の低級アルキル基が基Qの同じ炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

40

【0041】

Qとしては、-CH<sub>2</sub>-O- (ここで、基Qは、1~2個の低級アルキル基を置換基と

50

して有していてもよい。)が好ましく、無置換の  $-CH_2-O-$  がより好ましい。これら具体例における左右のいずれが一般式(1)中のYと結合していてもよい。基Qが1~2個の低級アルキル基を置換基として有している場合の置換基としては、1個のメチル基が好ましい。基Qが1~2個の低級アルキル基を置換基として有している場合の具体例としては、例えば  $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-O-$  などが挙げられ、これら具体例における左右のいずれが一般式(1)中のYと結合していてもよい。Qの結合位置としては、一般式(1)中のAを含んで構成される二環性のヘテロアリアル環においてAを1位とした時の4位、5位、6位および7位のいずれでもよいが、Aが  $-N(R^2)-$  (ここで、 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基を表す。)である場合は5位であることが好ましく、Aが  $-O-$  である場合は6位であることが好ましい。

10

## 【0042】

一般式(1)におけるYは、置換基を有していてもよいフェニル基、または、置換基を有していてもよい5~6員の芳香族複素環基を表す。Yとしては、置換基を有していてもよい、フェニル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基およびピリダジニル基が好ましく、置換基を有していてもよい、フェニル基、チエニル基およびピラゾリル基がより好ましい。これらの基は無置換でもあってよいし、1~3個の置換基を有していてもよいが、1~3個の置換基を有していることが好ましく、2~3個の置換基を有していることがより好ましく、2個の置換基を有していることがさらに好ましい。2または3個の置換基を有している場合には、それぞれの置換基の種類は同じであってもよいし異なってもよい。

20

## 【0043】

前記のフェニル基および5~6員の芳香族複素環基が有する置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、窒素原子を結合部位とする単環性の4~6員の含窒素飽和複素環基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基およびフェニル基(ここで、このフェニル基はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基およびジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1~2個の基を置換基として有していてもよい。)が好ましく、ニトロ基、シアノ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基およびフェニル基(ここで、このフェニル基はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基およびジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1~2個の基を置換基として有していてもよい。)がより好ましく、シアノ基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基および無置換のフェニル基がさらに好ましい。

30

## 【0044】

前記のフェニル基および5~6員の芳香族複素環基が有する置換基が、フェニル基である場合、このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基およびジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1~2個の基を置換基として有していてもよく、2個の置換基を有している場合、それぞれの置換基の種類は同じであってもよいし異なってもよい。

40

## 【0045】

また、前記のフェニル基および5~6員の芳香族複素環基が、2個の置換基を有している場合には、一方の置換基がハロゲノ低級アルキル基であり、他方の置換基がフェニル基(ここで、このフェニル基はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、

50

モノ低級アルキルカルバモイル基およびジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個の基を置換基として有していてもよい。) であることが好ましい。

【0046】

Y の具体例としては、2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル基、2 - シアノビフェニル - 4 - イル基、4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル基などが挙げられ、4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル基が好ましい。

【0047】

Y が置換基を有していてもよいフェニル基であって、そのフェニル基が 2 個の置換基を有している場合、Q はフェニル基の 1 位に結合し、当該 2 個の置換基はフェニル基の 3 位および 4 位、ならびに、3 位および 5 位に結合していることが好ましく、3 位および 4 位に結合していることがより好ましい。また、そのフェニル基が 3 個の置換基を有している場合、Q はフェニル基の 1 位に結合し、当該 3 個の置換基はフェニル基の 3 位、4 位および 5 位に結合していることが好ましい。

10

Y が置換基を有していてもよいフリル基である場合、Q はフリル基の 2 位に結合していることが好ましく、ここでそのフリル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はフリル基の 4 位および 5 位に結合していることが好ましい。

Y が置換基を有していてもよいチエニル基である場合、Q はチエニル基の 2 位に結合していることが好ましく、ここでそのチエニル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はチエニル基の 4 位および 5 位に結合していることが好ましい。

Y が置換基を有していてもよいオキサゾリル基の場合、Q はオキサゾリル基の 2 位に結合していることが好ましく、ここでそのオキサゾリル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はオキサゾリル基の 4 位および 5 位に結合していることが好ましい。

20

Y が置換基を有していてもよいチアゾリル基の場合、Q はチアゾリル基の 2 位に結合していることが好ましく、ここでそのチアゾリル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はチアゾリル基の 4 位および 5 位に結合していることが好ましい。

Y が置換基を有していてもよいイミダゾリル基の場合、Q はイミダゾリル基の 4 位に結合していることが好ましく、ここでそのイミダゾリル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はイミダゾリル基の 1 位および 2 位に結合していることが好ましい。

Y が置換基を有していてもよいピラゾリル基の場合、Q はピラゾリル基の 3 位に結合していることが好ましく、ここでそのピラゾリル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はピラゾリル基の 1 位および 5 位に結合していることが好ましい。

30

Y が置換基を有していてもよいトリアゾリル基の場合、トリアゾリル基としては 1, 2, 4 - トリアゾリル基が好ましい。また、Q は 1, 2, 4 - トリアゾリル基の 3 位に結合していることが好ましく、ここでその 1, 2, 4 - トリアゾリル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基は 1, 2, 4 - トリアゾリル基の 1 位および 5 位に結合していることが好ましい。

Y が置換基を有していてもよいピリジル基の場合、Q はピリジル基の 2 位または 3 位に結合していることが好ましく、ここでそのピリジル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はピリジル基の 5 位および 6 位に結合していることが好ましい。

Y が置換基を有していてもよいピリダジニル基の場合、Q はピリダジニル基の 3 位に結合していることが好ましく、ここでそのピリダジニル基が 2 個の置換基を有している場合、当該 2 個の置換基はピリダジニル基の 5 位および 6 位に結合していることが好ましい。

40

【0048】

本発明の化合物の具体例としては、(E) - 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸、3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、(E) - 3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸、3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [

50

6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [3 - メチル - 6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸 ナトリウム塩、3 - [5 - [[2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル]メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、[[1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]メトキシ]酢酸、3 - [5 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(2, 6 - ジクロロピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [1 - メチル - 5 - [(2 - ニトロピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(2 - メトキシピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(2 - シアノピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [1 - メチル - 5 - [(2 - トリフルオロメチルピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、5 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]ペンタン酸、3 - [5 - [(4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、2, 2 - ジメチル - 3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピオン酸、3 - [1 - エチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、[[5 - (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]酢酸などが挙げられ、(E) - 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸、3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [[2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル]メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、[[1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]メトキシ]酢酸、3 - [5 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(2, 6 - ジクロロピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [1 - メチル - 5 - [(2 - ニトロピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(2 - メトキシピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [5 - [(2 - シアノピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸、3 - [1 - メチル - 5 - [(2 - トリフルオロメチルピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸および3 - [5 - [(4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸が好ましく、3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸および3 - [5 - [[2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル]メトキシ] - 1 H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸がより好ましい。

【0049】

本発明の化合物が分子中に1個又はそれ以上の不斉中心を有するとき、特に明示していない場合は鏡像体、ラセミ体、ジアステレオマーおよびそれらの混合物をも包含する。また本発明の化合物が幾何異性体を含むとき、特に明示していない場合はシス配置化合物、トランス配置化合物およびそれらの混合物、さらに本発明の化合物が互変異性体を含むとき、特に明記していない場合はいずれの互変異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0050】

本発明は、これら一般式(1)で表される化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物を包含する。

【0051】

本発明の化合物の塩としては例えばカリウム、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属の塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属の塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩などのアンモニウム塩、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、N-メチルグルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機アミンの塩、塩酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。

10

【0052】

本発明の化合物の溶媒和物としては、例えば水和物、メタノール和物、エタノール和物などが挙げられる。

【0053】

本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物は、プロドラッグとして存在することもできる。プロドラッグとしては、例えば一般式(1)で表される化合物のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物などが挙げられる。

20

【0054】

以下に、一般式(1)で表される化合物の製造方法について述べる。ただし、製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

一般式(1)で表される化合物およびその製造中間体は、以下に述べる種々の公知の反応を利用して製造することができる。その際、原料または中間体の段階で官能基を適当な保護基で保護する場合がある。このような官能基としては、例えば水酸基、カルボキシ基、アミノ基、カルボニル基等を挙げることができ、保護基の種類、並びにそれらの保護基の導入と除去の条件は、例えば *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Green and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991) に記載のものを参考にすることができる。

30

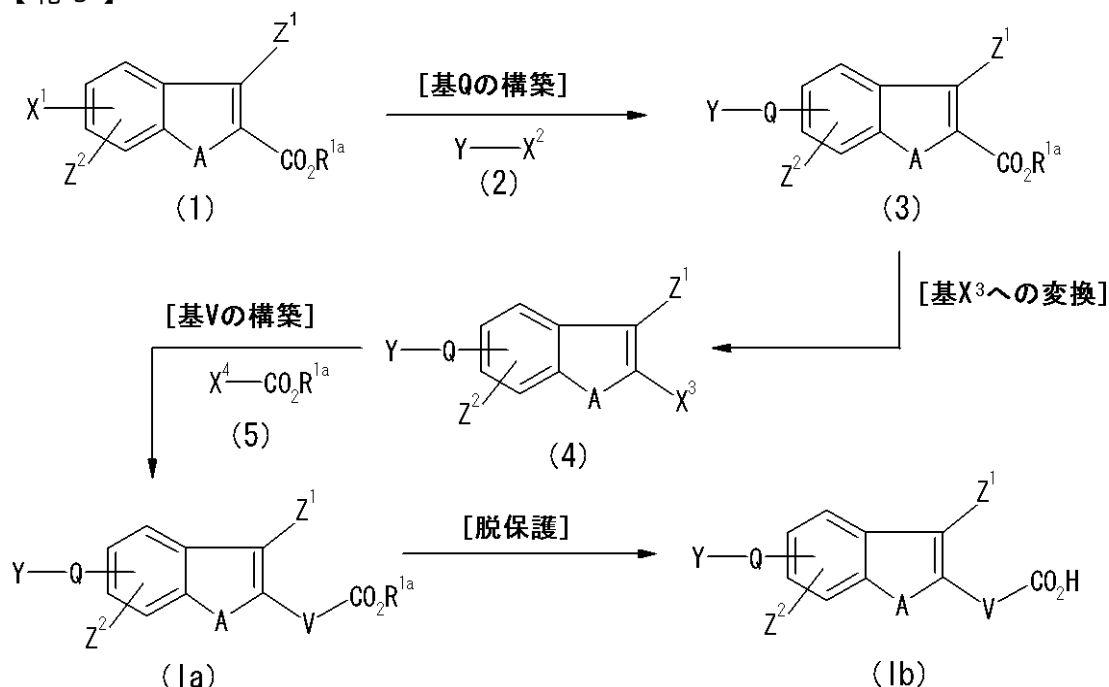
【0055】

本発明の化合物(I)は、下記の[製造法1]により製造することができる。

[製造法1]

【0056】

## 【化3】



10

[式中、 $R^{1a}$ は低級アルキル基を表し、 $X^1$ および $X^2$ は互いに反応してQを形成する基を表し、 $X^3$ および $X^4$ は互いに反応してVを形成する基を表し、A、Q、V、Y、 $Z^1$ および $Z^2$ は一般式(I)と同じものを表す。]

20

本発明の化合物(I)中のエステル体(Ia)は、化合物(1)を化合物(2)と反応させて基Qを構築して化合物(3)とし、引き続き化合物(3)のエステル部位を $X^3$ に変換して化合物(4)とした後、化合物(4)を化合物(5)と反応させて基Vを構築して製造することができる。また、カルボン酸誘導体(Ib)は、エステル体(Ia)をアルカリまたは酸加水分解することにより製造することができる。

## 【0057】

上記[製造法1]における中間体の化合物(3)の製法について、以下に述べる([製造法A-1]~[製造法A-5])。

30

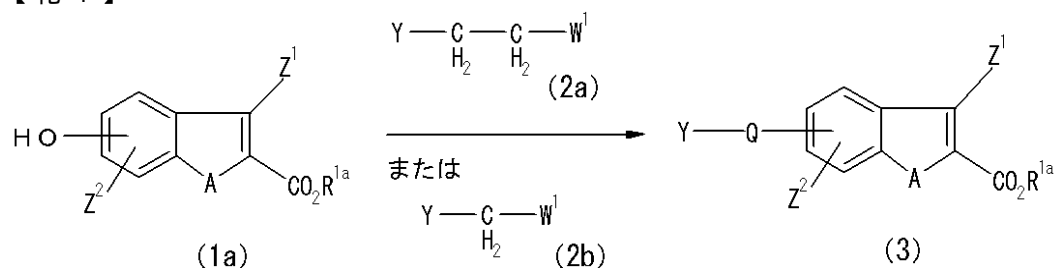
## 【0058】

基Qが $-CH_2-CH_2-O-$ または $-CH_2-O-$ である化合物(3)は、下記の方法で製造することができる。

## [製造法A-1]

## 【0059】

## 【化4】



40

[式中、Qは $-CH_2-CH_2-O-$ または $-CH_2-O-$ を表し、 $W^1$ は水酸基または脱離基を表し、A、 $R^{1a}$ 、Y、 $Z^1$ および $Z^2$ は前記と同じものを表す。]

上記の[製造法A-1]は、大別して下記の2つに分けることができる。

## 【0060】

(1)  $W^1$ が水酸基の場合

エステル体(3)は、フェノール誘導体(1a)とアルコール誘導体(2aまたは2b)を、アゾ試薬およびホスフィン化合物で処理(光延反応)することにより製造することが

50

できる。アゾ試薬としては、アゾジカルボン酸 ジエチル エステル、アゾジカルボン酸 ジイソプロピル エステル、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジンおよび1, 1' - アゾビス(N, N - ジメチルホルムアミド)等を挙げることができる。アゾ試薬の使用量は、フェノール誘導体(1 a)に対して等モル~1.2倍モルの範囲が好ましい。ホスフィン化合物としては、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィンおよびトリメチルホスフィン等が挙げられる。ホスフィン化合物の使用量は、フェノール誘導体(1 a)に対して等モル~1.3倍モルの範囲が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等の極性溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、およびジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。反応温度としては、0 ~ 溶媒の沸点の範囲であり、0 ~ 80 の範囲が好ましい。反応時間は、通常1 ~ 24時間程度である。

10

## 【0061】

(2)  $W^1$  が脱離基の場合

化合物(3)は、塩基の存在下にフェノール誘導体(1 a)を化合物(2 aまたは2 b)でアルキル化することによっても製造することができる。化合物(2 a)または(2 b)の脱離基 $W^1$ としては、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基およびベンゼンスルホニルオキシ基等が好ましい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属の水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属の水素化物、または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属の炭酸塩を挙げることができる。塩基の使用量は、化合物(2 aまたは2 b)に対して等モル~1.5倍モルの範囲が好ましい。溶媒としては、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、アセトニトリル等の不活性極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒を挙げることができる。反応温度としては、-20 ~ 溶媒の沸点の範囲であり、0 ~ 150 の範囲が好ましい。反応時間は、通常1 ~ 48時間程度である。

20

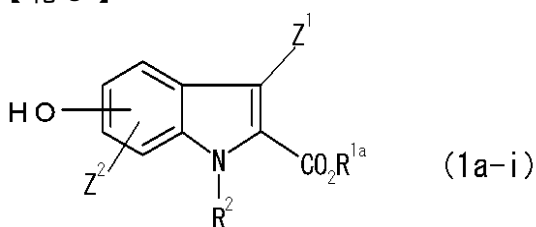
## 【0062】

[製造法A-1]で使用した化合物(1 a)は、市販であるか、下記に示す方法で製造できる。

(1) AがN-R<sup>2</sup>である化合物(1 a-i)の場合

## 【0063】

【化5】



30

[式中、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。]

化合物(1 a-i)は、市販であるか、またはCoowar, D.らの方法(J. Med. Chem. 2004, 47, 6270-6282.)、Bashford, K. E.らの方法(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 1672-1687.)、Hiroya, K.らの方法(J. Org. Chem., 2004, 69, 1126-1136.)、およびEzquerria, J.らの方法(J. Org. Chem. 1996, 61, 5804-5812.)により製造することができる。

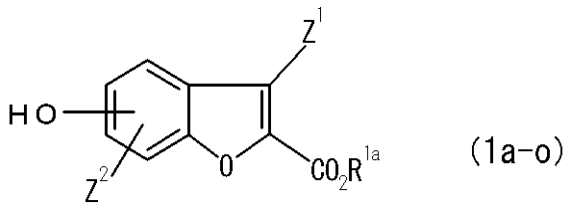
40

## 【0064】

(2) Aが酸素原子である化合物(1 a-o)の場合

## 【0065】

## 【化6】



[ 式中、 $R^{1a}$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。 ]

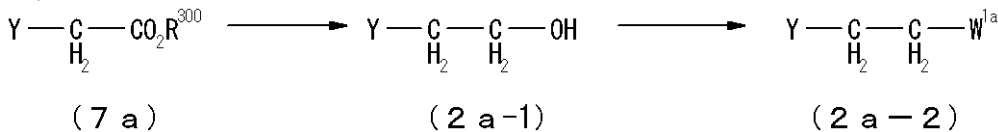
化合物 (1a-o) は、市販であるか、または例えば Lanitte, G. らの方法 (Eur. J. Med. Chem. - Chem. Ther., 1986, 21(5), 379-383.)、Ple, P. A. らの方法 (J. Med. Chem. 2004, 47, 871-887.)、および Arcadi, A. らの方法 (Synthesis, 1986, 9, 749-751.) に従って製造することができる。

## 【0066】

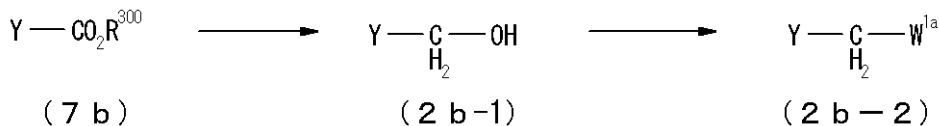
[ 製造法 A-1 ] で使用した化合物 (2a および 2b) は、市販であるか、下記に示す方法で製造できる。

## 【0067】

## 【化7】



20



( 式中、 $W^{1a}$  は脱離基を表し、 $R^{300}$  は低級アルキル基を表し、 $Y$  は前記と同じものを表す。 )

化合物 (2a) 中で、 $W^1$  が水酸基である化合物 (2a-1) は、化合物 (7a) を還元することにより製造することができる。参考文献としては、実験化学講座 (第四版、Vol. 26. 日本化学会編、丸善株式会社) 「有機合成VIII: 不斉合成・還元・糖・標識化合物、P185~P248」を挙げるができる。

化合物 (2a) 中で、 $W^1$  が脱離基である化合物 (2a-2) は、アルコール体 (2a-1) から、常法に基づき水酸基をアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基またはハロゲン等の脱離基に変換することにより製造できる。参考文献としては、実験化学講座 (第四版、Vol. 19. 日本化学会編、丸善株式会社) 「有機合成I: 炭化水素・ハロゲン化合物、P438~P446およびP465~470」を挙げるができる。

## 【0068】

40

化合物 (2b-1 および 2b-2) は、上記化合物 (2a-1 および 2a-2) の製造法を用いて同様に製造することができる。

上記の化合物 (7a および 7b) は市販であるか、または下記の (a) ~ (j) に挙げる方法に従って製造できる。

(a) Pierre, M. らの方法 (Tetrahedron Letters, 1985, 26(33), 3947-3950.);

(b) Illig, C. R. らの方法 (WO9940088);

(c) Gattuso, M. らの方法 (Atti della Societa Peloritana di Scienze Fisiche, Matematiche Naturali, 1968, 14(4), 371-380.);

50

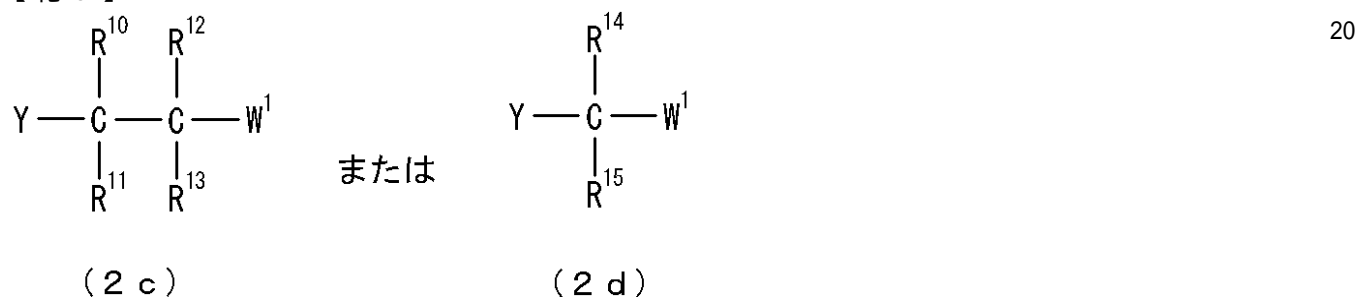
- (d) Matsuo, M. の方法 (WO 91 19708) ;  
 (e) Vicentini, C. B. の方法 (Heterocycles, 2000, 53(6), 1285-1292.) ;  
 (f) Tensmeyer, L. G. の方法 (J. Org. Chem., 1966, 31, 1878-1883.) ;  
 (g) Padwa, A. の方法 (J. Org. Chem., 1982, 47, 786-791.) ;  
 (h) Capuano, L. の方法 (Liebigs Annalen der Chemie, 1985, 12, 2305-2312.) ;  
 (i) Rafferty, M. F. の方法 (J. Med. Chem. 1982, 25, 1204-1208.) ; および  
 (j) Wright, S. W. の方法 (J. Org. Chem. 1994, 59, 6095-6097.) 。

【0069】

なお、基 Q が 1 ~ 2 個の低級アルキル基で置換されている化合物 (3) についても、化合物 (2a または 2b) に代えて、1 ~ 2 個の低級アルキル基を有する試薬 (2c または 2d) を用いれば、同様に製造することができる。

【0070】

【化 8】



[ 式中、 $R^{10} \sim R^{13}$  は、いずれかの 1 ~ 2 個が低級アルキル基であり、他が水素原子であることを表し、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、一方が低級アルキル基であり、他方が水素原子であるか、あるいは両方が低級アルキル基であることを表し、 $W^1$  および Y は前記と同じものを表す。 ]

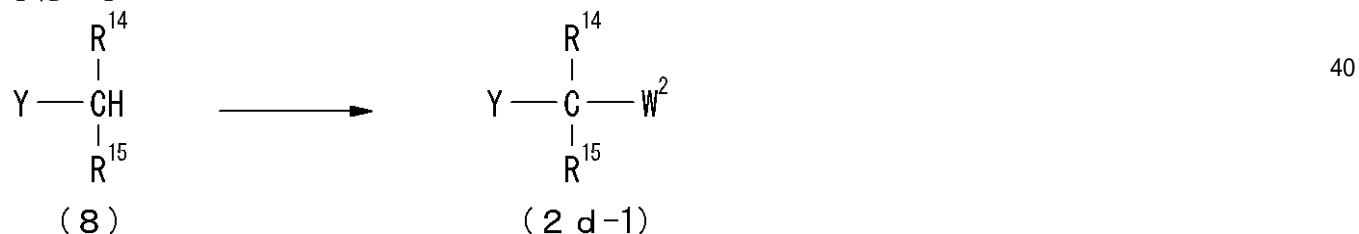
【0071】

化合物 (2c および 2d) は市販であるか、または上記の化合物 (2a または 2b) の製造方法及び参考文献と同様な方法で製造することができる。

化合物 (2d) 中の  $W^1$  が、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である化合物 (2d-1) は、下記の方法でも製造できる。

【0072】

【化 9】



( 式中、 $W^2$  は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  および Y は前記と同じものを表す。 )

化合物 (2d-1) は、化合物 (8) を塩素、臭素、塩化スルフリル、N-プロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミドまたはジ亜塩素酸 tert-ブチル等のハロゲン化試薬を用いるハロゲン化反応を行って製造することができる

る。本ハロゲン化反応は光照射下、または過安息香酸等の触媒の存在下で実施することもできる。ハロゲン化反応の参考文献としては、実験化学講座（第四版、Vol. 19、日本化学会編、丸善株式会社）「有機合成I：炭化水素・ハロゲン化合物、P 427～P 429」を挙げる事ができる。

## 【0073】

上記の化合物(8)は、市販であるか、または下記の(k)～(p)の文献を参考にし製造することができる。

(k) Gupta, A. K. らの方法 (Synlett, 2004, 12, 2227-2229.);

(l) Casalnuovo, A. L. らの方法 (J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4324-4330.);

(m) Schlosser, M. らの方法 (Eur. J. Org. Chem. 2002, 2913-2920.);

(n) Kotone, A. らの方法 (JP 51093999);

(o) Lyga, J. W. らの方法 (Journal of Heterocyclic Chemistry 1990, 27(4), 9191-921.); および

(p) Shridhar, D. R. らの方法 (Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 1983, 22B(12), 1187-1190.).

20

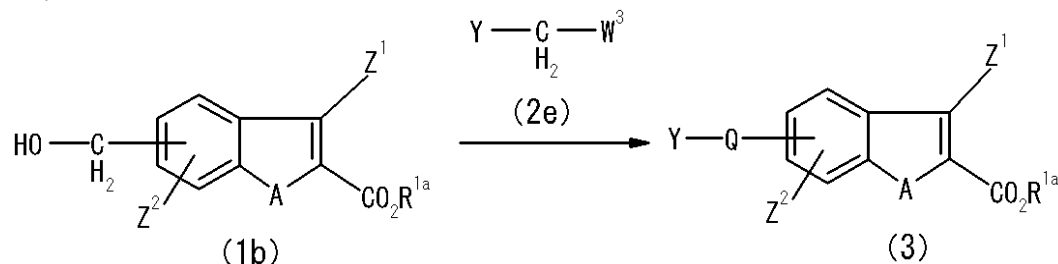
## 【0074】

基Qが-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-である化合物(3)は、下記の方法で製造することができる。

[製造法A-2]

## 【0075】

## 【化10】



30

[式中、Qは-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-を表し、W<sup>3</sup>は脱離基を表し、A、R<sup>1a</sup>、Y、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は前記と同じものを表す。]

化合物(3)は、塩基の存在下にアルコール誘導体である化合物(1b)を化合物(2e)でアルキル化することにより製造することができる。化合物(2e)の脱離基W<sup>3</sup>としては、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基およびベンゼンスルホニルオキシ基等が好ましい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩を挙げる事ができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等の極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒を挙げる事ができる。反応温度としては、-20～溶媒の沸点の範囲であり、0～100の範囲が好ましい。反応時間は、通常1～48時間である。

40

## 【0076】

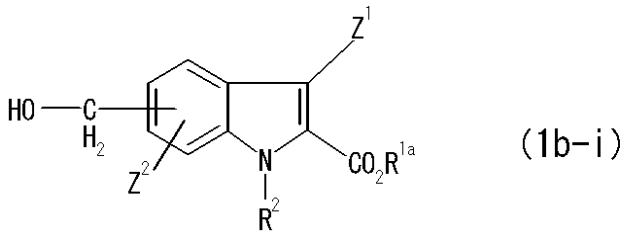
化合物(1b)は、市販であるか、下記に示す方法で製造できる。

(1) AがN-R<sup>2</sup>である化合物(1b-i)の場合

50

【 0 0 7 7 】

【 化 1 1 】



[ 式中、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。 ]

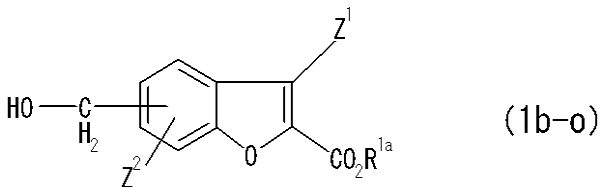
化合物 ( 1 b - i ) は、市販であるか、または特許文献記載の方法 ( W O 2 0 0 5 / 0 8 2 9 0 5 ) を参考に製造することができる。

【 0 0 7 8 】

( 2 ) A が酸素原子である化合物 ( 1 b - o ) の場合

【 0 0 7 9 】

【 化 1 2 】



[ 式中、 $R^{1a}$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。 ]

化合物 ( 1 b - o ) は、市販であるか、前記化合物 ( 1 a - o ) の製造法と同様な方法、または Moradei, O. の方法 ( W O 2 0 0 5 0 3 0 7 0 4 ) を参考に製造することができる。

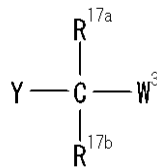
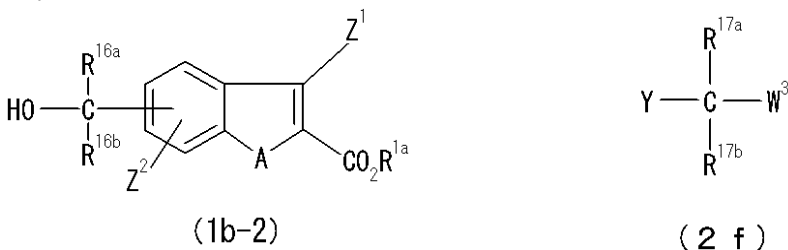
[ 製造法 A - 2 ] で使用した化合物 ( 2 e ) は、市販であるか、上記化合物 ( 2 b ) あるいは化合物 ( 2 d - 1 ) の製造法と同様な方法で、製造することができる。

【 0 0 8 0 】

なお、基 Q が 1 ~ 2 個の低級アルキル基で置換されている化合物 ( 3 ) についても、化合物 ( 1 b ) および / または ( 2 e ) に代えて、1 ~ 2 個の低級アルキル基を有する試薬 ( 1 b - 2 ) および / または ( 2 f ) を用いれば、同様に製造することができる。

【 0 0 8 1 】

【 化 1 3 】



[ 式中、 $R^{16a}$  および  $R^{16b}$ 、 $R^{17a}$  および  $R^{17b}$  は、それぞれ一方が低級アルキル基であり、他方が水素原子であるか、あるいは両方が低級アルキル基であることを表し、A、 $R^{1a}$ 、 $W^3$ 、Y、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。 ]

化合物 ( 1 b - 2 および 2 f ) は市販であるか、または上記の化合物 ( 1 b または 2 e ) の製造方法と同様な方法で製造することができる。

【 0 0 8 2 】

基 Q が  $-CH=CH-$  または  $-CH_2-CH_2-$  である化合物 ( 3 ) は、下記の方法で製造することができる。

[ 製造法 A - 3 ]

10

20

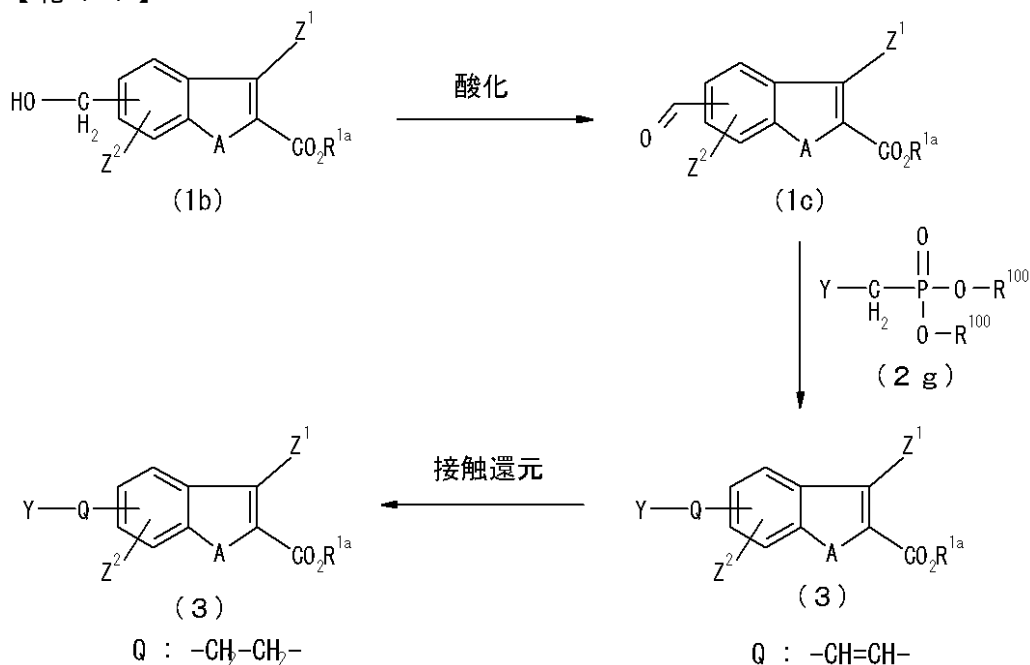
30

40

50

【 0 0 8 3 】

【 化 1 4 】



10

20

[ 式中、Q は  $-\text{CH}=\text{CH}-$  または  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  を表し、 $\text{R}^{100}$  は低級アルキル基を表し、A、 $\text{R}^{1a}$ 、Y、 $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  は前記と同じものを表す。]

基Qが  $-\text{CH}=\text{CH}-$  である化合物(3)は、上記化合物(1b)を酸化して得られるアルデヒド体(1c)を、塩基の存在下に化合物(2g)と処理するWadsworth-Emmons反応を用いて製造することができる。

上記化合物(1b)からアルデヒド体(1c)への酸化反応の酸化剤としては、市販の二酸化マンガンを使用すればよい。二酸化マンガンの使用量は化合物(23または24a)に対して等モル~20倍モルの範囲、好ましくは等モル~1.5倍モルの範囲を挙げることができる。反応溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、クロロホルム、四塩化炭素等の不活性ハロゲン化炭化水素系溶媒を挙げることができる。反応温度は、0~溶媒の沸点の範囲で実施でき、室温~溶媒の沸点の範囲が好ましい。反応時間は、通常4時間から48時間程度である。また、Swern酸化反応を用いる場合には、Bailey, P. S. らの方法(Org. Synth., Collective Volume, 1973, 5, 489.)を参考に実施できる。

30

アルデヒド体(1c)から化合物(3)へのWadsworth-Emmons反応では、塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等を挙げることができる。塩基の使用量は、化合物(2g)に対して等モル~1.2倍モルの範囲が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒を挙げることができる。反応温度としては、-20~溶媒の沸点の範囲であり、0~80が好ましい。反応時間としては、通常1~24時間程度である。

40

【 0 0 8 4 】

また、上記の化合物(3)を接触還元すれば、基Qが  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  である化合物(3)を製造することができる。接触還元の触媒としては、パラジウム(Pd)-炭素、白金(Pt)等を用いればよい。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸等を挙げることができる。反応温度としては、0~溶媒の沸点の範囲であり、室温~80の範囲が好ましい。反応

50

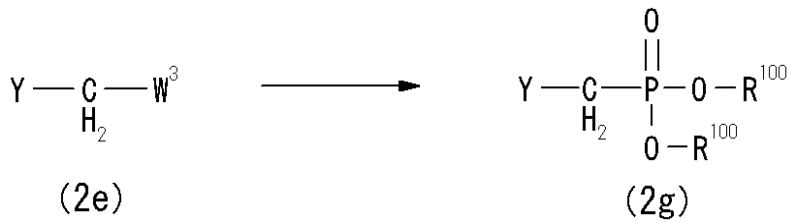
時間は、通常 1 ~ 48 時間程度である。

【0085】

なお、上記の製法で利用した化合物 (2g) は、下記の方法で製造可能である。

【0086】

【化15】



10

(式中、 $\text{R}^{100}$ 、 $\text{W}^3$  および  $\text{Y}$  は前記と同じものを表す。)

化合物 (2g) は、化合物 (2e) を、Arbuzow 反応に付すことにより製造できる。Arbuzow 反応の参考文献としては、例えば Gronowitz, S. らの方法 (Heterocycles 1981, 15(2), 947-959.) を挙げるができる。

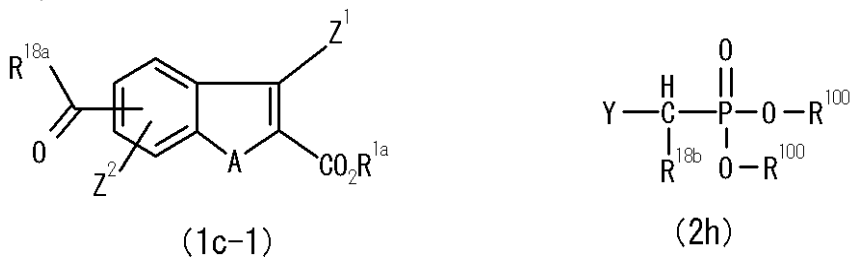
【0087】

なお、基 Q が 1 ~ 2 個の低級アルキル基で置換されている化合物 (3) についても、化合物 (1c) および / または (2g) に代えて、1 個の低級アルキル基を有する化合物 (1c-1) および / または (2h) を用いれば、同様に製造することができる。

20

【0088】

【化16】



[ 式中、 $\text{R}^{18a}$  および  $\text{R}^{18b}$  は低級アルキル基を表し、A、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{100}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  は前記と同じものを表す。 ]

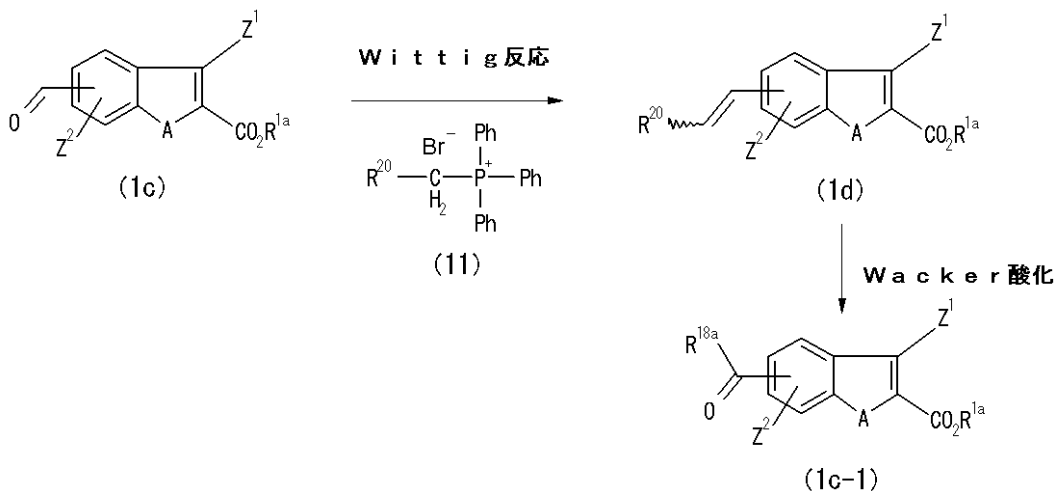
30

【0089】

上記化合物 (1c-1) は、下記の方法で製造可能である。

【0090】

【化17】



40

[ 式中、 $\text{R}^{20}$  は水素原子または低級アルキル基を表し、A、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{18a}$ 、 $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  は前記と同じものを表す。 ]

50

化合物(1c-1)は、上記化合物(1c)を、塩基存在下に市販のWittig試薬(11)と処理してオレフィン体(1d)に変換後、Wacker酸化を行って製造することができる。

Wittig反応に用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等を挙げることができる。塩基の使用量は、化合物(11)に対して等モル~1.2倍モルの範囲が好ましい。溶媒としては、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒を挙げることができる。反応温度としては、-20~溶媒の沸点の範囲であり、0~80が好ましい。反応時間としては、通常1~24時間程度である。

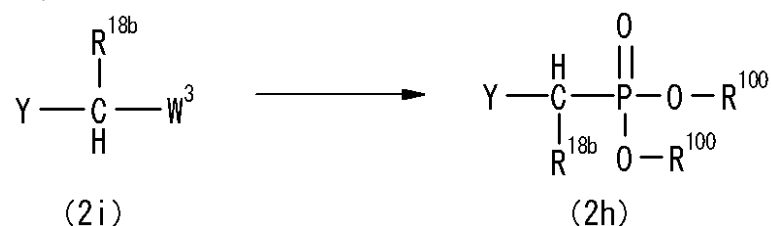
Wacker酸化は、Hegedus, L.S.らの方法(Comp. Org. Syn. 1991, 4, 552-559.)、およびGaunt, M.J.らの方法(Chem. Commun. 2001, 18, 1844-1845.)を参考にすることができる。

【0091】

上記の化合物(2h)は、下記の方法で製造可能である。

【0092】

【化18】



(式中、 $R^{18b}$ 、 $R^{100}$ 、 $W^3$  および  $Y$  は前記と同じものを表す。)

化合物(2h)は、[製造法A-2]で示した化合物(2f)の中で、 $R^{14}$  または  $R^{15}$  のどちらかが水素原子である化合物(2i)を、上記化合物(2g)の製造と同様に、Arbuzow反応に付すことにより製造できる。

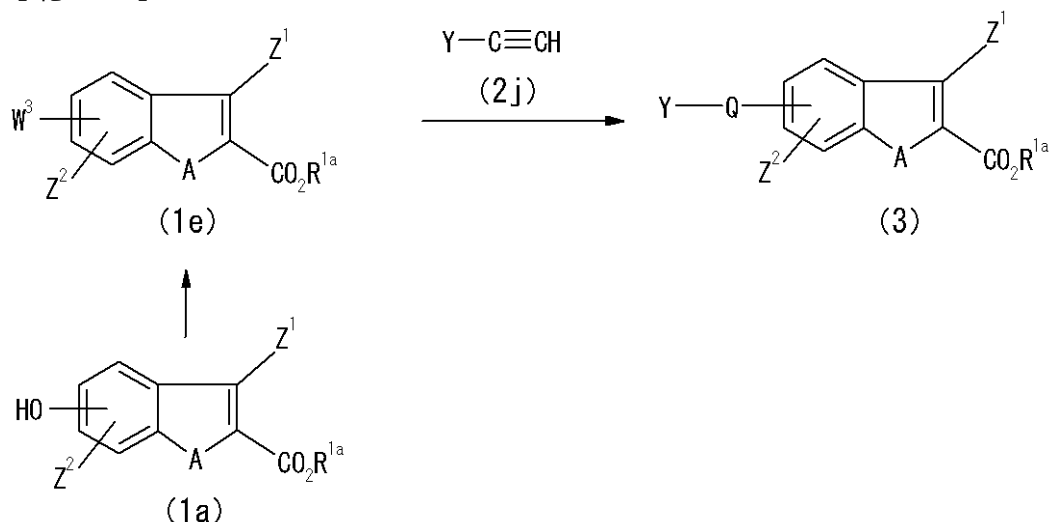
【0093】

基Qが-C-C-である化合物(3)は、下記のカップリング反応により製造することができる。

[製造法A-4]

【0094】

【化19】



[式中、Qは-C-C-を表し、A、 $R^{1a}$ 、 $W^3$ 、Y、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、前記と同じ

ものを表す。]

基Qが  $-C \equiv C-$  である化合物(3)は、金属触媒を用いるカップリング反応を用いて化合物(1e)とアセチレン誘導体(2j)とを反応させることにより製造することができる。本カップリング反応は、菌頭(Sonogashira)反応として知られており、参考文献としては、K. C. Nicolaouらの総説「Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4442-4489.」を挙げる事ができる。

【0095】

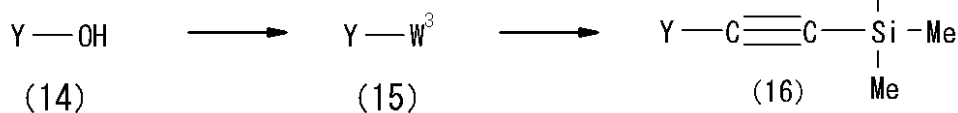
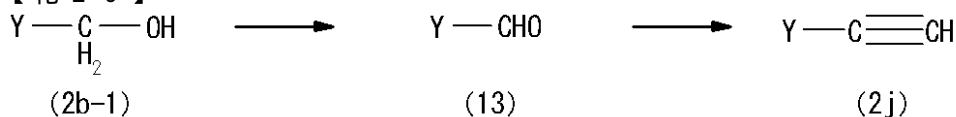
化合物(1e)は、市販であるか、または上記[製造法A-1]で示したアルコール体(2a-1または2b-1)から化合物(2aまたは2b)への変換方法およびThompson, L. S. A.らの方法(Synthesis, 4, 547-550(2005))を準用して、フェノール誘導体(1a)から製造することができる。

【0096】

化合物(2j)は、下記の方法で製造可能である。

【0097】

【化20】



(式中、 $W^3$  およびYは前記と同じものを表す。)

化合物(2j)は、化合物(2b-1)を、二酸化マンガン酸化あるいはSwern酸化して化合物(13)とした後、Miwa, K.らの方法(Synlett, 1994, 2, 107-108.)またはCorey, E.らの方法(Tetrahedron Lett. 1972, 3769-3772.)に従って製造することができる。

また、化合物(2j)は、前記[製造法A-1]に示した化合物(7aおよび7b)の製造方法に関する参考文献と同様な方法で製造可能な化合物(14)を、前記の化合物(1e)の製造と同様に処理して化合物(15)に変換後、上記の金属触媒を用いるカップリング反応を用いて化合物(16)に導き、引き続いてシリル基を除去して製造することができる。本製造法の参考文献としては、Shimada, T.らの方法(J. Org. Chem. 2005, 70, 10178-10181.)を挙げる事ができる。

【0098】

基Qが  $-CH_2-C \equiv C-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  である化合物(3)は、下記の方法で製造することができる。

[製造法A-5]

【0099】

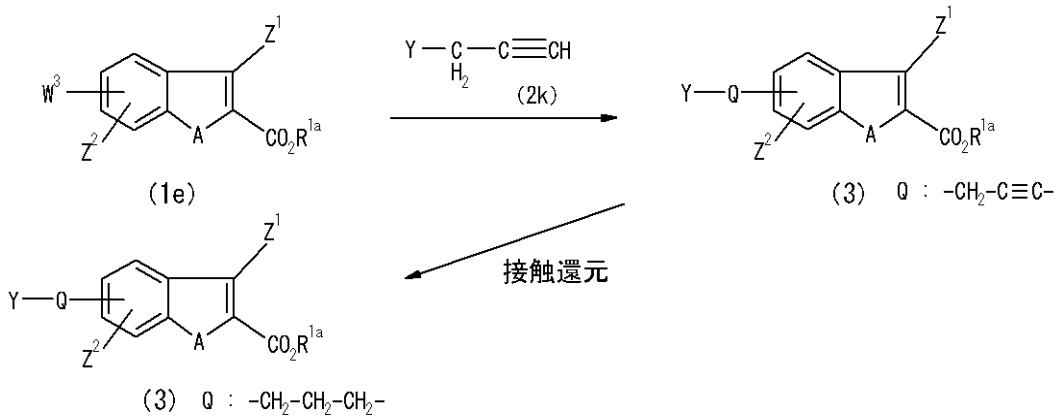
10

20

30

40

## 【化 2 1】



10

[ 式中、Q は  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  または  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  を表し、A、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{W}^3$ 、Y、 $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  は前記と同じものを表す。]

## 【0100】

基 Q が  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  である化合物 (3) は、化合物 (1e) と化合物 (2k) との菌頭 (Sonogashira) 反応で製造できる。反応条件については、[ 製造法 A-4 ] と同様である。

20

## 【0101】

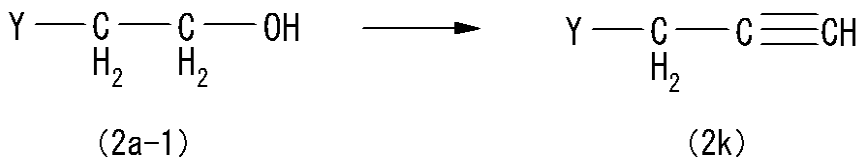
基 Q が  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  である化合物 (3) は、上記の反応で得られた基 Q が  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  である化合物 (3) を接触還元すれば製造可能であり、接触還元の条件は [ 製造法 A-3 ] で示したものと同様である。

## 【0102】

なお、上記の製法で使用した化合物 (2k) は、下記の方法で製造できる。

## 【0103】

## 【化 2 2】



30

[ 式中、Y は前記と同じものを表す。]

化合物 (2k) は、化合物 (2a-1) を、[ 製造法 A-4 ] に示した化合物 (2j) の製造と同様に製造することができる。

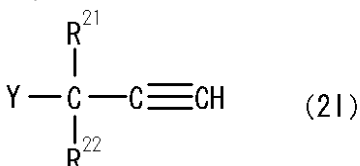
## 【0104】

なお、基 Q が 1 ~ 2 個の低級アルキル基で置換されている化合物 (3) についても、化合物 (2k) に代えて、1 ~ 2 個の低級アルキル基を有する試薬 (21) を用いれば、同様に製造することができる。

40

## 【0105】

## 【化 2 3】



[ 式中、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  は、いずれか一方が低級アルキル基であり他方が水素原子であるか、または両方が低級アルキル基であることを表し、Y は前記と同じものを表す。]

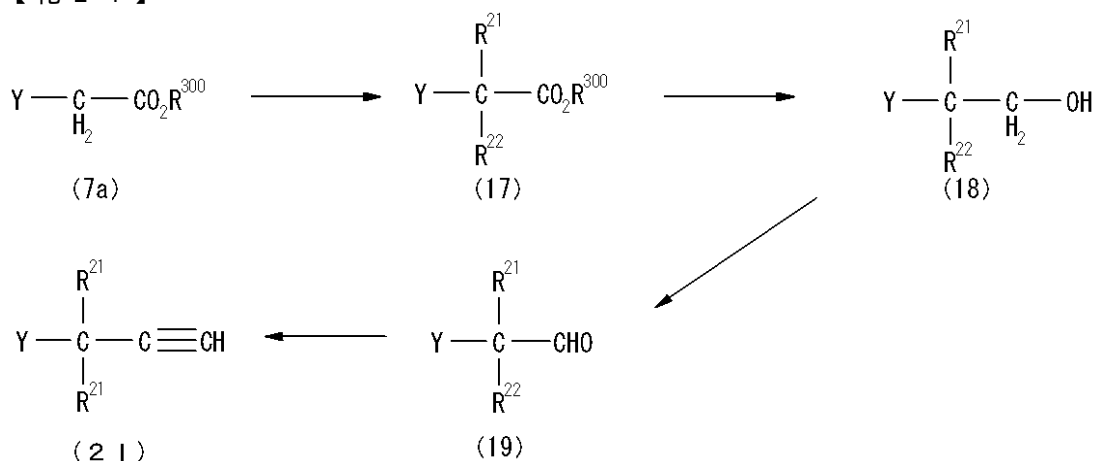
## 【0106】

50

上記化合物(21)は下記の方法で製造可能である。

【0107】

【化24】



10

[式中、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{300}$  および Y は前記と同じものを表す。]

化合物(21)は、化合物(7a)を塩基存在下にアルキル化して化合物(17)に変換後、化合物(17)を水素化アルミニウムリチウム等の金属水素錯化合物を用いて還元し、アルコール体(18)に導き、次いで、アルコール体(18)を[製造法A-4]に示した化合物(2j)の製造を準用して製造することができる。

20

上記のアルキル化反応は、Prasad, Gらの方法(J. Org. Chem. 1991, 56, 7188-7190.)、またはSuzuki, Sらの方法(Can. J. Chem. 1994, 72, 357-361.)を参考にできる。

【0108】

以下に、上記の方法で製造した化合物(3)から化合物(4)を製造する方法について詳述する([製造法B-1]~[製造法B-2])。

【0109】

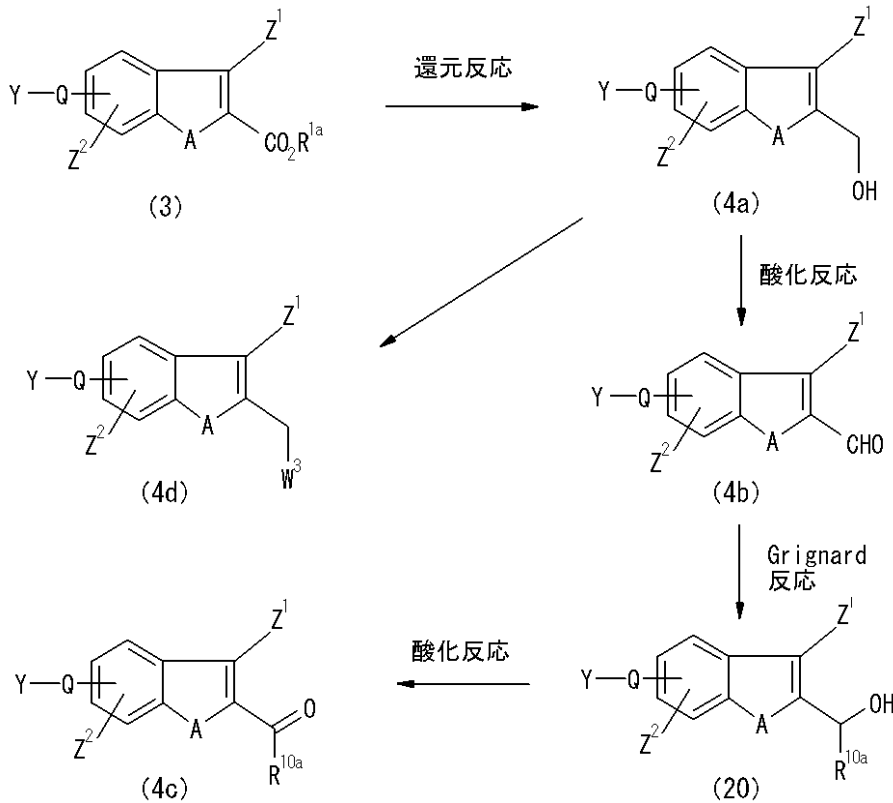
化合物(4)中の、 $X^3$ が $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、および $-\text{CH}_2\text{W}^3$ である化合物(4a)~(4d)は、下記の方法で製造可能である。

[製造法B-1]

30

【0110】

## 【化 2 5】



10

20

30

40

[ 式中、R<sup>10a</sup> は低級アルキル基を表し、Q は前記のいずれかを表し、A、R<sup>1a</sup>、W<sup>3</sup>、Y、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は前記と同じものを表す。]

アルコール体 (4a) は、化合物 (3) のエステル基を水素化アルミニウムリチウム等の金属水素錯化合物を用いる還元反応により製造することができる。

アルデヒド体 (4b) は、化合物 (4a) を二酸化マンガン酸化あるいは Swern 酸化することにより製造可能である。

ケトン体 (4c) は、アルデヒド体 (4b) を Grignard 反応で化合物 (20) へ導いた後、二酸化マンガン酸化あるいは Swern 酸化して製造できる。

化合物 (4d) は、[ 製造法 A - 1 ] で示した化合物 (2a - 1 または 2b - 1) から化合物 (2a - 2 または 2b - 2) への変換方法を準用して、アルコール体 (4a) から製造することができる。

上記の Grignard 反応の参考文献としては、実験化学講座 (第四版、Vol. 20、日本化学会編、丸善株式会社) 「有機合成 II : アルコール・アミン、P 82 ~ P 94」を挙げることができる。

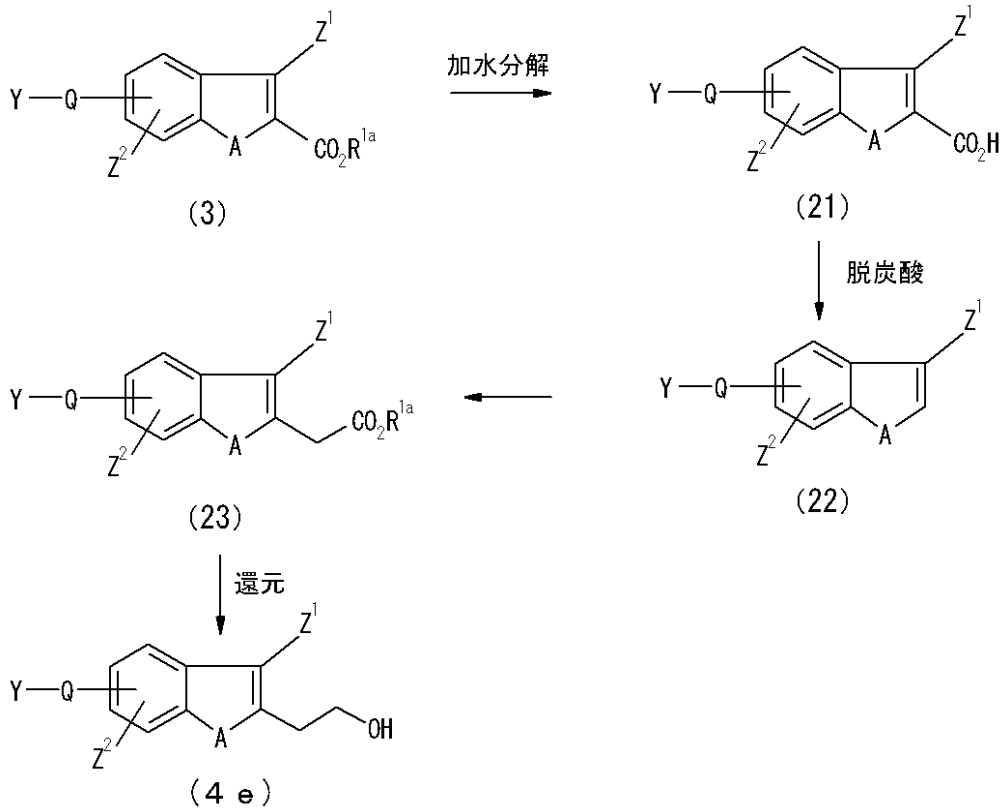
## 【0111】

化合物 (4) の中で、X<sup>3</sup> が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH である化合物 (4e) は、下記の方法で製造することができる。

## [ 製造法 B - 2 ]

## 【0112】

## 【化 2 6】



10

20

[ 式中、Q は前記のいずれかを表し、A、R<sup>1 a</sup>、Y、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は前記と同じものを表す。]

化合物 (4 e) は、化合物 (3) を加水分解してカルボン酸体 (21) とし、次いで C o o w a r , D . らの方法 ( J . M e d . C h e m . 2 0 0 4 , 4 7 , 6 2 7 0 - 6 2 8 2 . ) に従って化合物 (22) に導き、引き続き化合物 (22) を、B a c i o c c h i , E . らの方法 ( J . O r g . C h e m . 1 9 9 2 , 5 7 , 6 8 1 7 - 6 8 2 0 . ) に従って、酢酸単位を導入して化合物 (23) とした後に、水素化アルミニウムリチウム等の金属水素錯化合物を用いる還元反応により製造することができる。

30

## 【 0 1 1 3】

以下に、化合物 (4) および化合物 (5) との反応で基 V を構築して、化合物 (I a) を製造する方法について詳述する ([ 製造法 C - 1 ] ~ [ 製造法 C - 5 ] )。

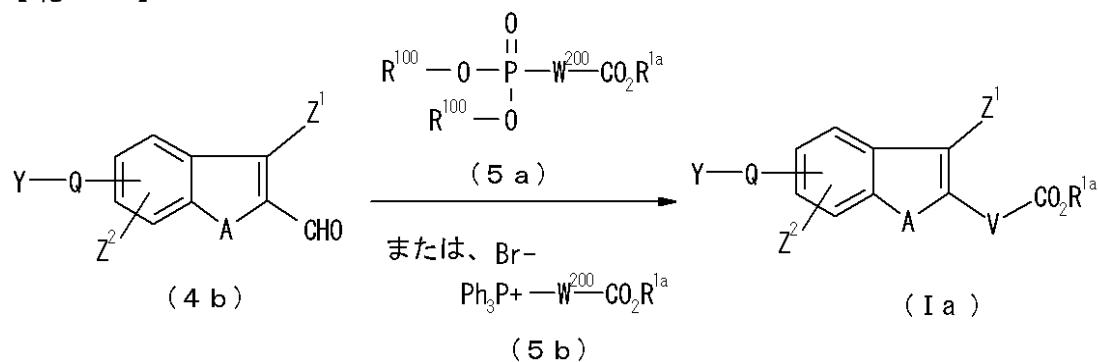
## 【 0 1 1 4】

基 V が - C H = C H - 、 - C H = C H - C H <sub>2</sub> - 、 - C H = C H - C H = C H - であるエステル体 (I a) は、下記の方法で製造可能である。

## [ 製造法 C - 1 ]

## 【 0 1 1 5】

## 【化 2 7】



40

50

[ 式中、Q は前記のいずれかを表し、V は  $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$  を表し、 $W^{200}$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$  または  $-CH_2-CH=CH-$  を表し、A、 $R^{1a}$ 、 $R^{100}$ 、Y、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。]

エステル体 (I a) は、[ 製造法 A - 3 ] に記載した Wadsworth - Emmons 反応条件を準用して化合物 (4 b) と化合物 (5 a) から製造することができる。

また、上記のエステル体 (I a) を接触還元することにより、エステル体 (I a) は、塩基存在下において化合物 (4 b) と化合物 (5 b) との Wittig 反応によっても製造することができる。

【0116】

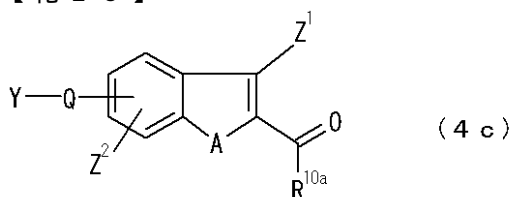
また、基 V が  $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  であるエステル体 (I a) は、[ 製造法 A - 3 ] と同様の接触還元の方法で製造できる。

【0117】

なお、化合物 (4 b) に代えて化合物 (4 c) を用いれば、基 V が低級アルキル基で置換されている化合物 (I a) を同様な方法で製造可能である。

【0118】

【化28】



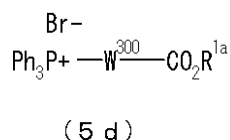
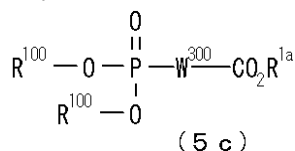
[ 式中、Q は前記のいずれかを表し、 $R^{10a}$ 、A、Y、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。]

【0119】

また、化合物 (5 a) または (5 b) に代えて、市販であるかあるいは公知の方法で製造可能な、基  $W^{200}$  がハロゲン原子または低級アルキル基で置換されている化合物 (5 c) または (5 d) を用いれば、基 V がハロゲン原子または低級アルキル基で置換されている化合物 (I a) も、同様に製造可能である。

【0120】

【化29】



[ 式中、 $W^{300}$  は、 $-CH(R^{24})-$  (ここで、 $R^{24}$  はハロゲン原子または低級アルキル基を表す。)、 $-CH(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-$  (ここで、 $R^{25} \sim R^{27}$  の少なくとも1つはハロゲン原子または低級アルキル基であり、他は水素原子であることを表す。) または  $-CH(R^{28})-C(R^{29})=C(R^{30})-$  (ここで、 $R^{28} \sim R^{30}$  の少なくとも1つはハロゲン原子または低級アルキル基であり、他は水素原子であることを表す。) を表す。]

【0121】

基 V が、 $-CH_2-O-CH_2-$  または  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$  であるエステル体 (I a) は、下記の方法で製造できる。

[ 製造法 C - 2 ]

【0122】

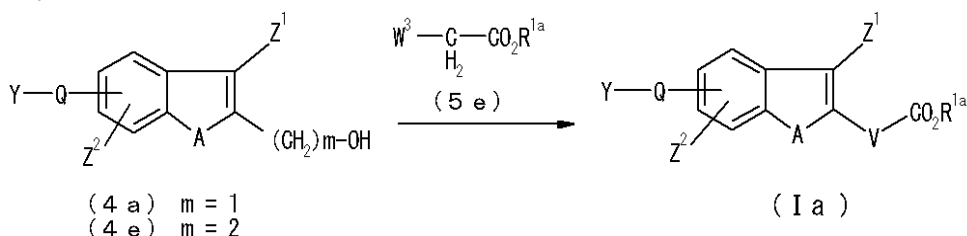
10

20

30

40

【化30】



[ 式中、Qは前記のいずれかを表し、Vは -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- を表し、mは1または2を表し、A、R<sup>1a</sup>、W<sup>3</sup>、Y、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、前記と同じものを表す。 ]

【0123】

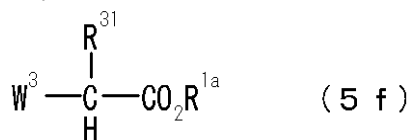
基Vが -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- であるエステル体 (I a) は、化合物 (4 a または 4 e) を、塩基の存在下に市販の化合物 (5 e) でアルキル化して製造することができる。反応条件は、[ 製造法 A - 2 ] で示したものと同様である。

【0124】

なお、基Vが1個の低級アルキル基で置換されている化合物 (I a) についても、化合物 (5 e) に代えて、1個の低級アルキル基を有する化合物 (5 f) を用いれば、同様に製造することができる。化合物 (5 f) は市販であるか、公知の方法で製造可能である。

【0125】

【化31】



[ 式中、R<sup>31</sup> は低級アルキル基を表し、W<sup>3</sup> および R<sup>1a</sup> は前記と同じものを表す。 ]

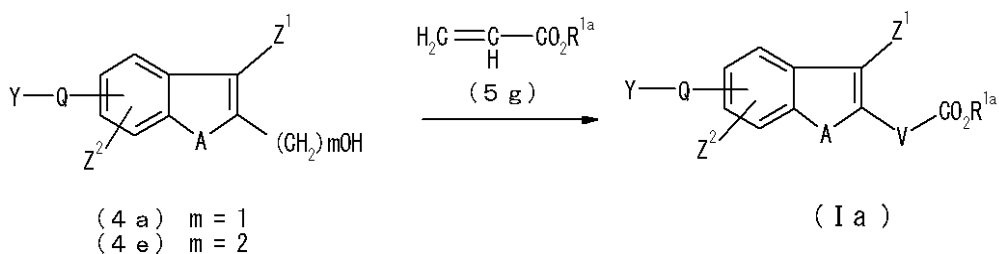
【0126】

基Vが、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- であるエステル体 (I a) は、下記の方法で製造できる。

[ 製造法 C - 3 ]

【0127】

【化32】



[ 式中、Qは前記のいずれかを表し、Vは -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し、A、R<sup>1a</sup>、Y、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は前記と同じものを表す。 ]

エステル体 (I a) は、Hutchinson, J. H. らの文献 (J. Med. Chem. 1994, 37, 1153 - 1164.) を参考にして、化合物 (4 a または 4 e) を、塩基の存在下に、市販の化合物 (5 g) に Michael 付加して製造することができる。Michael 付加反応の塩基としては、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、Triton B 等の有機アミン系塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属の水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属の水素化物、ナトリウム エトキシド、ナトリウム メトキシ

10

20

30

40

50

ド、カリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属低級アルコキシド、または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩を挙げることができる。溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒を挙げることができる。反応温度としては、0 ~ 溶媒の沸点の範囲であり、室温 ~ 100 の範囲が好ましい。反応時間は、通常 1 ~ 24 時間である。

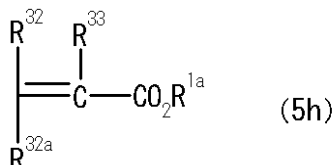
【0128】

なお、試薬(5g)に代えて、試薬(5h)を用いれば、基V中にハロゲン原子または低級アルキル基を有する化合物(Ia)、または基V中に4~6員の飽和脂肪族スピロ環を有する化合物(Ia)を製造可能である。化合物(5h)は、市販であるか、あるいは公知の方法で製造可能である。

10

【0129】

【化33】



[式中、 $R^{32}$  および  $R^{33}$  は少なくとも一方がハロゲン原子または低級アルキル基であり、他方が水素原子であることを表し、 $R^{32a}$  は、低級アルキル基または水素原子であるか、または  $R^{32}$  と一緒になって  $-(CH_2)_n-$  ( $n=2\sim 4$ ) であることを表し、 $R^{1a}$  は前記と同じものを表す。]

20

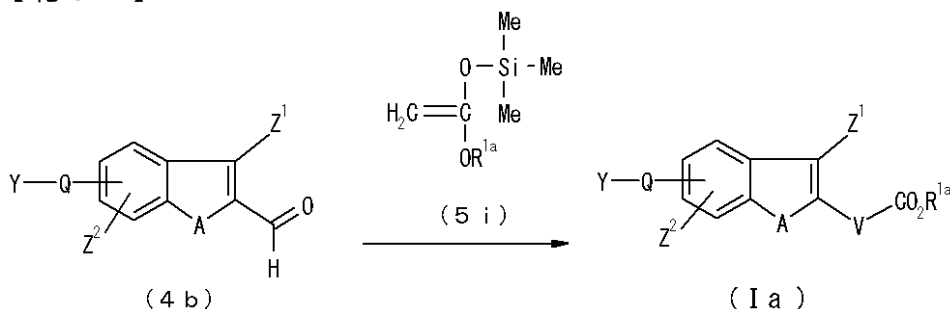
【0130】

基Vが、 $-CH(OH)-CH_2-$  であるエステル体(Ia)は、下記に示す方法で製造できる。

[製造法C-4]

【0131】

【化34】



30

[式中、Qは前記のいずれかを表し、Vは $-CH(OH)-CH_2-$ を表し、A、 $R^{1a}$ 、Y、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。]

エステル体(Ia)は、Mukaiyama, T.らの方法(Bull. Chem. Soc. Jpn. 2004, 77, 1555-1567.)を参考にして、化合物(4b)と化合物(5i)から製造することができる。

40

本製造方法で得られたエステル体(Ia)の基V上の水酸基は、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、求核置換反応、還元的アミノ化反応、アシル化反応およびアルキル化反応等の当業者が通常採用し得る公知反応を用いて、あるいはそれらを任意に組み合わせて、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキルスルホニルアミノ基等へ変換することができる。

【0132】

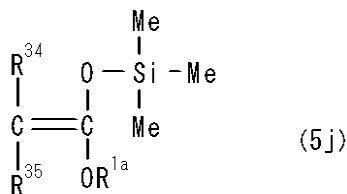
なお、試薬(5i)に代えて、市販であるか、あるいは公知の方法で製造可能な試薬(5j)を用いれば、基Vに低級アルキル基および水酸基を有する化合物(Ia)を同様に

50

製造可能である。

【 0 1 3 3 】

【 化 3 5 】



[ 式中、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  は、いずれか一方が低級アルキル基であり、他方が水素原子であるか、あるいは両方が低級アルキル基であることを表し、 $R^{1a}$  は前記と同じものを表す。 ]

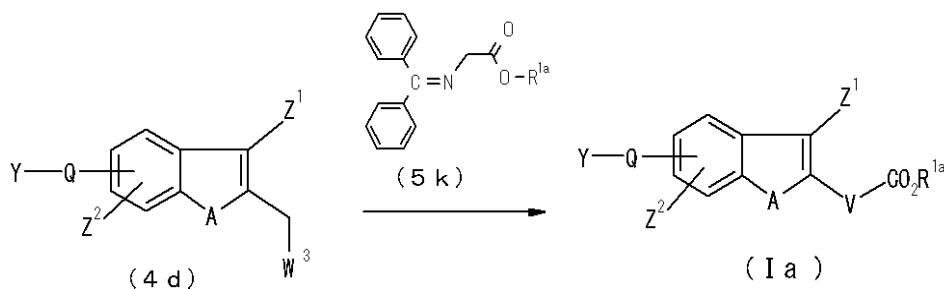
【 0 1 3 4 】

基 V が、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) -$  であるエステル体 ( I a ) は、下記の方法により製造することができる。

[ 製造法 C - 5 ]

【 0 1 3 5 】

【 化 3 6 】



20

[ 式中、Q は前記のいずれかを表し、V は  $-\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) -$  を表し、A、 $R^{1a}$ 、 $W^3$ 、Y、 $Z^1$  および  $Z^2$  は前記と同じものを表す。 ]

エステル体 ( I a ) は、O' Donnell, M. J. らの方法 ( J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2353 - 2355. ) に記載の反応条件を参考にして、化合物 ( 4 d ) と化合物 ( 5 k ) から製造することができる。

本製造方法で得られたエステル体 ( I a ) の基 V 上のアミノ基は、一般的なアシル化、アルキル化等を行い、アシルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基または低級アルキルスルホニルアミノ基等へ変換することができる。また、このアミノ基は、Scerkenbeck, J. らの方法 ( Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1625 - 1628. ) に従って、水酸基に変換することができ、さらにその水酸基は、[ 製造法 C - 4 ] で示した種々の置換基に変換することもできる。

【 0 1 3 6 】

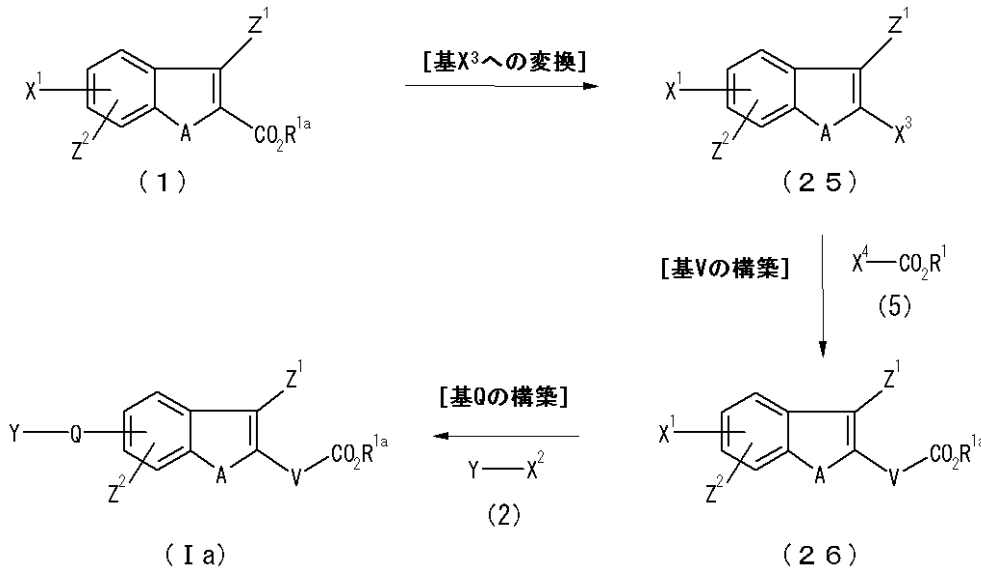
化合物 ( I a ) は、下記の別法でも製造可能である。

[ 製造法 2 ]

【 0 1 3 7 】

40

## 【化 3 7】



[式中、 $R^{1a}$  は低級アルキル基を表し、 $X^1$  および  $X^2$  は互いに反応して Q を形成する基を表し、Q は前記のいずれかを表し、 $X^3$  および  $X^4$  は互いに反応して V を形成する基を表し、A、V、Y、 $Z^1$  および  $Z^2$  は一般式 (I) と同じものを表す。]

エステル体 (Ia) は、化合物 (1) を [製造法 B - 1] または [製造法 B - 2] で示した方法により化合物 (25) とし、次いで [製造法 C - 1] ~ [製造法 C - 5] で示した方法に準じて、化合物 (5) と反応させて基 V を構築して化合物 (26) へ導いた後、化合物 (26) を [製造法 A - 1] ~ [製造法 A - 5] で示した方法により化合物 (2) と反応させて基 Q を構築して製造することができる。

## 【0138】

上記の方法で製造された本発明化合物 (I) は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。また、本発明化合物 (I) が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別再結晶 (塩分割) やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。

## 【0139】

前述のとおり、S1P 受容体アゴニストは免疫抑制剤として有用である。一般式 (I) で表される本発明の化合物、その塩、およびそれらの溶媒和物は、S1P 受容体 (特に S1P1 受容体) に対してアゴニスト作用を有することから、免疫抑制剤の有効成分として有用であり、哺乳動物、特にヒトにおける移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患などの治療剤および / または予防剤の有効成分として有用である。また、本発明の化合物、その塩、およびそれらの溶媒和物は、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させたことから、経口投与可能な免疫抑制剤等の医薬の有効成分として用いることができると考えられる。また、これらの医薬は、他の S1P 受容体アゴニストで見られる徐脈などの副作用の少ないものである。

## 【0140】

ここで移植に対する拒絶反応とは、肝臓、腎臓、心臓、肺、小腸、皮膚、角膜、骨、胎児組織、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、膵島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞などの移植片を移植後、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を表す。

## 【0141】

また、自己免疫性疾患としては例えば膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シューグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖

10

20

30

40

50

尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎、橋本病などが挙げられる。

【0142】

また、アレルギー性疾患としては例えばアトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、花粉症などが挙げられる。

【0143】

一般式(1)で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を哺乳動物(特にヒト)に投与する場合には、全身的または局所的に、経口または非経口で投与することができる。

【0144】

本発明の医薬は、投与方法に応じて適当な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって調製できる。

【0145】

経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などが挙げられる。かかる形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤などから必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

【0146】

非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤などが挙げられる。かかる形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、ゲル化剤、中和剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤などから必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

【0147】

本発明の医薬は、一般式(1)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選択される1種または2種以上を組み合わせる医薬としてもよい。この医薬は、一般式(1)で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、他の薬剤の1種または2種以上とを組み合わせる併用剤として投与されるものであり、一般式(1)で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と他の薬剤との併用剤は、1つの製剤中に両成分が配合された合剤としてもよく、別々の製剤として投与されるものでもよい。別々に投与される場合、それぞれの製剤は同時に投与してもよく、時間差をおいて投与してもよい。また、それぞれの製剤の投与方法は同じであってもよいし、異なってもよい。これらの医薬は、一般式(1)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選択される1種または2種以上等の他の薬剤とを組み合わせるキットとしてもよい。

【0148】

より具体的には、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬としては例えばシクロスポリンA、タクロリムス(FK506)、アザチオプリン、ミゾリピン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シロリムス、エベロリムス、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、オルソクロンOKT3、抗ヒトリンパ球グロブリン、デオキシスパーガリンなどが挙げられる。

【0149】

抗生物質としては例えばセフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイ

10

20

30

40

50

シン、PA-1420、ドキシロピシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシルなどが挙げられる。

【0150】

ステロイド薬としては例えばプロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルニソリド、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネートなどが挙げられる。

10

20

【0151】

一般式(1)で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の投与量は、症状、年齢、体重、組み合わせて投与する薬剤の種類や投与量などによって異なるが、通常、化合物(I)換算量で成人一人一回につき1ngから1000mgの範囲で、全身的または局所的に、一日一回から数回経口または非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与されるのが好ましい。

【実施例】

【0152】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、この方法に何ら限定されるものではない。また、試験方法と試験結果を示して、本発明の化合物の薬理作用を説明する。

30

【0153】

実施例中の「IR」、「NMR」、「MS」の記号は、各々「赤外吸収スペクトル」、「核磁気共鳴スペクトル」、「質量分析」を意味する。「IR」はATR法またはKBr打錠法によって測定した。「NMR」は特に記載のない場合は<sup>1</sup>H-NMRを意味し、括弧内は測定溶媒を示し、全て内部標準物質としてTMS(テトラメチルシラン)を用いた。<sup>1</sup>H-NMRにおける多重度は、s=singlet、d=doublet、t=triplet、q=quintet、m=multiplet、およびbrs=broad singletを意味する。また、「Anal. Calcd for 分子式」は元素分析の計算値を意味し、「Found」以下に測定値を記した。本明細書中において、以下の略語を使用した。

40

Bocまたはboc:tert-ブトキシカルボニル

CDCl<sub>3</sub>:重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub>:重ジメチルスルホキシド

【0154】

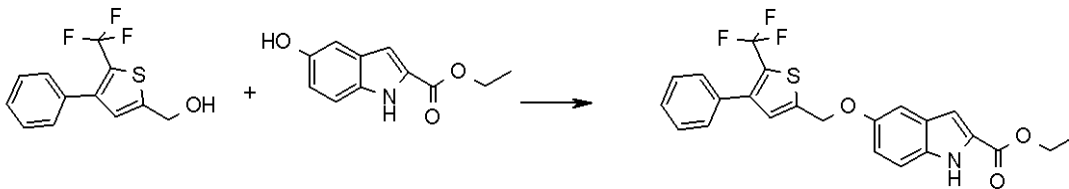
[実施例1](E)-3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸

(1)5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

50

【0155】

【化38】



(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メタノール(1.00g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル(794mg)、トリフェニルホスフィン(1.22g)、及びアゾジカルボン酸 ジエチル エステル(0.733ml)を0℃にて加えた。室温にて3日間攪拌後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage 40M, 酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(804mg)を固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.41(3H, t, J = 7.1 Hz), 4.41(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.27(2H, s), 7.08(1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.10(1H, s), 7.15-7.17(1H, m), 7.19(1H, d, J = 2.2 Hz), 7.36(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37-7.45(5H, m), 8.80(1H, br s).

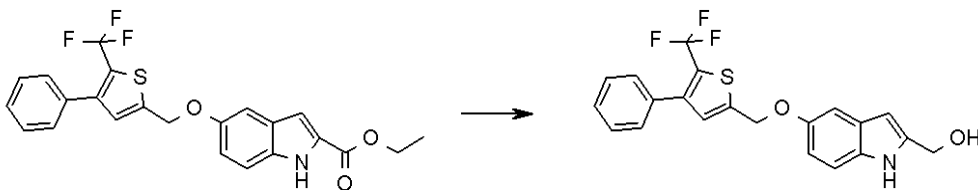
MS(ESI) m/z : 446 (M+H)<sup>+</sup>.

【0156】

(2) [5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メタノール

【0157】

【化39】



5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル(604mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、室温にて水素化ホウ素リチウム(90.0mg)を加えた。6時間加熱還流後、反応液を室温まで放冷し、水(15ml)及び1規定塩酸(15ml)を加え、酢酸エチル(2×30ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(20ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage 25M, 酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(462mg)を固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.74(1H, t, J = 6.0 Hz), 4.82(2H, d, J = 6.0 Hz), 5.25(2H, s), 6.35(1H, br d, J = 1.5 Hz), 6.92(1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.08(1H, br d, J = 1.0 Hz), 7.14(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.45(5H, m), 8.27(1H, br s).

MS(ESI) m/z : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

【0158】

(3) 5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルバルデヒド

【0159】

10

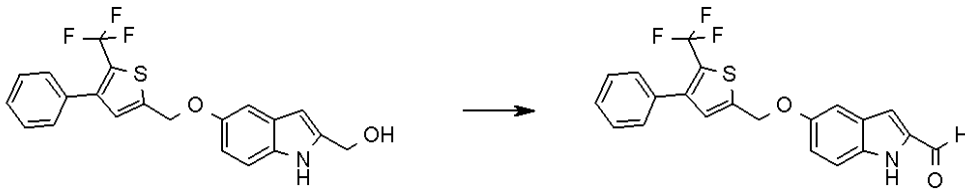
20

30

40

50

## 【化40】



[5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]メタノール (450 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、室温にて二酸化マンガン (291 mg) を加えた。室温にて15時間攪拌後、二酸化マンガン (291 mg) を追加した。3時間攪拌後、反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25 M, ジエチルエーテル/クロロホルム) を用いて精製し、標記化合物 (366 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 5.27 (2H, s), 7.10 (1H, br d, J = 0.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.19 - 7.21 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 - 7.45 (6H, m), 8.89 (1H, br s), 9.82 (1H, s).

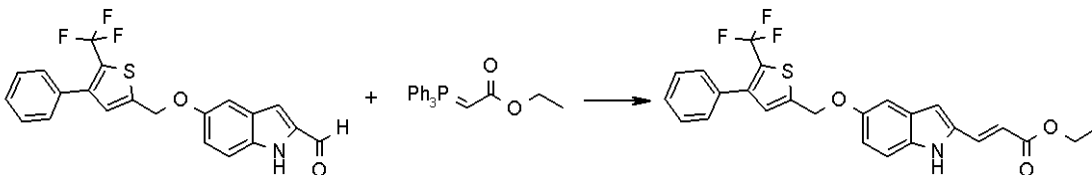
MS (ESI) m/z : 402 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0160】

(4) (E) - 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル

## 【0161】

## 【化41】



5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - カルバルデヒド (365 mg) のトルエン (80 ml) 溶液に、室温にて2 - (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸 エチル エステル (350 mg) を加えた。15時間加熱還流後、反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 40 M, ジエチルエーテル/クロロホルム) を用いて精製し、標記化合物 (356 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.26 (2H, s), 6.20 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.76 (1H, br s), 7.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.09 (1H, br s), 7.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 - 7.45 (5H, m), 7.65 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.21 (1H, br s).

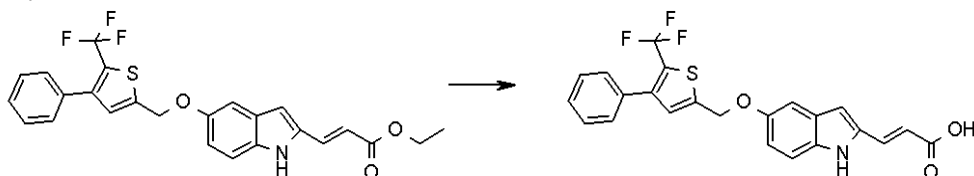
MS (ESI) m/z : 472 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0162】

(5) (E) - 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸

## 【0163】

## 【化 4 2】



(E)-3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸 エチル エステル (86.0 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.550 ml) 及びメタノール (1.5 ml) を加えた。室温にて3日間攪拌後、反応液に1規定塩酸 (0.550 ml) を加え、水 (10 ml) を加えた後、減圧下濃縮し有機溶媒を留去し、生じた沈殿物を濾取し、50℃にて真空ポンプで3時間乾燥することにより標記化合物 (74.9 mg) を得た。

10

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.38 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.79 (1H, br s), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.21 (1H, br s), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, br s), 7.40 - 7.50 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 16.0 Hz), 11.47 (1H, s), 12.31 (1H, br s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 3423, 1668, 1604, 1265, 1205, 1184, 1161, 1119, 1095, 1014, 962, 837, 802, 766, 698.

20

MS (ESI) m/z : 443 (M)<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub>S M<sup>+</sup> : 443.0803. Found : 443.0809.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub>S : C, 62.30; H, 3.64; F, 12.85; N, 3.16; S, 7.23. Found : C, 62.13; H, 3.60; F, 12.89; N, 3.22; S, 7.34.

## 【0164】

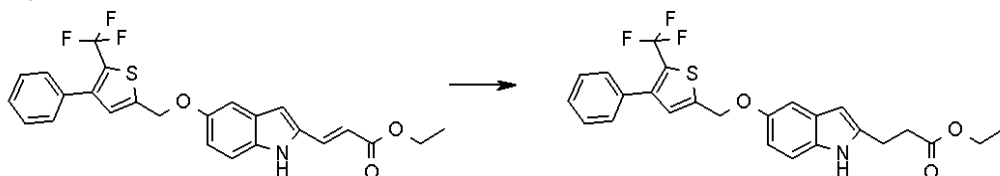
[実施例 2] 3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸

30

(1) 3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパン酸 エチル エステル

## 【0165】

## 【化 4 3】



(E)-3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸 エチル エステル (100 mg) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に、室温にて5%パラジウム-炭素 (100 mg) を加えた。水素雰囲気下、室温にて30分間攪拌後、反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルムのみ) を用いて精製し、標記化合物 (90.5 mg) を得た。

40

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.25 (2H, s), 6.17 - 6.21 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35

50

- 7.48 (5H, m), 8.48 (1H, br s).

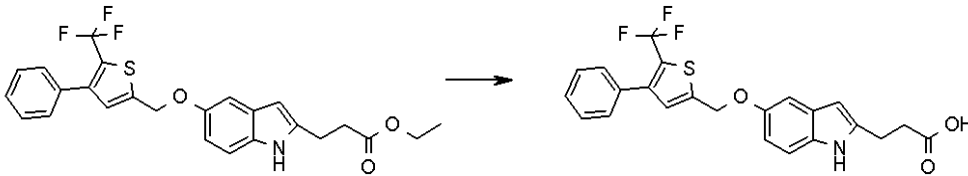
MS (ESI) m/z: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

【0166】

(2) 3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸

【0167】

【化44】



10

3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパン酸 エチル エステル (87.0 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.550 ml) 及びメタノール (1.5 ml) を加えた。室温にて1時間攪拌後、反応液に1規定塩酸 (0.550 ml) を加え、減圧下濃縮し有機溶媒を留去し、生じた沈殿物を濾取し、50℃にて真空ポンプで1時間乾燥することにより標記化合物 (0.25水和物, 分子量: 449.97) (71.3 mg) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.63 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.34 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.72 - 6.76 (1H, m), 7.08 (1H, br s), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, br s), 7.40 - 7.50 (5H, m), 10.81 (1H, s), 12.24 (1H, br s).

20

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3421, 1709, 1485, 1381, 1288, 1201, 1171, 1113, 1097, 1016, 795, 737, 698, 613.

MS (ESI) m/z: 445 (M)<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub>S M<sup>+</sup>: 445.0960. Found: 445.0979.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub>S · 0.25H<sub>2</sub>O: C, 61.39; H, 4.14; F, 12.67; N, 3.11; S, 7.13. Found: C, 61.56; H, 4.05; F, 12.89; N, 3.18; S, 7.28.

30

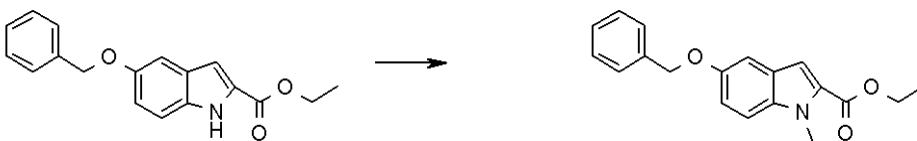
【0168】

[実施例3] (E)-3-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸

(1) 5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

【0169】

【化45】



40

水酸化カリウム (1.14 g) にジメチルスルホキシド (10 ml) を室温にて加え、室温で10分間攪拌後、室温にて5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (市販) (1.50 g) を加えた。室温にて1時間攪拌後、ヨウ化メチル (0.632 ml) を室温にて加え、室温にて1時間攪拌後、水 (50 ml) を室温にて加え、生じた沈殿を濾取、乾燥することで、標記化合物 (1.55 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.05 (3H, s

50

), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.10 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 - 7.35 (1H, m), 7.36 - 7.42 (2H, m), 7.44 - 7.49 (2H, m).

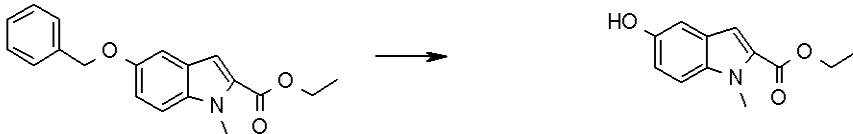
MS (ESI) m/z : 310 (M+H)<sup>+</sup>.

【0170】

(2) 5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

【0171】

【化46】



5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (1.50 g) をエタノール (30 ml) 及び酢酸エチル (30 ml) に懸濁し、10%パラジウム-炭素 (300 mg) を室温にて加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 40 M, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (957 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.04 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.68 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.8 Hz).

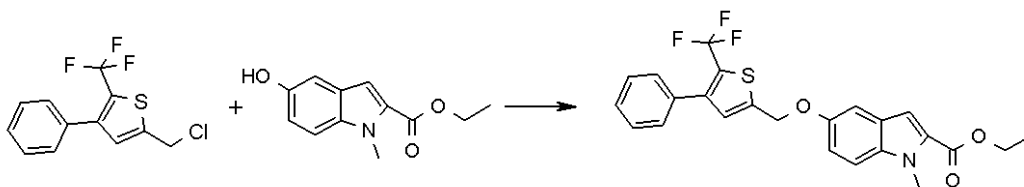
MS (ESI) m/z : 220 (M+H)<sup>+</sup>.

【0172】

(3) 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

【0173】

【化47】



5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン (568 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に、5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (450 mg) 及び炭酸カリウム (567 mg) を室温にて加えた。70 にて18時間攪拌後、反応液を濾過し塩を除き、濾液に酢酸エチル (100 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml)、及び水 (200 ml) を加え分液した。水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出後、有機層を合わせて飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 40 M, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (673 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.06 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.27 (2H, s), 7.09 (1H,

10

20

30

40

50

b r s ) , 7 . 1 1 ( 1 H , d d , J = 9 . 0 , 2 . 4 H z ) , 7 . 1 7 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 7 . 2 2 ( 1 H , d , J = 0 . 7 H z ) , 7 . 3 2 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) , 7 . 3 7 - 7 . 4 5 ( 5 H , m ) .

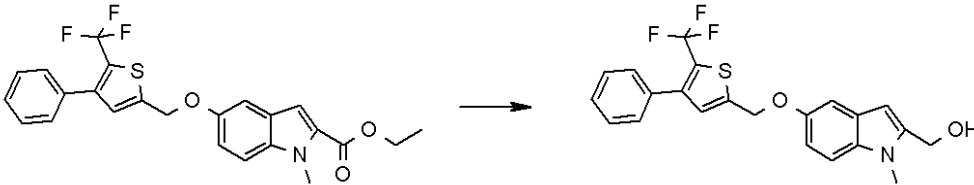
MS (ESI) m/z : 460 (M+H)<sup>+</sup> .

【0174】

(4) [1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メタノール

【0175】

【化48】



1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (670 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、室温にて水素化ホウ素リチウム (100 mg) を加えた。16時間加熱還流後、反応液を室温まで放冷し、水 (30 ml) 及び1規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチル (40 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25 M, 酢酸エチル/クロロホルム) を用いて精製し、標記化合物 (590 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.54 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.80 (3H, s), 4.79 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.26 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 - 7.45 (5H, m) .

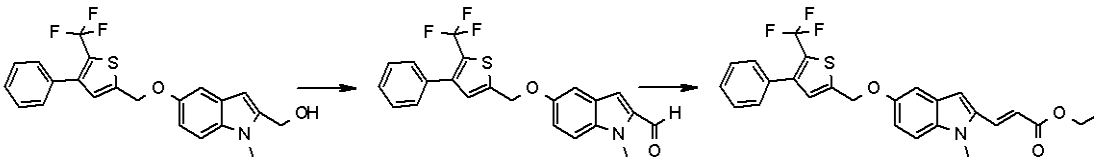
MS (ESI) m/z : 418 (M+H)<sup>+</sup> .

【0176】

(5) (E)-3-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸 エチル エステル

【0177】

【化49】



[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メタノール (500 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、室温にて二酸化マンガン (312 mg) を加えた。室温にて15時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25 M, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルバルデヒド (490 mg) を得た。これをトルエン (60 ml) に溶解し、室温にて2-(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸 エチル エステル (460 mg) を加え、15時間加熱還流した。室温まで放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25 M, ク

10

20

30

40

50

ロロホルム/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(501mg)を得た。

NMR(CDC<sub>13</sub>) : 1.35(3H, t, J = 7.1 Hz), 3.81(3H, s), 4.28(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.26(2H, s), 6.46(1H, d, J = 15.7 Hz), 6.88(1H, br s), 7.01(1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.08(1H, d, J = 1.0 Hz), 7.12(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 - 7.45(5H, m), 7.76(1H, d, J = 15.7 Hz).

MS(ESI) m/z : 486 (M+H)<sup>+</sup>.

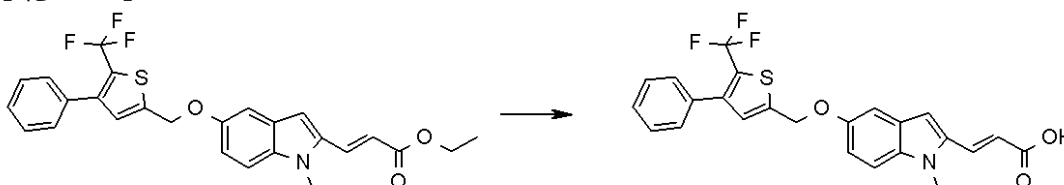
【0178】

(6) (E) - 3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸

10

【0179】

【化50】



(E) - 3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル(137mg)のテトラヒドロフラン(3.0ml)溶液に、室温にてメタノール(1.5ml)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.800ml)を加えた。18時間攪拌後、反応液に1規定塩酸水溶液(0.800ml)を加え、減圧下濃縮した。水(10ml)を加え、沈殿物を濾取し、真空ポンプ、40℃にて3時間乾燥し、標記化合物(120mg)を得た。

20

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.79(3H, s), 5.39(2H, s), 6.51(1H, d, J = 15.8 Hz), 6.95(1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.99(1H, br s), 7.19(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37(1H, br s), 7.40 - 7.52(6H, m), 7.62(1H, d, J = 15.8 Hz).

30

MS(ESI) m/z : 458 (M+H)<sup>+</sup>.

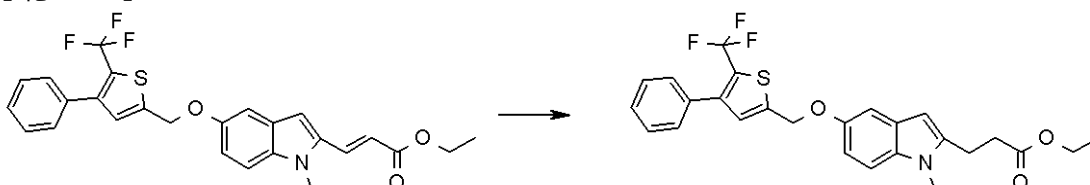
【0180】

[実施例4]3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸

(1) 3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0181】

【化51】



40

(E) - 3 - [1 - メチル - 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸(150mg)の酢酸エチル(20ml)溶液に、室温にて5%パラジウム - 炭素(150mg)を加えた。水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌後、反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記

50

化合物 ( 1 3 3 m g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 2 7 ( 3 H , t , J = 7 . 2 H z ) , 2 . 7 6 ( 2 H , t , J = 7 . 7 H z ) , 3 . 0 7 ( 2 H , t , J = 7 . 7 H z ) , 3 . 6 7 ( 3 H , s ) , 4 . 1 7 ( 2 H , q , J = 7 . 2 H z ) , 5 . 2 5 ( 2 H , s ) , 6 . 1 9 ( 1 H , s ) , 6 . 9 1 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z ) , 7 . 0 7 ( 1 H , d , J = 0 . 5 H z ) , 7 . 1 1 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 7 . 1 9 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 3 ( 5 H , m ) .

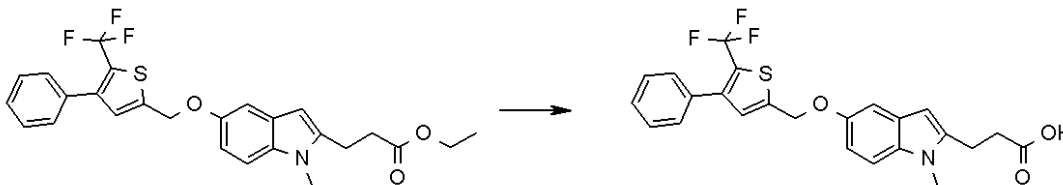
MS ( E S I ) m / z : 4 8 8 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 8 2 】

( 2 ) 3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 10

【 0 1 8 3 】

【 化 5 2 】



3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 1 3 0 m g ) の 20  
テトラヒドロフラン ( 3 . 0 m l ) 溶液に、室温にてメタノール ( 1 . 5 m l ) 及び 1 規  
定水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 8 0 0 m l ) を加えた。18時間攪拌後、反応液に1規  
定塩酸水溶液 ( 0 . 8 0 0 m l ) を加え、減圧下濃縮した。水 ( 1 0 m l ) を加え、沈殿  
物を濾取し、真空ポンプ、40 にて3時間乾燥し、標記化合物 ( 1 0 1 m g , 8 2 % )  
を得た。

NMR ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : 2 . 6 3 ( 2 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 2 . 9 4 ( 2 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 3 . 6 3 ( 3 H , s ) , 5 . 3 5 ( 2 H , s ) , 6 . 1 2 ( 1 H , s ) , 6 . 8 2 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z ) , 7 . 1 1 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 7 . 3 0 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 3 4 ( 1 H , d , J = 0 . 7 H z ) , 7 . 3 9 - 7 . 5 0 ( 5 H , m ) , 1 2 . 4 0 ( 1 H , b r s ) . 30

IR ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 2 9 1 4 , 1 7 0 9 , 1 2 8 4 , 1 1 9 4 , 1 1 6 7 , 1 1 2 2 , 1 0 9 9 , 1 0 1 1 , 7 9 1 , 7 6 4 , 7 5 4 , 6 9 4 .

MS ( E S I ) m / z : 4 6 0 ( M + H ) <sup>+</sup> .

H R M S ( F A B ) C a l c d f o r C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N F <sub>3</sub> S ( M + H ) <sup>+</sup> : 4 6 0 . 1 1 9 4 . F o u n d : 4 6 0 . 1 1 5 8 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N F <sub>3</sub> S : C , 6 2 . 7 4 ; H , 4 . 3 9 ; F , 1 2 . 4 0 ; N , 3 . 0 5 ; S , 9 . 9 8 . F o u n d : C , 6 2 . 4 8 ; H , 4 . 3 2 ; F , 1 2 . 1 5 ; N , 3 . 1 0 ; S , 7 . 0 4 .

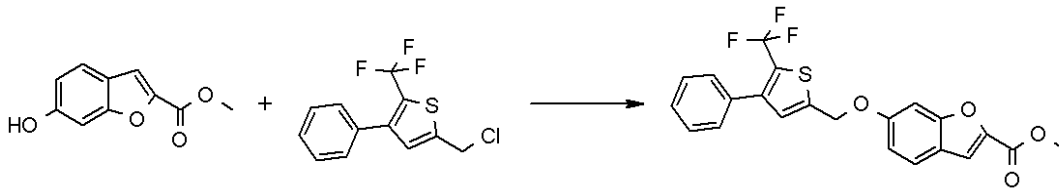
【 0 1 8 4 】

[ 実 施 例 5 ] 3 - [ 6 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] ベンゾフラン - 2 - イル ] プロピオン酸

( 1 ) 6 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 メチル エステル

【 0 1 8 5 】

## 【化53】



6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボン酸メチルエステル(500mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(30ml)に、5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン(860mg)、炭酸カリウム(400mg)を加えて50で3時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出物をろ取して標記化合物(980mg)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.86(3H, s), 5.48(2H, s), 7.10(1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.43-7.50(7H, m), 7.70-7.72(2H, m).

MS(ESI)m/z : 433(M+H)<sup>+</sup>.

## 【0186】

(2) [6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]メタノール

## 【0187】

## 【化54】



6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチルエステル(216mg)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に、水素化ホウ素リチウム(33mg)を加えて加熱還流下で2時間半攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物(200mg)を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.89(1H, t, J = 6.1 Hz), 4.74(2H, d, J = 6.1 Hz), 5.26(2H, d, J = 0.5 Hz), 6.61(1H, s), 6.93-6.96(1H, m), 7.09-7.10(2H, m), 7.38-7.46(6H, m).

## 【0188】

(3) 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

## 【0189】

## 【化55】



[6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]メタノール (707 mg) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に、酸化マンガン (IV) (520 mg) を加えて室温で一晩攪拌後、さらに酸化マンガン (IV) (520 mg) を足して室温で一晩攪拌した。反応混液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (612 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 5.31 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.13 - 7.16 (2H, m), 7.40 - 7.44 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.78 (1H, s).

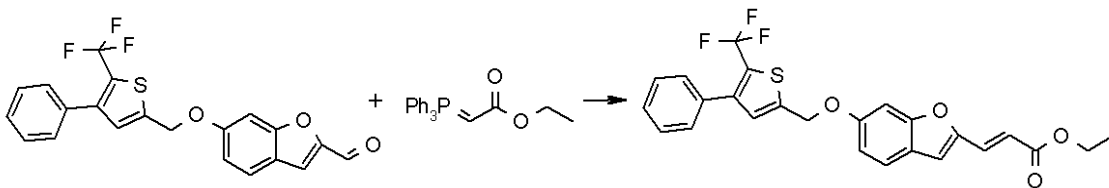
MS (ESI) m/z : 403 (M + H)<sup>+</sup>.

【0190】

(4) (E) - 3 - [6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル

【0191】

【化56】



6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - カルバルデヒド (600 mg) のトルエン溶液 (30 ml) に、2 - (トリフェニルホスホラニリデン)酢酸 エチル エステル (571 mg) を加えて加熱還流下で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善フラッシュカラム 2 L, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (619 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.29 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.08 - 7.12 (2H, m), 7.40 - 7.52 (7H, m).

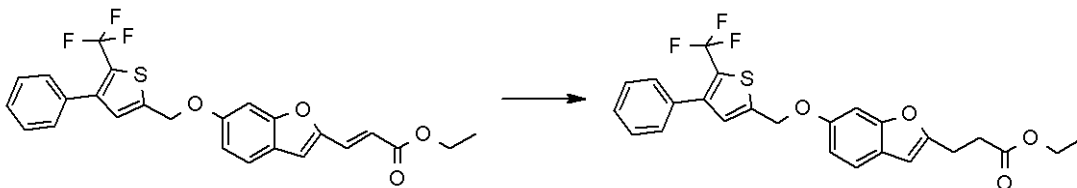
MS (ESI) m/z : 473 (M + H)<sup>+</sup>.

【0192】

(5) 3 - [6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0193】

【化57】



(E) - 3 - [6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル (600 mg) の酢酸エチル溶液 (50 ml) に、5%パラジウム炭素 (600 mg) を加えて水素雰囲気下で30分間攪拌した。反応混液をろ過後、ろ液を濃縮し、標記化合物 (575 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 - 2.76

10

20

30

40

50

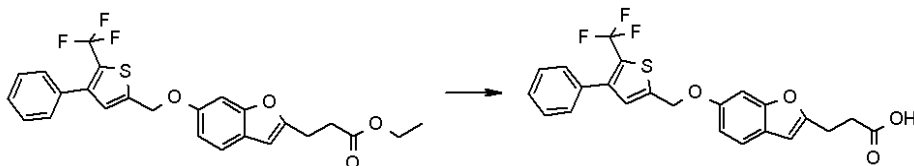
(2 H, m), 3.07 - 3.11 (2 H, m), 4.16 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 5.25 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 6.91 (1 H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.05 - 7.09 (2 H, m), 7.36 - 7.43 (6 H, m). MS (ESI) m/z: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

【0194】

(6) 3 - [6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - イル] プロピオン酸

【0195】

【化58】



10

3 - [6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - イル] プロピオン酸 エチル エステル (570 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、メタノール (1.8 ml) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.6 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に 1 規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L, メタノール/クロロホルム) で精製した。得られた固体をヘキサンに懸濁し、ろ取して標記化合物 (418 mg) を得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.79 - 2.83 (2 H, m), 3.07 - 3.11 (2 H, m), 5.25 (2 H, s), 6.38 (1 H, d, J = 0.7 Hz), 6.90 - 6.92 (1 H, m), 7.05 - 7.09 (2 H, m), 7.43 - 7.36 (6 H, m).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 2867, 1697, 1490, 1380, 1267, 1214, 1097.

MS (ESI) m/z : 447 (M+H)<sup>+</sup>.

HRMS (EI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S M<sup>+</sup> : 446.0800. found 446.0807.

30

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : C, 61.88; H, 3.84; F, 12.77; S, 7.18. Found : C, 61.75; H, 3.84; F, 12.73; S, 7.24.

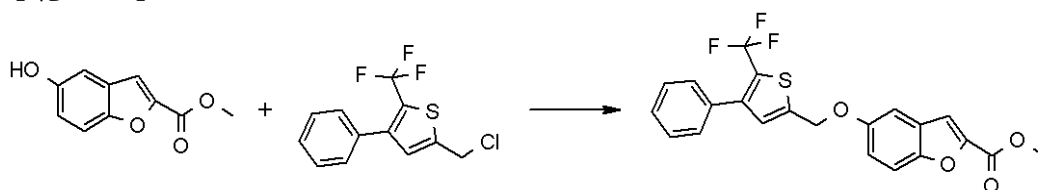
【0196】

[実施例 6] 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - イル] プロピオン酸

(1) 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 メチル エステル

【0197】

【化59】



40

5 - ヒドロキシベンゾフラン - 2 - カルボン酸 メチル エステル (550 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し氷冷した。55% 水素化ナトリウム (140 mg) を加え氷冷下 30 分攪拌した。5 - クロロメチル - 3 - フェニル - 2 - トリフ

50

ルオロメチルチオフェン (950 mg) を加えて 60 で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (1.26 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.98 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.10 - 7.26 (3H, m), 7.39 - 7.53 (7H, m).

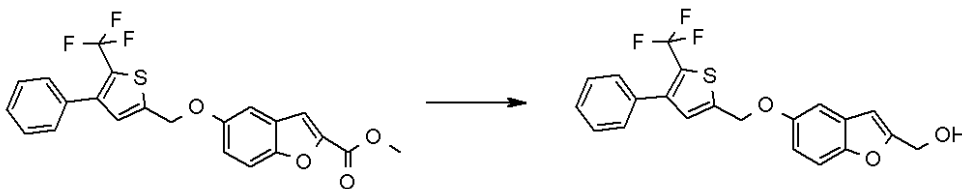
MS (ESI) m/z : 433 (M+H)<sup>+</sup>.

【0198】

(2) [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - イル] メタノール

【0199】

【化60】



5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 メチル エステル (775 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (35 ml) に、水素化ホウ素リチウム (117 mg) を加えて加熱還流下で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (693 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.91 - 1.96 (1H, m), 4.76 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.25 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.08 - 7.11 (2H, m), 7.43 - 7.37 (6H, m).

MS (ESI) m/z : 405 (M+H)<sup>+</sup>.

【0200】

(3) 5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - カルバルデヒド

【0201】

【化61】



[5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンゾフラン - 2 - イル] メタノール (680 mg) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に、酸化マンガン (IV) (932 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (614 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 5.28 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.22 - 7.25 (2H, m), 7.39 - 7.44 (5H, m), 7.56 - 7.52 (2H, m), 9.85 (1H, s).

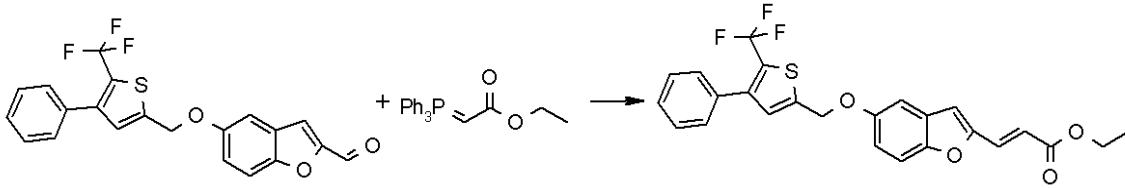
MS (ESI)  $m/z$  : 403 (M+H)<sup>+</sup>.

【0202】

(4) (E) - 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル

【0203】

【化62】



10

5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - カルバルデヒド (600 mg) のトルエン溶液 (30 ml) に、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルフォスホラン (571 mg) を加えて加熱還流下で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L, 酢酸エチル/クロロホルム) で精製し、標記化合物 (597 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 4.28 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.25 (2 H, s), 6.56 (1 H, d, J = 15.7 Hz), 6.88 (1 H, s), 7.04 - 7.12 (3 H, m), 7.44 - 7.39 (6 H, m), 7.52 (1 H, d, J = 15.7 Hz).

20

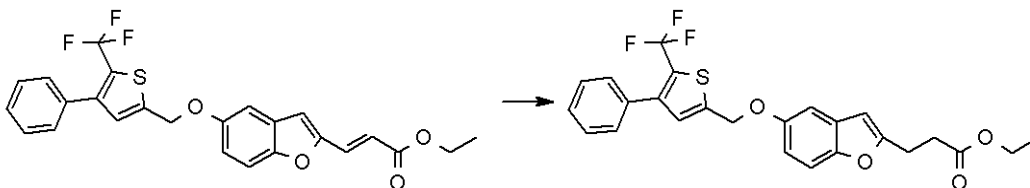
MS (ESI)  $m/z$  : 473 (M+H)<sup>+</sup>.

【0204】

(5) 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0205】

【化63】



30

(E) - 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル (590 mg) の酢酸エチル溶液 (50 ml) に、5%パラジウム炭素 (590 mg) を加えて水素雰囲気下で30分間攪拌した。反応混液をろ過後、ろ液を濃縮し、標記化合物 (557 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.73 - 2.77 (2 H, m), 3.08 - 3.12 (2 H, m), 4.16 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.24 (2 H, s), 6.38 (1 H, s), 6.90 (1 H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.05 - 7.08 (2 H, m), 7.32 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 - 7.38 (5 H, m).

40

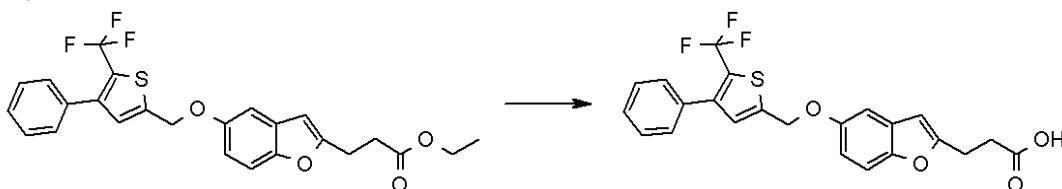
MS (ESI)  $m/z$  : 475 (M+H)<sup>+</sup>.

【0206】

(6) 3 - [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸

【0207】

## 【化64】



3 - [ 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] ベンゾフラン - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 5 5 0 m g ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 1 0 m l ) に、メタノール ( 1 . 8 m l ) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 3 . 4 8 m l ) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に 1 規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュカラム 2 L , メタノール / クロロホルム ) で精製した。得られた固体をヘキサンに懸濁し、ろ取して標記化合物 ( 4 5 2 m g ) を得た。

10

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 8 0 - 2 . 8 4 ( 2 H , m ) , 3 . 0 8 - 3 . 1 2 ( 2 H , m ) , 5 . 2 3 ( 2 H , s ) , 6 . 4 0 ( 1 H , s ) , 6 . 9 1 ( 1 H , d d , J = 2 . 6 , 8 . 9 H z ) , 7 . 0 5 - 7 . 0 7 ( 2 H , m ) , 7 . 4 3 - 7 . 3 1 ( 6 H , m ) .

IR ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 0 6 4 , 1 7 0 2 , 1 4 7 5 , 1 2 8 6 , 1 1 8 9 , 1 1 1 0 , 1 0 1 6 .

20

MS ( E S I ) m / z : 4 4 7 ( M + H ) <sup>+</sup> .

H R M S ( E I ) c a l c d f o r C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S M <sup>+</sup> : 4 4 6 . 0 8 0 0 . f o u n d 4 4 6 . 0 7 8 6 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S : C , 6 1 . 8 8 ; H , 3 . 8 4 ; F , 1 2 . 7 7 ; S , 7 . 1 8 . F o u n d : C , 6 1 . 5 9 ; H , 3 . 8 3 ; F , 1 2 . 7 7 ; S , 7 . 2 4 .

## 【0208】

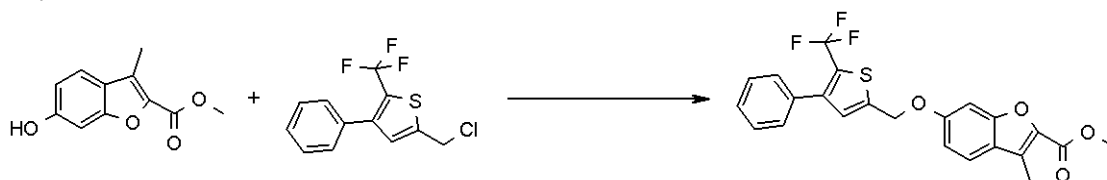
[ 実施例 7 ] 3 - [ 3 - メチル - 6 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] ベンゾフラン - 2 - イル ] プロピオン酸 ナトリウム塩

30

( 1 ) 3 - メチル - 6 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 メチル エステル

## 【0209】

## 【化65】



40

3 - メチル - 6 - ヒドロキシベンゾフラン - 2 - カルボン酸 メチル エステル ( 1 9 7 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 1 0 m l ) に、5 - クロロメチル - 3 - フェニル - 2 - トリフルオロメチルチオフェン ( 3 1 7 m g ) 、炭酸カリウム ( 1 4 5 m g ) を加えて 5 0 で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュカラム 2 L , 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製し、標記化合物 ( 2 1 7 m g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 5 7 ( 3 H , s ) , 3 . 9 7 ( 3 H , s ) , 5 . 2 8 ( 2 H , s ) , 7 . 0 2 ( 1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 2 H z ) , 7 . 1 0 - 7 . 1 1 ( 2

50

H, m), 7.42 (5H, dd, J = 4.3, 8.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz).

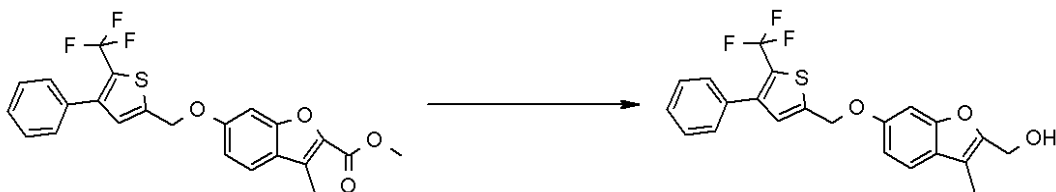
MS (ESI) m/z: 447 (M+H)<sup>+</sup>.

【0210】

(2) [3-メチル-6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]メタノール

【0211】

【化66】



10

3-メチル-6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチルエステル(210mg)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に、水素化ホウ素リチウム(30.7mg)を加えて加熱還流で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物(183mg)を得た。

20

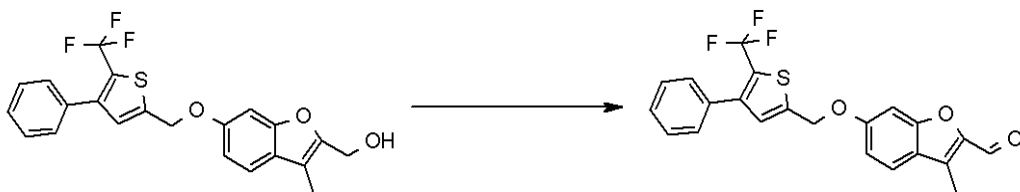
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.79 (1H, t, J = 5.6 Hz), 2.24 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.26 (2H, s), 6.94 - 6.97 (1H, m), 7.05 - 7.10 (2H, m), 7.38 - 7.43 (6H, m).  
MS (ESI) m/z: 418 (M+H)<sup>+</sup>.

【0212】

(3) 3-メチル-6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

【0213】

【化67】



30

[3-メチル-6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]メタノール(170mg)のジクロロメタン溶液(10ml)に、酸化マンガン(IV)(241mg)を加えて室温で一晩攪拌後、さらに酸化マンガン(IV)(241mg)を足して室温で9時間攪拌した。反応混液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物(133mg)を得た。

40

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.60 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.04 - 7.13 (3H, m), 7.39 - 7.43 (5H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.95 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 417 (M+H)<sup>+</sup>.

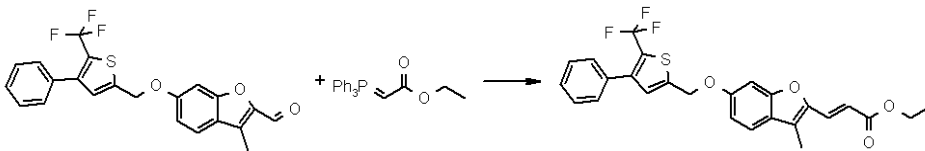
【0214】

(4) (E)-3-[3-メチル-6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]プロパ-2-エン酸エチルエステル

50

【0215】

【化68】



3 - メチル - 6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - カルバルデヒド (125 mg) のトルエン溶液 (20 ml) に、2 - (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸 エチル エステル (114 mg) を加えて加熱還流下で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善フラッシュカラム 2 L, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (134 mg) を得た。

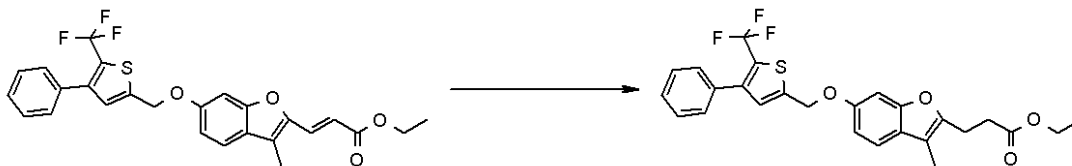
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.34 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.29 (2 H, s), 6.45 (1 H, d, J = 15.4 Hz), 6.96 (1 H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 7.12 (1 H, s), 7.40 - 7.44 (6 H, m), 7.60 (1 H, d, J = 15.7 Hz) .

【0216】

(5) 3 - [3 - メチル - 6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0217】

【化69】



(E) - 3 - [3 - メチル - 6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル (125 mg) の酢酸エチル溶液 (20 ml) に、5%パラジウム炭素 (125 mg) を加えて水素雰囲気下で50分間攪拌した。反応混液をろ過後、ろ液を濃縮し、標記化合物 (127 mg) を得た。

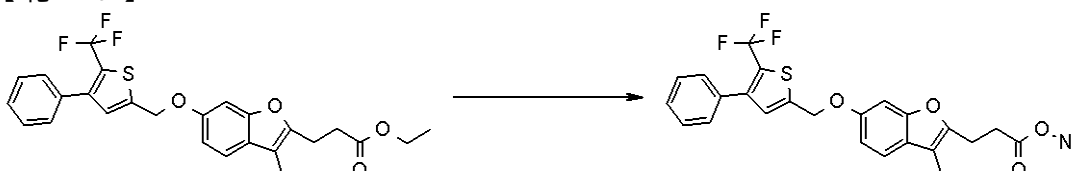
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.23 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.16 (3 H, s), 2.70 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 4.14 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.25 (2 H, s), 6.92 (1 H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 7.09 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 7.31 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 - 7.43 (5 H, m) .

【0218】

(6) 3 - [3 - メチル - 6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸 ナトリウム塩

【0219】

【化70】



3 - [3 - メチル - 6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メ

トキシ]ベンゾフラン - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル ( 1 2 0 m g ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 1 . 5 m l ) に、メタノール ( 0 . 7 4 m l ) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 4 m l ) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に 1 規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュカラム L , メタノール / クロロホルム ) で精製し、カルボン酸体 ( 1 0 6 m g ) を得た。これをエタノール ( 5 m l ) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム ( 0 . 2 3 m l ) を加えて数分間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化し、ろ取して標記化合物を得た。

NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2 . 0 9 ( 3 H , s ) , 2 . 1 5 - 2 . 1 9 ( 2 H , m ) , 2 . 8 1 - 2 . 8 5 ( 2 H , m ) , 5 . 4 2 ( 2 H , s ) , 6 . 9 2 ( 1 H , d d , J = 2 . 0 , 8 . 6 H z ) , 7 . 2 3 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z ) , 7 . 3 3 - 7 . 4 9 ( 7 H , m ) .

IR ( ATR ) c m<sup>-1</sup> : 2 9 2 3 , 1 5 6 0 , 1 4 1 9 , 1 2 8 6 , 1 2 7 4 , 1 1 1 4 , 1 0 1 4 .

MS ( ESI ) m / z : 4 6 1 ( M + H )<sup>+</sup> .

Anal . Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S · 0 . 5 H<sub>2</sub>O : C , 5 8 . 6 5 ; H , 3 . 9 0 ; F , 1 1 . 6 0 ; S , 6 . 5 2 . Found : C , 5 8 . 3 8 ; H , 3 . 7 9 ; F , 1 1 . 3 9 ; S , 6 . 2 2 .

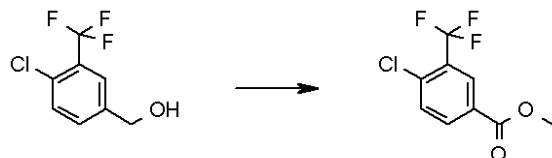
【 0 2 2 0 】

[実施例 8] 3 - [ 5 - [ [ 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル ] メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

( 1 ) 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル安息香酸 メチル エステル

【 0 2 2 1 】

【 化 7 1 】



( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) メタノール ( 2 . 0 0 g ) のメタノール ( 3 0 m l ) 溶液に、シアン化ナトリウム ( 7 0 0 m g ) 及び二酸化マンガン ( 4 . 7 0 g ) を室温にて加えた。室温で 2 日間攪拌後、濾過をした。濾液を減圧下濃縮後、クロロホルム ( 5 0 m l ) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l ) を加え分液し、水層をクロロホルム ( 3 0 m l ) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( B i o t a g e 4 0 M , クロロホルム / ヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物 ( 1 . 3 5 g ) を得た。

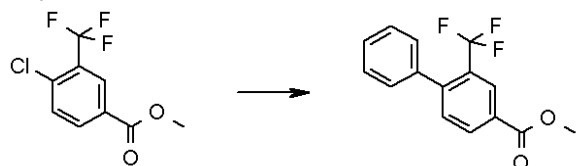
NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) : 3 . 9 5 ( 3 H , s ) , 7 . 6 0 ( 1 H , d , J = 8 . 3 H z ) , 8 . 1 4 ( 1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 0 H z ) , 8 . 3 6 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z ) .

【 0 2 2 2 】

( 2 ) 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 メチル エステル

【 0 2 2 3 】

【 化 7 2 】



10

20

30

40

50

4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル安息香酸 メチル エステル ( 4 0 0 m g )、フェニルホウ酸 ( 6 1 3 m g )、及び炭酸カリウム ( 6 9 5 m g ) のトルエン ( 5 . 0 m l ) 及び水 ( 5 . 0 m l ) の溶液を窒素ガスで置換することによる脱気を3回行った後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ( 3 9 0 m g , 0 . 3 3 7 m m o l ) を加え、同様の脱気操作を3回実施した。この反応液を130 でマイクロウェーブ反応装置中で、4時間攪拌した。同様の反応を同スケールでさらに4回実施した。全ての反応液を攪拌された酢酸エチル ( 5 0 m l ) および飽和食塩水 ( 1 0 0 m l ) に注ぎ、分液後、水層を酢酸エチル ( 5 0 m l ) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( B i o t a g e 4 0 M , 酢酸エチル / ヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物 ( 1 . 7 2 g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 3 . 9 8 ( 3 H , s ) , 7 . 3 0 - 7 . 3 5 ( 2 H , m ) , 7 . 3 9 - 7 . 4 5 ( 4 H , m ) , 8 . 1 9 - 8 . 2 3 ( 1 H , m ) , 8 . 4 2 - 8 . 4 4 ( 1 H , m ) .

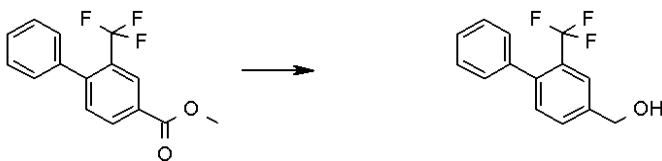
MS ( E S I ) m / z : 2 8 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 2 2 4 】

( 3 ) ( 2 - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - イル ) メタノール

【 0 2 2 5 】

【 化 7 3 】



水素化ホウ素リチウム ( 5 2 2 m g ) のテトラヒドロフラン ( 2 5 m l ) 溶液に、室温にて2 - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 メチル エステル ( 2 . 2 4 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) 溶液を加えた。15時間加熱還流後、反応液を室温まで放冷し、水 ( 5 0 m l ) 及び1規定塩酸 ( 1 0 0 m l ) を加え、酢酸エチル ( 2 x 5 0 m l ) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m l ) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( B i o t a g e 4 0 M , 酢酸エチル / ヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物 ( 2 . 0 0 g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 8 1 ( 1 H , t , J = 5 . 9 H z ) , 4 . 8 1 ( 2 H , d , J = 5 . 9 H z ) , 7 . 2 8 - 7 . 3 7 ( 3 H , m ) , 7 . 3 7 - 7 . 4 3 ( 3 H , m ) , 7 . 5 6 ( 1 H , d , J = 7 . 8 H z ) , 7 . 7 6 ( 1 H , s ) .

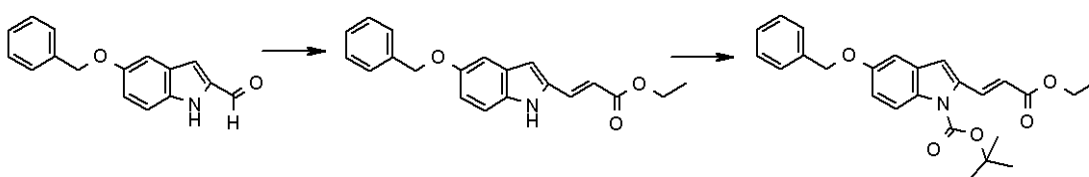
MS ( E S I ) m / z : 2 3 5 ( M - O H ) <sup>+</sup> .

【 0 2 2 6 】

( 4 ) 5 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - [ ( E ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 1 - プロペニル ] - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【 0 2 2 7 】

【 化 7 4 】



5 - ( ベンジルオキシ ) - 1 H - インドール - 2 - カルバルデヒド [ J . H e t e r o c y c l i c C h e m . , 3 5 , 4 7 5 ( 1 9 9 8 ) ] ( 4 . 0 9 g ) のトルエン ( 1 2 0 m l ) 溶液に、室温にて2 - ( トリフェニルホスホラニリデン ) 酢酸 エチル エス

テル (6.80 g) を加え、15 時間加熱還流した。室温まで放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 40 M, 酢酸エチル/クロロホルム) を用いて精製し、(E)-3-[5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-イル]プロパ-2-エン酸 エチル エステルを主成分とする分画 (9.98 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、室温にて 4-ジメチルアミノピリジン (200 mg) 及び二炭酸ジ tert-ブチル (4.30 g) を加え室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 65 i, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (5.81 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.69 (9H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.11 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.87 (1H, s), 7.02 - 7.08 (2H, m), 7.29 - 7.50 (5H, m), 8.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 15.9 Hz).

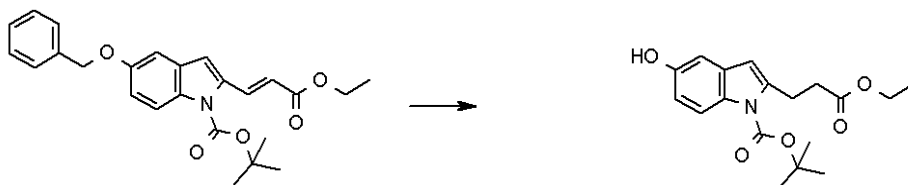
MS (ESI) m/z : 422 (M+H)<sup>+</sup>.

【0228】

(5) 3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0229】

【化75】



5-(ベンジルオキシ)-2-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (3.12 g) のエタノール (100 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (1.00 g) を加えた後、3 分間窒素ガスをバブリングした。そこに 1,4-シクロヘキサジエン (7.00 ml) を室温にて加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、濃縮により生じた固体を濾取した。この固体をトルエンに溶解し減圧下濃縮乾固することにより標記化合物 (2.14 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.67 (9H, s), 2.68 - 2.74 (2H, m), 3.28 - 3.34 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.59 (1H, s), 6.26 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z : 334 (M+H)<sup>+</sup>.

【0230】

(6) 3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-[(2-トリフルオロメチル-ピフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0231】

10

20

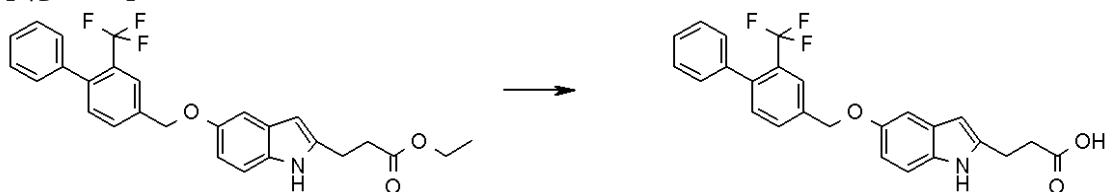
30

40



【0235】

【化78】



3 - [5 - [(2 - トリフルオロメチルピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル (108 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に、室温にてメタノール (1.5 ml) 及び1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.700 ml) を加えた。15時間攪拌後、反応液に1規定塩酸水溶液 (0.700 ml) 及び水 (10 ml) を加え、減圧下濃縮した。生じた沈殿を濾取後、乾燥 (真空ポンプ, 4時間, 40 ) し、標記化合物 (92.4 mg) を得た。

10

NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 2.61 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 5.21 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.28 - 7.33 (2H, m), 7.38 - 7.46 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.89 (1H, s), 10.81 (1H, br s).

20

IR (ATR)  $cm^{-1}$  : 3357, 1682, 1484, 1309, 1180, 1159, 1130, 1066, 1032, 843, 769, 696.

MS (EI)  $m/z$  : 439 (M)<sup>+</sup>.

HRMS (EI) Calcd for  $C_{25}H_{20}O_3NF_3$  M<sup>+</sup> : 439.1395. Found : 439.1410.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{20}O_3NF_3$  : C, 68.33; H, 4.59; F, 12.97; N, 3.19. Found : C, 67.94; H, 4.52; F, 12.65; N, 3.10.

【0236】

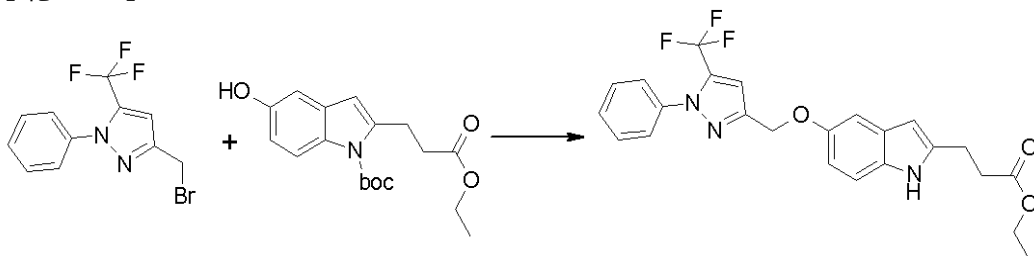
[実施例9] 3 - [5 - [(1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸

30

(1) 3 - [5 - [(1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0237】

【化79】



40

3 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシインドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル (100 mg) および 3 - ブロモメチル - 1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール (137 mg) のN, N - ジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に、室温にて炭酸カリウム (124 mg) を加え、60 ~ 150 に加温し4日間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去後、得られた残渣を残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (B

50

iota g e 2 5 S , 酢酸エチル / ヘキサン ) に付し、さらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサン ) に付し、標記化合物 ( 7 1 m g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 2 6 ( 3 H , t , J = 6 . 9 H z ) , 2 . 7 1 ( 2 H , t , J = 6 . 4 H z ) , 2 . 9 7 - 3 . 1 1 ( 2 H , m ) , 4 . 1 8 ( 2 H , q , J = 8 . 3 H z ) , 5 . 1 7 ( 2 H , s ) , 6 . 1 8 ( 1 H , d , J = 1 . 2 H z ) , 6 . 8 8 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 3 . 2 H z ) , 6 . 9 6 ( 1 H , s ) , 7 . 1 3 ( 1 H , d , J = 3 . 2 H z ) , 7 . 2 1 ( 1 H , d , J = 9 . 6 H z ) , 7 . 4 5 - 7 . 5 1 ( 5 H , m ) , 8 . 4 6 ( 1 H , s ) .

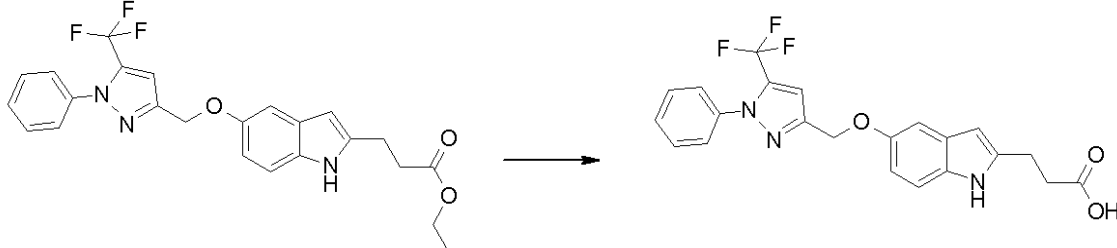
MS ( E S I ) m / z : 4 5 8 ( M + H ) .

【 0 2 3 8 】

( 2 ) 3 - [ 5 - [ ( 1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

【 0 2 3 9 】

【 化 8 0 】



3 - [ 5 - [ ( 1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 7 1 m g ) のメタノール / テトラヒドロフラン混合溶液 ( 1 / 2 m l ) に、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム溶液 ( 1 m l ) を加え、1 4 時間攪拌した。1 規定塩酸にて反応液を pH を 7 付近に調製した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー ( メタノール / クロロホルム ) に付して精製後、ジオキサンより凍結乾燥し、標記化合物 ( 3 9 m g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 7 9 ( 2 H , t , J = 7 . 1 H z ) , 3 . 0 4 - 3 . 1 3 ( 2 H , m ) , 5 . 1 7 ( 2 H , s ) , 6 . 2 1 ( 1 H , s ) , 6 . 8 9 and 6 . 9 2 ( t o t a l 1 H , e a c h d d , J = 8 . 8 , 2 . 5 and 8 . 6 , 2 . 5 H z ) , 6 . 9 6 ( 1 H , s ) , 7 . 1 3 and 7 . 1 5 ( t o t a l 1 H , e a c h d , J = 2 . 5 H z ) , 7 . 2 0 - 7 . 2 4 ( 1 H , m ) , 7 . 4 6 - 7 . 5 2 ( 5 H , m ) , 8 . 2 7 and 8 . 3 4 ( t o t a l 1 H , e a c h s ) .

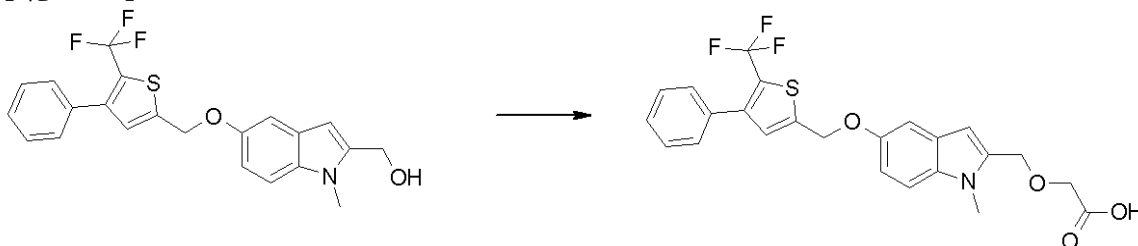
MS ( E S I ) m / z : 4 3 0 ( M + H ) .

【 0 2 4 0 】

[ 実施例 1 0 ] [ [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] メトキシ ] 酢酸

【 0 2 4 1 】

【 化 8 1 】



窒素雰囲気下にて、[ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] メタノール ( 9 7 m g ) および

10

20

30

40

50

プロモ酢酸 メチル エステル ( 0 . 0 3 2 m l ) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 2 m l ) を 0 に冷却し、55%水素化ナトリウム ( 3 0 m g ) を同温にて加え、徐々に室温に戻しながら1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去後、得られた残渣を残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( メタノール / クロロホルム ) に付し精製後、ジオキサンより凍結乾燥し、標記化合物 ( 1 2 m g ) を得た。  
 NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 3 . 7 9 ( 3 H , s ) , 4 . 1 1 ( 2 H , s ) , 4 . 7 9 ( 2 H , s ) , 5 . 2 5 ( 2 H , s ) , 6 . 4 6 ( 1 H , s ) , 6 . 9 9 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 7 H z ) , 7 . 0 8 ( 1 H , s ) , 7 . 1 5 ( 1 H , d , J = 2 . 5 H z ) , 7 . 2 6 ( 3 H , s ) , 7 . 3 7 - 7 . 4 4 ( 5 H , m ) .  
 MS ( E S I ) m / z : 4 7 6 ( M + H ) .

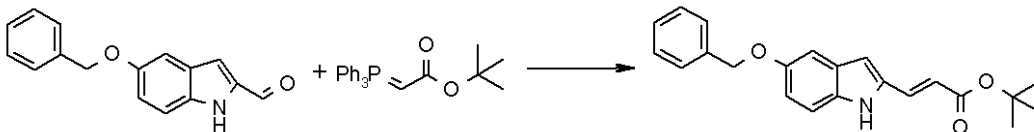
10

【 0 2 4 2 】

[実施例 1 1] 3 - [ 5 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジルオキシ ) - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸  
 ( 1 ) ( E ) - 3 - ( 5 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 2 - イル ) プロパ - 2 - エン酸 tert - ブチル エステル

【 0 2 4 3 】

【 化 8 2 】



20

5 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 2 - カルバルデヒド ( 7 . 4 0 g ) のトルエン溶液 ( 3 0 0 m l ) に、2 - ( トリフェニルホスホラニリデン ) 酢酸 エチル エステル ( 1 2 . 2 g ) を加えて加熱還流下で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュカラム 4 L , メタノール / クロロホルム ) で精製し、標記化合物 ( 5 . 2 g ) を得た。  
 NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 5 4 ( 9 H , s ) , 5 . 0 9 ( 2 H , s ) , 6 . 1 4 ( 1 H , d , J = 1 5 . 9 H z ) , 6 . 7 0 ( 1 H , d , J = 1 . 7 H z ) , 7 . 0 0 ( 1 H , d d , J = 2 . 5 , 8 . 8 H z ) , 7 . 1 1 ( 1 H , d , J = 2 . 2 H z ) , 7 . 2 4 - 7 . 5 6 ( 7 H , m ) , 8 . 2 5 ( 1 H , s ) .  
 MS ( E S I ) m / z : 3 5 0 ( M + H ) <sup>+</sup> .

30

【 0 2 4 4 】

( 2 ) ( E ) - 3 - [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - ベンジルオキシインドール - 2 - イル ] プロパ - 2 - エン酸 tert - ブチル エステル

【 0 2 4 5 】

【 化 8 3 】



40

( E ) - 3 - ( 5 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 2 - イル ) プロパ - 2 - エン酸 tert - ブチル エステル ( 5 . 2 0 g ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 3 0 0 m l ) に、ジ tert - ブチルジカルボネート ( 4 . 8 7 g ) と 4 - ジメチルアミノピリジン ( 1 8 0 m g ) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュカラム 4 L , 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製し、標記化合物 ( 7 . 1 g ) を得た。  
 NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 5 3 ( 9 H , s ) , 1 . 6 8 ( 9 H , s ) , 5 . 1 1 ( 2

50

H, s), 6.26 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.82 (1H, s), 7.01 - 7.05 (2H, m), 7.31 - 7.47 (5H, m), 8.13 - 8.05 (2H, m).

【0246】

(3) 3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-ヒドロキシインドール-2-イル]プロピオン酸 tert-ブチル エステル

【0247】

【化84】



10

窒素雰囲気下、(E)-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-ベンジルオキシインドール-2-イル]プロピオン酸 tert-ブチル エステル (10.4 g) のエタノール溶液 (300 ml) に、10%パラジウム炭素 (3.0 g) と1,4-シクロヘキサジエン (21.9 ml) を加えて室温で3日間攪拌した。反応混液をろ過後、ろ液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (5.87 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43 (9H, s), 1.67 (9H, s), 2.61 - 2.65 (2H, m), 3.24 - 3.28 (2H, m), 4.66 - 4.75 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.9 Hz).

20

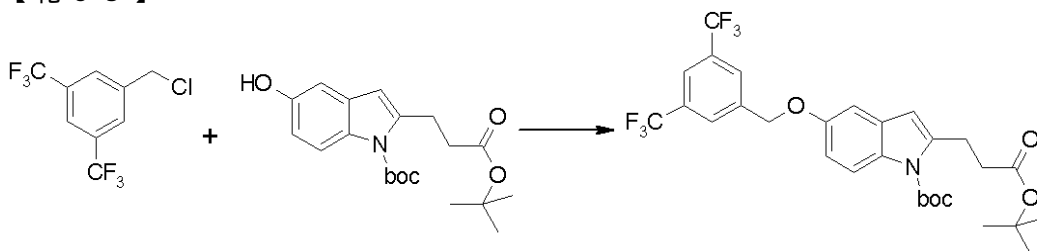
MS (ESI) m/z : 362 (M+H)<sup>+</sup>.

【0248】

(4) 3-[5-(3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)インドール-2-イル]プロピオン酸 tert-ブチル エステル

【0249】

【化85】



30

3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-ヒドロキシインドール-2-イル]プロピオン酸 tert-ブチル エステル (120 mg) および3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジルクロリド (131 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、室温にて炭酸カリウム (137 mg) を加え、60 に加温し13時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、不溶物を濾別し、得られた母液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (176 mg) を得た。

40

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.44 (9H, s), 1.68 (9H, s), 2.61 - 2.67 (2H, m), 3.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.19 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 9.3, 2.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, s), 8.05 (1H, d, J = 9.1 Hz).

MS (ESI) m/z : 588 (M+H).

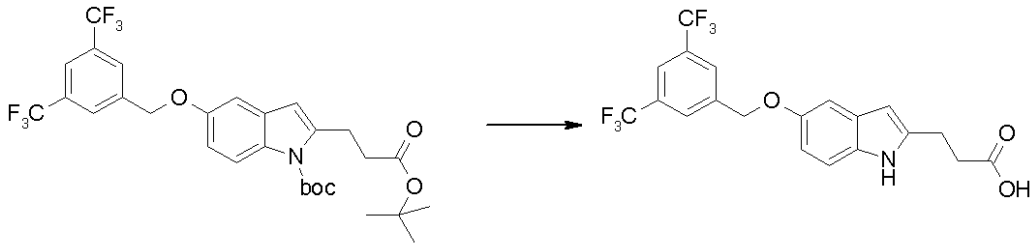
50

【0250】

(5) 3 - [5 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジルオキシ) - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸

【0251】

【化86】



10

3 - [5 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジルオキシ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)インドール - 2 - イル]プロピオン酸 tert - ブチル エステル (176 mg) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、23時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣に水を加え析出した固体をろ取した。減圧下にて乾燥し、標記化合物 (106 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.44 (9H, s), 1.68 (9H, s), 2.61 - 2.67 (2H, m), 3.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.19 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 9.3, 2.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, s), 8.05 (1H, d, J = 9.1 Hz).

20

MS (ESI) m/z : 432 (M + H).

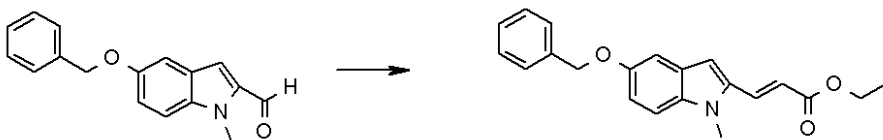
【0252】

[実施例12] 3 - [5 - [(2, 6 - ジクロロピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸

(1) (E) - 3 - [5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル]プロパ - 2 - エン酸 エチル エステル

【0253】

【化87】



30

5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルバルデヒド [J. Heterocyclic Chem., 36, 921 (1999)] (7.50 g) のトルエン (350 ml) 溶液に、室温にて2 - (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸エチル エステル (11.8 g) を加え、15時間加熱還流した。室温まで放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 40

ge 65i, クロロホルム / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物を得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.10 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.87 (1H, br s), 7.02 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 - 7.48 (5H, m), 7.76 (1H, d, J = 15.6 Hz).

MS (ESI) m/z : 336 (M + H)<sup>+</sup>.

【0254】

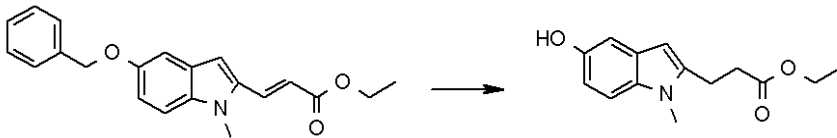
(2) 3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル)プロピオン酸

50

エチル エステル

【0255】

【化88】



(E)-3-[5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-2-イル]プロ  
 パ-2-エン酸 エチル エステル (4.00 g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に、  
 室温にてエタノール (50 ml) 及び 10% パラジウム-炭素 (500 mg) を加え、水  
 素雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を、減圧下濃縮し得られた  
 残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biota 40 M, 酢酸エ  
 チル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (2.41 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.22 - 1.32 (3H, m), 2.70 - 2.78 (2H, m), 3.05 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.65 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.73 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz).

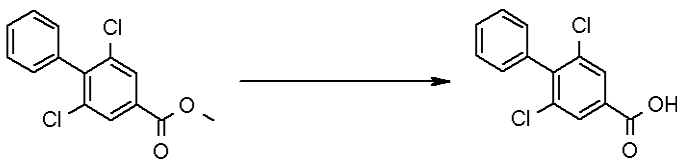
MS (ESI) m/z : 248 (M+H)<sup>+</sup>.

【0256】

(3), 2, 6-ジクロロピフェニル-4-カルボン酸

【0257】

【化89】



2, 6-ジクロロピフェニル-4-カルボン酸 メチル エステル (550 mg) のテト  
 ラヒドロフラン溶液 (12 ml) に、メタノール (6.0 ml) と 1 規定水酸化ナトリウ  
 ム水溶液 (5.87 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応混液に 1 規定塩酸を加え  
 た後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナト  
 リウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノ  
 ール/クロロホルム) で精製し、標記化合物 (400 mg) を得た。

【0258】

(4)-(2, 6-ジクロロピフェニル-4-イル)メタノール

【0259】

【化90】



2, 6-ジクロロピフェニル-4-カルボン酸 (400 mg) のテトラヒドロフラン溶液  
 (15 ml) にトリエチルアミン (313 μl) を加え氷冷した。クロロ炭酸エチル (1  
 72 μl) を加えて氷冷下で 40 分間攪拌し、析出物をろ過し、ろ液を得た。水素化ホウ  
 素ナトリウム (340 mg) をエタノール (4.5 ml) に懸濁し氷冷した。これに、先  
 ほど得られたろ液を 30 分かけて滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混液に 1 規定塩  
 酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩

10

20

30

40

50

水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（山善ハイフラッシュカラム L，酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（324 mg）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.84 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.72 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.26 - 7.24 (2H, m), 7.40 - 7.49 (5H, m).

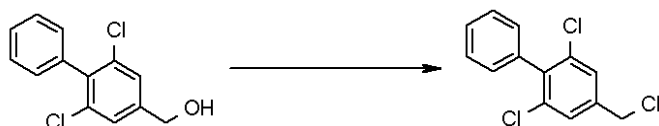
MS (ESI) m/z : 235 (M - OH)<sup>+</sup>.

【0260】

(5) 4 - クロロメチル - 2, 6 - ジクロロピフェニル

【0261】

【化91】



(2, 6 - ジクロロピフェニル - 4 - イル)メタノール (324 mg) のジクロロエタン溶液 (15 ml) に、塩化チオニル (464 μl) を加えて 50 で 1 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物 (293 mg) を得た。

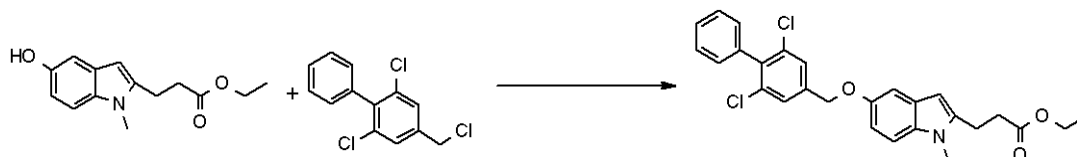
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.55 (2H, s), 7.23 - 7.26 (2H, m), 7.49 - 7.43 (5H, m).

【0262】

(6) 3 - [5 - [(2, 6 - ジクロロピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0263】

【化92】



3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル)プロピオン酸 エチル エステル (100 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、4 - クロロメチル - 2, 6 - ジクロロピフェニル (132 mg)、炭酸カリウム (84 mg) を加えて 50 で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（山善ハイフラッシュカラム L，酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物 (108 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.74 - 2.78 (2H, m), 3.05 - 3.09 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.08 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 - 7.28 (2H, m), 7.42 - 7.49 (3H, m), 7.52 (2H, s).

MS (ESI) m/z : 482 (M + H)<sup>+</sup>.

【0264】

(7) 3 - [5 - [(2, 6 - ジクロロピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸

【0265】

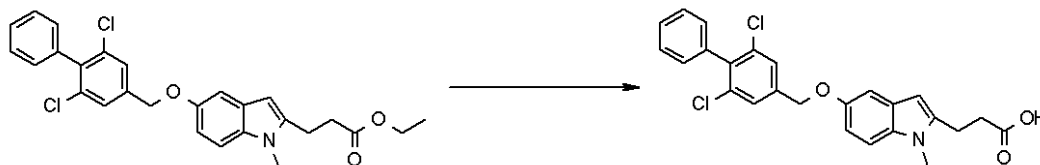
10

20

30

40

## 【化93】



3 - [ 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロピフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 1 0 0 m g ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 2 m l ) に、メタノール ( 0 . 6 2 m l ) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 6 2 m l ) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に 1 規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁し、ろ取して標記化合物 ( 5 5 m g ) を得た。

10

NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2 . 6 3 - 2 . 6 7 ( 2 H , m ) , 2 . 9 4 - 2 . 9 8 ( 2 H , m ) , 3 . 6 5 ( 3 H , s ) , 5 . 1 6 ( 2 H , s ) , 6 . 1 3 ( 1 H , s ) , 6 . 8 5 ( 1 H , d d , J = 2 . 5 , 8 . 8 H z ) , 7 . 0 8 ( 1 H , d , J = 2 . 2 H z ) , 7 . 2 5 - 7 . 3 3 ( 3 H , m ) , 7 . 5 1 - 7 . 4 1 ( 3 H , m ) , 7 . 6 5 ( 2 H , s ) .

IR ( ATR ) c m<sup>-1</sup> : 2 9 1 5 , 1 7 0 6 , 1 4 8 4 , 1 1 9 3 .

MS ( ESI ) m / z : 4 5 4 ( M + H )<sup>+</sup> .

20

HRMS ( EI ) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> M<sup>+</sup> : 4 5 3 . 0 8 9 8 ; found 4 5 3 . 0 9 0 6 .

Anal . Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> · 0 . 2 5 H<sub>2</sub>O : C , 6 5 . 4 4 ; H , 4 . 7 2 ; Cl , 1 5 . 4 5 ; N , 3 . 0 5 . Found : C , 6 5 . 2 9 ; H , 4 . 6 8 ; Cl , 1 5 . 3 6 ; N , 2 . 9 0 .

## 【0266】

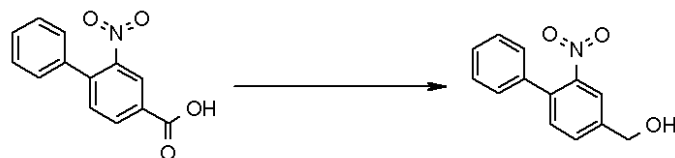
[ 実施例 1 3 ] 3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 2 - ニトロピフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

( 1 ) ( 2 - ニトロピフェニル - 4 - イル ) メタノール

## 【0267】

30

## 【化94】



2 - ニトロピフェニル - 4 - カルボン酸 ( 3 5 0 m g ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 1 5 m l ) にトリエチルアミン ( 3 0 1 μ l ) を加え氷冷した。クロロ炭酸エチル ( 1 6 5 μ l ) を加えて氷冷下で 2 時間攪拌し、析出物をろ過し、ろ液を得た。水素化ホウ素ナトリウム ( 3 2 7 m g ) をエタノール ( 4 . 3 m l ) に懸濁し氷冷した。これに、先ほど得られたろ液を 1 0 分かけて滴下し、室温で 5 0 分間攪拌した。反応混液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュカラム L , 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製し、標記化合物 ( 2 9 5 m g ) を得た。

40

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 9 5 ( 1 H , s ) , 4 . 8 3 ( 2 H , s ) , 7 . 3 0 - 7 . 4 5 ( 6 H , m ) , 7 . 6 0 - 7 . 6 3 ( 1 H , m ) , 7 . 8 7 ( 1 H , d , J = 0 . 7 H z ) .

MS ( ESI ) m / z : 2 3 0 ( M + H )<sup>+</sup> .

## 【0268】

50

## (2) 4-クロロメチル-2-ニトロビフェニル

【0269】

【化95】



(2-ニトロビフェニル-4-イル)メタノール(290mg)のジクロロエタン溶液(15ml)に、塩化チオニル(458 $\mu$ l)を加えて50 $^{\circ}$ Cで3時間半攪拌した。室温まで放冷後、反応混液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(山善ハイフラッシュカラム L, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物(299mg)を得た。

10

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 4.66(2H, s), 7.30-7.32(2H, m), 7.41-7.46(4H, m), 7.64(1H, dd, J = 1.7, 7.8 Hz), 7.89(1H, d, J = 1.9 Hz).

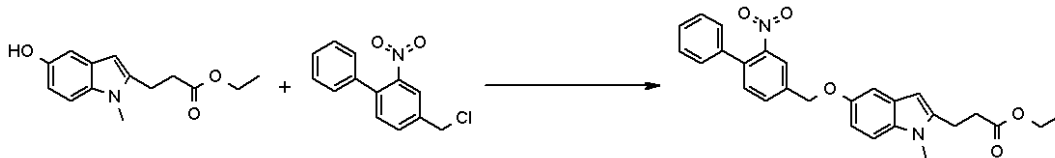
【0270】

(3) 3-[1-メチル-5-[(2-ニトロビフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0271】

【化96】

20



3-(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)プロピオン酸 エチル エステル(247mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、4-クロロメチル-2-ニトロビフェニル(297mg)、炭酸カリウム(207mg)を加えて50 $^{\circ}$ Cで一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(山善ハイフラッシュカラム L, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物(325mg)を得た。

30

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.27(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.74-2.77(2H, m), 3.05-3.09(2H, m), 3.67(3H, s), 4.17(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.19(2H, s), 6.19(1H, s), 6.92(1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.09(1H, d, J = 2.5 Hz), 7.19(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.33(2H, m), 7.40-7.45(4H, m), 7.72-7.69(1H, m), 7.97(1H, d, J = 1.5 Hz).

MS(ESI) m/z : 459(M+H)<sup>+</sup>.

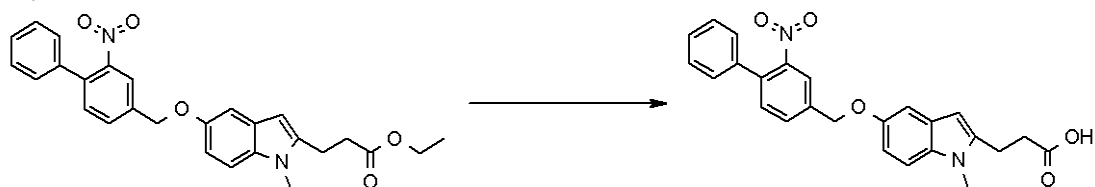
40

【0272】

(4) 3-[1-メチル-5-[(2-ニトロビフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸

【0273】

## 【化 9 7】



3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 2 - ニトロピフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 6 5 m g ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 2 m l ) に、メタノール ( 0 . 4 3 m l ) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 4 3 m l ) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に 1 規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁し、ろ取して標記化合物 ( 5 1 m g ) を得た。

NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2 . 6 3 - 2 . 6 6 ( 2 H , m ) , 2 . 9 4 - 2 . 9 7 ( 2 H , m ) , 3 . 6 4 ( 3 H , s ) , 5 . 2 5 ( 2 H , s ) , 6 . 1 2 ( 1 H , d , J = 0 . 7 H z ) , 6 . 8 5 ( 1 H , d d , J = 2 . 5 , 8 . 8 H z ) , 7 . 0 9 ( 1 H , d , J = 2 . 5 H z ) , 7 . 3 6 - 7 . 3 0 ( 3 H , m ) , 7 . 4 9 - 7 . 4 3 ( 3 H , m ) , 7 . 5 7 ( 1 H , d , J = 8 . 1 H z ) , 7 . 8 3 ( 1 H , d d , J = 1 . 7 , 7 . 8 H z ) , 8 . 0 6 ( 1 H , d , J = 1 . 7 H z ) .

IR ( ATR ) c m<sup>-1</sup> : 2 9 1 0 , 1 7 0 4 , 1 5 2 7 , 1 4 8 2 , 1 1 9 5 , 1 1 4 3 .

MS ( ESI ) m / z : 4 3 1 ( M + H )<sup>+</sup> .

HRMS ( FAB ) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ( M + H )<sup>+</sup> : 4 3 1 . 1 6 0 7 ; found 4 3 1 . 1 6 0 2 .

Anal . Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 0 . 2 5 H<sub>2</sub>O : C , 6 9 . 0 3 ; H , 5 . 2 1 ; N , 6 . 4 4 . Found : C , 6 8 . 8 2 ; H , 5 . 1 4 ; N , 6 . 4 3 .

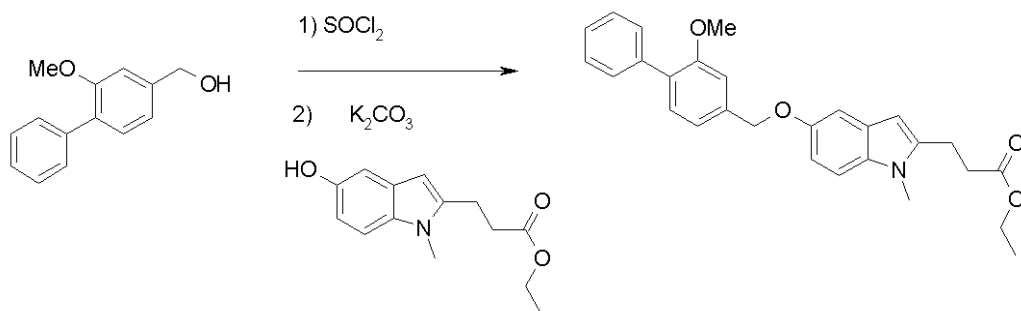
## 【 0 2 7 4 】

[ 実施例 1 4 ] 3 - [ 5 - [ ( 2 - メトキシピフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

( 1 ) 3 - [ 5 - [ ( 2 - メトキシピフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ] - プロピオン酸 エチル エステル

## 【 0 2 7 5 】

## 【化 9 8】



3 - メトキシ - 4 - フェニルベンジルアルコールのジクロロエタン溶液 ( 1 0 m l ) に、塩化チオニル ( 1 m l ) を加え、8 0 に加温して 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( B i o t a g e 2 5 S , ヘキサン ) に付し、3 - メトキシ - 4 - フェニルベンジルクロリド ( 2 9 m g ) を得、引き続き次の反応に供した。

3 - メトキシ - 4 - フェニルベンジルクロリド ( 2 9 m g ) および 3 - [ 1 - メチル - 5

- ヒドロキシインドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル ( 56 mg ) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 3 ml ) に、室温にて炭酸カリウム ( 68 mg ) を加え、70 に加温し14時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、不溶物を濾別し、得られた母液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサン ) にて精製し、標記化合物 ( 49 mg ) を得た。

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1.27 ( 3H, t, J = 7.1 Hz ), 2.72 - 2.79 ( 2H, m ), 3.07 ( 2H, t, J = 7.7 Hz ), 3.67 ( 3H, s ), 3.83 ( 3H, s ), 4.17 ( 2H, q, J = 7.4 Hz ), 5.12 ( 2H, s ), 6.18 ( 1H, s ), 6.94 ( 1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz ), 7.09 - 7.14 ( 2H, m ), 7.18 ( 1H, d, J = 9.1 Hz ), 7.30 - 7.33 ( 2H, m ), 7.37 - 7.43 ( 2H, m ), 7.50 - 7.55 ( 2H, m ).

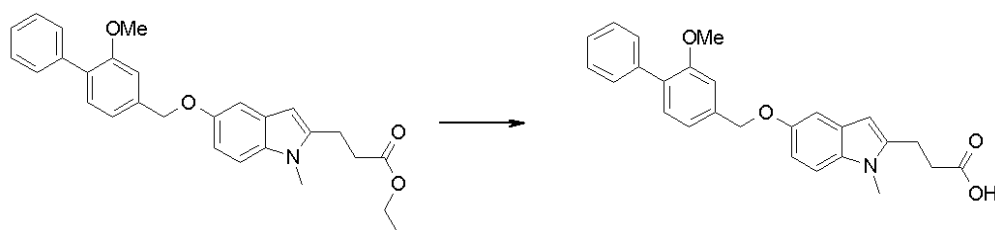
MS ( ESI ) m / z : 444 ( M + H ).

【0276】

( 2 ) 3 - [ 5 - [ ( 2 - メトキシビフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

【0277】

【化99】



3 - [ 5 - [ ( 2 - メトキシビフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 49 mg ) のメタノール / テトラヒドロフラン混合溶液 ( 1 / 2 ml ) に、室温にて1規定水酸化ナトリウム溶液 ( 1 ml ) を加え、15時間攪拌した。減圧下にて反応液を濃縮し残渣を得た。この残渣を1規定塩酸にてpHを2とし、析出した不溶物をろ取し、減圧下にて乾燥して標記化合物 ( 7.1 mg ) を得た。

NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2.69 - 2.60 ( 2H, m ), 2.95 ( 2H, t, J = 7.5 Hz ), 3.64 ( 3H, s ), 3.78 ( 3H, s ), 5.12 ( 2H, s ), 6.11 ( 1H, s ), 6.83 ( 1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz ), 7.08 ( 1H, d, J = 2.5 Hz ), 7.11 ( 1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz ), 7.21 ( 1H, d, J = 1.5 Hz ), 7.26 - 7.33 ( 3H, m ), 7.37 - 7.42 ( 2H, m ), 7.45 - 7.49 ( 2H, m ).

MS ( ESI ) m / z : 416 ( M + H ).

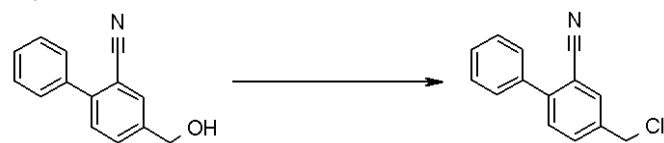
【0278】

[ 実施例 15 ] 3 - [ 5 - [ ( 2 - シアノビフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

( 1 ) 4 - クロロメチルビフェニル - 2 - カルボニトリル

【0279】

【化100】



4 - ヒドロキシメチルビフェニル - 2 - カルボニトリル ( 120 mg ) のジクロロエタン溶液 ( 10 ml ) に、塩化チオニル ( 208 μ l ) と N , N - ジメチルホルムアミドをパ

スツールピペットで1滴加え、50 で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（山善ハイフラッシュカラム L, 酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（136 mg）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.63 (2H, s), 7.46 - 7.57 (6H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz) .

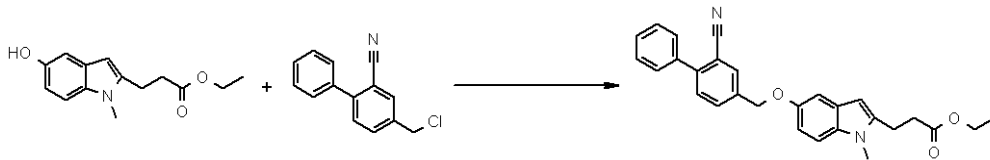
MS (ESI) m/z : 228 (M+H)<sup>+</sup> .

【0280】

(2) 3 - [5 - [(2 - シアノピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0281】

【化101】



3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル)プロピオン酸 エチル エステル (120 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、4 - クロロメチルピフェニル - 2 - カルボニトリル (132 mg)、炭酸カリウム (87 mg) を加えて50 で一晩攪拌した。室温まで放冷後、反応混液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（山善ハイフラッシュカラム L, 酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（116 mg）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.74 - 2.77 (2H, m), 3.05 - 3.08 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.15 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 - 7.58 (6H, m), 7.73 (1H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.5 Hz) .

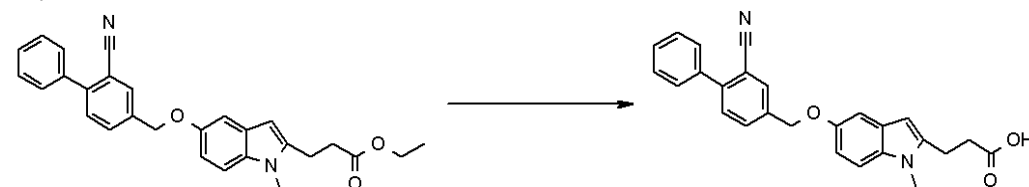
MS (ESI) m/z : 438 (M+H)<sup>+</sup> .

【0282】

(3) 3 - [5 - [(2 - シアノピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸

【0283】

【化102】



3 - [5 - [(2 - シアノピフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル]プロピオン酸 エチル エステル (115 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3 ml) に、メタノール (0.80 ml) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.79 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで固化し、ろ取して標記化合物 (90 mg) を得た。

NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 2.63 - 2.67 (2H, m), 2.94 - 2.98 (

10

20

30

40

50

2 H, m), 3.64 (3 H, s), 5.20 (2 H, s), 6.12 (1 H, s), 6.84 (1 H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.09 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 7.31 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 - 7.66 (6 H, m), 7.85 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1 H, s), 12.25 (1 H, br s).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2908, 2221, 1714, 1484, 1195, 1145.

MS (ESI)  $m/z$ : 411 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$   $M^+$ : 410.1630; found 410.1646.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 74.45; H, 5.53; N, 6.68. Found: C, 74.26; H, 5.31; N, 6.44.

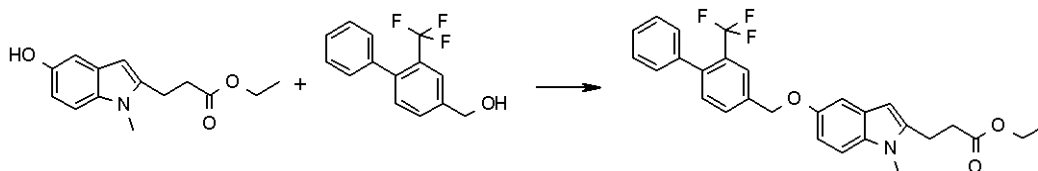
【0284】

[実施例16] 3-[1-メチル-5-[(2-トリフルオロメチルピフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸

(1) 3-[1-メチル-5-[(2-トリフルオロメチルピフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0285】

【化103】



(2-トリフルオロメチルピフェニル-4-イル)メタノール(150 mg)のテトラヒドロフラン(3.0 ml)溶液に、室温にて3-(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)プロピオン酸 エチル エステル(191 mg)、トリフェニルホスフィン(203 mg)及びアゾカルボン酸 ジエチル エステル(0.122 ml)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage 25 M, 酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(116 mg)を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.27 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.75 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 3.07 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 3.67 (3 H, s), 4.17 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.17 (2 H, s), 6.19 (1 H, s), 6.93 (1 H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.11 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.19 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 - 7.43 (6 H, m), 7.66 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 (1 H, s).

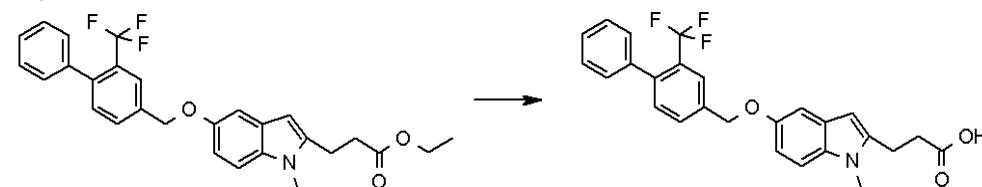
MS (ESI)  $m/z$ : 482 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0286】

(2) 3-[1-メチル-5-[(2-トリフルオロメチルピフェニル-4-イル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸

【0287】

【化104】



10

20

30

40

50

3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 2 - トリフルオロメチルピフェニル - 4 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 1 1 5 m g ) のテトラヒドロフラン ( 3 . 0 m l ) 溶液に、室温にてメタノール ( 1 . 5 m l ) 及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 1 7 m l ) を加えた。1 8 時間攪拌後、反応液に 1 規定塩酸水溶液 ( 0 . 7 1 7 m l ) を加え、減圧下濃縮した。水 ( 1 0 m l ) を加え、沈殿物を濾取し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( カラム : 野村化学 D e v e l o s i l C o m b i - R P - 5 ( 1 0 c m ) , 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液 / 0 . 1 % ギ酸水溶液 ) で精製後、真空ポンプ、4 0 にて 3 時間乾燥し、標記化合物 ( 5 3 . 0 m g ) を得た。

NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2 . 6 4 ( 2 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 2 . 9 6 ( 2 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 3 . 6 5 ( 3 H , s ) , 5 . 2 4 ( 2 H , s ) , 6 . 1 2 ( 1 H , s ) , 6 . 8 5 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z ) , 7 . 1 0 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 7 . 2 8 - 7 . 3 6 ( 3 H , m ) , 7 . 3 9 - 7 . 4 6 ( 4 H , m ) , 7 . 7 9 ( 1 H , d , J = 8 . 1 H z ) , 7 . 9 1 ( 1 H , s ) , 1 2 . 3 5 ( 1 H , b r s ) .

IR ( ATR ) c m<sup>-1</sup> : 2 9 1 2 , 1 7 1 1 , 1 4 8 5 , 1 3 1 5 , 1 2 1 1 , 1 1 9 6 , 1 1 4 4 , 1 1 2 4 , 1 0 6 8 , 8 3 9 , 7 4 8 , 7 0 0 .

MS ( FAB ) m / z : 4 5 4 ( M + H )<sup>+</sup>

HRMS ( FAB ) Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub> ( M + H )<sup>+</sup> : 4 5 4 . 1 6 3 0 . Found : 4 5 4 . 1 6 5 1 .

Anal . Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub> : C , 6 8 . 8 7 ; H , 4 . 8 9 ; F , 1 2 . 5 7 ; N , 3 . 0 9 . Found : C , 6 8 . 7 5 ; H , 4 . 7 5 ; F , 1 2 . 6 4 ; N , 2 . 9 8 .

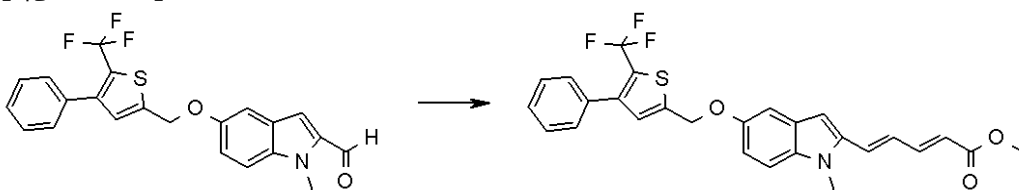
【 0 2 8 8 】

[ 実施例 1 7 ] 5 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] ペンタン酸

( 1 ) 5 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸 エチル エステル

【 0 2 8 9 】

【 化 1 0 5 】



[ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール ] - 2 - カルバルデヒド ( 5 0 0 m g ) とトリエチルホスホノクトネート ( 7 5 3 m g ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) 溶液に、攪拌下、0 にて tert - ブトキシカリウム ( 2 7 0 m g ) を加えた。1 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液の溶媒を留去した。得られた残渣は、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュ L , 酢酸エチル / ヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物 ( 4 8 2 m g ) を得た。

MS ( ESI ) m / z : 5 1 2 ( M + H )<sup>+</sup> .

【 0 2 9 0 】

( 2 ) 5 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] ペンタン酸 エチル エステル

【 0 2 9 1 】

10

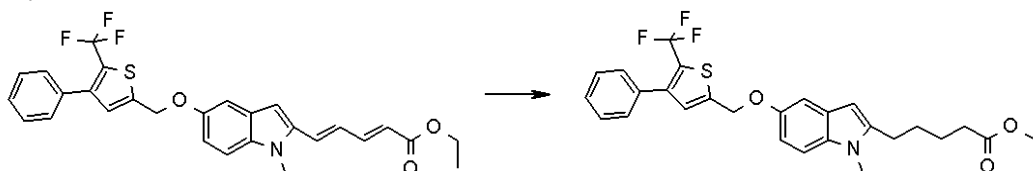
20

30

40

50

## 【化106】



## 【0292】

5 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸 エチル エステル ( 4 8 2 m g ) をエタノール ( 3 0 m l ) に溶解し、5 % Pd / C ( 4 0 0 m g ) を加え、攪拌下に常圧で15時間接触水素化を行った。反応容器を窒素置換後、触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。得られた残渣はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( 山善ハイフラッシュL, 酢酸エチル / ヘキサン ) にて精製し、標記化合物 ( 4 8 2 m g ) を得た。

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 9 3 - 3 . 0 3 ( 2 H , m ) , 3 . 5 3 - 3 . 6 4 ( 1 H , m ) , 3 . 8 1 - 4 . 3 1 ( 8 H , m ) , 5 . 0 9 ( 2 H , s ) , 6 . 6 7 - 6 . 7 2 ( 2 H , m ) , 7 . 0 1 ( 1 H , s ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 1 ( 5 H , m ) , 7 . 9 8 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) .

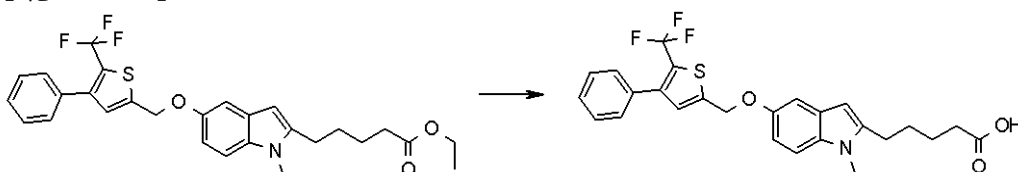
MS ( ESI ) m / z : 5 1 7 ( M<sup>+</sup> + H ) .

## 【0293】

( 3 ) 5 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] ペンタン酸

## 【0294】

## 【化107】



5 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] ペンタン酸 エチル エステル ( 4 2 3 m g ) 、 0 . 2 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 6 . 6 4 m l ) 、 テトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) を混合し、15時間攪拌した。反応液に1規定の塩酸を加えて酸性とし、10%メタノール / クロロホルム ( 2 x 2 0 0 m l ) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去した。得られた残渣をクロロホルム / ヘキサンを用いて粉末化し、標記化合物 ( 3 4 9 m g ) を得た。

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 7 5 - 1 . 8 2 ( 4 H , m ) , 2 . 3 7 - 2 . 4 7 ( 2 H , m ) , 2 . 7 1 - 2 . 8 0 ( 2 H , m ) , 3 . 6 3 ( 3 H , s ) , 5 . 2 5 ( 2 H , s ) , 6 . 2 0 ( 1 H , s ) , 6 . 8 9 ( 1 H , d d , J = 8 . 7 9 , 2 . 4 4 H z ) , 7 . 0 7 ( 1 H , d , J = 0 . 9 8 H z ) , 7 . 1 1 ( 1 H , d , J = 2 . 4 4 H z ) , 7 . 1 7 ( 1 H , d , J = 8 . 7 9 H z ) , 7 . 4 4 - 7 . 3 4 ( 5 H , m ) .

MS ( ESI ) m / z : 4 8 8 ( M<sup>+</sup> + H ) .

Anal . Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S : C , 6 4 . 0 5 ; H , 4 . 9 6 ; S , 6 . 5 8 . Found : C , 6 3 . 7 0 ; H , 5 . 0 7 ; S , 6 . 5 8 .

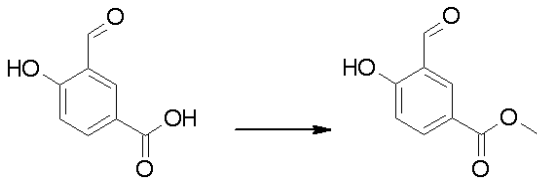
## 【0295】

[ 実施例 1 8 ] 3 - [ 5 - [ ( 4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

( 1 ) 3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル

## 【0296】

## 【化108】



3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシ安息香酸のトルエン/メタノール混合溶液 ( 2 0 / 2 m l ) に、室温で 2 . 0 M トリメチルシリルジアゾメタン ( 3 . 0 m l ) を加え、2 日間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、不純物を含む、標記化合物 ( 1 . 1 0 g ) を得た。

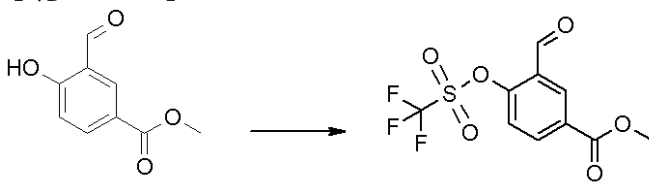
NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 3 . 9 3 ( 3 H , s ) , 7 . 0 4 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 8 . 2 0 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z ) , 8 . 3 3 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z ) , 9 . 9 6 ( 1 H , d , J = 0 . 5 H z ) , 1 1 . 3 9 ( 1 H , s ) .

## 【0297】

( 2 ) 3 - ホルミル - 4 - トリフルオロメタンスルホン安息香酸 メチル エステル

## 【0298】

## 【化109】



3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシ安息香酸 メチル エステル ( 1 . 0 8 g ) のジクロロメタン溶液 ( 1 0 m l ) を、窒素雰囲気下、0 に冷却し、ピリジン ( 2 . 0 m l ) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 1 . 2 8 m l ) を加え、徐々に室温に戻しながら 2 0 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下にて濃縮し得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( B i o t a g e 4 0 S , 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 ( 1 . 0 6 g ) を得た。

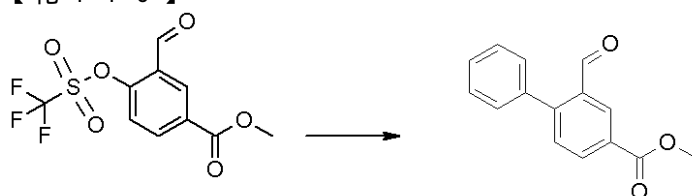
NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 3 . 9 9 ( 3 H , s ) , 7 . 5 1 ( 1 H , d , J = 8 . 5 8 H z ) , 8 . 3 8 ( 1 H , d d , J = 8 . 7 0 , 2 . 3 3 H z ) , 8 . 6 5 ( 1 H , d , J = 2 . 2 1 H z ) , 1 0 . 2 9 ( 1 H , s ) .

## 【0299】

( 3 ) 3 - ホルミル - 4 - フェニル安息香酸 メチル エステル

## 【0300】

## 【化110】



3 - ホルミル - 4 - トリフルオロメタンスルホン安息香酸 メチル エステル ( 1 . 0 6 g ) のトルエン/水混合溶液 ( 1 5 / 5 m l ) に、室温にてフェニルホウ酸 ( 6 2 0 m g ) 、炭酸カリウム ( 1 . 4 1 g ) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ( 3 9 0 m g ) を加え、1 1 0 に加温し、3 日間攪拌した。反応液中の不溶物をセライトを用いて濾別し、得られた母液を飽和重曹水にて希釈後、酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出液を、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下にて濃縮し得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( B i o t a g e 4 0 S , 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (

10

20

30

40

50

380 mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.98 (3H, s), 7.18 - 7.52 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 2.0, 0.5 Hz), 10.01 (1H, s).

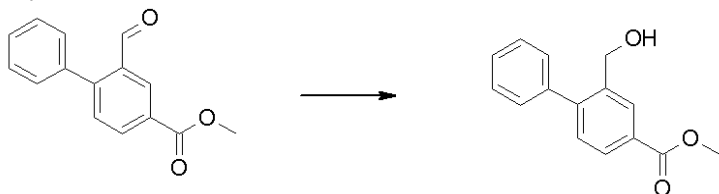
MS (ESI) m/z : 241 (M+H).

【0301】

(4) 3-ヒドロキシメチル-4-フェニル安息香酸 メチル エステル

【0302】

【化111】



10

3-ホルミル-4-フェニル安息香酸 メチル エステル (380 mg) のメタノール溶液 (5 ml) に、室温にて水素化ホウ素ナトリウム (59.8 mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出液を、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下にて濃縮し得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25 S, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (340 mg) を得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.95 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.31 - 7.51 (6H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 8.27 - 8.22 (1H, m).

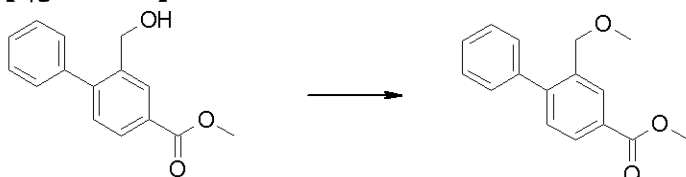
MS (ESI) m/z : 243 (M+H).

【0303】

(5) 4-フェニル-3-メトキシメチル安息香酸 メチル エステル

【0304】

【化112】



30

3-ヒドロキシメチル-4-フェニル安息香酸 メチル エステル (340 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、窒素雰囲気下、0 °Cにてヨウ化メチル (0.131 ml) および60%水素化ナトリウム (91.9 mg) を加え、0 °Cにて1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出液を、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下にて濃縮し得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25 S, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (230 mg) を得た。

40

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.35 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.35 - 7.47 (6H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.0 Hz).

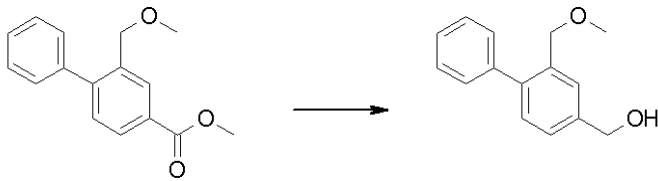
MS (ESI) m/z : 257 (M+H).

【0305】

(6) 4-フェニル-3-メトキシメチルベンジルアルコール

【0306】

## 【化113】



4 - フェニル - 3 - メトキシメチル安息香酸 メチル エステル ( 230 mg ) のテトラヒドロフラン溶液 ( 10 ml ) に、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 0.94 M 水素化ジイソプロピルアルミニウムのヘキサン溶液 ( 2.86 ml ) を加え、30 分間攪拌した。この反応液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  にてさらに 0.94 M 水素化ジイソプロピルアルミニウムのヘキサン溶液 ( 2.86 ml ) を加え徐々に室温に戻しながら 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、しばらく攪拌し、析出した不溶物をセライトにより濾別した。得られた母液を酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出液を、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下にて濃縮し得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( Biotage 25 S , 酢酸エチル / ヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物 ( 122 mg ) を得た。

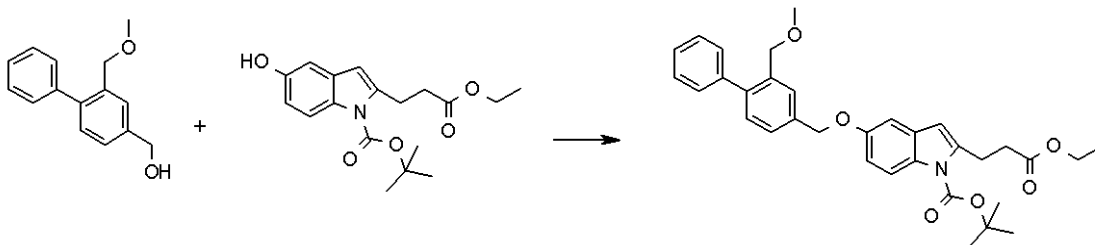
NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 3.35 ( 3H, s ), 4.34 ( 2H, s ), 4.76 ( 2H, d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$  ), 7.56 - 7.28 ( 8H, m ).

## 【0307】

( 7 ) 3 - [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - [ ( 4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル

## 【0308】

## 【化114】



4 - フェニル - 3 - メトキシメチルベンジルアルコール ( 122 mg )、3 - [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチル エステル ( 214 mg ) およびトリフェニルホスフィン ( 210 mg ) のテトラヒドロフラン ( 5 ml ) 溶液に、アゾジカルボン酸 ジイソプロピル エステル ( 0.158 ml ) を室温にて加えた。室温にて 15 時間攪拌後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー ( Biotage 25 M , 酢酸エチル / ヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物 ( 100 mg ) を得た。

NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.25 ( 3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$  ), 1.74 ( 9H, s ), 2.72 ( 2H, dd,  $J = 8.3, 6.9 \text{ Hz}$  ), 3.29 - 3.38 ( 5H, m ), 4.15 ( 2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$  ), 4.35 ( 2H, s ), 5.14 ( 2H, s ), 6.31 ( 1H, s ), 6.96 ( 1H, dd,  $J = 9.1, 2.7 \text{ Hz}$  ), 7.03 ( 1H, d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$  ), 7.27 - 7.49 ( 8H, m ), 7.60 - 7.65 ( 1H, m ), 8.00 ( 1H, d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$  ).

MS ( ESI )  $m/z$  : 566 (  $M + Na$  )<sup>+</sup>.

## 【0309】

( 8 ) 3 - [ 5 - [ ( 4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸

## 【0310】

10

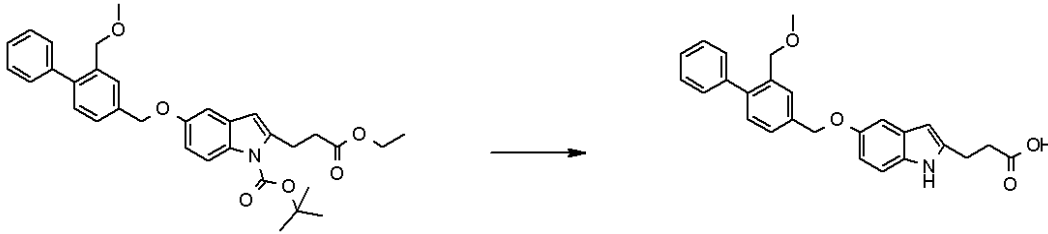
20

30

40

50

## 【化 1 1 5】



3 - [ 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 5 - [ ( 4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 エチルエステル ( 1 0 0 m g ) のメタノール / テトラヒドロフラン混合溶液 ( 1 / 2 m l ) に、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム溶液 ( 1 m l ) を加え、15 時間攪拌した。減圧下にて反応液を濃縮し残渣を得た。この残渣を 1 規定塩酸にて pH を 2 とし、析出した不溶物をろ取後、減圧下にて乾燥し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( メタノール / クロロホルム ) にて精製し、3 - [ 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 5 - [ ( 4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 ( 4 4 m g ) を得た。次に、3 - [ 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 5 - [ ( 4 - フェニル - 3 - メトキシメチルフェニル - 1 - イル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] プロピオン酸 ( 4 4 m g ) のメタノール / テトラヒドロフラン混合溶液 ( 0 . 5 / 2 m l ) に、室温にて、水酸化リチウム 1 水和物 ( 2 0 . 0 m g ) を加え、5 0 にて 1 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、減圧下にて濃縮し、1 規定塩酸にて pH を 2 に調製後、1 0 % メタノール / クロロホルム混合溶液にて抽出した。合わせた抽出液を、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下にて濃縮後、ジオキサンにて凍結乾燥し、標記化合物 ( 4 5 m g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 7 9 ( 2 H , t , J = 5 . 9 H z ) , 3 . 0 5 ( 2 H , t , J = 7 . 1 H z ) , 3 . 3 3 ( 3 H , s ) , 4 . 3 6 ( 2 H , s ) , 5 . 1 3 ( 2 H , s ) , 6 . 1 9 ( 1 H , s ) , 6 . 9 0 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z ) , 7 . 1 1 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z ) , 7 . 1 9 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) , 7 . 2 7 - 7 . 5 0 ( 7 H , m ) , 7 . 6 4 ( 1 H , s ) , 8 . 1 9 ( 1 H , s ) .

I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 3 7 9 , 2 9 2 2 , 2 8 6 6 , 1 7 1 6 , 1 6 2 4 , 1 5 8 9 , 1 4 8 3 , 1 4 5 4 , 1 4 1 4 , 1 3 7 9 , 1 3 3 6 .

M S ( E S I ) m / z : 4 1 6 ( M + H ) .

H R M S ( F A B ) C a l c d f o r C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> O <sub>4</sub> N : 4 1 5 . 1 7 8 4 . F o u n d : 4 1 5 . 1 7 4 9 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> O <sub>4</sub> N · H <sub>2</sub> O : C , 7 2 . 0 4 ; H , 6 . 2 8 ; N , 3 . 2 3 . F o u n d : C , 7 2 . 0 4 ; H , 6 . 4 0 ; N , 2 . 8 0 .

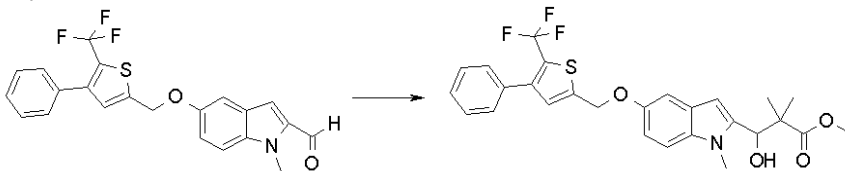
## 【 0 3 1 1 】

[ 実施例 1 9 ] 2 , 2 - ジメチル - 3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] - 3 - ヒドロキシプロピオン酸

( 1 ) 2 , 2 - ジメチル - 3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] - 3 - ヒドロキシプロピオン酸 メチル エステル [ 参考文献 B u l l . C H e m . S o c . J p n . , 7 7 , 1 5 5 5 - 1 5 6 7 ( 2 0 0 4 ) ]

## 【 0 3 1 2 】

## 【化116】



窒素雰囲気下にて、酢酸リチウム ( 3 . 1 8 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 2 m l ) を調製し、 - 5 0 ~ - 4 0 に冷却しながら、ジメチルケテン メチル トリメチルシリル アセタール ( 0 . 1 3 7 m l ) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 2 m l ) を加え 1 5 分間攪拌した。この反応液に、1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - カルバルデヒド ( 2 0 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 5 m l ) を 5 分間かけて滴下し、同温度で 3 . 5 時間攪拌した。この反応液に、1 規定塩酸を加え 0 . 5 時間攪拌した後に、酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー ( B i o t a g e 2 5 M , ヘキサン ~ 酢酸エチル / ヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物 ( 9 1 m g ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 3 4 ( 6 H , d , J = 3 . 7 H z ) , 3 . 2 2 ( 1 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 3 . 7 7 - 3 . 7 9 ( 6 H , m ) , 4 . 9 3 ( 1 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 5 . 2 5 ( 2 H , s ) , 6 . 3 2 ( 1 H , s ) , 6 . 9 6 ( 1 H , d d , J = 8 . 1 , 2 . 9 H z ) , 7 . 0 5 - 7 . 1 0 ( 1 H , m ) , 7 . 1 3 ( 1 H , d , J = 2 . 5 H z ) , 7 . 2 6 - 7 . 2 2 ( 1 H , m ) , 7 . 4 6 - 7 . 3 6 ( 5 H , m ) .

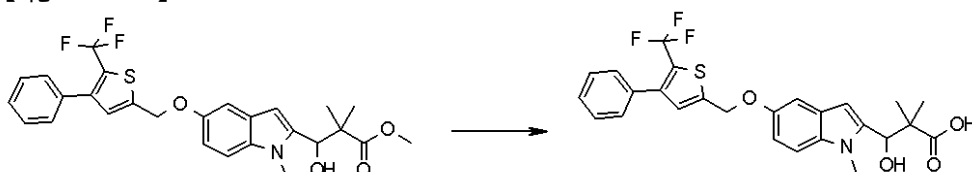
MS ( E S I ) m / z : 5 1 8 ( M + 1 ) <sup>+</sup> .

## 【0313】

( 2 ) 2 , 2 - ジメチル - 3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] - 3 - ヒドロキシプロピオン酸

## 【0314】

## 【化117】



2 , 2 - ジメチル - 3 - [ 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル ) メトキシ ] - 1 H - インドール - 2 - イル ] - 3 - ヒドロキシプロピオン酸 メチル エステル ( 9 1 m g ) のメタノール - テトラヒドロフラン混合溶液 ( 1 : 2 , 6 m l ) に溶解し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 m l ) を加え、1 6 時間攪拌した。減圧下にて反応液を濃縮し残渣を得た。この残渣を 1 規定塩酸にて pH を 2 とし、析出した固体をろ取り、減圧下にて乾燥して標記化合物 ( 8 5 m g ) を得た。

NMR ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 . 0 8 ( 3 H , s ) , 1 . 2 1 ( 3 H , s ) , 3 . 3 1 ( 1 H , s ) , 3 . 6 9 ( 3 H , d , J = 4 0 . 9 H z ) , 5 . 0 6 ( 1 H , s ) , 5 . 3 7 ( 2 H , s ) , 6 . 3 2 ( 1 H , s ) , 6 . 8 7 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 5 H z ) , 7 . 1 8 ( 1 H , d , J = 2 . 5 H z ) , 7 . 3 5 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 5 2 - 7 . 4 1 ( 5 H , m ) .

IR ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 1 7 2 2 , 1 6 2 0 , 1 4 8 1 , 1 3 7 9 , 1 1 9 8 , 1 1 7 3 , 1 1 4 7 , 1 1 2 0 , 1 1 0 5 .

MS ( E S I ) m / z : 5 0 4 ( M + H ) .

H R M S ( F A B ) C a l c d f o r C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub> N S : 5 0 4 . 1 4 5 6 . F o u n d : 5 0 4 . 1 4 4 4 .

10

20

30

40

50

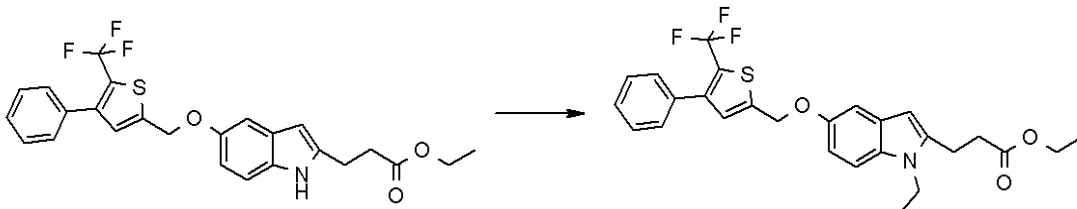
Anal. Calcd for  $C_{26}H_{24}O_4F_3NS \cdot 0.5H_2O \cdot 0.08HCl$ : C, 60.58; H, 4.90; N, 2.72; Cl, 0.55; F, 11.06; S, 6.22. Found: C, 60.84; H, 4.76; N, 2.64; Cl, 0.55; F, 11.26; S, 6.26.

【0315】

[実施例20] 3-[1-エチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸  
(1) 3-[1-エチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸 エチル エステル

【0316】

【化118】



3-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸 エチル エステル (100 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、55%水素化ナトリウム (11.1 mg) を加えて室温で5分間攪拌後、ヨウ化エチル (25.3  $\mu$ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に飽和塩化アンモニウム水を加え中和後、酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラムL, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標記化合物 (74 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 - 1.36 (6H, m), 2.76 - 2.80 (2H, m), 3.03 - 3.07 (2H, m), 4.10 - 4.20 (4H, m), 5.24 (2H, s), 6.18 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 - 7.43 (5H, m).

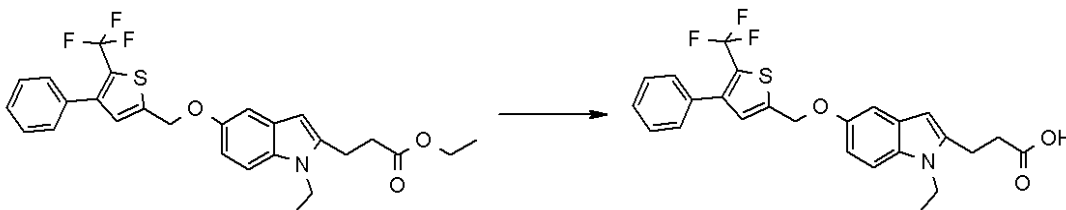
MS (ESI) m/z : 503 (M+2)<sup>+</sup>.

【0317】

(2) 3-[1-エチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸

【0318】

【化119】



3-[1-エチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]プロピオン酸 エチル エステル (70 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) に、メタノール (0.42 ml) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.42 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液に1規定塩酸を加えて弱酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫

10

20

30

40

50

酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（山善ハイフラッシュカラムL，メタノール/クロロホルム）で精製し、減圧濃縮後、得られた残渣をジエチルエーテルとn-ヘキサンを用いて固化させ、これを濾取、乾燥して標記化合物（53mg）を固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 - 2.88 (2H, m), 3.05 - 3.09 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.25 (2H, s), 6.20 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.07 - 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 - 7.43 (5H, m).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 2977, 1700, 1479, 1292, 1193, 1170, 1103.

MS (ESI) m/z : 474 (M + H)<sup>+</sup>.

HRMS (EI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S M<sup>+</sup> : 473.1273; found 473.1256.

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S : C, 63.41; H, 4.68; F, 12.04; N, 2.96; S, 6.77. Found : C, 63.17; H, 4.65; F, 12.04; N, 3.00; S, 6.86.

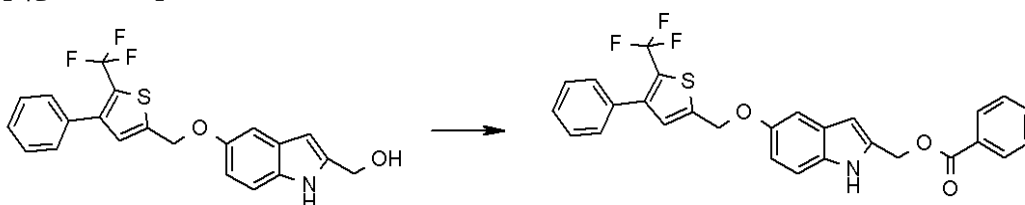
【0319】

[実施例21] [ [5 - (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ ] - 1H - インドール - 2 - イル ] 酢酸

(1) 安息香酸 [5 - [ (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ ] - 1H - インドール - 2 - イル ] メチル エステル

【0320】

【化120】



[5 - [ (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ ] - 1H - インドール - 2 - イル ] メタノール (825mg) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、室温にてトリエチルアミン (0.571ml) 及び塩化ベンゾイル (0.356ml) を加えた。反応液を4日間室温で攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム (50ml) 及び15%水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加えてクロロホルム層を分取後、さらに水層をクロロホルム (50ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 40M, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製して標記化合物 (960mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 5.26 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 - 7.48 (7H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 8.05 - 8.09 (2H, m), 8.68 (1H, br s).

【0321】

(2) [5 - [ (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ ] - 1H - インドール - 2 - イル ] アセトニトリル

【0322】

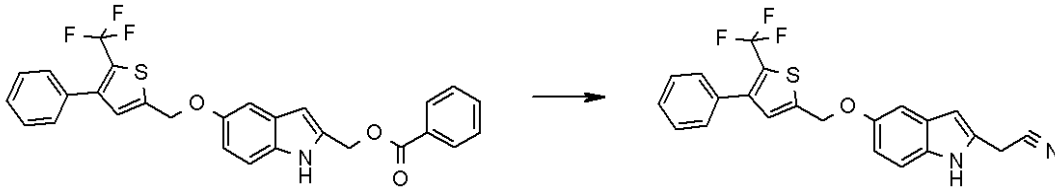
10

20

30

40

## 【化121】



安息香酸 [5 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]メチル エステル (400 mg) のジメチルスルホキシド (5.0 ml) 溶液に、室温にてシアン化カリウム (154 mg) を加えた。60 10  
にて3時間攪拌後、室温にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、及びクロロホルム (30 ml) を加え分液し、水層をクロロホルム (30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Bio tag e 25 M, 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製して標記化合物 (252 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.93 (2H, d, J = 0.7 Hz), 5.26 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 - 7.46 (5H, m), 8.07 (1H, br s). 20

IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 3344, 2256, 1587, 1485, 1456, 1379, 1286, 1176, 1113, 1097, 1014, 785, 766, 698.

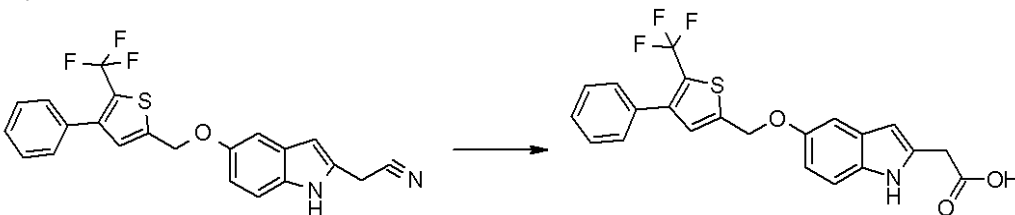
MS (ESI) m/z : 413 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0323】

(3) [[5 - (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]酢酸

## 【0324】

## 【化122】



[[5 - (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル)メトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル]アセトニトリル (7.5 mg) に、室温にて15%水酸化ナトリウム溶液 1 ml を加え、90 30  
で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、1規定塩酸 (5 ml) を加えて酸性とし、メタノール/テトラヒドロフラン混合液 (1/9, 3 ml) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣にジメチルスルホキシド (3.0 ml) を加えてろ過にて不溶物を除去後、ろ液を高速液体クロマトグラフィー (NOMURA Develosil Combi - R P - 5, アセトニトリル/水, 0.1%ギ酸溶媒) にて精製し、目的物の分画を凍結乾燥して標記化合物 (1.2 mg) を得た。 40

MS (ESI) m/z = 432 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0325】

## 〔試験方法〕

1. 被験物質の *in vitro* 評価:

(1) HA - Gqi5 DNA のクローニング

HA - Gqi5 発現 CHO 細胞 (Molecular Devices 社より購入) より、DNeasy Tissue Kit (QIAGEN) を用いて genomic D 50

NAを抽出した。抽出液を鋳型として、KOD plus DNA polymerase (TOYOBO)を用いてPCRを行った。目的とするPCR産物を精製およびblunting kination処理(BKL Kit:タカラバイオ)しpUC118/HincII-BAP(タカラバイオ)とligationを行った。Ligation mixを大腸菌DH5 (TOYOBO)に導入し、PCR法によって陽性クローンを選択した後、HA-Gqi5 DNAを組込んだプラスミドを得た。

#### (2) HA-Gqi5 発現プラスミドの構築

pUC118に組込まれたHA-Gqi5 遺伝子を制限酵素で切り出し精製した後に、発現プラスミドpcDNA3.1Hygro(+)(Invitrogen)とligationを行った。次に、大腸菌DH5 に導入して陽性クローンを選択した後に、HA-Gqi5 発現プラスミドを得た。

10

#### (3) HA-Gqi5 発現CHO細胞の作成

CHO-K1細胞にFugene6(ロッシュ・ダイアグノスティクス株式会社)試薬を用いて(2)で得たHA-Gqi5 発現プラスミドを導入して、hygromycinを用いて細胞の選抜を行った。細胞は2回のクローニングを行い、抗HA抗体を用いたウエスタンブロッティング法によってHA-Gqi5 発現CHO細胞を選択した。

#### (4) ヒトS1P1(EDG-1)のクローニング

ヒトS1P1(EDG-1)のcDNAクローン(open biosystems, cDNA collection #4071217)を鋳型にして、ヒトS1P1(EDG-1)DNAをPCRで得た。このPCR産物をpUC118に組込んだ後、site-directed mutagenesis kit(STRATAGENE)により目的配列(The Journal of Biological Chemistry Vol. 265, No. 16, 9308-9313, 1990)のDNAを組込んだプラスミドを得た。

20

#### (5) ヒトS1P1(EDG-1) 発現プラスミドの構築

pUC118に組込まれたヒトS1P1(EDG-1) 遺伝子(The Journal of Biological Chemistry Vol. 265, No. 16, 9308-9313, 1990)を制限酵素で切り出し精製した後に、発現プラスミドpcDNA3.1/mycHisA(Invitrogen)とligationを行った。次に、大腸菌DH5 に導入して陽性クローンを選択した後に、ヒトS1P1(EDG-1) 発現プラスミドを得た。

30

#### (6) ヒトS1P1(EDG-1) 発現CHO細胞の作成

(3)で得たHA-Gqi5 発現CHO細胞にFugene6(ロッシュ・ダイアグノスティクス株式会社)試薬を用いてS1P1(EDG-1) 発現プラスミドを導入して、G418を用いて細胞の選抜を行った。細胞は2回のクローニングを行い、S1P刺激によって細胞内カルシウムが上昇する細胞を選択した。

#### (7) 細胞内カルシウムフラックスアッセイ

(6)で得た、ヒトS1P1(EDG-1)を導入したGqi5 蛋白発現CHO細胞を黒色底面透明96穴プレートに $2.5 \times 10^4$  cell/wellで播種して一晚培養し、血清不含培地で1回洗浄した後に、2.5mM probenid、0.25% 脂肪酸不含BSAを含むアッセイ用緩衝液(カルシウムアッセイキット、Molecular Devices)100 $\mu$ Lを加えて37 および5%CO<sub>2</sub>で1時間反応させた。最終試験濃度の5倍の濃度を生じるように、試験化合物を希釈した液25 $\mu$ Lを添加して細胞内カルシウム濃度変化をFLEXstation II(Molecular Devices)で測定して、細胞内カルシウム濃度の最小値と最大ピーク値の差として求めた。測定値より作成したシグモイド曲線から、S1P1(EDG-1)受容体に対するアゴニスト活性として、EC50値を算出した。

40

#### 【0326】

2. 被験物質のin vivo評価(化合物投与後のマウス末梢血中リンパ球数減少試験):

50

S 1 P 受容体アゴニスト投与後のマウスにおいて、末梢血中のリンパ球が減少することが報告されている [ S C I E N C E , 2 9 6 , 3 4 6 - 3 4 9 ( 2 0 0 2 ) ] 。本評価法を用いて、被検化合物の評価を実施した。被験物質は表 1 に従って M C (メチルセルロース) 溶液に懸濁あるいは溶解した後に、マウス体重 2 0 g あたり 0 . 2 m l を経口投与した。

【 0 3 2 7 】

【 表 1 】

投与量	化合物量	M C 溶液	濃度
3 m g / k g	0 . 6 m g	2 m l	0 . 3 m g / m l
1 0 m g / k g	2 m g	2 m l	1 m g / m l

10

【 0 3 2 8 】

経口投与 4 時間後に、エーテル麻酔下で抗凝固剤として E D T A を用いて後大静脈より採血 ( 0 . 5 m l ) した。末梢血中のリンパ球数は総合血液学検査装置 A D V I A 1 2 0 (パイエルメディカル) で決定した。被検薬の薬理作用はコントロール (溶媒投与) 群に対する被検薬投与群の平均末梢血リンパ球数の比 T / C ( % ) で効果を判定した。

T / C ( % ) の計算式 :

$T / C ( \% ) = ( \text{被検薬投与群の平均末梢血リンパ球数} ) / ( \text{溶媒投与群の平均末梢血リンパ球数} ) \times 1 0 0$

20

【 0 3 2 9 】

〔 試験結果 〕

前記試験方法に従って、実施例化合物について試験した結果を表 2 に示す。

【 0 3 3 0 】

【 表 2 】

化合物	S 1 P 1	T / C ( % )	T / C ( % )
	E C 5 0 ( n M )	( 3 m g / k g )	( 1 0 m g / k g )
実施例 2 の化合物	1 0	3 7	1 5
実施例 8 の化合物	1 7	1 1	1 2

30

【 0 3 3 1 】

本発明化合物は、S 1 P 1 受容体に対するアゴニスト活性を有し、かつ、経口投与で末梢血中リンパ球数を減少させ、有効性を示した。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 D 403/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 403/12	
<b>A 6 1 K 31/4155 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4155	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	
<b>A 6 1 P 37/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02	
<b>A 6 1 P 17/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/02	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	1 0 1
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 1/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/00	
<b>A 6 1 P 19/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/04	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 7/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/06	
<b>A 6 1 P 7/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/00	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 21/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/04	
<b>A 6 1 P 5/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/14	
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08	
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 P 11/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/02	
<b>A 6 1 P 27/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/14	

(72)発明者 鈴木 貴

東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72)発明者 渡部 潤

東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC22 CC92 DD06 DD76 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC13 BC14 BC36 GA02 GA04 GA07  
 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA34 ZA51 ZA55 ZA62 ZA66  
 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26  
 ZC35 ZC41  
 4C204 BB03 DB18 DB21 EB02 FB01 FB03 GB25

## 【要約の続き】

で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【選択図】なし