

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5711151号

(P5711151)

(45) 発行日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)

(24) 登録日 平成27年3月13日 (2015. 3. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/14 (2006. 01)

C O 7 D 209/14 C S P

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

A 6 1 K 31/404 (2006. 01)

A 6 1 K 31/404

C O 7 D 409/12 (2006. 01)

C O 7 D 409/12

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06

請求項の数 15 (全 148 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-549011 (P2011-549011)

(86) (22) 出願日 平成23年1月5日 (2011. 1. 5)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2011/050056

(87) 国際公開番号 W02011/083804

(87) 国際公開日 平成23年7月14日 (2011. 7. 14)

審査請求日 平成25年12月12日 (2013. 12. 12)

(31) 優先権主張番号 特願2010-1296 (P2010-1296)

(32) 優先日 平成22年1月6日 (2010. 1. 6)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

(74) 代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74) 代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宜

(74) 代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74) 代理人 100122688

弁理士 山本 健二

(74) 代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

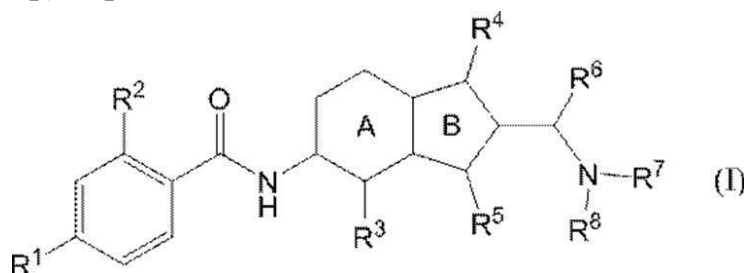
(54) 【発明の名称】 インドール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



〔式中、

環 A B は、インドール環を；

R¹ は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニル基、または置換されていてもよい C₂ - 6 アルキニル基を示し；R² は、水素原子またはフッ素原子を示し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示し；

R^4 および R^5 は、独立して、水素原子またはメチル基を示し；

R^6 は、水素原子またはメチル基を示し；および

R^7 および R^8 は、

(1) R^7 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し；および

R^8 は、

置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

置換されていてもよい 4 ないし 7 員の飽和複素環基を示すか；あるいは、

(2) R^7 と R^8 は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい 4 ないし 7 員の含窒素複素環を形成してもよい]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

R^1 が、

(a) C_{3-10} シクロアルキル基、および 5 または 6 員の含酸素複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R^7 が、水素原子であり；および

R^8 が、

(a) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、および 5 または 6 員の含酸素複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(b) ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

R^7 と R^8 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の含窒素複素環を形成する、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R^1 が、

(a) C_{3-10} シクロアルキル基、および 5 または 6 員の含酸素複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基であり；

R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基であり；

R^7 が、水素原子であり；および

R^8 が、

(a) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、および 5 または 6 員の含酸素複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(b) ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R¹ が、

(a) C₃₋₁₀ シクロアルキル基、および5または6員の含酸素複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルコキシ基、または

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆ アルキニル基であり；

R³ が、水素原子、フッ素原子またはメチル基であり；および

R⁷ と R⁸ が、隣接する窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシ基、およびC₁₋₆ アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の含窒素複素環を形成する、請求項1記載の化合物またはその塩。

10

【請求項8】

N-（1-メチル-2- { [（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）アミノ] メチル} -1H-インドール-5-イル）-4- [（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミドまたはその塩。

【請求項9】

4-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2- { [（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アミノ] メチル} -1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル）ベンズアミドまたはその塩。

【請求項10】

N-（1, 4-ジメチル-2- { [（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）アミノ] メチル} -1H-インドール-5-イル）-4- [（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミドまたはその塩。

20

【請求項11】

請求項1記載の化合物またはその塩を含む、医薬。

【請求項12】

メラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤である、請求項11記載の医薬。

【請求項13】

摂食抑制剤である、請求項11記載の医薬。

【請求項14】

肥満症の予防または治療剤である、請求項11記載の医薬。

30

【請求項15】

肥満症の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メラニン凝集ホルモン（以下、MCHと略記することもある）受容体拮抗作用を有し、肥満症等の予防・治療剤として有用なインドール誘導体に関する。

【0002】

（発明の背景）

40

MCHは、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている（非特許文献1（Nature、396巻、670頁、1998年））。さらにMCH受容体1の欠損マウスは痩せの表現系を示すことも報告されている（非特許文献2（Proc. Natl. Acad. Sci. USA、99巻、3240頁、2002年））。これらのことから、MCH受容体（特にMCH受容体1）拮抗薬は、優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されている。

【0003】

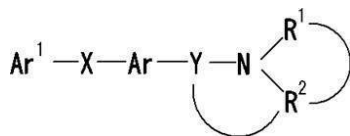
MCH受容体拮抗作用を有する化合物としては、以下の化合物が知られている。

50

1) 特許文献1 (W O 0 1 / 2 1 5 7 7号パンフレット) には、式：

【0004】

【化1】



【0005】

[式中、

Ar¹ は、置換基を有していてもよい環状基を；

Xは、主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Yは、結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Arは、4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；

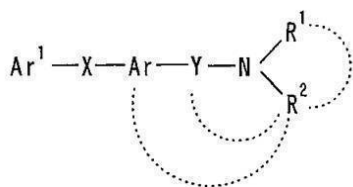
R¹ および R² は、同一または異なってそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は、Arとともにスピロ環を形成するか、R² は、隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]

で表される化合物またはその塩を含むメラニン凝集ホルモン拮抗剤が開示されている。

2) 特許文献2 (W O 0 1 / 8 2 9 2 5号パンフレット) には、式：

【0006】

【化2】



【0007】

[式中、

Ar¹ は、置換基を有していてもよい環状基を示し；

XおよびYは、同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

Arは、置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を示し；

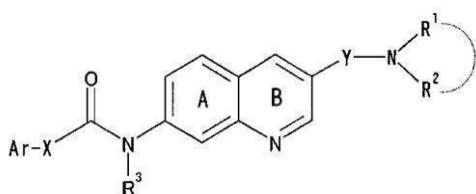
R¹ および R² は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R² は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい]

で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤が開示されている。

3) 特許文献3 (W O 0 3 / 0 3 5 6 2 4号パンフレット) には、式：

【0008】

【化3】



【0009】

[式中、

A r は、置換基を有していてもよい環状基を示し；

X は、結合手または主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを示し；

R¹ および R² は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく；

Y は、置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基（C O を除く）を示し；

R³ は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し；

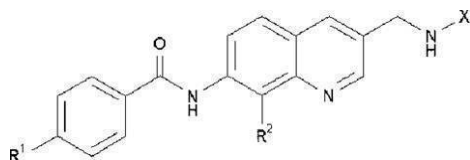
環 A および環 B は、さらに置換基を有していてもよく、環 B がさらなる置換基を有するときは、該置換基は R¹ と結合して環を形成してもよい]

で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグが開示されている。

4) 特許文献 4 (特開 2008-88120 号公報) には、式：

【0010】

【化 4】



【0011】

[式中、

R¹ は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基を示し；

R² は、水素原子、メチル基またはハロゲン原子を示し；

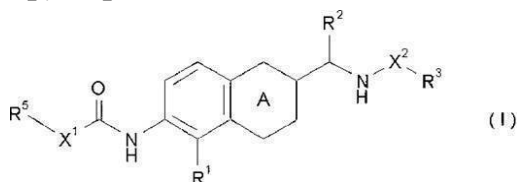
X は、ヒドロキシ基またはオキシ基で置換された C₄ - 7 炭化水素基を示す]

で表される化合物またはその塩が開示されている。

5) 特許文献 5 (WO 2009/123194 号パンフレット) には、式：

【0012】

【化 5】



【0013】

[式中、

環 A は、さらに置換されていてもよい 6 員環を；

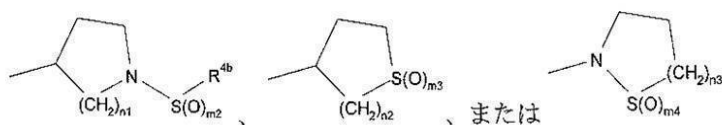
R¹ は、水素原子、ハロゲン原子または C₁ - 6 アルキル基を；

R² は、水素原子または C₁ - 6 アルキル基を；

R³ は、式：-Y-S(O)_{m1}-R^{4a} (ここで、Y は、結合手または NH を；m₁ は、1 または 2 の整数を；R^{4a} は、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基を示す) で表される基、あるいは、式：

【0014】

【化 6】



【0015】

(ここで、m₂、m₃、m₄、n₁、n₂ および n₃ は、独立して、1 または 2 の整数を；R^{4b} は、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基を

10

20

30

40

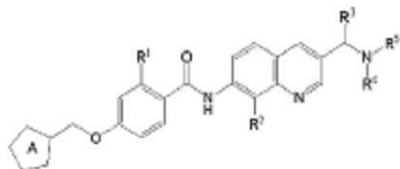
50

示す)で表される環状基(当該環状基の環部分は、さらに置換されていてもよい)を;
 R^5 は、さらに置換されていてもよい5または6員の環状基を;
 X^1 は、結合手または C_{1-6} アルキレン基を;
 X^2 は、結合手または C_{1-6} アルキレン基を示す]
 で表される化合物またはその塩が開示されている。

6) 特許文献6(WO2010/087454号パンフレット)には、式:

【0016】

【化7】



10

【0017】

[式中、

環Aは、さらに置換されていてもよいテトラヒドロフラン環を;

R^1 は、水素原子またはハロゲン原子を;

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を;

R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を;および

R^4 および R^5 は、

20

(1) 独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されていてもよい5または6員複素環基を示すか、あるいは、

(2) R^4 と R^5 は隣接する窒素原子と一緒に、置換された4ないし6員の含窒素複素環を形成してもよい。

但し、

R^4 および R^5 の一方が水素原子である場合、他方は式: $-X^1-R^{A1}$

(式中、

X^1 は、結合手または C_{1-6} アルキレン基を;

R^{A1} は、式: $-Y-S(O)_{m1}-R^{B1}$

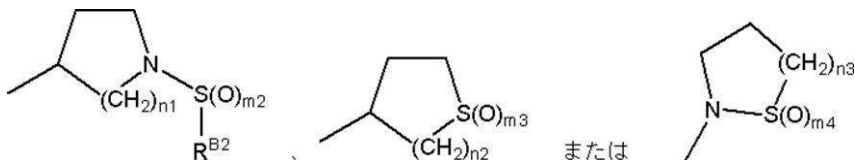
30

(式中、Yは、結合手またはNHを;m1は、1または2の整数を; R^{B1} は、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)

で表される基、または、式:

【0018】

【化8】



【0019】

40

(式中、m2、m3、m4、n1、n2およびn3は、独立して、1または2の整数を;

R^{B2} は、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)

で表される環状基(当該環状基の環部分は、さらに置換されていてもよい)

で表される基ではない。]

で表される化合物またはその塩が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献1】WO01/21577号パンフレット

50

【特許文献2】WO 01/82925号パンフレット

【特許文献3】WO 03/035624号パンフレット

【特許文献4】特開2008-88120号公報

【特許文献5】WO 2009/123194号パンフレット

【特許文献6】WO 2010/087454号パンフレット

【非特許文献】

【0021】

【非特許文献1】Nature、396巻、670頁、1998年

【非特許文献2】Proc. Natl. Acad. Sci. USA、99巻、3240頁、2002年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

MCH受容体拮抗作用を有し、かつ毒性も低い、肥満症等の予防・治療剤として有用な化合物の開発が切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0023】

本発明者らは、MCH受容体拮抗作用を有し、かつ毒性〔特に、創薬において、しばしば問題となる、心毒性（例、human ether-a-go-go related gene（以下、hERGと略記することもある）阻害活性）、ホスホリピドーシス（以下、PLsisと略記することもある）誘発能等〕も低い化合物について鋭意検討を行った結果、下記の式（I）で表される化合物またはその塩が、優れたMCH受容体拮抗作用を有し、かつ従来のMCH受容体拮抗剤と比較して心毒性（例、hERG阻害活性）、PLsis誘発能等の毒性も低いことを見出し、本発明を完成するに至った。

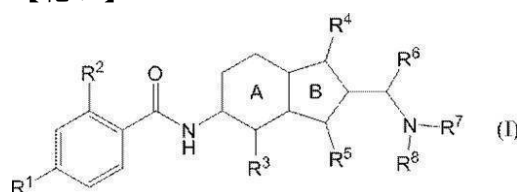
【0024】

すなわち、本発明は、以下に関する。

[1] 式

【0025】

【化9】



【0026】

[式中、

環A Bは、インドール環を；

R¹は、置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、置換されていてもよいC₂ - 6アルケニル基、または置換されていてもよいC₂ - 6アルキニル基を示し；

R²は、水素原子またはフッ素原子を示し；

R³は、水素原子、ハロゲン原子またはC₁ - 6アルキル基を示し；

R⁴およびR⁵は、独立して、水素原子またはメチル基を示し；

R⁶は、水素原子またはメチル基を示し；および

R⁷およびR⁸は、

(1) R⁷は、水素原子またはC₁ - 6アルキル基を示し；および

R⁸は、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、置換されていてもよいC₃ - 10シクロアルキル基、または置換されていてもよい4ないし7員の飽和複素環基を示すか；あるいは、

(2) R⁷とR⁸は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4ないし7

10

20

30

40

50

員の含窒素複素環を形成してもよい]

で表される化合物またはその塩（以下、「化合物（I）」と略記することもある）。

[2] R^1 が、

(a) C_{3-10} シクロアルキル基、および5または6員の含酸素複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[3] R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基である、上記[1]または[2]記載の化合物またはその塩。

10

[4] R^7 が、水素原子であり；および

R^8 が、

(a) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、および5または6員の含酸素複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(b) ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基

である、上記[1]ないし[3]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[5] R^7 と R^8 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の含窒素複素環を形成する、上記[1]ないし[4]のいずれかに記載の化合物またはその塩

20

[6] R^1 が、

(a) C_{3-10} シクロアルキル基、および5または6員の含酸素複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基であり；

R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基であり；

R^7 が、水素原子であり；および

R^8 が、

30

(a) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、および5または6員の含酸素複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(b) ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である、上記[1]ないし[5]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[7] R^1 が、

(a) C_{3-10} シクロアルキル基、および5または6員の含酸素複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基であり；

40

R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基であり；および

R^7 と R^8 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の含窒素複素環を形成する、上記[1]ないし[6]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[8] $N-(1-メチル-2-\{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル\}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド$ またはその塩。（実施例17）

[9] $4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-\{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル\}-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズ$

50

アミドまたはその塩。(実施例50)

[10] N-(1, 4-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミドまたはその塩。(実施例55)

[11] 上記[1]ないし[10]のいずれかに記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

[12] 上記[1]ないし[10]のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む、医薬。

[13] メラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤である、上記[12]記載の医薬。

[14] 摂食抑制剤である、上記[12]記載の医薬。

[15] 肥満症の予防または治療剤である、上記[12]記載の医薬。

[16] 上記[1]ないし[10]のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

[17] 肥満症の予防または治療剤を製造するための、上記[1]ないし[10]のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

[18] 上記[1]ないし[10]のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、および他の医薬活性成分を含む、医薬。

【発明の効果】

【0027】

化合物(I)は、高いMCH受容体拮抗作用を有し、かつ従来のMCH受容体拮抗剤と比較して心毒性(例、hERG阻害活性)、PLSis誘発能等の毒性も低い。従って、化合物(I)は、肥満症等の予防・治療剤として非常に有用である。

【0028】

(発明の詳細な説明)

本発明において用いられる記号および用語の定義について、以下に詳述する。

【0029】

「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0030】

「C₁₋₆アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を意味する。なかでも、メトキシ、イソプロポキシが好ましい。

【0031】

「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」とは、下記置換基群(以下、置換基群Aと略記する)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を示す。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0032】

置換基群A:

(1) ハロゲン原子;

(2) ヒドロキシ基;

(3) C₁₋₆アルコキシ基;

(4) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい、C₃₋₁₀シクロアルキル基;

(5) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい、4ないし6員(例、5または6員)の含酸素複素環基

[例、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい4ないし6員(例、5または6員)の含酸素複素環基

10

20

30

40

50

(例、オキセタニル (例、オキセタン-3-イル)、フリル (例、フラン-2-イル、フラン-3-イル)、オキサゾリル (例、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル)、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、テトラヒドロフリル (例、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル)、ピラニル (例、2H-ピラニル)、テトラヒドロピラニル (例、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)、モルホリニル (例、モルホリノ)、オキサゾリニル (例、2, 5-ジヒドロオキサゾール-3-イル、3, 4-ジヒドロオキサゾール-3-イル)、オキサゾリジニル (例、オキサゾリジン-3-イル)、ジヒドロオキサジアゾリル (例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)) 等] ;

(6) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル)、
 (c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、
 (d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、および
 (e) ホルミル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

(7) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル) ;

(8) C_{1-6} アルキル-スルホニル基 (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル) ; および

(9) オキソ基。

【0033】

「 C_{1-6} アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。

【0034】

「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」とは、上記置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0035】

「 C_{2-6} アルケニル基」は、特に断りのない限り、ビニル、アリル (*allyl*)、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等を意味する。

【0036】

「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」とは、上記置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基を示す。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0037】

「 C_{2-6} アルキニル基」は、特に断りのない限り、エチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等を意味する。

【0038】

「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」とは、上記置換基群Aから選ばれる1ないし3個 (例、1または2個) の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示す。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい

10

20

30

40

50

。

【0039】

「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、特に断りのない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等を意味する。

【0040】

「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」とは、下記置換基群（以下、置換基群Bと略記する）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基を示す。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

10

【0041】

置換基群B：

- (1) ハロゲン原子；
 - (2) ヒドロキシ基；
 - (3) C_{1-6} アルコキシ基；
 - (4) C_{1-6} アルキル基；
 - (5) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル）、
(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、
(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル）、および
(e) ホルミル基
- から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；および
- (6) オキシ基。

20

【0042】

「4ないし7員の飽和複素環基」としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む4ないし7員（例、6員）飽和複素環基などが挙げられる。

30

該「4ないし7員の飽和複素環基」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラニル（例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、テトラヒドロチエニル（例、2-テトラヒドロチエニル、3-テトラヒドロチエニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）等が挙げられる。

【0043】

40

「置換されていてもよい4ないし7員の飽和複素環基」とは、下記置換基群（以下、置換基群Cと略記する）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の飽和複素環基を示す。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0044】

置換基群C：

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- (3) C_{1-6} アルキル基；
- (4) C_{1-6} アルコキシ基；

50

- (5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル)、
 (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、
 (d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、および
 (e) ホルミル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；および

10

(6) オキソ基。

【0045】

「4 ないし 7 員の含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 4 ないし 7 員 (例、4 ないし 6 員、好ましくは 5 または 6 員) の含窒素複素環が挙げられる。

該「4 ないし 7 員の含窒素複素環」の具体例としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、チオモルホリン、トリアゾリン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、アゼピン、ジヒドロピロール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロピリジン、アザシクロヘプタン等が挙げられる。

20

【0046】

「置換されていてもよい 4 ないし 7 員の含窒素複素環」とは、上記置換基群 C から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の含窒素複素環を示す。該置換基が 2 個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0047】

「5 または 6 員の含酸素複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 5 または 6 員の含酸素複素環基が挙げられる。

30

該「5 または 6 員の含酸素複素環基」の具体例としては、例えば、フリル (例、フラン-2-イル、フラン-3-イル)、オキサゾリル (例、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル)、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、テトラヒドロフリル (例、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル)、ピラニル (例、2H-ピラニル)、テトラヒドロピラニル (例、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)、モルホリニル (例、モルホリノ)、オキサゾリニル (例、2, 5-ジヒドロオキサゾール-3-イル、3, 4-ジヒドロオキサゾール-3-イル)、オキサゾリジニル (例、オキサゾリジン-3-イル)、ジヒドロオキサジアゾリル (例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) 等が挙げられる。

40

【0048】

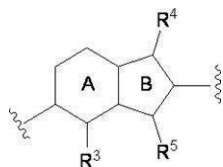
上記一般式 [I] において、好適な基は以下の通りである。

【0049】

一般式 [I] 中の

【0050】

【化 1 0】



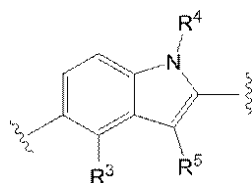
【0 0 5 1】

で表される環 A B は、

【0 0 5 2】

【化 1 1】

10



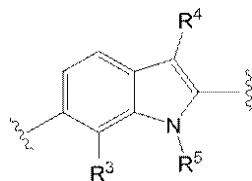
【0 0 5 3】

または

【0 0 5 4】

【化 1 2】

20



【0 0 5 5】

で表されるインドール環を示す。

【0 0 5 6】

 R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

30

置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示す。 R^1 としては、例えば、(a) (1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、 C_{3-10} シクロアルキル基、および(2) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、4 ないし 6 員 (例、5 または 6 員) の含酸素複素環基 (例、テトラヒドロフリル基)から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；または(b) ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{3-10} シクロアルキル基

40

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；

等が挙げられる。

 R^1 として好ましくは、(a) (1) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル基)、および

(2) 5 または 6 員の含酸素複素環基 (例、テトラヒドロフリル基)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)；または(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基

(例、シクロプロピル、シクロブチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されて

50

いてもよい C_{2-6} アルキニル基（例、エチニル基）；
等が挙げられる。

R^1 としてより好ましくは、

(a) (1) シクロプロピル基、および

(2) テトラヒドロフリル基（例、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル）

から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよいメトキシ基；

(b) (1) 1~3 個（好ましくは、1 個）のヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル基、および

(2) 1~3 個（好ましくは、1 個）のヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基 10

から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよいエチニル基；

等が挙げられる。

【0057】

R^2 は、水素原子またはフッ素原子を示す。

【0058】

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示す。

R^3 として好ましくは、水素原子、フッ素原子、メチル基等が挙げられる。

【0059】

R^4 および R^5 は、独立して、水素原子またはメチル基を示す。 20

【0060】

R^6 は、水素原子またはメチル基を示す。

【0061】

R^7 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。

R^7 として好ましくは、水素原子、エチル基等が挙げられる。

R^7 としてさらに好ましくは、水素原子が挙げられる。

【0062】

R^8 は、

置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、 C_{5-6} シクロアルキル）、または 30

置換されていてもよい 4 ないし 7 員の飽和複素環基を示す。

R^8 として好ましくは、

(a) (1) ヒドロキシ基、

(2) C_{1-6} アルコキシ基

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、4 ないし 6 員（例、5 または 6 員）の含酸素複素環基（例、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基）、

(4) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、および

(5) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 40

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(b) (1) ヒドロキシ基、および

(2) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基；および

(c) 1 または 2 個のオキシ基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員（例、6 員）の飽和複素環基（例、テトラヒドロチオピラニル基）；

等が挙げられる。

R^8 としてより好ましくは、

(a) (1) ヒドロキシ基、 50

(2) 1ないし3個のメチル基で置換されていてもよい、オキセタニル基(例、オキセタン-3-イル)、テトラヒドロフリル基(例、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル)またはテトラヒドロピラニル基(例、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)、

(3) メチルスルホニル基、および

(4) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基
から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基またはネオペンチル基；

(b) (1) ヒドロキシ基、および

(2) メチル基

から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基；および

(c) 1または2個のオキソ基で置換されていてもよい、テトラヒドロチオピラニル基(例、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)；
等が挙げられる。

別の好適な実施形態では、 R^8 は、

(a) (1) ヒドロキシ基、

(2) C_{1-6} アルコキシ基、および

(3) 5または6員の含酸素複素環基(例、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(b) (1) ヒドロキシ基、および

(2) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基；
である。

【0063】

あるいは、 R^7 と R^8 は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4ないし7員の含窒素複素環を形成してもよい。

R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にあって形成する、置換されていてもよい4ないし7員の含窒素複素環の「4ないし7員の含窒素複素環」として、好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい4ないし7員(例、4ないし6員、好ましくは5または6員)の含窒素複素環が挙げられる。より好ましくは、ピロリジン、ピペリジン等である。

R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にあって形成する、置換されていてもよい4ないし7員の含窒素複素環の「置換基」として、好ましくは、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。より好ましくは、ヒドロキシ基、メチル基等である。

R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にあって形成する、「置換されていてもよい4ないし7員の含窒素複素環」として好ましくは、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の含窒素複素環(例、ピロリジン、ピペリジン)等が挙げられる。

【0064】

化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物(I-A)、(I-B)および(I-C)が挙げられる。

【0065】

[化合物(I-A)]

化合物(I)において、 R^1 が、

(a) (1) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、 C_{3-10} シ

10

20

30

40

50

クロアルキル基、および

(2) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、4ないし6員(例、5または6員)の含酸素複素環基(例、テトラヒドロフリル基)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(b) ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基であり；

R^2 が、水素原子またはフッ素原子であり；

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基であり；

R^4 および R^5 が、独立して、水素原子またはメチル基であり；

R^6 が、水素原子またはメチル基であり；

R^7 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；

R^8 が、

(a) (1) ヒドロキシ基、

(2) C_{1-6} アルコキシ基

(3) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、4ないし6員(例、5または6員)の含酸素複素環基(例、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基)、

(4) C_{1-6} アルキルースルホニル基、および

(5) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(b) (1) ヒドロキシ基、および

(2) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基；および

(c) 1または2個のオキシ基で置換されていてもよい4ないし7員(例、6員)の飽和複素環基(例、テトラヒドロチオピラニル基)であるか；あるいは、

R^7 と R^8 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし6員の含窒素複素環(例、ピロリジン、ピペリジン)を形成する、化合物またはその塩。

【0066】

[化合物(I-B)]

化合物(I)において、

R^1 が、

(a) (1) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル基)、および

(2) 5または6員の含酸素複素環基(例、テトラヒドロフリル基)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)、または

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基

(例、シクロプロピル、シクロブチル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基(例、エチニル基)であり；

R^2 が、水素原子またはフッ素原子であり；

R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基であり；

R^4 および R^5 が、独立して、水素原子またはメチル基であり；

R^6 が、水素原子またはメチル基であり；

R^7 が、水素原子であり；および

R^8 が、

(a) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、および5または6員の含酸素複素環基(例、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基)から選ばれる1ないし3個の置換基

で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(b) ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である、化合物またはその塩。

【0067】

[化合物 (I-C)]

化合物 (I) において、

R^1 が、

(a) C_{3-10} シクロアルキル基、および 5 または 6 員の含酸素複素環基 (例、テトラヒドロフリル基) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基であり；

R^2 が、水素原子またはフッ素原子であり；

R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基であり；

R^4 および R^5 が、独立して、水素原子またはメチル基であり；

R^6 が、水素原子またはメチル基であり；

R^7 と R^8 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 6 員の含窒素複素環 (例、ピロリジン、ピペリジン) を形成する、化合物またはその塩。

【0068】

化合物 (I) の更に好適な例としては、以下の実施例に記載の化合物またはその塩が挙げられる。

【0069】

化合物 (I) が塩である場合、このような塩としては、薬学的に許容し得る塩、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性、酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0070】

化合物 (I) は、無水物、水和物のいずれであってもよい。

また、化合物 (I) は、無溶媒和物、溶媒和物のいずれであってもよい。

さらに、化合物 (I) は、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I) で標識されていてもよい。

さらに、化合物 (I) は、 ^1H を ^2H (D) に変換した重水素変換体であってもよい。

化合物 (I) は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性 (例えば、構造、融点、融解熱、

10

20

30

40

50

吸湿性、溶解性および安定性等)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

【0071】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法(例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法)により製造することができる。

10

【0072】

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン)との塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0073】

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chiral-DeX CB(ジェールサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

20

【0074】

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬との化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシ基、または1級もしくは2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボキシル基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコールとを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

30

40

【0075】

化合物(I)のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化またはりん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テ

50

トラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または *tert*-ブチル化された化合物等) ;

化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化またはほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ;

化合物 (I) 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 (例、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

【0076】

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

【0077】

化合物 (I) は、以下に詳述する [製造法 1-1] ないし [製造法 3-3]、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。例えば、以下の製造方法によって製造することができるが、これらに限定されるものではない。

【0078】

なお、原料化合物として用いられる化合物や製造中間体は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前述の化合物 (I) の塩として例示したものなどが用いられる。

【0079】

以下の各反応において、「室温」とは、15 ないし 30 °C を示す。

【0080】

以下の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。保護反応および脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、第 3 版、John Wiley and Sons, Inc.、1999 年刊に記載の方法に従って行われる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基 (例、ベンジルカルボニル)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル基 (例、1-アリル) などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-11} アラルキル基 (例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル基 (例、1-アリル) 等が挙げられる。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル

10

20

30

40

50

基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0081】

また、以下の各反応において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations) 第2版、アカデミックプレス社 (Academic Press, Inc.) 1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、VCH Publishers Inc.、1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【0082】

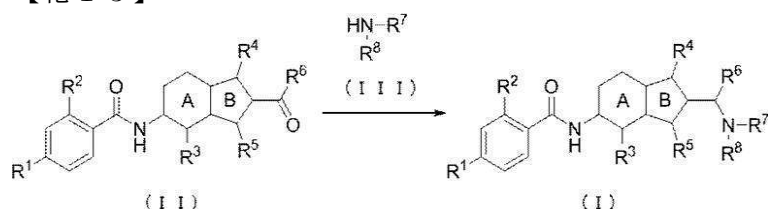
[製造法1-1]

化合物 (I) は、例えば、下記の反応式1に示す化合物 (II) と化合物 (III) の還元的アミノ化反応によって製造することができる。

(反応式1)

【0083】

【化13】



【0084】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

即ち、化合物 (II) と1ないし50当量（好ましくは1.2ないし5当量）の化合物 (III) とを、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより化合物 (I) を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP)、酢酸、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、メタノール、エタノール、DMF、DMA、NMPなどが好ましい。

還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが用いられる。還元剤の使用量は、化合物 (II) に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常 -20°C ないし 150°C 、好ましくは 0°C ないし 60°C である。

反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし24時間である。

また、本反応は、酸の存在下に行うこともできる。用いられる酸としては、例えば、酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸；塩酸、硫酸などの無機酸；四塩化チタン、チタニイソプロポキシドなどのルイス酸が挙げられ、なかでも酢酸などが好ましい。酸の使用量は、有機酸やルイス酸の場合、化合物 (II) に対して、通常0.01ないし100当量、無機酸の場合、化合物 (II) に対して、通常0.01ないし10当量である。また、有

機酸を用いる場合には、過剰量の有機酸を反応溶媒として用いてもよい。

化合物 (I I) は、以下の〔製造法 2-2〕に記載の方法またはそれに準ずる方法、あるいは、以下の化合物 (I V b) から自体公知の酸化反応によって製造することができる。

化合物 (I I I) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0085】

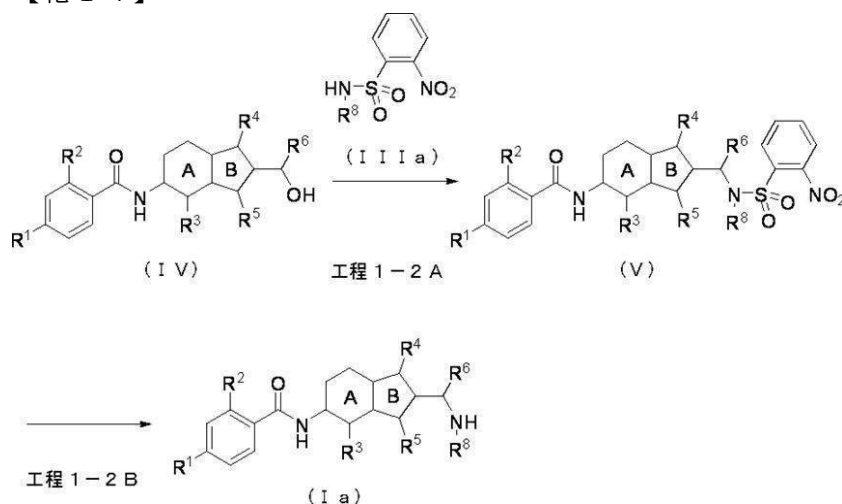
〔製造法 1-2〕

化合物 (I) において、 R^7 が水素原子である化合物 (I a) は、例えば、下記の反応式 2 に示す化合物 (I V) と化合物 (I I I a) との光延反応、続く N-ノシル基の脱保護反応によって製造することができる。

(反応式 2)

【0086】

【化 14】



【0087】

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

【0088】

<工程 1-2 A>

工程 1-2 A は、化合物 (I V) と化合物 (I I I a) とを、「光延反応」〔例えば、*Synthesis*, 1-27, (1981)〕を用いて反応させ、化合物 (V) を製造する工程である。

「光延反応」は、例えば、化合物 (I V) と、化合物 (I V) に対して 0.5 ないし 10 当量（好ましくは 1 ないし 2 当量）の化合物 (I I I a) とを、不活性溶媒中、アゾジカルボン酸アミドまたはアゾジカルボン酸エステル、およびトリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィンの存在下で反応させることにより行うことができる。

不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、DMF、NMP、DMA、アセトン、THF、ジオキサンなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、THF である。

「アゾジカルボン酸アミドまたはアゾジカルボン酸エステル」としては、例えばアゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチル、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジンなどが用いられる。その使用量は、化合物 (I V) に対して、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量である。

「トリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィン」としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが用いられる。その使用量は、化合物 (I V) に対して、通常、1 ないし 20 当量、好ましくは、1 ないし 3 当量である。

反応温度は、通常、約 -20℃ ないし 100℃、好ましくは、0℃ ないし 50℃ である。

。

反応時間は、例えば、約 0.5 時間ないし 1 週間、好ましくは、3 時間ないし 1 日であ

10

20

30

40

50

る。

化合物（I V）は、以下の〔製造法 2－1〕および〔製造法 2－3〕に記載の方法またはそれらに準ずる方法に従って製造できる。

化合物（I I I a）は、自体公知の方法により製造することができる。

【0089】

<工程 1－2 B>

工程 1－2 Bは、化合物（V）のN－ノシル基を除去し、化合物（I a）を製造する工程である。

この反応は、例えば化合物（V）を、不活性溶媒中、塩基と反応させることによって行うことができる。必要に応じ、チオール類の共存下に行ってもよい。

不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、DMF、NMP、DMA、アセトン、THF、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、DMFである。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどが好ましい。塩基の使用量は、化合物（V）に対して、通常、1ないし100当量、好ましくは、1ないし20当量である。

「チオール類」としては、例えば、メルカプト酢酸、チオフェノール、チオグリコール酸などが挙げられ、好ましくは、チオグリコール酸である。チオール類の使用量は、化合物（V）に対して、通常、1ないし100当量、好ましくは、1ないし20当量である。

反応温度は、通常、－20℃ないし150℃、好ましくは、0℃ないし60℃に保持することによって行われる。

反応時間は、通常、0.5時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

【0090】

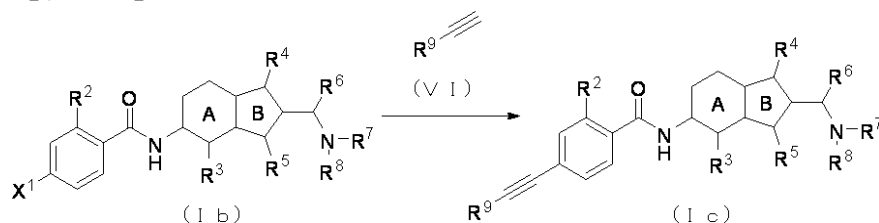
〔製造法 1－3〕

化合物（I）において、R¹が置換されていてもよい末端アルキニル基である化合物（I c）は、例えば、下記の反応式 3 に示す化合物（I b）と化合物（V I）との菌頭カップリング反応（例えば、Tetrahedron Letters, 50, 4467－4470（1975））によって製造することができる。下記の反応式 3 では、特に、R¹が置換されていてもよいエチニル基の場合を挙げて説明する。

（反応式 3）

【0091】

【化 15】



【0092】

〔式中、X¹はクロロ基、ブロモ基、ヨード基などのハロゲン基もしくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を、R⁹は置換基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

R⁹で示される「置換基」としては、R¹で示される「置換されていてもよいC₂－6アルキニル基」の「C₂－6アルキニル基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

「菌頭カップリング反応」は、例えば、化合物（I b）と、化合物（I b）に対して0.5ないし50当量（好ましくは1ないし5当量）の化合物（V I）とを、不活性溶媒中、パラジウム触媒、銅触媒および塩基の存在下で反応させることにより行うことができる。またトリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィンを共存させて行うこともできる。

不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、DMF、NMP、DMA、ジオキサン、THF、ピリジンなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）などが用いられる。その使用量は、化合物（I b）に対して、通常0.001ないし1当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

銅触媒としては、好ましくはヨウ化銅である。その使用量は、化合物（I b）に対して、通常0.001ないし1当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ノルマルプロピルアミン、ピリジンなどが挙げられる。好ましくは、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ノルマルプロピルアミン、炭酸セシウムである。その使用量は、化合物（I b）に対して、通常1ないし100当量である。また、アミン類を用いる場合は、過剰量の塩基を溶媒として用いてもよい。

「トリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィン」としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが用いられる。その使用量は、化合物（I b）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし3当量である。

反応温度は、通常、約5℃ないし150℃、好ましくは、室温ないし100℃である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、3時間ないし1日間である。

出発原料である化合物（I b）は、[製造法1-1]と同様の方法で、製造することができる。

化合物（VI）は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0093】

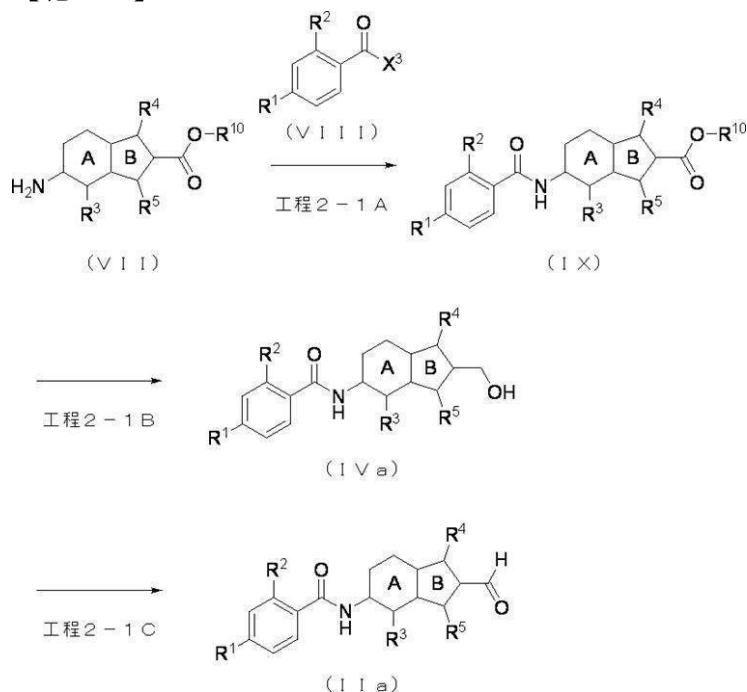
[製造法2-1]

化合物（II）や化合物（IV）において、R⁶が水素原子である化合物（IIa）や化合物（IVa）は、例えば、下記に示す反応式4によって製造することができる。

（反応式4）

【0094】

【化16】



【0095】

[式中、 R^{10} は C_{1-6} アルキル基を、 X^3 はヒドロキシ基、クロロ基、ブロモ基などを、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0096】

<工程2-1A>

工程2-1Aは、化合物(VII)と化合物(VII)に対して1ないし10当量の化合物(VIII)とを、アミド化反応を用いて反応させ、化合物(IX)を製造する工程である。

X^3 がクロロ基、ブロモ基などの場合、例えば、THFなどの不活性溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基存在下に化合物(VII)と化合物(VIII)とを反応させ、化合物(IX)を製造することができる。

10

塩基の使用量は、化合物(VII)に対して、通常1ないし30当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常、約 -20°C ないし 150°C 、好ましくは、室温ないし 80°C である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、3時間ないし1日間である。

X^3 がヒドロキシ基の場合、例えば、DMFなどの不活性溶媒中、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、化合物(VII)と化合物(VIII)とを1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物などのアミド化試薬を用いて反応させ、化合物(IX)を製造することができる。

20

塩基の使用量は、化合物(VII)に対して、通常0.01ないし10当量、好ましくは0.01ないし1.2当量である。

アミド化試薬の使用量は、化合物(VII)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常、約 -20°C ないし 100°C 、好ましくは、 0°C ないし 60°C である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、3時間ないし1日間である。

化合物(VIII)は、自体公知の方法により製造することができる。

30

化合物(VII)は、以下の[製造法3-1]、[製造法3-2]および[製造法3-3]に記載の方法またはそれらに準ずる方法に従って製造できる。

【0097】

<工程2-1B>

工程2-1Bは、化合物(IX)のエステル基を還元し、化合物(IVa)を製造する工程である。

使用される還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、塩化カルシウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化イソブチルアルミニウムなどが挙げられる。還元剤の使用量は、化合物(IX)に対して、通常0.5ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

40

使用される溶媒としては、例えば、THF、エタノール、ジメトキシエタンその混合溶媒などが挙げられる。

反応温度は、通常、約 -20°C ないし 100°C 、好ましくは、 0°C ないし 80°C である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、3時間ないし1日間である。

【0098】

<工程2-1C>

工程2-1Cは、化合物(IVa)のヒドロキシ基を酸化し、化合物(IIa)を製造する工程である。

50

使用される酸化剤としては、例えば、二酸化マンガンなどが挙げられる。酸化剤の使用量は、化合物（I V a）に対して、通常1ないし50当量、好ましくは2ないし20当量である。

使用される溶媒としては、例えば、THF、塩化メチレンなどが挙げられる。

反応温度は、通常、約0℃ないし150℃、好ましくは、室温ないし100℃である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、1時間ないし1日間である。

【0099】

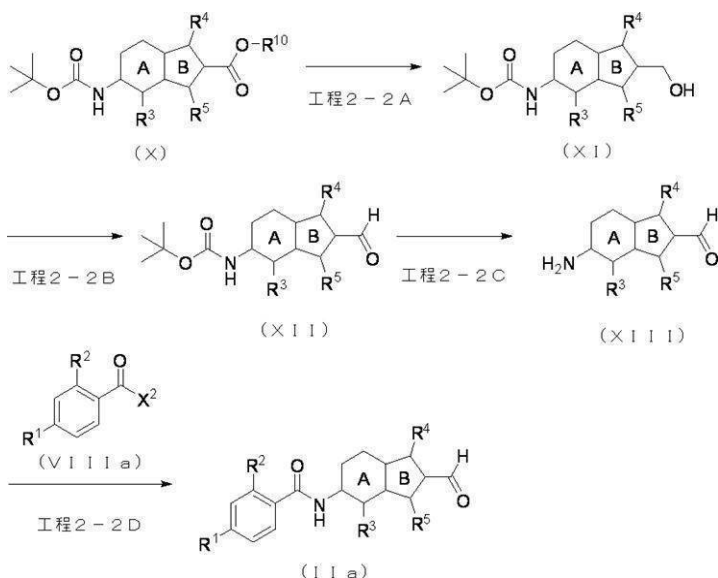
[製造法2-2]

化合物（I I）において、R⁶が水素原子である化合物（I I a）は、例えば、下記に示す反応式5によっても製造することができる。

（反応式5）

【0100】

【化17】



【0101】

[式中、X²はクロロ基、ブロモ基などを、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0102】

<工程2-2 A>

工程2-2 Aは、化合物（X）のエステル基を還元し、化合物（X I）を製造する工程である。

使用される還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、塩化カルシウム、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。還元剤の使用量は、化合物（X）に対して、通常0.5ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

使用される溶媒としては、例えば、THF、エタノール、その混合溶媒などが挙げられる。

反応温度は、通常、約-20℃ないし100℃、好ましくは、0℃ないし80℃である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、3時間ないし1日間である。

化合物（X）は、以下の「製造法3-2」に記載の化合物（X a）および化合物（X b）を製造する方法またはそれに準ずる方法に従って製造できる。

【0103】

<工程2-2 B>

工程2-2 Bは、化合物（X I）のヒドロキシ基を酸化し、化合物（X I I）を製造する工程である。

10

20

30

40

50

使用される酸化剤としては、例えば、二酸化マンガンなどが挙げられる。酸化剤の使用量は、化合物（X I）に対して、通常1ないし50当量、好ましくは2ないし20当量である。

使用される溶媒としては、例えば、T H F、塩化メチレンなどが挙げられる。

反応温度は、通常、約0℃ないし150℃、好ましくは、室温ないし100℃である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、1時間ないし1日間である。

【0104】

<工程2-2C>

工程2-2Cは、化合物（X I I）のtert-ブトキシカルボニル基を酸存在下で除去し、化合物（X I I I）を製造する工程である。

10

使用される酸としては、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。酸の使用量は、化合物（X I I）に対して、通常1ないし100当量、好ましくは5ないし50当量である。

使用される溶媒としては、酢酸エチル、ジオキサン、塩化メチレンなどが挙げられる。

反応温度は、通常、-20℃ないし100℃、好ましくは、室温ないし80℃である。

反応時間は、通常、約0.1時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

【0105】

<工程2-2D>

20

工程2-2Dは、化合物（X I I I）と化合物（X I I I）に対して1ないし10当量（好ましくは1ないし3当量）の化合物（V I I I a）を、塩基存在下に反応させ、化合物（I I a）を製造する工程である。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（X I I I）に対して、通常1ないし50当量、好ましくは1ないし10当量である。

使用される溶媒としては、T H Fなどが挙げられる。

反応温度は、通常、約-20℃ないし150℃、好ましくは、室温ないし80℃である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、3時間ないし1日間である。

30

化合物（V I I I a）は、自体公知の方法によって製造することができる。

【0106】

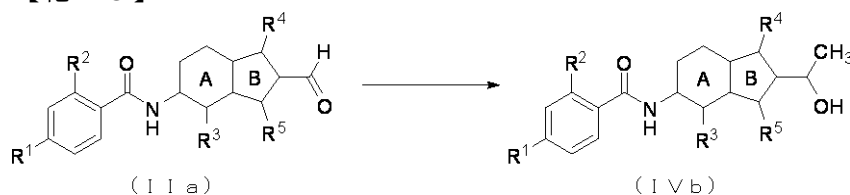
[製造法2-3]

化合物（I V）において、R⁶がメチル基である化合物（I V b）は、例えば、下記の反応式6に示す、化合物（I I a）のメチル化反応によって製造することができる。

（反応式6）

【0107】

【化18】



40

【0108】

[式中の記号は前記と同意義を示す]

使用されるメチル化剤としては、例えば、メチルマグネシウムブロミドやメチルマグネシウムヨリド、メチルリチウムなどが挙げられ、好ましくは、メチルマグネシウムブロミドである。メチル化剤の使用量は、化合物（I I a）に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

50

使用される溶媒としては、例えば、THFやエーテル、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはTHFである。

反応温度は、通常、約 -70°C ないし 100°C 、好ましくは、 0°C ないし 50°C である。

反応時間は、例えば、約0.5時間ないし1週間、好ましくは、0.5時間ないし1日である。

【0109】

[製造法3-1]

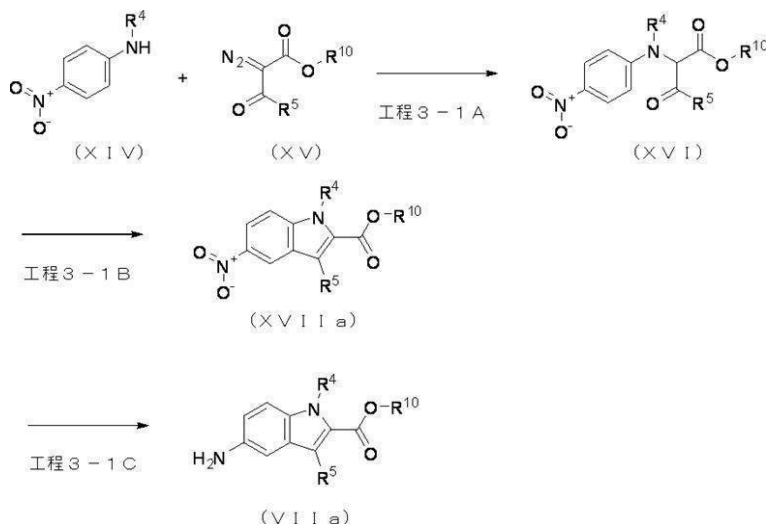
化合物(VII)において、環ABが5-アミノインドール環であり、 R^3 が水素原子である化合物(VIIa)は、例えば、下記の反応式7に示す方法によって製造することができる。

10

(反応式7)

【0110】

【化19】



20

【0111】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

30

【0112】

<工程3-1A>

工程3-1Aは、化合物(XIV)と化合物(XV)に対して1ないし10当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(XV)とを、ロジウム触媒存在下に反応させ、化合物(XVI)を製造する工程である。この反応は、例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1672-1687 (2002)に記載されている方法に従って行われる。

使用される溶媒としては、例えば、トルエン、クロロホルムなどが挙げられる。

使用されるロジウム触媒としては、好ましくは、二酢酸ロジウム(II)である。ロジウム触媒の使用量は、化合物(XIV)に対して、通常0.001ないし0.5当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

40

反応温度は、通常、室温ないし 120°C 、好ましくは、 50°C ないし 120°C である。

反応時間は、通常、約0.1時間ないし24時間、好ましくは、0.5時間ないし10時間である。

化合物(XIV)および化合物(XV)は、それぞれ、自体公知の方法によって製造することができる。

【0113】

<工程3-1B>

工程3-1Bは、化合物(XVI)を、酸存在下に環化させ、化合物(XVIIa)を製造する工程である。この反応は、例えば、J. Chem. Soc., Perkin T

50

rans. 1, 1672-1687 (2002)に記載されている方法に従って行われる。

使用される酸としては、例えば、酸性イオン交換樹脂Amberlyst（登録商標）15などが挙げられる。酸の使用量は、化合物(XVI)に対して、通常0.01ないし100当量、好ましくは0.1ないし50当量である。

反応温度は、通常、50℃ないし120℃、好ましくは、80℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約1時間ないし48時間、好ましくは、5時間ないし24時間である。

【0114】

10

<工程3-1C>

工程3-1Cは、化合物(XVIIa)のニトロ基を接触水素添加反応に付すことによって還元し、化合物(VIIa)を製造する工程である。

使用される溶媒としては、例えば、DMF、メタノール、エタノール、THF、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、メタノール、THFである。

接触水素添加反応を行う触媒としては、例えば、パラジウム炭素が好ましい。触媒の使用量は、化合物(XVIIa)に対して、通常0.001ないし1当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

水素の圧力は、通常、1ないし10気圧、好ましくは、1ないし3気圧である。

20

反応温度は、通常、室温ないし80℃、好ましくは、室温ないし50℃である。

反応時間は、通常、0.5時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

【0115】

[製造法3-2]

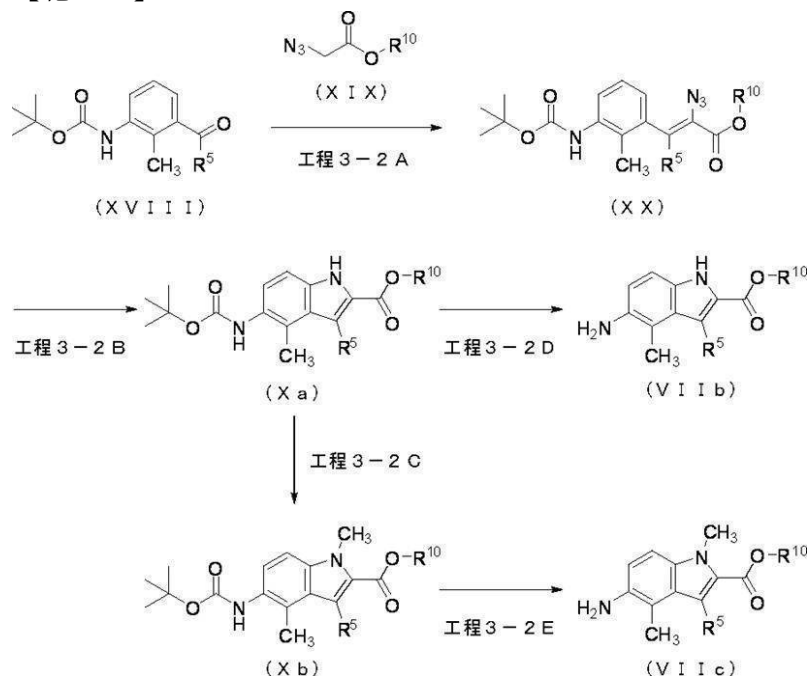
化合物(VII)において、環ABが5-アミノインドール環であり、R³がメチル基であり、R⁴が水素原子である化合物(VIIb)およびR⁴がメチル基である化合物(VIIc)は、例えば、下記の反応式8に示す方法によって製造することができる。

(反応式8)

【0116】

30

【化20】



40

【0117】

50

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【0118】

<工程3-2A>

工程3-2Aは、化合物(XVII)と化合物(XVII)に対して1ないし30当量(好ましくは1ないし10当量)の化合物(XX)とを、塩基存在下に反応させ、化合物(XX)を製造する工程である。

使用される溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、THFなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、メタノール、エタノールである。

塩基としてはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどが用いられ、これらはアルコール溶媒中、ナトリウムを反応させることで調製してもよい。塩基の使用量は、化合物(XVII)に対して、通常0.1ないし100当量、好ましくは1ないし30当量である。

反応温度は、通常、-78℃ないし80℃、好ましくは、-30℃ないし室温である。

反応時間は、通常、0.5時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

化合物(XVII)および化合物(XX)は、それぞれ、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0119】

<工程3-2B>

工程3-2Bは、化合物(XX)を加熱することにより環化させ、化合物(Xa)を製造する工程である。

使用される溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、THFなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、トルエンである。

反応温度は、通常、50℃ないし150℃、好ましくは、60℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、0.5時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

【0120】

<工程3-2C>

工程3-2Cは、化合物(Xa)のインドール環NH部を、塩基存在下にメチル化剤と反応させ、化合物(Xb)を製造する工程である。

使用される溶媒としては、例えば、DMF、NMP、THFなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、DMFである。

使用される塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどが用いられる。塩基の使用量は、化合物(Xa)に対して、通常1ないし30当量、好ましくは1ないし5当量である。

使用されるメチル化剤としては、ヨウ化メチルなどが用いられる。塩基の使用量は、化合物(Xa)に対して、通常1ないし30当量、好ましくは1ないし10当量である。

反応温度は、通常、0℃ないし100℃、好ましくは、室温ないし80℃である。

反応時間は、通常、0.5時間ないし100時間、好ましくは、1時間ないし48時間である。

【0121】

<工程3-2Dおよび工程3-2E>

工程3-2Dおよび工程3-2Eは、それぞれ化合物(Xa)および(Xb)のtert-ブトキシカルボニル基を酸存在下で除去し、化合物(VIIb)および(VIIc)を製造する工程である。

使用される酸としては、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。酸の使用量は、化合物(Xa)または(Xb)に対して、通常1ないし100当量、好ましくは5ないし50当量である。

使用される溶媒としては、酢酸エチル、ジオキサン、塩化メチレンなどが挙げられる。
 反応温度は、通常、 -20°C ないし 100°C 、好ましくは、室温ないし 80°C である。
 反応時間は、通常、0.1時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

【0122】

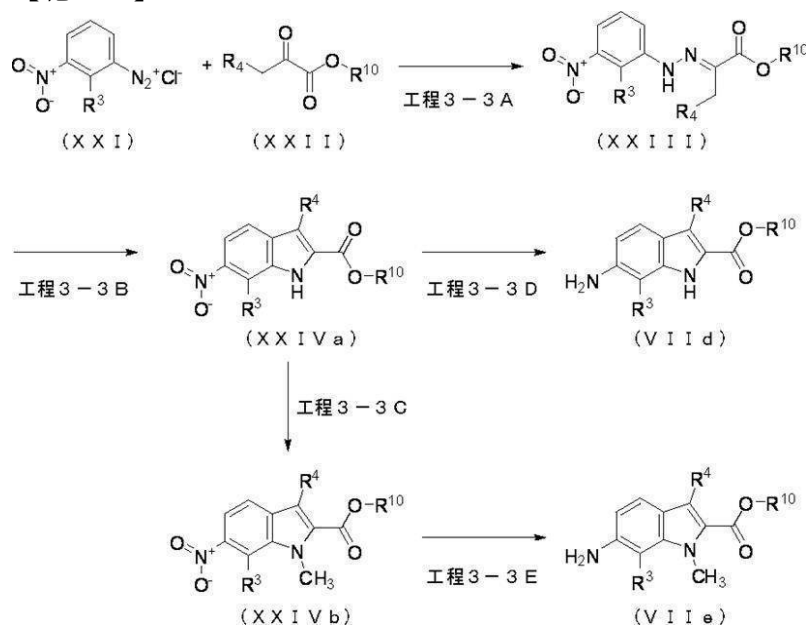
[製造法3-3]

化合物(VII)において、環ABが6-アミノインドール環であり、 R^5 が水素原子である化合物(VII d)および R^5 がメチル基である化合物(VII e)は、例えば、下記の反応式9に示す方法によって製造することができる。

(反応式9)

【0123】

【化21】



【0124】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【0125】

<工程3-3A>

工程3-3Aは、対応するアニリン誘導体から誘導される化合物(XXI)と化合物(XXII)に対して1ないし10当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(XXII)とを、塩基存在下に反応させ、化合物(XXIII)を製造する工程である。

使用される溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、エタノールと水である。

使用される塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが用いられる。塩基の使用量は、化合物(XXI)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

反応温度は、通常、 -50°C ないし 80°C 、好ましくは、 -30°C ないし室温である。

反応時間は、通常、0.1時間ないし48時間、好ましくは、0.1時間ないし24時間である。

化合物(XXI)および化合物(XXII)は、それぞれ、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0126】

<工程3-3B>

工程3-3Bは、化合物(XXIII)を、酸の存在下、加熱することにより環化させ、化合物(XXIVa)を製造する工程である。

10

20

30

40

50

使用される不活性溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、THFなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、トルエンである。

酸としては、塩酸、硫酸、Eaton's reagent（五酸化りん－メタンスルホン酸）などが用いられる。酸の使用量は、化合物（XXIII）に対して、通常0.01ないし20当量、好ましくは0.1ないし5当量である。

反応温度は、通常、50℃ないし150℃、好ましくは、60℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、0.5時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

10

【0127】

<工程3-3C>

工程3-3Cは、化合物（XXIVa）のインドール環NH部を、塩基存在下にメチル化剤と反応させ、化合物（XXIVb）を製造する工程である。

使用される不活性溶媒としては、例えば、DMF、NMP、THFなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、DMFである。

塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどが用いられる。塩基の使用量は、化合物（XXIVa）に対して、通常1ないし30当量、好ましくは1ないし5当量である。

メチル化剤としては、ヨウ化メチルなどが用いられる。メチル化剤の使用量は、化合物（XXIVa）に対して、通常1ないし30当量、好ましくは1ないし10当量である。

20

反応温度は、通常、0℃ないし100℃、好ましくは、室温ないし80℃である。

反応時間は、通常、0.5時間ないし100時間、好ましくは、1時間ないし48時間である。

【0128】

<工程3-3Dおよび工程3-3E>

工程3-3Dおよび工程3-3Eは、それぞれ化合物（XXIVa）および（XXIVb）のニトロ基を還元し、化合物（VIId）および（VIE）を製造する工程である。この反応は、例えば化合物（XXIVa）または（XXIVb）を、不活性溶媒中、接触水素添加反応に付すことによって行うことができる。

30

使用される不活性溶媒としては、例えば、DMF、メタノール、エタノール、THF、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、メタノール、THFである。

接触水素添加反応を行う触媒としては、例えば、パラジウム炭素が好ましい。触媒の使用量は、化合物（XXIVa）または（XXIVb）に対して、通常0.001ないし1当量、好ましくは0.01ないし0.1当量である。

水素の圧力は、通常、1ないし10気圧、好ましくは、1ないし3気圧である。

反応温度は、通常、室温ないし80℃、好ましくは、室温ないし50℃である。

反応時間は、通常、0.5時間ないし48時間、好ましくは、1時間ないし24時間である。

40

【0129】

化合物（I）およびそのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記することがある）は、優れたMCH受容体（特に、MCH受容体1）拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、毒性（例えば、心毒性（例、hERG阻害活性）、PLSis誘発能、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、薬物相互作用、癌原性、光毒性）も低い。

さらに、本発明化合物は、経口吸収性に優れている。

さらに、本発明化合物は、脳内移行性に優れている。

【0130】

50

したがって、本発明化合物は、哺乳動物（例、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒト）に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤等として安全に投与される。

【0131】

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば、肥満症（例、悪性肥満細胞（malignant mastocytosis）、外因性肥満（exogenous obesity）、過インシュリン性肥満症（hyperinsular obesity）、過血漿性肥満（hyperplasmic obesity）、下垂体性肥満（hypophyseal adiposity）、減血漿性肥満症（hypoplasmic obesity）、甲状腺機能低下肥満症（hypothyroid obesity）、視床下部性肥満（hypothalamic obesity）、症候性肥満症（symptomatic obesity）、小児肥満（infantile obesity）、上半身肥満（upper body obesity）、食事性肥満症（alimentary obesity）、性機能低下性肥満（hypogonadal obesity）、全身性肥満細胞症（systemic mastocytosis）、単純性肥満（simple obesity）、中心性肥満（central obesity）等）、摂食亢進症（hyperphagia）、情動障害、性機能障害、うつ病、不安症等が挙げられる。

10

【0132】

本発明化合物は、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病、境界型糖尿病）、耐糖能不全（IGT（Impaired Glucose Tolerance））、糖尿病合併症（例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症）、動脈硬化症、膝関節炎、メタボリックシンドローム等の生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

20

さらに、本発明化合物は、摂食抑制剤としても有用である。

本発明化合物は、食事療法（例、糖尿病の食事療法）、運動療法と併用することもできる。

【0133】

また、本発明化合物は、メラニンまたはメラノサイトの異常に基づく色素異常症の予防または治療に用いることができる。ここで、色素異常症としては、色素増強、色素減少等が挙げられる。色素増強としては、抗癌剤等に起因する薬剤性色素沈着；内分泌・代謝障害疾患（例、Addison病）、遺伝性疾患、慢性肝障害、腎不全、黒色表皮種、全身性強皮症等の疾患に伴う色素沈着、色素失調症等が挙げられる。また、色素減少としては、フェニルケトン尿症、全身性または限局性白皮症、結節性硬化症に伴う葉状白斑または尋常性白斑；全身性強皮症に伴う色素脱失等が挙げられる。

30

【0134】

本発明化合物は、しみ、そばかす、日焼け等による色素沈着症の予防または治療；さらには、美容上の目的による色素増強または色素減弱にも用いることができる。

【0135】

本発明化合物は、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段、例えば、日本薬局方に記載の方法に従って製剤化することによって、医薬組成物として用いられる。

【0136】

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤が挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

40

【0137】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

50

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）が挙げられる。

【0138】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油が挙げられる。

10

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子が挙げられる。

【0139】

20

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸が挙げられる。

【0140】

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

30

【0141】

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアが挙げられる。

【0142】

吸着剤としては、例えば、有孔デンプン、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライトRE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）が挙げられる。

40

【0143】

湿潤剤としては、例えば、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

【0144】

前記医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮

50

下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含有量は、例えば、医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。

【0145】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択される。

例えば、本発明化合物を、肥満症の成人患者（体重約60kg）に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回（例、1～3回）に分けて投与することができる。

【0146】

本発明化合物は、例えば、本発明化合物の作用（肥満症、糖尿病、うつ病、不安症等の治療効果）の増強、本発明化合物の使用量の低減等を目的として、また、合併症の予防・治療と生命予後改善を目的として、本発明化合物に悪影響を及ぼさない医薬活性成分（以下、「併用薬剤」ともいう）と併用することができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「抗動脈硬化薬」、「抗血栓薬」、「利尿剤」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」、「精神神経用剤」、「睡眠導入薬」等が挙げられる。これらの併用薬剤は低分子化合物であっても良く、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体、ワクチンなどでもよい。

【0147】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasen）、AMG-131、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（Lobeglitazone）、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639またはWO2008/099794記載の化合物）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤（例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、ジペプチジルペプチダーゼI/V阻害剤（例、アログリプチン（Alogliptin）またはその塩（好ましくは、安息香酸塩）、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、シタグリプチン（Sitagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KR P-104、2-[[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、GPR40アゴニスト（例、WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、WO2005/063725、WO2005/087710、WO2005/095338、WO2007/013689またはWO2008/001931記載の化合物）、GLP-1受容体アゴニスト（例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド（Liraglutide）、エキセナチド（Exenatide）、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチ

10

20

30

40

50

ロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬）、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害剤（例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941）、SGLT1阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498、INCB-13739）、アジボネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428またはW02008/156757記載の化合物）、GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide)、GPR119アゴニスト（例、PSN821）、FGF21、FGFアナログ等が挙げられる。

10

【0148】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット（AS-3201）、リドレスタット）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール）、W02004/039365記載の化合物）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin mesylate)）、AGE阻害剤（例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド (ALT766)、EX0-226、ピリドリリン (Pyridorin)、ピリドキサミン）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、プレギャバリン）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（例、デュロキセチン）、ナトリウムチャンネル阻害薬（例、ラコサミド）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬等が挙げられる。

20

【0149】

上記「抗肥満薬」としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット (cetilistat)）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1 (DGAT1) 阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）、Na-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF κ 阻害剤（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン (Trodesquemin)）、GPR119作動薬（例、PSN-821）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレプチン）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリントイド、AC-2307）、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

30

40

【0150】

50

上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリルなど）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミルなど）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シニルジピンなど）、βブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロールなど）、クロニジン等が挙げられる。

【0151】

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W097/10224記載の化合物、例えば、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール (nicomol)、ニセリトロール (niceritrol)、ナイアスパン (niaspan)）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール (soysterol)）、ガンマオリザノール (γ-oryzanol)）、コレステロール吸収阻害剤（例、ゼチア）、CETP阻害剤（例、ダルセトラピブ (dalcetrapib)、アナセトラピブ (anacetrapib)）、ω-3脂肪酸製剤（例、ω-3-acid ethyl esters 90）等が挙げられる。

【0152】

上記「抗動脈硬化薬」としては、例えば、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) 阻害剤（例、K-604）、LpPLA2阻害薬（例、ダラブラディブ、リラブラディブなど）、FLAP阻害薬（例、AM103、AM803など）、5LO阻害薬（例、VIA-2291など）、sPLA2阻害薬（例、A-002）、apoAIミメティックペプチド（例、D4Fなど）、HDL製剤（例、CS L-111など）等が挙げられる。

【0153】

上記「抗血栓薬」としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム (enoxaparin sodium)、ダルテパリンナトリウム (dalteparin sodium)）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン (aragatroban)、ダビガトラン (dabigatran)）、FXa阻害薬（例、リバロキサバン (rivaroxaban)、アピキサバン (apixaban)、エドキサバン (edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ (urokinase)、チソキナーゼ (tisokinase)、アルテプラーゼ (alteplase)、ナテプラーゼ (nateplase)、モンテプラーゼ (monteplase)、パミテプラーゼ (pamiteplase)）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール (cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム (beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート (sarpogrelate hydrochloride)）等が挙げられる。

【0154】

上記「利尿剤」としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミンなど）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジドなど）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレンなど）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミドなど）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミドなど）、アゾセミド、イソソルビド

、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

【0155】

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェン等が挙げられる。

【0156】

上記「抗不安薬」としては、例えば、アルプラゾラム、エチゾラム、オキサゾラム、タンドスピロン、クロキサゾラム、クロチアゼパム、クロラゼパ酸二カリウム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フルジアゼパム、フルタゾラム、フルトブラゼパム、プラゼパム、ブロマゼパム、メキサゾラム、メダゼパム、ロフラゼパ酸エチル、ロラゼパム等が挙げられる。

【0157】

上記「抗うつ薬」としては、例えば、三環系抗うつ薬（例、イミプラミン、トリミプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、アモキサピン、ロフェプラミン、ドスレピン、デシプラミン）、四環系抗うつ薬（例、マプロチリン、ミアンセリン、セリブリン）、選択的セロトニン取込抑制薬（例、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム）、セロトニン・ノルアドレナリン取込抑制薬（例、ミルナシبران、デュロキセチン、ベンラファキシン）、トラゾドン、ミルタザピン、モクロベクト等が挙げられる。

【0158】

上記「精神神経用剤」としては、例えば、定型抗精神病薬（例、クロカプラミン、クロルプロマジン、フェノバルビタール、スルトプリド、チアプリド、チオリダジン、フロロピパミド、モサプラミン、モペロン、オキシベルチン、カルピプラミン、スピペロン、スルピリド、ゾテピン、チミペロン、ネモナプリド、ハロペリドール、ピモジド、プロクロルペラジン、プロペリシアジン、ブロムペリドール、ペルフェナジン、マレイン酸フルフェナジン、ミゾリピン、レボメプロマジン）、非定型抗精神病薬（例、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、クロザピン、アリピプラゾール、ジブラシドン、ブロナンセリン、ルラシドン）等が挙げられる。

【0159】

上記「睡眠導入薬」としては、例えば、ラメルテオン（Ramelteon）、GABA系睡眠薬（例、プロチゾラム、エスタゾラム、フルラゼパム、ニトラゼパム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ロルメタゼパム、リルマザホン、クアゼパム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ゾルピデム、ザレプロン、インディプロン、ギャバキサドール）；非GABA系睡眠薬（例、エプリバセリン、プルバンセリン、ジフェンヒドラミン、トラゾドン、ドキシペミン）等が挙げられる。

【0160】

前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

- 1) 本発明化合物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
- 2) 本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
- 3) 本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
- 4) 本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
- 5) 本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）

等が挙げられる。

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【実施例】

【0161】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中、「室温」は15ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

10

以下の参考例、実施例中で使われている、インドール中間体は、例えば、US 2003/236251、Synlett、1998年、135～136頁などを、アルキルアミン中間体は、例えば、WO 2003/072554、WO 2004/020434、特開2008-088120号公報などを参照して製造することができる。

【0162】

本明細書中で用いられている略号は下記の意味を示す。

Ac	: アセチル	
Me	: メチル	
Et	: エチル	20
s	: シングレット (singlet)	
d	: ダブルレット (doublet)	
t	: トリプレット (triplet)	
q	: クアルテット (quartet)	
dd	: ダブルダブルレット (doubledoublet)	
dt	: ダブルトリプレット (doubletriplet)	
m	: マルチプレット (multiplet)	
br	: ブロード (broad)	
J	: カップリング定数 (coupling constant)	
Hz	: ヘルツ (Hertz)	30
CDCl ₃	: 重クロロホルム	
DMA	: ジメチルアセトアミド	
THF	: テトラヒドロフラン	
NMP	: N-メチルピロリドン	
DMF	: N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	: ジメチルスルホキシド	
DMSO-d ₆	: 重ジメチルスルホキシド	

¹H NMR: プロトン核磁気共鳴

FABMS (pos): 高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) における (+) 法で測定した質量スペクトル

40

【0163】

参考例 1

エチル 5- ({ [4- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] カルボニル } アミノ) -1H-インドール-2-カルボキシラート

4- (シクロプロピルメトキシ) 安息香酸 (576 mg)、エチル 5-アミノ-1H-インドール-2-カルボキシラート (612 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (690 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (551 mg) および N, N-ジメチルアミノピリジン (367 mg) の DMF (20 mL) 溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、重曹水ならび

50

に飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣（褐色固体）を少量の酢酸エチルを用いて洗浄し、表題化合物 820 mg（収率 72%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.30 - 0.40 (2 H, m), 0.53 - 0.65 (2 H, m), 1.18 - 1.41 (4 H, m), 3.91 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 4.34 (2 H, q, $J=6.9$ Hz), 7.04 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.13 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 7.41 (1 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.56 (1 H, dd, $J=8.9$, 2.1 Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.11 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 10.00 (1 H, s), 11.82 (1 H, s).

【0164】

参考例 2

4-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2-ホルミル-1H-インドール-5-イル）ベンズアミド

参考例 1 で得たエチル 5-（{ [4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-インドール-2-カルボキシラート（190 mg）をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解させた後に、1.5 M の水素化ジイソブチルアルミニウム（4 mL）を -78 °C で加え、3 時間攪拌した。得られた混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去したところ、淡黄色固体が得られた。得られた固体および二酸化マンガン（87 mg）をジメトキシエタン（20 mL）に懸濁させ、窒素雰囲気下、70 °C で終夜攪拌した。得られた混合物を、セライトを用いて二酸化マン

ガンを除いた後に、ショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し表題化合物 70 mg（収率 43%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.35 (2 H, dd, $J=4.5$, 1.5 Hz), 0.59 (2 H, dd, $J=8.0$, 1.9 Hz), 1.19 - 1.31 (1 H, m), 3.91 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 7.04 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.37 - 7.45 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd, $J=8.9$, 2.1 Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.22 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.83 (1 H, s), 10.04 (1 H, s), 11.92 (1 H, s).

【0165】

参考例 3

エチル 5-（{ [4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル] カルボニル} アミノ）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

エチル 5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート（2.293 g）と 4-（シクロプロピルメトキシ）安息香酸（1.897 g）の DMF（23 mL）溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物（1.965 g）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩（2.460 g）および N, N-ジメチルアミノピリジン（1.326 g）を加え、室温で 17 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水を加え、有機層を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順に洗浄し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 2.466 g（収率 64%）を肌色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.35 - 0.43 (2 H, m), 0.64 - 0.73 (2 H, m), 1.25 - 1.36 (1 H, m), 1.42 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.88 (2 H, d, $J=7.0$ Hz), 4.08 (3 H, s), 4.38 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 6.98 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.27 (1 H, br. s.), 7.33 - 7.41 (1 H, m), 7.44 - 7.52 (1 H, m), 7.77 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.03 (1 H, d, $J=1.9$ Hz).

【0166】

参考例 4

4-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル）ベンズアミド

水素化リチウムアルミニウム（80%、328 mg）を THF（33 mL）に懸濁させたものに参考例 3 で得たエチル 5-（{ [4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル]

カルボニル} アミノ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシラート (2. 466 g) の THF (90 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、0 °C から室温で 2 時間攪拌した。0 °C で水素化リチウムアルミニウム (80 %、990 mg) を加え、同温で 1. 5 時間攪拌した。0 °C で硫酸ナトリウム十水和物 (8. 908 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、濾過した。濾液に二酸化マンガン (85 %、6. 423 g) を加え、2 時間加熱還流した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチル (2 : 1) に懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテル - 酢酸エチル (2 : 1) で洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 1. 557 g (収率 71 %) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.31 - 0.40 (2 H, m), 0.55 - 0.65 (2 H, m), 1.20 - 1.31 (1 H, m), 3.91 (2 H, d, J=7.2 Hz), 4.04 (3 H, s), 7.05 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.44 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=8.7, 1.8 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.26 (1 H, d, J=1.7 Hz), 9.89 (1 H, s), 10.09 (1 H, s).

【0167】

参考例 5

4 - (シクロプロピルメトキシ) - N - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル] ベンズアミド

参考例 4 で得た 4 - (シクロプロピルメトキシ) - N - (2 - ホルミル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ベンズアミド (244 mg) の THF (20 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (90 %、59 mg) とメタノール (2. 0 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を水 (20 mL) に懸濁させ、室温で 1 時間攪拌した。沈殿を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 237 mg (収率 97 %) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.25 - 1.36 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 3.88 (2 H, d, J=6.8 Hz), 4.81 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.45 (1 H, s), 6.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.26 - 7.33 (1 H, m), 7.33 - 7.40 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1 H, d, J=1.5 Hz).

【0168】

参考例 6

4 - (シクロプロピルメトキシ) - N - [2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル] ベンズアミド

参考例 4 で得た 4 - (シクロプロピルメトキシ) - N - (2 - ホルミル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ベンズアミド (174 mg) に 1 M のメチルマグネシウムブロミド (2 mL) を 0 °C で加え、30 分間攪拌した。混合物を冷水中に注いだ後に、酢酸エチルを用いて抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) 溶液で洗浄し、表題化合物 120 mg (収率 66 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.54 - 0.64 (2 H, m), 1.18 - 1.33 (1 H, m), 1.53 (3 H, d, J=6.4 Hz), 3.76 (3 H, s), 3.90 (2 H, d, J=7.2 Hz), 4.93 (1 H, quin, J=6.2 Hz), 5.23 (1 H, d, J=5.7 Hz), 6.32 (1 H, s), 7.03 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.31 - 7.45 (2 H, m), 7.90 - 7.99 (3 H, m), 9.91 (1 H, s).

【0169】

参考例 7

(2S) - テトラヒドロフルフリルアルコール

(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (806. 2 g) をメタノール (1779. 6 g) に溶かし、22 °C ~ 35 °C で濃硫酸 (32 mL) を滴下した。反応溶液を 72 °C ~ 75 °C まで加熱し、11 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水 (5 L) とジクロロメタン (5 L) を加えて分液した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去した後、蒸留にて精製し、メチル (2S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシラート (773. 2 g) を無色オイルとして得た

。次にTHF（7.4 L）を塩水-アセトン浴で冷却し、ここに水素化リチウムアルミニウム（151.0 g）を分添した。ここに先に得られたメチル（2S）-テトラヒドロフラン-2-カルボキシラート（773.0 g）をTHFに溶かしたものを内温0℃～10℃で滴下し、内温3℃～5℃で2時間攪拌した。反応液に内温2℃～4℃で水（150 mL）を滴下、次いで15%水酸化ナトリウム水溶液（150 mL）および水（450 mL）を同温に保ったまま滴下してクエンチした。不溶物を濾別し、THF（2 L）で洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。ここにジクロロメタン（3 L）と飽和食塩水（1.5 L）を加えて有機層を分けた後、水層を3回ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、表題化合物567.3 g（収率80%）を無色油状物として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.62 - 1.70 (1 H, m), 1.85 - 1.99 (3 H, m), 2.56 - 2.62 (1 H, m), 3.46 - 3.54 (1 H, m), 3.63 - 3.70 (1 H, m), 3.74 - 3.90 (2 H, m), 3.97 - 4.05 (1 H, m).

【0170】

参考例8

4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕安息香酸

参考例7で得た(2S)-テトラヒドロフルフリルアルコール（550.3 g）、4-ヒドロキシ安息香酸メチル（819.8 g）およびトリフェニルホスフィン（1625.1 g）のテトラヒドロフラン（6.66 L）溶液にアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液（3012 mL、40%トルエン溶液）を内温25℃以下になるようにゆっくりと滴下し、室温で4日間攪拌した。反応溶液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて析出してきた不溶物を濾別した。濾液を濃縮後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘプタン：酢酸エチル＝90：10（容積比）〕、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘプタン：酢酸エチル＝80：20（容積比）→ヘプタン：酢酸エチル＝50：50（容積比）〕により精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をテトラヒドロフラン（2.29 L）、メタノール（1.76 L）および水（564 mL）に溶かし、8規定水酸化ナトリウム水溶液（564 mL）を滴下した後、90℃で2時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、水冷しながら8規定塩酸で酸性に調整し、析出した結晶を濾取した。この結晶をTHFに溶解させ、酢酸エチルと飽和食塩水を加えて分液、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧濃縮した。濃縮の間、徐々にジイソプロピルエーテルを加えて結晶を析出させ、これを濾取することで表題化合物547.4 g（収率76%）を無色結晶として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 1.95 - 2.04 (1 H, m), 3.68 (1 H, q, J=7.2 Hz), 3.78 (1 H, q, J=7.2 Hz), 3.95 - 4.06 (2 H, m), 4.14 - 4.19 (1 H, m), 7.02 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.88 (2 H, d, J=8.4 Hz), 12.62 (1 H, s).

30

【0171】

参考例9

エチル 1-メチル-5-〔({4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕フェニル} カルボニル) アミノ〕-1H-インドール-2-カルボキシラート

40

参考例8で得た4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕安息香酸（2.757 g）、エチル 5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート（2.708 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物（2.471 g）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩（3.093 g）およびN,N-ジメチルアミノピリジン（1.668 g）をDMF（27 mL）中で混合し、室温で24時間攪拌した。THFで希釈後、水を加え、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル（1：1）で洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物3.478 g（収率66%）を肌色固体として得た。

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 1.71 - 1.87 (1 H, m), 1.90 - 2.04 (2 H, m), 2.04 - 2.18 (1 H, m), 3.80 - 4.01 (2 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 4.08 (3 H, s), 4.24 - 4.43 (3 H, m), 7.01 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27 (1 H, s), 7.32 - 7.40 (1 H, m), 7.43 - 7.52 (1 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.99 - 8.08 (1 H, m).

【0172】

参考例10

N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

水素化リチウムアルミニウム (80%、1.562 g) を THF (150 mL) に懸濁させたものに参考例9で得たエチル 1-メチル-5-[(4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}カルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-カルボキシラート (3.478 g) の THF (100 mL) 溶液を 0℃ で滴下し、室温で2時間攪拌した。0℃ で硫酸ナトリウム十水和物 (10.61 g) を加え、室温で1.5時間攪拌した後、濾過した。濾液に二酸化マンガン (85%、8.421 g) を加え、1時間加熱還流した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-酢酸エチル (3:1) に懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル (2:1) で洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 2.366 g (収率76%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72 - 1.87 (1 H, m), 1.89 - 2.04 (2 H, m), 2.04 - 2.19 (1 H, m), 3.80 - 3.91 (1 H, m), 3.91 - 4.01 (1 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=4.9$ Hz), 4.10 (3 H, s), 4.25 - 4.38 (1 H, m), 7.02 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (1 H, s), 7.36 - 7.44 (1 H, m), 7.49 - 7.57 (1 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.89 (1 H, s).

【0173】

参考例11

4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)安息香酸

テトラヒドロフラン-3-イルメタノール (21.89 g)、4-ヒドロキシ安息香酸メチル (33.5 g) およびトリフェニルホスフィン (64.5 g) のテトラヒドロフラン (400 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (120 mL、40% トルエン溶液) を 0℃ にてゆっくりと滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、トリフェニルホスフィンオキシドを酢酸エチル-ヘキサンから析出させ、ガラスフィルターで濾過してトリフェニルホスフィンオキシドを取り除き、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 (容積比) → ヘキサン: 酢酸エチル = 40:10] により精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をテトラヒドロフラン (200 mL) およびメタノール (100 mL) に溶かし、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、80℃ で2時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、0℃ に冷却し、6規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 2.3 g (収率48%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.61 - 1.71 (1 H, m), 1.97 - 2.08 (1 H, m), 2.60 - 2.73 (1 H, m), 3.48 - 3.56 (1 H, m), 3.62 - 3.69 (1 H, m), 3.73 - 3.82 (2 H, m), 3.88 - 4.04 (2 H, m), 7.02 (2 H, d, $J=9.3$ Hz), 7.88 (2 H, d, $J=9.3$ Hz), 12.59 (1 H, br).

【0174】

参考例12

エチル 1-メチル-5-([4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)フェニル}カルボニル)アミノ)-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例11で得た4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)安息香酸 (2.757 g)、エチル 5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (

2. 708 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (2. 471 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (3. 093 g) およびN,N-ジメチルアミノピリジン (1. 668 g)をDMF (27 mL)中で混合し、室温で24時間攪拌した。THFで希釈後、水を加え、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル (1:1)で洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物3. 140 g (収率60%)を肌色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 1.76 (1 H, td, $J=12.8$, 7.3 Hz), 2.15 (1 H, m, $J=13.0$, 7.9, 7.9, 5.4 Hz), 2.69 - 2.86 (1 H, m), 3.74 (1 H, d, $J=8.9$, 5.2 Hz), 3.77 - 3.86 (1 H, m), 3.88 - 4.05 (4 H, m), 4.08 (3 H, s), 4.38 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 6.98 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.27 (1 H, s), 7.33 - 7.41 (1 H, m), 7.44 - 7.52 (1 H, m), 7.77 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.00 - 8.07 (1 H, m).

【0175】

参考例13

N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)ベンズアミド

水素化リチウムアルミニウム (80%、1. 388 g)をTHF (150 mL)に懸濁させたものに参考例12で得たエチル 1-メチル-5-([4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)フェニル]カルボニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボキシラート (3. 140 g)のTHF (100 mL)溶液を0℃で滴下し、室温で2時間攪拌した。0℃で硫酸ナトリウム十水和物 (8. 786 g)を加え、室温で1. 5時間攪拌した後、濾過した。濾液に二酸化マンガンを (85%、7. 602 g)を加え、1時間加熱還流した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-酢酸エチル (3:1)に懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル (2:1)で洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物2. 155 g (収率77%)を褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 - 1.84 (1 H, m), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 2.70 - 2.86 (1 H, m), 3.70 - 3.77 (1 H, m), 3.82 (1 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.87 - 4.05 (4 H, m), 4.10 (3 H, s), 6.99 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (1 H, s), 7.35 - 7.43 (1 H, m), 7.53 (1 H, dd, $J=9.1$, 2.3 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 9.89 (1 H, s).

【0176】

参考例14

2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル

2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (50. 0 g)および濃硫酸 (10 mL)のメタノール (700 mL)溶液を90℃で16時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、生成した無色結晶を水で洗浄し、乾燥後、表題化合物51 g (収率94%)を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.79 (3 H, s), 6.61 - 6.72 (2 H, m), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 10.80 (1 H, br).

【0177】

参考例15

2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸

参考例7で得た (2S)-テトラヒドロフルフリルアルコール (30. 0 g)、参考例14で得た2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (50. 0 g)およびトリフェニルホスフィン (88. 9 g)のテトラヒドロフラン (350 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (166 mL、40%トルエン溶液)を0℃にてゆっくりと滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、トリフェニルホスフィンオキシ

ドを酢酸エチル-ヘキサンから析出させ、グラスフィルターで濾過してトリフェニルホスフィンオキシドを取り除き、濾液を濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝95：5（容積比）→ヘキサン：酢酸エチル＝90：10〕により精製し、無色結晶を得た。得られた無色結晶をテトラヒドロフラン（500 mL）に溶かし、8規定水酸化ナトリウム水溶液（100 mL）を加え、60℃で3時間加熱撹拌した。反応溶液を濃縮後、0℃に冷却し、6規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物60.0 g（収率85%）を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.60 - 1.71 (1 H, m), 1.75 - 1.92 (2 H, m), 1.94 - 2.06 (1 H, m), 3.69 (1 H, q, $J=6.9$ Hz), 3.77 (1 H, q, $J=6.9$ Hz), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.12 - 4.20 (1 H, m), 6.84 - 6.92 (2 H, m), 7.78 - 7.84 (1 H, m), 12.85 (1 H, br).

【0178】

参考例16

エチル 5-〔（{2-フルオロ-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕フェニル}カルボニル）アミノ〕-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例15で得た2-フルオロ-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕安息香酸（3.3 g）、二塩化オキサリル（1.75 mL）およびN,N-ジメチルホルムアミド（0.50 mL）をテトラヒドロフラン（100 mL）に混合させ、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、濃縮残渣にテトラヒドロフラン（100 mL）を加えた。この混合物にエチル 5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート（3.0 g）およびトリエチルアミン（3.07 mL）のテトラヒドロフラン（150 mL）溶液を室温に加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物5.5 g（収率91%）を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.34 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.81 - 1.96 (2 H, m), 1.99 - 2.04 (1 H, m), 3.32 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, $J=6.0$ Hz), 3.79 (1 H, q, $J=6.0$ Hz), 4.01 (2 H, s), 4.03 - 4.19 (1 H, m), 4.32 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 6.88 - 6.99 (2 H, m), 7.25 (1 H, d, $J=3.6$ Hz), 7.56 (2 H, s), 7.64 (1 H, t, $J=8.4$ Hz), 8.14 (1 H, s), 10.10 (1 H, s).

【0179】

参考例17

2-フルオロ-N-〔2-（ヒドロキシメチル）-1-メチル-1H-インドール-5-イル〕-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

参考例16で得たエチル 5-〔（{2-フルオロ-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕フェニル}カルボニル）アミノ〕-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート（5.5 g）のテトラヒドロフラン（200 mL）溶液に水素化リチウムアルミニウム（15 mL, 2.0 Mテトラヒドロフラン溶液）を0℃に加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、続いて1規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物4.5 g（収率90%）を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.80 - 1.92 (2 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 3.69 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.72 (3 H, s), 3.79 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.14 - 4.19 (1 H, m), 4.62 (2 H, d, $J=5.4$ Hz), 5.22 (1 H, t, $J=5.4$ Hz), 6.33 (1 H, s), 6.87 - 6.97 (2 H, m), 7.36 (1 H, s), 7.27 (1 H, t, $J=8.4$ Hz), 7.94 (1 H, s), 9.94 (1 H, s).

【0180】

参考例18

10

20

30

40

50

2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

参考例17で得た2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (4.5 g) および二酸化マンガン (8.00 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を6時間還流した。反応混合物をセライトで濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 4.1 g (収率 63%) を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 - 1.81 (1 H, m), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 3.69 (1 H, q, J=6.3 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.3 Hz), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.03 (3 H, s), 6.88 - 6.99 (2 H, m), 7.43 (1 H, s), 7.57 - 7.67 (3 H, m), 8.24 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 10.14 (1 H, s).

【0181】

参考例19

(5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) メタノール

エチル 5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (9.21 g) の THF (55 mL) 溶液を水素化リチウムアルミニウム (2.08 g) の THF (110 mL) 溶液に 5℃で滴下し、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (20.4 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮乾固することにより表題化合物 8.50 g (収率 100%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.62 (3H, s), 4.42 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.3 Hz), 5.08 (1H, t, J=5.3 Hz), 6.05 (1H, s), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 6.63 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.7 Hz).

【0182】

参考例20

4-ブロモ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル] ベンズアミド

参考例19で得た (5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) メタノール (8.50 g) および2規定水酸化ナトリウム水溶液 (96 mL) の THF (290 mL) 溶液に4-ブロモベンゾイルクロリド (13.76 g) の THF (5 mL) 溶液を 5℃で滴下し、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 13.6 g (収率 79%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.73 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5.3 Hz), 5.23 (1H, t, J=5.5 Hz), 6.35 (1H, s), 7.36 - 7.45 (2H, m), 7.71 - 7.77 (2H, m), 7.90 - 7.97 (3H, m), 10.16 (1H, s).

【0183】

参考例21

4-ブロモ-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル) ベンズアミド

実施例20で得た4-ブロモ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル] ベンズアミド (13.63 g) の DMSO (136 mL) 溶液にトリエチルアミン (21.1 mL)、およびピリジン-三酸化硫黄コンプレックス (24.16 g) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (400 mL) に注ぎ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより表題化合物 12.49 g (収率 92%) を淡褐色固体として得た。精製することなく次の反応に用いた。

【0184】

参考例22

4-ブロモ-N-(1-メチル-2-{ [(2-メチルプロピル) アミノ] メチル} -1H-インドール-5-イル) ベンズアミド

参考例 2 1 で得た 4-ブロモ-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (3.09 g) の DMA (52.0 mL) 溶液にイソブチルアミン (1.26 g) および酢酸 (17.3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.67 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (43.3 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 7 → 酢酸エチル (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 709 mg (収率 20%) を淡褐色固体として得た。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.61 - 1.76 (1H, m), 2.37 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.33 - 7.43 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.90 - 7.97 (3H, m), 10.14 (1H, s).

【0185】

参考例 2 3

4-ブロモ-N-(2-{[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

参考例 2 1 で得た 4-ブロモ-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (3.44 g) の DMA (57.9 mL) 溶液にネオペンチルアミン (1.67 g) および酢酸 (19.3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.08 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (48.2 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 7 → 酢酸エチル (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 1.35 g (収率 32%) を淡褐色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (9H, s), 2.32 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.33 - 7.42 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.89 - 7.96 (3H, m), 10.14 (1H, s).

30

【0186】

参考例 2 4

2-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-3-オキソブタン酸メチル

アルゴン雰囲気下、4-ニトロアニリン (3.84 g) のトルエン (278 mL) 溶液に 2-ジアゾ-3-オキソブタン酸メチル (5.13 g) および酢酸ロジウム (II) 二量体 (250 mg) を加え、120℃で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 9: 1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 7: 3 (容積比)] で精製することにより表題化合物 4.63 g (収率 98%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.33 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.01 - 8.06 (2H, m).

40

【0187】

参考例 2 5

メチル 3-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレート

参考例 2 4 で得た 2-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-3-オキソブタン酸メチル (5.64 g) のトルエン (373 mL) 溶液にアンバーリスト 15 (5.00 g) を加え、水を共沸脱水しながら 135℃で 15 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 198 mg (収率 3.7%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.60 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.54 (1H, d, $J=9.1$ Hz)

50

, 8.12 (1H, dd, J=9.1, 2.2 Hz), 8.67 (1H, d, J=1.9 Hz), 12.26 (1H, s).

【0188】

参考例 26

メチル 5-アミノ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 25 で得たメチル 3-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート (222 mg) の THF (60 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% 含水) (101 mg) を加え、水素雰囲気下 (バルーン) 室温で 3 日間攪拌した。不溶物を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 7: 3 → ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 2 (容積比)] で精製することにより表題化合物 200 mg (収率 100%) をオレンジ色固体として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.65 - 6.72 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.7, 0.8 Hz), 11.02 (1H, s).

【0189】

参考例 27

メチル 3-メチル-5-({4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 26 で得たメチル 5-アミノ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (200 mg) を DMF (10 mL) に溶解し、参考例 8 で得た 4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸 (239 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (282 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (198 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.3 規定塩酸、重曹水および食塩水で順に洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 310 mg (収率 78%) を淡褐色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.62 - 2.09 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.65 - 3.84 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.97 - 4.09 (2H, m), 4.13 - 4.23 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.09 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.03 (1H, s), 11.48 (1H, s).

【0190】

30

参考例 28

N-(2-ホルミル-3-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例 27 で得たメチル 3-メチル-5-({4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボキシラート (310 mg) の THF (60 mL) 溶液に 2M 水素化リチウムアルミニウム THF 溶液 (0.57 mL) を 5℃ で滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 2M 水素化リチウムアルミニウム THF 溶液 (0.57 mL) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (980 mg) を加えた。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液に二酸化マンガン (770 mg) を加え、75℃ で 16 時間攪拌した。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮乾固することにより表題化合物 260 mg (収率 92%) を褐色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.64 - 2.09 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.65 - 3.85 (2H, m), 3.97 - 4.10 (2H, m), 4.14 - 4.24 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=1.5 Hz), 10.04 (1H, s), 10.06 (1H, s), 11.55 (1H, s).

【0191】

参考例 29

メチル 5-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

メチル 1, 3-ジメチル-5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート (

50

5. 27 g) の THF (105 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% 含水) (2.25 g) を加え、水素雰囲気下 (バルーン) 室温で 3 日間攪拌した。不溶物を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 7: 3 → ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 2 (容積比)] で精製することにより表題化合物 4. 63 g (収率 98%) をオレンジ色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.83 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

【0192】

10

参考例 30

メチル 1, 3-ジメチル-5-({4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 8 で得た 4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸 (2.59 g) をトルエン (30 mL) に溶解し、塩化チオニル (1.27 mL) および触媒量の DMF を加え、45 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酸塩化物を得た。参考例 29 で得たメチル 5-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (2.54 g)、トリエチルアミン (4.87 mL) および N, N-ジメチルアミノピリジン (711 mg) の NMP (30 mL) 溶液に先に調製した酸塩化物の NMP (5 mL) 溶液を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、重曹水および食塩水で順に洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 4. 20 g (収率 85%) を無色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62 - 2.09 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.65 - 4.24 (11H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8.9, 2.1$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 10.06 (1H, s).

【0193】

参考例 31

N-[2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

30

参考例 30 で得たメチル 1, 3-ジメチル-5-({4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボキシラート (4.20 g) の THF (300 mL) 溶液に 2M 水素化リチウムアルミニウム THF 溶液 (7.46 mL) を 5 °C で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (4.80 g) を加えた。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮乾固することにより表題化合物 3.99 g (収率 100%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62 - 2.14 (4H, m), 2.24 (3H, s), 3.65 - 3.85 (5H, m), 3.93 - 4.10 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.61 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 5.04 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=8.7, 1.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 9.94 (1H, s).

40

【0194】

参考例 32

N-(2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例 31 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (3.99 g) の THF (200 mL) 溶液に二酸化マンガン (8.79 g) を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 3.97 g (収率 78%) を淡褐色固体として得た。

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.62 - 2.09 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.64 - 4.10 (7H, m), 4.14 - 4.24 (1H, m), 7.08 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 1.9$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 10.10 (1H, s), 10.14 (1H, s).

【0195】

参考例 33

メチル 5- { [4- (シクロプロピルメトキシ) ベンゾイル] アミノ } -1, 3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

4- (シクロプロピルメトキシ) 安息香酸 (1.76 g) をトルエン (20 mL) に溶解し、塩化チオニル (1.00 mL) および触媒量の DMF を加え、45 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酸塩化物を得た。この酸塩化物を NMP (20 mL) に溶解し、参考例 29 で得たメチル 5-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (2.00 g)、トリエチルアミン (3.83 mL) および N, N-ジメチルアミノピリジン (560 mg) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、重曹水および食塩水で順に洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 3.13 g (収率 87%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.32 - 0.38 (2H, m), 0.56 - 0.63 (2H, m), 1.18 - 1.31 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.91 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 7.05 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=9.0, 1.9$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 10.05 (1H, s).

【0196】

参考例 34

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- (2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) ベンズアミド

参考例 33 で得たメチル 5- { [4- (シクロプロピルメトキシ) ベンゾイル] アミノ } -1, 3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (3.13 g) の THF (600 mL) 溶液に 2 M 水素化リチウムアルミニウム THF 溶液 (5.98 mL) を 5 °C で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (3.85 g) を加えた。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液に二酸化マンガン (8.16 g) を加え、75 °C で 1 日間攪拌した。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 2.18 g (収率 75%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.32 - 0.39 (2H, m), 0.56 - 0.64 (2H, m), 1.19 - 1.33 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.88 - 3.95 (2H, m), 3.99 (3H, s), 7.05 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 1.9$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 10.09 (1H, s), 10.14 (1H, s).

【0197】

参考例 35

tert-ブチル [3- (ヒドロキシメチル) -2-メチルフェニル] カルバマート (3-アミノ-2-メチルフェニル) メタノール (10.0 g) の THF (200 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (25.1 mL) およびトリエチルアミン (11.2 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を水-酢酸エチルに懸濁させ、沈殿物を濾去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 17.585 g (収率 100%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (9 H, s), 2.25 (3 H, s), 4.70 (2 H, d, $J=5.7$ Hz), 6.27 (1 H, br. s.), 7.08 - 7.16 (1 H, m), 7.16 - 7.24 (1 H, m), 7.69 (1 H, d, $J=7.9$ Hz).

【0198】

参考例36

tert-ブチル (3-ホルミル-2-メチルフェニル) カルバマート

参考例35で得たtert-ブチル [3-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル] カルバマート (496 g) のTHF (3.5 L) 溶液に二酸化マンガン (1070 g) を加え、70℃で15時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を石油エーテル (1 L) に懸濁させ、沈殿を濾取し、減圧乾燥することにより表題化合物462 g (収率94%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (9 H, s), 2.57 (3 H, s), 6.37 (1 H, br. s.), 7.33 - 7.42 (1 H, m), 7.57 (1 H, dd, J=7.7, 1.3 Hz), 8.03 (1 H, d, J=8.3 Hz), 10.24 (1 H, s).

10

【0199】

参考例37

(2Z)-2-アジド-3-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-メチルフェニル} アクリル酸エチル

ナトリウムエトキシド (163 g) のエタノール (2 L) 溶液に、参考例36で得たtert-ブチル (3-ホルミル-2-メチルフェニル) カルバマート (142 g) およびアジド酢酸エチル (310 g) のエタノール (1 L) 溶液を-40℃で滴下した。反応混合物を-10℃で3時間攪拌し、室温に戻して15分間攪拌した後、-20℃まで冷却し、4規定塩酸 (600 mL) を滴下した。反応混合物を水 (6 L) に注ぎ入れ、析出した固体を濾取した後、水で洗い、減圧乾燥することにより表題化合物140 g (収率67%) を淡黄色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.52 (9H, s), 2.22 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.26 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.22 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz).

【0200】

参考例38

エチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例37で得た(2Z)-2-アジド-3-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-メチルフェニル} アクリル酸エチル (21.9 g) のトルエン (245 mL) 溶液を120℃で15時間攪拌した。室温まで冷却後、ヘキサン (245 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。析出した固体を、濾取、ヘキサンの洗浄することにより表題化合物21.1 g (収率85%) を淡黄色固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.52 (9H, s), 2.45 (3H, s), 4.41 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.21 (1H, s), 7.20 - 7.25 (2H, m), 7.44 - 7.55 (1H, m), 8.84 (1H, s).

【0201】

参考例39

エチル 5-アミノ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩

40

参考例38で得たエチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (3.203 g) を酢酸エチル (100 mL) -メタノール (60 mL) に溶解させ、塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 M、25 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物2.524 g (収率99%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.35 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.51 (3 H, s), 4.35 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.23 - 7.28 (1 H, m), 7.29 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.33 - 7.41 (1 H, m), 9.78 (3 H, br. s.), 12.10 (1 H, s).

【0202】

参考例40

50

エチル 5-（{ [4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル] カルボニル} アミノ）-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 39 で得たエチル 5-アミノ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩（720 mg）を DMF（10 mL）に溶解させ、エチルジイソプロピルアミン（0.51 mL）、4-（シクロプロピルメトキシ）安息香酸（599 mg）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩（1.13 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物（908 mg）および N,N-ジメチルアミノピリジン（398 mg）を順に加え、室温で 17 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水を加えた。

別途、参考例 39 で得たエチル 5-アミノ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩（363 mg）を DMF（5.0 mL）に懸濁させ、エチルジイソプロピルアミン（0.24 mL）、4-（シクロプロピルメトキシ）安息香酸（288 mg）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩（544 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物（436 mg）および N,N-ジメチルアミノピリジン（192 mg）を順に加え、室温で 17 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水を加えた。

上記 2 つの混合物を合一し、有機層を水で二度洗浄し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 1.66 g（収率 96%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.44 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.25 - 1.37 (1 H, m), 1.43 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 2.50 (3 H, s), 3.88 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 4.42 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 6.99 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.51 - 7.64 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.85 (1 H, br. s.).

【0203】

参考例 41

4-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル）ベンズアミド

水素化リチウムアルミニウム（80%、800 mg）を THF（160 mL）に懸濁させたものに参考例 40 で得たエチル 5-（{ [4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル] カルボニル} アミノ）-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート（1.66 g）の THF（240 mL）溶液を 0℃ で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。0℃ で硫酸ナトリウム・水和物（5.44 g）を加え、室温で 30 分間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した後、THF（100 mL）に溶解させた。二酸化マンガン（85%、4.32 g）を加え、1 時間加熱還流した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 896 mg（収率 85%）を肌色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.22 - 1.39 (1 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.89 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 6.99 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 - 7.35 (2 H, m), 7.54 - 7.66 (2 H, m), 7.89 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 8.93 (1 H, br. s.), 9.85 (1 H, s).

【0204】

参考例 42

エチル 4-メチル-5-〔（{4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] フェニル} カルボニル）アミノ〕-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 39 で得たエチル 5-アミノ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩（1.44 g）を DMF（20 mL）に溶解させ、参考例 8 で得た 4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] 安息香酸（1.38 g）、エチルジイソプロピルアミン（1.02 mL）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）

ル) カルボジイミド 塩酸塩 (2.26 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (1.82 g) および N, N-ジメチルアミノピリジン (797 mg) を順に加え、室温で 17 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水を加えた。有機層を水で二度洗浄し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 2.17 g (収率 87%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (3 H, t), 1.75 - 1.88 (1 H, m), 1.89 - 2.21 (3 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.80 - 3.91 (1 H, m), 3.91 - 4.01 (1 H, m), 4.04 (2 H, d, J=5.3 Hz), 4.26 - 4.37 (1 H, m), 4.42 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.01 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.26 - 7.32 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.85 (1 H, br. s.).

10

【0205】

参考例 43

N-(2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

水素化リチウムアルミニウム (80%、976 mg) を THF (200 mL) に懸濁させたものに参考例 42 で得たエチル 4-メチル-5-[(4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}カルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-カルボキシラート (2.17 g) の THF (300 mL) 溶液を 0℃ で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。0℃ で硫酸ナトリウム十水和物 (6.63 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した後、THF (160 mL) に溶解させた。二酸化マンガン (85%、5.26 g) を加え、1 時間加熱還流した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 1.33 g (収率 84%) を肌色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.72 - 1.87 (1 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.05 - 2.19 (1 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.81 - 3.91 (1 H, m), 3.96 (1 H, dt, J=8.3, 6.6 Hz), 4.05 (2 H, d, J=5.3 Hz), 4.25 - 4.37 (1 H, m), 7.02 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.27 - 7.34 (2 H, m), 7.55 - 7.65 (2 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.97 (1 H, br. s.), 9.85 (1 H, s).

30

【0206】

参考例 44

エチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 38 で得たエチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (100 g) およびヨウ化メチル (23.3 mL) の DMF (1 L) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性、14 g) を氷冷下で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾取した。その固体を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で 2 回洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗体を石油エーテル (300 mL) に懸濁させて攪拌、再び濾取し、減圧乾燥することにより表題化合物 81 g (収率 78%) を無色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.52 (9H, s), 2.44 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.38 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.21 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=6.0 Hz).

【0207】

参考例 45

エチル 5-アミノ-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩

参考例 44 で得たエチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,4

50

ージメチルー１Ｈ－インドール－２－カルボキシラート（３．４００ｇ）を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解させ、塩化水素－酢酸エチル溶液（４Ｍ、１３ｍＬ）を加え、室温で２４時間攪拌した。塩化水素－酢酸エチル溶液（４Ｍ、１３ｍＬ）を加え、室温で１１時間攪拌した。沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物２．７２３ｇ（収率９６％）を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.35 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.51 (3 H, br. s.), 4.03 (3 H, s), 4.34 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.35 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.39 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, J=9.1 Hz), 9.86 (3 H, br. s.).

【０２０８】

参考例４６

エチル ５－（{ [４－（シクロプロピルメトキシ）フェニル] カルボニル} アミノ）－１，４－ジメチルー１Ｈ－インドール－２－カルボキシラート

参考例４５で得たエチル ５－アミノ－１，４－ジメチルー１Ｈ－インドール－２－カルボキシラート 塩酸塩（４００ｍｇ）をDMF（４．０ｍＬ）に懸濁させ、エチルジイソプロピルアミン（０．２５ｍＬ）、４－（シクロプロピルメトキシ）安息香酸（３００ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール－水和物（４５６ｍｇ）、１－エチルー３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩（５６８ｍｇ）およびN，N－ジメチルアミノピリジン（２００ｍｇ）を順に加え、室温で２２時間攪拌した。THFと酢酸エチルで希釈後、水を加えた。有機層を水で二度洗浄し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物５４７ｍｇ（収率９０％）を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.34 - 0.44 (2 H, m), 0.63 - 0.74 (2 H, m), 1.24 - 1.37 (1 H, m), 1.43 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.49 (3 H, s), 3.88 (2 H, d, J=7.2 Hz), 4.07 (3 H, s), 4.39 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1 H, s), 7.33 (1 H, s), 7.53 - 7.65 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.0 Hz).

【０２０９】

参考例４７

４－（シクロプロピルメトキシ）－N－（２－ホルミルー１，４－ジメチルー１Ｈ－インドール－５－イル）ベンズアミド

水素化リチウムアルミニウム（８０％、２５５ｍｇ）をTHF（５０ｍＬ）に懸濁させたものに参考例４６で得たエチル ５－（{ [４－（シクロプロピルメトキシ）フェニル] カルボニル} アミノ）－１，４－ジメチルー１Ｈ－インドール－２－カルボキシラート（５４７ｍｇ）のTHF（１２０ｍＬ）溶液を０℃で滴下し、室温で１時間攪拌した。０℃で硫酸ナトリウム十水和物（１．７３３ｇ）を加え、室温で１時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した後、THF（５０ｍＬ）に溶解させた。二酸化マンガン（８５％、１．３７１ｇ）を加え、１時間加熱還流した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物３４９ｍｇ（収率８３％）を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.63 - 0.74 (2 H, m), 1.24 - 1.38 (1 H, m), 2.52 (3 H, s), 3.89 (2 H, d, J=6.8 Hz), 4.10 (3 H, s), 6.99 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.29 (2 H, s), 7.60 (1 H, s), 7.67 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.89 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.90 (1 H, s).

【０２１０】

参考例４８

[２－（ヒドロキシメチル）－１，４－ジメチルー１Ｈ－インドール－５－イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル

塩化カルシウム（８１ｇ）のエタノール（１４７ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（６．９３ｇ）を５℃で加え、同温度で３０分間攪拌した。反応混合物に参考例４４で得

10

20

30

40

50

たエチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシレート (195 g) の THF (1.2 L) 溶液を 5℃ で滴下し、同温度で 30 分間、さらに室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を 20℃ 以下に保ちながら 1 規定塩酸 (1.4 L) を滴下して pH 3 に調整し、水 (1 L) および飽和重曹水 (190 mL) を加えた。有機溶媒を減圧下留去し、残った水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した固体を酢酸エチル (200 mL) および石油エーテル (600 mL) で洗浄し、減圧乾燥することにより表題化合物 134 g (収率 79%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.44 (9H, s), 2.28 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.62 (2H, d, J=4.9 Hz), 5.20 (1H, t, J=5.3 Hz), 6.36 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.39 (1H, s).

【0211】

参考例 49

(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

参考例 48 で得た [2-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (218 g) の THF (2.5 L) 溶液に、二酸化マンガン (327 g) を加え、70℃ で 15 時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗体を石油エーテル (1 L) に懸濁させて攪拌した後、沈殿物を濾取し、減圧乾燥することにより表題化合物 190 g (収率 88%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.46 (9H, s), 2.37 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.49 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.88 (1H, s).

【0212】

参考例 50

5-アミノ-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルバルデヒド 塩酸塩

参考例 49 で得た (2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (43.0 g) の酢酸エチル (860 mL) 溶液に、4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (35.5 g) を加え、40℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、析出した固体を濾取、酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 33.5 g (収率 100%) をオレンジ色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.58 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.48 - 7.65 (3H, m), 9.95 (1H, s).

【0213】

参考例 51

N-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例 8 で得た 4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸 (4.95 g) を THF (40 mL) に溶解し、オキザリルクロリド (2.10 mL) と触媒量の DMF を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酸塩化物を得た。この酸塩化物を THF (35 mL) に溶解し、参考例 50 で得た 5-アミノ-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルバルデヒド 塩酸塩 (5.00 g)、トリエチルアミン (7.75 mL) の THF (75 mL) 懸濁液に滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水 (220 mL) を加え、析出した固体を濾取、水、酢酸エチル、アセトニトリルおよびイソプロピルエーテルで順に洗浄することにより表題化合物 7.80 g (収率 89%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.62 - 2.09 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.65 - 3.84 (2H, m), 3.97 - 4.10 (5H, m), 4.14 - 4.24 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.45 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.55 (1H, s), 7.99 (2H, d, J=9.1 Hz), 9.

85 (1H, s), 9.91 (1H, s).

【0214】

参考例53

エチル 5-[(2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル)カルボニル)アミノ]-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例45で得たエチル 5-アミノ-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩 (1.52 g) を DMF (15 mL) に懸濁させ、エチルジイソプロピルアミン (0.97 mL)、参考例15で得た2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸 (1.43 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (1.74 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (2.16 g) およびN,N-ジメチルアミノピリジン (761 mg) を順に加え、室温で22時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水を加えた。有機層を水で二度洗浄し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 2.06 g (収率80%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.70 - 1.86 (1 H, m), 1.90 - 2.22 (4 H, m), 2.50 (2 H, s), 3.80 - 4.00 (2 H, m), 4.00 - 4.11 (5 H, m), 4.25 - 4.34 (1 H, m), 4.39 (2 H, q, J=6.9 Hz), 6.74 (1 H, dd, J=14.4, 2.3 Hz), 6.87 (1 H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 7.20 - 7.27 (1 H, m), 7.33 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, J=9.1 Hz), 8.16 (1 H, t, J=9.1 Hz), 8.26 (1 H, d, J=15.9 Hz).

【0215】

参考例54

2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

水素化リチウムアルミニウム (80%、860 mg) を THF (180 mL) に懸濁させたものに参考例53で得たエチル 5-[(2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル)カルボニル)アミノ]-1,4-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (2.06 g) の THF (270 mL) 溶液を0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。0℃で硫酸ナトリウム十水合物 (5.84 g) を加え、室温で1時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した後、50℃で THF (150 mL) に溶解させた。二酸化マンガン (85%、4.64 g) を加え、1時間加熱還流した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 1.29 g (収率83%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.71 - 1.86 (1 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.05 - 2.19 (1 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.86 (1 H, q, J=7.3 Hz), 3.91 - 4.01 (1 H, m), 4.01 - 4.07 (2 H, m), 4.10 (3 H, s), 4.25 - 4.36 (1 H, m), 6.75 (1 H, dd, J=13.9, 1.9 Hz), 6.88 (1 H, dd, J=9.0, 1.9 Hz), 7.29 (2 H, s), 7.82 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.16 (1 H, t, J=9.2 Hz), 8.27 (1 H, d, J=17.0 Hz), 9.89 (1 H, s).

【0216】

参考例55

エチル 2-[(2-メチル-3-ニトロフェニル)ヒドラゾノ]プロパノアート

2-メチル-3-ニトロアニリン (50.0 g) をアセトニトリル (75 mL) と規定塩酸水溶液 (411 mL) の混合溶媒に懸濁させ、-10℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム (27.3 g) の水 (50 mL) 溶液を内温-5℃以下で滴下した。同温で30分間攪拌し、反応混合物をセライト濾過した。2-メチルアセト酢酸エチル (46.6 mL) と水酸化カリウム (64.6 g) を水 (350 mL) とエタノール (350 mL) の混合

溶媒に溶解させ、 -6°C に冷却し、上記の濾液を内温 2°C 以下で滴下した。同温で10分間攪拌し、6規定塩酸水溶液(100 mL)を加え、 0°C で1時間攪拌した。生じた固体を濾取し、酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮により表題化合物76.7 g(収率88%)を赤色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 2.15 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 4.22 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 7.38 - 7.48 (2 H, m), 7.68 (1 H, dd, $J=7.3$, 2.1 Hz), 8.94 (1 H, s).

【0217】

参考例56

エチル 7-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート

10

メタンスルホン酸(37.5 mL)およびイートン試薬(37.0 mL)をトルエン(250 mL)に加え、 80°C で20分間攪拌した。参考例55で得たエチル 2-[(2-メチル-3-ニトロフェニル)ヒドラゾノ]プロパノアート(27.8 g)を5分間かけて加え、トルエン(20 mL)で洗い込んだ。同温で15分間攪拌した後、傾斜法により有機層を取り出した。さらにタール状残渣からトルエンを用いた傾斜法により生成物を取り出した。取り出した有機層をまとめ、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、乾燥することにより表題化合物8.55 g(収率33%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 - 1.43 (3 H, m), 2.77 (3 H, s), 4.38 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 7.29 (1 H, s), 7.68 (2 H, s), 12.41 (1 H, brs).

20

【0218】

参考例57

エチル 6-アミノ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例56で得たエチル 7-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(1.50 g)と活性炭担持パラジウム(Pd: 10%、50%含水、150 mg)をエタノール(10 mL)とテトラヒドロフラン(20 mL)の混合溶媒中で混合し、1気圧の水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=80:20(容積比)→ヘキサン: 酢酸エチル=60:40(容積比)]により精製し、減圧濃縮することで表題化合物1.21 g(収率92%)を黄色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 2.21 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.87 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 7.15 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 10.90 (1 H, s).

【0219】

参考例58

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

参考例57で得たエチル 6-アミノ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート(883 mg)および4-(シクロプロピルメトキシ)安息香酸(778 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(27 mL)に溶解させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(657 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(932 mg)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(495 mg)を室温で加え、18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(81 mL)に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム(6.08 mL, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液)を 0°C で滴下した。滴下終了後、室温で2時間半攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を 0°C で発泡終了まで徐々に加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。

40

50

残渣および二酸化マンガン（４．１４ｇ）をテトラヒドロフラン（１７７ｍＬ）に懸濁し、１時間加熱還流した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物７５５ｍｇ（収率５４％）を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.32 - 0.40 (2 H, m), 0.55 - 0.65 (2 H, m), 1.19 - 1.31 (1 H, m), 2.38 (3 H, s), 3.91 (2 H, d, $J=7.1$ Hz), 7.00 - 7.09 (3 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 9.82 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 11.85 (1 H, s).

【０２２０】

参考例５９

N-（２-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル）-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

参考例５７で得たエチル 6-アミノ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート（１．７７ｇ）および参考例８で得た4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕安息香酸（１．８０ｇ）をN,N-ジメチルホルムアミド（５４ｍＬ）に溶解させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．３１ｇ）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩（１．８６ｇ）およびN,N-ジメチルアミノピリジン（９９０ｍｇ）を室温に加え、２２時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（１６０ｍＬ）に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム（１２．１ｍＬ、２．０Ｍ テトラヒドロフラン溶液）を０℃で滴下した。滴下終了後、室温で３時間半攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を０℃で発泡終了まで徐々に加えた後、室温で１時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣および二酸化マンガン（８．２７ｇ）をテトラヒドロフラン（１６０ｍＬ）に懸濁し、２時間加熱還流した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物１．７３ｇ（収率５６％）を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.63 - 2.11 (5 H, m), 2.39 (3 H, s), 3.65 - 3.74 (1 H, m), 3.75 - 3.86 (1 H, m), 3.96 - 4.11 (2 H, m), 4.13 - 4.24 (1 H, m), 7.04 - 7.10 (2 H, m), 7.41 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.84 (1 H, s), 9.89 (1 H, s), 11.87 (1 H, s).

【０２２１】

参考例６０

エチル 6-〔（{2-フルオロ-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕フェニル}カルボニル）アミノ〕-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例１５で得た2-フルオロ-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕安息香酸（０．９９７ｇ）、二塩化オキサリル（０．５０８ｍＬ）およびN,N-ジメチルホルムアミド（０．１０ｍＬ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に混合させ、室温で２時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、濃縮残渣にテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）を加えた。この混合物に参考例５７で得たエチル 6-アミノ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート（０．８８ｇ）およびトリエチルアミン（０．９７６ｍＬ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物１．５２ｇ（収率８６％）を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.81 - 1.93 (2 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, $J=6.9$ Hz), 3.79 (1 H, q, $J=6.9$ Hz), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.19 (1 H, m), 4.35 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 6.89 - 6.99 (2 H, m), 7.12 - 7.16 (2 H, m), 7.46 (1 H, d, $J=8.4$ H

z), 7.70 (1 H, t, J=8.7 Hz), 9.68 (1 H, d, J=2.1 Hz), 11.67 (1 H, s).

【0222】

参考例61

2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例60で得たエチル 6-[({2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}カルボニル)アミノ]-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (1.52 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (3.5 mL、2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を 0℃ で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、続いて1規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 1.25 g (収率91%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 - 1.78 (1 H, m), 1.83 - 1.90 (2 H, m), 1.94 - 2.06 (1 H, m), 2.36 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=6.3 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.3 Hz), 3.97 - 4.08 (2 H, m), 4.09 - 4.18 (1 H, m), 4.60 (1 H, d, J=5.4 Hz), 5.15 (1 H, t, J=5.7 Hz), 6.27 (1 H, s), 6.84 - 6.97 (3 H, m), 7.25 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (1 H, t, J=8.7 Hz), 9.55 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.89 (1 H, s).

【0223】

参考例62

2-フルオロ-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例61で得た2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (1.2 g) および二酸化マンガン (4.00 g) のテトラヒドロフラン (220 mL) 溶液を40℃で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 0.8 g (収率67%) を褐色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.85 - 1.92 (2 H, m), 1.96 - 2.01 (1 H, m), 2.42 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=6.6 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.6 Hz), 4.01 - 4.10 (2 H, m), 4.15 - 4.19 (1 H, m), 6.89 - 7.08 (3 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (1 H, t, J=8.1 Hz), 9.73 (1 H, s), 9.82 (1 H, s), 11.86 (1 H, s).

【0224】

参考例63

エチル 1,7-ジメチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例56で得たエチル 7-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート (8.55 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (103 mL) に溶解し、0℃で水素化ナトリウム (油性、60%、1.65 g) およびヨウ化メチル (6.43 mL) を加えた。室温で1時間半攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 (容積比) → ヘキサン: 酢酸エチル = 70:30 (容積比)] により精製し、減圧濃縮することで表題化合物 8.85 g (収率98%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.34 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.80 (3 H, s), 4.30 - 4.40 (5 H, m), 7.35 (1 H, s), 7.52 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (1 H, d, J=8.7 Hz).

【0225】

参考例64

エチル 6-アミノ-1,7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例63で得たエチル 1,7-ジメチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート (8.85 g) および活性炭担持パラジウム (Pd: 10%, 50%含水

10

20

30

40

50

、885 mg) を酢酸エチル (120 mL) 中で混合し、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 (容積比) → ヘキサン: 酢酸エチル = 60 : 40 (容積比)] により精製し、減圧濃縮することで表題化合物 7. 11 g (収率 91%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.29 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.40 (3 H, s), 4.12 (3 H, s), 4.24 (2 H, q, J=6.9 Hz), 5.00 (2 H, s), 6.59 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.06 (1 H, s), 7.17 (1 H, d, J=8.7 Hz).

【0226】

参考例 65

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) ベンズアミド

4- (シクロプロピルメトキシ) 安息香酸 (3. 64 g) をトルエン (42 mL) に溶解させ、塩化チオニル (2. 07 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (141 μL) を加え、40 °C で 5 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を NMP (28 mL) に希釈し、参考例 64 で得たエチル 6-アミノ-1, 7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (4. 00 g) およびトリエチルアミン (3. 60 mL) の NMP (24 mL) 溶液を 0 °C で加えた。室温で 20 時間攪拌した後、0 °C で水を加えた。生じた固体を濾取し、水洗した後、乾燥した。得られた固体をテトラヒドロフラン (258 mL) に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム (43. 0 mL, 2. 0 M テトラヒドロフラン溶液) を 0 °C で滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間半攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を 0 °C で発泡終了まで徐々に加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、液量が約 600 mL になるまで減圧濃縮した。二酸化マンガン (26. 4 g) を加え、20 時間加熱還流した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物 4. 93 g (収率 79%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 - 0.41 (2 H, m), 0.55 - 0.65 (2 H, m), 1.20 - 1.33 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 3.91 (2 H, d, J=7.2 Hz), 4.33 (3 H, s), 7.05 (3 H, d, J=8.7 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.84 (1 H, s), 9.97 (1 H, s).

【0227】

参考例 66

N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

参考例 8 で得た 4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] 安息香酸 (3. 27 g) をトルエン (33 mL) に溶解させ、塩化チオニル (1. 60 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 μL) を加え、40 °C で 4 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を NMP (22 mL) に希釈し、参考例 64 で得たエチル 6-アミノ-1, 7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (3. 08 g) およびトリエチルアミン (2. 80 mL) の NMP (22 mL) 溶液を 0 °C で加えた。室温で 17 時間攪拌した後、水を加えた。生じた固体を濾取し、水洗した後、乾燥した。得られた固体をテトラヒドロフラン (265 mL) に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム (9. 95 mL, 2. 0 M テトラヒドロフラン溶液) を 0 °C で滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を 0 °C で発泡終了まで徐々に加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣および二酸化マンガン (13. 6 g) をテトラヒドロフラン (398 mL) に懸濁し、3 時間加熱還流した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物 3. 75 g (収率 72%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 - 2.11 (4 H, m), 2.57 (3 H, s), 3.65 - 3.74 (1 H, m), 3.76 - 3.85 (1 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 4.19 (1 H, qd, J=6.6, 4.4 H

10

20

30

40

50

z), 4.33 (3 H, s), 7.01 - 7.13 (3 H, m), 7.43 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.84 (1 H, s), 9.98 (1 H, s).

【0228】

参考例67

エチル 6-[(2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル)カルボニル)アミノ]-1,7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例15で得た2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸(4.44g)、二塩化オキサリル(2.37mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.50mL)をテトラヒドロフラン(200mL)に混合させ、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、濃縮残渣にテトラヒドロフラン(100mL)を加えた。この混合物に参考例64で得たエチル 6-アミノ-1,7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート(4.19g)およびトリエチルアミン(3.76mL)のテトラヒドロフラン(250mL)溶液を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物7.95g(収率97%)を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.34 (3 H, t, J=6.9 Hz), 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.80 - 1.93 (2 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=7.2 Hz), 3.79 (1 H, q, J=7.2 Hz), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.21 (1 H, m), 4.27 (3 H, s), 4.31 (2 H, q, J=6.9 Hz), 6.89 - 7.07 (3 H, m), 7.24 (1 H, s), 7.47 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1 H, t, J=8.7 Hz), 9.81 (1 H, s).

【0229】

参考例68

2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例67で得たエチル 6-[(2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル)カルボニル)アミノ]-1,7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート(7.95g)のテトラヒドロフラン(500mL)溶液に水素化リチウムアルミニウム(20mL, 2.0M テトラヒドロフラン溶液)を0℃に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、続いて1規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物6.5g(収率90%)を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 1.96 - 2.05 (1 H, m), 2.59 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.03 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.19 (1 H, m), 4.59 (1 H, d, J=5.1 Hz), 5.21 (1 H, t, J=5.7 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.87 - 6.98 (3 H, m), 7.27 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.68 (1 H, t, J=8.7 Hz), 9.64 (1 H, s).

【0230】

参考例69

2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例68で得た2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(6.5g)および二酸化マンガン(16.0g)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液を30℃で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物5.07g(収率78%)を褐色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 1.97 - 2.05 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=6.6 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.6 Hz),

3.98 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.21 (1 H, m), 4.33 (3 H, s), 6.90 - 7.00 (2 H, m), 7.11 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1 H, s), 7.56 (1 H, t, J=8.7 Hz), 7.69 (1 H, t, J=8.4 Hz), 9.83 (1 H, s), 9.86 (1 H, s).

【0231】

参考例70

エチル 6- { [(4-ブロモフェニル) カルボニル] アミノ } -1, 7-ジメチル-1 H-インドール-2-カルボキシラート

参考例64で得たエチル 6-アミノ-1, 7-ジメチル-1 H-インドール-2-カルボキシラート (4.43 g) およびトリエチルアミン (3.18 mL) をNMP (57 mL) に溶解し、4-ブロモベンゾイル クロリド (4.60 g) を0℃で加えた。室温で3日間攪拌した後、水を加えた。生じた固体を濾取し、水洗した後、乾燥し、表題化合物の粗体8.09 gを淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.34 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.58 (3 H, s), 4.24 - 4.38 (5 H, m), 7.01 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (1 H, s), 7.50 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.75 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.3 Hz), 10.19 (1 H, s).

【0232】

参考例71

4-ブロモ-N- [2- (ヒドロキシメチル) -1, 7-ジメチル-1 H-インドール-6-イル] ベンズアミド

参考例70で得たエチル 6- { [(4-ブロモフェニル) カルボニル] アミノ } -1, 7-ジメチル-1 H-インドール-2-カルボキシラートの粗体 (7.69 g) および水素化ホウ素リチウム (3.76 g) をテトラヒドロフラン (1.4 L) に懸濁し、40℃で14時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を0℃で加え、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、表題化合物の粗体7.60 gを淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.55 (3 H, s), 3.99 (3 H, s), 4.60 (2 H, d, J=5.5 Hz), 5.21 (1 H, t, J=5.5 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.73 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.95 (2 H, d, J=8.5 Hz), 10.03 (1 H, s).

【0233】

参考例72

4-ブロモ-N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1 H-インドール-6-イル) ベンズアミド

参考例71で得た4-ブロモ-N- [2- (ヒドロキシメチル) -1, 7-ジメチル-1 H-インドール-6-イル] ベンズアミドの粗体 (7.69 g) および二酸化マンガ (18.9 g) をテトラヒドロフラン (800 mL) に懸濁し、室温下18時間攪拌した後、6時間加熱還流した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物6.23 g (収率91%、3工程) を褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.58 (3 H, s), 4.34 (3 H, s), 7.06 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.44 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.76 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.85 (1 H, s), 10.22 (1 H, s).

【0234】

参考例73

4-ブロモ-N- (1, 7-ジメチル-2- { [(2-メチルプロピル) アミノ] メチル } -1 H-インドール-6-イル) ベンズアミド

参考例72で得た4-ブロモ-N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1 H-インドール-6-イル) ベンズアミド (2.00 g)、2-メチルプロパン-1-アミン (803 μL) および酢酸 (10.8 mL) をN, N-ジメチルアセトアミド (30 mL) に加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.28 g) を加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、8規定水酸化ナトリウム水溶

10

20

30

40

50

液 (27.0 mL) を滴下した。水を加え、生じた固体を濾取し、水洗、乾燥し、表題化合物 2.17 g (収率 94%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94 (6 H, d, J=6.3 Hz), 1.82 - 1.99 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.72 (2 H, brs), 4.00 (3 H, s), 4.22 (2 H, brs), 6.55 (1 H, brs), 6.84 - 6.93 (1 H, m), 7.34 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.74 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.94 (2 H, d, J=8.5 Hz), 10.08 (1 H, s).

【0235】

参考例 74

4-ブロモ-N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

10

参考例 72 で得た 4-ブロモ-N-(2-ホルミル-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (2.00 g)、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (952 μL) および酢酸 (10.8 mL) を N,N-ジメチルアセトアミド (60 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.28 g) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (27.0 mL) を滴下した。水を加え、生じた固体を濾取し、水洗、乾燥し、表題化合物 2.12 g (収率 89%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (9 H, s), 2.32 (2 H, brs), 2.54 (3 H, s), 3.84 (2 H, s), 4.01 (3 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (2 H, d, J=8.5 Hz), 10.01 (1 H, s).

20

【0236】

参考例 75

4-ブロモ-N-(1,7-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

参考例 72 で得た 4-ブロモ-N-(2-ホルミル-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (2.00 g)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン (931 mg) および酢酸 (10.8 mL) を N,N-ジメチルアセトアミド (30 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.28 g) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (27.0 mL) を滴下した。水を加え、生じた固体を濾取し、水洗、乾燥し、表題化合物 2.25 g (収率 89%) を黄色固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 - 1.24 (2 H, m), 1.52 - 1.71 (3 H, m), 2.44 (2 H, d, J=6.9 Hz), 2.54 (3 H, s), 3.21 - 3.30 (2 H, m), 3.78 - 3.87 (4 H, m), 3.99 (3 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.94 (2 H, d, J=8.2 Hz), 10.02 (1 H, s).

【0237】

参考例 76

エチル 2-[(2-メチル-3-ニトロフェニル)ヒドラゾノ]ブタノアート

2-メチル-3-ニトロアニリン (24.0 g) をアセトニトリル (36 mL) と 2 規定塩酸水溶液 (139 mL) の混合溶媒に懸濁させ、-20℃ に冷却した。亜硝酸ナトリウム (13.1 g) を水 (24 mL) に溶解させ、同温で滴下し、30 分間攪拌した後にセライト濾過した。2-エチルアセト酢酸エチル (25.0 g) および水酸化カリウム (25.0 g) を水 (168 mL) とエタノール (168 mL) の混合溶媒に溶解させ、上記濾液を -20℃ で滴下した。同温で 10 分間攪拌した後、6 規定塩酸水溶液 (50 mL) を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。生じた固体を濾取し、酢酸エチルに溶解させ、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで表題化合物 20.8 g (収率 47%) を赤色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 - 1.35 (6 H, m), 2.24 (1.5 H, s), 2.33 (1.5 H, s), 2.48 - 2.75 (2 H, m), 4.08 - 4.35 (3 H, m), 7.36 - 7.80 (3 H, m), 9.15 (0.5 H, s), 12.12 (0.5 H, s).

50

【0238】

参考例77

エチル 3, 7-ジメチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート

p-トルエンスルホン酸一水和物 (15.6 g) をトルエン (300 mL) に懸濁し、2時間共沸脱水した。参考例76で得たエチル 2-[(2-メチル-3-ニトロフェニル)ヒドラゾノ]ブタノアート (20.8 g) のトルエン (50 mL) 溶液を85℃で加え、同温で18時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄することで表題化合物12.8 g (収率66%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.38 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.55 (3 H, s), 2.75 (3 H, s), 4.39 (2 H, q, J=7.0 Hz), 7.65 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1 H, d, J=8.8 Hz), 11.95 (1 H, s).

【0239】

参考例78

エチル 6-アミノ-3, 7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例77で得たエチル 3, 7-ジメチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシラート (2.75 g) および活性炭担持パラジウム (Pd: 10%, 50%含水、275 mg) をテトラヒドロフラン (250 mL) に懸濁し、1気圧の水素雰囲気下、室温で1週間攪拌した。混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=90:10 (容積比) →ヘキサン: 酢酸エチル=0:100 (容積比)] により精製し、減圧濃縮することで表題化合物1.93 g (収率79%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.33 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.41 - 2.47 (3 H, m), 4.29 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.86 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.16 (1 H, d, J=8.7 Hz), 10.42 (1 H, s).

【0240】

参考例79

N-(2-ホルミル-3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例78で得たエチル 6-アミノ-3, 7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (645 mg) および参考例8で得た4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸 (618 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (19 mL) に溶解させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (450 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (638 mg) およびN, N-ジメチルアミノピリジン (340 mg) を室温に加え、6日間攪拌した。水を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (50 mL) に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム (6.26 mL, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を0℃で滴下した。滴下終了後、室温で4時間半攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を0℃で発泡終了まで徐々に加えた後、室温で17時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣および二酸化マンガン (2.84 g) をテトラヒドロフラン (167 mL) に懸濁し、7時間加熱還流した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物521 mg (収率48%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.60 - 2.07 (4 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.59 (3 H, s), 3.63 - 3.85 (2 H, m), 3.94 - 4.10 (2 H, m), 4.12 - 4.22 (1 H, m), 7.02 - 7.07 (3 H, m), 7.52 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.8 Hz), 9.85 (1 H, s), 10.01 (1 H, s), 11.45 (1 H, s).

【0241】

参考例 80

エチル 6-[(2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル)カルボニル)アミノ]-3,7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 15 で得た 2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]安息香酸 (1.35 g)、二塩化オキサリル (0.711 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.10 mL) をテトラヒドロフラン (100 mL) に混合させ、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、濃縮残渣にテトラヒドロフラン (100 mL) を加えた。この混合物に参考例 78 で得たエチル 6-アミノ-3,7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (1.29 g) およびトリエチルアミン (1.39 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 2.15 g (収率 85%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.37 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 1.66 - 1.70 (1 H, m), 1.86 - 1.90 (2 H, m), 1.96 - 2.00 (1 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.79 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 4.01 - 4.07 (2 H, m), 4.14 - 4.18 (1 H, m), 4.36 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 6.89 - 6.99 (2 H, m), 7.13 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.68 (1 H, t, $J=8.4$ Hz), 9.66 (1 H, s), 11.19 (1 H, s).

【0242】

参考例 81

2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-3,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例 80 で得たエチル 6-[(2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル)カルボニル)アミノ]-3,7-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (2.15 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (15.0 mL、2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、続いて 1 規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 1.7 g (収率 87%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.66 - 1.78 (1 H, m), 1.83 - 1.90 (2 H, m), 1.93 - 2.00 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.79 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.99 - 4.09 (2 H, m), 4.15 - 4.17 (1 H, m), 4.58 (1 H, d, $J=5.4$ Hz), 4.97 (1 H, t, $J=5.4$ Hz), 6.88 - 7.05 (3 H, m), 7.23 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.68 (1 H, t, $J=8.7$ Hz), 9.54 (1 H, s), 10.65 (1 H, s).

【0243】

参考例 82

2-フルオロ-N-(2-ホルミル-3,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例 81 で得た 2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-3,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (1.7 g) および二酸化マンガンを (7.00 g) のテトラヒドロフラン (220 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 1.15 g (収率 68%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.83 - 1.90 (2 H, m), 1.96 - 2.02 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.59 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.79 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.15 - 4.19 (1 H, m), 6.89 - 7.07 (3 H, m), 7.53 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.70 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 9.71 (1 H, s), 10.02 (1 H, s), 11.47 (1 H, s).

【0244】

参考例 83

N- (2-フルオロ-3-ニトロフェニル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

参考例 8 で得た 4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] 安息香酸 (7.83 g) をトルエン (50 mL) に溶解し、塩化チオニル (3.51 mL) および触媒量の DMF を加え、50 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酸塩化物を得た。2-フルオロ-3-ニトロアニリン (5.00 g) およびトリエチルアミン (6.70 mL) の NMP (50 mL) 溶液に先に調製した酸塩化物の NMP (50 mL) 溶液を 5 °C で滴下し、室温で 3 日間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重曹水、0.3 規定塩酸および重曹水で順に洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 6.74 g (収率 58%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.62 - 2.08 (4H, m), 3.64 - 3.85 (2H, m), 3.97 - 4.11 (2H, m), 4.13 - 4.24 (1H, m), 7.07 - 7.13 (2H, m), 7.46 (1H, td, $J=8.3, 1.5$ Hz), 7.94 - 8.03 (4H, m), 10.31 (1H, s).

【0245】

参考例 84

(2E)-2- { [2-フルオロ-3- ({4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンゾイル} アミノ) フェニル] ヒドラゾノ} ブタン酸エチル

参考例 83 で得た N- (2-フルオロ-3-ニトロフェニル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (6.74 g) の THF (250 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% 含水) (796 mg) を加え、水素雰囲気下 (バルーン) 室温で 15 時間撹拌した。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (20 mL) および 2 規定塩酸 (23.3 mL) に溶解し、亜硝酸ナトリウム (1.55 g) の水溶液 (3 mL) を -20 °C で 30 分間かけて滴下した。不溶物を濾去し、水洗した。2-エチルアセト酢酸エチル (2.96 g) および水酸化カリウム (3.67 g) の水溶液 (20 mL) に先の濾液を -20 °C で滴下した。10 分間撹拌のち、6 規定塩酸 (5.92 mL) を滴下し、0 °C で 1 時間撹拌した。析出物を濾取し、水洗した。これをアセトニトリルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより表題化合物 7.34 g (収率 86%) を赤色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.28 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.61 - 2.09 (4H, m), 2.70 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.65 - 3.84 (2H, m), 3.97 - 4.33 (5H, m), 7.04 - 7.18 (4H, m), 7.35 (1H, td, $J=7.6, 1.9$ Hz), 7.96 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 9.55 (1H, s), 9.95 (1H, s).

【0246】

参考例 85

エチル 7-フルオロ-3-メチル-6- ({4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンゾイル} アミノ) -1H-インドール-2-カルボキシラート

p-トルエンスルホン酸 (3.36 g) をトルエン (100 mL) に溶解し、2 時間共沸脱水した。100 °C まで冷却し、参考例 84 で得た (2E)-2- { [2-フルオロ-3- ({4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンゾイル} アミノ) フェニル] ヒドラゾノ} ブタン酸エチル (7.34 g) のトルエン (50 mL) 溶液を滴下し、2 時間還流撹拌した。室温まで冷却後、重曹水および酢酸エチルを加えた。析出物を濾取、酢酸エチル-トルエンで洗浄、乾燥した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 $\rightarrow$ ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2 (容積比)] で精製し、目的画分と析出物を合わせて、表題化合物 2.61 g (収率 36%) を桃色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.62 - 2.09 (4H, m), 2.54

(3H, s), 3.64 - 3.84 (2H, m), 3.96 - 4.10 (2H, m), 4.14 - 4.23 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.5, 6.6 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.00 (1H, s), 11.95 (1H, s).

【0247】

参考例 86

N- (7-フルオロ-2-ホルミル-3-メチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

参考例 85 で得たエチル 7-フルオロ-3-メチル-6- ({4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンゾイル} アミノ) -1H-インドール-2-カルボキシレート (1.20 g) の THF (50 mL) 溶液に 1M 水素化リチウムアルミニウム THF 溶液 (8.17 mL) を氷冷下で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (2.63 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。不溶物を濾去し、THF (50 mL) で洗浄した。濾液に二酸化マンガン (2.79 g) を加え、70 °C で 5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮乾固することにより表題化合物 860 mg (収率 72 %) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.62 - 2.09 (4H, m), 2.61 (3H, s), 3.65 - 3.85 (2H, m), 3.97 - 4.11 (2H, m), 4.13 - 4.24 (1H, m), 7.08 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.5, 6.2 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 10.06 (2H, s), 12.11 (1H, s).

【0248】

参考例 87

エチル 1, 3, 7-トリメチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレート

参考例 77 で得たエチル 3, 7-ジメチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (7.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) に溶解し、0 °C で水素化ナトリウム (油性、60 %、1.26 g) およびヨウ化メチル (4.98 mL) を加えた。室温で 1 時間半攪拌した後、0 °C で水を加えた。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 95 : 5 (容積比) → ヘキサン: 酢酸エチル = 70 : 30 (容積比)] により精製し、減圧濃縮することで表題化合物 6.21 g (収率 84 %) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.37 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.47 (3 H, s), 2.78 (3 H, s), 4.14 (3 H, s), 4.38 (2 H, q, J=7.1 Hz), 7.52 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1 H, d, J=8.8 Hz).

【0249】

参考例 88

エチル 6-アミノ-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-2-カルボキシレート

参考例 87 で得たエチル 1, 3, 7-トリメチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (6.21 g) および活性炭担持パラジウム (Pd: 10 %、50 % 含水、620 mg) をエタノール (150 mL) とテトラヒドロフラン (100 mL) の混合溶媒中で混合し、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することで表題化合物 5.07 g (収率 92 %) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.32 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.36 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.98 (2 H, s), 6.58 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.5 Hz).

【0250】

参考例 89

N- [2- (ヒドロキシメチル) -1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-6-イ

ル] - 4 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアミド

参考例 8 で得た 4 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] 安息香酸 (2.98 g) をトルエン (27 mL) に溶解させ、塩化チオニル (1.47 mL) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 μ L) を加え、40 °C で 3 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を NMP (9 mL) に希釈し、参考例 88 で得たエチル 6 - アミノ - 1, 3, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシラート (3.00 g) およびトリエチルアミン (2.54 mL) の NMP (18 mL) 溶液を 0 °C で加えた。室温で 16 時間攪拌した後、水を加えた。生じた固体を濾取し、水洗した後、乾燥した。得られた固体をテトラヒドロフラン (444 mL) に懸濁し、水素化リチウムアルミニウム (54.8 mL, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を 0 °C で滴下した。滴下終了後、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を 0 °C で発泡終了まで徐々に加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、減圧濃縮することで、表題化合物 3.37 g (収率 68 %) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.63 - 2.09 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.61 - 3.84 (2 H, m), 3.94 - 4.07 (5 H, m), 4.10 - 4.22 (1 H, m), 4.28 - 4.41 (1 H, m), 4.58 (2 H, brs), 4.98 - 5.09 (1 H, m), 6.82 - 6.87 (2 H, m), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 7.25 (1 H, d, J=9.1 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.5 Hz), 9.81 (1 H, s).

【0251】

参考例 90

N - (2 - ホルミル - 1, 3, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 4 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアミド

参考例 89 で得た N - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - 4 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアミド (3.37 g) の THF (400 mL) 溶液に二酸化マンガン (7.17 g) を加え、80 °C で 24 時間攪拌した。不溶物を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 1.73 g (収率 51 %) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.62 - 2.09 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.65 - 3.84 (2H, m), 3.96 - 4.11 (2H, m), 4.12 - 4.23 (1H, m), 4.25 (3H, s), 7.00 - 7.10 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.98 (1H, s), 10.09 (1H, s).

【0252】

参考例 91

エチル 6 - [({2 - フルオロ - 4 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] フェニル } カルボニル) アミノ] - 1, 3, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシラート

参考例 15 で得た 2 - フルオロ - 4 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] 安息香酸 (1.97 g)、二塩化オキサリル (1.02 mL) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.20 mL) をテトラヒドロフラン (100 mL) に混合させ、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、濃縮残渣にテトラヒドロフラン (100 mL) を加えた。この混合物に参考例 88 で得たエチル 6 - アミノ - 1, 3, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシラート (2.00 g) およびトリエチルアミン (1.67 mL) のテトラヒドロフラン (120 mL) 溶液を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 3.40 g (収率 89 %) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.37 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 1.97 - 2.05 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.88 - 4.07 (2 H, m), 4.10 (3 H, s), 4.16 - 4.19 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.89 - 7.09 (2 H, m), 7.07 (1 H, d,

J=8.7 Hz), 7.48 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1 H, t, J=8.4 Hz), 9.80 (1 H, s).

【0253】

参考例 9 2

2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例 9 1 で得たエチル 6-[({2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]フェニル}カルボニル)アミノ]-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-2-カルボキシラート (3.37 g) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (6 mL, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、続いて 1 規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 2.90 g (収率 95%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 - 1.79 (1 H, m), 1.83 - 1.90 (2 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.75 - 3.81 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.03 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.19 (1 H, m), 4.59 (2 H, s), 6.88 - 6.98 (3 H, m), 7.25 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.68 (1 H, t, J=8.4 Hz), 9.65 (1 H, s).

【0254】

参考例 9 3

2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

参考例 9 2 で得た 2-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-6-イル]-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (2.90 g) および二酸化マンガン (8.00 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を 3 時間還流した。反応混合物をセライトで濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 1.82 g (収率 63%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.79 - 1.90 (2 H, m), 1.93 - 2.07 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.69 (1 H, q, J=6.3 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.21 (1 H, m), 4.24 (3 H, s), 6.88 - 6.99 (2 H, m), 7.10 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.55 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.64 - 7.72 (1 H, m), 9.85 (1 H, s), 10.08 (1 H, s).

【0255】

参考例 9 4

エチル 7-フルオロ-1, 3-ジメチル-6-({4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボキシラート

参考例 8 5 で得たエチル 7-フルオロ-3-メチル-6-({4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンゾイル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボキシラート (1.00 g) の DMF (20 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性) (95 mg) を 5℃ で加え、5℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (354 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、食塩水で 2 回洗浄した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3 (容積比)] で精製することにより表題化合物 359 mg (収率 34%) を無色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.62 - 2.08 (4H, m), 2.51 (3H, s), 3.65 - 3.85 (2H, m), 3.96 - 4.23 (6H, m), 4.36 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.5, 6.3 Hz), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.97 (2H, d, J=8.5 Hz), 10.02 (1H, s).

【0256】

参考例 95

N- (7-フルオロ-2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

参考例 94 で得たエチル 7-フルオロ-1, 3-ジメチル-6- ({4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンゾイル} アミノ) -1H-インドール-2-カルボキシレート (359 mg) の THF (40 mL) 溶液に 1 M 水素化リチウムアルミニウム THF 溶液 (1.18 mL) を滴下し、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (382 mg) を加えた。不溶物を濾去し、濾液に二酸化マンガ

10

ン (808 mg) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 198 mg (収率 61%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 - 2.08 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.65 - 3.85 (2H, m), 3.95 - 4.11 (2H, m), 4.14 - 4.23 (4H, m), 7.08 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.7, 6.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 10.08 (1H, s), 10.14 (1H, s).

【0257】

参考例 96

2-メチル-2- (メチルスルホニル) プロパンニトリル

メチルスルホニルアセトニトリル (25 g) およびヨウ化メチル (27.4 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 溶液に水素化ナトリウム (20 g) を 0℃で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 18 g (収率 58%) を無色結晶として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.78 (6 H, s), 3.14 (3 H, s).

【0258】

参考例 97

2-メチル-2- (メチルスルホニル) プロパン-1-アミン 塩酸塩

参考例 96 で得た 2-メチル-2- (メチルスルホニル) プロパンニトリル (18 g) のテトラヒドロフラン (400 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (80 mL、2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を 0℃で加え、0℃で 4 時間攪拌した。反応混合物に 0℃で硫酸ナトリウム十水和物を加え、セライトで濾過後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶かし、4 規定塩酸-酢酸エチル (40 mL) を加え、生じた結晶を濾過し、減圧下乾燥して、表題化合物 11.3 g (収率 49%) を無色結晶として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40 (6 H, s), 3.05 (3 H, s), 3.15 - 3.23 (2 H, m), 3.43 (3 H, br).

【0259】

参考例 98

trans-4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキサノール

40

メタノール (1 kg) に trans-4-アミノシクロヘキサノール (200 g)、ベンズアルデヒド (553 g) および 10% パラジウム炭素 (20 g) を加え、水素雰囲気下、60℃で 24 時間攪拌した。室温に冷却後、触媒を濾過し、メタノール (400 g) で洗浄した。濾洗液を水 (2 kg) に 50℃で滴下した。室温に冷却後、濾取し、水:メタノール=2:1 (容積比、400 g) で洗浄した。減圧乾燥し、表題化合物 472 g (収率 92%) を白色固体として得た。

【0260】

参考例 99

4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキサノン

参考例 98 で得た trans-4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキサノール (200

50

g) および5酸化2リン(173 g)をジクロロメタン(1400 g)に加えた。0℃でジメチルスルホキシド(106 g)を加え、同温度で1時間攪拌した。0℃でトリエチルアミン(240 g)を滴下し、同温度で2時間攪拌し、次に水(600 g)を滴下した。分液し、有機層に次亜塩素酸ナトリウム水溶液(1000 g)を加え、室温で40分間攪拌した。20%亜硫酸ナトリウム(800 g)を加え、20分間攪拌後、分液した。有機層を10%食塩水(1000 g)で洗浄した。有機層を1000 gまで減圧濃縮した。メタノール(1100 g)を加え、500 gまで減圧濃縮し、水(1200 g)を滴下した。0℃で30分間攪拌した後、濾取し、水：メタノール=2：1(容積比、800 g)で洗浄した。減圧乾燥し、表題化合物165 g(収率83%)を淡黄色結晶として得た。

【0261】

10

参考例100

trans-4-(ジベンジルアミノ)-1-メチルシクロヘキサノール

窒素気流下、0.31M エチルアルミニウム ビス(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド)トルエン溶液(6600 mL)を-78℃に冷却した。参考例99で得た4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノン(200 g)をトルエン(600 g)に溶解させたものを滴下した。次に、-78℃で1M メチルリチウム ジエチルエーテル溶液(1363 mL)を滴下し、同温度で2時間攪拌した。0℃に昇温後、30%ロッシェル塩水溶液(6000 g)を滴下した。分液後、有機層を30%ロッシェル塩水溶液(4000 g)で洗浄した。有機層を6規定塩酸(1000 g)、次いで6規定塩酸(600 g)で抽出した。水層を合わせて、トルエン(1000 g)で洗浄した。水層を、トルエン(2000 g)と10規定水酸化ナトリウム水溶液(1250 g)の混合液に滴下した。分液後、有機層を1400 gに減圧濃縮した。50℃でヘプタン(2000 g)を滴下した。0℃に冷却し、1時間攪拌した後、濾取し、ヘプタン(400 g)で洗浄した。減圧乾燥し、表題化合物160 g(収率76%)を白色固体として得た。

20

【0262】

参考例101

trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール

参考例100で得たtrans-4-(ジベンジルアミノ)-1-メチルシクロヘキサノール(200 g)をメタノール(2000 g)に加えた。4.5%Pd-0.5%Ptカーボン粉末(20 g)を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒を濾過し、メタノール(400 g)で洗浄した。濾液を1920 gに減圧濃縮し、酢酸エチル(1900 g)を加え、1700 gに減圧濃縮した。ヘプタン(800 g)を60℃で滴下し、2℃に冷却後、1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ヘプタン(400 g)で洗浄した。減圧乾燥し、表題化合物75 g(収率90%)を白色固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 - 1.87 (14 H, m), 2.76 - 2.87 (1 H, m).

【0263】

参考例102

2-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 塩酸塩(80.0 g)のTHF(800 mL)懸濁液にトリエチルアミン(239 mL)および2-ニトロベンゼンスルホンクロリド(126.9 g)を氷冷下、内温2~24℃で加え、室温で23時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルおよび水で分液抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、結晶が析出しない程度に減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒;ヘキサン：酢酸エチル=50：50(容積比)]により精製した。得られた固体をエタノール-ジイソプロピルエーテル(1：4)で洗浄し、減圧乾燥することにより表題化合物145.6 g(収率92%)を淡緑色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.60 - 1.77 (2 H, m), 2.05 - 2.18 (2 H, m), 2.54 - 2.70 (4 H, m), 3.32 - 3.47 (1 H, m), 5.29 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.70 - 7.80 (2 H, m), 7.84 - 7.92 (1 H, m), 8.12 - 8.20 (1 H, m).

50

【0264】

参考例103

N-（1，1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

参考例102で得た2-ニトロ-N-（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）ベンゼンスルホンアミド（65.8g）のアセトン（2180mL）溶液にオキソン（174g）の水溶液（871mL）を室温で20分間かけて滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム（73.1g）の水溶液（729mL）を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣に水（1.60L）および酢酸エチル（329mL）を加え、室温で1時間激しく攪拌した。析出した固体を濾取、水洗、減圧乾燥することにより表題化合物64.4g（収率89%）を無色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.86 - 2.03 (4 H, m), 2.98 - 3.25 (4 H, m), 3.51 - 3.65 (1 H, m), 7.83 - 8.08 (4 H, m), 8.42 (1 H, s).

【0265】

実施例1

4-（シクロプロピルメトキシ）-N-〔2-（〔（3-メチルオキシタン-3-イル）メチル〕アミノ〕メチル）-1H-インドール-5-イル〕ベンズアミド

【0266】

【化22】



【0267】

参考例2で得た4-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2-ホルミル-1H-インドール-5-イル）ベンズアミド（50mg）、1-（3-メチルオキシタン-3-イル）メタンアミン（30mg）および酢酸（200μL）をテトラヒドロフラン（4mL）-DMF（1mL）に溶解させ、30分間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（165mg）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝100：0（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝80：20（容積比）〕により精製し、表題化合物40mg（収率64%）を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.31 - 0.38 (2 H, m), 0.55 - 0.63 (2 H, m), 1.19 - 1.30 (5 H, m), 2.66 (2 H, s), 3.84 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, J=7.2 Hz), 4.17 (2 H, d, J=5.7 Hz), 4.35 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.25 (1 H, s), 7.03 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.29 (2 H, q, J=8.7 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.86 (1 H, s), 10.83 (1 H, s).

融点:166-167°C

元素分析値(C₂₅H₂₉N₃O₃)

計算値:C, 71.57; H, 6.97; N, 10.02.

実測値:C, 71.26; H, 7.00; N, 9.99.

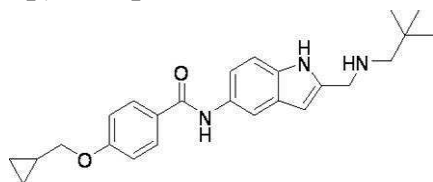
【0268】

実施例2

4-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2-〔（2，2-ジメチルプロピル）アミノ〕メチル）-1H-インドール-5-イル）ベンズアミド

【0269】

【化 2 3】



【0270】

参考例2で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(300mg)、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(211μL)および酢酸(1.79mL)をN,N-ジメチルアセトアミド(5.5mL)に加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(379mg)を加え、室温で17時間攪拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.49mL)を0℃で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=30:70(容積比)→ヘキサン:酢酸エチル=0:100(容積比)→酢酸エチル:メタノール=100:0(容積比)→酢酸エチル:メタノール=90:10(容積比)〕により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物285mg(収率78%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 - 0.39 (2 H, m), 0.54 - 0.63 (2 H, m), 0.87 (9 H, s), 1.20 - 1.31 (1 H, m), 2.26 (2 H, s), 3.80 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, J=6.9 Hz), 6.21 (1 H, d, J=1.1 Hz), 7.02 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.21 - 7.32 (2 H, m), 7.83 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J=8.8 Hz), 9.84 (1 H, s), 10.79 (1 H, s).

元素分析値(C₂₅H₃₁N₃O₂・0.8H₂O)

計算値: C, 71.50; H, 7.82; N, 10.01.

実測値: C, 71.60; H, 7.85; N, 9.77.

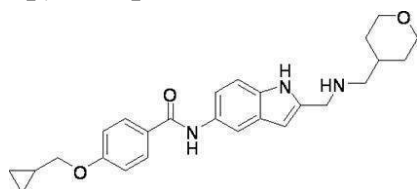
【0271】

実施例3

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0272】

【化 2 4】



【0273】

参考例2で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(300mg)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン(206mg)および酢酸(1.79mL)をN,N-ジメチルアセトアミド(5.5mL)に加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(379mg)を加え、室温で17時間攪拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.49mL)を0℃で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒;酢酸エチル:メタノール=100:0(容積比)→酢酸エチル:メタノール=60:40(容積比)〕により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物316mg(収率81%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.59 (2 H, dd, J=7.8, 1.8 Hz

), 1.04 - 1.30 (4 H, m), 1.54 - 1.69 (3 H, m), 2.40 (2 H, d, J=6.0 Hz), 3.21 - 3.30 (2 H, m), 3.77 - 3.86 (4 H, m), 3.90 (2 H, d, J=7.1 Hz), 6.22 (1 H, s), 7.02 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (1 H, dd, J=9.1, 1.9 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.8 Hz), 9.84 (1 H, s), 10.81 (1 H, s).

融点:160℃

元素分析値(C₂₆H₃₁N₃O₃ · 0.35H₂O)

計算値: C, 71.00; H, 7.26; N, 9.55.

実測値: C, 71.28; H, 7.21; N, 9.30.

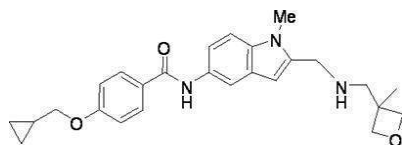
【0274】

実施例 4

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[1-メチル-2-({(3-メチルオキサタン-3-イル)メチル} アミノ)メチル]-1H-インドール-5-イル]ベンズアミド

【0275】

【化25】



【0276】

参考例 4 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (300 mg) および 1-(3-メチルオキサタン-3-イル)メタンアミン (130 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (629 mg) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=100:0 (容積比) → 酢酸エチル:メタノール=90:10 (容積比)] により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物 323 mg (収率 87%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.34 - 0.42 (2 H, m), 0.62 - 0.72 (2 H, m), 1.23 - 1.38 (4 H, m), 2.87 (2 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.87 (2 H, d, J=6.8 Hz), 3.97 (2 H, s), 4.36 (2 H, d, J=5.7 Hz), 4.47 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.37 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.23 - 7.29 (1 H, m), 7.29 - 7.36 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.81 - 7.92 (3 H, m).

融点:154-155℃

元素分析値(C₂₆H₃₁N₃O₃)

計算値: C, 72.03; H, 7.21; N, 9.69.

実測値: C, 71.76; H, 7.23; N, 9.47.

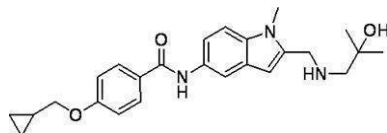
【0277】

実施例 5

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{ [(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0278】

【化26】



【0279】

10

20

30

40

50

参考例 4 で得た 4- (シクロプロピルメトキシ) -N- (2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル) ベンズアミド (174 mg)、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール (89 mg) および酢酸 (200 μ L) をテトラヒドロフラン (3 mL) -DMF (1 mL) に溶解させ、30 分間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (424 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた固体を、さらに酢酸エチルを用いて洗浄し表題化合物 140 mg (収率 66%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.55 - 0.63 (2 H, m), 1.09 (6 H, s), 1.20 - 1.32 (1 H, m), 2.46 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 3.86 - 3.93 (4 H, m), 4.20 (1 H, s), 6.30 (1 H, s), 7.03 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.31 - 7.42 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 7.95 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 9.89 (1 H, s).

融点: 188-189°C

元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 70.33; H, 7.46; N, 9.84.

実測値: C, 70.49; H, 7.28; N, 9.86.

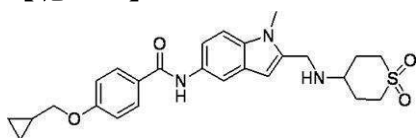
【0280】

実施例 6

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- (2- { [(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) アミノ] メチル} -1-メチル-1H-インドール-5-イル) ベンズアミド

【0281】

【化27】



【0282】

参考例 4 で得た 4- (シクロプロピルメトキシ) -N- (2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル) ベンズアミド (279 mg)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 1, 1-ジオキシド 塩酸塩 (297 mg)、トリエチルアミン (162 mg) および酢酸 (400 μ L) をテトラヒドロフラン (4 mL) -DMF (1 mL) に溶解させ、30 分間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (678 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた固体を、さらに酢酸エチルを用いて洗浄し表題化合物 235 mg (収率 61%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.31 - 0.41 (2 H, m), 0.54 - 0.63 (2 H, m), 1.18 - 1.32 (1 H, m), 1.87 - 2.15 (4 H, m), 2.77 - 3.19 (5 H, m), 3.26 - 3.29 (1 H, m), 3.74 (3 H, s), 3.85 - 3.94 (4 H, m), 6.34 (1 H, s), 7.03 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.31 - 7.43 (2 H, m), 7.88 - 7.98 (3 H, m), 9.89 (1 H, s).

融点: 200-201°C

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$)

計算値: C, 64.84; H, 6.49; N, 8.72.

実測値: C, 64.56; H, 6.46; N, 8.57.

【0283】

実施例 7

4- (シクロプロピルメトキシ) -N- [1-メチル-2- ({ [2-メチル-2- (メ

チルスルホニル) プロピル] アミノ} メチル) - 1 H-インドール-5-イル] ベンズアミド

【0284】

【化28】



【0285】

参考例4で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1-メチル-1 H-インドール-5-イル) ベンズアミド (348 mg)、参考例97で得た2-メチル-2-(メチルスルホニル) プロパン-1-アミン 塩酸塩 (282 mg)、トリエチルアミン (101 mg) および酢酸 (200 μ L) をテトラヒドロフラン (3 mL) - DMF (2 mL) に溶解させ、30分間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (636 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた固体を、さらに酢酸エチルおよびヘキサンを用いて再結晶し、表題化合物 360 mg (収率74%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.54 - 0.63 (2 H, m), 1.13 - 1.32 (7 H, m), 2.24 - 2.39 (1 H, m), 2.85 (2 H, s), 2.94 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 3.86 - 3.93 (4 H, m), 6.33 (1 H, s), 7.03 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.31 - 7.44 (2 H, m), 7.88 - 7.98 (3 H, m), 9.90 (1 H, s).

融点: 168-169°C

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$)

計算値: C, 64.57; H, 6.88; N, 8.69.

実測値: C, 64.52; H, 6.96; N, 8.59.

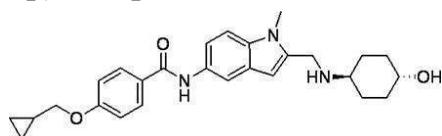
【0286】

実施例8

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] メチル}-1-メチル-1 H-インドール-5-イル) ベンズアミド

【0287】

【化29】



【0288】

参考例4で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1-メチル-1 H-インドール-5-イル) ベンズアミド (348 mg)、trans-4-アミノシクロヘキサノール (173 mg) および酢酸 (200 μ L) をテトラヒドロフラン (3 mL) - DMF (2 mL) に溶解させ、30分間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (636 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた固体を、さらにメタノールおよびジイソプロピルエーテルを用いて再結晶し、表題化合物 170 mg (収率38%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.54 - 0.63 (2 H, m), 1.01 - 1.34 (5 H, m), 1.73 - 1.97 (4 H, m), 2.25 - 2.45 (1 H, m), 3.28 - 3.31 (1 H, m), 3.34 - 3.44 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.85 - 3.94 (4 H, m), 4.47 (1 H, d, $J=4.2$

Hz), 6.31 (1 H, s), 7.03 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.31 - 7.42 (2 H, m), 7.88 - 7.98 (3 H, m), 9.90 (1 H, s).

融点:196-197°C

元素分析値(C₂₇H₃₃N₃O₃)

計算値:C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39.

実測値:C, 72.30; H, 7.34; N, 9.36.

【0289】

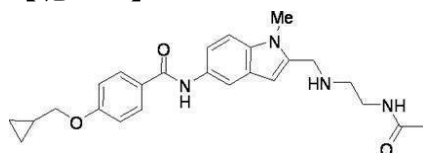
実施例9

N-[2-({[2-(アセチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル]-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアミド

10

【0290】

【化30】



【0291】

参考例4で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(300mg)およびN-(2-アミノエチル)アセトアミド(132mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(629mg)を加え、室温で14時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁させて沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物293mg(収率78%)を肌色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.34 - 0.42 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.22 - 1.37 (1 H, m), 1.96 (3 H, s), 2.84 (2 H, t, J=5.9 Hz), 3.36 (2 H, q, J=5.7 Hz), 3.76 (3 H, s), 3.87 (2 H, d, J=7.2 Hz), 3.93 (2 H, s), 5.85 (1 H, br. s.), 6.36 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 - 7.29 (1 H, m), 7.30 - 7.37 (1 H, m), 7.76 (1 H, s), 7.85 (3 H, d, J=8.7 Hz).

30

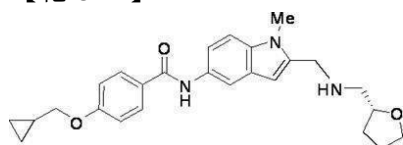
【0292】

実施例10

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[1-メチル-2-({[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル}アミノ)メチル]-1H-インドール-5-イル]ベンズアミド

【0293】

【化31】



40

【0294】

参考例4で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(235mg)および1-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メタンアミン(102mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で0.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(286mg)を加え、室温で13時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃

50

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝９９：１（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝８０：２０（容積比）〕により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物１９３ｍｇ（収率６６％）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.24 - 1.37 (1 H, m), 1.49 - 1.66 (1 H, m), 1.81 - 2.02 (3 H, m), 2.63 - 2.82 (2 H, m), 3.68 - 3.80 (4 H, m), 3.80 - 3.92 (3 H, m), 3.92 - 4.09 (3 H, m), 6.36 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.22 - 7.29 (1 H, m), 7.30 - 7.37 (1 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.80 - 7.91 (3 H, m).

融点:138-139°C

元素分析値($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 72.03; H, 7.21; N, 9.69.

実測値:C, 71.84; H, 7.15; N, 9.61.

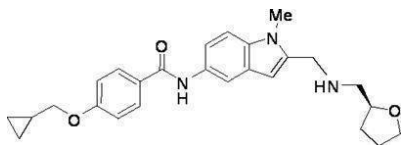
【０２９５】

実施例１１

４－（シクロプロピルメトキシ）－Ｎ－〔１－メチル－２－（〔（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イルメチル〕アミノ）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル〕ベンズアミド

【０２９６】

【化３２】



【０２９７】

参考例４で得た４－（シクロプロピルメトキシ）－Ｎ－（２－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）ベンズアミド（２３５ｍｇ）および１－〔（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル〕メタンアミン（１０２ｍｇ）を NMP （３．０ｍＬ）に懸濁させたものに、室温で酢酸（１．０ｍＬ）を加え、同温で０．５時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２８６ｍｇ）を加え、室温で１３時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で２規定水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝９９：１（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝８０：２０（容積比）〕により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物２０４ｍｇ（収率７０％）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.42 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.23 - 1.38 (1 H, m), 1.50 - 1.65 (1 H, m), 1.81 - 2.01 (3 H, m), 2.64 - 2.81 (2 H, m), 3.69 - 3.80 (4 H, m), 3.80 - 3.91 (3 H, m), 3.96 (2 H, s), 3.97 - 4.07 (1 H, m), 6.36 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.29 - 7.37 (1 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.81 - 7.90 (3 H, m).

融点:139-139°C

元素分析値($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 72.03; H, 7.21; N, 9.69.

実測値:C, 71.75; H, 7.13; N, 9.64.

【０２９８】

実施例１２

４－（シクロプロピルメトキシ）－Ｎ－（２－〔〔（*trans*－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ〕メチル〕－１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）ベンズアミド

10

20

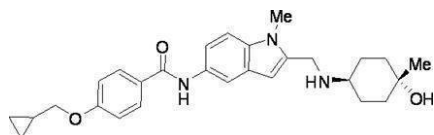
30

40

50

【0299】

【化33】



【0300】

参考例4で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(240mg)および参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(178mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で7時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(292mg)を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=90：10(容積比)→酢酸エチル：メタノール=70：30(容積比)〕およびNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=90：10(容積比)〕により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物231mg(収率73%)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.42 (2 H, m), 0.64 - 0.72 (2 H, m), 1.22 - 1.52 (8 H, m), 1.69 - 1.81 (2 H, m), 1.85 - 1.97 (2 H, m), 2.71 (1 H, tt, $J=8.1$, 3.9 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.87 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 3.92 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.22 - 7.29 (1 H, m), 7.30 - 7.37 (1 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.81 - 7.91 (3 H, m).

融点: 179-180°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 72.01; H, 7.68; N, 9.00.

実測値: C, 72.06; H, 7.73; N, 8.87.

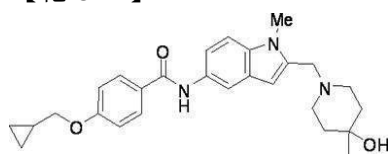
【0301】

実施例13

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-{2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-1-メチル-1H-インドール-5-イル}ベンズアミド

【0302】

【化34】



【0303】

参考例5で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル]ベンズアミド(237mg)をNMP(3.0mL)に溶解させ、塩化チオニル(0.10mL)を加え、室温で14時間攪拌した。4-メチルピペリジン-4-オール塩酸塩(307mg)およびエチルジイソプロピルアミン(0.58mL)を加え、40°Cで70時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=95：5(容積比)→酢酸エチル：メタノール=70：30(容積比)〕およびNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=50：50(容積比)→ヘキサン：酢酸エチル=0：100(容積比)〕により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表

題化合物 23 mg (収率 8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.38 (2 H, q, $J=4.9$ Hz), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.24 (3 H, s), 1.25 - 1.36 (1 H, m), 1.60 - 1.70 (4 H, m), 2.33 - 2.49 (2 H, m), 2.50 - 2.65 (2 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.87 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 6.34 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 - 7.30 (1 H, m), 7.30 - 7.38 (1 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.80 - 7.91 (3 H, m).

元素分析値($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39.

実測値:C, 72.16; H, 7.44; N, 9.34.

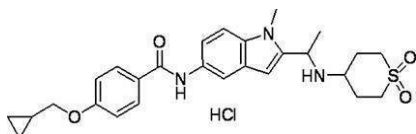
【0304】

実施例 14

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{1-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ]エチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド 塩酸塩

【0305】

【化35】



【0306】

参考例 6 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[2-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル]ベンズアミド (292 mg)、参考例 103 で得た N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (321 mg) およびトリフェニルホスフィン (393 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.68 mL) を加え、終夜撹拌した。反応液を、酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後に、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた固体を DMF (5 mL) に溶解した後、2 規定水酸化リチウム水溶液 (1.6 mL) およびチオグリコール酸 (147 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を、酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後に、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた化合物に、さらに 2 規定塩酸含有酢酸エチルを加えたところ、表題化合物 40 mg (収率 9%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.30 - 0.40 (2 H, m), 0.53 - 0.66 (2 H, m), 1.17 - 1.32 (1 H, m), 1.71 (3 H, d, $J=6.4$ Hz), 2.03 - 2.24 (2 H, m), 2.42 - 2.58 (2 H, m), 3.14 - 3.29 (3 H, m), 3.50 (1 H, br. s.), 3.78 (3 H, s), 3.91 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 4.90 (1 H, br. s.), 6.82 (1 H, s), 7.04 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.44 - 7.54 (2 H, m), 7.92 - 8.09 (3 H, m), 9.40 (1 H, br. s.), 9.82 (1 H, br. s.), 9.98 (1 H, s).

融点: 177-178°C

元素分析値($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$)

計算値:C, 58.00; H, 6.67; N, 7.52.

実測値:C, 57.60; H, 6.64; N, 7.32.

【0307】

実施例 15

N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド 酢酸塩

10

20

30

40

50

【0308】

【化36】



【0309】

参考例10で得たN-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-4-メチル-2-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(308mg)およびネオペンチルアミン(365mg)をNMP(12mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(2.0mL)を加え、同温で10分間攪拌した。反応溶液を氷冷した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(360mg)を加え、室温に戻して16時間攪拌した。室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(35mL)を加えて希釈し、得られた沈殿を濾取した後、水で洗浄し、減圧下で乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=80:20(容積比)]により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物128mg(収率31%)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (9 H, s) 1.61 - 2.13 (4 H, m) 1.91 (3 H, s) 2.32 (2 H, s) 3.63 - 3.84 (2 H, m) 3.75 (3 H, s) 3.87 (2 H, s) 3.95 - 4.10 (2 H, m) 4.18 (1 H, qd, $J=6.69, 3.79$ Hz) 6.30 (1 H, s) 7.05 (2 H, d, $J=8.71$ Hz) 7.34 (1 H, d, $J=8.71$ Hz) 7.39 (1 H, tt, $J=8.71, 1.89$ Hz) 7.89 (1 H, d, $J=1.51$ Hz) 7.96 (2 H, d, $J=9.09$ Hz) 9.90 (1 H, s).

融点:150-151°C

元素分析値($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.9\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$)

計算値:C, 68.68; H, 7.73; N, 8.34.

実測値:C, 68.65; H, 7.64; N, 8.27.

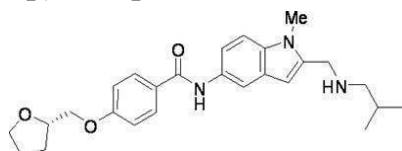
【0310】

実施例16

N-(1-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-4-メチル-2-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0311】

【化37】



【0312】

参考例10で得たN-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-4-メチル-2-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(300mg)およびイソブチルアミン(87mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で3時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(336mg)を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=100:0(容積比)→酢酸エチル:メタノール=90:10(容積比)]により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物260mg(収率75%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (6 H, d), 1.68 - 1.87 (2 H, m), 1.90 - 2.19 (3

H, m), 2.50 (2 H, d, J=6.8 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.81 - 4.00 (4 H, m), 4.04 (2 H, d, J=5.3 Hz), 4.25 - 4.37 (1 H, m), 6.35 (1 H, s), 7.00 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 - 7.29 (1 H, m), 7.29 - 7.37 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.85 (3 H, d, J=8.3 Hz).

融点:132-133°C

元素分析値(C₂₆H₃₃N₃O₃)

計算値:C, 71.70; H, 7.64; N, 9.65.

実測値:C, 71.55; H, 7.64; N, 9.57.

【0313】

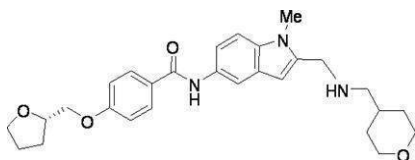
実施例17

N-(1-メチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

10

【0314】

【化38】



【0315】

参考例10で得たN-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(300mg)および1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン(137mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で3.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(336mg)を加え、室温で14時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=95:5(容積比)→酢酸エチル:メタノール=65:35〕により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物287mg(収率76%)を淡褐色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 - 1.41 (2 H, m), 1.61 - 1.87 (4 H, m), 1.90 - 2.18 (3 H, m), 2.59 (2 H, d, J=6.4 Hz), 3.39 (2 H, td, J=11.6, 1.7 Hz), 3.71 - 4.02 (10 H, m), 4.04 (2 H, d, J=4.9 Hz), 4.25 - 4.37 (1 H, m), 6.35 (1 H, s), 7.00 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.86 (3 H, d, J=8.7 Hz).

融点:157-158°C

元素分析値(C₂₈H₃₅N₃O₄ · 0.1H₂O)

計算値:C, 70.15; H, 7.40; N, 8.77.

実測値:C, 70.08; H, 7.48; N, 8.65.

【0316】

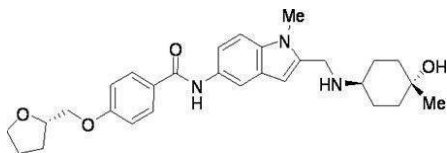
実施例18

N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

40

【0317】

【化39】



50

【0318】

参考例10で得たN-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(300mg)および参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(205mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で4.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(336mg)を加え、室温で17時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=95：5(容積比)→酢酸エチル：メタノール=65：35(容積比)〕およびNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=90：10(容積比)〕により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物306mg(収率79%)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 - 1.41 (2 H, m), 1.61 - 1.87 (4 H, m), 1.90 - 2.18 (3 H, m), 2.59 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 3.39 (2 H, td, $J=11.6, 1.7$ Hz), 3.71 - 4.02 (10 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=4.9$ Hz), 4.25 - 4.37 (1 H, m), 6.35 (1 H, s), 7.00 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (1 H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.74 (1 H, s), 7.86 (3 H, d, $J=8.7$ Hz).

融点:154°C

元素分析値($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値:C, 70.08; H, 7.63; N, 8.45.

実測値:C, 70.05; H, 7.54; N, 8.46.

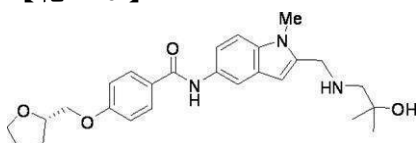
【0319】

実施例19

N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0320】

【化40】



【0321】

参考例10で得たN-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(300mg)および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(143mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で3時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(336mg)を加え、室温で90時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物をTHF-水に注ぎ、有機層を飽和食塩水で二度洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取した。酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物323mg(収率90%)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (6 H, s), 1.71 - 1.88 (1 H, m), 1.90 - 2.20 (3 H, m), 2.65 (2 H, s), 2.77 (1 H, br. s.), 3.78 (3 H, s), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.90 - 4.01 (3 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=4.9$ Hz), 4.31 (1 H, tt, $J=7.0, 5.3$ Hz), 6.38 (1 H, s), 7.01 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 - 7.29 (1 H, m), 7.30 - 7.36 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.88 (1 H, s).

融点:188-190℃

元素分析値(C₂₆H₃₃N₃O₄)

計算値:C, 69.16; H, 7.37; N, 9.31.

実測値:C, 69.02; H, 7.47; N, 9.30.

【0322】

実施例20

N-(1-メチル-2-{[(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0323】

10

【化41】



【0324】

参考例10で得たN-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(300mg)および1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミン(96mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で7時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(336mg)を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒;酢酸エチル:メタノール=90:10(容積比)→酢酸エチル:メタノール=70:30(容積比)]およびNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒;酢酸エチル:メタノール=90:10(容積比)]により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物238mg(収率65%)を淡黄色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.58 - 1.66 (1 H, m), 1.71 - 1.87 (1 H, m), 1.90 - 2.18 (4 H, m), 2.38 (1 H, dt, J=14.1, 6.9 Hz), 2.61 - 2.77 (2 H, m), 3.52 (1 H, d, J=8.3, 6.0 Hz), 3.68 - 4.00 (10 H, m), 4.03 (2 H, d, J=5.3 Hz), 4.25 - 4.36 (1 H, m), 6.35 (1 H, s), 7.00 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 - 7.29 (1 H, m), 7.29 - 7.36 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.85 (3 H, d, J=8.7 Hz).

30

融点:128-129℃

元素分析値(C₂₇H₃₃N₃O₄ · 0.2H₂O)

計算値:C, 69.42; H, 7.21; N, 8.99.

実測値:C, 69.32; H, 7.19; N, 8.91.

【0325】

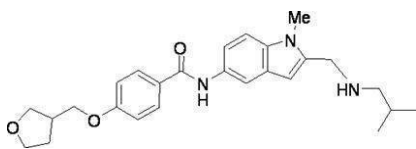
実施例21

N-(1-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)ベンズアミド

40

【0326】

【化42】



【0327】

参考例13で得たN-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)ベンズアミド(300mg)およびイソ

50

ブチルアミン（８７ｍｇ）をNMP（３．０ｍＬ）に懸濁させたものに、室温で酢酸（１．０ｍＬ）を加え、同温で３時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３３６ｍｇ）を加え、室温で１６時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で２規定水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝１００：０（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝９０：１０（容積比）〕により精製し、得られた固体を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物２９９ｍｇ（収率８７％）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.68 - 1.84 (2 H, m), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 2.50 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 2.77 (1 H, m, $J=13.4$, 6.7, 6.7, 6.7 Hz), 3.67 - 3.85 (5 H, m), 3.87 - 4.04 (6 H, m), 6.35 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30 - 7.37 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.81 - 7.91 (3 H, m).

融点:125-126°C

元素分析値($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 71.70; H, 7.64; N, 9.65.

実測値:C, 71.54; H, 7.67; N, 9.47.

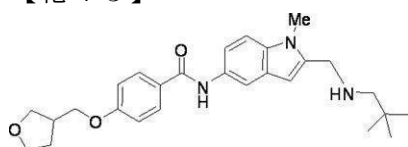
【０３２８】

実施例２２

N－（２－〔（２，２－ジメチルプロピル）アミノ〕メチル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）ベンズアミド

【０３２９】

【化４３】



【０３３０】

参考例１３で得たN－（２－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）ベンズアミド（３００ｍｇ）および２，２－ジメチルプロパン－１－アミン（１０４ｍｇ）をNMP（３．０ｍＬ）に懸濁させたものに、室温で酢酸（１．０ｍＬ）を加え、同温で３．５時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３３６ｍｇ）を加え、室温で１４時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で２規定水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝１００：０（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝９４：６（容積比）〕により精製し、得られた固体を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物３０８ｍｇ（収率８６％）を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (9 H, s), 1.76 (1 H, td, $J=13.2$, 7.2 Hz), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 2.42 (2 H, s), 2.77 (1 H, quin, $J=6.9$ Hz), 3.69 - 3.86 (5 H, m), 3.87 - 4.05 (6 H, m), 6.35 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30 - 7.37 (1 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.81 - 7.92 (3 H, m).

融点:162-163°C

元素分析値($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$)

計算値:C, 71.84; H, 7.86; N, 9.31.

実測値:C, 71.88; H, 7.88; N, 9.03.

【０３３１】

実施例２３

10

20

30

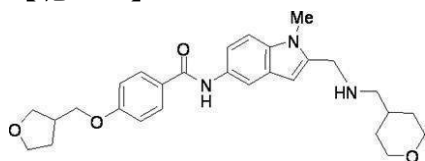
40

50

N-（1-メチル-2-〔（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）アミノ〕メチル}-1H-インドール-5-イル）-4-（テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ）ベンズアミド

【0332】

【化44】



【0333】

参考例13で得たN-（2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル）-4-（テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ）ベンズアミド（300mg）および1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メタンアミン（137mg）をNMP（3.0mL）に懸濁させたものに、室温で酢酸（1.0mL）を加え、同温で3.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（336mg）を加え、室温で14時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝95：5（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝65：35（容積比）〕およびNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル〕により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物302mg（収率80%）を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 - 1.41 (2 H, m), 1.61 - 1.84 (4 H, m), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 2.59 (2 H, d, J=6.1 Hz), 2.77 (1 H, dt, J=13.3, 6.8 Hz), 3.39 (2 H, td, J=11.7, 1.9 Hz), 3.69 - 3.86 (5 H, m), 3.87 - 4.05 (8 H, m), 6.36 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.23 - 7.30 (1 H, m), 7.30 - 7.36 (1 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.81 - 7.92 (3 H, m).

融点:153-154°C

元素分析値(C₂₈H₃₅N₃O₄)

計算値:C, 70.42; H, 7.39; N, 8.80.

実測値:C, 70.18; H, 7.26; N, 8.64.

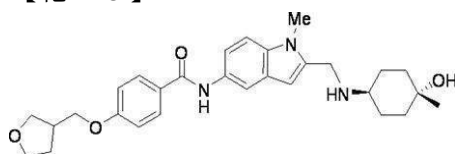
【0334】

実施例24

N-（2-〔（trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル）アミノ〕メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル）-4-（テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ）ベンズアミド

【0335】

【化45】



【0336】

参考例13で得たN-（2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル）-4-（テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ）ベンズアミド（300mg）および参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール（205mg）をNMP（3.0mL）に懸濁させたものに、室温で酢酸（1.0mL）を加え、同温で4.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（336mg）を加え、室温で17時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫

10

20

30

40

50

酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝９５：５（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝６０：４０（容積比）〕およびＮＨ－シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝９０：１０〕により精製し、得られた固体を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物３０５ｍｇ（収率７８％）を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (1 H, br. s.), 1.27 (3 H, s), 1.30 - 1.50 (4 H, m), 1.68 - 1.83 (3 H, m), 1.84 - 1.99 (2 H, m), 2.14 (1 H, m, $J=13.0$, 7.9, 7.9, 5.7 Hz), 2.64 - 2.85 (2 H, m), 3.68 - 3.86 (5 H, m), 3.87 - 4.05 (6 H, m), 6.36 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (1 H, dd, $J=8.7$, 1.8 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.82 - 7.91 (3 H, m).

10

融点:181-182°C

元素分析値($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$)

計算値:C, 70.59; H, 7.60; N, 8.52.

実測値:C, 70.54; H, 7.59; N, 8.45.

【０３３７】

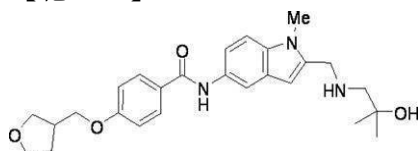
実施例２５

N－（２－〔（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ〕メチル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）ベンズアミド

20

【０３３８】

【化４６】



【０３３９】

参考例１３で得たN－（２－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）ベンズアミド（３００ｍｇ）および１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オール（１４３ｍｇ）をNMP（３．０ｍＬ）に懸濁させたものに、室温で酢酸（１．０ｍＬ）を加え、同温で３時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３３６ｍｇ）を加え、室温で９０時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で２規定水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物３３０ｍｇ（収率９２％）を淡褐色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (6 H, s), 1.69 - 1.84 (1 H, m), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 2.65 (2 H, s), 2.69 - 2.86 (2 H, m), 3.70 - 3.85 (5 H, m), 3.87 - 4.05 (6 H, m), 6.38 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 - 7.30 (1 H, m), 7.30 - 7.36 (1 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.89 (1 H, br. s.).

40

融点:169°C

元素分析値($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$)

計算値:C, 69.16; H, 7.37; N, 9.31.

実測値:C, 68.95; H, 7.39; N, 9.21.

【０３４０】

実施例２６

N－（１－メチル－２－〔（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）アミノ〕メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）ベンズアミド

【０３４１】

50

CC1=CNC(C1)CNCC2OCCO2C(=O)Nc3ccc(OCC4OCCO4)cc3

参考例 13 で得た N- (2-ホルミル-1-メチル-1H-インドル-5-イル)-4- (テトラヒドロフラン-3-イル) メトキシ) ベンズアミド (300 mg) および 1- (テトラヒドロフラン-3-イル) メタンアミン (96 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 7 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (336 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 90:10 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール = 70:30 (容積比)] および NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 90:10] により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物 179 mg (収率 49%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 - 1.67 (1 H, m), 1.76 (1 H, td, J=12.9, 7.3 Hz), 1.97 - 2.22 (2 H, m), 2.30 - 2.47 (1 H, m), 2.61 - 2.86 (3 H, m), 3.52 (1 H, d, J=8.3, 6.0 Hz), 3.68 - 4.04 (14 H, m), 6.35 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 - 7.29 (1 H, m), 7.29 - 7.36 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.82 - 7.92 (3 H, m).

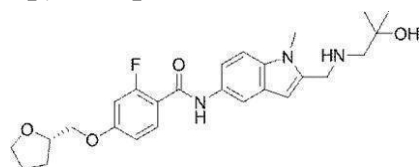
元素分析值(C₂₇H₃₃N₃O₄)

実測値: C, 69.77; H, 7.17; N, 9.09.

实施例 27

2-フルオロ-N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【化 4 8】



参考例 18 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドル-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (1.5 g) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (800 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.0 g) を加えて室温で 3 時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；メタノール：酢酸エチル＝0：100（容積比）→メタノール：酢酸エチル＝20：80（容積比）〕により精製し、表題化合物 1.1 g（収率 62%）を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (6 H, s), 1.64 - 1.93 (3 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.46 (2 H, s), 3.69 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.74 (3 H, s), 3.79 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.88 (2 H, s), 3.97 - 4.09 (2 H, m), 4.14 - 4.20 (2 H, m), 6.30 (1 H, s), 6.87 - 6.97 (2 H, m), 7.34 (2 H, s), 7.62 (1 H, t, $J=8.4$ Hz), 7.89 (1 H, s), 9.92 (1 H, s).

融点:159-160°C

元素分析値($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$)

計算値:C, 66.51; H, 6.87; N, 8.95.

実測値:C, 66.60; H, 6.73; N, 9.01.

【0346】

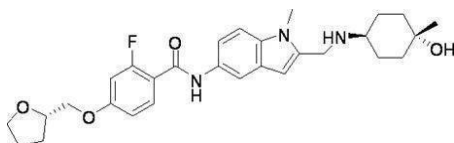
10

実施例28

2-フルオロ-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0347】

【化49】



20

【0348】

参考例18で得た2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(1.5g)および参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(600mg)をNMP(20mL)および酢酸(7.0mL)に懸濁させ、室温で3時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.0g)を加えて室温で3時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒;メタノール:酢酸エチル=0:100(容積比)→メタノール:酢酸エチル=20:80(容積比)]により精製し、表題化合物520mg(収率27%)を無色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (3 H, s), 1.20 - 1.36 (4 H, m), 1.53 - 1.61 (2 H, m), 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.78 - 1.92 (5 H, m), 1.96 - 2.05 (1 H, m), 2.50 - 2.51 (1 H, m), 3.69 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.72 (3 H, s), 3.79 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.84 (2 H, s), 3.96 - 4.10 (3 H, m), 4.13 - 4.19 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 6.86 - 6.97 (2 H, m), 7.33 (2 H, s), 7.62 (1 H, t, $J=8.4$ Hz), 7.89 (1 H, s), 9.92 (1 H, s).

融点:138-139°C

元素分析値($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

計算値:C, 67.87; H, 7.15; N, 8.19.

実測値:C, 68.00; H, 7.07; N, 8.24.

【0349】

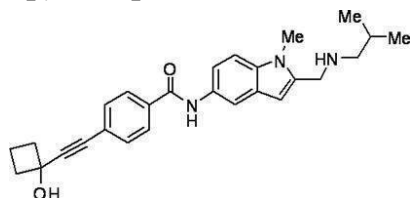
40

実施例29

4-[(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル]-N-(2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0350】

【化 5 0】



【0 3 5 1】

アルゴン雰囲気下、参考例 2 2 で得た 4-ブロモ-N-(1-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (3 5 0 m g) のピリジン (2. 3 m L) 溶液にトリフェニルホスフィン (2 5 m g)、ヨウ化銅 (I) (6. 6 m g)、トリエチルアミン (2. 3 m L)、1-エチニルシクロブタノール (9 7 m g) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) (7. 1 m g) を加え、6 5 °C で 1 5 時間攪拌した。室温まで放冷し、不溶物を濾別、トルエンで洗浄した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：7→酢酸エチル(容積比)〕で精製し、得られた粗体をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 3 2 6 m g (収率 9 0 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.61 - 1.88 (3 H, m), 2.1 7 - 2.31 (2 H, m), 2.34 - 2.46 (4 H, m), 3.74 (3 H, s), 3.84 (2 H, s), 5.94 (1 H, s), 6.31 (1 H, s), 7.33 - 7.44 (2 H, m), 7.56 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (1 H, s), 7.99 (2 H, d, J=8.3 Hz), 10.13 (1 H, s).

融点:168-169°C

元素分析値(C₂₇H₃₁N₃O₂)

計算値:C, 75.49; H, 7.27; N, 9.78.

実測値:C, 74.96; H, 7.38; N, 9.19.

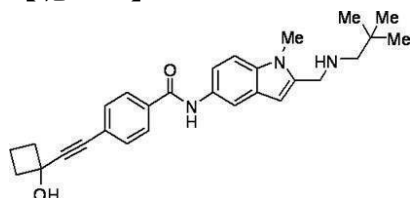
【0 3 5 2】

実施例 3 0

N-(2-{[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル]ベンズアミド

【0 3 5 3】

【化 5 1】



【0 3 5 4】

アルゴン雰囲気下、参考例 2 3 で得た 4-ブロモ-N-(2-{[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (6 7 5 m g) のピリジン (4. 4 m L) 溶液にトリフェニルホスフィン (4 7 m g)、ヨウ化銅 (I) (1 2 m g)、トリエチルアミン (4. 4 m L)、1-エチニルシクロブタノール (1 8 2 m g) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) (1 3 m g) を加え、6 5 °C で 1 5 時間攪拌した。室温まで放冷し、不溶物を濾別、トルエンで洗浄した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→ヘキサン：酢酸エチル＝3：7(容積比)〕で精製し、得られた粗体をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 1 9 2 m g (収率 2 7 %) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (9 H, s), 1.73 - 1.88 (2 H, m), 2.18 - 2.30 (2 H, m), 2.33 (2 H, s), 2.36 - 2.46 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.87 (2 H, s), 5.94 (1 H, s), 6.31 (1 H, s), 7.34 - 7.43 (2 H, m), 7.56 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (1

H, d, J=1.1 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.3 Hz), 10.13 (1 H, s).

融点:160-161°C

元素分析値(C₂₈H₃₃N₃O₂)

計算値:C, 75.81; H, 7.50; N, 9.47.

実測値:C, 75.11; H, 7.37; N, 9.29.

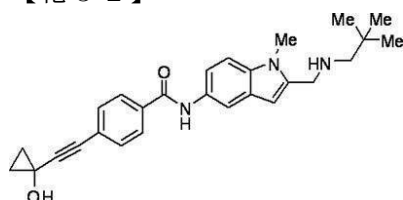
【0355】

実施例31

N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチニル]ベンズアミド

【0356】

【化52】



【0357】

アルゴン雰囲気下、参考例23で得た4-ブロモ-N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (675 mg) のピリジン (4.4 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (47 mg)、ヨウ化銅 (I) (12 mg)、トリエチルアミン (4.4 mL)、1-エチニルシクロプロパノール (155 mg) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (13 mg) を加え、65°Cで15時間攪拌した。室温まで放冷し、不溶物を濾別、トルエンで洗浄した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1→ヘキサン:酢酸エチル=1:4(容積比)〕で精製し、得られた粗体をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物192 mg (収率27%)を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (9 H, s), 1.01 (4 H, q, J=3.0 Hz), 2.32 (2 H, s), 3.75 (3 H, s), 3.87 (2 H, s), 6.31 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.33 - 7.42 (2 H, m), 7.52 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (1 H, d, J=1.1 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.3 Hz), 10.12 (1 H, s).

融点:173°C

元素分析値(C₂₇H₃₁N₃O₂)

計算値:C, 75.49; H, 7.27; N, 9.78.

実測値:C, 75.70; H, 7.55; N, 9.05.

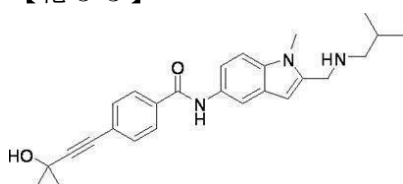
【0358】

実施例32

4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチニル]-N-(1-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0359】

【化53】



【0360】

参考例22で得た4-ブロモ-N-(1-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (350 mg)、1-エチ

10

20

30

40

50

ニルシクロプロパノール (104 mg)、トリフェニルホスフィン (25.1 mg)、ヨウ化銅 (I) (6.6 mg) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (7.1 mg) をトリエチルアミン (2.4 mL) とピリジン (2.4 mL) の混合溶媒に懸濁し、アルゴン雰囲気下、65℃で15時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、析出物を濾去した。濾液をシリカゲル-NHシリカゲル直結カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 40:60 (容積比) → ヘキサン: 酢酸エチル = 0:100 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール = 90:10] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 225 mg (収率 64%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (6 H, d, J=6.6 Hz), 0.98 - 1.04 (4 H, m), 1.63 - 1.74 (1 H, m), 2.36 (2 H, d, J=6.6 Hz), 3.73 (3 H, s), 3.83 (2 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.32 - 7.41 (2 H, m), 7.51 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.90 (1 H, d, J=1.1 Hz), 7.95 (2 H, d, J=8.0 Hz), 10.11 (1 H, s).

融点: 172-174℃

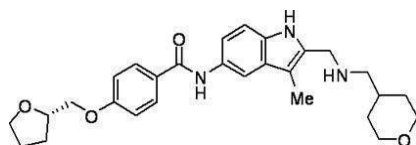
【0361】

実施例 33

N- (3-メチル-2- { [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] メチル} -1H-インドール-5-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0362】

【化54】



【0363】

参考例 28 で得た N- (2-ホルミル-3-メチル-1H-インドール-5-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (263 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 溶液に 4-アミノメチルテトラヒドロピラン (160 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (295 mg) および酢酸 (1.39 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.18 mL) および酢酸エチルを加え、水および食塩水で順に洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル: メタノール = 1:1 (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 141 mg (収率 42%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 - 1.21 (2 H, m), 1.56 - 2.08 (8 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.38 (2 H, d, J=6.0 Hz), 3.21 - 3.31 (2 H, m), 3.65 - 3.86 (6 H, m), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.14 - 4.23 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.32 (1 H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.81 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.88 (1 H, s), 10.55 (1 H, s).

融点: 146-147℃

元素分析値 (C₂₈H₃₅N₃O₄)

計算値: C, 70.42; H, 7.39; N, 8.80.

実測値: C, 70.29; H, 7.45; N, 8.66.

【0364】

実施例 34

N- (2- { [(2-メチルプロピル) アミノ] メチル} -1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0365】

10

20

30

40

50

【化 5 5】



【0366】

参考例 32 で得た N-(2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (350 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (5.36 mL) 溶液にイソブチルアミン (130 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (378 mg) および酢酸 (1.79 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.46 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1 (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 279 mg (収率 70%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.58 - 2.09 (6 H, m), 2.22 (s, 3 H), 2.34 (2 H, d, J=6.8 Hz), 3.65 - 3.85 (7 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 4.14 - 4.23 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.30 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (d, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.88 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.92 (s, 1 H).

融点: 145-146°C

元素分析値 (C₂₇H₃₅N₃O₃)

計算値: C, 72.13; H, 7.85; N, 9.35.

実測値: C, 72.24; H, 7.71; N, 9.31.

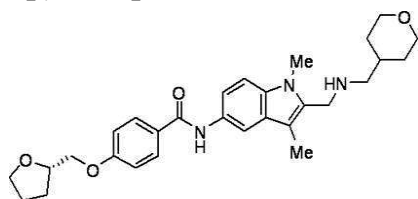
【0367】

実施例 35

N-(1, 3-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0368】

【化 5 6】



【0369】

参考例 32 で得た N-(2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (350 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (5.36 mL) 溶液に 4-アミノメチルテトラヒドロピラン (205 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (378 mg) および酢酸 (1.79 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.46 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=1:1 (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 375 mg (収率 86%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 - 1.24 (2 H, m), 1.56 - 2.09 (8 H, m), 2.22 (

3 H, s), 2.41 (2 H, d, J=6.0 Hz), 3.19 - 3.30 (2 H, m), 3.65 - 3.86 (9 H, m), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.41 (1 H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.97 (2 H, d, J=9.0 Hz), 9.92 (1 H, s).

融点:185-186°C

元素分析値(C₂₉H₃₇N₃O₄)

計算値:C, 70.85; H, 7.59; N, 8.55.

実測値:C, 70.55; H, 7.41; N, 8.35.

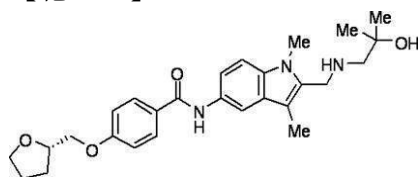
【0370】

実施例36

N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0371】

【化57】



【0372】

参考例32で得たN-(2-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(350 mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5.36 mL)溶液に1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(159 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(378 mg)および酢酸(1.79 mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.46 mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒;酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=1:1(容積比)]で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物305 mg(収率73%)を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07 (6 H, s), 1.62 - 2.09 (5 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.43 (2 H, s), 3.65 - 3.84 (5 H, m), 3.88 (2 H, s), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.14 - 4.23 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.41 (1 H, d, J=8.7, 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.93 (1 H, s).

融点:145-146°C

元素分析値(C₂₇H₃₅N₃O₄)

計算値:C, 69.65; H, 7.58; N, 9.03.

実測値:C, 69.35; H, 7.38; N, 8.84.

【0373】

実施例37

N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0374】

10

20

30

40

CC1(C)NCCc2c(C)c3cc(NC(=O)c4ccc(O[C@H]5CCOC5)cc4)ccc3n2C

参考例 3 2 で得た N- (2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (350 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (5.36 mL) 溶液にネオペンチルアミン (155 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (378 mg) および酢酸 (1.79 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.46 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層をテトラヒドロフランで抽出し、合わせた有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 9: 1 → 酢酸エチル: メタノール = 1: 1 (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 319 mg (収率 77%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84 (9 H, s), 1.62 - 2.08 (5 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.30 (2 H, s), 3.65 - 3.89 (7 H, m), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=9.0 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.92 (1 H, s).

元素分析值 (C₂₈H₃₇N₃O₃)

実測値: C, 72.55; H, 7.89; N, 8.92.

实施例 38

N- (2- { [(t r a n s - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ] メチル } - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアミド

【化 5 9】

CN1CCCC1CNC2=C(C)N3=C(C2)C(=C4C(=C(C=C3)C(=O)NC(=O)c5ccc(O[C@@H]6COC6)cc5)C=C4

参考例 3 2 で得た N- (2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (350 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (5.36 mL) 溶液に参考例 101 で得た trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (230 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (378 mg) および酢酸 (1.79 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.46 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=9:1→酢酸エチル: メタノール=1:1 (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 318 mg (収率 70%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.09 (3 H, s), 1.15 - 1.39 (4 H, m), 1.50 - 2.09 (9 H, m), 2.21 (3 H, s), 3.65 - 3.85 (7 H, m), 3.96 - 4.12 (3 H, m), 4.14 - 4.23 (1 H, m), 4.24 - 4.32 (1 H, m), 4.33 - 4.41 (1 H, m), 4.42 - 4.50 (1 H, m), 4.51 - 4.59 (1 H, m), 4.60 - 4.68 (1 H, m), 4.69 - 4.77 (1 H, m), 4.78 - 4.86 (1 H, m), 4.87 - 4.95 (1 H, m), 4.96 - 5.04 (1 H, m), 5.05 - 5.13 (1 H, m), 5.14 - 5.22 (1 H, m), 5.23 - 5.31 (1 H, m), 5.32 - 5.40 (1 H, m), 5.41 - 5.49 (1 H, m), 5.50 - 5.58 (1 H, m), 5.59 - 5.67 (1 H, m), 5.68 - 5.76 (1 H, m), 5.77 - 5.85 (1 H, m), 5.86 - 5.94 (1 H, m), 5.95 - 6.03 (1 H, m), 6.04 - 6.12 (1 H, m), 6.13 - 6.21 (1 H, m), 6.22 - 6.30 (1 H, m), 6.31 - 6.39 (1 H, m), 6.40 - 6.48 (1 H, m), 6.49 - 6.57 (1 H, m), 6.58 - 6.66 (1 H, m), 6.67 - 6.75 (1 H, m), 6.76 - 6.84 (1 H, m), 6.85 - 6.93 (1 H, m), 6.94 - 7.02 (1 H, m), 7.03 - 7.11 (1 H, m), 7.12 - 7.20 (1 H, m), 7.21 - 7.29 (1 H, m), 7.30 - 7.38 (1 H, m), 7.39 - 7.47 (1 H, m), 7.48 - 7.56 (1 H, m), 7.57 - 7.65 (1 H, m), 7.66 - 7.74 (1 H, m), 7.75 - 7.83 (1 H, m), 7.84 - 7.92 (1 H, m), 7.93 - 8.01 (1 H, m), 8.02 - 8.10 (1 H, m), 8.11 - 8.19 (1 H, m), 8.20 - 8.28 (1 H, m), 8.29 - 8.37 (1 H, m), 8.38 - 8.46 (1 H, m), 8.47 - 8.55 (1 H, m), 8.56 - 8.64 (1 H, m), 8.65 - 8.73 (1 H, m), 8.74 - 8.82 (1 H, m), 8.83 - 8.91 (1 H, m), 8.92 - 9.00 (1 H, m), 9.01 - 9.09 (1 H, m), 9.10 - 9.18 (1 H, m), 9.19 - 9.27 (1 H, m), 9.28 - 9.36 (1 H, m), 9.37 - 9.45 (1 H, m), 9.46 - 9.54 (1 H, m), 9.55 - 9.63 (1 H, m), 9.64 - 9.72 (1 H, m), 9.73 - 9.81 (1 H, m), 9.82 - 9.90 (1 H, m), 9.91 - 10.00 (1 H, m), 10.01 - 10.09 (1 H, m), 10.10 - 10.18 (1 H, m), 10.19 - 10.27 (1 H, m), 10.28 - 10.36 (1 H, m), 10.37 - 10.45 (1 H, m), 10.46 - 10.54 (1 H, m), 10.55 - 10.63 (1 H, m), 10.64 - 10.72 (1 H, m), 10.73 - 10.81 (1 H, m), 10.82 - 10.90 (1 H, m), 10.91 - 11.00 (1 H, m), 11.01 - 11.09 (1 H, m), 11.10 - 11.18 (1 H, m), 11.19 - 11.27 (1 H, m), 11.28 - 11.36 (1 H, m), 11.37 - 11.45 (1 H, m), 11.46 - 11.54 (1 H, m), 11.55 - 11.63 (1 H, m), 11.64 - 11.72 (1 H, m), 11.73 - 11.81 (1 H, m), 11.82 - 11.90 (1 H, m), 11.91 - 12.00 (1 H, m), 12.01 - 12.09 (1 H, m), 12.10 - 12.18 (1 H, m), 12.19 - 12.27 (1 H, m), 12.28 - 12.36 (1 H, m), 12.37 - 12.45 (1 H, m), 12.46 - 12.54 (1 H, m), 12.55 - 12.63 (1 H, m), 12.64 - 12.72 (1 H, m), 12.73 - 12.81 (1 H, m), 12.82 - 12.90 (1 H, m), 12.91 - 13.00 (1 H, m), 13.01 - 13.09 (1 H, m), 13.10 - 13.18 (1 H, m), 13.19 - 13.27 (1 H, m), 13.28 - 13.36 (1 H, m), 13.37 - 13.45 (1 H, m), 13.46 - 13.54 (1 H, m), 13.55 - 13.63 (1 H, m), 13.64 - 13.72 (1 H, m), 13.73 - 13.81 (1 H, m), 13.82 - 13.90 (1 H, m), 13.91 - 14.00 (1 H, m), 14.01 - 14.09 (1 H, m), 14.10 - 14.18 (1 H, m), 14.19 - 14.27 (1 H, m), 14.28 - 14.36 (1 H, m), 14.37 - 14.45 (1 H, m), 14.46 - 14.54 (1 H, m), 14.55 - 14.63 (1 H, m), 14.64 - 14.72 (1 H, m), 14.73 - 14.81 (1 H, m), 14.82 - 14.90 (1 H, m), 14.91 - 15.00 (1 H, m), 15.01 - 15.09 (1 H, m), 15.10 - 15.18 (1 H, m), 15.19 - 15.27 (1 H, m), 15.28 - 15.36 (1 H, m), 15.37 - 15.45 (1 H, m), 15.46 - 15.54 (1 H, m), 15.55 - 15.63 (1 H, m), 15.64 - 15.72 (1 H, m), 15.73 - 15.81 (1 H, m), 15.82 - 15.90 (1 H, m), 15.91 - 16.00 (1 H, m), 16.01 - 16.09 (1 H, m), 16.10 - 16.18 (1 H, m), 16.19 - 16.27 (1 H, m), 16.28 - 16.36 (1 H, m), 16.37 - 16.45 (1 H, m), 16.46 - 16.54 (1 H, m), 16.55 - 16.63 (1 H, m), 16.64 - 16.72 (1 H, m), 16.73 - 16.81 (1 H, m), 16.82 - 16.90 (1 H, m), 16.91 - 17.00 (1 H, m), 17.01 - 17.09 (1 H, m), 17.10 - 17.18 (1 H, m), 17.19 - 17.27 (1 H, m), 17.28 - 17.36 (1 H, m), 17.37 - 17.45 (1 H, m), 17.46 - 17.54 (1 H, m), 17.55 - 17.63 (1 H, m), 17.64 - 17.72 (1 H, m), 17.73 - 17.81 (1 H, m), 17.82 - 17.90 (1 H, m), 17.91 - 18.00 (1 H, m), 18.01 - 18.09 (1 H, m), 18.10 - 18.18 (1 H, m), 18.19 - 18.27 (1 H, m), 18.28 - 18.36 (1 H, m), 18.37 - 18.45 (1 H, m), 18.46 - 18.54 (1 H, m), 18.55 - 18.63 (1 H, m), 18.64 - 18.72 (1 H, m), 18.73 - 18.81 (1 H, m), 18.82 - 18.90 (1 H, m), 18.91 - 19.00 (1 H, m), 19.01 - 19.09 (1 H, m), 19.10 - 19.18 (1 H, m), 19.19 - 19.27 (1 H, m), 19.28 - 19.36 (1 H, m), 19.37 - 19.45 (1 H, m), 19.46 - 19.54 (1 H, m), 19.55 - 19.63 (1 H, m), 19.64 - 19.72 (1 H, m), 19.73 - 19.81 (1 H, m), 19.82 - 19.90 (1 H, m), 19.91 - 20.00 (1 H, m), 20.01 - 20.09 (1 H, m), 20.10 - 20.18 (1 H, m), 20.19 - 20.27 (1 H, m), 20.28 - 20.36 (1 H, m), 20.37 - 20.45 (1 H, m), 20.46 - 20.54 (1 H, m), 20.55 - 20.63 (1 H, m), 20.64 - 20.72 (1 H, m), 20.73 - 20.81 (1 H, m), 20.82 - 20.90 (1 H, m), 20.91 - 21.00 (1 H, m), 21.01 - 21.09 (1 H, m), 21.10 - 21.18 (1 H, m), 21.19 - 21.27 (1 H, m), 21.28 - 21.36 (1 H, m), 21.37 - 21.45 (1 H, m), 21.46 - 21.54 (1 H, m), 21.55 - 21.63 (1 H, m), 21.64 - 21.72 (1 H, m), 21.73 - 21.81 (1 H, m), 21.82 - 21.90 (1 H, m), 21.91 - 22.00 (1 H, m), 22.01 - 22.09 (1 H, m), 22.10 - 22.18 (1 H, m), 22.19 - 22.27 (1 H, m), 22.28 - 22.36 (1 H, m), 22.37 - 22.45 (1 H, m), 22.46 - 22.54 (1 H, m), 22.55 - 22.63 (1 H, m), 22.64 - 22.72 (1 H, m), 22.73 - 22.81 (1 H, m), 22.82 - 22.90 (1 H, m), 22.91 - 23.00 (1 H, m), 23.01 - 23.09 (1 H, m), 23.10 - 23.18 (1 H, m), 23.19 - 23.27 (1 H, m), 23.28 - 23.36 (1 H, m), 23.37 - 23.45 (1 H, m), 23.46 - 23.54 (1 H, m), 23.55 - 23.63 (1 H, m), 23.64 - 23.72 (1 H, m), 23

10

20

30

40

50

(1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.30 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.41 (1 H, dd, J=9.0 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.97 (2 H, d, J=9.0 Hz), 9.92 (1 H, s).

融点:172-173°C

元素分析値(C₃₀H₃₉N₃O₄)

計算値:C, 71.26; H, 7.77; N, 8.31.

実測値:C, 70.17; H, 7.68; N, 8.06.

【0379】

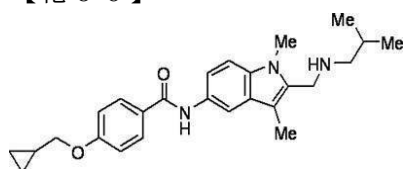
実施例39

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

10

【0380】

【化60】



【0381】

参考例34で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(350mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5.36mL)溶液にイソブチルアミン(141mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(409mg)および酢酸(1.94mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.83mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル(容積比)]で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物236mg(収率58%)を淡褐色結晶として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 - 0.38 (2 H, m), 0.56 - 0.63 (2 H, m), 0.86 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.18 - 1.33 (1 H, m), 1.60 - 1.75 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.35 (2 H, d, J=6.8 Hz), 3.73 (3 H, s), 3.83 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.03 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.96 (2 H, d, J=9.0 Hz), 9.91 (1 H, s).

30

融点:142-143°C

元素分析値(C₂₆H₃₃N₃O₂)

計算値:C, 74.43; H, 7.93; N, 10.02.

実測値:C, 74.29; H, 7.87; N, 9.94.

【0382】

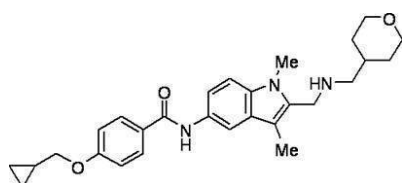
実施例40

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(1,3-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

40

【0383】

【化61】



【0384】

参考例34で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1,3-ジ

50

メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(350mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5.36mL)溶液に4-アミノメチルテトラヒドロピラン(222mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(409mg)および酢酸(1.94mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.83mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒;酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=7:3(容積比)〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物342mg(収率77%)を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.32 - 0.39 (2 H, m), 0.56 - 0.63 (2 H, m), 1.04 - 1.33 (3 H, m), 1.56 - 1.72 (3 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.42 (2 H, d, $J=6.0$ Hz), 3.20 - 3.30 (2 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.77 - 3.85 (4 H, m), 3.90 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 7.03 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41 (1 H, dd, $J=9.0$ 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.91 (1 H, s).

融点:176-177°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 72.86; H, 7.64; N, 9.10.

実測値:C, 72.65; H, 7.61; N, 9.04.

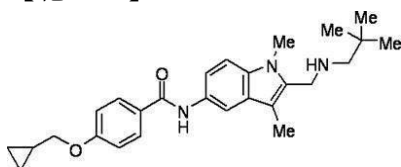
【0385】

実施例41

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0386】

【化62】



【0387】

参考例34で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(350mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5.36mL)溶液にネオペンチルアミン(168mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(409mg)および酢酸(1.94mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.83mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層をテトラヒドロフランで抽出し、合わせた有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン:酢酸エチル=1:1→ヘキサン:酢酸エチル=1:4(容積比)〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物330mg(収率79%)を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.32 - 0.39 (2 H, m), 0.55 - 0.65 (2 H, m), 0.84 (9 H, s), 1.18 - 1.33 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.30 (2 H, s), 3.75 (3 H, s), 3.85 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 7.03 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.31 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.40 (1 H, dd, $J=9.0$ 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.91 (1 H, s).

融点:169-170°C

元素分析値($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$)

計算値:C, 74.79; H, 8.14; N, 9.69.

実測値:C, 74.69; H, 8.12; N, 9.58.

【0388】

実施例42

10

20

30

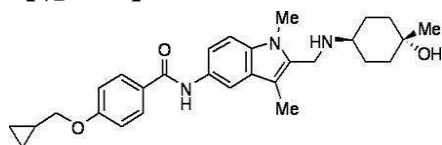
40

50

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0389】

【化63】



【0390】

参考例34で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(350mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5.36mL)溶液に参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(250mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(409mg)および酢酸(1.94mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.83mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=7：3(容積比)〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物238mg(収率51%)を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 - 0.39 (2 H, m), 0.56 - 0.63 (2 H, m), 1.09 (3 H, s), 1.17 - 1.38 (5 H, m), 1.50 - 1.85 (4 H, m), 2.21 (3 H, s), 3.72 (3 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, J=6.8 Hz), 4.11 (1 H, s), 7.03 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=9.0 1.9 Hz), 7.88 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.91 (1 H, s).

融点:191°C

元素分析値(C₂₉H₃₇N₃O₃)

計算値:C, 73.23; H, 7.84; N, 8.83.

実測値:C, 72.82; H, 7.80; N, 8.77.

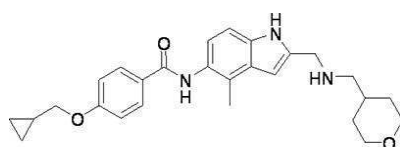
【0391】

実施例43

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(4-メチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0392】

【化64】



【0393】

参考例41で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド(298mg)および1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン(197mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(363mg)を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=90：10(容積比)→酢酸エチル：メタノール=50：50(容積比)〕により精製し

、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物 220 mg (収率 57%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.23 - 1.41 (3 H, m), 1.60 - 1.81 (3 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.55 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 3.39 (2 H, td, $J=11.8, 2.1$ Hz), 3.88 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 3.93 - 3.98 (3 H, m), 4.00 (1 H, d, $J=3.8$ Hz), 6.37 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 6.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.58 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.47 (1 H, s).

融点: 181-182°C

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39.

実測値: C, 72.16; H, 7.40; N, 9.27.

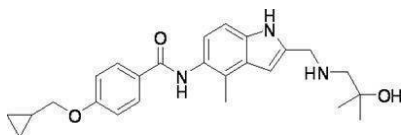
【0394】

実施例 44

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-4-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0395】

【化65】



【0396】

参考例 41 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (298 mg) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (153 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (363 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 307 mg (収率 85%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.63 - 0.72 (2 H, m), 1.22 (6 H, s), 1.25 - 1.36 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.61 (2 H, s), 3.88 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 4.02 (2 H, s), 6.38 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 6.98 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 7.58 (1 H, br. s.), 7.88 (2 H, d, $J=8.0$ Hz), 8.48 (1 H, br. s.).

融点: 186°C

元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 70.63; H, 7.44; N, 9.88.

実測値: C, 70.57; H, 7.38; N, 9.68.

【0397】

実施例 45

N-{2-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-4-メチル-1H-インドール-5-イル}-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアミド

【0398】

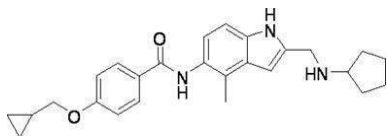
10

20

30

40

【化 6 6】



【0399】

参考例 41 で得た 4-（シクロプロピルメトキシ）-N-（2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル）ベンズアミド（298mg）およびシクロペンチルアミン（146mg）を NMP（3.0mL）に懸濁させたものに、室温で酢酸（1.0mL）を加え、同温で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（363mg）を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 279mg（収率 78%）を褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.63 - 0.73 (2 H, m), 1.25 - 1.45 (3 H, m), 1.47 - 1.78 (4 H, m), 1.80 - 1.95 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.13 (1 H, quin, $J=6.7$ Hz), 3.87 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 3.95 (2 H, s), 6.35 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 6.97 (2 H, d), 7.17 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.52 - 7.65 (1 H, m), 7.88 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.61 (1 H, br. s.).

融点: 207-208°C

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$)

計算値: C, 74.79; H, 7.48; N, 10.06.

実測値: C, 74.66; H, 7.38; N, 9.83.

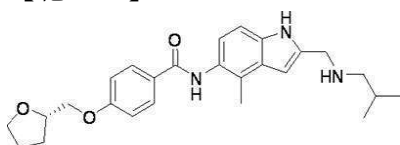
【0400】

実施例 46

N-（4-メチル-2-〔〔（2-メチルプロピル）アミノ〕メチル〕-1H-インドール-5-イル）-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0401】

【化 6 7】



【0402】

参考例 43 で得た N-（2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル）-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド（333mg）およびイソブチルアミン（130mg）を NMP（3.0mL）に懸濁させたものに、室温で酢酸（1.0mL）を加え、同温で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（378mg）を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 168mg（収率 43%）を肌色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (6 H, d), 1.69 - 1.87 (2 H, m), 1.90 - 2.19 (3 H, m), 2.42 - 2.49 (5 H, m), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.91 - 4.00 (3 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 4.25 - 4.37 (1 H, m), 6.36 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.01 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.58 (1 H, br. s.), 7.88 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.54 (1 H, br. s.).

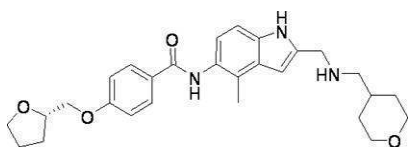
【0403】

実施例47

N-（4-メチル-2-〔〔（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）アミノ〕メチル〕-1H-インドール-5-イル）-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0404】

【化68】



10

【0405】

参考例43で得たN-（2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル）-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド（333mg）および1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メタンアミン（205mg）をNMP（3.0mL）に懸濁させたものに、室温で酢酸（1.0mL）を加え、同温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（378mg）を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝90：10（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝50：50（容積比）〕により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物272mg（収率64%）を肌色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 - 1.40 (2 H, m), 1.65 - 1.86 (4 H, m), 1.90 - 1.99 (3 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.55 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 3.39 (2 H, td, $J=11.7, 1.9$ Hz), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.91 - 4.01 (5 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 4.24 - 4.37 (1 H, m), 6.37 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 7.01 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J=6.0$ Hz), 7.59 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 8.59 (1 H, br. s.).

融点:166-167°C

30

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値:C, 69.63; H, 7.43; N, 8.70.

実測値:C, 69.65; H, 7.35; N, 8.62.

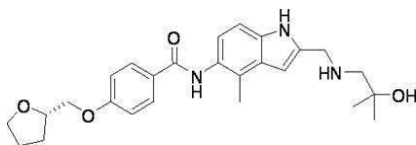
【0406】

実施例48

N-（2-〔〔（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アミノ〕メチル〕-4-メチル-1H-インドール-5-イル）-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0407】

【化69】



40

【0408】

参考例43で得たN-（2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル）-4-〔（2S）-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド（333mg）および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール（160mg）をNMP（3.0mL）に懸濁させたものに、室温で酢酸（1.0mL）を加え、同温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（378mg）を加え、室温で16時間攪拌した。

50

酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液（20 mL）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物308 mg（収率77%）を褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (6 H, s), 1.72 - 1.89 (1 H, m), 1.90 - 2.04 (2 H, m), 2.04 - 2.18 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.61 (2 H, s), 3.80 - 3.91 (1 H, m), 3.96 (1 H, dt, $J=8.3, 6.6$ Hz), 4.00 - 4.08 (4 H, m), 4.24 - 4.37 (1 H, m), 6.38 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 7.00 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.18 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.33 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.59 (1 H, br. s.), 7.88 (2 H, d, $J=8.0$ Hz), 8.50 (1 H, s).

融点: 169-170°C

元素分析値($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.09\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 68.91; H, 7.38; N, 9.27.

実測値: C, 69.20; H, 7.32; N, 8.97.

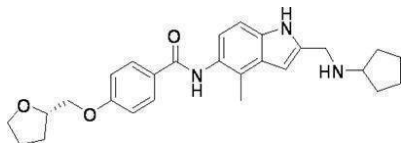
【0409】

実施例49

N-〔2-〔(シクロペンチルアミノ)メチル]-4-メチル-1H-インドール-5-イル〕-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0410】

【化70】



【0411】

参考例43で得たN-(2-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-5-イル)-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド(333 mg)およびシクロペンチルアミン(152 mg)をNMP(3.0 mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0 mL)を加え、同温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(378 mg)を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=90:10(容積比)→酢酸エチル: メタノール=50:50(容積比)〕により精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物243 mg(収率61%)を肌色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 - 1.44 (2 H, m), 1.63 - 2.19 (10 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.14 (1 H, quin, $J=6.7$ Hz), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.91 - 4.01 (3 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=4.9$ Hz), 4.24 - 4.36 (1 H, m), 6.36 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.01 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J=7.2$ Hz), 7.57 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 8.53 (1 H, s).

融点: 191-192°C

元素分析値($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39.

実測値: C, 72.30; H, 7.39; N, 9.28.

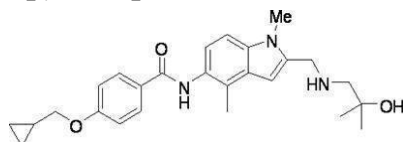
【0412】

実施例50

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-〔[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル]-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド

【0413】

【化 7 1】



【0 4 1 4】

参考例 4 7 で得た 4-((シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (349 mg) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (173 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化

10

ホウ素ナトリウム (408 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 395 mg (収率 94%) を淡黄色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 - 0.43 (2 H, m), 0.68 (2 H, q, $J=6.1$ Hz), 1.23 - 1.37 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.65 (2 H, s), 2.75 (1 H, br. s.), 3.77 (3 H, s), 3.88 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 4.00 (2 H, s), 6.41 (1 H, s), 6.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.42 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.59 (1 H, br. s.), 7.88 (2 H, d, $J=8.0$ Hz).

融点: 175-176°C

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値: C, 71.70; H, 7.64; N, 9.65.

実測値: C, 71.40; H, 7.65; N, 9.38.

【0 4 1 5】

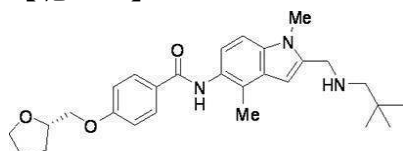
実施例 5 1

N-(2-([(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] メチル)-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0 4 1 6】

30

【化 7 2】



【0 4 1 7】

参考例 5 1 で得た N-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (283 mg) および ネオペンチルアミン (358 mg) を DMA (10 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応溶液を氷冷後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (360 mg) を加え、室温に戻して 17 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、その有機層を 1 規定水酸化ナトリウムおよび水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 30:70 (容積比) → 酢酸エチル] により精製し、得られた固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物 249 mg (収率 74%) を淡黄色固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (9 H, s), 1.62 - 1.78 (1 H, m), 1.78 - 1.96 (2 H, m), 1.96 - 2.10 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.34 (2 H, s), 3.64 - 3.75 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.78 - 3.86 (1 H, m), 3.91 (2 H, br. s.), 3.96 - 4.13 (2 H, m), 4.18 (1 H, qd, $J=6.69, 3.79$ Hz), 6.39 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, $J=8.71$ Hz), 7.04

50

(2 H, d, J=9.09 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.71 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.71 Hz), 9.71 (1 H, s).

融点:179°C

元素分析値(C₂₈H₃₇N₃O₃)

計算値:C, 72.54; H, 8.04; N, 9.06.

実測値:C, 72.30; H, 7.99; N, 8.95.

【0418】

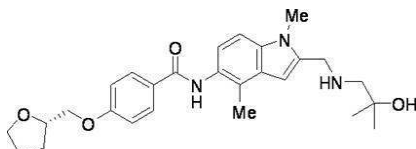
実施例52

N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

10

【0419】

【化73】



【0420】

参考例51で得たN-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(286 mg)および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(365 mg)をDMA(10 mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0 mL)を加え、同温で10分間攪拌した。反応溶液を氷冷後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(360 mg)を加え、室温に戻して17時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、その有機層を1規定水酸化ナトリウムおよび水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=80:20(容積比)]により精製し、得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物261 mg(収率77%)を淡黄色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.09 (6 H, s), 1.62 - 1.76 (1 H, m), 1.78 - 1.95 (2 H, m), 1.95 - 2.10 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.46 (2 H, s), 3.64 - 3.74 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.78 - 3.85 (1 H, m), 3.91 (2 H, s), 3.95 - 4.12 (2 H, m), 4.12 - 4.26 (2 H, m), 6.38 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J=8.33 Hz), 7.04 (2 H, d, J=8.71 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.71 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.71 Hz), 9.71 (1 H, s).

30

融点:160-162°C

元素分析値(C₂₇H₃₅N₃O₄)

計算値:C, 69.65; H, 7.58; N, 9.03.

実測値:C, 69.47; H, 7.53; N, 8.99.

【0421】

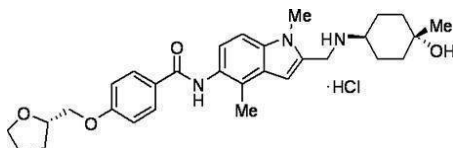
実施例53-1

N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド 塩酸塩

40

【0422】

【化74】



【0423】

50

参考例 5 1 で得た N- (2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (80.0 g) の DMA (800 mL) 溶液に参考例 101 で得た trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (31.6 g) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応液を氷冷し、酢酸 (35.0 mL) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (108 g) を加え、室温で16時間攪拌した。20℃以下で1規定塩酸 (815 mL) を加え、5℃で4時間攪拌した。析出した固体を濾取、水、アセトニトリルおよびジエチルエーテルで順に洗浄し、粗生成物 104 g を得た。得られた粗生成物 (100 g) を THF (3 L) に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (739 mL) を加え、55℃で15分間攪拌した。不溶物を濾過で除き、濾液に2規定塩酸 (399 mL) を55℃で滴下した。室温で3時間攪拌し、析出した固体を濾取、水、アセトニトリルおよびジエチルエーテルで順に洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物 96.8 g (収率92%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.15 (3 H, s), 1.33 - 1.49 (2 H, m), 1.56 - 2.13 (10 H, m), 2.34 (3 H, s), 3.17 (1 H, br. s.), 3.65 - 3.74 (1 H, m), 3.76 - 3.84 (4 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 4.14 - 4.24 (1 H, m), 4.41 (2 H, br. s.), 4.44 (1 H, s), 6.75 (1 H, s), 7.05 (2 H, d, J=8.69 Hz), 7.10 (1 H, d, J=8.69 Hz), 7.33 (1 H, d, J=8.69 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.69 Hz), 9.14 (1 H, br. s.), 9.79 (1 H, s).

融点: 278℃

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$)

計算値: C, 66.47; H, 7.44; N, 7.75.

実測値: C, 66.23; H, 7.43; N, 7.76.

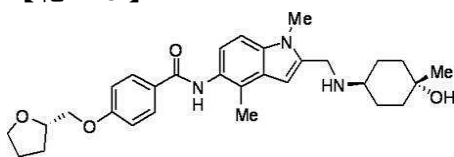
【0424】

実施例 53-2

N- (2- { [(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) アミノ] メチル} -1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0425】

【化75】



【0426】

実施例 53-1 で得た N- (2- { [(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) アミノ] メチル} -1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド 塩酸塩 (521 g) を THF (18.3 L) に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.89 L) を加え、60℃で攪拌した。完全に溶解したのち、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。得られた固体を微細化したのち、酢酸エチル (14.1 L) に懸濁し、70℃で30時間攪拌した。反応液を10℃以下に冷却したのち、析出した結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄、乾燥することにより表題化合物 444 g (収率91%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (3 H, s), 1.17 - 1.38 (4 H, m), 1.49 - 2.09 (9 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.47 - 2.59 (1 H, m), 3.65 - 3.84 (5 H, m), 3.87 (2 H, s), 3.95 - 4.09 (2 H, m), 4.11 (1 H, s), 4.14 - 4.23 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.04 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.21 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (2 H, d, J=9.1 Hz), 9.72 (1 H, s).

融点: 200℃

元素分析値($C_{30}H_{39}N_3O_4$)

計算値:C, 71.26; H, 7.77; N, 8.31.

実測値:C, 71.28; H, 7.50; N, 8.37.

【0427】

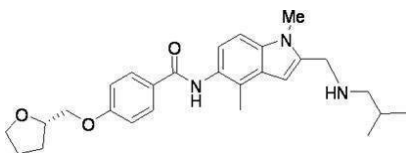
実施例54

N-(1,4-ジメチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0428】

【化76】

10



【0429】

参考例51で得たN-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(251mg)およびイソブチルアミン(94mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で3時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(271mg)を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物183mg(収率63%)を淡黄色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.93 (6 H, d, $J=6.3$ Hz), 1.69 - 1.87 (2 H, m), 1.90 - 2.03 (2 H, m), 2.03 - 2.18 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.50 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 3.77 (3 H, s), 3.79 - 4.00 (4 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 4.24 - 4.37 (1 H, m), 6.39 (1 H, s), 7.00 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.41 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.58 (1 H, br. s.), 7.88 (2 H, d, $J=7.6$ Hz).

融点:162°C

30

元素分析値($C_{27}H_{35}N_3O_3$)

計算値:C, 72.13; H, 7.85; N, 9.35.

実測値:C, 71.98; H, 7.86; N, 9.35.

【0430】

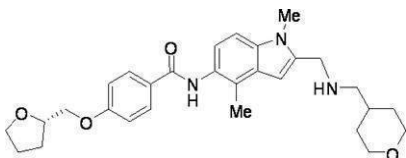
実施例55

N-(1,4-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0431】

【化77】

40



【0432】

参考例51で得たN-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(251mg)および1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン(148mg)をNMP(3.0mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0mL)を加え、同温で3時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(271mg)を加え、室温

50

で15時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液（20 mL）を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物290 mg（収率92%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (2 H, qd, $J=12.3, 4.0$ Hz), 1.61 - 1.86 (4 H, m), 1.90 - 2.19 (3 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.59 (2 H, d, $J=6.1$ Hz), 3.39 (2 H, td, $J=11.7, 1.9$ Hz), 3.76 (3 H, s), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.90 - 4.01 (5 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 4.24 - 4.38 (1 H, m), 6.39 (1 H, s), 7.01 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41 (1 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.58 (1 H, br. s.), 7.88 (2 H, d, $J=8.7$ Hz).

融点:166-167°C

元素分析値($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$)

計算値:C, 70.85; H, 7.59; N, 8.55.

実測値:C, 70.65; H, 7.55; N, 8.33.

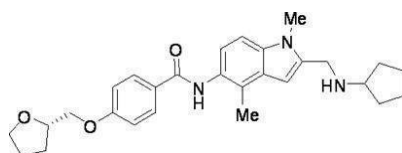
【0433】

実施例56

N-〔2-〔(シクロペンチルアミノ)メチル]-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル〕-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0434】

【化78】



【0435】

参考例51で得たN-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド(251 mg)およびシクロペンチルアミン(109 mg)をNMP(3.0 mL)に懸濁させたものに、室温で酢酸(1.0 mL)を加え、同温で3時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(271 mg)を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物277 mg（収率94%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 - 1.47 (2 H, m), 1.56 - 1.62 (2 H, m), 1.64 - 1.93 (5 H, m), 1.93 - 2.19 (3 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.18 (1 H, quin, $J=6.4$ Hz), 3.76 (3 H, s), 3.80 - 4.01 (4 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 4.24 - 4.37 (1 H, m), 6.40 (1 H, s), 7.00 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.15 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.58 (1 H, br. s.), 7.88 (2 H, d, $J=8.3$ Hz).

融点:189°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 72.86; H, 7.64; N, 9.10.

実測値:C, 72.62; H, 7.69; N, 8.86.

【0436】

実施例57

N-〔1,4-ジメチル-2-〔(プロピルアミノ)メチル]-1H-インドール-5-イル〕-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0437】

10

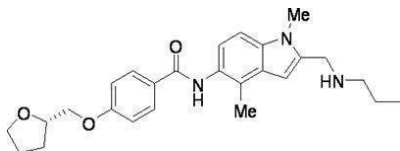
20

30

40

50

【化 7 9】



【0 4 3 8】

参考例 5 1 で得た N-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (300 mg) およびプロピルアミン (0.126 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (3.0 mL) に加え、室温で 4 時間攪拌した。酢酸 (0.131 mL) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (405 mg) を 0℃ で加え、室温で 19 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.72 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール = 60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 302 mg (収率 91%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.83 - 0.93 (3 H, m), 1.23 (1 H, s), 1.38 - 1.52 (2 H, m), 1.63 - 2.11 (4 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 3.64 - 3.84 (5 H, m), 3.86 (2 H, s), 3.96 - 4.11 (2 H, m), 4.13 - 4.25 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.04 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.8 Hz), 9.71 (1 H, s).

融点: 225℃

元素分析値 (C₂₆H₃₃N₃O₃ · 0.2H₂O)

計算値: C, 71.11; H, 7.67; N, 9.57.

実測値: C, 71.16; H, 7.61; N, 9.27.

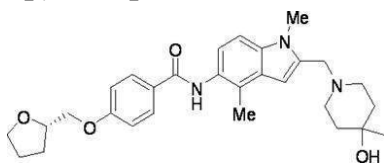
【0 4 3 9】

実施例 5 8

N-{2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル}-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0 4 4 0】

【化 8 0】



【0 4 4 1】

参考例 5 1 で得た N-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (313 mg) および 4-メチルピペリジン-4-オール (152 mg) を N, N-ジメチルアセトアミド (6.1 mL) に加え、室温で 2 時間攪拌した。酢酸 (137 μL) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (339 mg) を 0℃ で加え、室温で 17 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール = 70:30 (容積比)] および NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50 (容積比) → ヘキサン: 酢酸エチル = 0:100 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 230 mg (収率 58%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (3 H, s), 1.38 - 1.53 (4 H, m), 1.61 - 2.08 (4 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.36 - 2.47 (4 H, m), 3.61 (2 H, s), 3.64 - 3.84 (5 H, m), 3.95 - 4.22 (4 H, m), 6.36 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.04 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 9.71 (1 H, s).

融点: 210°C

元素分析値($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$)

計算値: C, 70.85; H, 7.59; N, 8.55.

実測値: C, 70.70; H, 7.69; N, 8.31.

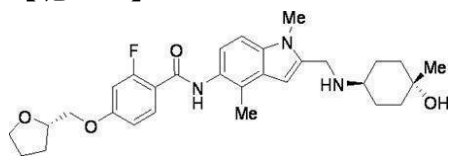
【0442】

実施例 59

2-フルオロ-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0443】

【化81】



【0444】

参考例 54 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (321 mg) および参考例 101 で得た trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (203 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (332 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 296 mg (収率 72%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 - 1.50 (7 H, m), 1.68 - 1.85 (3 H, m), 1.85 - 2.04 (4 H, m), 2.04 - 2.18 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.64 - 2.77 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.90 - 4.00 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 4.04 (1 H, s), 4.24 - 4.36 (1 H, m), 6.40 (1 H, s), 6.73 (1 H, dd, $J=14.2, 2.5$ Hz), 6.86 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.16 (1 H, t, $J=9.3$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J=15.9$ Hz).

融点: 124°C

元素分析値($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 68.34; H, 7.34; N, 7.97.

実測値: C, 68.38; H, 7.20; N, 7.82.

【0445】

実施例 60

2-フルオロ-N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0446】

10

20

30

40

【化 8 2】



【0 4 4 7】

10

参考例 5 4 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (321 mg) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (141 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (332 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 316 mg (収率 83%) を淡褐色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (6 H, s), 1.71 - 1.86 (1 H, m), 1.90 - 2.04 (2 H, m), 2.04 - 2.19 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.65 (2 H, s), 2.75 (1 H, br. s.), 3.77 (3 H, s), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.91 - 3.98 (1 H, m), 3.99 (2 H, s), 4.02 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 4.04 (1 H, s), 4.24 - 4.36 (1 H, m), 6.41 (1 H, s), 6.74 (1 H, dd, $J=14.2, 2.5$ Hz), 6.86 (1 H, dd, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.57 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.16 (1 H, t, $J=9.1$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J=15.5$ Hz).

融点: 118-118°C

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$)

計算値: C, 67.06; H, 7.09; N, 8.69.

実測値: C, 66.92; H, 7.07; N, 8.47.

30

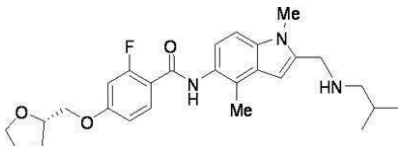
【0 4 4 8】

実施例 6 1

N-(1, 4-ジメチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0 4 4 9】

【化 8 3】



40

【0 4 5 0】

参考例 5 4 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (321 mg) および イソブチルアミン (115 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (332 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、

50

酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 238 mg (収率 65%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (6 H, d, $J=6.8$ Hz), 1.69 - 1.85 (2 H, m), 1.90 - 2.04 (2 H, m), 2.04 - 2.18 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.50 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 3.77 (3 H, s), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.91 - 4.00 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 4.04 (1 H, s), 4.25 - 4.35 (1 H, m), 6.39 (1 H, s), 6.73 (1 H, dd, $J=14.0, 2.3$ Hz), 6.86 (1 H, dd, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.16 (1 H, t, $J=9.1$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J=15.9$ Hz).

融点: 104-105°C

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$)

計算値: C, 69.30; H, 7.33; N, 8.99.

実測値: C, 69.29; H, 7.35; N, 8.82.

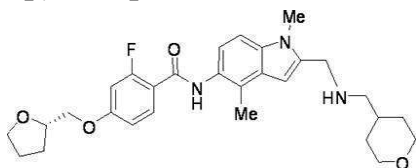
【0451】

実施例 62

N-(1, 4-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-5-イル)-2-フルオロ-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0452】

【化84】



【0453】

参考例 54 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (321 mg) および 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン (181 mg) を NMP (3.0 mL) に懸濁させたものに、室温で酢酸 (1.0 mL) を加え、同温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (332 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を水に注ぎ、有機層を水で二度、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルに懸濁させ、沈殿を濾取し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 378 mg (収率 95%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 - 1.41 (2 H, m), 1.62 - 1.85 (4 H, m), 1.90 - 2.03 (2 H, m), 2.03 - 2.19 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.59 (2 H, d, $J=6.1$ Hz), 3.39 (2 H, td, $J=11.8, 1.7$ Hz), 3.77 (3 H, s), 3.80 - 3.90 (1 H, m), 3.90 - 4.08 (7 H, m), 4.25 - 4.36 (1 H, m), 6.39 (1 H, s), 6.74 (1 H, dd, $J=14.0, 2.3$ Hz), 6.86 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.16 (1 H, t, $J=9.1$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J=16.3$ Hz).

融点: 149°C

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$)

計算値: C, 68.35; H, 7.12; N, 8.25.

実測値: C, 68.26; H, 7.03; N, 8.06.

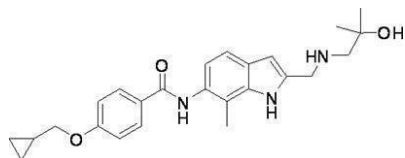
【0454】

実施例 63

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

【0455】

【化85】



【0456】

参考例58で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド(357mg)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(136mg)および酢酸(2.04mL)をN,N-ジメチルアセトアミド(6.7mL)に加え、室温で30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(432mg)を加え、室温で12時間攪拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(5.10mL)を0℃で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=100：0(容積比)→酢酸エチル：メタノール=60：40(容積比)〕により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物360mg(収率84%)を淡褐色固体として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.56 - 0.63 (2 H, m), 1.09 (6 H, s), 1.16 - 1.32 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.41 (2 H, s), 3.84 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, J=7.1 Hz), 4.20 (1 H, s), 6.24 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.23 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.95 (2 H, d, J=9.1 Hz), 9.72 (1 H, s), 10.79 (1 H, s).

20

融点:170℃

元素分析値(C₂₅H₃₁N₃O₃・0.4H₂O)

計算値: C, 70.04; H, 7.48; N, 9.80.

実測値: C, 70.05; H, 7.52; N, 9.67.

【0457】

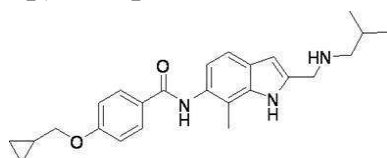
実施例64

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(7-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

30

【0458】

【化86】



【0459】

参考例58で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド(244mg)、2-メチルプロパン-1-アミン(139μL)および酢酸(1.39mL)をN,N-ジメチルアセトアミド(4.0mL)に加え、室温で30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(296mg)を加え、室温で14時間攪拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.50mL)を0℃で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=50：50(容積比)→ヘキサン：酢酸エチル=0：100(容積比)→酢酸エチル：メタノール=100：0(容積比)→酢酸エチル：メタノール=80：20(容積比)〕により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物172mg(収率61%)を淡灰色固体として得た。

40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.55 - 0.64 (2 H, m), 0.87 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.19 - 1.32 (1 H, m), 1.60 - 1.75 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.32 (2 H, d, $J=6.6$ Hz), 3.80 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, $J=7.1$ Hz), 6.24 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.02 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 9.72 (1 H, s), 10.75 (1 H, s).

融点:176-177°C

元素分析値($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$)

計算値: C, 74.04; H, 7.70; N, 10.36.

実測値: C, 73.70; H, 7.70; N, 10.19.

【0460】

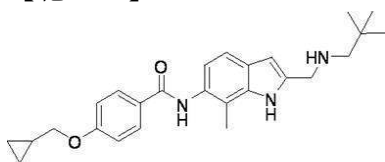
10

実施例 65

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

【0461】

【化87】



【0462】

20

参考例 58 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (244 mg)、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (165 μL) および酢酸 (1.39 mL) を N,N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 30 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (296 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.50 mL) を 0°C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル-NH シリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50 (容積比) $\rightarrow$ ヘキサン: 酢酸エチル = 0:100 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール = 80:20 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 231 mg (収率 79%) を淡灰色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.31 - 0.39 (2 H, m), 0.55 - 0.64 (2 H, m), 0.87 (9 H, s), 1.20 - 1.34 (1 H, m), 2.25 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, $J=6.9$ Hz), 6.23 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.02 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 9.73 (1 H, s), 10.74 (1 H, s).

融点:199°C

元素分析値($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$)

計算値: C, 74.43; H, 7.93; N, 10.02.

実測値: C, 74.10; H, 7.88; N, 9.85.

【0463】

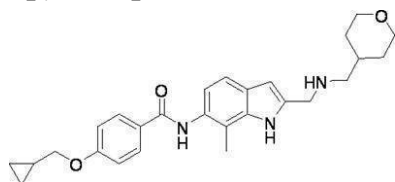
40

実施例 66

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(7-メチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

【0464】

【化 8 8】



【0 4 6 5】

参考例 58 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (250 mg)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン (165 mg) および酢酸 (1.44 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 30 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (304 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.59 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール=60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 292 mg (収率 91%) を淡桃色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 - 0.39 (2 H, m), 0.54 - 0.64 (2 H, m), 1.06 - 1.34 (4 H, m), 1.57 - 1.68 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.39 (2 H, d, J=5.8 Hz), 3.20 - 3.29 (2 H, m), 3.78 - 3.85 (4 H, m), 3.90 (2 H, d, J=6.9 Hz), 6.24 (1 H, d, J=1.4 Hz), 6.83 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.01 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.23 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.95 (2 H, d, J=8.5 Hz), 9.72 (1 H, s), 10.74 (1 H, s).

融点: 167-168℃

元素分析値 (C₂₇H₃₃N₃O₃ · 0.2H₂O)

計算値: C, 71.88; H, 7.46; N, 9.31.

実測値: C, 71.78; H, 7.42; N, 9.10.

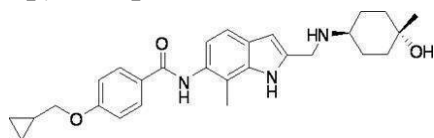
【0 4 6 6】

実施例 67

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

【0 4 6 7】

【化 8 9】



【0 4 6 8】

参考例 58 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (250 mg)、参考例 101 で得た trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (185 mg) および酢酸 (1.44 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 30 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (304 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.59 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール=60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 273 mg (収率 69%) を淡桃色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.34 (2 H, s), 0.59 (2 H, d, $J=7.7$ Hz), 0.83 - 0.89 (1 H, m), 1.09 (3 H, s), 1.14 - 1.35 (8 H, m), 1.50 - 1.60 (2 H, m), 1.71 - 1.81 (2 H, m), 1.98 (3 H, s), 2.30 (3 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.90 (2 H, d, $J=7.4$ Hz), 3.97 - 4.09 (3 H, m), 6.23 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.01 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.95 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 9.72 (1 H, s), 10.73 (1 H, s).

融点: 91-103°C

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$)

計算値: C, 69.92; H, 7.88; N, 7.64.

実測値: C, 69.69; H, 7.81; N, 7.88.

10

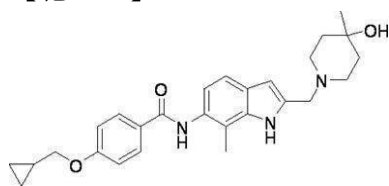
【0469】

実施例 68

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-{2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-7-メチル-1H-インドール-6-イル}ベンズアミド

【0470】

【化90】



20

【0471】

参考例 58 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (250 mg)、4-メチルピペリジン-4-オール 塩酸塩 (217 mg)、トリエチルアミン (200 μL) および酢酸 (1.43 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (10.4 mL) に加え、室温で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (304 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.59 mL) を 0°C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NH シリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール = 60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 266 mg (収率 83%) を白色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.32 - 0.39 (2 H, m), 0.54 - 0.65 (2 H, m), 1.09 (3 H, s), 1.22 - 1.30 (2 H, m), 1.42 - 1.52 (4 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.38 - 2.47 (3 H, m), 3.58 (2 H, s), 3.91 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 4.08 (1 H, s), 6.25 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 6.85 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.02 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.73 (1 H, s), 10.84 (1 H, s).

融点: 195°C

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 71.88; H, 7.46; N, 9.31.

実測値: C, 71.86; H, 7.56; N, 9.07.

【0472】

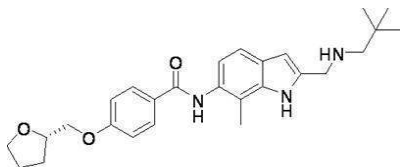
実施例 69

N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0473】

40

【化 9 1】



【0 4 7 4】

参考例 59 で得た N-(2-(4-((2S)-4-methoxy-2-methyl-1H-indol-6-yl)-1H-indol-6-yl)-2-methylpropan-1-amin)-N,N-dimethylacetamide (247 mg)、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン (153 μL) および酢酸 (1.30 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール= 100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール= 60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンの混合溶媒で結晶化することにより、表題化合物 231 mg (収率 79%) を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (9 H, s), 1.62 - 2.09 (4 H, m), 2.25 (2 H, s), 2.29 (3 H, s), 3.62 - 3.90 (4 H, m), 3.93 - 4.10 (2 H, m), 4.11 - 4.24 (1 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.04 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.74 (1 H, s), 10.74 (1 H, s).

融点: 168℃

元素分析値 (C₂₇H₃₅N₃O₃ · 0.2H₂O)

計算値: C, 71.56; H, 7.87; N, 9.27.

実測値: C, 71.56; H, 7.72; N, 9.17.

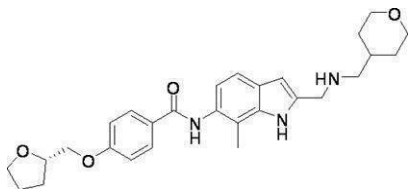
【0 4 7 5】

実施例 70

N-(7-methyl-2-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]amino}-1H-indol-6-yl)-N,N-dimethylacetamide

【0 4 7 6】

【化 9 2】



【0 4 7 7】

参考例 59 で得た N-(2-(4-((2S)-4-methoxy-2-methyl-1H-indol-6-yl)-1H-indol-6-yl)-2-methylpropan-1-amin)-N,N-dimethylacetamide (247 mg)、1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanamine (150 mg) および酢酸 (1.30 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール= 100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール= 60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 229 mg (収率 74%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05 - 1.29 (2 H, m), 1.58 - 2.09 (7 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.40 (2 H, d, $J=6.1$ Hz), 3.21 - 3.30 (2 H, m), 3.64 - 3.88 (6 H, m), 3.95 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.25 (1 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.75 (1 H, s), 10.76 (1 H, s).

融点:161-162°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 68.60; H, 7.48; N, 8.57.

実測値: C, 68.87; H, 7.47; N, 8.38.

【0478】

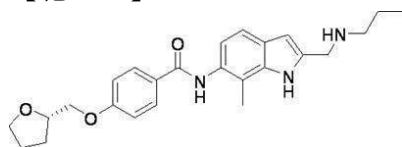
10

実施例 7 1

N- {7-メチル-2- [(プロピルアミノ) メチル] -1H-インドール-6-イル} -4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0479】

【化93】



【0480】

20

参考例 59 で得た N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (247 mg)、プロピルアミン (107 μL) および酢酸 (1.30 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 mL) を 0°C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール = 60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 203 mg (収率 74%) を淡桃色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (3 H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.37 - 1.52 (2 H, m), 1.62 - 2.09 (6 H, m), 2.30 (3 H, s), 3.64 - 3.88 (4 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.25 (1 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.75 (1 H, s), 10.78 (1 H, s).

融点:117-119°C

【0481】

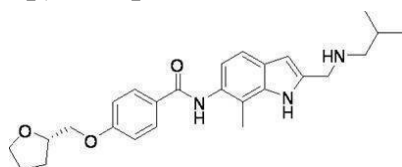
実施例 7 2

N-(7-メチル-2- { [(2-メチルプロピル) アミノ] メチル } -1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

40

【0482】

【化94】



【0483】

50

参考例 59 で得た N- (2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (247 mg)、2-メチルプロパン-1-アミン (129 μ L) および酢酸 (1.30 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=100:0 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール=60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 1

10

85 mg (収率 65%) を淡褐色固体として得た。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.60 - 2.08 (5 H, m), 2.29 - 2.35 (5 H, m), 3.64 - 3.87 (4 H, m), 3.95 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 6.25 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.75 (1 H, s), 10.77 (1 H, s).
 融点: 159℃

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値: C, 71.70; H, 7.64; N, 9.65.

実測値: C, 71.34; H, 7.56; N, 9.59.

【0484】

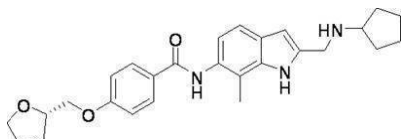
20

実施例 73

N- {2- [(シクロペンチルアミノ) メチル] -7-メチル-1H-インドール-6-イル} -4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0485】

【化95】



【0486】

30

参考例 59 で得た N- (2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (247 mg)、シクロペンチルアミン (128 μ L) および酢酸 (1.30 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.0 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=100:0 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール=60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 229 mg (収率 78%) を淡褐色固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22 - 2.09 (12 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.95 - 3.07 (1 H, m), 3.65 - 3.90 (4 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.25 (1 H, m), 6.25 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.75 (1 H, s), 10.76 (1 H, s).
 融点: 159-163℃

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 70.47; H, 7.53; N, 9.13.

実測値: C, 70.72; H, 7.60; N, 8.87.

【0487】

50

実施例 7 4

N-〔7-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-6-イル〕-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0488】

【化96】



【0489】

参考例 5 9 で得た N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド (247 mg)、ピロリジン (544 μ L) および酢酸 (1.30 mL) を N,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=100：0 (容積比)→酢酸エチル：メタノール=60：40 (容積比)〕により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 215 mg (収率 76%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.63 - 2.10 (12 H, m), 2.31 (3 H, s), 3.63 - 3.85 (4 H, m), 3.93 - 4.11 (2 H, m), 4.12 - 4.25 (1 H, m), 6.25 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.04 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 9.73 (1 H, s), 10.90 (1 H, s).

融点: 172-173℃

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 71.14; H, 7.26; N, 9.57.

実測値: C, 71.29; H, 7.31; N, 9.32.

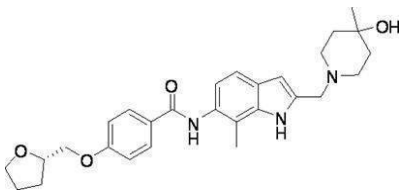
【0490】

実施例 7 5

N-〔2-〔(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル〕-7-メチル-1H-インドール-6-イル〕-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド

【0491】

【化97】



【0492】

参考例 5 9 で得た N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-〔(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ〕ベンズアミド (247 mg)、4-メチルピペリジン-4-オール 塩酸塩 (157 mg)、トリエチルアミン (144 μ L) および酢酸 (1.30 mL) を N,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.26 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=100：0 (容積比)→酢酸エチル：メタノール=6

0 : 40 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 206 mg (収率 71 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (3 H, s), 1.17 - 1.33 (1 H, m), 1.43 - 2.11 (8 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.39 - 2.50 (3 H, m), 3.59 (2 H, s), 3.66 - 3.88 (2 H, m), 3.97 - 4.27 (4 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.85 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.74 (1 H, s), 10.85 (1 H, s).

融点: 169°C

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 68.86; H, 7.47; N, 8.60.

実測値: C, 68.77; H, 7.66; N, 8.32.

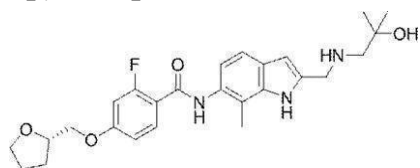
【0493】

実施例 76

2-フルオロ-N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0494】

【化98】



【0495】

参考例 62 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (0.40 g) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (446 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g) を加えて室温で 3 時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; メタノール: 酢酸エチル = 0 : 100 (容積比) → メタノール: 酢酸エチル = 20 : 80 (容積比)] により精製し、表題化合物 120 mg (収率 25 %) を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (6 H, s), 1.63 - 1.72 (1 H, m), 1.78 - 1.90 (2 H, m), 1.96 - 2.07 (1 H, m), 2.18 (1 H, br), 2.35 (3 H, s), 2.41 (2 H, s), 3.68 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.78 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.85 (2 H, s), 3.97 - 4.09 (2 H, m), 4.13 - 4.18 (1 H, m), 4.21 (1 H, s), 6.24 (1 H, s), 6.87 - 6.98 (3 H, m), 7.23 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.68 (1 H, t, $J=8.7$ Hz), 9.56 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 10.82 (1 H, s).

融点: 148-149°C

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$)

計算値: C, 66.51; H, 6.87; N, 8.95.

実測値: C, 66.39; H, 6.96; N, 8.72.

【0496】

実施例 77

2-フルオロ-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0497】

10

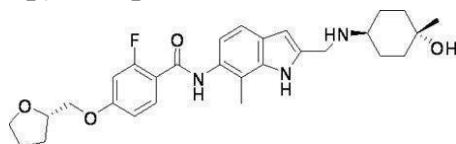
20

30

40

50

【化 9 9】



【0 4 9 8】

参考例 6 2 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (0.4 g) および参考例 1 0 1 で得た *trans*-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (340 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g) を加えて室温で 3 時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; メタノール: 酢酸エチル = 0 : 100 (容積比) → メタノール: 酢酸エチル = 20 : 80 (容積比)] により精製し、表題化合物 180 mg (収率 35%) を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (3 H, s), 1.17 - 1.35 (4 H, m), 1.54 - 1.58 (2 H, m), 1.63 - 1.70 (1 H, m), 1.76 - 1.90 (5 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.35 (3 H, s), 3.34 (1 H, br), 3.68 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.79 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 3.85 (2 H, s), 3.97 - 4.10 (3 H, m), 4.13 - 4.19 (1 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.88 - 6.97 (3 H, m), 7.23 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.68 (1 H, t, $J=8.7$ Hz), 9.56 (1 H, s), 10.78 (1 H, s).

融点: 152-153°C

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 67.16; H, 7.19; N, 8.10.

実測値: C, 67.24; H, 7.12; N, 7.86.

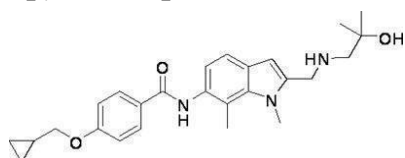
【0 4 9 9】

実施例 7 8

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

【0 5 0 0】

【化 1 0 0】



【0 5 0 1】

参考例 6 5 で得た 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (500 mg)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (183 mg) および酢酸 (2.75 mL) を N,N-ジメチルアセトアミド (18.4 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (582 mg) を加え、室温で 2 4 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.85 mL) を 0°C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100 : 0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール = 70 : 30 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物 425 mg (収率 71%) を肌色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.29 - 0.40 (2 H, m), 0.55 - 0.65 (2 H, m), 1.00 - 1.36 (7 H, m), 2.46 (2 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.84 - 3.95 (4 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.20 (1 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.03 (2 H, d, $J=8.7$ Hz)

), 7.25 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.78 (1 H, s).

融点:180°C

元素分析値(C₂₆H₃₃N₃O₃ · 0.2H₂O)

計算値: C, 71.11; H, 7.67; N, 9.57.

実測値: C, 71.17; H, 7.47; N, 9.45.

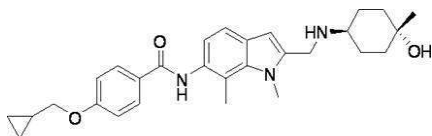
【0502】

実施例79

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

【0503】

【化101】



【0504】

参考例65で得た4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-ホルミル-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド(250mg)、参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(178mg)および酢酸(1.37mL)をN,N-ジメチルアセトアミド(9.2mL)に加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(292mg)を加え、室温で18時間攪拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.44mL)を0°Cで滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=100:0(容積比)→酢酸エチル:メタノール=60:40(容積比)]により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物280mg(収率85%)を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.30 - 0.41 (2 H, m), 0.55 - 0.67 (2 H, m), 1.10 (3 H, s), 1.18 - 1.41 (5 H, m), 1.51 - 1.62 (2 H, m), 1.75 - 1.88 (2 H, m), 2.54 (3 H, brs), 3.83 (2 H, s), 3.91 (2 H, d, J=7.2 Hz), 3.97 - 4.17 (1 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.10 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.03 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.25 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.78 (1 H, s).

融点:167°C

元素分析値(C₂₉H₃₇N₃O₃ · H₂O)

計算値: C, 70.56; H, 7.96; N, 8.51.

実測値: C, 70.55; H, 7.79; N, 8.28.

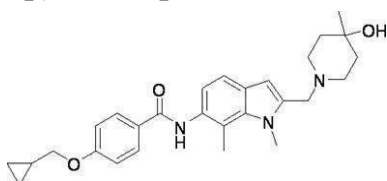
【0505】

実施例80

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-{2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル}ベンズアミド

【0506】

【化102】



【0507】

10

20

30

40

50

参考例 65 で得た 4- (シクロプロピルメトキシ) -N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) ベンズアミド (241 mg)、4-メチルピペリジン-4-オール 塩酸塩 (201 mg)、トリエチルアミン (185 μ L) および酢酸 (1.33 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (29 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (281 mg) を加え、室温で 3 日間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.33 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール = 60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 164 mg (収率 54%) を白色固体として得た。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.30 - 0.38 (2 H, m), 0.54 - 0.63 (2 H, m), 1.09 (3 H, s), 1.18 - 1.30 (1 H, m), 1.39 - 1.49 (3 H, m), 2.35 - 2.46 (5 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.55 (2 H, s), 3.89 (2 H, d, $J=7.1$ Hz), 4.00 (3 H, s), 4.09 (1 H, s), 6.26 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.01 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.95 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 9.78 (1 H, s).

融点: 152-155℃

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 71.74; H, 7.70; N, 8.96.

実測値: C, 71.95; H, 7.82; N, 8.67.

20

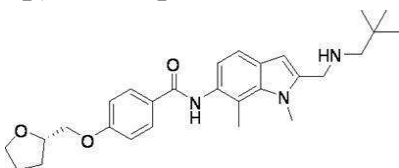
【0508】

実施例 81

N- (2- { [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] メチル} -1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0509】

【化103】



30

【0510】

参考例 66 で得た N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (500 mg)、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン (225 μ L) および酢酸 (2.54 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (8.4 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (538 mg) を加え、室温で 24 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.35 mL) を 0℃ で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20 (容積比) $\rightarrow$ ヘキサン: 酢酸エチル = 0:100 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール = 90:10 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物 459 mg (収率 78%) を肌色固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (9 H, s), 1.62 - 1.76 (1 H, m), 1.78 - 2.09 (3 H, m), 2.33 (2 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.28 (1 H, s), 3.65 - 3.90 (4 H, m), 3.96 - 4.09 (5 H, m), 4.13 - 4.25 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.79 (1 H, s).

50

融点:201℃

元素分析値($C_{28}H_{37}N_3O_3$)

計算値: C, 72.54; H, 8.04; N, 9.06.

実測値: C, 72.24; H, 7.89; N, 9.01.

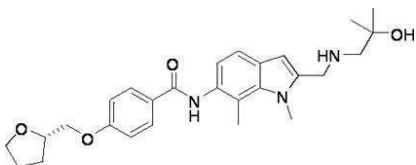
【0511】

実施例82

N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0512】

【化104】



【0513】

参考例66で得たN-(2-ホルミル-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(300mg)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(102mg)および酢酸(1.53mL)をN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)に加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(324mg)を加え、室温で21時間攪拌した。8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.82mL)を0℃で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:酢酸エチル:メタノール=100:0(容積比)→酢酸エチル:メタノール=60:40(容積比)〕により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物289mg(収率81%)を肌色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (6 H, s), 1.59 - 2.10 (4 H, m), 2.46 (2 H, s), 2.55 (3 H, s), 3.65 - 3.74 (1 H, m), 3.76 - 3.85 (1 H, m), 3.87 (2 H, s), 3.96 - 4.12 (5 H, m), 4.13 - 4.25 (2 H, m), 6.29 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.80 (1 H, s).

融点:197-200℃

元素分析値($C_{27}H_{35}N_3O_4 \cdot 0.2H_2O$)

計算値: C, 69.12; H, 7.60; N, 8.96.

実測値: C, 69.06; H, 7.41; N, 8.83.

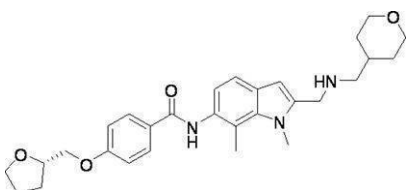
【0514】

実施例83

N-(1,7-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0515】

【化105】



【0516】

参考例66で得たN-(2-ホルミル-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イ

10

20

30

40

50

ル) - 4 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアミド (3 0 0 m g)、1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタンアミン (1 3 2 m g) および酢酸 (1 . 5 3 m L) を N , N - ジメチルアセトアミド (5 m L) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 2 4 m g) を加え、室温で 2 1 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 8 2 m L) を 0 ° C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール = 1 0 0 : 0 (容積比) → 酢酸エチル : メタノール = 6 0 : 4 0 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物 3 0 6 m g (収率 8 1 %) を白色固体として得た。

10

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 - 1.29 (2 H, m), 1.52 - 2.14 (7 H, m), 2.45 (2 H, d, $J=6.0$ Hz), 2.54 (3 H, brs), 3.21 - 3.30 (2 H, m), 3.65 - 3.91 (6 H, m), 3.95 - 4.12 (5 H, m), 4.13 - 4.25 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 9 . 80 (1 H, s).

融点 : 197-198 ° C

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 70.33; H, 7.61; N, 8.48.

実測値 : C, 70.26; H, 7.42; N, 8.45.

【 0 5 1 7 】

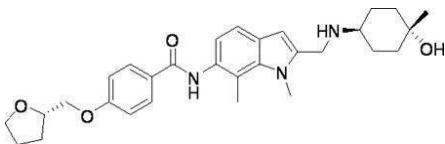
20

実施例 8 4

N - (2 - { [(t r a n s - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ] メチル } - 1 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 4 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアミド

【 0 5 1 8 】

【 化 1 0 6 】



30

【 0 5 1 9 】

参考例 6 6 で得た N - (2 - ホルミル - 1 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 4 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアミド (3 1 8 m g)、参考例 1 0 1 で得た t r a n s - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノール (2 1 0 m g) および酢酸 (1 . 6 m L) を N , N - ジメチルアセトアミド (5 . 3 m L) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 4 4 m g) を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 . 0 5 m L) を 0 ° C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール = 1 0 0 : 0 (容積比) → 酢酸エチル : メタノール = 6 0 : 4 0 (容積比)] により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物 3 2 3 m g (収率 7 9 %) を固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (3 H, s), 1.18 - 1.39 (4 H, m), 1.50 - 2.11 (8 H, m), 2.54 (3 H, s), 3.65 - 3.87 (2 H, m), 3.83 (2 H, s), 3.96 - 4.24 (7 H, m), 6.28 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.80 (1 H, s).

融点 : 171-172 ° C

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 68.81; H, 7.89; N, 8.02.

実測値 : C, 68.96; H, 7.82; N, 7.74.

50

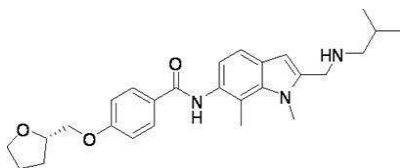
【0520】

実施例 85

N- (1, 7-ジメチル-2- { [(2-メチルプロピル) アミノ] メチル} -1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0521】

【化107】



10

【0522】

参考例 66 で得た N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (400 mg)、2-メチルプロパン-1-アミン (152 μ L) および酢酸 (2.04 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (6.7 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (432 mg) を加え、室温で 12 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.05 mL) を 0 °C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100:0 (容積比) $\rightarrow$ 酢酸エチル: メタノール = 60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 394 mg (収率 87%) を白色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (6 H, d, $J=6.8$ Hz), 1.61 - 2.10 (5 H, m), 2.38 (2 H, d, $J=6.8$ Hz), 2.54 (3 H, s), 3.65 - 3.75 (1 H, m), 3.76 - 3.88 (3 H, m), 3.97 - 4.11 (5 H, m), 4.13 - 4.25 (1 H, m), 6.28 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.79 (1 H, s).

融点: 183 °C

30

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値: C, 72.13; H, 7.85; N, 9.35.

実測値: C, 71.83; H, 7.77; N, 9.14.

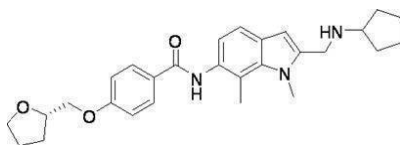
【0523】

実施例 86

N- {2- [(シクロペンチルアミノ) メチル] -1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル} -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0524】

【化108】



40

【0525】

参考例 66 で得た N- (2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (90.3 mg)、シクロペンチルアミン (45.4 μ L) および酢酸 (0.46 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (1.5 mL) に加え、室温で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (97.4 mg) を加え、室温で 1 週間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.15 mL) を 0 °C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナ

50

トリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝１００：０（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝６０：４０（容積比）〕により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 ９１．１ｍｇ（収率 ８６％）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.31 - 1.55 (4 H, m), 1.58 - 2.09 (9 H, m), 2.54 (3 H, s), 3.01 - 3.12 (1 H, m), 3.64 - 3.74 (1 H, m), 3.75 - 3.85 (3 H, m), 3.96 - 4.10 (5 H, m), 4.12 - 4.24 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.80 (1 H, s).

融点: 190-192°C

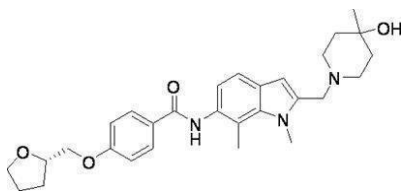
【０５２６】

実施例 ８７

N-〔２-〔（４-ヒドロキシ-４-メチルピペリジン-１-イル）メチル〕-１, ７-ジメチル-１H-インドール-６-イル〕-４-〔（２S）-テトラヒドロフラン-２-イルメトキシ〕ベンズアミド

【０５２７】

【化１０９】



【０５２８】

参考例 ６６で得た N-（２-ホルミル-１, ７-ジメチル-１H-インドール-６-イル）-４-〔（２S）-テトラヒドロフラン-２-イルメトキシ〕ベンズアミド（３００ｍｇ）、４-メチルピペリジン-４-オール 塩酸塩（１７４ｍｇ）および酢酸（１．５３ｍＬ）を N, N-ジメチルアセトアミド（２０ｍＬ）に加え、室温で１時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３２４ｍｇ）を加え、室温で１８時間攪拌した。８規定水酸化ナトリウム水溶液（３．８２ｍＬ）を 0°C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝１００：０（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝６０：４０（容積比）〕により精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、表題化合物 ６２．４ｍｇ（収率 １７％）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (3 H, s), 1.41 - 1.50 (4 H, m), 1.60 - 2.10 (4 H, m), 2.36 - 2.46 (2 H, m), 2.54 (3 H, brs), 3.56 (2 H, s), 3.64 - 3.86 (2 H, m), 3.96 - 4.26 (8 H, m), 6.27 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.04 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 9.79 (1 H, s).

融点: 140-141°C

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 68.83; H, 7.69; N, 8.30.

実測値: C, 69.14; H, 7.58; N, 7.91.

【０５２９】

実施例 ８８

２-フルオロ-N-（２-〔〔（trans-４-ヒドロキシ-４-メチルシクロヘキシル）アミノ〕メチル〕-１, ７-ジメチル-１H-インドール-６-イル）-４-〔（２S）-テトラヒドロフラン-２-イルメトキシ〕ベンズアミド

【０５３０】

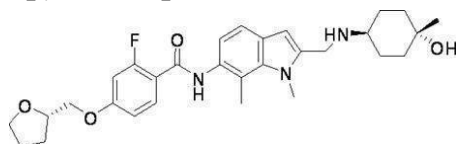
10

20

30

40

【化 1 1 0】



【0 5 3 1】

参考例 69 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (0.6 g) および参考例 101 で得た *trans*-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (340 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g) を加えて室温で 3 時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; メタノール: 酢酸エチル = 0 : 100 (容積比) → メタノール: 酢酸エチル = 20 : 80 (容積比)] により精製し、表題化合物 380 mg (収率 50%) を無色固体として得た。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (3 H, s), 1.28 - 1.35 (4 H, m), 1.54 - 1.58 (2 H, m), 1.66 - 1.72 (1 H, m), 1.82 - 1.88 (5 H, m), 1.96 - 2.00 (1 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.58 - 2.60 (1 H, m), 3.32 (1 H, br), 3.69 (1 H, q, $J=6.9$ Hz), 3.75 - 3.82 (3 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.02 - 4.15 (3 H, m), 6.27 (1 H, s), 6.85 - 6.97 (3 H, m), 7.23 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (1 H, t, $J=8.4$ Hz), 9.62 (1 H, s).

20

融点: 131-132°C

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 67.65; H, 7.38; N, 7.89.

実測値: C, 67.74; H, 7.32; N, 7.99.

【0 5 3 2】

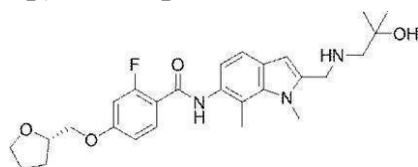
実施例 89

2-フルオロ-N-(2-{ [(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] メチル }-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

30

【0 5 3 3】

【化 1 1 1】



【0 5 3 4】

参考例 69 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (0.60 g) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (446 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g) を加えて室温で 3 時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; メタノール: 酢酸エチル = 0 : 100 (容積比) → メタノール: 酢酸エチル = 20 : 80 (容積比)] により精製し、表題化合物 400 mg (収率 57%) を無色固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (6 H, s), 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.83 - 1.90 (

50

2 H, m), 1.95 - 2.07 (2 H, m), 2.46 (2 H, s), 2.59 (3 H, s), 3.32 (1 H, br), 3.69 (1 H, q, J=6.3 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.3 Hz), 3.87 (2 H, s), 4.01 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 4.13 - 4.19 (1 H, m), 4.23 (1 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.86 - 6.98 (3 H, m), 7.25 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (1 H, t, J=8.4 Hz), 9.64 (1 H, s).

融点:132-133°C

元素分析値(C₂₇H₃₄N₃O₄F)

計算値:C, 67.06; H, 7.09; N, 8.69.

実測値:C, 66.98; H, 7.09; N, 8.63.

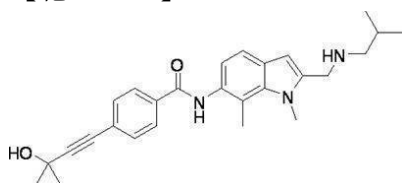
【0535】

実施例90

N-(1, 7-ジメチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチニル]ベンズアミド

【0536】

【化112】



【0537】

参考例73で得た4-ブromo-N-(1, 7-ジメチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド(1.09g)、1-エチニルシクロプロパノール(266mg)、トリフェニルホスフィン(80.2mg)、ヨウ化銅(I)(21.1mg)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(22.7mg)をトリエチルアミン(7.29mL)とピリジン(7.29mL)の混合溶媒に懸濁し、アルゴン雰囲気下、65°Cで3日間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、析出物を濾去した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=100:0(容積比)→酢酸エチル:メタノール=60:40(容積比)〕およびNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒; ヘキサン:酢酸エチル=40:60(容積比)→ヘキサン:酢酸エチル=0:100(容積比)→酢酸エチル:メタノール=100:0(容積比)→酢酸エチル:メタノール=80:20(容積比)〕により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物253mg(収率22%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (6 H, d, J=6.6 Hz), 0.99 - 1.02 (4 H, m), 1.62 - 1.73 (1 H, m), 2.37 (2 H, d, J=6.6 Hz), 2.55 (3 H, s), 3.81 (2 H, s), 4.00 (3 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.51 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.2 Hz), 10.00 (1 H, s).

融点:186°C

元素分析値(C₂₇H₃₁N₃O₂·0.9H₂O)

計算値: C, 72.75; H, 7.42; N, 9.43.

実測値: C, 72.73; H, 7.20; N, 9.22.

【0538】

実施例91

N-(2-{[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチニル]ベンズアミド

【0539】

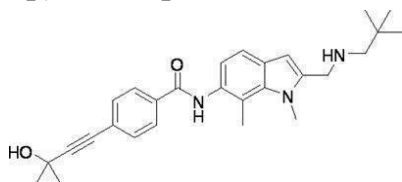
10

20

30

40

【化 1 1 3】



【0 5 4 0】

参考例 7 4 で得た 4-ブロモ-N-(2-{[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ]メチル}-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) ベンズアミド (1. 06 g)、1-エチニルシクロプロパノール (266 mg)、トリフェニルホスフィン (80. 2 mg)、ヨウ化銅 (I) (21. 1 mg) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (22. 7 mg) をトリエチルアミン (7. 29 mL) とピリジン (7. 29 mL) の混合溶媒に懸濁し、アルゴン雰囲気下、65℃で3日間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、析出物を濾去した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=100: 0 (容積比) →酢酸エチル: メタノール=60: 40 (容積比)] およびNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=40: 60 (容積比) →ヘキサン: 酢酸エチル=0: 100 (容積比) →酢酸エチル: メタノール=100: 0 (容積比) →酢酸エチル: メタノール=80: 20 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 481 mg (収率40%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (9 H, s), 1.01 (4 H, s), 2.33 (2 H, s), 2.55 (3 H, s), 3.85 (2 H, s), 4.02 (3 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.51 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.5 Hz), 10.00 (1 H, s).

融点: 182-183℃

元素分析値 (C₂₈H₃₃N₃O₂ · 0.4H₂O)

計算値: C, 74.60; H, 7.56; N, 9.32.

実測値: C, 74.82; H, 7.44; N, 9.08.

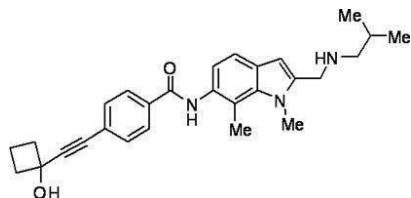
【0 5 4 1】

実施例 9 2

4-[(1-ヒドロキシシクロブチル) エチニル]-N-(2-{[(2-メチルプロピル) アミノ]メチル}-1, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) ベンズアミド

【0 5 4 2】

【化 1 1 4】



【0 5 4 3】

アルゴン雰囲気下、参考例 7 3 で得た 4-ブロモ-N-(1, 7-ジメチル-2-{[(2-メチルプロピル) アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル) ベンズアミド (1087 mg) のピリジン (7. 07 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (76 mg)、ヨウ化銅 (I) (20 mg)、トリエチルアミン (7. 07 mL)、1-エチニルシクロブタノール (293 mg) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (21 mg) を加え、65℃で2日間攪拌した。室温まで放冷し、不溶物を濾別、少量の酢酸エチルで洗浄した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1: 4 (容積比) →酢酸エチル] で精製し、得られた粗体を酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 451 mg (収率40%) を淡褐色結晶とし

て得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.61 - 1.87 (3 H, m), 2.17 - 2.30 (2 H, m), 2.34 - 2.46 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 3.82 (2 H, s), 4.01 (3 H, s), 5.94 (1 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.01 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 10.02 (1 H, s).

融点: 222-223°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$)

計算値: C, 75.81; H, 7.50; N, 9.47.

実測値: C, 75.20; H, 7.52; N, 9.14.

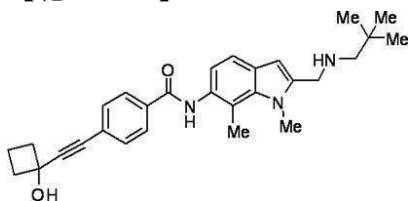
【0544】

実施例 93

N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル]ベンズアミド

【0545】

【化115】



【0546】

アルゴン雰囲気下、参考例 74 で得た 4-ブロモ-N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド (1083 mg) のピリジン (6.82 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (73 mg)、ヨウ化銅 (I) (20 mg)、トリエチルアミン (6.82 mL)、1-エチニルシクロブタノール (282 mg) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (21 mg) を加え、65°C で 2 日間攪拌した。室温まで放冷し、不溶物を濾別、少量の酢酸エチルで洗浄した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=3:2 (容積比)]、さらに NH-シリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン:酢酸エチル=3:7 (容積比)→酢酸エチル] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 871 mg (収率 78%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (9 H, s), 1.73 - 1.87 (2 H, m), 2.17 - 2.30 (2 H, m), 2.33 (2 H, s), 2.35 - 2.46 (2 H, m), 2.55 (3 H, s), 3.85 (2 H, s), 4.02 (3 H, s), 5.94 (1 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.01 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 10.02 (1 H, s).

融点: 232-233°C

元素分析値($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$)

計算値: C, 76.12; H, 7.71; N, 9.18.

実測値: C, 75.90; H, 7.75; N, 8.94.

【0547】

実施例 94

N-(1,7-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル)-4-[(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル]ベンズアミド

【0548】

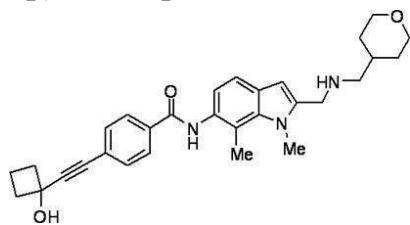
10

20

30

40

【化 1 1 6】



【 0 5 4 9】

アルゴン雰囲気下、参考例 7 5 で得た 4-ブロモ-N-(1, 7-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] メチル}-1H-インドール-6-イル) ベンズアミド (1.123 mg) のピリジン (6.66 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (7.1 mg)、ヨウ化銅 (I) (1.9 mg)、トリエチルアミン (6.66 mL)、1-エチニルシクロブタノール (2.75 mg) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (2.0 mg) を加え、65℃で2日間攪拌した。室温まで放冷し、不溶物を濾別、少量の酢酸エチルで洗浄した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=3:7→酢酸エチル (容積比)]、さらにNH-シリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:4 (容積比)→酢酸エチル] で精製し、得られた粗体を酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 5.81 mg (収率 50%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.06 - 1.23 (2 H, m), 1.58 - 1.88 (4 H, m), 2.17 - 2.30 (2 H, m), 2.35 - 2.48 (4 H, m), 2.55 (3 H, s), 3.21 - 3.31 (2 H, m), 3.79 - 3.87 (4 H, m), 4.00 (1 H, s), 5.95 (1 H, s), 6.30 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.56 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.01 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 10.03 (1 H, s).

融点: 202-204℃

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値: C, 74.20; H, 7.26; N, 8.65.

実測値: C, 72.32; H, 7.33; N, 8.24.

【 0 5 5 0】

実施例 9 5

N-(1, 7-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] メチル}-1H-インドール-6-イル)-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル) エチニル] ベンズアミド

【 0 5 5 1】

【化 1 1 7】



【 0 5 5 2】

参考例 7 5 で得た 4-ブロモ-N-(1, 7-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] メチル}-1H-インドール-6-イル) ベンズアミド (1.12 g)、1-エチニルシクロプロパノール (2.66 mg)、トリフェニルホスフィン (80.2 mg)、ヨウ化銅 (I) (21.1 mg) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (22.7 mg) をトリエチルアミン (7.29 mL) とピリジン (7.29 mL) の混合溶媒に懸濁し、アルゴン雰囲気下、65℃で3日間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、析出物を濾去した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=100:0 (容

積比) → 酢酸エチル：メタノール＝60：40 (容積比)] およびNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝40：60 (容積比) → ヘキサン：酢酸エチル＝0：100 (容積比) → 酢酸エチル：メタノール＝100：0 (容積比) → 酢酸エチル：メタノール＝80：20 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物180mg (収率14%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.99 - 1.03 (4 H, m), 1.09 - 1.26 (2 H, m), 1.57 - 1.70 (3 H, m), 2.44 (2 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.54 (3 H, s), 3.20 - 3.30 (2 H, m), 3.77 - 3.87 (4 H, m), 3.99 (3 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.79 - 6.86 (1 H, m), 7.25 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.51 (2 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 9.99 (1 H, s).

10

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 70.11; H, 7.26; N, 8.46.

実測値: C, 70.28; H, 7.47; N, 8.19.

【0553】

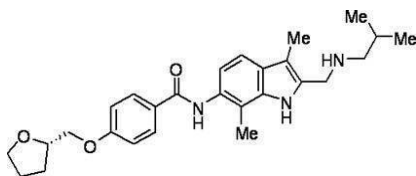
実施例96

N- (2- { [(2-メチルプロピル) アミノ] メチル} -3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0554】

20

【化118】



【0555】

参考例79で得たN- (2-ホルミル-3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (220 mg) のN, N-ジメチルアセトアミド (3.5 mL) 溶液にイソブチルアミン (82 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (238 mg) および酢酸 (1.12 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.18 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝7：3 (容積比)]、さらにNHシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝9：1 (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物166mg (収率66%) を淡褐色結晶として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.59 - 2.08 (5 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.27 - 2.33 (5 H, m), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 6.86 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.75 (1 H, s), 10.51 (1 H, s).

40

融点: 118-119°C

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値: C, 72.13; H, 7.85; N, 9.35.

実測値: C, 69.33; H, 7.87; N, 8.90.

【0556】

実施例97

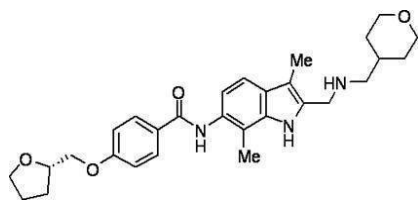
N- (3, 7-ジメチル-2- { [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] メチル} -1H-インドール-6-イル) -4- [(2S) -テトラヒドロフラン

50

— 2 — イルメトキシ] ベンズアミド

【 0 5 5 7 】

【化 1 1 9】



【 0 5 5 8 】

参考例 79 で得た N- (2-ホルミル-3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (220 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (3.5 mL) 溶液に 4-アミノメチルテトラヒドロピラン (129 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (238 mg) および酢酸 (1.12 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.18 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=1:1 (容積比)]、さらに NH-シリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1 (容積比)] で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 162 mg (収率 59%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05 - 1.21 (2 H, m), 1.57 - 2.09 (7 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.37 (2 H, d, J=6.1 Hz), 3.21 - 3.31 (2 H, m), 3.65 - 3.87 (6 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 4.14 - 4.23 (1 H, m), 6.86 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.05 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.21 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.75 (1 H, s), 10.49 (1 H, s).

融点:184-185℃

元素分析值 (C₂₉H₃₇N₃O₄)

計算值:C, 70.85; H, 7.59; N, 8.55.

実測値: C, 70.82; H, 7.67; N, 8.44.

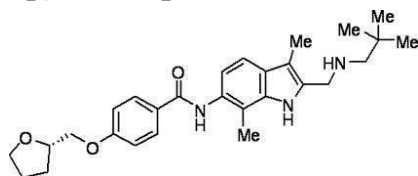
【 0 5 5 9 】

实施例 98

N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-3,7-ジメチル-1
H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ
]ベンズアミド

【 0 5 6 0 】

【化 1 2 0】



【 0 5 6 1 】

参考例 79 で得た N- (2-ホルミル-3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (220 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (3.5 mL) 溶液にネオペンチルアミン (98 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (238 mg) および酢酸 (1.12 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.18 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層をテトラヒドロフランで抽出し、合わせた有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン：酢酸エ

チル＝３：７→酢酸エチル（容積比）］、さらにＮＨ－シリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝９５：５（容積比）〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル－酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物１８０ｍｇ（収率６９％）を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (9 H, s), 1.62 - 2.08 (5 H, m), 2.19 - 2.25 (5 H, m), 2.29 (3 H, s), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.96 - 4.09 (2 H, m), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 6.86 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.75 (1 H, s), 10.50 (1 H, s).

融点:178-179°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 72.54; H, 8.04; N, 9.06.

実測値:C, 71.18; H, 8.11; N, 8.85.

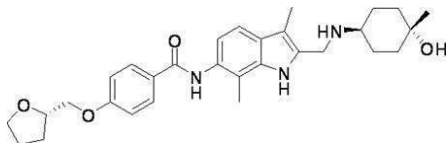
【０５６２】

実施例９

N-（２－〔（*trans*-４-ヒドロキシ-４-メチルシクロヘキシル）アミノ〕メチル）-３，７-ジメチル-１H-インドール-６-イル）-４-〔（２S）-テトラヒドロフラン-２-イルメトキシ〕ベンズアミド

【０５６３】

【化１２１】



【０５６４】

参考例７９で得たN-（２-ホルミル-３，７-ジメチル-１H-インドール-６-イル）-４-〔（２S）-テトラヒドロフラン-２-イルメトキシ〕ベンズアミド（２６１ｍｇ）、参考例１０１で得た*trans*-４-アミノ-１-メチルシクロヘキサノール（１７２ｍｇ）および酢酸（１．３３ｍＬ）をN，N-ジメチルアセトアミド（４．１ｍＬ）に加え、室温で３０分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２８２ｍｇ）を加え、室温で１７時間攪拌した。８規定水酸化ナトリウム水溶液（３．３ｍＬ）を０°Cで滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝１００：０（容積比）→酢酸エチル：メタノール＝６０：４０（容積比）〕により精製し、酢酸エチルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物２６８ｍｇ（収率８０％）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (3 H, s), 1.14 - 1.38 (5 H, m), 1.48 - 2.06 (7 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 3.62 - 3.85 (4 H, m), 3.95 - 4.25 (5 H, m), 6.82 - 6.88 (1 H, m), 7.04 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.96 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 9.74 (1 H, s), 10.48 (1 H, s).

融点:134-135°C

元素分析値($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$)

計算値:C, 67.87; H, 7.94; N, 7.92.

実測値:C, 67.88; H, 7.97; N, 7.69.

【０５６５】

実施例１０

N-〔２-〔（シクロペンチルアミノ）メチル〕-３，７-ジメチル-１H-インドール-６-イル〕-４-〔（２S）-テトラヒドロフラン-２-イルメトキシ〕ベンズアミド

【０５６６】

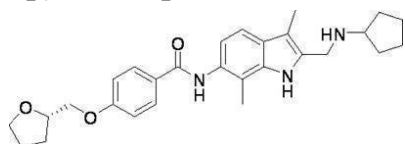
10

20

30

40

【化 1 2 2】



【0 5 6 7】

参考例 79 で得た N- (2-ホルミル-3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (261 mg)、シクロペンチルアミン (131 μ L) および酢酸 (1.33 mL) を N, N-ジメチルアセトアミド (4.1 mL) に加え、室温で 30 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (282 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 mL) を 0 °C で滴下した。酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル-NHシリカゲル直列カラムクロマトグラフィー [展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=100:0 (容積比) → 酢酸エチル: メタノール=60:40 (容積比)] により精製し、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびヘプタンで結晶化することにより、表題化合物 250 mg (収率 82%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 - 1.97 (12 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.86 - 3.03 (1 H, m), 3.61 - 3.83 (4 H, m), 3.94 - 4.21 (3 H, m), 6.84 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.03 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.95 (2 H, d, J=8.2 Hz), 9.72 (1 H, s), 10.48 (1 H, s).

融点: 107-109 °C

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 70.38; H, 7.76; N, 8.79.

実測値: C, 70.38; H, 7.79; N, 8.64.

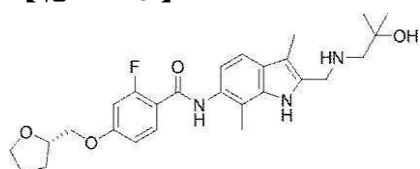
【0 5 6 8】

実施例 101

2-フルオロ-N- (2- { [(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] メチル } -3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0 5 6 9】

【化 1 2 3】



【0 5 7 0】

参考例 82 で得た 2-フルオロ-N- (2-ホルミル-3, 7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (0.50 g) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (446 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g) を加えて室温で 3 時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; メタノール: 酢酸エチル=0:100 (容積比) → メタノール: 酢酸エチル=20:80 (容積比)] により精製し、表題化合物 348 mg (収率 59%) を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (6 H, s), 1.64 - 1.73 (1 H, m), 1.81 - 1.90 (2 H, m), 1.97 - 2.04 (1 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.27 (3 H, s), 2.40 (2 H, s), 3.32

(1 H, br), 3.69 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.79 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.86 (2 H, s), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.16 - 4.19 (1 H, m), 4.26 (1 H, br), 6.87 - 6.97 (3 H, m), 7.21 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1 H, t, J=8.7 Hz), 9.56 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.58 (1 H, s).

融点:151-152°C

元素分析値(C₂₇H₃₄N₃O₄F · 0.25H₂O)

計算値:C, 66.44; H, 7.12; N, 8.61.

実測値:C, 66.37; H, 7.01; N, 8.51.

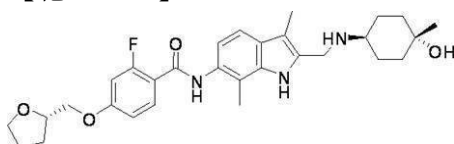
【0571】

実施例102

2-フルオロ-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-3,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0572】

【化124】



【0573】

参考例82で得た2-フルオロ-N-(2-ホルミル-3,7-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(0.6g)および参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(377mg)をNMP(20mL)および酢酸(7.0mL)に懸濁させ、室温で3時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.5g)を加えて室温で3時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒;メタノール:酢酸エチル=0:100(容積比)→メタノール:酢酸エチル=20:80(容積比)〕により精製し、表題化合物183mg(収率25%)を無色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.09 (3 H, s), 1.15 - 1.33 (4 H, m), 1.53 - 1.64 (2 H, m), 1.70 - 1.91 (6 H, m), 1.97 - 2.04 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 2.44 (1 H, br), 3.69 (1 H, q, J=6.9 Hz), 3.76 - 3.80 (3 H, m), 3.97 - 4.06 (1 H, m), 4.08 (2 H, s), 4.15 - 4.18 (1 H, m), 6.87 - 7.00 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1 H, t, J=8.7 Hz), 9.55 (1 H, s), 10.50 (1 H, s).

融点:177-178°C

元素分析値(C₃₀H₃₈N₃O₄F)

計算値:C, 68.81; H, 7.31; N, 8.02.

実測値:C, 68.96; H, 7.54; N, 7.84.

【0574】

実施例103

N-(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-7-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0575】

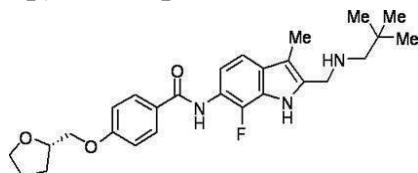
10

20

30

40

【化 1 2 5】



【0 5 7 6】

参考例 8 6 で得た N-(7-フルオロ-2-ホルミル-3-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (280 mg) の N,N-ジメチルアセトアミド (3.15 mL) 溶液にネオペンチルアミン (123 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (299 mg) および酢酸 (1.41 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.53 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン：酢酸エチル=3：7→酢酸エチル (容積比)] で精製し、得られた粗体をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 134 mg (収率 40%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85 (9 H, s), 1.62 - 2.09 (5 H, m), 2.21 (5 H, s), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.14 - 4.24 (1 H, m), 6.96 (1 H, d, $J=8.3, 6.8$ Hz), 7.06 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.86 (1 H, s), 11.07 (1 H, s).

融点: 159-160°C

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$)

計算値: C, 69.36; H, 7.33; N, 8.99.

実測値: C, 69.01; H, 7.35; N, 8.71.

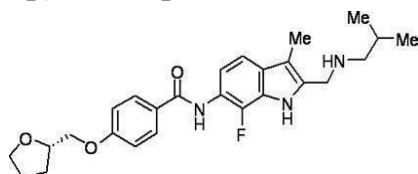
【0 5 7 7】

実施例 104

N-(7-フルオロ-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-3-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0 5 7 8】

【化 1 2 6】



【0 5 7 9】

参考例 8 6 で得た N-(7-フルオロ-2-ホルミル-3-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (280 mg) の N,N-ジメチルアセトアミド (3.15 mL) 溶液にイソブチルアミン (103 mg) および酢酸 (1.41 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (299 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.53 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=7：3 (容積比)] で精製し、得られた粗体をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 102 mg (収率 32%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.58 - 2.09 (6 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.27 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m),

4.14 - 4.24 (1 H, m), 6.96 (1 H, dd, J=8.3, 6.8 Hz), 7.06 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.86 (1 H, s), 11.08 (1 H, s).

融点:134-135°C

元素分析値(C₂₆H₃₂N₃O₃F)

計算値:C, 68.85; H, 7.11; N, 9.26.

実測値:C, 69.04; H, 7.22; N, 9.15.

【0580】

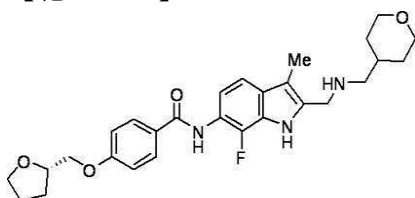
実施例105

N-(7-フルオロ-3-メチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

10

【0581】

【化127】



【0582】

参考例86で得たN-(7-フルオロ-2-ホルミル-3-メチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(280mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(3.15mL)溶液に4-アミノメチルテトラヒドロピラン(163mg)および酢酸(1.41mL)を加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(299mg)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.53mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=7:3(容積比)〕で精製し、得られた粗体をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物143mg(収率41%)を淡黄色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 - 1.25 (2 H, m), 1.56 - 2.10 (8 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.35 (2 H, d, J=6.1 Hz), 3.20 - 3.31 (2 H, m), 3.65 - 3.86 (6 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 4.14 - 4.24 (1 H, m), 6.96 (1 H, dd, J=8.3, 6.8 Hz), 7.06 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.86 (1 H, s), 11.07 (1 H, s).

元素分析値(C₂₈H₃₄N₃O₄F)

計算値:C, 67.86; H, 6.92; N, 8.48.

実測値:C, 67.57; H, 6.98; N, 8.26.

【0583】

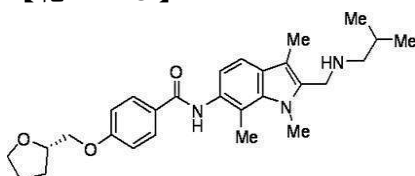
実施例106

N-(2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

40

【0584】

【化128】



50

【0585】

参考例90で得たN-(2-ホルミル-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(340mg)のN, N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液にイソブチルアミン(122mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(355mg)および酢酸(1.67mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.18mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1(容積比)〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物288mg(収率74%)を無色結晶として得た。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (6 H, d, $J=6.8$ Hz), 1.59 - 2.09 (6 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.32 - 2.39 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.96 - 4.09 (5 H, m), 4.14 - 4.23 (1 H, m), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.80 (1 H, s).

融点:171-172°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$)

計算値:C, 72.54; H, 8.04; N, 9.06.

実測値:C, 72.73; H, 8.15; N, 9.04.

【0586】

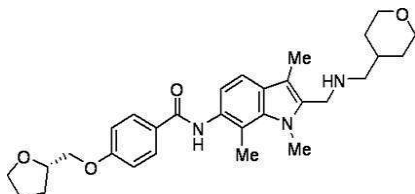
20

実施例107

4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-N-(1, 3, 7-トリメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド

【0587】

【化129】



30

【0588】

参考例90で得たN-(2-ホルミル-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(340mg)のN, N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に4-アミノメチルテトラヒドロピラン(193mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(355mg)および酢酸(1.67mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.18mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=7:3(容積比)〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物352mg(収率83%)を無色結晶として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 - 1.22 (2 H, m), 1.57 - 2.09 (7 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.40 - 2.46 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.25 (2 H, t, $J=11.0$ Hz), 3.65 - 3.88 (6 H, m), 3.96 - 4.10 (5 H, m), 4.13 - 4.24 (1 H, m), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.80 (1 H, s).

融点:173-174°C

元素分析値($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$)

計算値:C, 71.26; H, 7.77; N, 8.31.

50

実測値:C, 71.31; H, 7.86; N, 8.25.

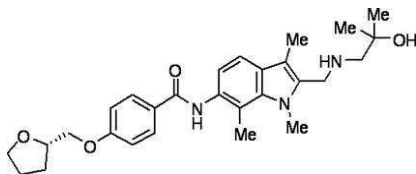
【0589】

実施例108

N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0590】

【化130】



10

【0591】

参考例90で得たN-(2-ホルミル-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(340mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に1-アミノ-4-メチルプロパン-2-オール(149mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(355mg)および酢酸(1.67mL)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.18mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層をテトラヒドロフランで抽出し、合わせた有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1(容積比)〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物325mg(収率81%)を無色結晶として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.08 (6 H, s), 1.62 - 2.08 (5 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.44 (2 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.65 - 3.90 (4 H, m), 3.99 - 4.08 (5 H, m), 4.14 - 4.23 (2 H, m), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.81 (1 H, s).

融点:186-188°C

元素分析値($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$)

計算値:C, 70.12; H, 7.78; N, 8.76.

実測値:C, 70.06; H, 7.87; N, 8.66.

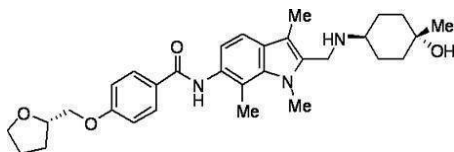
【0592】

実施例109

N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0593】

【化131】



40

【0594】

参考例90で得たN-(2-ホルミル-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(340mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に参考例101で得たtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(324mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(355mg)および酢酸(1.67mL)を加え、室温で20時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.18mL)および酢酸エチル

50

を加え、水および食塩水で順に洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝3：2（容積比）〕で精製し、得られた粗体をジイソプロピルエーテル－酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 200 mg（収率 46％）を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 (3 H, s), 1.16 - 2.08 (13 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.96 - 4.06 (5 H, m), 4.11 (1 H, s), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 6.84 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.98 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.81 (1 H, s).

融点:183-184°C

元素分析値($\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$)

計算値:C, 71.65; H, 7.95; N, 8.09.

実測値:C, 69.90; H, 7.85; N, 7.77.

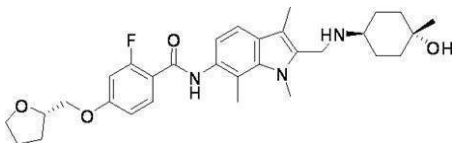
【0595】

実施例 110

2-フルオロ-N-(2-{[(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]メチル}-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0596】

【化132】



【0597】

参考例 93 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド (1.1 g) および参考例 101 で得た trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (504 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.0 g) を加えて室温で 3 時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；メタノール：酢酸エチル＝0：100（容積比）→メタノール：酢酸エチル＝20：80（容積比）〕により精製し、表題化合物 470 mg（収率 34％）を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (3 H, s), 1.20 - 1.33 (4 H, m), 1.50 - 1.60 (2 H, m), 1.63 - 1.71 (1 H, m), 1.80 - 1.90 (4 H, m), 1.96 - 1.99 (2 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.49 (1 H, br), 2.57 (3 H, s), 3.67 - 3.72 (1 H, m), 3.75 - 3.82 (3 H, m), 3.98 (3 H, s), 3.99 - 4.15 (4 H, m), 6.70 - 6.87 (3 H, m), 7.22 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 9.62 (1 H, s).

融点:162-163°C

元素分析値($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$)

計算値:C, 66.68; H, 7.53; N, 7.75.

実測値:C, 68.69; H, 7.32; N, 7.64.

【0598】

実施例 111

2-フルオロ-N-(2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-1,3,7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

【0599】

10

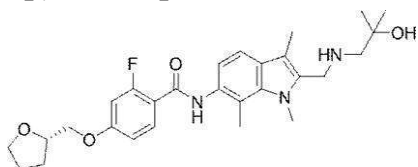
20

30

40

50

【化 1 3 3】



【0 6 0 0】

参考例 9 3 で得た 2-フルオロ-N-(2-ホルミル-1, 3, 7-トリメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (0.70 g) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (500 mg) を NMP (20 mL) および酢酸 (7.0 mL) に懸濁させ、室温で 3 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.0 g) を加えて室温で 3 時間撹拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、塩基性にして、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; メタノール: 酢酸エチル = 0 : 100 (容積比) → メタノール: 酢酸エチル = 20 : 80 (容積比)] により精製し、表題化合物 188 mg (収率 23%) を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (6 H, s), 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.86 - 1.90 (2 H, m), 1.97 - 2.00 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.48 (2 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.37 (1 H, br), 3.69 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.79 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 3.91 (2 H, s), 4.01 (3 H, s), 4.03 - 4.09 (2 H, m), 4.16 - 4.19 (1 H, m), 4.23 - 4.27 (1 H, m), 6.89 - 6.97 (3 H, m), 7.24 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.68 (1 H, t, $J=8.4$ Hz), 9.64 (1 H, s).

融点: 131-132°C

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 66.38; H, 7.36; N, 8.29.

実測値: C, 66.57; H, 7.16; N, 8.06.

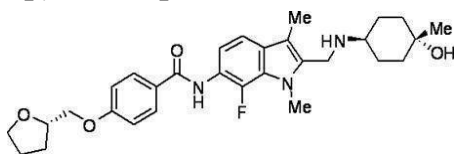
【0 6 0 1】

実施例 1 1 2

N-(7-フルオロ-2-{ [(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) アミノ] メチル} -1, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド

【0 6 0 2】

【化 1 3 4】



【0 6 0 3】

参考例 9 5 で得た N-(7-フルオロ-2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] ベンズアミド (100 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (2.0 mL) 溶液に参考例 1 0 1 で得た trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (63 mg) および酢酸 (0.49 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加え、室温で 15 時間撹拌した。氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 7 : 3 (容積比)] で精製することにより表題化合物 82 mg (収率 64%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (3 H, s), 1.20 - 1.38 (5 H, m), 1.50 - 2.14 (

8 H, m), 2.22 (3 H, s), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.96 - 4.24 (4 H, m), 6.98 (1 H, dd, J=8.3, 6.8 Hz), 7.06 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 9.87 (1 H, s).

融点:122-124℃

元素分析値(C₃₀H₃₈N₃O₄F)

計算値:C, 68.81; H, 7.31; N, 8.02.

実測値:C, 67.30; H, 7.45; N, 7.50.

【0604】

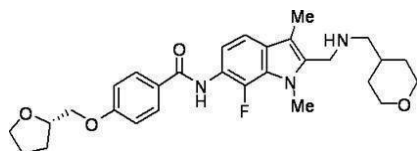
実施例113

N-(7-フルオロ-1, 3-ジメチル-2-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド

10

【0605】

【化135】



【0606】

参考例95で得たN-(7-フルオロ-2-ホルミル-1, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-4-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]ベンズアミド(100mg)のN, N-ジメチルアセトアミド(2.0mL)溶液に4-アミノメチルテトラヒドロピラン(56mg)および酢酸(0.49mL)を加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(100mg)を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL)を加え、さらに酢酸エチルおよび水を加えた。分液し、水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=7:3(容積比)]で精製することにより表題化合物82mg(収率64%)を淡黄色結晶として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03 - 1.20 (2 H, m), 1.55 - 2.15 (7 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.41 (2 H, d, J=6.4 Hz), 3.25 (2 H, t, J=10.9 Hz), 3.65 - 3.86 (6 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.97 - 4.10 (2 H, m), 4.13 - 4.24 (1 H, m), 6.98 (1 H, dd, J=8.5, 6.6 Hz), 7.06 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (2 H, d, J=9.0 Hz), 9.87 (1 H, s).

30

融点:132-134℃

元素分析値(C₂₉H₃₆N₃O₄F)

計算値:C, 68.35; H, 7.12; N, 8.25.

実測値:C, 68.24; H, 7.33; N, 7.98.

【0607】

製剤例1

40

(1) 実施例1の化合物	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0608】

50

製剤例 2 (カプセルの製造)

(1) 実施例 1 の化合物	3 0 m g
(2) 微粉末セルロース	1 0 m g
(3) ラクトース	1 9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
計	6 0 m g

(1)、(2)、(3) および (4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【0609】

試験例 1

バインディングアッセイを用いた被験化合物のヒトMCHR1 (MCHR1) 競合阻害活性の測定

10

WO 01/82925 に記載のヒトMCHR1 (= SLC-1 受容体) 発現 CHO 細胞クローン 57 およびラットMCHR1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法によりMCHR1 発現 CHO 細胞膜画分を調製した。5 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒトおよびラットMCHR1 発現 CHO 細胞 (1×10^8 個) を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5、0.5 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、20 mg/L ロイペプチン、4 mg/L E-64、1 mg/L ペプスタチン A) を 10 mL 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 × g で 10 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000 × g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 mL のアッセイバッファー [20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、5 mM EDTA、0.5 mM PMSF、20 mg/L ロイペプチン、4 mg/L E-64、1 mg/L ペプスタチン A] に懸濁した。膜画分を 2 mg/mL のタンパク質濃度になるようにアッセイバッファーに懸濁し、分注後 -80 °C で保存し、使用の都度、解凍して用いた。

20

被験化合物のMCHR1 リガンド結合阻害活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の 96 ウェルプレート (3363、Corning) に、アッセイバッファーで希釈したMCHR1 発現 CHO 細胞膜画分 (175 μL) を分注した後、DMSO 溶液 (2 μL)、DMSO 溶液で希釈した 100 μM cold MCH (1-19) (2 μL)、または種々の濃度に DMSO 溶液で希釈した被験化合物溶液 (2 μL) を加え、最後にアッセイバッファーで希釈した [¹²⁵I]-MCH (4-19) (25 μL) を、それぞれのウェルに添加した。この反応液を 25 °C で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルタープレート (GF/C、パーキンエルマー) を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50 mM Tris-HCl 緩衝液 pH 7.5) (300 μL) で 3 回洗浄した。グラスフィルタープレートを乾燥させた後、液体シンチレーターを 25 μL/ウェル添加し、残った放射活性をトップカウント (パーキンエルマー) で測定した。被験化合物の結合阻害率は以下の式で算出した。

30

結合阻害率 (%) = $100 - \frac{(\text{被験化合物と hot MCH を添加したときの放射活性} - \text{cold MCH と hot MCH 溶液を添加したときの放射活性})}{(\text{DMSO 溶液と hot MCH を添加したときの放射活性} - \text{cold MCH と hot MCH 溶液を添加したときの放射活性})} \times 100$

40

ヒトMCHR1 発現 CHO 細胞を用いて測定を行った、被験化合物 0.1 μM の結合阻害率を表 1 に示す。

【0610】

【表 1】

化合物番号	結合阻害率 (0.1 μ M)
実施例 6	82%
実施例 12	98%
実施例 15	96%
実施例 17	97%
実施例 20	91%
実施例 50	97%
実施例 51	92%
実施例 53-2	97%
実施例 55	98%
実施例 60	98%
実施例 63	98%
実施例 67	101%
実施例 70	95%
実施例 74	91%
実施例 75	94%
実施例 78	91%
実施例 83	99%
実施例 84	101%
実施例 88	95%
実施例 103	100%

10

20

【0611】

表 1 から明らかなように、本発明化合物は優れた MCH 受容体 1 競合阻害活性を有する。

【0612】

試験例 2

Ca²⁺ モビライゼーションアッセイを用いた被験化合物の MCH 受容体 1 拮抗活性の測定

30

Ca²⁺ モビライゼーションアッセイのための組み換えヒト MCHR1 遺伝子を発現する CHO 細胞 (CHO dhfr⁻、クローン #4) は自社で作製した。細胞は MEM α 培地 [445 mL の核酸を含まない MEM α 培地に 5 mL の Penicillin-Streptomycin (インビトロジェン) および 50 mL の透析ウシ胎仔血清を加えた] で培養した。Ca²⁺ モビライゼーションアッセイには、分注機能統合型蛍光測定器 (セルラックス、パーキンエルマー) を用いた。CHO 細胞は壁面が黒色、底面が透明な 96 ウェルのプレート (type 3904、Corning) に 20000 個/ウェルの密度で播種し、約 24 時間、5% CO₂、37℃ のインキュベータで培養した。培地を除き、phosphate buffered saline (PBS) で洗浄した。Ca²⁺ 指示色素試薬 (同仁化学、Ca スクリーニングノンウォッシュキット Fluo4) を 90 μ L/ウェルの割合で加えて、30 分間、5% CO₂、37℃ のインキュベータで色素を細胞に浸透させた。測定器にプレートをセットして、まずアッセイ用バッファー [10 mM HEPES (pH 7.4)、0.1% BSA を含む 1×アッセイバッファー (同仁化学、Ca スクリーニングノンウォッシュキット Fluo4 に付属)] に希釈した被験化合物溶液または DMSO 溶液を 10 μ L/ウェルの割合で加えて、次に 50 μ L/ウェルの割合で、アッセイ用バッファーに希釈したリガンド MCH (4-19) ペプチド (最終濃度 20 nM) または DMSO を加えた。この間、細胞内の蛍光変化を 2 秒間隔で測定した。リガンド MCH (4-19) ペプチド添加刺激によって生じた細胞内蛍光活性を 100%、DMSO 溶液のみを添加したウェルの細胞内蛍光活性を 0% として、被験化合物のアンタゴニスト活性を阻害率 (%) として算出した。

40

50

ヒトMCHR1発現CHO細胞を用いて測定を行った、被験化合物0.1 μMの阻害率(%)を以下表2に示す。

【0613】

【表2】

化合物番号	阻害率 (%)
実施例17	97
実施例50	97
実験例53-2	96
実施例55	99
実施例60	97
実験例83	96
実施例84	97
実施例88	98

10

【0614】

表2から明らかなように、本発明化合物は優れたMCH受容体拮抗活性を有する。

【0615】

試験例3

食餌性肥満雄性F344/Jc1ラットを用いた摂食抑制作用の評価

動物は5週齢より高脂肪食(リサーチダイエットD12451)で飼育した食餌性肥満雄性F344/Jc1ラット(42～57週齢)を用いた。実験開始前より単飼育とし、粉末高脂肪食(リサーチダイエットD12451M)を与え、水道水を経口投与して馴化した。実験開始前日夕方から翌朝までの摂餌量を測定し、この摂餌量と前日の体重を指標に群分けした。実験開始日および翌日の夕方に対照群に0.5%メチルセルロース溶液を、化合物投薬群に被験化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液(5mg/mL)を2mL/kgで経口投与した(対照群、化合物投薬群いずれも1群6匹)。初回投与から2日後の摂餌量を測定した。各化合物投薬群の対照群に対する摂食抑制率を算出した。結果を表3に示す。

20

【0616】

【表3】

化合物番号	摂食抑制率 (%)
実施例15	12.7*
実施例17	14.7**
実施例20	20.3**
実施例50	26.5***
実施例55	22.7**
実施例60	19.9***
実施例75	17.1*
実施例84	12.1*
実施例88	17.5**

30

*, **, *** p<0.05, 0.01, 0.001 (対照群に対する

40

Dunnett型多重比較)

【0617】

表3から明らかなように、本発明化合物は優れた摂食抑制作用を有する。

【産業上の利用可能性】

【0618】

化合物(I)は、メラニン凝集ホルモン(MCH)受容体拮抗作用を有し、かつ毒性も低いので、該化合物は、摂食抑制剤および肥満症等の予防・治療剤として非常に有用である。

【0619】

本出願は日本で出願された特願2010-001296を基礎としており、その内容は

50

本明細書にすべて包含される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	

(74)代理人 100163658
弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296
弁理士 當麻 博文

(72)発明者 政田 眞一
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 寺尾 嘉人
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 村田 俊樹
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

審査官 小川 由美

(56)参考文献 特表2005-505530 (JP, A)
特表2007-511500 (JP, A)
特表2004-537541 (JP, A)
特表2010-535827 (JP, A)
国際公開第2010/087454 (WO, A1)
国際公開第2009/123194 (WO, A1)
国際公開第2009/110520 (WO, A1)
国際公開第2008/044767 (WO, A1)
特開2008-088120 (JP, A)
特表2007-508303 (JP, A)
特開2004-059567 (JP, A)
特開2002-241274 (JP, A)
特開2002-003370 (JP, A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007年, 17, 814-818
European Journal of Pharmacology, 2002年, 438, 129-135

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D, A 6 1 K
C A p l u s (STN)
R E G I S T R Y (STN)