

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3621128号
(P3621128)

(45) 発行日 平成17年2月16日(2005.2.16)

(24) 登録日 平成16年11月26日(2004.11.26)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 D 209/22

C O 7 D 209/22

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/425

A 6 1 K 31/425

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/44

請求項の数 2 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-77646
 (22) 出願日 平成6年4月15日(1994.4.15)
 (65) 公開番号 特開平7-10838
 (43) 公開日 平成7年1月13日(1995.1.13)
 審査請求日 平成13年4月16日(2001.4.16)
 (31) 優先権主張番号 048608
 (32) 優先日 平成5年4月16日(1993.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 590005922
 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
 E L I L L Y A N D C O M P A N Y
 アメリカ合衆国46285インディアナ州
 インディアナポリス市、リリー・コーポ
 レイト・センター
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100103230
 弁理士 高山 裕貢
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 s P L A 2 阻害剤 1 H-インドール-3-酢酸ヒドラジド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の(A)から(J)の中から選ばれる化合物またはその薬学上許容し得る塩:

(A) 5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(B) 2-エチル-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(C) 2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(D) 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(E) 1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(F) 2-クロロ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(G) 2-ブromo-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(H) 5-メトキシ-2-(メチルチオ)-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

(I) 5-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸

10

20

ヒドラジド、

(J) 5-カルボキシ-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

【請求項2】

活性成分として請求項1に記載の化合物または薬学上許容し得るその塩を、1またはそれ以上の薬学上許容し得る担体または希釈剤と共に含む、sPLA₂が仲介するアラキドン酸放出を阻害するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

10

本発明は、sPLA₂により仲介されるアラキドン酸の放出を阻害するのに有用な敗血症ショックのような状態のための、新規な1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド類に関するものである。

【0002】

発明の背景

人間の非膵臓性分泌ホスホリパーゼA₂（以後「sPLA₂」と称する）の構造および物理的性質は、二つの論文、即ち、ジェフリー・J・セイルハマー；ワルドマー・ブルザンスキー；ピーター・ヴァダス；シェリー・プラント；ジュディ・A・ミラー；ジーン・クロス；およびロリン・K・ジョンソンによる「クローニング・アンド・リコンビナント・エクスプレッション・オブ・ホスホライペース・A₂・プレズント・イン・リ्यूマトイド・アースライティック・サイノヴィアル・フルイド」[ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（The Journal of Biological Chemistry）264巻No. 10、4月5日号、5335-5338頁、1989]；およびルース・M・クレイマー；キャスリーン・ヘシオン；ベリット・ヨハンセン；グレッチェン・ヘイエス；ポーラ・マクグレイ；E・ピンチャング・チョウ；リチャード・ティザード；およびR・ブレイク・ペピンスキーによる「ストラクチャー・アンド・プロパティーズ・オブ・ア・ヒューマン・ノンパンクレアティック・ホスホライペース・A₂」[ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（The Journal of Biological Chemistry）264巻No. 10、4月5日号、5768-5775頁、1990]に詳細に記載されており、これらの開示を引用して本明細書の一部とする。

20

30

【0003】

sPLA₂は、膜の磷脂質を加水分解するアラキドン酸カスケードにおける律速酵素であると信じられている。よって、sPLA₂の仲介する脂肪酸（例えばアラキドン酸）の放出を阻害する化合物を開発することが重要である。このような化合物は一般に、sPLA₂の過剰生産によって誘発されそして／または維持される状態の処置、例えば敗血症ショック、成人呼吸困難症候群、肺炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ等の処置に対して価値があるであろう。

【0004】

グリオキシルアミド官能基を有するインドリル-3置換化合物が米国特許2825734号に記載されている。この特許はグリオキシルアミドを3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)インドールに変換する方法に関するものである。

40

【0005】

米国特許第3271416号は、日焼け止め剤としてのインドリル脂肪酸および中間体を記載している。これらの酸は-NH₂置換されていてよく（請求項1におけるMの定義を参照されたい）、また、5位または6位における窒素または硫黄官能基による置換を必要とする。

【0006】

米国特許第2890223号およびシャウ・エリオットによる論文「ザ・シンセシス・オブ・トリプタミンズ・リレイティド・トゥー・セロタニン」[ジャーナル・オブ・アメ

50

リカン・ケミカル・ソサイアティー (J. Am. Chem. Soc.) 77 巻、1955 年、4319-4324 頁] は、3-インドール酢酸のアミド誘導体を幾つか記載している。これらの化合物は 5-低級アルコキシトリプタミンの製造に使用され、脳内のセロトニン関連機能に影響を及ぼす用途を持っていると述べられている。

【0007】

選ばれたインドール型化合物が、関節炎の処置のための文献に記載されている。即ち、米国特許第 3196162 号；3242162 号；3242163 号；および 3242193 号（実施例 56、55-60 行、3 欄を参照されたい）は、インドリル脂肪酸ならびにそれらの関連する塩、エステル、およびアミドを記載している。これらの化合物は、インドメタシンのような化合物と密接な関係があり、1 位に置換ベンジル基を有し、そしてシクロオキシゲナーゼ阻害剤であるというそれらの有益な作用を達成する見込みがある。

10

【0008】

マーク・ジュリア、ジーン・イゴーレンおよびハンネ・イゴーレンによる論文「リシェルシェ・アン・セリ・エードリック。VI・シル・トリプタミン・シプスティチュイ」[ビルテ・ソシエテ・シミク・ドゥ・フランス (Bull. Soc. Chim. France)、1962、1060-1068 頁] は、或る種のインドール-3-酢酸ヒドラジドおよびそれらのトリプタミン誘導体への変換を記載している。

【0009】

sPLA₂ の誘発する疾病のための処置および新規化合物を開発することが望まれる。

【0010】

20

発明の要約

本発明は、ヒト sPLA₂ の仲介するアラキドン酸放出を阻害する 1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドとして知られる一群の化合物の新規な用途である。

【0011】

さらに本発明は、ヒト sPLA₂ の阻害剤として強力且つ選択的な有効性を有する 1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの新規な群である。

【0012】

さらに本発明は、本発明に係る 1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドを含有する薬用組成物である。

【0013】

30

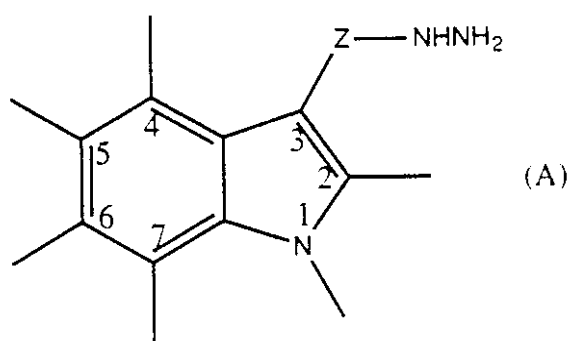
さらに本発明は、本発明に係る 1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドを用いる敗血症ショックを防止および処置する方法である。

【0014】

発明の詳細な説明

sPLA₂ の仲介するアラキドン酸の放出を阻害する用途を有する本発明に係る化合物は、一般式 (A) ；

【化 5】

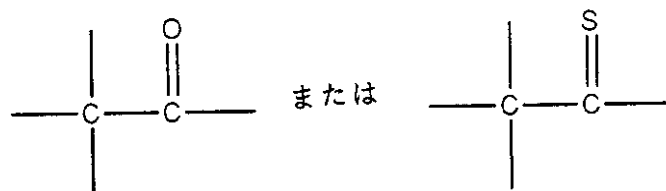


40

[式中、Z は、

50

【化 6】



により示される二価の有機の基であり、インドリル核上の非置換の位置は水素または非妨害有機基により個別に満たされる]

を有する「1H-インドール-3-ヒドラジド」から選択される。

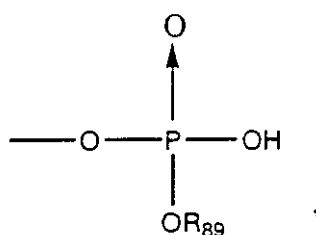
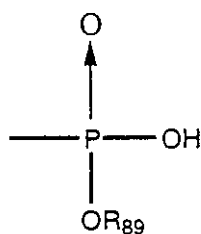
【0015】

本発明に係る或る1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドは式(A)の好ましい態様であり、これらの化合物に対して本明細書中では一定の定義用の語を使用する。詳細には、「アルキル」という語は、単独で、または他の置換基の一部として、別途記載の無い限り、直鎖または分枝鎖一価炭化水素基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、およびn-ヘキシルを意味する。単独または他の語と組み合わせて使用される「アルケニル」という語は、述べられている範囲の数の炭素原子を有する直鎖または分枝一価炭化水素基を意味し、ビニル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、および種々のブテニル異性体により代表される。「ハロ」という語はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。「置換または非置換の5ないし10員環のヘテロ環」という語は、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピペリジン、アゼピン、インドール、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラジン、およびピリミジンを意味する。「炭素環」という語は、環を形成している原子が炭素原子のみである有機核、例えばベンゼン、ナフタレン、シクロペンテン、シクロヘキサン、またはビスシクロヘプタジエンから誘導される核を意味する。「酸性基」という語は、適当な結合原子（例えばアルキリデン鎖）を介してインドール核に結合する時、水素結合が可能なプロトン供与体として作用する有機基を意味する。「酸性基」の例は、以下の置換基：

—5-テトラゾリル、

—SO₃H、

【化 7】



【化 8】

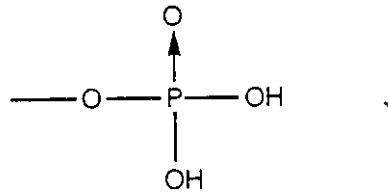
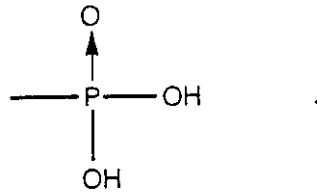
10

20

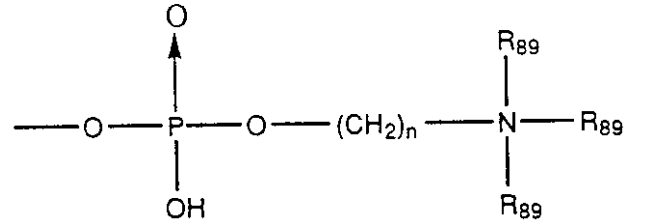
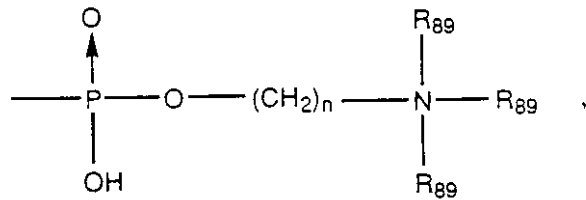
30

40

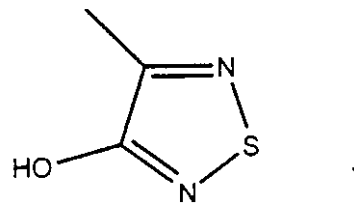
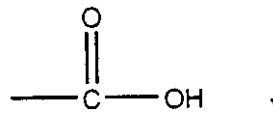
50



10



20



30

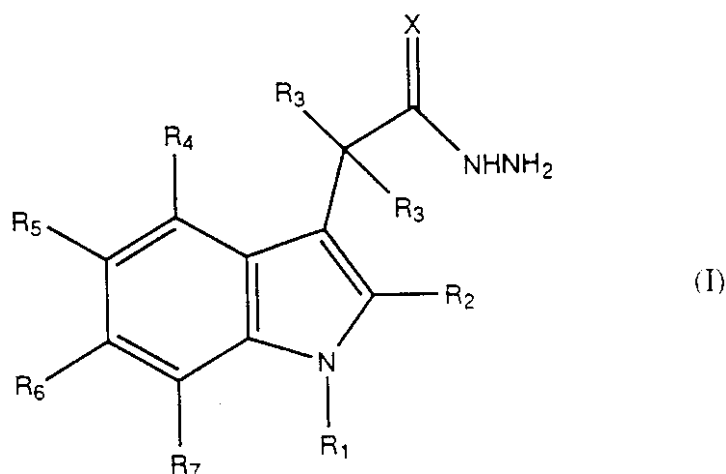
[式中、R₈₉ はアルキルである]
を包含する。

【0016】

40

本発明の実施において有用な1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの好ましい種は、2位において水素以外の基により置換されており、式(I)：

【化9】



10

[式中、

Xは酸素または硫黄であり；

R₁は(i)、(ii)および(iii)の基

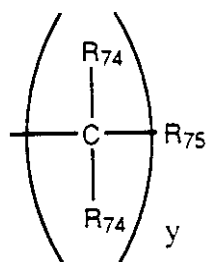
[ここで、

(i)はC₄ - C₂₀ アルキル、C₄ - C₂₀ アルケニル、C₄ - C₂₀ アルキニル、C₄ - C₂₀ ハロアルキル、C₄ - C₁₂ シクロアルキルであり、または、

(ii)はアリール、またはハロ、-CN、-CHO、-OH、-SH、C₁ - C₁₀ アルキルチオ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキル、カルボキシ、アミノ、もしくはヒドロキシアミノにより置換されたアリールであり；

(iii)は、

【化10】



30

[式中、yは1ないし8であり、R₇₄は独立して水素またはC₁ - C₁₀ アルキルであり、そしてR₇₅はアリール、またはハロ、-CN、-CHO、-OH、ニトロ、フェニル、-SH、C₁ - C₁₀ アルキルチオ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキル、アミノ、ヒドロキシアミノもしくは置換もしくは非置換の5ないし8員環ヘテロ環により置換されたアリールである]

40

である]

から選ばれ、

R₂は、ハロ、C₁ - C₃ アルキル、エテニル、C₁ - C₂ アルキルチオ、C₁ - C₂ アルコキシ、-CHO、-CNであり；

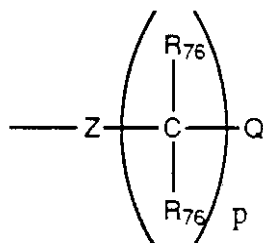
R₃の各々は独立して水素、C₁ - C₃ アルキル、またはハロであり；

R₄、R₅、R₆およびR₇は各々独立して水素、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルケニル、C₁ - C₁₀ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、アリール、アラルキル、または、それらの結合している環上炭素原子と合したR₄、R₅、R₆およびR₇の組の中の任意の二つの隣接する炭化水素基が5または6員環の置換または非置換炭素環を形成し；またはC₁ - C₁₀ ハロアルキル、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ ハロ

50

アルコキシ、 $C_4 - C_8$ シクロアルコキシ、フェノキシ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-S(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})$ 、アリールチオ、チオアセタール、 $-C(O)O(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})$ 、ヒドラジノ、ヒドラジド、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{82}R_{83}$ 、および $-C(O)NR_{82}R_{83}$ [式中、 R_{82} および R_{83} は独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ ヒドロキシアルキル、またはNと合して R_{82} および R_{83} は5ないし8員環のヘテロ環を形成している]；または式：

【化11】



10

[式中、

R_{76} は各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシから選ばれ、または両方の R_{76} は合して $=O$ であり；

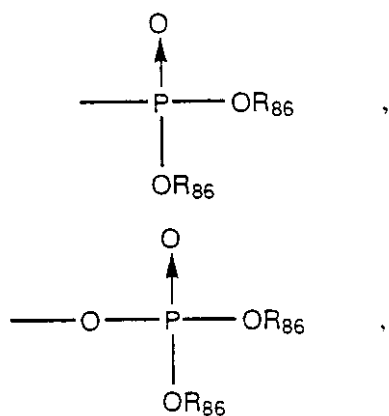
20

p は1ないし8であり、

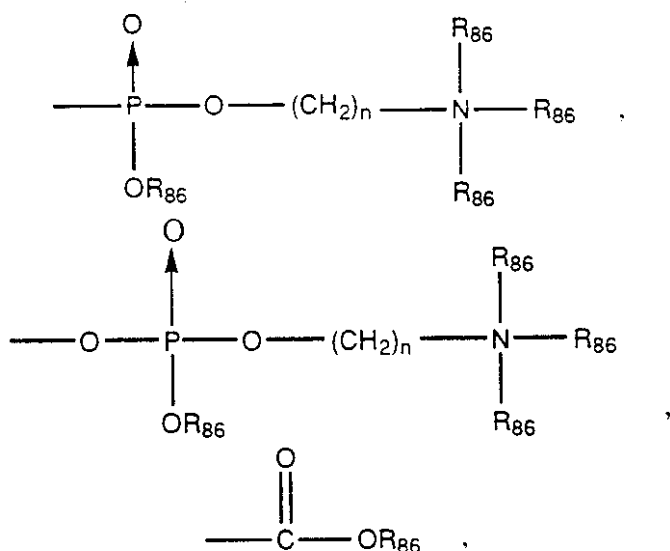
Z は結合、 $-O-$ 、 $-N(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})-$ 、 $-NH$ 、または $-S-$ であり；そして、

Q は $-CON(R_{82}R_{83})$ 、 -5 -テトラゾリル、 $-SO_3H$ 、

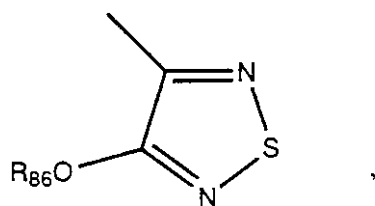
【化12】



10



20



30

[式中、nは1ないし8であり、R₈₆は独立して水素、金属、またはC₁ - C₁₀ アルキルである]

である]

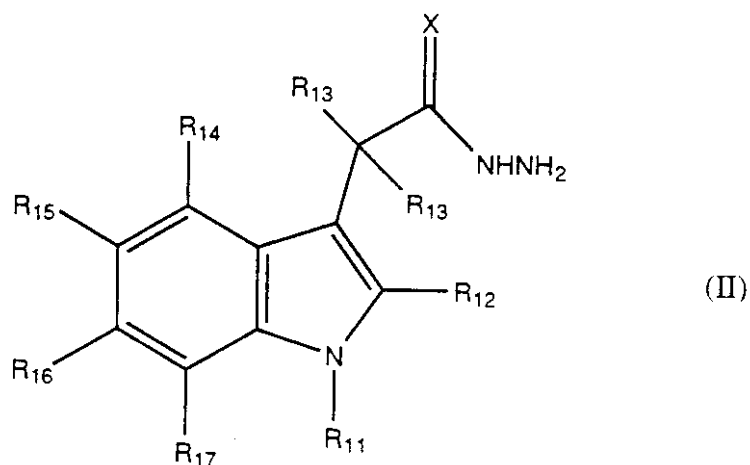
を有する基である]

で示されるような化合物、およびその薬学上許容し得る塩によって代表される化合物である。 40

【0017】

本発明の実施において有用な酢酸ヒドラジドの別の好ましい種は、1位においてベンジル以外の基、例えばアルキルおよびアリールにより置換されている化合物である。このような酢酸ヒドラジドは、式(II)：

【化13】



10

[式中、

Xは酸素または硫黄であり；

R₁₁は(i)、(ii)および(iii)の基

[ここで、

(i)はC₄ - C₂₀ アルキル、C₄ - C₂₀ アルケニル、C₄ - C₂₀ アルキニル、C₄ - C₂₀ ハロアルキル、C₄ - C₁₂ シクロアルキルであり、または、

(ii)はアリール、またはハロ、ニトロ、-CN、-CHO、-OH、-SH、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルキルチオ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、カルボキシ、アミノ、もしくはヒドロキシアミノにより置換されたアリールであり；そして、

(iii)は-(NH)-(R₈₁) [式中、R₈₁は(i)または(ii)において列挙された基である]

である]

から選ばれ；

R₁₂は水素、ハロ、C₁ - C₃ アルキル、エテニル、C₁ - C₂ アルキルチオ、C₁ - C₂ アルコキシ、-CHO、-CNであり；

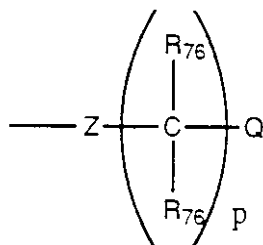
R₁₃の各々は独立して水素、C₁ - C₃ アルキル、またはハロであり；

R₁₄、R₁₅、R₁₆およびR₁₇は各々独立して水素、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルケニル、C₁ - C₁₀ アルキニル、C₃ -₈ シクロアルキル、アリール、アラールキル、または、それらの結合している環上炭素原子と合したR₁₄、R₁₅、R₁₆およびR₁₇の組の中の任意の二つの隣接する炭化水素基が5または6員環の置換または非置換炭素環を形成し；またはC₁ - C₁₀ ハロアルキル、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ ハロアルコキシ、C₄ - C₈ シクロアルコキシ、フェノキシ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、-SH、-CN、-S(C₁ - C₁₀ アルキル)、アリールチオ、チオアセタール、-C(O)O(C₁ - C₁₀ アルキル)、ヒドラジノ、ヒドラジド、-NH₂、-NO₂、-NR₈₂R₈₃、および-C(O)NR₈₂R₈₃ [式中、R₈₂およびR₈₃は独立して水素、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ ヒドロキシアルキル、またはNと合してR₈₂およびR₈₃は5ないし8員環のヘテロ環を形成している]；または式：

【化14】

30

40



[式中、

10

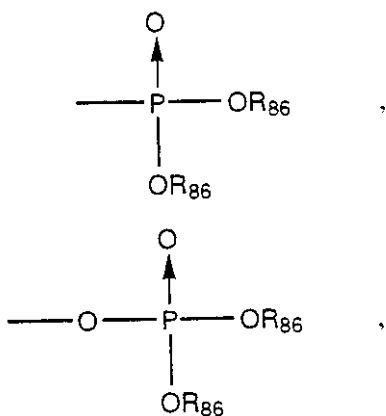
R_{76} は各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシから選ばれ、または両方の R_{76} は合して $=O$ であり；

p は 1 ないし 8 であり、

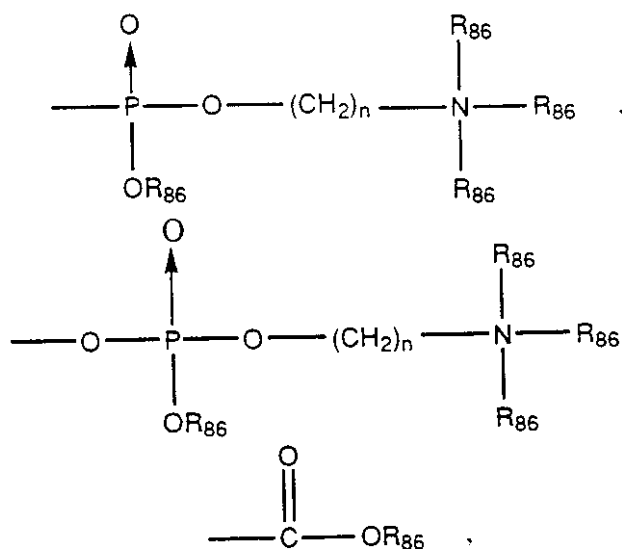
Z は結合、 $-O-$ 、 $-N(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})-$ 、 $-NH$ 、または $-S-$ であり；そして、

Q は $-CON(R_{82} R_{83})$ 、 -5 -テトラゾリル、 $-SO_3H$ 、

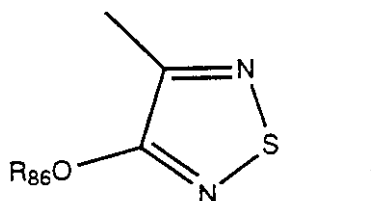
【化 15】



10



20



30

[式中、nは1ないし8であり、R₈₆は独立して水素、金属、またはC₁ - C₁₀ アルキルである]

である]

を有する基である]

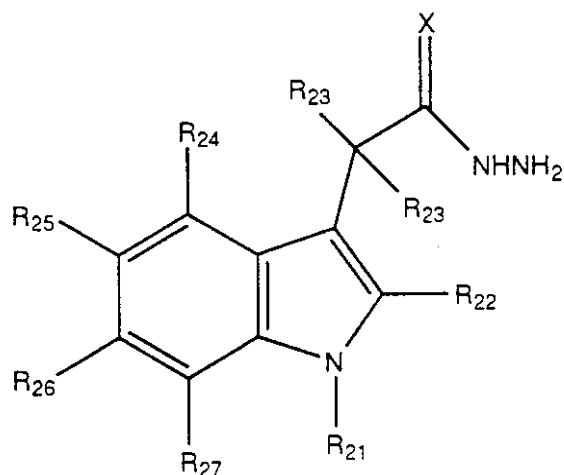
で示される化合物、およびその薬学上許容し得る塩である。

40

【0018】

本発明の実施において有用な酢酸ヒドラジドのもう一つの好ましい種は、5または6位においてメトキシ以外の基、例えば酸性基または係る酸性基の単純な誘導体により置換されている化合物である。このような酢酸ヒドラジドは、式(I I I)

【化16】



(III)

10

[式中、

Xは酸素または硫黄であり；

R₂₁は(i)、(ii)および(iii)の基

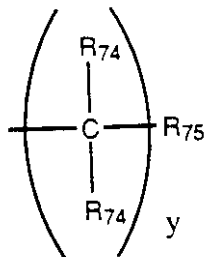
[ここで、

(i)はC₄ - C₂₀ アルキル、C₄ - C₂₀ アルケニル、C₄ - C₂₀ アルキニル、C₄ - C₂₀ ハロアルキル、C₄ - C₁₂ シクロアルキルであり、または、

(ii)はアリールまたはハロ、-CN、-CHO、-OH、-SH、C₁ - C₁₀ アルキルチオ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキル、カルボキシ、アミノ、もしくはヒドロキシアミノにより置換されたアリールであり；

(iii)は、

【化17】



30

[式中、yは1ないし8であり、R₇₄は独立して水素またはC₁ - C₁₀ アルキルであり、そしてR₇₅はアリール、またはハロ、-CN、-CHO、-OH、ニトロ、フェニル、-SH、C₁ - C₁₀ アルキルチオ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキル、アミノ、ヒドロキシアミノもしくは置換もしくは非置換の5ないし8員環ヘテロ環により置換されたアリールである]

である]

から選ばれ、

R₂₂は、水素、ハロ、C₁ - C₃ アルキル、エテニル、C₁ - C₂ アルキルチオ、C₁ - C₂ アルコキシ、-CHO、-CNであり；

R₂₃の各々は独立して水素、C₁ - C₃ アルキル、またはハロであり；

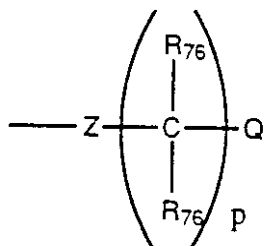
R₂₄、R₂₅、R₂₆およびR₂₇は各々独立して水素、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルケニル、C₁ - C₁₀ アルキニル、C₃ - 8 シクロアルキル、アリール、アラルキル、または、それらの結合している環上炭素原子と合したR₂₄、R₂₅、R₂₆

50

および R_{27} の組の中の任意の二つの隣接する炭化水素基が 5 または 6 員環の置換または非置換炭素環を形成し；または $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルコキシ、 $C_4 - C_8$ シクロアルコキシ、フェノキシ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-S(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})$ 、アリアルチオ、チオアセタール、 $-C(O)O(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})$ 、ヒドラジノ、ヒドラジド、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{82}R_{83}$ 、および $-C(O)NR_{82}R_{83}$ [式中、 R_{82} および R_{83} は独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ ヒドロキシアルキル、または N と合して R_{82} および R_{83} は 5 ないし 8 員環のヘテロ環を形成している]；または式：

【化 18】

10



[式中、

20

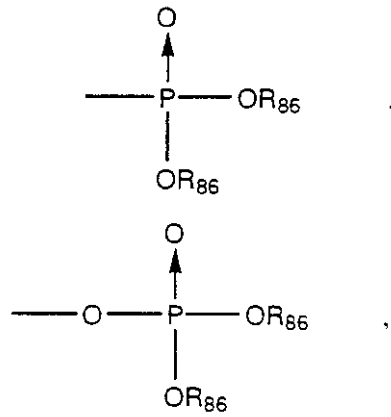
R_{76} は各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシから選ばれ、または両方の R_{76} は合して $=O$ であり；

p は 1 ないし 8 であり、

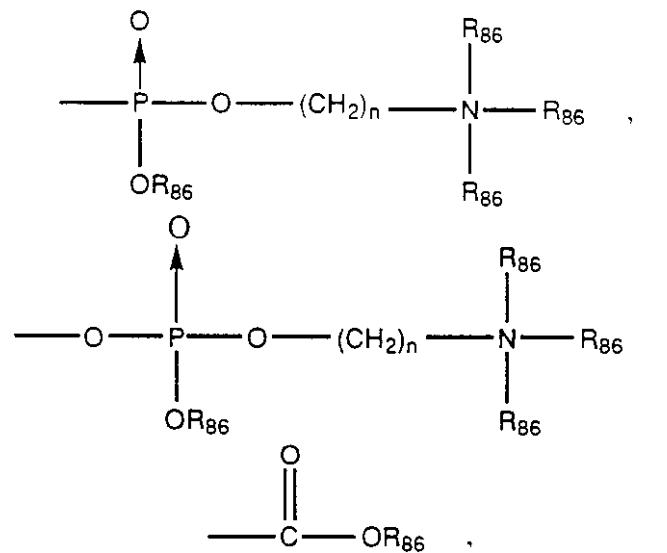
Z は結合、 $-O-$ 、 $-N(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})-$ 、 $-NH$ 、または $-S-$ であり；そして、

Q は $-CON(R_{82}R_{83})$ 、 -5 -テトラゾリル、 $-SO_3H$ 、

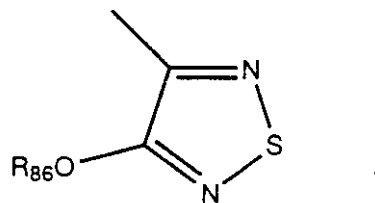
【化 19】



10



20



30

[式中、nは1ないし8であり、R₈₆は独立して水素、金属、またはC₁－C₁₀アルキルである]

である]

を有する基である]

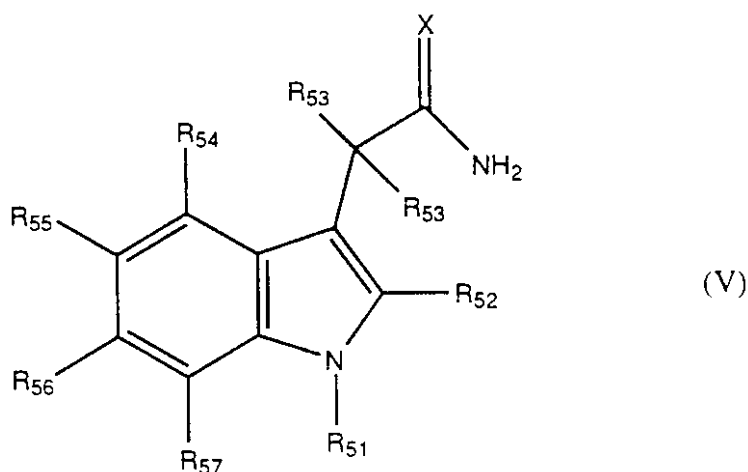
で示される化合物、およびその薬学上許容し得る塩である。

40

【0019】

最も好ましいのは、式(V)：

【化20】



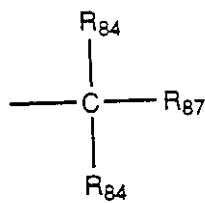
10

式中、

Xは酸素であり；

R₅₁は

【化21】



20

[式中、R₈₄は水素またはC₁ - C₁₀アルキルであり、そしてR₈₇はアリール、またはハロ、-CN、-CHO、-OH、ニトロ、フェニル、-SH、C₁ - C₁₀アルキルチオ、C₁ - C₁₀アルキル、C₁ - C₁₀アルコキシ、カルボキシ、アミノ、ヒドロ

30

キシアミノもしくは置換もしくは非置換の5ないし8員環ヘテロ環により置換されたアリールである]

であり、

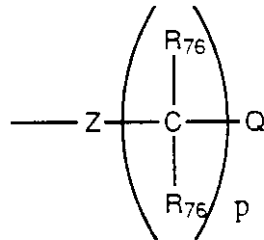
R₅₂は、ハロ、メチルチオ、またはC₁ - C₃アルキルであり；

R₅₃の各々は水素またはハロであり；

R₅₄、R₅₅、R₅₆およびR₅₇は各々独立して水素、C₁ - C₁₀アルキル、C₁ - C₁₀アルケニル、C₁ - C₁₀アルキニル、C₃ - 8シクロアルキル、アリール、アラルキル、または、それらの結合している環上炭素原子と合したR₅₄、R₅₅、R₅₆およびR₅₇の組の中の任意の二つの隣接する炭化水素基が5または6員環の置換または非置換炭素環を形成し；またはC₁ - C₁₀ハロアルキル、C₂ - C₁₀アルコキシ、C₁ - C₁₀ハロアルコキシ、C₄ - C₈シクロアルコキシ、フェノキシ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、-SH、-CN、-S(C₁ - C₁₀アルキル)、アリールチオ、チオアセタール、-C(O)O(C₁ - C₁₀アルキル)、ヒドラジノ、ヒドラジド、-NH₂、-NO₂、-NR₈₂R₈₃、および-C(O)NR₈₂R₈₃ [式中、R₈₂およびR₈₃は独立して水素、C₁ - C₁₀アルキル、C₁ - C₁₀ヒドロキシアルキル、またはNと合してR₈₂およびR₈₃は5ないし8員環のヘテロ環を形成している]；または式：

40

【化22】



〔式中、

10

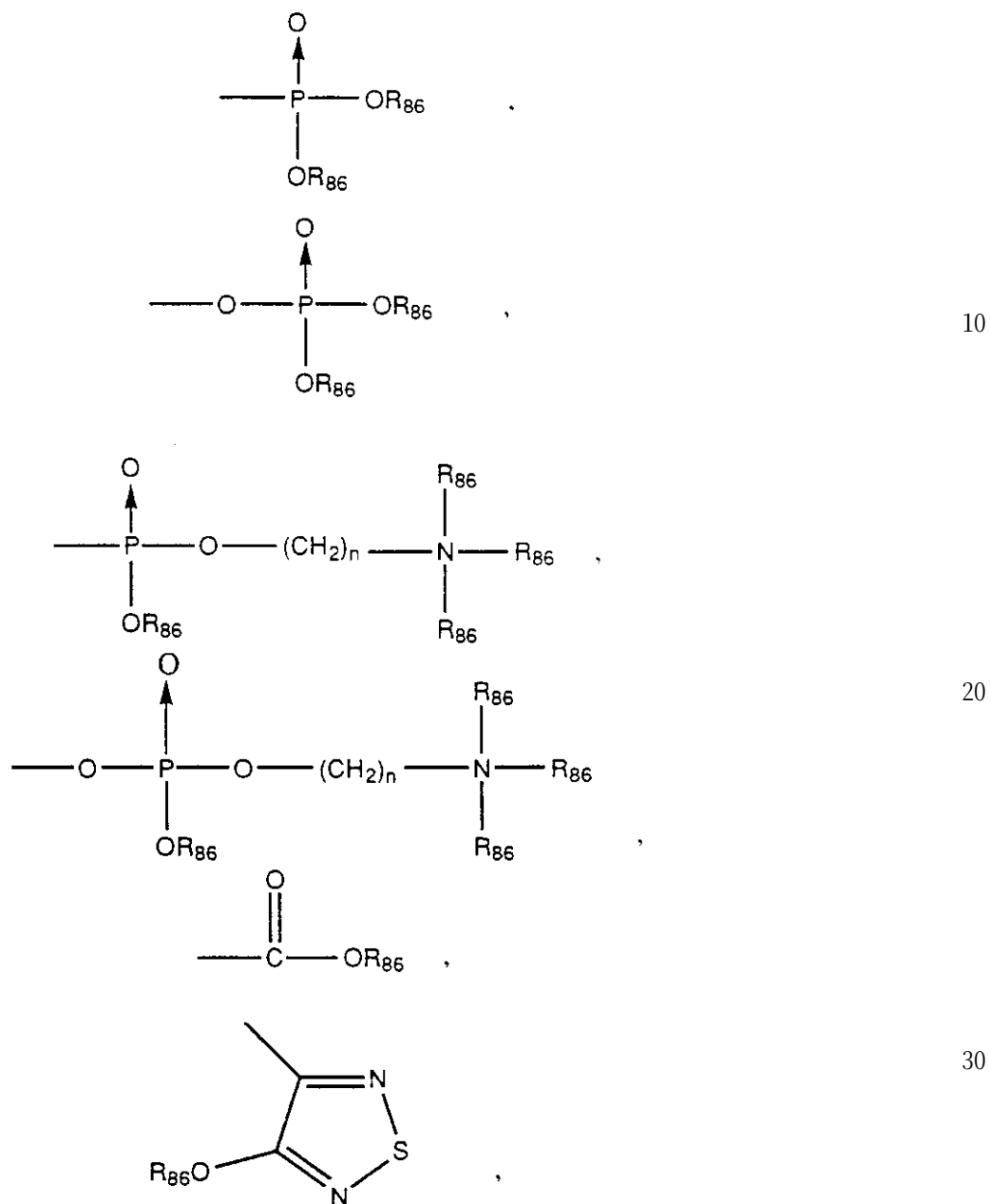
R_{76} は各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシから選ばれ、または両方の R_{76} は合して $=O$ であり；

p は 1 ないし 8 であり、

Z は結合、 $-O-$ 、 $-N(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})-$ 、 $-NH$ 、または $-S-$ であり；そして、

Q は $-CON(R_{82} R_{83})$ 、 -5 -テトラゾリル、 $-SO_3H$ 、

【化 23】



[式中、nは1ないし8であり、R₈₆は独立して水素、金属、またはC₁ - C₁₀アルキルである]

である]

を有する基である]

で示される化合物、およびその薬学上許容し得る塩である。

【0020】

本発明における有用性を有する新規化合物の例は以下の通りである：

5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

2-エチル-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、

10

20

30

40

50

5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、
 1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、
 2-クロロ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、
 2-ブロモ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、
 5-メトキシ-2-(メチルチオ)-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、
 5-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、
 5-カルボキシ-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド、
 およびこれらの混合物。

10

【0021】

式 I、II、III、V、または名称を挙げた上記の 1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド化合物の塩は、本発明のさらなる態様である。塩類の多く（対応するインドール酸またはエステル機能親化合物から製造される）は親化合物より水溶性が高く且つ生理学的に好適である。本発明の範囲内にある塩類の例は、ナトリウム、カリウムおよびカルシウム
 のようなアルカリ塩類ならびにグルコサミン、モルホリン、コリンまたはジエチルアミン
 から誘導される有機アミン類である。

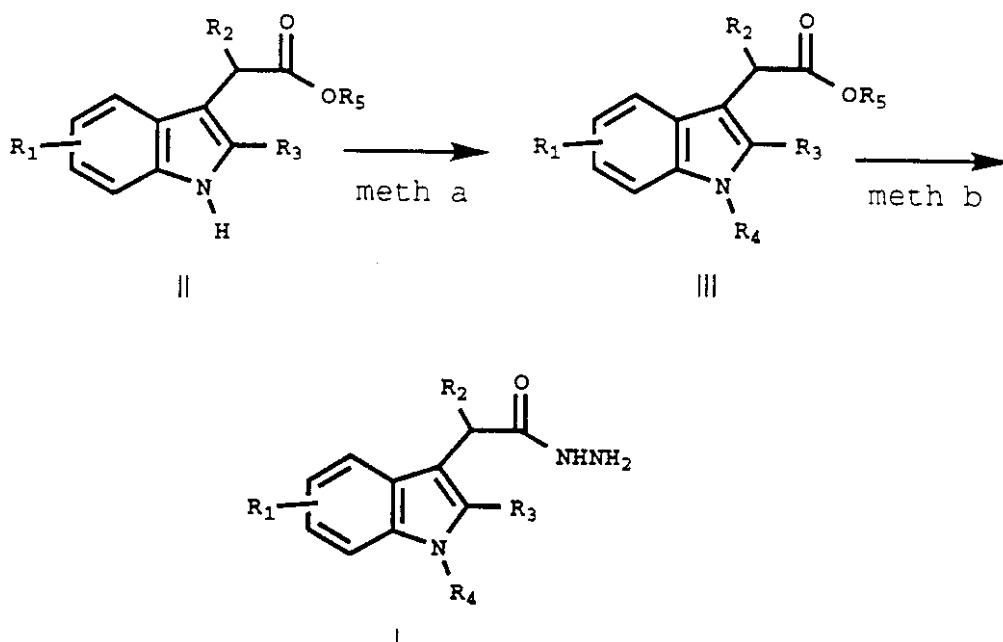
20

【0022】

合成法

構造 (I) の 1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの合成は既知の方法によって達成することができる。本発明化合物の合成に有用な方法を以下の反応式において概説する。

【化24】



30

40

反応式 1

第一の反応式において、1H-インドール-3-酢酸エステル II は、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) のような溶媒中、塩基の存在下でハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールアルキルによって容易にアルキル化され（方法 a）、1-アルキル-1H-インドール-3-酢酸エステル中間体 III が生成する。t-ブトキシドカリウムおよ

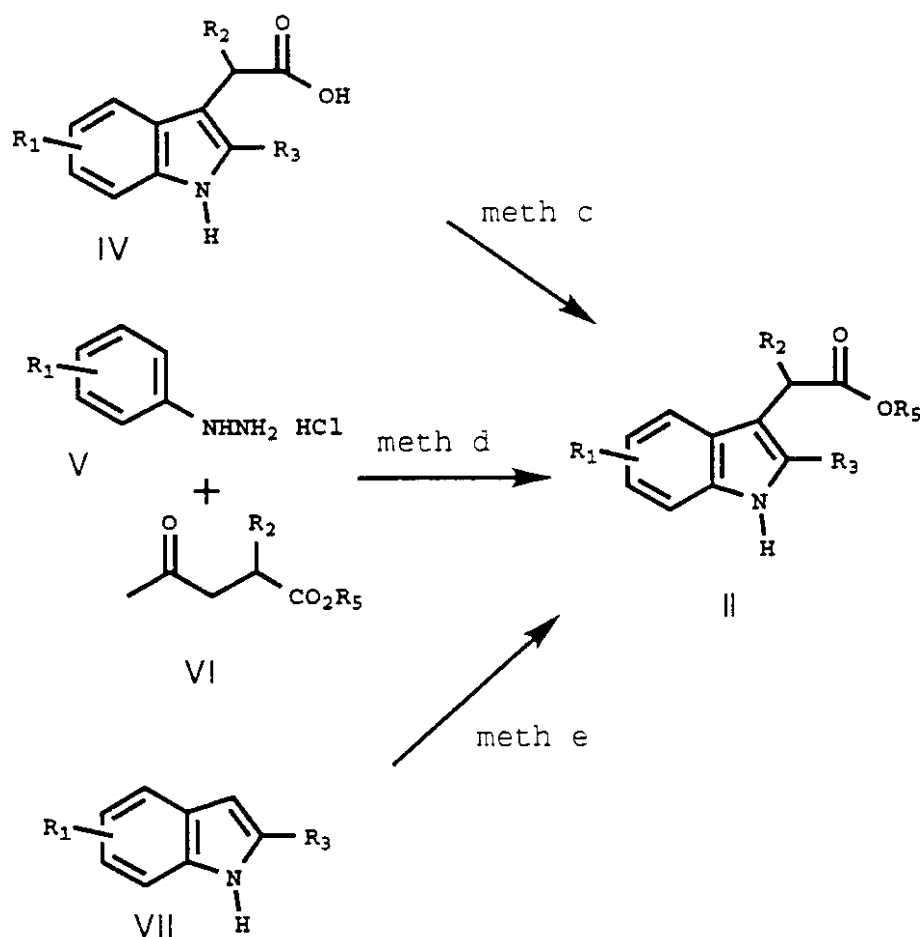
50

び水素化ナトリウムのような塩基が特に有用である。まず I I の塩を生成させるためインドール I I を塩基と反応させ、次いでアルキル化試薬を添加するのが有利である。殆どのアルキル化は室温で実施することができる。1-アルキル-1H-インドール-3-酢酸エステル I I I をエタノール中でヒドラジンまたはヒドラジン水和物により処理（方法 b）すると、所望の 1-アルキル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド I が得られる。I を生成させるためのこの縮合は、通常、溶媒の還流温度で 1 ないし 24 時間かけて実施する。

【0023】

1H-インドール-3-酢酸エステル中間体 I I は、反応式 2 に例示されるような幾つかの合成経路から得ることができる。1H-インドール-3-酢酸 I V は、メタノールのようなアルコール中で硫酸のような強酸の存在下で容易にエステル化され（方法 c）、I I が生成する。

【化 2 5】



反応式 2

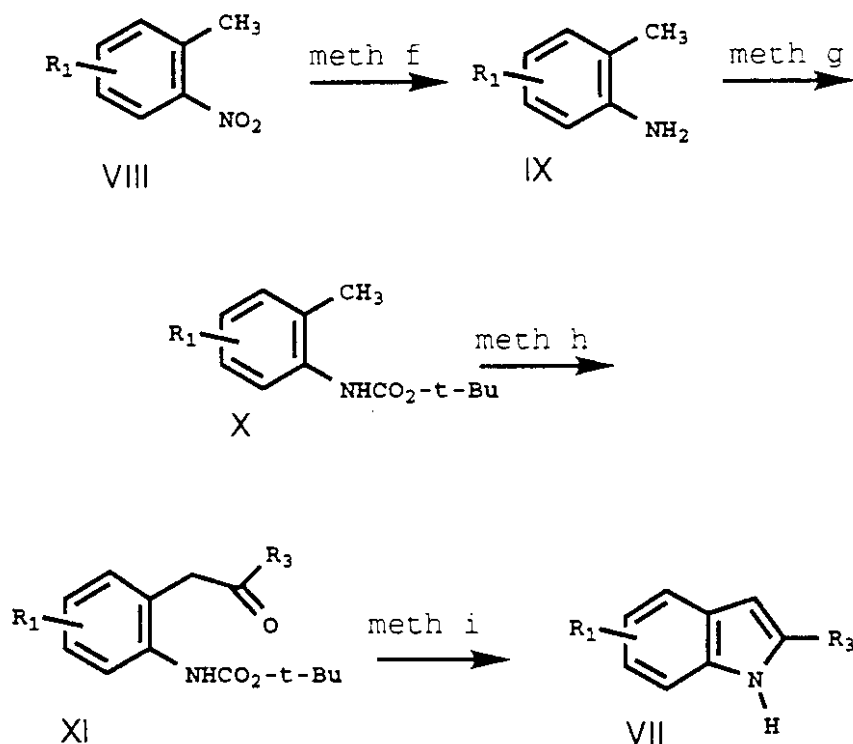
置換フェニルヒドラジン V は、良く知られたフィッシャー-インドール合成によりレブリン酸誘導体 V I と反応させて（方法 d）、直ちにインドール I I を生成させることができる [R. B. カーリンおよび E. E. フィッシャー、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティー (J. Am. Chem. Soc.)、1948 年、70 巻 3421 頁参照]。還流温度における溶媒としてのエタノールおよび酸触媒としての塩化水素が一般に使用された。3 位で置換されていないインドール V I I は、最初に V I I の亜鉛塩を形成させ、そしてこの塩をアルキル 2-ブロモアルカノートで処理することによってアルキル化して（方法 e）I I を得ることができる [ヨシヒコ・イトウ、ヒデアキ・サトウ、マサヒロ・ムラカミ、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、1991 年、56 巻 4864-4867 頁参照]。V I I の亜鉛塩は

、インドール V I I をまず溶媒としてテトラヒドロフランを使用して n-ブチルリチウムと、次いでエーテル中の塩化亜鉛と反応させることにより製造することができる。通常この反応のための溶媒は、減圧下にエーテルおよび T H F 溶媒を除去し、トルエンを加えることにより、トルエンに変える。

【0024】

中間体インドール V I I の多くは市販品を入手し得る。さらなる V I I の置換誘導体については反応式 3 の反応を使用した [ロビン・D. クラーク、ジョセフ・M. ムチョフスキー、ローレンス・E. フィッシャー、リー・A. フリップピン、デイビッド・B. レプケ、マイケル・スーチェット、シンセシス (Synthesis)、1991 年、871-878 頁参照]。

【化 26】



反応式 3

o-ニトロトルエン誘導体 V I I I を、触媒として炭素上パラジウムを用いて接触還元して o-メチルアニリン I X を得、これを T H F 中のジ-tert-ブチルジカルボナートにより還流温度で処理して (方法 g) N-tert-ブトキシカルボニルアニリン X を得る。2 当量の sec-ブチルリチウムによる処理によって X のジアニオンを形成させ、1 当量の N-メトキシ-N-メチルアルカン酸アミドと反応させて (方法 h) アリールケトン X I を得る。これらのケトンにはトリフルオロ酢酸による処理 (方法 i) により共に環化し、窒素上で脱保護するとインドール V I I が生成する。

【0025】

5 位においてニトロにより置換されている V I I 型のインドールは、前もって硫酸に溶解した適当なインドールに硝酸ナトリウムを添加することにより得られる (方法 j) [ウェイランド・E. ノランド、ロウウェル・R. スミス、およびドナルド・C. ジョンソン、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1963 年、28 巻 2262-2266 頁参照]。

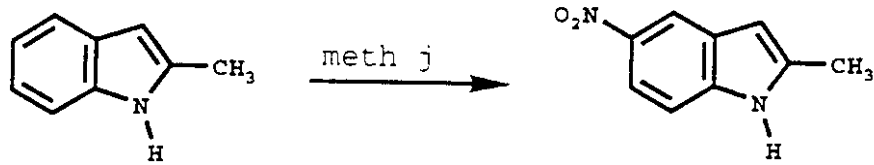
【化 27】

10

20

30

40

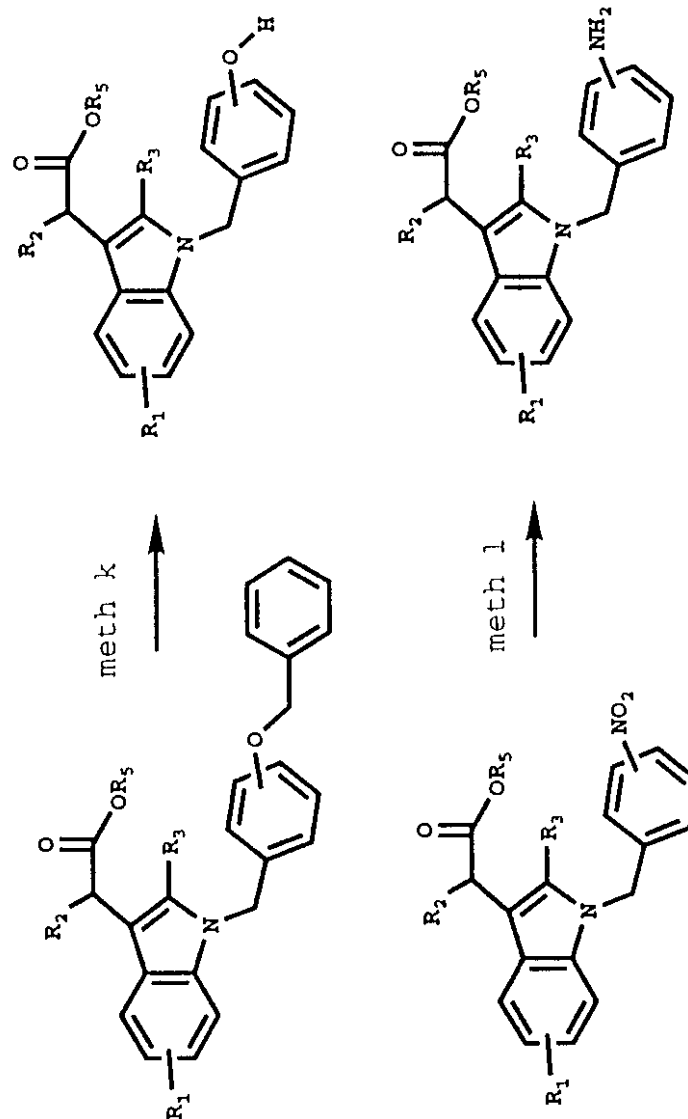


【0026】

10

R₄ が1-(ヒドロキシフェニル)メチルである誘導体は、対応する1-(ベンジルオキシフェニル)メチル誘導体の水素化によって得る(方法k)。R₄ が1-(アミノフェニル)メチルである誘導体は、対応するニトロ化合物から容易に得られる(方法l)。

【化28】



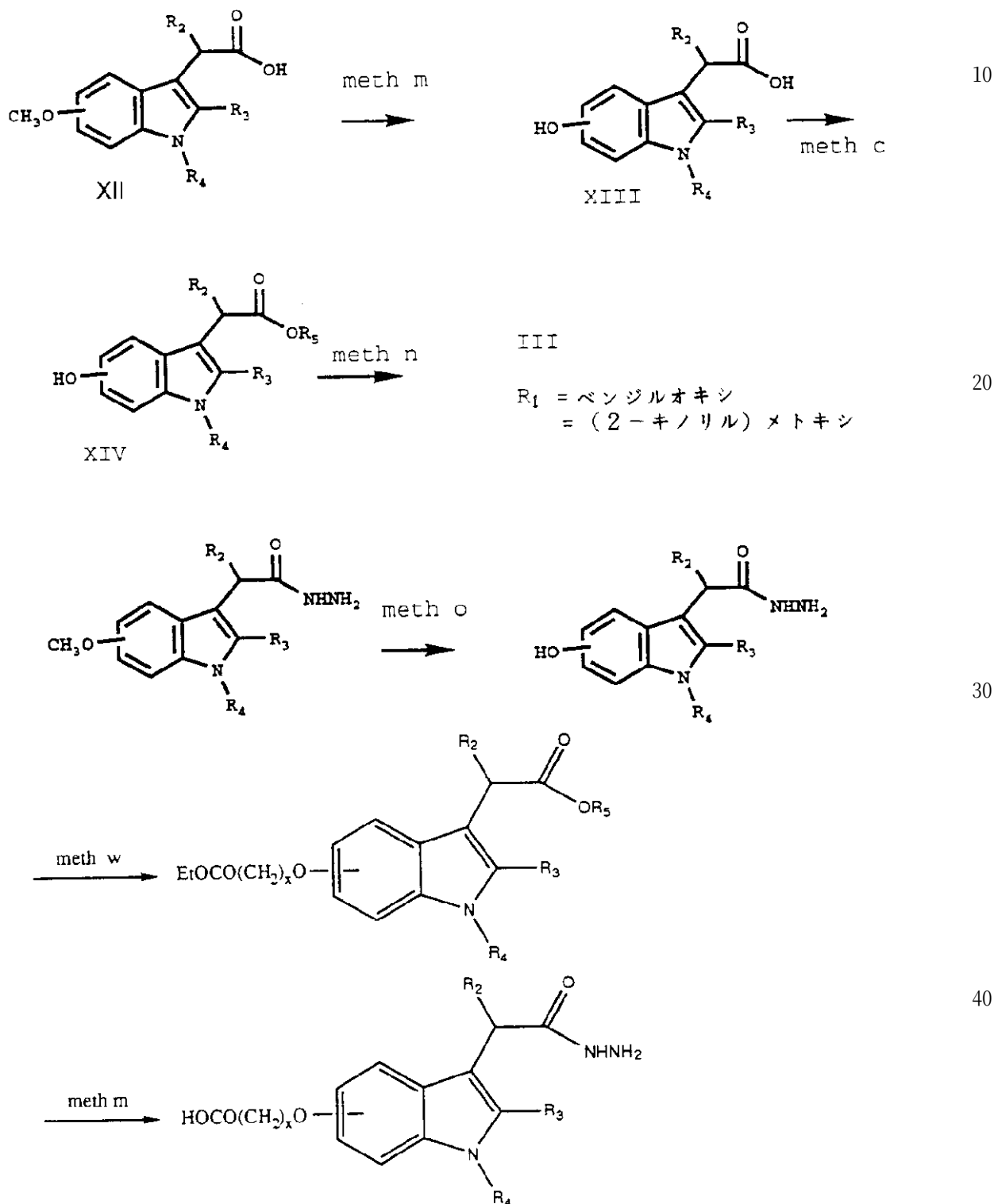
【0027】

R₁ 置換基がヒドロキシである化合物を合成するためには、メトキシ置換インドール-3-酢酸XII (IIIの加水分解により容易に得られる)をBB r₃との反応により脱メ

50

チル化して（方法m）X I I Iを得、これを方法cによりエステル化してX I Vを得る〔ツングーイング・シェンおよびチャールズ・A．ウィンター、アドバンシズ・イン・ドラッグ・リサーチ（Adv. Drug Res.）、1977年、12巻176頁〕。ヒドロキシ誘導体X I Vは、炭酸カリウムの存在下におけるハロゲン化アリールアルキル処理によりアルキル化して（方法n）、 R_1 がアリールメトキシである中間体エステルI I Iを得ることができる。

【化29】

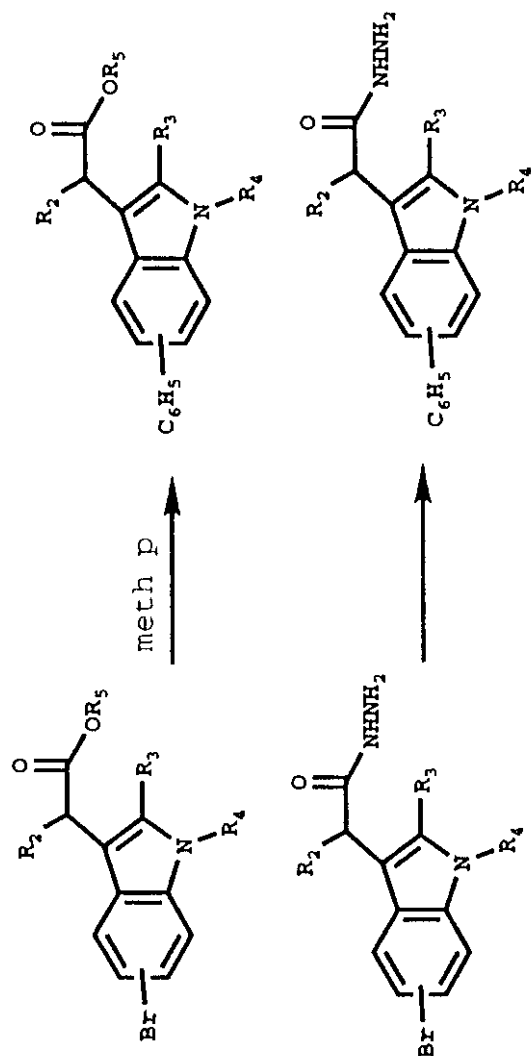


ン酸エステルにより直接アルキル化して（方法w）、エステル酸ヒドラジドを生成させることができる。このエステル酸ヒドラジドは方法Mにより加水分解してカルボン酸酸ヒドラジドとした。

【0028】

R₁ がフェニルである構造式 I および I I I の化合物は、R₁ が B r である中間体のフェニル化によって製造する（方法 p）[N. ミユラ、T. エシヤマ、H. ササキ、M. イシカワ、M. サトウおよび A. スズキ、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー（J. A. Chem. Soc.）、1989年、111巻3124頁]。このフェニル化は適当なブロモエステルまたはブロモヒドラジドに対して実施することができる。

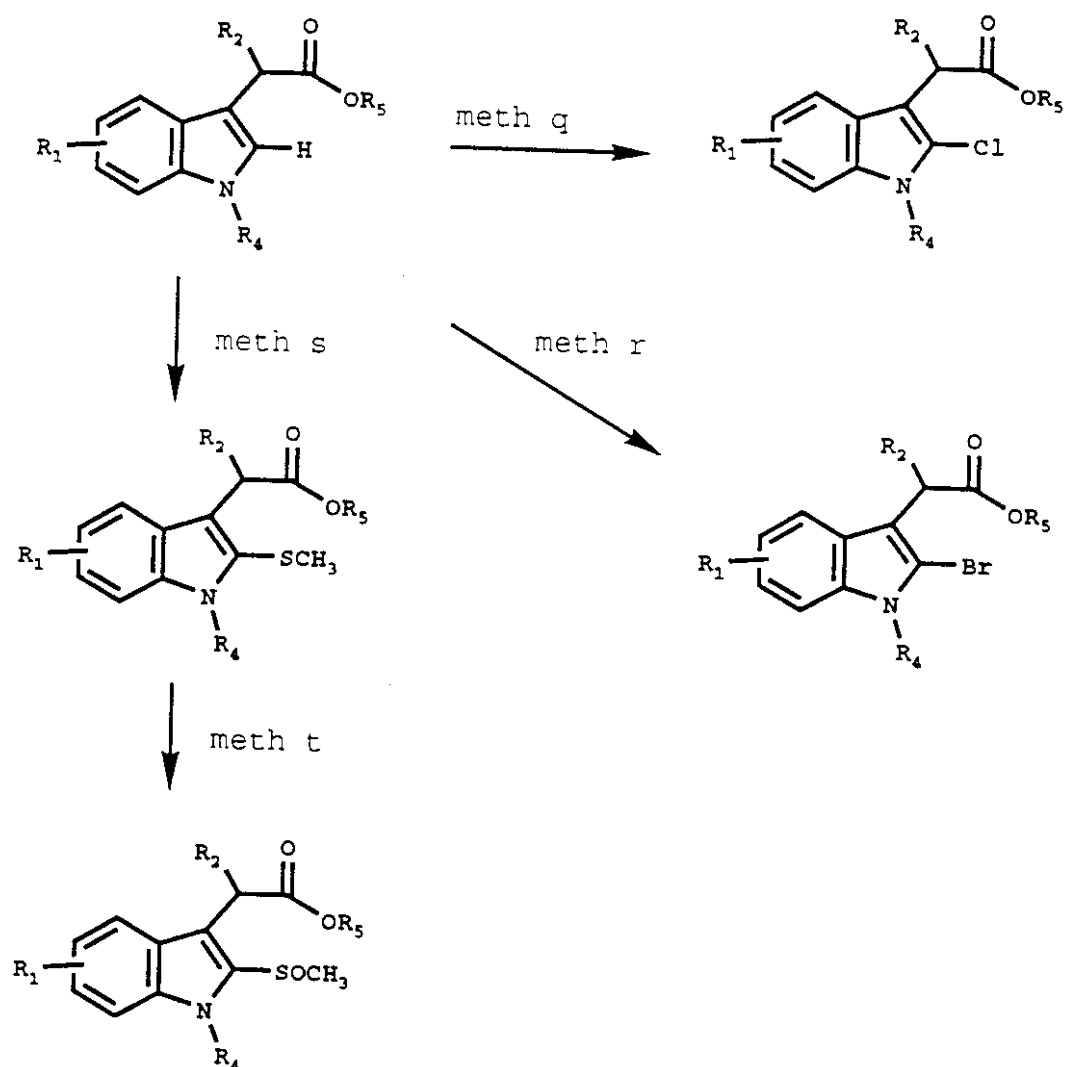
【化30】



【0029】

R₃ がクロロである中間体 1H-インドール-3-酢酸エステル I I I は、R₃ が水素原子である 1H-インドール-3-酢酸エステル I I I を N-クロロスクシンイミドと反応させることにより製造した（方法 q）。

【化31】



10

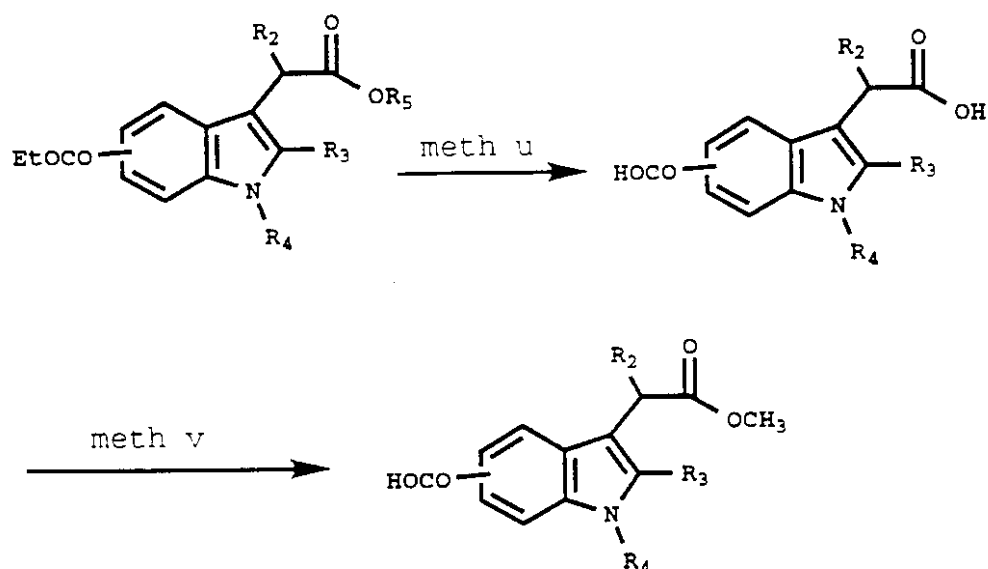
20

同様の方法でN-ブロモスクシンイミド（方法 r）またはメタンスルフェニルクロリド（方法 s）により処理してそれぞれ2-ブロモおよび2-メチルチオインドールが得られた。2-メチルチオインドールはm-クロロ過安息香酸により酸化して2-メチルスルフィニルインドールを生成させることができた（方法 t）。 30

【0030】

R1がカルボキシである中間体1H-インドール-3-酢酸エステルIIIは、ジカルボン酸誘導体（方法uによりジエステルを加水分解することにより合成する）を選択的にエステル化して1H-インドール-3-酢酸モノエステル誘導体を生成させることによって得る。

【化32】



10

【0031】

例示目的のためにのみ供する本発明の実施例を以下に記載する。請求項の範囲内にある多数の態様は当業者にとり明らかであることから、実施例は本発明の範囲をいかなる方法によっても限定することを意図するものではない。

20

【実施例】

【0032】

実施例1 5-エトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0033】

A. 4-エトキシ-2-メチル-1-ニトロベンゼン。

メチルエチルケトン250mlに入れた3-メチル-4-ニトロフェノール15.3g(0.1mol)、ヨードエタン23.4g(0.15mol)および K_2CO_3 27.6g(0.2mol)の溶液を加熱して16時間還流を維持した。冷後反応混合物を水中に注ぎEtOAcで抽出した。このEtOAc溶液を水、1N NaOH、水で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥した。減圧で溶媒を除去した後、41-43℃で融解する4-エトキシ-2-メチル-1-ニトロベンゼン16.8g(収率93%)が得られた。

30

元素分析($C_9H_{11}NO_3$ として)：

理論値：C、59.66；H、6.12；N、7.73。

実測値：C、59.58；H、6.28；N、7.79。

【0034】

B. 4-エトキシ-2-メチルアニリン。

4-エトキシ-2-メチル-1-ニトロベンゼン(16.5g、0.091mol)を、触媒としてPd/C1.6gを使用してエタノール135ml中で60psi(4218g/cm²)の水素圧の下で4時間水素化した。触媒を濾過し、生成物を54-5℃/0.08mmHgで蒸留すると4-エトキシ-2-メチルアニリン10.62g(収率78%)が得られた。

40

元素分析($C_9H_{13}NO$ として)：

理論値：C、71.49；H、8.67；N、9.26。

実測値：C、72.07；H、8.95；N、10.42。

【0035】

C. N-tert-ブトキシカルボニル-4-エトキシ-2-メチルアニリン。

テトラヒドロフラン200mlに入れた4-エトキシ-2-メチルアニリン(10.5g、0.0695mol)およびジ-tert-ブチルジカルボナート15.5g(0.071mol)

50

o 1) の溶液を、還流するまで徐々に加熱し、還流を2時間持続させた。冷後反応混合物を減圧濃縮し、残留物をEtOAcに溶解した。このEtOAc溶液を1Nクエン酸溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残留物をヘキサンから結晶化すると、55-56℃で融解するN-tertブトキシカルボニル-4-エトキシ-2-メチルアニリン10.26g (収率59%) が得られた。

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ として) :

理論値: C、66.91; H、8.42; N、5.57。

実測値: C、66.69; H、8.23; N、5.52。

【0036】

D. 5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール。

10

sec-ブチルリチウム/シクロヘキサンの1.3M溶液(105.7ml、0.137mol)を、ドライアイス-エタノール浴で温度を-40℃以下に維持しながら、THF 250ml中のN-tertブトキシカルボニル-4-エトキシ-2-メチルアニリン17.25g (0.0687mol) に徐々に加えた。0.25時間後、同容量のTHFに入れたN-メトキシ-N-メチルアセトアミド7.21g (0.07mol) を滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、冷却浴を取り除きさらに1時間攪拌した。次いでこれをエーテル500mlおよび1N HCl 500mlの混合物中に注いだ。有機層を分離し、水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去した後、粗製の1-(2-tertブトキシカルボニルアミノ-5-エトキシフェニル)-2-プロパノン17.7gが残留した。この物質および CH_2Cl_2 400ml中のトリフルオロ酢酸25gを室温で16時間攪拌した。混合物を水、飽和 Na_2CO_3 溶液で2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去した後、生成物をトルエンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと、76-77℃で融解する5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール4.95g (収率41%) が得られた。

20

元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ として) :

理論値: C、75.40; H、7.48; N、7.99。

実測値: C、77.07; H、7.83; N、8.09。

【0037】

E. 5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

THF 40mlに入れた5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール4.85g (0.0277mol) の冷溶液に、氷-エタノール浴で温度を10℃以下に保ちながら、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.6M溶液17.3ml (0.0277mol) を加えた。0.25時間後、エーテル中の1M ZnCl_2 溶液27.7ml (0.0277mol) を加えた。冷却浴を取り除き、混合物を2時間攪拌し、減圧でロウ状物となるまで濃縮し、これをトルエン40mlに溶解した。この溶液に2-ブロモ酢酸メチル2.62ml (0.0277mol) を加え、混合物を24時間攪拌し、1N HCl 100mlおよびEtOAc 100ml中に注いだ。有機層を2回水洗し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧濃縮した。残留物を5% EtOAc/トルエンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付し、5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル5.0g (73%) を油状物として得た。

30

40

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ として) :

理論値: C、68.00; H、6.93; N、5.66。

実測値: C、68.04; H、7.07; N、5.77。

【0038】

F. 5-エトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

60% NaH/鉱油80mg (2mmol) の懸濁液をヘキサンで洗浄し、DMF 8mlに入れた。氷浴で冷却しながら5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル494mg (2mmol) を加え、1時間攪拌し、次いで臭化ベンジル0.24mlを加え、攪拌を1.5時間継続した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽

50

出し、このEtOAc溶液を水／NaClで洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。溶液を減圧濃縮し、生成物を25%EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと5-エトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル372mg(収率55%)が得られ、これは放置すると固化した。融点82-85℃。

元素分析(C₂₁H₂₃NO₃として)：

理論値：C、74.75；H、6.87；N、4.15。

実測値：C、75.60；H、7.04；N、4.03。

【0039】

G. 5-エトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。 10

エタノール5mlに入れた5-エトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル323mg(0.95mmol)および98%ヒドラジン1.5mlの溶液を加熱して16時間還流を維持した。混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。このEtOAc溶液を水／NaClで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮した。残留物をMeOHから結晶化して5-エトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド77mg(収率23%)を得た。融点145-148℃。

元素分析(C₂₀H₂₃N₃O₂として)：

理論値：C、71.19；H、6.87；N、12.45。 20

実測値：C、71.49；H、6.94；N、12.38。

【0040】

実施例2 5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0041】

A. 4-シクロペントキシ-2-メチル-1-ニトロベンゼン。

実施例1のA項に記載される方法を用いて、3-メチル-4-ニトロフェノール-2-メチル-1-ニトロベンゼン17.5g(収率79%)を油状物として得た。

【0042】

B. 4-シクロペントキシ-2-メチルアニリン。 30

4-シクロペントキシ-2-メチル-1-ニトロベンゼン(17.5g、0.0792mol)を実施例1、B項の方法により水素化して、100-110℃／0.07mmHgで沸騰する4-シクロペントキシ-2-メチルアニリン10.3g(収率68%)を得た。

元素分析(C₁₂H₁₇NOとして)：

理論値：C、75.35；H、8.96；N、7.32。

実測値：C、75.50；H、9.10；N、7.57。

【0043】

C. N-tertブトキシカルボニル-4-シクロペントキシ-2-メチルアニリン。

実施例1、C項の方法により、4-シクロペントキシ-2-メチルアニリン10.3g(0.054mole)をジ-tertブチルジカルボナート12.24g(0.056mol)と反応させ、トルエン／ヘキサンから結晶化した後に、75-77℃で融解するN-tertブトキシカルボニル-4-シクロペントキシ-2-メチルアニリン6.3g(収率40%)が得られた。 40

元素分析(C₁₇H₂₅NO₃として)：

理論値：C、70.07；H、8.65；N、4.81。

実測値：C、69.79；H、8.67；N、4.60。

【0044】

D. 1-[2-(tertブトキシカルボニルアミノ)-5-シクロペントキシフェニル]-2-ブタノン。 50

s e c-ブチルリチウム/シクロヘキサンの1. 3 M溶液 (33. 3 ml、0. 0433 mol) を、THF 80 ml 中のN-*t*-ブトキシカルボニル-4-シクロペントキシ-2-メチルアニリン 6. 3 g (0. 0216 mol) に、ドライアイス-エタノール浴で温度を-40℃以下に保ちながら徐々に加えた。浴を取り除き温度を-20℃まで昇温させ、次いで浴を元に戻した。温度が-60℃まで低下した後、同容量のTHFに入れたN-メトキシ-N-メチルプロパンアミド 2. 57 g (0. 022 mol) を滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、冷却浴を取り除きさらに1時間攪拌した。次いでこれをエーテル 200 ml および1N HCl 200 ml の混合物中に注いだ。有機層を分離し、水洗し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去した後、残留物をヘキサンから結晶化すると、71-73℃で融解する1-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-5-シクロペントキシフェニル)-2-ブタノン 3. 58 g (収率48%) が得られた。

元素分析 (C₂₀H₂₉NO₄ として) :

理論値: C、69. 14; H、8. 41; N、4. 03。

実測値: C、69. 17; H、8. 42; N、4. 14。

【0045】

E. 5-シクロペントキシ-2-エチル-1H-インドール。

CH₂Cl₂ 120 ml 中の1-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロペントキシフェニル)]-2-ブタノン (6. 45 g、0. 0186 mol) およびトリフルオロ酢酸 20 ml を20時間攪拌し、水、NaHCO₃ 溶液で洗浄し、生成物をシリカ上のクロマトグラフィー (5% EtOAc/トルエンで溶出) に付して、5-シクロペントキシ-2-エチル-1H-インドール 2. 35 g (収率50%) を油状物として得た。

元素分析 (C₁₅H₁₉NOとして) :

理論値: C、78. 56; H、8. 35; N、6. 11。

実測値: C、78. 84; H、8. 41; N、6. 19。

【0046】

F. 5-シクロペントキシ-2-エチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例1、E項と同様にして、5-シクロペントキシ-2-エチル-1H-インドール 2. 33 g (0. 0102 mol) を、ヘキサン中の*n*-ブチルリチウムの1. 6 M溶液 6. 4 ml (0. 0102 mol)、エーテル中のZnCl₂ の1 M溶液 10. 2 ml (0. 0102 mol)、および2-ブロモ酢酸メチル 0. 97 ml (0. 0102 mol) で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (5% EtOAc/トルエン) の後に、5-シクロペントキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 1. 8 g (59%) を油状物として得た。

元素分析 (C₁₈H₂₃NO₃ として) :

理論値: C、71. 74; H、7. 69; N、4. 65。

実測値: C、71. 64; H、7. 89; N、4. 70。

【0047】

G. 5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法により、5-シクロペントキシ-2-エチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 602 mg (2 mmol) を、シリカ上のクロマトグラフィー (33% EtOAc/ヘキサン) により精製された5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 427 mg (収率55%、油状物) に変換した。

元素分析 (C₂₅H₂₉NO₃ として) :

理論値: C、76. 78; H、7. 47; N、3. 58。

実測値: C、76. 68; H、7. 62; N、3. 62。

【0048】

H. 5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール

3-酢酸 ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル 417mg (1.07mmol) をヒドラジン 1.2ml と反応させ、MeOH から結晶化した後、5-シクロペントキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 163mg (収率 39%) を得た (融点 117-118℃)。

元素分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_2$ として) :

理論値 : C、73.62 ; H、7.47 ; N、10.73。

実測値 : C、73.52 ; H、7.61 ; N、10.55。

【0049】

実施例 3 2-エチル-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0050】

A. N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-2-メチルアニリン。

実施例 1、C 項の方法により、4-メトキシ-2-メチルアニリン 13.7g (0.1mol) をジ-tert-ブチルジカルボナート 25g (0.1145mol) と反応させ、ヘキサンから結晶化した後、80-82℃で融解する N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-2-メチルアニリン 17.25g (収率 73%) を得た。

元素分析 ($C_{13}H_{19}NO_3$ として) :

理論値 : C、65.80 ; H、8.07 ; N、5.90。

実測値 : C、65.86 ; H、8.15 ; N、5.61。

【0051】

B. 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシフェニル]-2-ブタノン。

実施例 2、D 項に記載の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-2-メチルアニリン 11.85g (0.05mol) を 1.3M sec-ブチルリチウム/シクロヘキサン (81ml、0.105mol) および N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド 6.1g (0.052mol) で処理すると、5% EtOAc/トルエンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーの後に、80-81℃で融解する 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシフェニル]-2-ブタノン 10.9g (収率 74%) が得られた。

元素分析 ($C_{16}H_{23}NO_4$ として) :

理論値 : C、65.51 ; H、7.90 ; N、4.77。

実測値 : C、65.69 ; H、7.89 ; N、4.90。

【0052】

C. 2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール。

1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシフェニル]-2-ブタノン (7.33g、0.025mol) を、実施例 2、E 項に記載のようにトリフルオロ酢酸 20ml で処理し、生成物をシリカ上のクロマトグラフィーに付し 20% EtOAc/ヘキサンで溶出すると、2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール 2.54g (収率 58%) が白色固体として得られた (mp 49-50℃)。

元素分析 ($C_{11}H_{13}NO$ として) :

理論値 : C、75.40 ; H、7.48 ; N、7.99。

実測値 : C、75.64 ; H、7.61 ; N、8.04。

【0053】

D. 2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例 1、E 項と同様にして、5-メトキシ-2-エチル-1H-インドール 3.5g (0.02mol) をヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6M 溶液 12.5ml (0.02mol)、エーテル中の $ZnCl_2$ の 1M 溶液 20ml (0.02mol)、および 2-ブロモ酢酸メチル 1.89ml (0.02mol) で処理すると、シリカ上のクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー（トルエン→10% EtOAc／トルエン）の後に2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸

メチルエステル3.32g（59%）が油状物として得られた。

元素分析（ $C_{14}H_{17}NO_3$ として）：

理論値：C、67.99；H、6.93；N、5.66。

実測値：C、67.73；H、6.94；N、5.39。

【0054】

E. 2-エチル-5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル。

DMF 25ml 中の2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル2.47g（0.01mol）の溶液をt-ブトキシドカリウム1.12g（0.01mol）で処理し、0.5時間攪拌し、塩化ベンジル1.15ml（0.01mol）を加えた。72時間後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、次にこのEtOAc溶液を4回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧濃縮の後、生成物をトルエン→10% EtOAc／トルエンの勾配で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにより精製すると、2-エチル-5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル1.5g（収率44%）が油状物として得られた。

元素分析（ $C_{21}H_{23}NO_3$ として）：

理論値：C、74.75；H、6.87；N、4.15。

実測値：C、75.00；H、6.99；N、4.28。

【0055】

F. 2-エチル-5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、2-エチル-5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル748mg（2.2mmol）をヒドラジン2.2mlと反応させ、冷却した反応混合物から結晶化した2-エチル-5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド552mg（収率74%）を得た（融点138-140℃）。

元素分析（ $C_{20}H_{23}N_3O_2$ として）：

理論値：C、71.19；H、6.87；N、12.45。

実測値：C、71.13；H、6.86；N、12.33。

【0056】

実施例4 1-（[1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル）-2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0057】

A. 1-（[1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル）-2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル。

実施例1、F項の方法を適用して、2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル483mg（2mmol）を60% NaH／鉱油48mg（2mmol）および2-（ブロモメチル）-ビフェニル0.37ml（2mmol）で処理すると、シリカ上のクロマトグラフィー（20% EtOAc／ヘキサンによる溶出）後に1-（[1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル）-2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル362mg（収率44%）が油状物として得られた。

元素分析（ $C_{27}H_{27}NO_3$ として）：

理論値：C、78.42；H、6.58；N、3.39。

実測値：C、78.70；H、6.59；N、3.43。

【0058】

B. 1-（[1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル）-2-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて1-（[1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル

10

20

30

40

50

) - 2 - エチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - 酢酸 メチルエステル 859 mg (2.15 mmol) をヒドラジン 2.5 ml と反応させ、MeOH から結晶化される 1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 2 - エチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - 酢酸 ヒドラジド 300 mg (収率 36%) を得た (mp 123 - 125 °C)。

元素分析 ($C_{26}H_{27}N_3O_2$ として) :

理論値 : C、75.52 ; H、6.58 ; N、10.16。

実測値 : C、75.29 ; H、6.65 ; N、9.95。

【0059】

実施例 5 5 - メトキシ - 1 - (フェニルメチル) - 2 - プロピル - 1 H - インドール - 3 - 酢酸 ヒドラジド の製造。 10

【0060】

A. 1 - [2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシフェニル] - 2 - ペンタノン。

実施例 2、D 項に記載の方法を用いて、N - t - ブトキシカルボニル - 4 - メトキシ - 2 - メチルアニリン 15.17 g (0.064 mol) を 1.3 M sec - ブチルリチウム / シクロヘキサン (100 ml、0.13 mol) および N - メトキシ - N - メチルブタンアミド 8.4 g (0.064 mol) で処理し、5% EtOAc / トルエンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーの後、77 - 78 °C で融解する 1 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ペンタノン 14.31 g (収率 73%) を得た。 20

元素分析 ($C_{17}H_{25}NO_4$ として) :

理論値 : C、66.43 ; H、8.20 ; N、4.56。

実測値 : C、66.42 ; H、8.09 ; N、4.71。

【0061】

B. 5 - メトキシ - 2 - プロピル - 1 H - インドール。

1 - [2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシフェニル] - 2 - ペンタノン (14.27 g、0.0465 mol) を、実施例 2、E 項に記載のようにトリフルオロ酢酸 20 ml で処理し、生成物をヘキサンから結晶化すると、5 - メトキシ - 2 - プロピル - 1 H - インドール 5.5 g (収率 58%) が白色固体として得られた (mp 49 - 50 °C)。 30

元素分析 ($C_{12}H_{15}NO$ として) :

理論値 : C、76.16 ; H、7.99 ; N、7.40。

実測値 : C、76.36 ; H、8.07 ; N、7.52。

【0062】

C. 5 - メトキシ - 2 - プロピル - 1 H - インドール - 3 - 酢酸 メチルエステル。

実施例 1、E 項と同様にして、5 - メトキシ - 2 - プロピル - 1 H - インドール 5.125 g (0.0271 mol) をヘキサン中の n - ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 16.9 ml (0.0271 mol)、エーテル中の $ZnCl_2$ の 1 M 溶液 27.1 ml (0.0271 mol)、および 2 - プロモ酢酸メチル 2.7 ml (0.0271 mol) で処理すると、シリカ上のクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) の後に 5 - メトキシ - 2 - プロピル - 1 H - インドール - 3 - 酢酸 メチルエステル 4.65 g (66%) が油状物として得られた。 40

元素分析 ($C_{15}H_{19}NO_3$ として) :

理論値 : C、68.94 ; H、7.33 ; N、5.36。

実測値 : C、68.69 ; H、7.36 ; N、5.63。

【0063】

D. 5 - メトキシ - 1 - (フェニルメチル) - 2 - プロピル - 1 H - インドール - 3 - 酢酸 メチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5 - メトキシ - 2 - プロピル - 1 H - インドール 50

ー3-酢酸 メチルエステル 522mg (2mmol) を60%NaH/鉱油48mg (2mmol) および臭化ベンジル0.24ml (2mmol) と反応させ、シリカクロマトグラフィーの後に、5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-2-プロピル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 501mg (収率71%) が油状物として得られた。

【0064】

E. 5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-2-プロピル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-2-プロピル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 480mg (1.37mmol) をヒドラジン 1.4ml と反応させ、MeOHから結晶化した後に5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-2-プロピル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 56mg (収率74%) を得た (融点140-141℃)。

元素分析 (C₂₁H₂₅N₃O₂ として) :

理論値: C、71.77; H、7.17; N、11.96。

実測値: C、71.98; H、7.12; N、11.98。

【0065】

実施例6 2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0066】

A. N-tert-ブトキシカルボニル-2,4-ジメチルアニリン。

実施例1、C項の方法によって、2,4-ジメチルアニリン 27.4g (0.2mol) をジ-tert-ブチルジカルボナート 50g (0.229mol) と反応させ、ヘキサンから結晶化した後に、90-91℃で融解するN-tert-ブトキシカルボニル-2,4-ジメチルアニリン 18.42g (収率76%) を得た。

元素分析 (C₁₃H₁₉NO₂ として) :

理論値: C、70.56; H、8.65; N、6.33。

実測値: C、67.18; H、8.90; N、5.39。

【0067】

B. 2-エチル-5-メチル-1H-インドール。

実施例1、D項に記載の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-2,4-ジメチルアニリン 11.05g (0.05mol) を1.3Msec-ブチルリチウム 81ml およびN-メトキシ-N-メチルプロパンアミド 6.1g (0.05mol) と反応させ、粗製の1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メチルフェニル]-2-ペンタノンを得た。この物質をトリフルオロ酢酸で処理しEtOAc/ヘキサンから結晶化すると、2-エチル-5-メチル-1H-インドール 1.82g (収率13%) が得られた。mp 77-78℃。

元素分析 (C₁₁H₁₃N として) :

理論値: C、82.97; H、8.23; N、8.80。

実測値: C、83.19; H、8.35; N、8.89。

【0068】

C. 2-エチル-5-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。 実施例1、E項と同様にして、2-エチル-5-メチル-1H-インドール 3.18g (0.02mol) をヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.6M溶液 12.5ml (0.02mol)、エーテル中のZnCl₂の1M溶液 20ml (0.02mol)、および2-プロモ酢酸メチル 1.89ml (0.02mol) で処理すると、シリカ上のクロマトグラフィー (トルエン→20%EtOAc/ヘキサン) の後に2-エチル-5-メチル-1H-インドール-3-酢酸

メチルエステル 3.23g (70%) が油状物として得られた。

元素分析 (C₁₄H₁₇NO₂ として) :

10

20

30

40

50

理論値：C、72.70；H、7.41；N、6.06。

実測値：C、70.76；H、7.29；N、5.85。

【0069】

D. 2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル。

実施例3、E項に記載の方法を用いて、2-エチル-5-メチル-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル1.73g(0.0075mol)をt-ブトキシドカリウム0.84g(0.0075mol)および塩化ベンジル0.86ml(2mmol)と反応させ、シリカクロマトグラフィー(2%EtOAc/トルエン)の後に、2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル1.74g(収率71%)が油状物として得られた。 10

元素分析(C₂₁H₂₃NO₂として)：

理論値：C、78.47；H、7.21；N、4.36。

実測値：C、78.68；H、7.30；N、4.42。

【0070】

E. 2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル1.4g(0.0044mol)をヒドラジン2mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に2-エチル-5-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド0.77g(収率55%)を得た(融点115-125℃)。 20

元素分析(C₂₀H₂₃N₃Oとして)：

理論値：C、74.74；H、7.21；N、13.07。

実測値：C、74.73；H、7.23；N、13.00。

【0071】

実施例7 2-エチル-5-フルオロ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0072】

A. N-t-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-2-メチルアニリン。 30

実施例1、C項の方法によって、4-フルオロ-2-メチルアニリン44g(0.352mol)をジ-tert-ブチルジカルボナート80.75g(0.37mol)と反応させ、ヘキサンから結晶化した後に、93-95℃で融解するN-t-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-2-メチルアニリン60.1g(収率76%)を得た。

元素分析(C₁₂H₁₆FN₂O₂として)：

理論値：C、63.98；H、7.16；N、6.22。

実測値：C、63.84；H、7.32；N、6.26。

【0073】

B. 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロフェニル]-2-ペンタノン。 40

実施例2、D項に記載の方法を用いて、N-t-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-2-メチルアニリン14.4g(0.064mol)を1.3Msec-ブチルリチウム100mlおよびN-メトキシ-N-メチルプロパンアミド7.5g(0.064mol)と反応させ、ヘキサンから結晶化した後に、1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロフェニル]-2-ペンタノン11.2g(収率62%)を得た。mp 110-112℃。

元素分析(C₁₅H₂₀FN₂O₃として)：

理論値：C、64.04；H、7.17；N、4.98。

実測値：C、63.02；H、7.29；N、4.93。

【0074】

C. 2-エチル-5-フルオロ-1H-インドール。

実施例2、E項に記載されるようにして、1-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロフェニル]-2-ペンタノン(19.0g、0.0676mol)をトリフルオロ酢酸25mlで処理し、生成物をシリカ上のクロマトグラフィーに付し、トルエンで溶出すると、2-エチル-5-フルオロ-1H-インドール8.89g(収率81%)が白色固体として得られた。mp 41-42℃。

元素分析(C₁₀H₁₀FNとして)：

理論値：C、73.60；H、6.18；N、8.58。

実測値：C、73.37；H、6.39；N、8.31。

【0075】

D. 2-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例1、E項と同様にして、2-エチル-5-フルオロ-1H-インドール8.8g(0.054mol)をヘキサン中の*n*-ブチルリチウムの1.6M溶液34.4ml(0.055mol)、エーテル中のZnCl₂の1M溶液55ml(0.055mol)、および2-ブromo酢酸メチル5.21ml(0.055mol)で処理すると、シリカ上のクロマトグラフィー(5%EtOAc/トルエン)の後に2-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル6.9g(54%)が油状物として得られた。

元素分析(C₁₃H₁₄FN₂O₂として)：

理論値：C、66.37；H、6.00；N、5.95。

実測値：C、66.47；H、6.15；N、5.97。

【0076】

E. 2-エチル-5-フルオロ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例3、E項に記載の方法を用いて、2-エチル-5-フルオロ-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル3.17g(0.0135mol)を*t*-ブトキシドカリウム1.5g(0.0135mol)および塩化ベンジル1.55ml(0.0135mol)と反応させ、シリカクロマトグラフィー(5%EtOAc/トルエン)の後に、2-エチル-5-フルオロ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル3.76g(収率71%)が油状物として得られた。

元素分析(C₂₀H₂₀FN₂O₂として)：

理論値：C、73.83；H、6.20；N、4.30。

実測値：C、74.41；H、6.35；N、4.19。

【0077】

F. 2-エチル-5-フルオロ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、2-エチル-5-フルオロ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル3.7g(0.0114mol)をヒドラジン10mlと反応させ、MeOH/水から結晶化した後に2-エチル-5-フルオロ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド1.63g(収率44%)を得た(mp 127-128℃)。

元素分析(C₁₉H₂₀FN₃Oとして)：

理論値：C、70.13；H、6.19；N、12.91。

実測値：C、70.26；H、6.17；N、12.71。

【0078】

実施例8 6-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0079】

A. N-*t*-ブトキシカルボニル-4-クロロ-2-メチルアニリン。

実施例1、C項の方法によって、5-クロロ-2-メチルアニリン28.3g(0.2m 50

10

20

30

40

ole) をジ-tert-ブチルジカルボナート 48.1 g (0.22 mol) と反応させ、ヘキサンから結晶化した後に、100-102℃で融解するN-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-メチルアニリン 37.1 g (収率 77%) を得た。

元素分析 ($C_{12}H_{16}ClNO_2$ として) :

理論値 : C、59.63 ; H、6.67 ; N、5.79。

実測値 : C、59.75 ; H、6.83 ; N、5.74。

【0080】

B. 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロフェニル]-2-ブタノン。

実施例 2、D 項に記載の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-4-クロロ-2-メチルアニリン 7.73 g (0.032 mol) を 1.3 M sec-ブチルリチウム 50 ml (0.065 mol) および N-メトキシ-N-メチルアセトアミド 3.3 g (0.032 mol) と反応させ、ヘキサンから結晶化した後に、1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロフェニル]-2-ブタノン 3.49 g (収率 38%) を得た。mp 89-90℃。

元素分析 ($C_{14}H_{18}ClNO_3$ として) :

理論値 : C、59.26 ; H、6.39 ; N、4.94。

実測値 : C、59.14 ; H、6.30 ; N、5.16。

【0081】

C. 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール。

実施例 2、E 項に記載されるようにして、1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロフェニル]-2-ブタノン (3.49 g、0.0123 mol) をトリフルオロ酢酸 10 ml で処理し、生成物をシリカ上のクロマトグラフィーに付し、勾配溶媒 (トルエン→5% EtOAc/トルエン) で溶出すると、6-クロロ-2-メチル-1H-インドール 1.2 g (収率 59%) が白色固体として得られた。mp 120-122℃。

元素分析 (C_9H_8ClN として) :

理論値 : C、65.23 ; H、4.87 ; N、8.46。

実測値 : C、65.09 ; H、5.07 ; N、8.24。

【0082】

D. 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例 1、E 項と同様にして、6-クロロ-2-メチル-1H-インドール 2.2 g (0.0133 mol) をヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 8.3 ml (0.0133 mol)、エーテル中の $ZnCl_2$ の 1 M 溶液 14 ml (0.014 mol)、および 2-ブロモ酢酸メチル 1.26 ml (0.0133 mol) で処理すると、シリカ上のクロマトグラフィー (勾配、トルエン→10% EtOAc/トルエン) の後に 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 2.1 g (66%) が油状物として得られた。

元素分析 ($C_{12}H_{12}ClNO_2$ として) :

理論値 : C、60.64 ; H、5.09 ; N、5.89。

実測値 : C、60.78 ; H、5.10 ; N、5.84。

【0083】

E. 6-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例 3、E 項に記載の方法を用いて、6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 1.0 g (0.00421 mol) を tert-ブトキシドカリウム 0.472 g (0.00421 mol) および塩化ベンジル 0.48 ml (0.00421 mol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (勾配、トルエン→10% EtOAc/トルエン) の後に、6-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 0.97 g (収率 70%) が得られた。mp 92-93℃。

10

20

30

40

50

元素分析 ($C_{19}H_{18}ClNO_2$ として) :

理論値 : C、69.62 ; H、5.54 ; N、4.27。

実測値 : C、69.84 ; H、5.49 ; N、4.55。

【0084】

F. 6-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、6-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル0.97g (2.96mmol) をヒドラジン3ml と反応させ、MeOHから結晶化した後に6-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド0.4g (収率41%) を得た。mp 179-181℃。

10

元素分析 ($C_{18}H_{18}ClN_3O$ として) :

理論値 : C、65.95 ; H、5.54 ; N、12.82。

実測値 : C、65.54 ; H、5.47 ; N、12.21。

【0085】

実施例9 5-ベンジルオキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0086】

A. 5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

実施例1、E項の記載のようにして、5-ベンジルオキシ-1H-インドール80g (0.358mol) をヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム222ml、エーテル中の1M $ZnCl_2$ 360ml、および2-ブロモ酢酸エチル39.92mlで処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (勾配、トルエン→5% EtOAc / トルエン) の後に5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル30g (収率27%) を得た。mp 57-59℃。

20

元素分析 ($C_{19}H_{19}NO_3$ として) :

理論値 : C、73.77 ; H、6.19 ; N、5.43。

実測値 : C、73.75 ; H、6.34 ; N、4.50。

【0087】

B. 5-ベンジルオキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル

30

実施例3、E項に記載の方法を用いて、5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル6.18g (0.02mol) をt-ブトキシドカリウム2.24g (0.02mol) および塩化ベンジル2.3ml (0.02mol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (勾配、トルエン→6% EtOAc / トルエン) の後に5-ベンジルオキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル5.0g (収率63%) を得た。mp 107-109℃。

元素分析 ($C_{26}H_{25}NO_3$ として) :

理論値 : C、78.17 ; H、6.31 ; N、3.51。

実測値 : C、78.46 ; H、6.60 ; N、3.59。

40

【0088】

C. 5-ベンジルオキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-ベンジルオキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル2.0g (5mmol) をヒドラジン3ml と反応させ、MeOHから結晶化した後に5-ベンジルオキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド1.25g (収率62%) を得た。mp 149-150℃。

元素分析 ($C_{24}H_{23}N_3O_2$ として) :

理論値 : C、74.78 ; H、6.01 ; N、10.90。

50

実測値：C、74.91；H、6.04；N、10.97。

【0089】

実施例10 2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0090】

A. 2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

メタノール500ml中の2-メチル-1H-インドール-3-酢酸25g(0.132mol)の溶液にメタンスルホン酸10mlを加え、混合物を24時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、このEtOAc溶液を水、Na₂CO₃溶液、および水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥した後、溶媒を減圧で除くと2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル26.62g(収率97%)が油状物として得られた。

10

元素分析(C₁₂H₁₃NO₂として)：

理論値：C、70.92；H、6.45；N、6.89。

実測値：C、70.71；H、6.48；N、7.08。

【0091】

B. 2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例3、E項に記載の方法を用いて、2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル6.09g(0.03mol)をt-ブトキシドカリウム3.36g(0.03mol)および塩化ベンジル3.45ml(0.03mol)と反応させ、シリカクロマトグラフィー(勾配、トルエン→5%EtOAc/トルエン)の後に、2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル6.0g(68%)を得た。mp 71-73℃。

20

元素分析(C₁₉H₁₉NO₂として)：

理論値：C、77.79；H、6.53；N、4.77。

実測値：C、78.00；H、6.51；N、5.06。

【0092】

C. 2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル2.0g(6.83mmol)をヒドラジン5mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド1.2g(収率60%)を得た。mp 140-143℃。

30

元素分析(C₁₈H₁₉N₃Oとして)：

理論値：C、73.30；H、6.53；N、14.32。

実測値：C、73.95；H、6.76；N、14.60。

【0093】

実施例11 1-(2-メトキシ-1-ナフタレニルメチル)-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

40

【0094】

A. 1-(2-メトキシ-1-ナフタレニルメチル)-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例3、E項に記載の方法を用いて、2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル4.06g(0.02mol)をt-ブトキシドカリウム2.24g(0.03mol)および1-クロロメチル-2-メトキシナフタレン4.13g(0.02mol)と反応させ、シリカクロマトグラフィー(勾配、トルエン→5%EtOAc/トルエン)の後に、1-(2-メトキシ-1-ナフタレニルメチル)-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル4.95g(66%)が得られた。mp 120-123℃。

50

元素分析 ($C_{24}H_{23}NO_3$ として) :

理論値 : C、77.19 ; H、6.21 ; N、3.75。

実測値 : C、77.45 ; H、6.27 ; N、3.69。

【0095】

B. 1-(2-メトキシ-1-ナフタレニルメチル)-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、2-メチル-1-(2-メトキシ-1-ナフタレニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸メチルエステル4.9g (0.0131 mol) をヒドラジン10mlと反応させ、MeOH/ CH_2Cl_2 から結晶化した後に2-メチル-1-(2-メトキシ-1-ナフタレニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド3.02g (収率62%)を得た。mp 201-203℃。

10

元素分析 ($C_{23}H_{23}N_3O_2$ として) :

理論値 : C、73.97 ; H、6.21 ; N、11.52。

実測値 : C、74.24 ; H、6.28 ; N、11.51。

【0096】

実施例12 1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0097】

A. 1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

20

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル1.2g (5mmol) を60%NaH/鉱油200mg (5mmol) および2-クロロメチルビフェニル0.9ml (5mmol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサン) 後に1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル1.15g (58%) を油状物として得た。

元素分析 ($C_{26}H_{25}NO_3$ として) :

理論値 : C、78.17 ; H、6.31 ; N、3.51。

実測値 : C、78.81 ; H、6.28 ; N、3.47。

【0098】

B. 1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

30

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル859mg (2.15mmol) をヒドラジン2.5mlと反応させ、MeOH/ヘキサンから結晶化した後、1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド300mg (収率36%)を得た。mp 123-125℃。

元素分析 ($C_{24}H_{23}N_3O_2$ として) :

理論値 : C、74.78 ; H、6.01 ; N、10.90。

実測値 : C、75.01 ; H、6.27 ; N、10.87。

40

【0099】

実施例13 5-メトキシ-2-メチル-1-(2-メチル-1-プロピル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0100】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

エタノール500ml中の4-メトキシフェニルヒドラジンヒドロクロリド27.95g (0.16mol) およびレブリン酸19.72g (0.17mol) の溶液に、氷水浴で冷却しながら乾燥塩化水素を0.5時間通気した。浴を取り除き、反応を徐々に加熱還流し、還流を20時間維持した。冷後混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。このEtOAc溶液を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧で溶媒を

50

除去した後、残留物を5% EtOAc／トルエンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 14.2 g (収率36%) が得られた。mp 38-40℃。

元素分析 (C₁₄H₁₇NO₃ として) :

理論値 : C、67.99 ; H、6.93 ; N、5.66。

実測値 : C、68.24 ; H、6.88 ; N、5.75。

【0101】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-(2-メチル-1-プロピル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 2.06 g (10 8.34 mmol)、炭酸カリウム 3 g、および2-メチル-1-プロピルヨウジド 3 ml の溶液を96時間65℃に加熱し、この混合物を水中に注いだ。生成物をEtOAcで抽出し、このEtOAcを4回水洗し、Na₂SO₄で乾燥した。トルエン→10% EtOAc／トルエンの勾配で溶出するシリカクロマトグラフィーにより、5-メトキシ-2-メチル-1-(2-メチル-1-プロピル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 0.26 g (収率10%) が油状物として得られた。

【0102】

C. 5-メトキシ-2-メチル-1-(2-メチル-1-プロピル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載のようにして、5-メトキシ-2-メチル-1-(2-メチル-1 20 -プロピル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 230 mg (0.76 mmol) およびヒドラジン 1 ml を反応させ、MeOHから再結晶すると、5-メトキシ-2-メチル-1-(2-メチル-1-プロピル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 10 mg (収率4.5%) が得られた。mp 113-116℃。

元素分析 (C₁₆H₂₃N₃O₂ として) :

理論値 : C、66.41 ; H、8.01 ; N、14.52。

実測値 : C、65.79 ; H、8.10 ; N、14.76。

【0103】

実施例14 1-デシル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0104】

A. 1-デシル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例3、E項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル 2.47 g (0.01 mol) をt-ブトキシドカリウム 1.12 g (0.01 mol) および臭化デシル 2.07 ml (0.01 mol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (勾配、トルエン→5% EtOAc／トルエン) 後に1-デシル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 2.16 g (56%) を油状物として得た。

元素分析 (C₂₄H₃₇NO₃ として) :

理論値 : C、74.38 ; H、9.62 ; N、3.61。

実測値 : C、74.53 ; H、9.38 ; N、3.57。

【0105】

B. 1-デシル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載のようにして、1-デシル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 2.1 g (0.00545 mol) およびヒドラジン 5 ml を反応させ、MeOHから再結晶した後に、1-デシル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 0.65 g (収率32%) を得た。mp 129-131℃。

元素分析 (C₂₂H₃₅N₃O₂ として) :

30

40

50

理論値：C、70.74；H、9.44；N、11.25。

実測値：C、70.79；H、9.60；N、11.13。

【0106】

実施例15 5-メトキシ-2-メチル-1-オクタデシル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0107】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-オクタデシル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル494mg (2mmol)を、60%NaH/鉱油80mg (2mmol)および臭化オクタデシル667mg (2mmol)と反応させ、MeOHから結晶化の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-オクタデシル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル648mg (65%)を得た。mp 68-69℃。

元素分析 (C₃₂H₅₃NO₃として)：

理論値：C、76.91；H、10.69；N、2.80。

実測値：C、76.71；H、10.50；N、2.99。

【0108】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-オクタデシル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-オクタデシル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル250mg (0.5mmol)をヒドラジン0.5mlと反応させ、反応混合物から結晶化した後に、5-メトキシ-2-メチル-1-オクタデシル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド130mg (収率54%)を得た。mp 121-123℃。

元素分析 (C₃₀H₅₁N₃O₂として)：

理論値：C、74.18；H、10.58；N、8.65。

実測値：C、74.45；H、10.64；N、8.63。

【0109】

実施例16 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0110】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

実施例3、E項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル4.07g (0.0165mol)をt-ブトキシドカリウム1.85g (0.0165mol)および塩化ベンジル1.96ml (0.0165mol)と反応させ、シリカクロマトグラフィー(勾配、トルエン→10%EtOAc/トルエン)の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル3.78g (収率68%)が得られた。mp 63-64℃。

元素分析 (C₂₁H₂₃NO₃として)：

理論値：C、74.75；H、6.87；N、4.15。

実測値：C、74.76；H、6.89；N、4.28。

【0111】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

MeOH 50ml中の5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル1.0g (2.96mmol)およびヒドラジン5mlの溶液を加熱して8時間還流を維持し、冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。このEtOAc溶液を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧で蒸発させ、残留物をエーテルと共に摩砕すると5-メトキシ-2-メチル-1-(フェ

10

20

30

40

50

ニルメチル) - 1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 920 mg (収率 96%) が得られた。mp 161-162°C。

元素分析 (C₁₉H₂₁N₃O₂ として) :

理論値 : C、70.53 ; H、6.54 ; N、12.99。

実測値 : C、70.41 ; H、6.58 ; N、12.93。

【0112】

実施例 17 1-(2-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0113】

A. 1-(2-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。 10

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および o-クロロベンジルクロリド 0.25 ml (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (30% EtOAc/ヘキサンにより溶出) および MeOH からの結晶化の後に、1-(2-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 414 mg (56%) を得た。mp 74-77°C。

元素分析 (C₂₁H₂₂ClNO₃ として) :

理論値 : C、67.83 ; H、5.95 ; N、3.77。 20

実測値 : C、67.88 ; H、6.09 ; N、3.84。

【0114】

B. 1-(2-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-(2-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 395 mg (1.06 mmol) をヒドラジン 1.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、1-(2-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 200 mg (収率 53%) を得た。mp 99-100.5°C。

元素分析 (C₁₉H₂₀ClN₃O₂ として) : 30

理論値 : C、63.77 ; H、5.63 ; N、11.74。

実測値 : C、63.51 ; H、5.77 ; N、11.45。

【0115】

実施例 18 1-(3-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0116】

A. 1-(3-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および m-クロロベンジルクロリド 0.25 ml (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (33% EtOAc/ヘキサンにより溶出) および MeOH からの結晶化の後に、1-(3-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 409 mg (55%) を得た。mp 79-81°C。 40

元素分析 (C₂₁H₂₂ClNO₃ として) :

理論値 : C、67.83 ; H、5.95 ; N、3.77。

実測値 : C、67.55 ; H、5.95 ; N、3.76。

【0117】

B. 1-(3-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール 50

ー 3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-(3-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 395 mg (1.06 mmol) をヒドラジン 1.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、1-(3-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 257 mg (収率 68%) を得た。mp 139-140 °C。

元素分析 (C₁₉H₂₀ClN₃O₂ として) :

理論値 : C、63.77 ; H、5.63 ; N、11.74。

実測値 : C、63.79 ; H、5.69 ; N、11.67。

【0118】

実施例 19 1-(4-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0119】

A. 1-(4-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および p-クロロベンジルクロリド 322 mg (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (30% EtOAc/ヘキサンにより溶出) および MeOH からの結晶化の後に、1-(4-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 348 mg (47%) を得た。mp 98-100 °C。

元素分析 (C₂₁H₂₂ClNO₃ として) :

理論値 : C、67.83 ; H、5.95 ; N、3.77。

実測値 : C、67.98 ; H、5.92 ; N、3.69。

【0120】

B. 1-(4-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-(4-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 333 mg (0.9 mmol) をヒドラジン 1.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、1-(4-クロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 251 mg (収率 78%) を得た。mp 177-180 °C。

元素分析 (C₁₉H₂₀ClN₃O₂ として) :

理論値 : C、63.77 ; H、5.63 ; N、11.74。

実測値 : C、64.02 ; H、5.77 ; N、11.45。

【0121】

実施例 20 1-(2,5-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0122】

A. 1-(2,5-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および (2,5-ジクロロフェニル)メチルクロリド 391 mg (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサンにより溶出) および MeOH からの結晶化の後に、1-(2,5-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 236 mg (29%) を得た。mp 146-148 °C。

元素分析 (C₂₁H₂₁Cl₂NO₃ として) :

10

20

30

40

50

理論値：C、62.08；H、5.21；N、3.45。

実測値：C、62.34；H、5.23；N、3.72。

【0123】

B. 1-(2, 5-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-(2, 5-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 221mg (0.54mmol) をヒドラジン 0.6ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、1-(2, 5-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 135mg (収率64%) を得た。mp 168-170℃。

10

元素分析 (C₁₉H₁₉Cl₂N₃O₂ として)：

理論値：C、58.17；H、4.88；N、10.71。

実測値：C、58.46；H、4.94；N、10.73。

【0124】

実施例21 1-(2, 6-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0125】

A. 1-(2, 6-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494mg (2mmol) を60% NaH/鉱油 80mg (2mmol) および (2, 6-ジクロロフェニル)メチルクロリド 391mg (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、1-(2, 6-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 556mg (68%) を得た。mp 131-131℃。

20

元素分析 (C₂₁H₂₁Cl₂NO₃ として)：

理論値：C、62.08；H、5.21；N、3.45。

実測値：C、61.79；H、5.23；N、3.751。

【0126】

B. 1-(2, 6-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-(2, 6-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 533mg (1.3mmol) をヒドラジン 1.3ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、1-(2, 6-ジクロロフェニルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 250mg (収率61%) を得た。mp 194-196℃。

元素分析 (C₁₉H₁₉Cl₂N₃O₂ として)：

理論値：C、58.17；H、4.88；N、10.71。

実測値：C、58.65；H、4.98；N、10.68。

30

40

【0127】

実施例22 5-メトキシ-1-[(3-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0128】

A. 5-メトキシ-1-[(3-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494mg (2mmol) を60% NaH/鉱油 80mg (2mmol) および m-メチルベンジルクロリド 0.26ml (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、5-

50

メトキシ-1-[(3-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 438mg (62%) を油状物として得た。

元素分析 ($C_{22}H_{25}NO_3$ として) :

理論値 : C、75.19 ; H、7.17 ; N、3.99。

実測値 : C、75.46 ; H、7.29 ; N、3.97。

【0129】

B. 5-メトキシ-1-[(3-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-[(3-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 409mg (1.17mmol) をヒドラジン 1.2ml と反応させ、MeOHから結晶化した後に、5-メトキシ-1-[(3-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 157mg (収率40%) を得た。mp 133-135℃。 10

元素分析 ($C_{20}H_{23}N_3O_2$ として) :

理論値 : C、71.19 ; H、6.87 ; N、12.45。

実測値 : C、71.42 ; H、6.97 ; N、12.66。

【0130】

実施例23 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0131】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。 20

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494mg (2mmol) を60%NaH/鉱油 80mg (2mmol) およびm-トリフルオロメチルベンジルクロリド 389mg (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサンにより溶出) およびMeOHからの結晶化の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 410mg (51%) を得た。mp 95-97℃。

元素分析 ($C_{22}H_{22}F_3NO_3$ として) :

理論値 : C、65.18 ; H、5.47 ; N、3.46。

実測値 : C、65.41 ; H、5.53 ; N、3.60。 30

【0132】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 390mg (0.96mmol) をヒドラジン 1.2ml と反応させ、MeOHから結晶化した後に、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 166mg (収率44%) を得た。mp 162-165℃。 40

元素分析 ($C_{20}H_{20}F_3N_3O_2$ として) :

理論値 : C、61.38 ; H、5.15 ; N、10.74。

実測値 : C、61.58 ; H、5.24 ; N、10.95。

【0133】

実施例24 1-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0134】

A. 1-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。 50

実施例 1、F 項の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 483mg (2mmol) を 60% NaH/鉱油 80mg (2mmol) および 2-(ブロモメチル) ビフェニル 0.37ml (2mmol) で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 567mg (収率 69%) を黄色油状物として得た。

元素分析 ($C_{27}H_{27}NO_3$ として) :

理論値: C、78.42; H、6.58; N、3.39。

実測値: C、78.12; H、6.47; N、3.03。

【0135】

B. 1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 552mg (1.34mmol) をヒドラジン 2.0ml と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (EtOAc により溶出) の後に、1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 150mg (収率 28%) を得た。

元素分析 ($C_{25}H_{25}N_3O_2$ として) :

理論値: C、75.16; H、6.31; N、10.52。

実測値: C、75.01; H、6.34; N、10.26。

【0136】

実施例 25 1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0137】

A. 1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 483mg (2mmol) を 60% NaH/鉱油 80mg (2mmol) および 3-(クロロメチル)-ビフェニル 405mg (2mmol) で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (33% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 510mg (62%) を黄色油状物として得た。

【0138】

B. 1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 490mg (1.2mmol) をヒドラジン 1.2ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 316mg (収率 66%) を得た。

元素分析 ($C_{25}H_{25}N_3O_2$ として) :

理論値: C、75.16; H、6.31; N、10.52。

実測値: C、74.96; H、6.32; N、10.28。

【0139】

実施例 26 5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0140】

A. 5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸。

10

20

30

40

50

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 2.0 g (8.12 mmol) を 60% NaH/鉱油 325 mg (8.12 mmol) および o-メトキシベンジルクロリド 1.272 g (8.12 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 1.74 g (52%) を油状物として得た。MeOH 30 ml および 1N NaOH 15 ml に入れたこの油状物 (1.74 g) を加熱して 20 時間還流を維持した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し、次いでこの EtOAc 溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を減圧で除去し、残留物を MeOH から結晶化すると、5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 1.1 g (収率 68%) が得られた。mp 176-180 °C。

10

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ として) :

理論値 : C、70.78 ; H、6.24 ; N、4.13。

実測値 : C、70.98 ; H、6.24 ; N、4.19。

【0141】

B. 5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例 10、A 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 848 mg (2.5 mmol) を、MeOH 20 ml 中のメタンスルホン酸 0.2 ml で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 655 mg (74%) を得た。mp 98-100 °C。

20

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ として) :

理論値 : C、71.37 ; H、6.56 ; N、3.96。

実測値 : C、71.59 ; H、6.74 ; N、3.81。

【0142】

C. 5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 ヒドラジド。

30

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 640 mg (1.8 mmol) をヒドラジン 2.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、5-メトキシ-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 ヒドラジド 358 mg (収率 56%) を得た。mp 140-143 °C。

元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ として) :

理論値 : C、67.97 ; H、6.56 ; N、11.89。

実測値 : C、68.84 ; H、6.67 ; N、11.84。

【0143】

実施例 27 5-メトキシ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 ヒドラジドの製造。

40

【0144】

A. 5-メトキシ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および m-メトキシベンジルクロリド 313 mg (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、MeOH から結晶化後、5-メトキシ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸

50

エチルエステル 424 mg (58%) を得た。mp 88–90 °C。

元素分析 (C₂₂H₂₅NO₄ として) :

理論値 : C、71.91 ; H、6.86 ; N、3.81。

実測値 : C、72.05 ; H、6.99 ; N、4.07。

【0145】

B. 5-メトキシ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 406 mg (1.1 mmol) をヒドラジン 1.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、5-メ
10
トキシ-1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 240 mg (収率 62%) を得た。mp 161–163 °C。

元素分析 (C₂₀H₂₃N₃O₃ として) :

理論値 : C、67.97 ; H、6.56 ; N、11.89。

実測値 : C、68.00 ; H、6.61 ; N、12.02。

【0146】

実施例 2 8 5-メトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0147】

A. 5-メトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-イン
20
ドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および p-メトキシベンジルクロリド 0.3 ml (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、5-メ
トキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 341 mg (46%) を油状物として得た。

元素分析 (C₂₂H₂₅NO₄ として) :

理論値 : C、71.91 ; H、6.86 ; N、3.81。

実測値 : C、72.62 ; H、6.75 ; N、3.41。
30

【0148】

B. 5-メトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 317 mg (0.86 mmol) をヒドラジン 1.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、5-メ
トキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 124 mg (収率 41%) を得た。mp 161–163 °C。

元素分析 (C₂₀H₂₃N₃O₃ として) :

理論値 : C、67.97 ; H、6.56 ; N、11.89。
40

実測値 : C、68.21 ; H、6.65 ; N、11.95。

【0149】

実施例 2 9 1-[(3-デシルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0150】

A. 1-[(3-デシルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および m-デシルオキシベンジルクロリド 565 mg (2 mmol) と反応さ
50

せ、シリカ上のクロマトグラフィー（20% EtOAc／ヘキサンにより溶出）の後に、
1-[(3-デシルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-イン
ドール-3-酢酸 エチルエステル 590 mg (60%) を油状物として得た。

元素分析 ($C_{31}H_{43}NO_4$ として) :

理論値 : C、75.42 ; H、8.78 ; N、2.84。

実測値 : C、75.21 ; H、9.00 ; N、2.78。

【0151】

B. 1-[(3-デシルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-
インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-[(3-デシルオキシフェニル)メチル]-
5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 571 mg (1.16 mmol) をヒドラジン 1.5 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、
1-[(3-デシルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-イン
ドール-3-酢酸ヒドラジド 188 mg (収率 34%) を得た。mp 66-76 °C。 10

元素分析 ($C_{29}H_{41}N_3O_3$ として) :

理論値 : C、72.62 ; H、8.62 ; N、8.76。

実測値 : C、72.92 ; H、8.66 ; N、6.99。

【0152】

実施例 30 1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチ
ル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。 20

【0153】

A. 1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-
インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-
3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2
mmol) および m-ベンジルオキシベンジルクロリド 465 mg (2 mmol) と反応
させ、シリカ上のクロマトグラフィー（20% EtOAc／ヘキサンにより溶出）および
MeOH からの結晶化の後に、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メ
トキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 376 mg (42%) を得た。mp 6
0-70 °C。 30

元素分析 ($C_{28}H_{29}NO_4$ として) :

理論値 : C、75.82 ; H、6.59 ; N、3.16。

実測値 : C、76.06 ; H、6.56 ; N、3.35。

【0154】

B. 1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-
インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-
5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 369 mg
(0.83 mmol) をヒドラジン 0.83 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後
に、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H
インドール-3-酢酸ヒドラジド 180 mg (収率 51%) を得た。mp 130-13
2 °C。 40

元素分析 ($C_{26}H_{27}N_3O_3$ として) :

理論値 : C、72.71 ; H、6.34 ; N、9.78。

実測値 : C、72.92 ; H、6.50 ; N、9.99。

【0155】

実施例 31 1-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-
1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0156】

A. 1-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-イ 50

ンドール-3-酢酸 エチルエステル。

1:1のテトラヒドロフラン/EtOH 30ml中の1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 357mg (0.8mmol)の溶液を、Pd/BaSO₄ 90mgを用いて60psi (4218g/cm²)の水素で16時間水素化した。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をEtOAcに取り、水および飽和NaCl溶液で洗浄した。MgSO₄で乾燥した後、生成物を1:1のEtOAc/ヘキサン、次いでEtOAcで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと1-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 100mg (収率35%)が得られた。mp 114-116℃。

10

元素分析 (C₂₁H₂₃NO₄として) :

理論値 : C、71.37 ; H、6.56 ; N、3.96。

実測値 : C、71.63 ; H、6.49 ; N、4.14。

【0157】

B. 1-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 76mg (0.22mmol)をヒドラジン 0.22mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、1-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 35mg (収率47%)を得た。mp 201-203℃。

20

元素分析 (C₁₉H₂₁N₃O₃として) :

理論値 : C、67.24 ; H、6.24 ; N、12.38。

実測値 : C、67.46 ; H、6.36 ; N、12.33。

【0158】

実施例3 2 1-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0159】

A. 1-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。。

30

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494mg (2mmol)を60%NaH/鉱油 80mg (2mmol)およびp-ベンジルオキシベンジルクロリド 465mg (2mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (20%EtOAc/ヘキサンにより溶出) およびMeOHからの結晶化の後に、1-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 347mg (39%)を得た。mp 118-119℃。

元素分析 (C₂₈H₂₉NO₄として) :

理論値 : C、75.82 ; H、6.59 ; N、3.16。

実測値 : C、75.94 ; H、6.60 ; N、2.96。

40

【0160】

B. 1-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 315mg (0.7mmol)をヒドラジン 1.0mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、1-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 246mg (収率82%)を得た。mp 179-180℃。

元素分析 (C₂₆H₂₇N₃O₃として) :

50

理論値：C、72.71；H、6.34；N、9.78。

実測値：C、72.76；H、6.43；N、10.01。

【0161】

実施例33 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0162】

A. 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例32、A項に記載の方法を用いて、1-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル（実施例33、A項）357mg（0.8mmol）を水素化し、シリカ上のクロマトグラフィー（25% EtOAc／ヘキサンにより溶出）およびMeOHからの結晶化の後に、1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル202mg（収率77%）を得た。mp 113-115℃。

元素分析（C₂₁H₂₃NO₄として）：

絡論値：C、71.37；H、6.56；N、3.96。

実測値：C、71.08；H、6.57；N、4.18。

【0163】

B. 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル182mg（0.5mmol）をヒドラジン1.0mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド110mg（収率65%）を得た。mp 211-214℃。

元素分析（C₁₉H₂₁N₃O₃として）：

理論値：C、67.24；H、6.24；N、12.38。

実測値：C、67.74；H、6.32；N、11.83。

【0164】

実施例34 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0165】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル494mg（2mmol）を60% NaH／鉱油80mg（2mmol）およびm-ニトロベンジルプロミド432mg（2mmol）と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー（25% EtOAc／ヘキサンにより溶出）およびMeOHからの結晶化の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸

エチルエステル141mg（18%）を得た。mp 105-106℃。

元素分析（C₂₁H₂₂N₂O₅として）：

絡論値：C、65.96；H、5.80；N、7.33。

実測値：C、65.84；H、5.86；N、7.36。

【0166】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル115mg（0.3mmol）をヒドラジン0.3mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、5-メト

10

20

30

40

50

キシ-2-メチル-1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 42 mg (収率 38%) を得た。mp 177-179°C。

元素分析 (C₁₉H₂₀N₄O₄ として) :

理論値 : C、61.95 ; H、5.47 ; N、15.21。

実測値 : C、62.53 ; H、5.56 ; N、14.96。

【0167】

実施例 35 1-[(3-アミノフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0168】

A. 1-[(3-アミノフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。 10

EtOH 50 ml 中の 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 500 mg (1.3 mmol) の溶液を、0.1 g の 5% Pd/C および 60 psi (4218 g/cm²) の水素を用いて室温で 16 時間水素化した。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を 25% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと 1-[(3-アミノフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 234 mg (収率 51%) が油状物として得られた。

元素分析 (C₂₁H₂₄N₂O₃ として) :

理論値 : C、71.57 ; H、6.86 ; N、7.95。 20

実測値 : C、71.18 ; H、6.75 ; N、7.52。

【0169】

B. 1-[(3-アミノフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-[(3-アミノフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 192 mg (0.54 mmol) をヒドラジン 1.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、1-[(3-アミノフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 73 mg (収率 40%) を得た。mp 154-156°C。

元素分析 (C₁₉H₂₂N₄O₂ として) :

理論値 : C、67.44 ; H、6.55 ; N、16.56。 30

実測値 : C、67.47 ; H、6.49 ; N、16.46。

【0170】

実施例 36 5-メトキシ-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0171】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494 mg (2 mmol) を 60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および (1-ブロモエチル) ベンゼン 0.27 ml (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 160 mg (22%) を油状物として得た。 40

元素分析 (C₂₂H₂₅NO₃ として) :

理論値 : C、75.19 ; H、7.17 ; N、3.99。

実測値 : C、75.45 ; H、7.45 ; N、4.40。

【0172】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。 50

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 143mg (0.4mmol) をヒドラジン 0.5ml と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (EtOAc により溶出) の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 80mg (収率 59%) を白色泡状物として得た。

元素分析 ($C_{20}H_{23}N_3O_2$ として) :

理論値 : C、71.19 ; H、6.87 ; N、12.45。

実測値 : C、71.41 ; H、7.07 ; N、12.53。

【0173】

実施例 37 5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。 10

【0174】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 494mg (2mmol) を 60% NaH/鉱油 160mg (4mmol) および 2-ピコリルクロリドヒドロクロリド 328mg (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (50% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 510mg (75%) を油状物として得た。 20

元素分析 ($C_{20}H_{22}N_2O_3$ として) :

理論値 : C、70.99 ; H、6.55 ; N、8.28。

実測値 : C、71.28 ; H、6.84 ; N、8.44。

【0175】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 480mg (1.4mmol) をヒドラジン 1.4ml と反応させ、MeOH から結晶化すると、5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 304mg (収率 67%) を得た。mp 147-148°C。 30

元素分析 ($C_{18}H_{20}N_4O_2$ として) :

理論値 : C、66.65 ; H、6.22 ; N、17.27。

実測値 : C、66.40 ; H、6.21 ; N、17.34。

【0176】

実施例 38 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0177】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。 40

DMSO 5ml に入れた 5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 247mg (1mmol) の溶液に 85% KOH 154mg を加えた。混合物を氷水浴で冷却し、3-ピコリルクロリドヒドロクロリド 164mg (1mmol) を加えた。冷却浴を取り除き、混合物を 4 時間攪拌した。水で希釈した後、生成物を EtOAc で抽出し、この EtOAc 溶液を飽和 NaCl 溶液で洗浄した。MgSO₄ で乾燥した後、生成物を 50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 75mg (収率 22%) が得られた。mp 109-111°C。

元素分析 ($C_{20}H_{22}N_2O_3$ として) :

理論値：C、70.99；H、6.55；N、8.28。

実測値：C、71.05；H、6.66；N、8.20。

【0178】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル340mg (1.0mmol)をヒドラジン1.0mlと反応させ、MeOHから結晶化すると、5-メトキシ-2-メチル-1-[(3-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド54mg (収率17%)を得た。mp 153-154.5℃。

10

元素分析 (C₂₁H₂₀N₄O₂として)：

理論値：C、66.65；H、6.22；N、17.27。

実測値：C、66.84；H、6.36；N、17.17。

【0179】

実施例39 5-メトキシ-2-メチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0180】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル494mg (2mmol)を60%NaH/鉱油160mg (4mmol)および4-ピコリルクロリドヒドロクロリド328mg (2mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(50%EtOAc/ヘキサンにより溶出)の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル480mg (収率71%)が油状物として得られ、これは放置すると固化した。

20

【0181】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル410mg (1.2mmol)をヒドラジン1.2mlと反応させ、MeOHから結晶化すると、5-メトキシ-2-メチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド148mg (収率38%)を得た。mp 192-193.5℃。

30

元素分析 (C₁₈H₂₀N₄O₂として)：

理論値：C、66.65；H、6.22；N、17.27。

実測値：C、66.54；H、6.27；N、17.10。

【0182】

実施例40 5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-キノリル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

40

【0183】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-キノリル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル525mg (2.1mmol)を60%NaH/鉱油168mg (4.2mmol)および2-クロロメチル-キノリンヒドロクロリド450mg (2.1mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(25%EtOAc/ヘキサンにより溶出)の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-キノリル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル466mg (57%)が油状物として得られた。

50

【0184】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-キノリル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-キノリル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル446mg (1.15mmol)をヒドラジン1.0mlと反応させ、MeOHから結晶化すると、5-メトキシ-2-メチル-1-[(2-キノリル)メチル]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド238mg (収率55%)を得た。mp 173-175℃。

元素分析 (C₂₂H₂₂N₄O₂として)：

理論値：C、70.57；H、5.92；N、14.96。

実測値：C、70.37；H、6.02；N、14.93。

10

【0185】

実施例41 5-メトキシ-2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0186】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル494mg (2mmol)を60%NaH/鉱油80mg (2mmol)および1-ブロモ-3-フェニルプロパン0.3ml (2mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(25%EtOAc/ヘキサンにより溶出)の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル424mg (58%)が油状物として得られた。

20

元素分析 (C₂₃H₂₇NO₃として)：

理論値：C、75.59；H、7.45；N、3.83。

実測値：C、75.71；H、7.70；N、3.90。

【0187】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル308mg (0.84mmol)をヒドラジン0.9mlと反応させ、MeOHから結晶化すると、5-メトキシ-2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド93mg (収率31%)を得た。mp 133-135℃。

30

元素分析 (C₂₁H₂₅N₃O₂として)：

理論値：C、71.77；H、7.17；N、11.96。

実測値：C、72.02；H、7.38；N、11.98。

【0188】

実施例42 5-メトキシ-2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

40

【0189】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル494mg (2mmol)を60%NaH/鉱油80mg (2mmol)および4-クロロブチルベンゼン337mg (2mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサンにより溶出)の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル234mg (15%)が油状物として得られた。

元素分析 (C₂₄H₂₉NO₃として)：

50

理論値：C、75.96；H、7.70；N、3.69。

実測値：C、76.18；H、7.73；N、3.79。

【0190】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 215mg (0.57mmol) をヒドラジン 0.6ml と反応させ、MeOH から結晶化すると、5-メトキシ-2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 62mg (収率30%) が得られた。mp 133-135℃。

10

元素分析 (C₂₂H₂₇N₃O₂ として)：

理論値：C、72.30；H、7.45；N、11.50。

実測値：C、72.32；H、7.45；N、11.35。

【0191】

実施例43 2-クロロ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0192】

A. 5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル。

DMF 100ml に入れた5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸 2.0g (10mmol) の溶液を、60%NaH/鉱油 1.0g (25mmol) で少しずつ処理し、10分後に臭化ベンジル 3ml を加えた。22時間後、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し、このEtOAc 溶液を水、飽和NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮の後、残留物をCH₂Cl₂ で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと、5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル 3.7g (収率96%) が油状物として得られた (NMRにより構造を確認した)。

20

【0193】

B. 2-クロロ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル。

30

-5℃に冷却しながら、三弗化ホウ素エーテル錯化合物 0.6ml (4.9mmol) を、CH₂Cl₂ 100ml 中の5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル 770mg (2mmol) に加え、次いでSO₂ Cl₂ 0.24ml (3mmol) を加えた。10分後、NaHCO₃ 水溶液を加え、CH₂Cl₂ 層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧濃縮した。残留物を勾配 (15% エーテル/ヘキサン→100%エーテル) で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付して2-クロロ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル 100mg (収率12%) を得た (構造はNMRにより確認した)。

【0194】

40

C. 2-クロロ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

EtOH 40ml に入れた2-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル 100mg (0.238mmol) およびヒドラジン水和物 5ml の溶液を加熱して1.5時間還流を維持した。反応混合物を冷却し、EtOAc で抽出し、このEtOAc 溶液を飽和NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮した後、残留物をエーテルと共に摩砕し、乾燥すると、2-クロロ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 90mg (収率100%) が得られた。mp 186-187℃。

元素分析 (C₁₈H₁₈ClN₃O₂ として)：

50

理論値：C、62.88；H、5.28；Cl、10.31；N、12.22。

実測値：C、62.31；H、5.62；Cl、10.63；N、11.30。

【0195】

実施例44 2-ブロモ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0196】

A. 2-ブロモ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル。

攪拌しながら、N-ブロモスクシンイミド450mg(2.5mmol)を、CCl₄ 75ml中の5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル(実施例44、A項)910mg(2.4mmol)に加えた。15分後、反応混合物をNa₂S₂O₄水溶液、水、次いで飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。減圧濃縮の後、残留物をCH₂Cl₂で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付し、エーテル/ヘキサンから結晶化すると、2-ブロモ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル420mg(収率69%)が得られた。mp 89-90℃。

元素分析(C₂₅H₂₂BrNO₃として)：

理論値：C、64.66；H、4.78；N、3.02。

実測値：C、64.43；H、4.75；N、2.96。

【0197】

B. 2-ブロモ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

EtOH 50mlに入れた2-ブロモ-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル340mg(0.732mmol)およびヒドラジン水和物5mlの溶液を加熱して2.75時間還流を維持した。反応混合物を冷却し、EtOAcで抽出し、このEtOAc溶液を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。減圧濃縮した後、残留物をエーテル、次いでEtOAcで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付すと、2-ブロモ-5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド200mg(収率71%)が得られた。mp 178-180℃。

元素分析(C₁₈H₁₈BrN₃O₂として)：

理論値：C、55.68；H、4.67；Br、20.58；N、10.82。

実測値：C、54.02；H、4.52；Br、23.17；N、10.69。

【0198】

実施例45 5-メトキシ-2-メチルチオ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0199】

A. 5-メトキシ-2-メチルチオ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル。

CH₂Cl₂ 25ml中のジメチルジスルフィド1.0ml(11mmol)の溶液を-25℃に冷却し、SO₂Cl₂ 0.8ml(10mmol)を加え、冷却浴を取り除き、混合物を攪拌し、室温に昇温させた。この溶液3mlをCH₂Cl₂ 100ml中の5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル(実施例44、A項)770mg(2mmol)に加えた。0.5時間後、反応混合物をNa₂CO₃水溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。減圧濃縮の後、残留物をクロマトグラフィー(20%エーテル/ヘキサン→30%エーテル/ヘキサンの勾配で溶出)に付し、エーテル/ヘキサンから結晶化して、5-メトキシ-2-メチルチオ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル600mg(収率70%)を得た。mp 89-90℃。

元素分析(C₂₆H₂₅NO₃Sとして)：

理論値：C、72.36；H、5.84；N、3.25；S、7.75。

実測値：C、72.43；H、5.87；N、3.30；S、7.60。

【0200】

B. 5-メトキシ-2-メチルチオ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例45、B項に記載の方法を用いて、EtOH40mlに入れた5-メトキシ-2-メチルチオ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸フェニルメチルエステル240mg(0.555)およびヒドラジン水和物5mlを、5-メトキシ-2-メチルチオ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド205mg(収率100%)に変換した。mp181-182℃。

元素分析(C₁₉H₂₁N₃O₂Sとして)：

理論値：C、64.20；H、5.95；N、11.82；S、9.02。

実測値：C、64.05；H、5.99；N、11.53；S、8.75。

【0201】

実施例46 5-メトキシ-2-メチルスルフィニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0202】

A. 5-メトキシ-2-メチルスルフィニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル。

CH₂Cl₂50ml中の5-メトキシ-2-メチルチオ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル460mg(1mmol)の溶液にm-クロロ化安息香酸(純度80-85%)200mg(1.0mmol)を加え、混合物を0.75時間攪拌した。反応混合物をNa₂CO₃溶液で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧濃縮して残留物を得、これをシリカ上のクロマトグラフィー(CH₂Cl₂、次いでエーテルで溶出)に付し、EtOHから結晶化すると、5-メトキシ-2-メチルスルフィニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル424mg(収率95%)が固体として得られた。

元素分析(C₂₆H₂₅NO₄Sとして)：

理論値：C、69.78；H、5.63；N、3.13；S、7.16。

実測値：C、69.99；H、5.76；N、3.24；S、7.11。

【0203】

B. 5-メトキシ-2-メチルスルフィニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例45、B項に記載の方法を用いて、EtOH30mlに入れた5-メトキシ-2-メチルスルフィニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 フェニルメチルエステル380mg(0.85mmol)およびヒドラジン水和物3mlを反応させて生成物を得、EtOAcから結晶化すると、5-メトキシ-2-メチルスルフィニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド270mg(収率85%)が得られた。mp172-174℃。

元素分析(C₁₉H₂₁N₃O₃Sとして)：

理論値：C、61.44；H、5.70；N、11.31；S、8.42。

実測値：C、61.34；H、5.67；N、11.20；S、8.63。

【0204】

実施例47 5-フルオロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0205】

A. 5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例14、A項に記載のようにして、4-フルオロフェニルヒドラジンヒドロクロリド27.95g(0.16mol)およびレブリン酸19.72g(0.17mol)を反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(5%EtOAc/トルエン)の後に5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステルを油状物として得た。

元素分析 ($C_{13}H_{14}FNO_2$ として) :

理論値 : C、66.37 ; H、6.00 ; N、5.95。

実測値 : C、66.12 ; H、6.08 ; N、5.87。

【0206】

B. 5-フルオロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸
エーテルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 470mg (2mmol) を 60% NaH/鉱油 80mg (2mmol) および臭化ベンジル 0.24ml (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサンにより溶出) および MeOH からの結晶化の後に、5-フルオロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エーテルエステル 499mg (77%) を得た。mp 79-81℃。

元素分析 ($C_{20}H_{20}FNO_2$ として) :

理論値 : C、73.83 ; H、6.20 ; N、4.30。

実測値 : C、74.12 ; H、6.30 ; N、4.31。

【0207】

B. 5-フルオロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸
ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-フルオロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エーテルエステル 450mg (1.4mmol) をヒドラジン 2.0ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、5-フルオロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 170mg (収率 39%) を得た。mp 167-169℃。

元素分析 ($C_{18}H_{18}FN_3O$ として) :

理論値 : C、69.44 ; H、5.83 ; N、13.50。

実測値 : C、69.70 ; H、5.87 ; N、13.67。

【0208】

実施例48 5-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0209】

A. 5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例14、A項に記載のようにして、4-クロロフェニルヒドラジンヒドロクロリド 16.01g (0.089mol) およびレブリン酸 10.65g (0.092mol) を EtOH 中の乾燥 HCl で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (15% EtOAc/ヘキサンで溶出) の後に 5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 11.5g (収率 51%) を油状物として得た。

元素分析 ($C_{13}H_{14}ClNO_2$ として) :

理論値 : C、62.03 ; H、5.61 ; N、5.57。

実測値 : C、61.97 ; H、5.58 ; N、5.85。

【0210】

B. 5-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸
エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 503mg (2mmol) を 60% NaH/鉱油 80mg (2mmol) および臭化ベンジル 0.24ml (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、5-クロロ-2-メチル-1-(2-フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エーテルエステル 357mg (52%) を油状物として得た。

元素分析 ($C_{20}H_{20}ClNO_2$ として) :

理論値 : C、70.27 ; H、5.90 ; N、4.10。

実測値：C、70.48；H、5.80；N、3.99。

【0211】

C. 5-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エーテルエステル324mg (0.95mmol) をヒドラジン2.0mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、5-クロロ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド76mg (収率24%)を得た。mp 167-169℃。

元素分析 (C₁₈H₁₈ClN₃Oとして)：

理論値：C、66.95；H、5.53；N、12.82。

実測値：C、66.25；H、5.59；N、12.79。

【0212】

実施例49 5-クロロ-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0213】

A. 5-クロロ-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル(実施例48、A項)503mg (2mmol)を60%NaH/鉱油80mg (2mmol)およびm-クロロベンジルクロリド0.25ml (2mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサンにより溶出)およびMeOHからの結晶化の後に、5-クロロ-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル325mg (43%)を得た。mp 97-106℃。

元素分析 (C₂₀H₁₉Cl₂NO₂として)：

理論値：C、63.84；H、5.09；N、3.72。

実測値：C、64.07；H、5.10；N、3.63。

【0214】

B. 5-クロロ-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-クロロ-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル315mg (0.83mmol)をヒドラジン0.9mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、5-クロロ-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド119mg (収率40%)を得た。mp 168-170℃。

元素分析 (C₁₈H₁₇Cl₂N₃Oとして)：

理論値：C、59.68；H、4.73；N、11.60。

実測値：C、59.79；H、4.86；N、11.83。

【0215】

実施例50 5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0216】

A. 5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例14、A項に記載のようにして、4-ブロモフェニルヒドラジンヒドロクロリド32.3g (0.144mmol)およびレブリン酸15.36ml (0.15mmol)をEtOH300ml中の乾燥HClで処理し、シリカ上のクロマトグラフィー(5%EtOAc/トルエンで溶出)の後に5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル35.72g (収率83%)を得、これは放置すると固化した。mp 65-68℃。

10

20

30

40

50

元素分析 ($C_{13}H_{14}BrNO_2$ として) :

理論値 : C、52.72 ; H、4.77 ; N、4.73。

実測値 : C、52.94 ; H、4.77 ; N、4.95。

【0217】

B. 5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル592mg (2mmol) を60%NaH/鉱油80mg (2mmol) および臭化ベンジル0.24ml (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (33% EtOAc/ヘキサンにより溶出) およびMeOHからの結晶化の後に、5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル330mg (42%) を得た。mp 83-84℃。

10

元素分析 ($C_{20}H_{20}BrNO_2$ として) :

理論値 : C、62.19 ; H、5.22 ; N、3.63。

実測値 : C、62.44 ; H、5.29 ; N、3.59。

【0218】

C. 5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル312mg (0.81mmol) をヒドラジン0.81ml と反応させ、MeOHから結晶化した後に、5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド130mg (収率43%) を得た。mp 181-182℃。

20

元素分析 ($C_{18}H_{18}BrN_3O$ として) :

理論値 : C、58.08 ; H、4.87 ; N、11.29。

実測値 : C、58.37 ; H、4.87 ; N、11.27。

【0219】

実施例51 1-([1, 1'-ビフェニル] -3-イルメチル) -5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0220】

A. 1-([1, 1'-ビフェニル] -3-イルメチル) -5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

30

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル (実施例51、A項) 592mg (2mmol) を60%NaH/鉱油80mg (2mmol) および3-クロロメチルビフェニル405mg (2mmol) と反応させ、反応混合物の後処理およびシリカ上のクロマトグラフィー (33% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、1-([1, 1'-ビフェニル] -3-イルメチル) -5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル690mg (75%) を黄色油状物として得た。

元素分析 ($C_{26}H_{24}BrNO_2$ として) :

40

理論値 : C、67.54 ; H、5.23 ; N、3.03。

実測値 : C、67.73 ; H、5.46 ; N、2.74。

【0221】

B. 1-([1, 1'-ビフェニル] -3-イルメチル) -5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-([1, 1'-ビフェニル] -3-イルメチル) -5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル550mg (1.2mmol) をヒドラジン1.2ml と反応させ、MeOHから結晶化した後に、1-([1, 1'-ビフェニル] -3-イルメチル) -5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド290mg (54%) を得た。mp 162-164℃

50

。

元素分析 ($C_{24}H_{22}BrN_3O$ として) :

理論値 : C、64.29 ; H、4.94 ; N、9.37。

実測値 : C、64.52 ; H、5.05 ; N、9.16。

【0222】

実施例52 1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0223】

A. 1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。 10

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル(実施例51、A項) 592mg (2mmol)を60%NaH/鉱油80mg (2mmol)および3-ベンジルオキシベンジルクロリド465mg (2mmol)と反応させ、反応混合物の後処理およびシリカ上のクロマトグラフィー(33%EtOAc/ヘキサンにより溶出)の後に、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル592mg (60%)を油状物として得た。

【0224】

B. 1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。 20

実施例1、G項に記載の方法を用いて、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル565mg (1.15mmol)をヒドラジン1.2mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド318mg (収率60%)を得た。mp 163-164℃。

元素分析 ($C_{25}H_{24}BrN_3O_2$ として) :

理論値 : C、62.77 ; H、5.06 ; N、8.78。

実測値 : C、62.69 ; H、5.21 ; N、8.75。

【0225】

実施例53 4-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。 30

【0226】

A. 4-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステルおよび6-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例14、A項に記載のようにして、3-ブロモフェニルヒドラジンヒドロクロリド25.0g (0.112mol)およびレブリン酸12.28ml (0.12mol)をEtOH 300ml中の乾燥HClで処理し、反応を後処理して油状物を得た。15%EtOAc/トルエンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにより、初期の画分中に6-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル11.84g (収率36%)を得、これは放置すると固化した。mp 95-98℃。 40

元素分析 ($C_{13}H_{14}BrNO_2$ として) :

理論値 : C、52.72 ; H、4.77 ; N、4.73。

実測値 : C、53.59 ; H、4.89 ; N、4.31。

上記クロマトグラフィーから、後期の画分中に油状物を得、これをシクロヘキサンと共に摩砕すると4-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル1.8g (収率5.5%)が得られた。mp 74-84℃。

元素分析 ($C_{13}H_{14}BrNO_2$ として) :

理論値 : C、52.72 ; H、4.77 ; N、4.73。

実測値 : C、52.97 ; H、4.78 ; N、4.66。

【0227】

50

B. 4-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、4-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル1.18g(4mmol)を60%NaH/鉱油160mg(2mmol)および臭化ベンジル0.48ml(4mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(25%EtOAc/ヘキサンにより溶出)およびMeOHからの結晶化の後に、4-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル1.2g(78%)を得た。mp 133-135℃。

元素分析(C₂₀H₂₀BrNO₂として)：

理論値：C、62.19；H、5.22；N、3.63。

実測値：C、62.46；H、5.31；N、3.64。

【0228】

C. 4-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、4-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル386mg(1.0mmol)をヒドラジン1.0mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、4-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド214mg(収率58%)を得た。mp 182-183℃。

元素分析(C₁₈H₁₈BrN₃Oとして)：

理論値：C、58.08；H、4.87；N、11.29。

実測値：C、58.11；H、4.90；N、11.49。

【0229】

実施例54 6-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0230】

A. 6-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、6-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル(実施例54、A項)1.18g(4mmol)を60%NaH/鉱油160mg(2mmol)および臭化ベンジル0.48ml(4mmol)と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(25%EtOAc/ヘキサンにより溶出)およびMeOHからの結晶化の後に、6-ブロモ-2-メチル-1-(2-フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル776mg(50%)を得た。mp 99-100℃。

元素分析(C₂₀H₂₀BrNO₂として)：

理論値：C、62.19；H、5.22；N、3.63。

実測値：C、62.18；H、5.29；N、3.59。

【0231】

B. 6-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、6-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル360mg(0.93mmol)をヒドラジン1.0mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、6-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド178mg(収率51%)を得た。mp 183-184℃。

元素分析(C₁₈H₁₈BrN₃Oとして)：

理論値：C、58.08；H、4.87；N、11.29。

実測値：C、58.33；H、4.96；N、11.28。

【0232】

10

20

30

40

50

実施例 55 2-メチル-4-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0233】

A. 2-メチル-4-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

EtOH 25 ml に、4-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル(実施例 54、B 項) 386 mg (1.0 mmol)、Pd[P(C₆H₅)₃]₄ 139 mg (0.12 mmol)、および 2M Na₂CO₃ 溶液 4.5 ml を加えた。この溶液に、EtOH 5 ml 中のフェニルホウ酸 281 mg (2.3 mmol) を加え、得られた混合物を加熱して 16 時間還流を維持した。冷却後、混合物を EtOAc で希釈し、セライトで濾過した。濾液を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮した。残留物を 25% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付し、次いで MeOH から 2 回再結晶すると、2-メチル-4-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル 142 mg (収率 37%) が得られた。mp 115-117°C。

元素分析(C₂₆H₂₅NO₂として)：

理論値：C、81.43；H、6.57；N、3.65。

実測値：C、81.15；H、6.70；N、3.71。

【0234】

B. 2-メチル-4-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、2-メチル-4-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル 127 mg (0.33 mmol) をヒドラジン 0.35 ml と反応させ、MeOH/ヘキサンから結晶化した後に、2-メチル-4-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 40 mg (収率 32%) を得た。mp 73-77°C。

元素分析(C₂₄H₂₃N₃Oとして)：

理論値：C、78.02；H、6.27；N、11.37。

実測値：C、78.10；H、6.35；N、11.44。

【0235】

実施例 56 2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0236】

A. 2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

実施例 56、A 項に記載の方法を用いて、5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル(実施例 51、B 項) 266 mg (0.7 mmol)、Pd[P(C₆H₅)₃]₄ 194 mg (0.168 mmol)、2M Na₂CO₃ 溶液 3.2 ml、およびフェニルホウ酸 196 mg (1.6 mmol) を反応させ、シリカクロマトグラフィーおよび MeOH からの結晶化の後に、2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル 95 mg (収率 35%) が得られた。mp 116-119°C。

元素分析(C₂₆H₂₅NO₂として)：

理論値：C、81.43；H、6.57；N、3.65。

実測値：C、81.41；H、6.64；N、3.85。

【0237】

B. 2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル 80 mg (0.2 mmol) をヒド

10

20

30

40

50

ラジン0.5mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド26mg(収率35%)を得た。mp154-156℃。

元素分析(C₂₄H₂₃N₃Oとして)：

理論値：C、78.02；H、6.27；N、11.37。

実測値：C、78.26；H、6.28；N、11.34。

【0238】

実施例57 2-メチル-6-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0239】

A. 2-メチル-6-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル。

実施例56、A項に記載の方法を用いて、6-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル(実施例55、A項)386mg(1.0mmol)、Pd[P(C₆H₅)₃]₄139mg(0.12mmol)、2M Na₂CO₃溶液4.5ml、およびフェニルホウ酸281mg(2.3mmol)を反応させ、シリカクロマトグラフィーおよびMeOHからの結晶化の後に、2-メチル-6-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル198mg(収率52%)が得られた。mp90-93℃。

元素分析(C₂₆H₂₅NO₂として)：

理論値：C、81.43；H、6.57；N、3.65。

実測値：C、81.20；H、6.73；N、3.70。

【0240】

B. 2-メチル-6-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、2-メチル-6-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸エチルエステル170mg(0.2mmol)をヒドラジン0.45mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、2-メチル-6-フェニル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド66mg(収率41%)を得た。mp146-147℃。元素分析(C₂₄H₂₃N₃Oとして)：

理論値：C、78.02；H、6.27；N、11.37。

実測値：C、78.24；H、6.26；N、11.27。

【0241】

実施例58 1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-2-メチル-5-フェニル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

実施例56、A項に記載の方法を用いて、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド(実施例53、B項)95.6mg(0.02mmol)、Pd[P(C₆H₅)₃]₄28mg(0.024mmol)、2M Na₂CO₃溶液0.9ml、およびフェニルホウ酸56.12mg(0.46mmol)を反応させて生成物を得、シリカ上のクロマトグラフィーに付した。カラムをまず25%EtOAc/ヘキサン、EtOAc、次いで2%MeOH/EtOAcで溶出し、MeOHからの結晶化の後に、1-[(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-2-メチル-5-フェニル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド22mg(収率23%)が得られた。mp114-121℃。

元素分析(C₃₁H₂₉N₃O₂として)：

理論値：C、78.29；H、6.15；N、8.84。

実測値：C、78.37；H、6.20；N、9.06。

【0242】

実施例59 2,5-ジメチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

A. 2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例14、A項に記載のようにして、4-メチルフェニルヒドラジンヒドロクロリド25g (0.158mol) およびレブリン酸18.3g (0.158mol) をEtOH 500ml中の乾燥HClで処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (5% EtOAc/トルエンで溶出) の後に、2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル30.3g (収率77%) を得、これは放置すると固化した。mp 40-42℃。

元素分析 (C₁₄H₁₇NO₂ として) :

理論値: C、72.70; H、7.41; N、6.06。

実測値: C、72.53; H、7.54; N、6.00。

【0243】

B. 2, 5-ジメチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル464mg (2mmol) を60% NaH/鉱油80mg (2mmol) および臭化ベンジル0.24ml (2mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (33% EtOAc/ヘキサンにより溶出) の後に、2, 5-ジメチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル330mg (42%) を得た。mp 66-69℃。

元素分析 (C₂₁H₂₃NO₂ として) :

理論値: C、78.47; H、7.21; N、4.36。

実測値: C、78.27; H、7.13; N、4.36。

【0244】

C. 2, 5-ジメチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項に記載の方法を用いて、2, 5-ジメチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル375mg (1.2mmol) をヒドラジン2.0mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、2, 5-ジメチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド144mg (収率39%) を得た。mp 165-166℃。

元素分析 (C₁₉H₂₁N₃O として) :

理論値: C、74.24; H、6.89; N、13.67。

実測値: C、74.49; H、6.81; N、13.77。

【0245】

実施例60 5-tert-ブチル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0246】

A. 5-tert-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例14、A項に記載のようにして、4-tert-ブチルフェニルヒドラジンヒドロクロリド10g (0.05mol) およびレブリン酸5.8g (0.05mol) をEtOH 200ml中の乾燥HClで処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (5% EtOAc/トルエンで溶出) の後に5-tert-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステルを油状物として得た。

元素分析 (C₁₇H₂₃NO₂ として) :

理論値: C、74.69; H、8.48; N、5.12。

実測値: C、72.95; H、8.36; N、6.29。

【0247】

B. 5-tert-ブチル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-tert-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル546mg (2mmol) を60% NaH/鉱油80mg (

10

20

30

40

50

2 mmol) および臭化ベンジル 0.24 ml (2 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (33% EtOAc / ヘキサンにより溶出) の後に、5-*t*-ブチル-2-メチル-1-(2-フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸 エチルエステル 448 mg (62%) を得た。mp 102-105°C。

元素分析 (C₂₄H₂₉NO₂ として) :

理論値 : C、79.30 ; H、8.04 ; N、3.85。

実測値 : C、79.40 ; H、8.14 ; N、4.04。

【0248】

C. 5-*t*-ブチル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

10

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-*t*-ブチル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸 エチルエステル 396 mg (1.1 mmol) をヒドラジン 2.0 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、5-*t*-ブチル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸ヒドラジド 89 mg (収率 23%) を得た。mp 149-151°C。

元素分析 (C₂₂H₂₇N₃O として) :

理論値 : C、75.61 ; H、7.79 ; N、12.04。

実測値 : C、75.41 ; H、7.76 ; N、12.30。

【0249】

実施例 61 5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

20

CH₂Cl₂ 30 ml 中の 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸ヒドラジド (実施例 17、B 項) 165 mg (0.51 mmol) の溶液に、CH₂Cl₂ 中の 1M BBr₃ 1.0 ml を加え、混合物を 1.5 時間攪拌し、次いでこの BBr₃ 溶液 0.5 ml を加えた。1.5 時間後、反応混合物を Na₂CO₃ 溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧濃縮した。残留物を 2% MeOH / CH₂Cl₂ → 5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付して 5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸ヒドラジド 60 mg (収率 39%) を得た。mp 216-219°C。

元素分析 (C₁₈H₁₉N₃O₂ として) :

30

理論値 : C、69.88 ; H、6.19 ; N、13.58。

実測値 : C、69.65 ; H、6.25 ; N、13.46。

【0250】

実施例 62 2-メチル-1-(フェニルメチル)-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1*H*-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

A. 5-メトキシ-2-メチル-1*H*-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

MeOH 150 ml および硫酸 1 ml 中の 5-メトキシ-2-メチル-1*H*-インドール-3-酢酸 12.2 g (0.0557 mol) の溶液を加熱し 15 時間還流を維持した。冷却後、混合物を重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。この EtOAc 溶液を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。溶媒を減圧で除去し、粗製の 5-メトキシ-2-メチル-1*H*-インドール-3-酢酸 メチルエステル 13 g を得た。

40

【0251】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1*H*-インドール-3-酢酸。

A からの粗製 5-メトキシ-2-メチル-1*H*-インドール-3-酢酸 メチルエステル (56 mmol) を DMF 250 ml および THF およそ 10 ml に溶解し、60% NaH / 鉱油 2.5 g (62 mmol) を加えた。0.5 時間後、臭化ベンジル 8 ml (67 mmol) を加え、混合物を 0.75 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。生成物をシリカ上のクロマトグラフィー (20% エーテル / ヘキサン → 50% エーテル /

50

ヘキサン)に付して5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステルおよびエチルエステルの混合物10.1gを得た。この混合物をEtOH200mlおよび5N NaOH20mlに溶解し、加熱して20.75時間還流を維持した。冷却した後、混合物を5N HClで酸性とし、EtOAcで抽出した。このEtOAc溶液をNaClで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧濃縮すると粗製の5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸7.9g(収率46%)が得られた。

【0252】

C. 5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

10

BBr₃ 3ml(30mmol)をCH₂Cl₂ 250ml中の5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸3.1g(10mmol)に加え、混合物を17時間攪拌した。1N HClと共に攪拌した後、EtOHを幾らか加え、有機層を分離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥し減圧濃縮して粗製の5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸2.95g(収率100%)を得た。この物質1.7gのメタノール溶液をA項に記載のように硫酸で処理し、シリカゲルクロマトグラフィー(30%エーテル/ヘキサン→60%エーテル/ヘキサン)の後に、5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル1.5gを得た。

D. 2-メチル-1-(フェニルメチル)-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

20

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル750mg(2.4mmol)、60%NaH/鉱油100mg(92.5mmol)および2-クロロメチルキノリン500mg(2.8mmol)を反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー(CH₂Cl₂→2%MeOH/CH₂Cl₂により溶出)の後に、2-メチル-1-(フェニルメチル)-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル1.1g(収率65%)を得た。mp113-114℃。

元素分析(C₂₉H₂₆N₂O₃として)：

理論値：C、77.31；H、5.82；N、6.22。

30

実測値：C、77.41；H、5.89；N、6.09。

【0253】

E. 2-メチル-1-(フェニルメチル)-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例1、G項の方法を用いて、2-メチル-1-(フェニルメチル)-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル700mg(1.55mmol)およびヒドラジン3mlを反応させ、反応混合物の冷却および濾過の後、2-メチル-1-(フェニルメチル)-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド450mg(収率64%)を得た。mp195-197℃。

元素分析(C₂₈H₂₆N₄O₂として)：

40

理論値：C、74.65；H、5.82；N、12.43。

実測値：C、74.69；H、5.82；N、12.33。

【0254】

実施例63 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0255】

A. 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸。

実施例63、B項の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル1.35g(5.5mmol)を60%NaH/鉱油240mg(50

6 mmol) および p-クロロベンジルクロリド 970 mg (6 mmol) と反応させ、シリカ上のクロマトグラフィー (20% エーテル/ヘキサン → 35% エーテル/ヘキサン) に付し、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 1.4 g を得た。このエステルを 5N NaOH 3 ml で加水分解すると、粗製の 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 1.23 g が得られた。

【0256】

B. 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例 63、C 項の方法を用いて、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 1.2 g (3.5 mmol) を CH_2Cl_2 中の 1M BBr_3 15 ml で処理し、粗製の 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸を得、これを MeOH 中の硫酸で処理すると、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 1.2 g が得られた。

【0257】

C. 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 750 mg (2.1 mmol)、60% NaH/鉱油 100 mg (2.5 mmol) および 2-クロロメチルキノリン 500 mg (2.8 mmol) を反応させ、シリカクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ により溶出) およびエーテル/ヘキサンからの結晶化の後に、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 565 mg (収率 57%) を得た。mp 101-103°C。

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) :

理論値 : C、71.82 ; H、5.20 ; N、5.78 ; Cl、7.31。

実測値 : C、72.03 ; H、5.29 ; N、5.65 ; Cl、7.59。

【0258】

D. 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 ヒドラジド。

実施例 1、G 項の方法を用いて、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 680 mg (1.4 mmol) および ヒドラジン 3 ml を反応させ、EtOH から結晶化した後に、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-5-[(2-キノリル)メトキシ]-1H-インドール-3-酢酸 ヒドラジド 440 mg (収率 65%) を得た。mp 191-193°C。

元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ として) :

理論値 : C、69.34 ; H、5.20 ; N、11.55 ; Cl、7.31。

実測値 : C、68.77 ; H、5.20 ; N、11.42 ; Cl、7.87。

【0259】

実施例 64 5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-プロパン酸 ヒドラジドの製造。

【0260】

A. 5-メトキシ-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル。

実施例 1、E 項と同様にして、5-メトキシ-1H-インドール 8.83 g (0.06 mol) をヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6M 溶液 37.5 ml (0.06 mol)、エーテル中の ZnCl_2 の 1M 溶液 60 ml (0.06 mol)、およびメチル 2-ブロモプロピオナート 6.7 ml (0.06 mol) で処理し、シリカ上のクロマト

グラフィー（10% EtOAc／ヘキサン）の後に、5-メトキシ-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル7.0g（50%）を油状物として得た。

元素分析（ $C_{13}H_{15}NO_3$ として）：

理論値：C、66.94；H、6.48；N、6.00。

実測値：C、67.20；H、6.69；N、6.08。

【0261】

B. 5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル。

実施例1、F項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル466mg（2mmol）を、60%NaH／鉱油80mg（2mmol）および臭化ベンジル0.24ml（2mmol）と反応させ、シリカクロマトグラフィー（25% EtOAc／ヘキサン）の後に、5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル469mg（73%）を油状物として得た。 10

元素分析（ $C_{20}H_{21}NO_3$ として）：

理論値：C、74.28；H、6.54；N、4.33。

実測値：C、74.49；H、6.80；N、4.32。

【0262】

C. 5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-プロパン酸ヒドラジド。 20

実施例1、G項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル444mg（1.4mmol）をヒドラジン1.4mlと反応させ、MeOHから結晶化した後に、5-メトキシ-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-プロパン酸ヒドラジド279mg（収率62%）を得た。mp 152-156℃。

元素分析（ $C_{19}H_{21}N_3O_2$ として）：

理論値：C、70.57；H、6.55；N、12.99。

実測値：C、70.41；H、6.62；N、13.11。

【0263】

実施例65 5-メトキシ-2-メチル-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-プロパン酸ヒドラジドの製造。 30

【0264】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル。

実施例1、E項と同様にして、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール9.67g（0.06mol）をヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.6M溶液37.5ml（0.06mol）、エーテル中のZnCl₂の1M溶液60ml（0.06mol）、およびメチル 2-ブロモプロピオナート6.7ml（0.06mol）で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー（10% EtOAc／ヘキサン）の後に、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル8.7g（59%）を油状物として得た。 40

元素分析（ $C_{14}H_{17}NO_3$ として）：

理論値：C、68.00；H、6.93；N、5.60。

実測値：C、67.73；H、6.92；N、5.72。

【0265】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-（フェニルメチル）-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル。

DMF 40ml中の5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル2.47g（0.01mol）の溶液を、t-ブトキシドカリウム1.12g（0.01mol）で処理し、0.5時間攪拌し、塩化ベンジル1.15ml（0.01mol）を加えた。72時間後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、この 50

EtOAc 溶液を 4 回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧濃縮の後、生成物をトルエン $\rightarrow$ 10% EtOAc / トルエンの勾配で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにより精製すると、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル 2.03 g (収率 61%) が油状物として得られた。

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ として) :

理論値 : C、74.75 ; H、6.87 ; N、4.15。

実測値 : C、74.69 ; H、7.05 ; N、4.29。

【0266】

C. 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-プロパン酸ヒドラジド。

10

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-プロパン酸 メチルエステル 2.0 g (0.054 mol) をヒドラジン 5 ml と反応させ、クロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ 10% MeOH / CH_2Cl_2 で溶出) の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-プロパン酸ヒドラジド 0.8 g (収率 40%) をロウ状物質として得た。

元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ として) :

理論値 : C、71.19 ; H、6.87 ; N、12.45。

実測値 : C、71.09 ; H、7.07 ; N、12.15。

【0267】

20

実施例 66 5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸ヒドラジドの製造。

【0268】

A. 5-メトキシ-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル。

実施例 1、E 項と同様にして、5-メトキシ-1H-インドール 8.83 g (0.06 mol) をヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 37.5 ml (0.06 mol)、エーテル中の ZnCl_2 の 1 M 溶液 60 ml (0.06 mol)、およびエチル 2-プロモブチレート 8.86 ml (0.06 mol) で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (トルエン $\rightarrow$ 10% EtOAc / トルエンの勾配で溶出) の後に、5-メトキシ-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 7.8 g (50%) を油状物として得た。

30

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ として) :

理論値 : C、68.94 ; H、7.33 ; N、5.36。

実測値 : C、68.84 ; H、7.50 ; N、5.50。

【0269】

B. 5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 496 mg (1.9 mmol) を、60% NaH / 鉱油 80 mg (2 mmol) および臭化ベンジル 0.24 ml (2 mmol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (25% EtOAc / ヘキサン) の後に、5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 526 mg (79%) を油状物として得た。

40

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ として) :

理論値 : C、75.19 ; H、7.17 ; N、3.99。

実測値 : C、74.99 ; H、7.13 ; N、4.28。

【0270】

C. 5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-

50

インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 525 mg (1.4 mmol) をヒドラジン 1.4 ml と反応させ、MeOH から結晶化した後に、5-メトキシ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸ヒドラジド 232 mg (収率 51%) を得た。
mp 140-141°C。

元素分析 (C₂₀H₂₃N₃O₂ として) :

理論値 : C、71.19 ; H、6.87 ; N、12.45。

実測値 : C、70.95 ; H、6.82 ; N、12.46。

【0271】

実施例 67 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸ヒドラジドの製造。

10

【0272】

A. 5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル。

実施例 1、E 項と同様にして、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール 9.67 g (0.06 mol) をヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 37.5 ml (0.06 mol)、エーテル中の ZnCl₂ の 1 M 溶液 60 ml (0.06 mol)、およびエチル 2-ブロモブチラート 8.86 ml (0.06 mol) で処理し、シリカ上のクロマトグラフィー (トルエン→10% EtOAc/トルエンの勾配で溶出) の後に、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 9.3 g (56%) を油状物として得た。

元素分析 (C₁₆H₂₁NO₃ として) :

理論値 : C、69.79 ; H、7.69 ; N、5.09。

実測値 : C、69.51 ; H、7.71 ; N、5.39。

20

【0273】

B. 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 522 mg (1.9 mmol) を、60% NaH/鉱油 80 mg (2 mmol) および臭化ベンジル 0.24 ml (2 mmol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (25% EtOAc/ヘキサン) の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 550 mg (79%) を油状物として得た。

30

元素分析 (C₂₃H₂₇NO₃ として) :

理論値 : C、75.59 ; H、7.45 ; N、3.83。

実測値 : C、75.72 ; H、7.68 ; N、3.82。

【0274】

C. 5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸 エチルエステル 525 mg (1.4 mmol) をヒドラジン 1.4 ml と反応させ、クロマトグラフィー (50% EtOAc/ヘキサン、次いで EtOAc で溶出) の後に、5-メトキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-ブタン酸ヒドラジド 172 mg (収率 35%) を油状物として得た。

40

元素分析 (C₂₁H₂₅N₃O₂ として) :

理論値 : C、71.77 ; H、7.17 ; N、11.96。

実測値 : C、71.99 ; H、7.44 ; N、12.16。

【0275】

実施例 68 5-カルボキシ-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0276】

50

A. 5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

乾燥塩化水素を、4-ヒドラジノ安息香酸 25 g (0.1643 mol) およびレブリン酸 20.5 ml (0.2 mol) の溶液に 0.5 時間通気し、反応混合物を加熱して 20 時間還流を維持した。冷却後、混合物を減圧濃縮し、水を加え、この混合物を EtOAc / エーテルで抽出した。乾燥 (Na₂SO₄) 後、溶液を濃縮し、残留物をシリカ上のクロマトグラフィーに付し、トルエン→20% EtOAc / トルエンの勾配の溶媒で溶出すると、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステルおよび中間体ヒドラゾンの混合物 12 g が後期画分中に得られた。この混合物を EtOH 250 ml 中の乾燥 HCl で再度処理し、加熱して 16 時間還流を維持した。冷却後、混合物を水中に注ぎ、EtOAc で抽出し、この EtOAc 溶液を Na₂CO₃ 溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。シリカクロマトグラフィー (トルエン→20% EtOAc / トルエン) により、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 3.6 g (収率 7.6%) を得た。mp 74-76 °C。

10

元素分析 (C₁₆H₁₉NO₄ として) :

理論値 : C、66.42 ; H、6.62 ; N、4.84。

実測値 : C、66.54 ; H、5.00 ; N、10.39。

【0277】

B. 1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

20

実施例 3、E 項に記載の方法を用いて、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 1.1 g (0.0038 mol) を t-ブトキシドカリウム 0.43 g (0.0038 mol) および 3-クロロベンジルクロリド 0.482 ml (0.0038 mol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (トルエン→20% EtOAc / トルエンの勾配) の後に、1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 0.54 g (34%) を得た。mp 100-102 °C。

元素分析 (C₂₃H₂₄ClNO₄ として) :

理論値 : C、66.74 ; H、5.85 ; N、3.38。

実測値 : C、66.68 ; H、5.93 ; N、3.20。

30

【0278】

C. 5-カルボキシ-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル。

EtOH 40 ml 中の 1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 0.27 g (0.65 mmol) および 5N NaOH 2 ml の溶液を加熱して 4 時間還流を維持した。冷却後、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。幾らかの沈澱を含むこの EtOAc 溶液を減圧濃縮し、残留物を MeOH から結晶化して、5-カルボキシ-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 100 mg (収率 43%) を得た。mp 216-217 °C。

40

元素分析 (C₂₀H₁₈ClNO₄ として) :

理論値 : C、64.60 ; H、4.88 ; N、3.77。

実測値 : C、64.49 ; H、5.00 ; N、3.10。

【0279】

D. 5-カルボキシ-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-カルボキシ-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 メチルエステル 660 mg (1.6 mmol) をヒドラジン 1.0 ml と反応させ、EtOH から結晶化の後、5-カルボキシ-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸

50

酸ヒドラジド 10 mg (収率 10%) を得た。mp 216–217℃。

元素分析 (C₁₉H₁₈N₃O₃ として) :

理論値 : C、61.37 ; H、4.88 ; N、11.30。

実測値 : C、61.16 ; H、5.07 ; N、11.54。

【0280】

実施例 69 1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドラジノカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル (実施例 71、B 項) 270 mg (0.65 mmol) をヒドラジン 2 ml と反応させ、EtOH から結晶化の後、1-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドラジノカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 130 mg (収率 52%) を得た。mp 245–246℃。

元素分析 (C₁₉H₂₀ClN₅O₂ として) :

理論値 : C、59.14 ; H、5.23 ; N、18.15。

実測値 : C、59.13 ; H、5.30 ; N、17.93。

【0281】

実施例 70 5-ヒドラジノカルボニル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの製造。

【0282】

A. 5-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

実施例 1、F 項に記載の方法を用いて、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 2.18 g (7.5 mmol) を、60% NaH/鉱油 320 mg (8 mmol) および臭化ベンジル 1.0 ml (8.4 mmol) と反応させ、シリカクロマトグラフィー (25% エーテル/ヘキサン→50% エーテル/ヘキサン) の後に、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 1.6 g (56%) を得た。

【0283】

B. 5-カルボキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル。

EtOH 75 ml に入れた 5-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 1.6 g (4.2 mmol) および 1N NaOH 4.2 ml の溶液を 2.25 時間攪拌し、1N NaOH 10 ml を加え、さらに 18.5 時間攪拌した。反応混合物を 1N HCl で酸性とし、EtOAc で抽出し、この EtOAc 溶液を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧濃縮した。残留物を EtOH 150 ml 中で 4.5 時間加熱し、室温で 96 時間放置した。減圧濃縮の後、残留物をシリカ上のクロマトグラフィー (25% エーテル/ヘキサン→50% エーテル/ヘキサン) に付して、5-カルボキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 110 mg (収率 7.5%) を得た。

【0284】

C. 5-ヒドラジノカルボニル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド。

実施例 1、G 項に記載の方法を用いて、5-カルボキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸 エチルエステル 110 mg (0.31 mmol) をヒドラジン 3 ml と反応させ (合計還流時間 78 r)、反応混合物を冷却すると、5-ヒドラジノカルボニル-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド 40 mg (収率 38%) が得られた。mp > 255℃。

元素分析 (C₁₉H₂₁N₅O₂ として) :

理論値 : C、64.94 ; H、6.02 ; N、19.93。

10

20

30

40

50

実測値：C、65.15；H、6.14；N、19.82。

【0285】

実施例71 4-[[3-(2-ヒドラジノ-2-オキシエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-5-イル]オキシ]ブタン酸の製造。

【0286】

DMSO 25 ml 中の5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド(実施例62) 310 mg (1 mmol) の溶液を60% NaH/鉱油 45 mg (1.1 mmol) で処理し、0.25時間後、エチル 4-ブロモブチレート 0.16 ml (1.1 mmol) を加えた。混合物を4時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。このEtOAc溶液をNaCl溶液で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧濃縮した。残留物をCH₂Cl₂→4% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付し、4-[[3-(2-ヒドラジノ-2-オキシエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-5-イル]オキシ]ブタン酸エチルエステル 290 mg (収率68%)を得た。EtOH 25 ml および THF 5 ml に入れたこのエステル(0.685 mmol) および 2N NaOH 2 ml を22.5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、1N HClでpH6に酸性化し、EtOAcで抽出し、このEtOAcを乾燥(Na₂SO₄)し、減圧濃縮した。残留物をEtOHに溶解し、エーテルで沈澱化すると、4-[[3-(2-ヒドラジノ-2-オキシエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-5-イル]オキシ]ブタン酸 50 mg (収率47%) が得られた。mp 160°C (分解)。

元素分析(C₂₂H₂₅N₃O₄として)：

理論値：C、66.82；H、6.37；N、10.63。

実測値：C、66.19；H、6.23；N、9.32。

【0287】

1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド類の治療用途。

本明細書中に記載する1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド類の試験は、これらが原則としてヒトsPLA₂の直接的阻害により有益な治療的作用を達成するのであって、アラキドン酸、またはアラキドン酸カスケード中のアラキドン酸より下位のその他の活性物質、例えば5-リポオキシゲナーゼ類、シクロオキシゲナーゼ類等に対するアンタゴニストとしての働きによるものではないことを示している。

【0288】

sPLA₂の仲介するアラキドン酸の放出を阻害する本発明方法は、sPLA₂を、治療的有効量の1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドおよび薬学上許容し得るその塩と接触させることからなる。

【0289】

sPLA₂の仲介する脂肪酸の放出を阻害する好ましい方法は、sPLA₂を治療的有効量の1H-3-酢酸ヒドラジド(ここでこのヒドラジドは1位においてベンジルまたは置換ベンジル基で置換されている)および薬学上許容し得るその塩と接触させることからなる。

【0290】

より一般的には、sPLA₂の仲介するアラキドン酸の放出は、sPLA₂を、式(VI)：

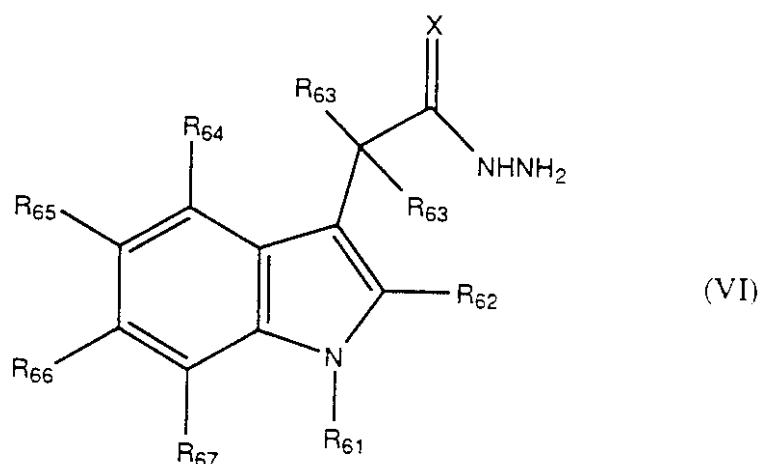
【化33】

10

20

30

40



10

[式中、

Xは酸素または硫黄であり；

R₆₁は(i)、(ii)および(iii)の基

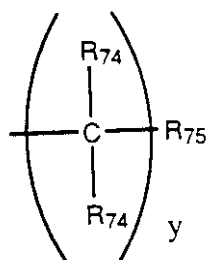
[ここで、

(i)はC₄ - C₂₀ アルキル、C₄ - C₂₀ アルケニル、C₄ - C₂₀ アルキニル、C₄ - C₂₀ ハロアルキル、C₄ - C₁₂ シクロアルキルであり、または、

(ii)はアリール、またはハロ、-CN、-CHO、-OH、-SH、C₁ - C₁₀ アルキルチオ、C₁ - C₁₀ アルコキシルチオ、カルボキシ、アミノ、もしくはヒドロキシアミノにより置換されたアリールであり；

(iii)は、

【化34】



30

[式中、yは1ないし8であり、R₇₄は独立して水素またはC₁ - C₁₀ アルキルであり、そしてR₇₅はアリール、またはハロ、-CN、-CHO、-OH、ニトロ、フェニル、-SH、C₁ - C₁₀ アルキルチオ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキル、アミノ、ヒドロキシアミノもしくは置換もしくは非置換の5ないし8員環ヘテロ環により置換されたアリールであり、または、R₇₄の両者は合して=Oである]

40

から選ばれ、

R₆₂は、水素、ハロ、C₁ - C₃ アルキル、エテニル、C₁ - C₂ アルキルチオ、C₁ - C₂ アルコキシ、-CHO、-CNであり；

R₆₃の各々は独立して水素またはハロであり；

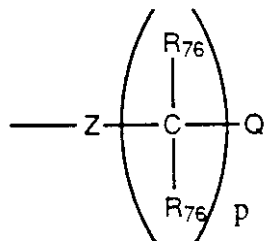
R₆₄、R₆₅、R₆₆およびR₆₇は各々独立して水素、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルケニル、C₁ - C₁₀ アルキニル、C₃ - 8 シクロアルキル、アリール、アラールキル、または、それらの結合している環上炭素原子と合したR₆₄、R₆₅、R₆₆およびR₆₇の組の中の任意の二つの隣接する炭化水素基が5または6員環の置換または

50

非置換炭素環を形成し；または $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルコキシ、 $C_4 - C_8$ シクロアルコキシ、フェノキシ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-S(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})$ 、アリールチオ、チオアセタール、 $-C(O)O(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})$ 、ヒドラジド、ヒドラジノ、ヒドラジド、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{82}R_{83}$ 、および $-C(O)NR_{82}R_{83}$ [式中、 R_{82} および R_{83} は独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ ヒドロキシアルキル、または N と合して R_{82} および R_{83} は 5 ないし 8 員環のヘテロ環を形成している]；または式：

【化 3 5】

10



[式中、

20

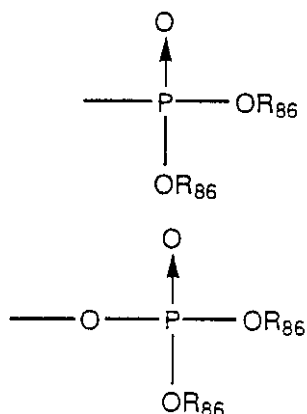
R_{76} は各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシから選ばれ、または両方の R_{76} は合して $=O$ であり；

p は 1 ないし 5 であり、

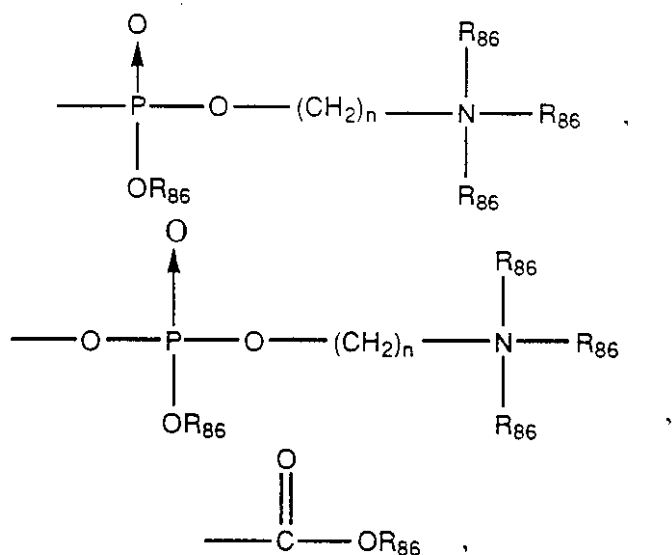
Z は結合、 $-O-$ 、 $-N(C_1 - C_{10} \text{ アルキル})-$ 、 $-NH$ 、または $-S-$ であり；そして、

Q は $-CON(R_{82}R_{83})$ 、 -5 -テトラゾリル、 $-SO_3H$ 、

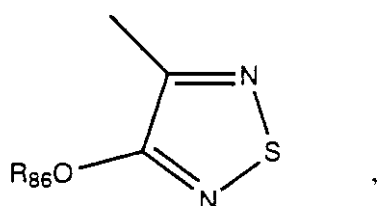
【化 3 6】



10



20



30

[式中、nは1ないし8であり、R₈₆は独立して水素、金属、またはC₁－C₁₀アルキルである]

である]

40

を有する基である]

で示される1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドおよび薬学上許容し得るその塩の治療的有効量と接触させることからなる方法によって阻害することができる。

【0291】

sPLA₂の仲介するアラキドン酸の放出を阻害する本発明方法は、人間の敗血症ショックの処置に特異的な適用ができる。即ち、本発明方法によれば、人間に治療的有効量の1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドおよび薬学上許容し得るその塩を投与することにより、敗血症ショックが処置される。敗血症ショックの好ましい処置は、人間に、1位がベンジルまたは置換ベンジル基で置換されている1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドおよび薬学上許容し得るその塩の治療的有効量を投与することからなる。敗血症ショックの

50

さらに別の好ましい処置は、人間に、2位がハロゲン、酸素、窒素または硫黄を含む基で置換されている1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドおよび薬学上許容し得るその塩の治療的有効量を投与することからなる。

【0292】

薬用製剤

前記のように本発明化合物は、sPLA₂の仲介する脂肪酸、例えばアラキドン酸の放出の阻害に有用である。「阻害する」という語は、sPLA₂により開始される脂肪酸の放出の、本発明化合物による防止または治療学上有意な低下を意味する。

【0293】

治療または予防上の効果を得るための本発明にしたがって投与される化合物の個々の用量は、無論、例えば投与される化合物、投与経路および処置される状態を包含する、その症例を取り巻く個別的状況により決定される。典型的な日用量は、約0.01mg/kgないし約50mg/kg（体重）の本発明に係る活性化合物の非毒性用量レベルを含む。

10

【0294】

本化合物は、経口、エアロゾル、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および経鼻を包含する様々な投与経路によって投与することができる。本発明に係る薬用製剤は、本発明に係る1H-インドール-3-酢酸ヒドラジドの治療的有効量をこれらのための薬学上許容し得る担体または希釈剤と合する（例えば混合する）ことによって製造する。本発明化合物は、好ましくは投与に先立って調合する。

【0295】

このような製剤中の活性成分は、その製剤の0.1%ないし99.9%（重量）からなる。「薬学上許容し得る」という語は、担体、希釈剤または賦形剤がその製剤の他の成分と共存できなければならない、且つその被投与者にとって有害であってはならないことを意味する。

20

【0296】

本薬用製剤は、良く知られた且つ容易に入手し得る成分を用いて既知の方法により製造される。本発明に係る組成物を製造する際、活性成分を通常担体と混合し、または担体により希釈し、またはカプセル、サシェー、紙または他の容器の形であってよい担体内に封入する。担体が希釈剤としての役割を有する場合、これは媒質として働く固体、半固体または液体物質であってよく、または例えば10%（重量）までの活性化合物を含有する錠剤、丸薬、散剤、トローチ、エリキシル、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒質中の）、または軟膏の形であってもよい。

30

【0297】

経口投与のための錠剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、燐酸カルシウムのような適当な賦形剤を、トウモロコシ、澱粉、またはアルギン酸のような崩壊剤、および／または例えばゼラチンまたはアラビアゴムのような結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクのような潤滑剤と共に含有させることができる。

【0298】

以下の製剤例は例示に過ぎず、いかなる様式によっても本発明の範囲の限定を意図するものではない。「活性成分」という語は本発明に係る1H-インドール-3-酢酸ヒドラジド化合物または薬学上許容し得るその塩を意味する。

40

【0299】

製剤1

以下の成分を用いて錠剤を製造する：

	量 (mg／カプセル)
活性成分	250
微結晶セルロース	400
二酸化ケイ素（フュームド）	10
ステアリン酸	5

構成成分を混和し圧縮して錠剤とする。

各々の重量は665mgである。

10

【0300】

製剤2

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75
クロロジフルオロメタン推進剤	70.00

活性成分をエタノールと混合し、この混合物を推進剤の一部に加え、 -30°C に冷却し、充填機に移す。次いで必要量をステンレススチール容器に入れ、残りの推進剤で希釈する。次いでバルブユニットを容器に取り付ける。

20

【0301】

検定実験

検定例1

組み替えヒト分泌ホスホリパーゼA₂の阻害剤を同定および評価するために、以下の発色検定法を用いた。本明細書に記載する検定は、96ウェル微量検定板を用いる大容量スクリーニングとして容認されている。この検定の一般的説明は、「アナリシス・オブ・ヒューマン・サイノヴィアル・フルイド・ホスホライペース・A₂・オン・ショート・チェイン・ホスファティジルコリン・ミキスト・ミセルズ：ディベロップメント・オブ・ア・スペクトロフォトメトリック・アッセイ・スーダブル・フォア・ア・マイクロタイタープレート・リーダー」（ローレ・J．レイノルズ、ロリ・L．ヒューズ、およびエドワード・A．デニス、アナリティカル・バイオケミストリー（Analytical Biochemistry）、204巻001－008頁、1992年）という論文に見いだされる。試薬、その内容は引用して本明細書の一部とする。

30

【0302】

反応緩衝液 —

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.47g／l)

KCl (7.455g／l)

牛血清アルブミン（脂肪酸を含まない） (1g／l)（シグマ A-7030、シグマ・ケミカル・Co.（セントルイス、MO、米国）の製品） 40

トリスHCl (3.94g／l)

pH7.5（NaOHにより調節）

酵素緩衝液 —

0.05 NaOAc $\cdot$ 3H₂O、pH4.5

0.2 NaCl

酢酸によりpH4.5に調節

DTNB — 5, 5'-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸

ラセミック・ジヘプタノイル・チオ — PC

ラセミ体の1, 2-ビス（ヘプタノイルチオ）-1, 2-ジデオキシ-sn-グリセロール 50

3-ホスホリルコリン

トリトンX-100（商標） 反応緩衝液中6.249 mg/mlで調製し10 uMに等しくする。

【0303】

反応混合物

クロロホルム中100 mg/mlの濃度で供給されたラセミック・ジヘプタノイル・チオ・PCの一定容量を乾固し、10ミリモルに再溶解する。

トリトンX-100（商標）非イオン性界面活性剤水溶液。

反応緩衝液、次いでDTNBをこの溶液に加え、反応混合物を得る。

こうして得られた反応混合物は、1 mMジヘプタノイル・チオ・PC基質、0.29 MトリトンX-100（商標）界面活性剤、および0.12 mM DTMBをpH 7.5の緩衝化水溶液中に含有する。 10

【0304】

検定方法：

1. 全てのウェルに反応混合物0.2 mlを加える。
2. 適当なウェルに被験化合物（または溶媒ブランク）10 u lを加え、20秒間混合する。
3. 適当なウェルにsPLA₂ 50ナノグラム（10マイクロリットル）を加える。
4. プレートに40℃で30分間インキュベートする。
5. 自動プレート読み取り機によりウェルの405ナノメートルの吸収を読み取る。 20

【0305】

全化合物を三組ずつ試験した。典型的には、化合物を5 u g/mlの最終濃度で試験した。化合物が405ナノメートルで測定される時、非阻害対照反応に比べ40%またはそれ以上の阻害を示す場合これを活性であると考えた。405ナノメートルにおける発色の欠如が阻害を立証した。最初に活性であることが判明した化合物はその活性を確認するために再検定し、十分に活性であるならばIC₅₀値を決定した。典型的には、IC₅₀値は、反応中の最終濃度が45 u g/mlないし0.35 u g/mlの範囲となるように被験化合物を連続的に二倍に希釈することにより決定した。より強力な阻害物質は著しく大きな希釈を必要とした。全ての場合において、非阻害対照反応に比較した、阻害剤を含有する酵素反応により生成した405ナノメートルにおいて測定される阻害%を決定した。各試料は三組ずつ滴定し、結果の値を平均してグラフとし、IC₅₀値を算出した。IC₅₀値は、10-90%阻害の範囲においてlog濃度対阻害値のlogをグラフ化することによって決定した。IC₅₀値は各々の被験化合物について少なくとも3回測定した。これらの測定の平均値を以下の表に列挙する。 30

【0306】

【表1】

第1表

ヒト分泌ホスホリパーゼA₂阻害試験の結果ヒト分泌PLA₂の阻害実施例 IC₅₀±平均偏差 (3-5回の試験)

1	0.80±0.25 uM	
2	0.47±0.15 uM	
3	0.42±0.19 uM	10
4	5.17±6.71 uM	
5	70.52±2.89 uM	
6	0.67±0.24 uM	
7	1.52±0.56 uM	
8	1.14±0.44 uM	
9	2.31±0.65 uM	
10	2.36±0.50 uM	20
11	11.05±1.80 uM	
12	5.49±4.29 uM	
13	9.88±3.41 uM	
14	7.08±1.61 uM	
15	>100 uM	
16	0.86±0.12 uM	
17	1.71±0.24 uM	30
18	1.02±0.18 uM	
19	9.28±2.06 uM	
20	9.39±2.30 uM	
21	0.64±0.19 uM	
22	1.54±0.67 uM	
23	0.89±0.52 uM	
24	0.26±0.08 uM	40
25	0.94±0.33 uM	

26	$3.26 \pm 1.74 \text{ uM}$
27	$2.18 \pm 0.51 \text{ uM}$
28	$11.67 \pm 4.04 \text{ uM}$
29	$0.84 \pm 0.31 \text{ uM}$
30	$0.61 \pm 0.22 \text{ uM}$
31	$3.00 \pm 1.40 \text{ uM}$
32	$2.28 \pm 0.57 \text{ uM}$
33	$5.96 \pm 2.03 \text{ uM}$
34	$15.22 \pm 0.77 \text{ uM}$
35	$7.12 \pm 4.89 \text{ uM}$
36	$5.32 \pm 1.93 \text{ uM}$
37	$27.18 \pm 7.89 \text{ uM}$
38	$84.19 \pm 19.35 \text{ uM}$
39	$45.85 \pm 13.05 \text{ uM}$
40	$8.15 \pm 3.27 \text{ uM}$
41	$16.76 \pm 2.89 \text{ uM}$
42	$16.49 \pm 3.58 \text{ uM}$
43	$0.39 \pm 0.03 \text{ uM}$
44	$0.43 \pm 0.03 \text{ uM}$
45	$0.60 \pm 0.13 \text{ uM}$
46	$46.05 \pm 24.68 \text{ uM}$
47	$1.49 \pm 0.34 \text{ uM}$
48	$0.74 \pm 0.15 \text{ uM}$
49	$1.63 \pm 0.74 \text{ uM}$
50	$1.02 \pm 0.43 \text{ uM}$
51	$1.34 \pm 0.44 \text{ uM}$
52	$0.71 \pm 0.34 \text{ uM}$
53	$2.06 \pm 0.94 \text{ uM}$
54	$1.02 \pm 0.26 \text{ uM}$

10

20

30

40

55	2.06±0.94 uM
56	0.86±0.20 uM
57	0.93±0.55 uM
58	2.21±1.16 uM
59	0.76±0.35 uM
60	1.02±0.35 uM
61	1.39±0.69 uM
62	0.36±0.17 uM
63	8.46±5.45 uM
64	5.90±2.99 uM
65	32.64 uM
66	9.96±5.61 uM
67	24.25±10.71 uM
68	0.36±0.03 uM
69	2.70±0.38 uM
70	2.47±0.64 uM
71	0.86 uM

10

20

【0307】

検定例2

方法：

雄のハートレイ種モルモット（500－700 g）を頸部脱臼により殺し、心臓および肺を無傷で摘出し、通気（95%O₂：5%CO₂）したクレブス緩衝液に入れた。背側胸膜片（4 x 1 x 25 mm）を、下肺葉の外縁と平行に切り取った無傷の実質組織断片（8 x 4 x 25 mm）から切り取った。一つの肺葉から得られ単一の組織試料に相当する2個の隣接する胸膜片を、片方の端でつなぎ、別個に金属支持棒に接続した。1本の棒をガラスの力転位変換機（モデルFTO3C、ガラス・メディカル・インストルメンツ・Co.（クインシー、MA、米国）の製品）に接続した。等尺性の張力の変化がモニターおよび熱記録計（モデューラー・インストルメンツ（マルヴァーン、PA）の製品）に示された。全ての組織は37℃に維持した10 mlの被覆された組織浴中に入れた。この組織浴は持続的に通気し、以下の組成（ミリモル）を有する改良クレブス溶液を入れた：NaCl、118.2；KCl、4.6；CaCl₂・2H₂O、2.5；MgSO₄・7H₂O、1.2；NaHCO₃、24.8；KH₂PO₄、1.0；およびデキストロース、10.0。反対の肺葉からの胸膜片を、対になる実験に使用した。張力／応答曲線から得られた予備データは、静止張力800 mgが最適であることを証明した。浴の液体を定期的に交換する際、組織は45分間平衡化させた。

30

40

【0308】

累積濃度－応答曲線

最初、組織の生存力を試験するため、組織をKCl（40 mM）で3回チャレンジし、矛盾の無い応答を得た。KClに対する最大応答を記録した後、組織を洗浄し、次のチャレンジの前に基線に復帰させた。組織と接触している前回の濃度をそのままにして、組織浴中のアゴニストの濃度（sPLA₂）を1/2 log₁₀ ずつ増加させることにより、胸膜片から累積濃度－応答曲線を得た（参考文献1、上記）。アゴニストの濃度は、先行濃

50

度により導き出される収縮がプラトーに達した後に増加させた。一つの濃度－応答曲線がそれぞれの組織から得られた。異なった動物から得られた組織間の変化性を最小とするため、収縮応答は、最終のKC1チャレンジにより得られた最大応答のパーセンテージとして表現した。sPLA₂の収縮作用に及ぼす様々な薬物の作用を研究する場合、sPLA₂濃度－応答曲線の開始の30分前に、当該化合物およびそれらの各々の媒質を組織に加えた。

【0309】

統計学的分析：

相異なる実験からのデータをプールし、KC1の最大応答のパーセンテージ（平均±S.E.）として表わした。その薬物の誘発する、濃度応答曲線における右方向へのシフトを評価するために、ウォード（1976）により記載された等式26、163頁（参考文献2）と類似の統計学的非線型モデル法を用いて、これらの曲線を同時に分析した。このモデルは4つのパラメータ：各曲線について同じであると想定される、組織の最大応答、対照曲線についてのED₅₀、曲線の勾配、および、pA₂、即ち同等の応答を達成するためにアゴニストの二倍の増加を要するアンタゴニストの濃度、を含んでいる。ウォード（1976）により記載された等式27、164頁（参考文献2）と類似の統計学的非線型モデル法を用いて、シルド傾斜は1であると決定された。シルド傾斜が1に等しいということは、このモデルが競合的アンタゴニストであるとの推定に一致し、故に、pA₂は見かけのK_B、当該阻害剤の解離定数と解釈することができる。

【0310】

最大応答の薬物により誘発される抑制を評価するために、薬物の不在下および存在下におけるsPLA₂応答（10ug/ml）を測定し、組織の各組について抑制パーセントを算出した。阻害活性の代表的な例を以下の表2に示す。

【0311】

参考文献1 — J. M. ヴァン・ロッサム：キューミュラティブ・ドウズレスポンス・カーブズ。II. テクニック・フォア・ザ・メイキング・オブ・ドウズレスポンス・カーブズ・イン・アイソレイトド・オーガニズ・アンド・ジ・エヴァリュエーション・オブ・ドラッグ・パラミータズ。アルシブ・アンテルナシオナル・ドゥ・ファーマコディナミ・エ・デ・セラピ（Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.）143巻299－330頁、1963。

【0312】

参考文献2 — D. ウォード：アナリシス・オブ・ドウズレスポンス・リレイションシップス。アドヴァンシズ・イン・ジェネラル・アンド・セルラー・ファーマコロジー（Advances in General and Cellular Pharmacology）、ナラハシ、ピアンチ編、1巻145－178頁、1976。

【0313】

【表2】

第2表

組織試験 (s P L A₂)

化合物の 実施例番号	見かけのKB (uM)	抑制% (30 uM) ³ (10 uM) ⁴	
2	3.21 ± 0.44	60.5 ± 12.8	
3	2.04 ± 0.25*	77.9 ± 4.2	
4	30.10 ± 4.71	11.0 ± 10.3	10
5	27.13 ± 7.04	21.2 ± 12.5	
16	1.57 ± 0.23	83.9 ± 3.2	
		55.2 ± 6.6 [^]	
18	1.13 ± 0.25*	98.0 ± 1.5	
		70.7 ± 6.4 [^]	
24	130.85 ± 238	-4.2 ± 6.2	
25	22.62 ± 5.43	7.3 ± 9.9	20
30	3.86 ± 0.35	60.9 ± 9.7	
		21.4 17.5 [^]	
31	5.96 ± 0.91	47.5 ± 13.4	
43	0.85 ± 0.26	91.3 ± 6.0 [^]	
44	0.76 ± 0.18	87.4 ± 9.3	
52	2.81 ± 0.30	29.1 ± 7.0	
		37.8 ± 15.5 [^]	30
57	2.54 ± 0.22	66.3 ± 5.9	
61	2.39 ± 0.80	72.3 ± 4.5	
68	1.39 ± 0.21	48.0 ± 7.0 [^]	
		41.2 ± 3.8 [^]	
70	5.94 ± 0.83	45.1 ± 6.8	

注:

3 化合物濃度30 uMにおけるs P L A₂収縮の抑制%。4 化合物濃度10 uMにおけるs P L A₂収縮の抑制%。

(*) は、試験中の、組織の一過性の収縮を示す。

【0314】

本発明を或る特定の態様によって上に説明してきたが、これら特定の例は、付記される請求項に記載される本発明の範囲を限定することを意図してはいない。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00
C 0 7 D 209/20	C 0 7 D 209/20
C 0 7 D 209/30	C 0 7 D 209/30
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 417/06	C 0 7 D 417/06
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12
C 0 7 F 9/572	C 0 7 F 9/572
/(C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 213:00)	C 0 7 D 213:00
(C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 215:00)	C 0 7 D 215:00
(C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 215:00)	C 0 7 D 215:00

(72)発明者 ニコラス・ジェイムズ・バック

アメリカ合衆国46217インディアナ州インディアナポリス、サウス・メリディアン7215番

(72)発明者 ロバート・ディレイン・ディラード

アメリカ合衆国46077インディアナ州ジョンスビル、ウエスト・ナインティセカンド・ストリート7243番

(72)発明者 スーザン・エリザベス・ドラヘイム

アメリカ合衆国46220インディアナ州インディアナポリス、バーリントン・アベニュー6125番

(72)発明者 ロバート・ベル・ハーマン

アメリカ合衆国46250インディアナ州インディアナポリス、ノース・アービントン・アベニュー7315番

(72)発明者 リチャード・ウォルター・シェビッツ

アメリカ合衆国46220インディアナ州インディアナポリス、ハーフムーン・レイン6053番

審査官 加藤 浩

(56)参考文献 特開昭48-056667 (JP, A)

米国特許第03242163 (US, A)

Chemical Abstracts, vol.57, abs.no.15056e-i

Chemical Abstracts, vol.57, abs.no.9782g-9787a

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D209/22

A61K 31/40

A61K 31/41

A61K 31/425

A61K 31/44

A61K 31/47

BIOSIS(DIALOG)

CA(STN)

MEDLINE(STN)

REGISTRY(STN)

WPI(DIALOG)

PubMed