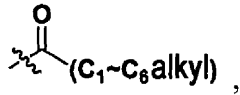
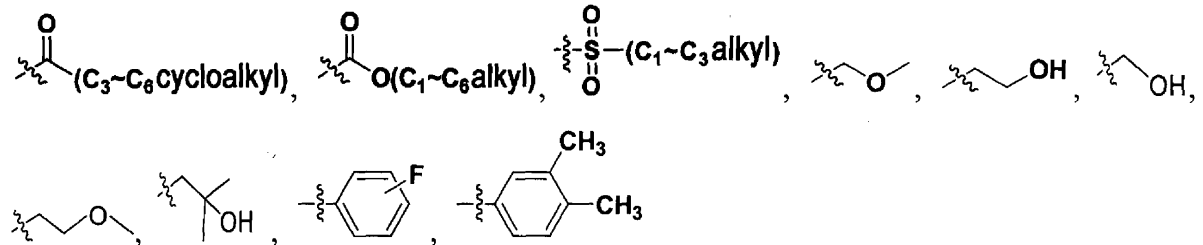




であり、このとき、 R_4 は、 $-NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-N[(C_1-C_6\text{アルキル})(C_1-C_6\text{アルコール})]$ 、或いは0、およびNからなる群から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む、4、5または6員のヘテロアリールまたは4~7員のヘテロシクロアルキル化合物であり(このとき、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物は、-水素、-ハロゲン、



10



または $-C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、該ヘテロアリールはイミダゾリルであり、該ヘテロシクロアルキルはモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニルおよびジアゼパニルからなる群から選ばれ;

20

n は、1、2、3または4であり;

XおよびYは、独立して、CまたはNであり;

R_2 および R_3 は、独立して、存在しないか、-水素、-ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、または $-C_1-C_6$ アルキルであるか、或いは、

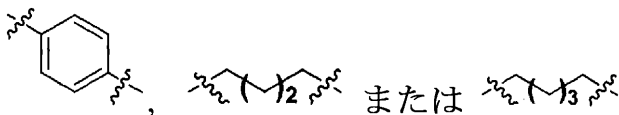
R_2 と R_3 はこれらが結合したXおよびYと共にフェニルを形成してもよく(このとき、フェニルは、独立して、-水素、 $-CF_3$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または-ハロゲンから選択された置換基を有する);かつ

Aは、 C_1-C_5 アルキレン、またはフェニレンである。

30

【請求項2】

Aは



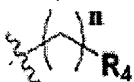
である、請求項1記載のヒドロキサメート誘導体、またはその異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物。

【請求項3】

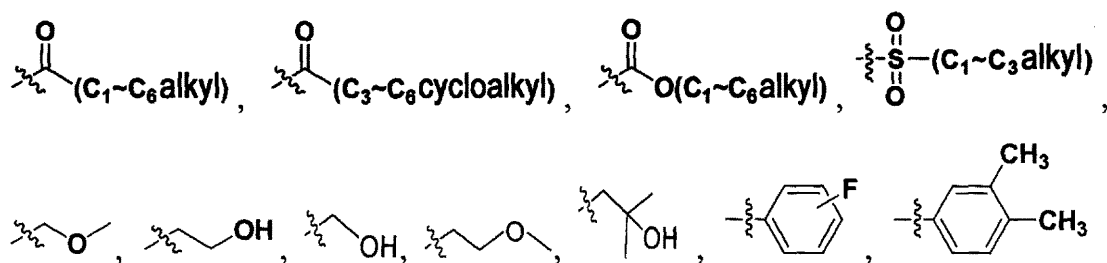
Bは、独立してCであり;

40

R_1 は、独立して、-水素、メチルまたは



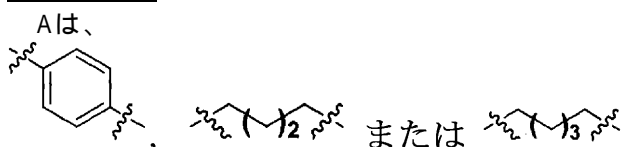
であり、このとき、 R_4 は、 $-NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-N[(C_1-C_6\text{アルキル})(C_1-C_6\text{アルコール})]$ 、或いは0、およびNからなる群から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む、4、5または6員のヘテロアリールまたは4~7員のヘテロシクロアルキル化合物であり(このとき、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物は、-水素、-ハロゲン、



または-C₁-C₆アルキルで置換されていてもよい)、該ヘテロアリールはイミダゾリルであり、該ヘテロシクロアルキルはモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニルおよびジアゼパニルからなる群から選ばれ;

10

nは1であり;



である、

請求項1記載のヒドロキサメート誘導体、またはその異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物。

20

【請求項4】

式1のヒドロキサメート誘導体が以下からなる群から選択される、請求項1記載のヒドロキサメート誘導体、またはその異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物:

6-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

30

6-(6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

6-(7-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

4-((6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

6-(1-プロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

6-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

40

6-(1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

4-((1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

7-(6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

7-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

7-(1-プロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

50

- 4-((5-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((7-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 6-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;
- 7-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 10
- 6-(5-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-9(9aH)-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;
- 4-((6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 6-(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;
- 4-((5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 6-(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド; 20
- 6-(7-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド; 30
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
- 4-((3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- 4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 40
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- 4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 50

- 4-((2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-((4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド; 10
- 4-((3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
- tert-ブチル4-((9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;
- 4-((6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 20
- tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;
- 4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-((4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((6-フルオロ-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 30
- N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
- 4-((6-フルオロ-3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 40
- 4-((6-フルオロ-3-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-6-(3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサアミド;
- N-ヒドロキシ-6-(3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-(3-メチルプタ-2-エニル)-4-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ベンズアミド; 50

10

20

30

40

50

- 6-(3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサミアミド;
- N-ヒドロキシ-6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサミアミド;
- 6-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサミアミド;
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサミアミド; 10
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;
- 6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘキサミアミド; 20
- N-ヒドロキシ-4-((2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
- 4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-5-(2-モルフォリノエチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;
- N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド; 30
- 4-((8-フルオロ-2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- (S)-N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド;
- 4-((2,3-ジメチル-5-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((6-フルオロ-3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((6-フルオロ-3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 40
- (S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
- 4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 50

(R)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

(S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((8-フルオロ-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

6-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

6-(6-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

6-(3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

7-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

7-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

7-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

N-ヒドロキシ-6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナムド;

N-ヒドロキシ-7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド;

N-ヒドロキシ-7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド;および

N-ヒドロキシ-6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナムド。

【請求項5】

式1のヒドロキサマト誘導体が以下からなる群から選択される、請求項4記載のヒドロキサマト誘導体、またはその異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物:

N-ヒドロキシ-4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、

4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、

4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、および

N-ヒドロキシ-4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド。

【請求項6】

請求項1~3のいずれか一項記載の式1のヒドロキサメート誘導体、またはその異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物、および薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物。

【請求項7】

HDAC活性関連疾病の予防または治療のために使用される、請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記HDAC活性関連疾病が、炎症性疾患、関節リウマチまたは神経変性疾患である、請求項7記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なヒドロキサメート誘導体、より具体的にはヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase, HDAC)阻害活性を有する新規なヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物、薬学的組成物を調製するための用途、それを含有する薬学的組成物と前記組成物を用いた治療方法、および新規なヒドロキサメート誘導体の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の化合物は、HDAC媒介疾病の阻害または治療に使用される。このような疾病の例としては、癌等の細胞増殖性疾患、ハンチントン病等の常染色体優性疾患、嚢胞性繊維症、肝繊維症、腎繊維症、肺繊維症および皮膚繊維症等の繊維症のような遺伝子関連代謝疾患、関節リウマチ等の自己免疫疾患、糖尿病、脳卒中等の急性または慢性神経疾患、心臓肥大症等の肥大症、出血性心不全、筋萎縮性側索硬化症、緑内障、眼疾患(新生血管の形成と関連するもの)およびアルツハイマー病があるが、本発明はこれに限定されるのではない。

【0003】

細胞の転写調節は、複雑な生物学的過程である。基本原理の一つは、ヒストン8量体コア複合体を形成するヒストンタンパク質H2A/B、H3およびH4の翻訳後の変形による調節である。アセチル化またはメチル化によるリジン残基とリン酸化によるセリン残基におけるこのような複雑なN-末端変形は、所謂「ヒストンコード」の一部を成している(Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000 (非特許文献1))。

【0004】

簡単なモデルとして、正荷電したリジン残基におけるアセチル化は、負荷電したDNAに対する親和性を減少させ、転写因子が入りやすくなる。

【0005】

ヒストンアセチル化および脱アセチル化は、それぞれヒストンアセチル転移酵素(HAT)およびヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)によって促進される。HDACは、転写阻害因子複合体と会合してクロマチン転写不活性である沈黙構造(silent structure)に変える(marks等, Nature cancer Rev. 1, 189-202, 2001 (非特許文献2))。その反対は、転写活性因子複合体と会合されているHATである。3種類の相違するHDAC、つまり核内に位置しておりトリコスタチンA(TSA)による阻害に感受性のあるI群(HDAC 1~3, 8; Mr=42~55 kDa)、TSA感受性を示すII群(HDAC 4~7, 9, 10; Mr=120~130 kDa)、およびNAB+依存性とTSA無感受性によって区別されるIII群(Sir2)がある。

【0006】

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害剤は、細胞分化とアポトーシスを行う抗癌薬物の新たなトレンドとなっている。ヒストン脱アセチル化を標的にしてヒストン(タンパク質)アセチル化およびクロマチン構造脱アセチル化に影響を与え、複雑な転写の再プログラミング化、例えば、腫瘍抑制遺伝子の再活性化、および癌遺伝子の抑制を誘導する。コアヒ

10

20

30

40

50

ストンタンパク質内N-末端リジン残基のアセチル化を起こす以外に、ヒートショックタンパク質(HSP90)、チューブリンまたはp53腫瘍抑制因子タンパク質のような癌生物学に重要な非ヒストン標的が存在する。よって、HDAC阻害剤は、炎症性疾患、関節リウマチおよび神経変性疾患動物モデルにおける効果が見られたため、HDAC阻害剤の医学的用途は抗癌療法に制限されない。

【 0 0 0 7 】

現在までに知られているHDAC阻害剤は、その構造によって、1) 短鎖脂肪酸(ブチル酸、バルプロ酸)、2) ヒドロキサム酸(トリコスタチンA, SAHA, LBH-589)、3) 環状ペプチド(desipeptide)、4) ベンズアミド(MS-275, MGCD-0103)の四種類に分けることができ(International Journal of oncology 33, 637-646, 2008 (非特許文献3))、これら多数のHDAC阻害剤が(SAHA, LBH-589およびMS-275等)、動物モデルだけでなく、培地内の多様な形質変換された細胞の増殖阻害、分化およびアポトーシスを誘導し(Marks, P.A et al. Curr Opin. Oncol. 2001. 13. 477-483 (非特許文献4))、SAHA, LBH-589およびMS-275等のいくつかのHDAC阻害剤は、多様な癌を治療するための目的で評価されている(Johnstone. R.W Nat. Rev. Drug Discov. 2002. 1. 287-299 (非特許文献5))。現在、HDAC阻害剤の代表化合物としては、ヒドロキサメート化合物であるSAHA(us771760 (特許文献1), Zolinza, Vorinostat)、PXD101(WO02/30879 (特許文献2), Belinostat)、LBH-589(WO02/22577 (特許文献3), Panobinostat)と、ベンズアミド化合物であるMS-275(EP8799 (特許文献4))、MGCD0103(WO04/69823 (特許文献5))がある。このうち、SAHAは2006年10月に承認されてCTCL(cutaneous T-cell lymphoma)の治療に使用されている。医薬が有効な疾患はさらに増加しているが、効果の欠如と副作用が知られている(Cancer Res 2006, 66, 5781-5789 (非特許文献6))。

【 0 0 0 8 】

従って、現在まで多くのHDAC阻害剤が報告されているにもかかわらず、効果の欠如および副作用を克服するために、さらに選択的、且つ副作用が少なく効果的なHDAC阻害剤が当技術分野で必要とされている(Mol Cancer Res, 5, 981, 2007 (非特許文献7))。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 9 】

【特許文献 1】 us771760

【特許文献 2】 WO02/30879

【特許文献 3】 WO02/22577

【特許文献 4】 EP8799

【特許文献 5】 WO04/69823

【非特許文献】

【 0 0 1 0 】

【非特許文献 1】 Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000

【非特許文献 2】 marks等, Nature cancer Rev. 1, 189-202, 2001

【非特許文献 3】 International Journal of oncology 33, 637-646, 2008

【非特許文献 4】 Marks, P.A et al. Curr Opin. Oncol. 2001. 13. 477-483

【非特許文献 5】 Johnstone. R.W Nat. Rev. Drug Discov. 2002. 1. 287-299

【非特許文献 6】 Cancer Res 2006, 66, 5781-5789

【非特許文献 7】 Mol Cancer Res, 5, 981, 2007

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

本発明の目的は、新規なヒドロキサメート誘導体、より具体的には、ヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase, HDAC)阻害活性を有する新規なヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物、薬学的組成物を調製するためのその用途、それを含有する薬学的組成物、前記組成物を用いた治療方法、

10

20

30

40

50

および新規なヒドロキサメート誘導体の調製方法を提供することである。

【0012】

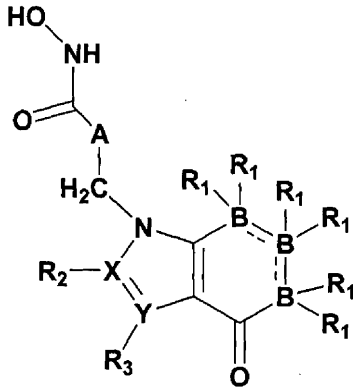
本発明のまた別の目的は、新規なヒドロキサメート誘導体の調製方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

従って、本発明者らは多くの研究を行い、その結果、下記の式1の新規ヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物を開発した。

[式1]



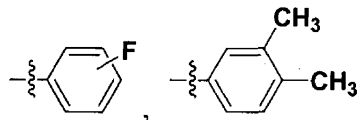
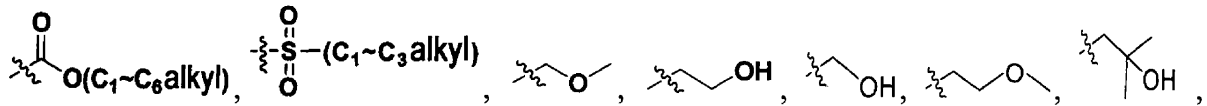
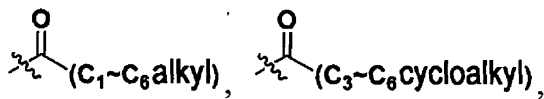
前記式中、

Bは、独立してCまたはNであり；

R₁は、独立して、存在しないか、-水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、または



であり、このとき、nは、1、2、3または4であり、R₄は、-ハロゲン、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-OH、-O(C₁₋₆アルキル)、-S(C₁₋₆アルキル)、-N[(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルコール)]、または独立してO、N、Sからなる群から選ばれた1~3個のヘテロ原子を有する、4、5または6員のヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル化合物であり(このとき、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル化合物は、-水素、-ハロゲン



または-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい)；

XおよびYは、独立してCまたはNであり；

R₂およびR₃は、独立して、存在しないか、-水素、-ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-シアノ、-ニトロ、-C₁₋₆アルキル、-O(C₁₋₆アルキル)、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-(C₃₋₆シクロアルキル)であるか、或いは、

R₂とR₃はこれらが結合したXおよびYと共に5または6員のアリアルまたはヘテロアリアルを形成してもよく(このとき、アリアルおよびヘテロアリアルは、独立して、-水素、-CF₃、-C₁₋₆アルキル、-O(C₁₋₆アルキル)、-ハロゲン、-OH、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆

10

20

30

40

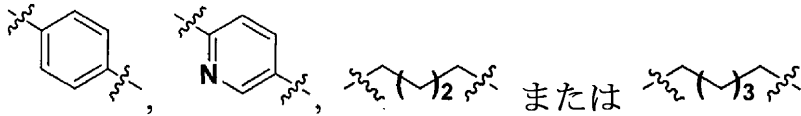
50

アルキル)₂または-ニトロから選択された置換基を有する。);

Aは、-C₁-C₅アルキル、-シクロアルキル、-アリール、または-ヘテロアリールである(このとき、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、-水素、-CF₃、-C₁-C₆アルキル、-O(C₁-C₆アルキル)、-ハロゲン、-OH、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂または-ニトロから選択された置換基を有する。);

【0014】

好ましくは、Aが



である。

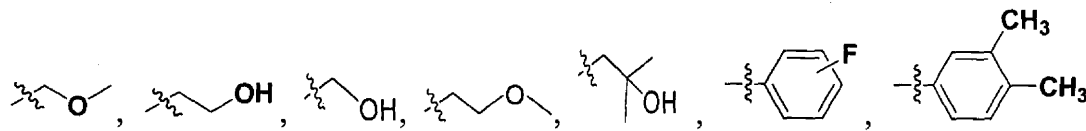
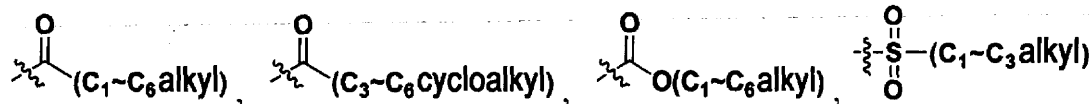
【0015】

好ましくは、Bは、独立してCであり;

R₁は、独立して、-水素、メチルまたは

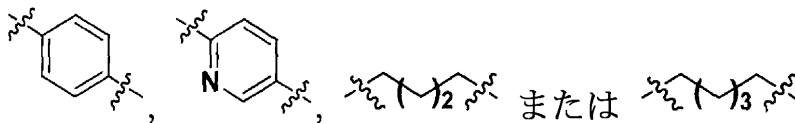


であり、このとき、nは1であり、R₄は、-ハロゲン、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-OH、-O(C₁-C₆アルキル)、-S(C₁-C₆アルキル)、-N[(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルコール)]、または独立して、O、N、Sからなる群から選ばれた1~3個の原子を有する、4、5または6員のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物であり(このとき、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物は、-水素、-ハロゲン、



または-C₁-C₆アルキルで置換されていてもよい);

Aは、



である。

【0016】

本発明によると、式1の好ましい化合物の具体的な例は以下を含む:

6-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド、化合物18;

4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物19;

7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタナムド、化合物20;

6-(6-ブロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド、化合物40;

6-(7-ブロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド、化合物41;

4-((6-ブロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物45;

6-(1-ブロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒ

10

20

30

40

50

- ドロキシヘキサンアミド、化合物46;
- 6-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド、化合物47;
- 6-(1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド、化合物48;
- 4-((1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物49;
- 7-(6-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド、化合物50;
- 7-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド、化合物51; 10
- 7-(1-ブromo-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド、化合物52;
- 4-((5-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物53;
- 4-((7-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物54;
- 6-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド、化合物55;
- 7-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド、化合物56; 20
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物57;
- 6-(5-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-9(9aH)-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド、化合物60;
- 4-((6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物71;
- 6-(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド、化合物72;
- 4-((5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物73; 30
- 6-(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド、化合物74;
- 6-(7-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド、化合物76;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物85;
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物86;
- N-ヒドロキシ-4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物87; 40
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物88;
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド; 化合物99;
- N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド、化合物101;
- 4-((3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物110;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒ 50

- ドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物111;
- 4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物112;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物113;
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物114;
- 4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物121;
- 4-((2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物122; 10
- 4-((3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物123;
- 4-((2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 化合物126;
- 4-((3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物127;
- 4-((3-((4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物128;
- 4-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物129; 20
- N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物130;
- 4-((3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物131;
- N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド、化合物136;
- tert-ブチル4-((9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、化合物140;
- 4-((6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物141; 30
- 4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物142;
- tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、化合物144;
- 4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物145;
- 4-((3-((4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物156; 40
- 4-((3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物157;
- 4-((6-フルオロ-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物158;
- N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド、化合物166;
- N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物179;
- 4-((6-フルオロ-3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物188; 50

- 4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物189;
- 4-((3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物190;
- 4-((6-フルオロ-3-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物191;
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物192;
- N-ヒドロキシ-6-(3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサナムド、化合物193;
- N-ヒドロキシ-6-(3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサナムド、化合物194;
- N-ヒドロキシ-4-((3-(3-メチルブタ-2-エニル)-4-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ベンズアミド、化合物203;
- 6-(3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド、化合物204;
- N-ヒドロキシ-6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサナムド、化合物205;
- 6-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド、化合物206;
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物207;
- 6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド、化合物208;
- 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物209;
- 4-((2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物220;
- N-ヒドロキシ-4-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド、化合物228;
- N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド、化合物232;
- 6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド、化合物235;
- N-ヒドロキシ-4-((2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド、化合物236;
- 4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物237;
- N-ヒドロキシ-4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド、化合物249;
- N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-5-(2-モルフォリノエチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド、化合物250;
- N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド、化合物251;
- 4-((8-フルオロ-2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物266;
- (S)-N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド、化合

10

20

30

40

50

物267;

4-((2,3-ジメチル-5-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物268;

4-((6-フルオロ-3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物283;

4-((6-フルオロ-3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物284;

(S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物285;

4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物286;

4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物287;

4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物288;

(R)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物289;

(S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物290;

4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物291;

4-((8-フルオロ-2-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物292;

4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物305;

4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物306;

6-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナアミド、化合物321;

6-(6-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナアミド、化合物322;

6-(3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナアミド、化合物323;

tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、化合物324;

7-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド、化合物325;

6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナアミド、化合物326;

7-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド、化合物328;

7-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9

10

20

30

40

50

-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド、化合物344;
 N-ヒドロキシ-6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナアミド、化合物345;
 N-ヒドロキシ-7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド、化合物346;
 N-ヒドロキシ-7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド、化合物347;および
 N-ヒドロキシ-6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナアミド、化合物350。

【0017】

10

本発明によると、より好ましい化合物の具体例は以下を含む:

N-ヒドロキシ-4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、化合物87;
 4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物142;
 4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、化合物237;および
 N-ヒドロキシ-4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド、化合物249。

【0018】

20

本発明はまた、前記式1のヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物、および薬学的に許容可能なその担体を含む、薬学的組成物を提供する。

【0019】

前記組成物は、HDAC活性関連疾病の予防または治療用に使用される。

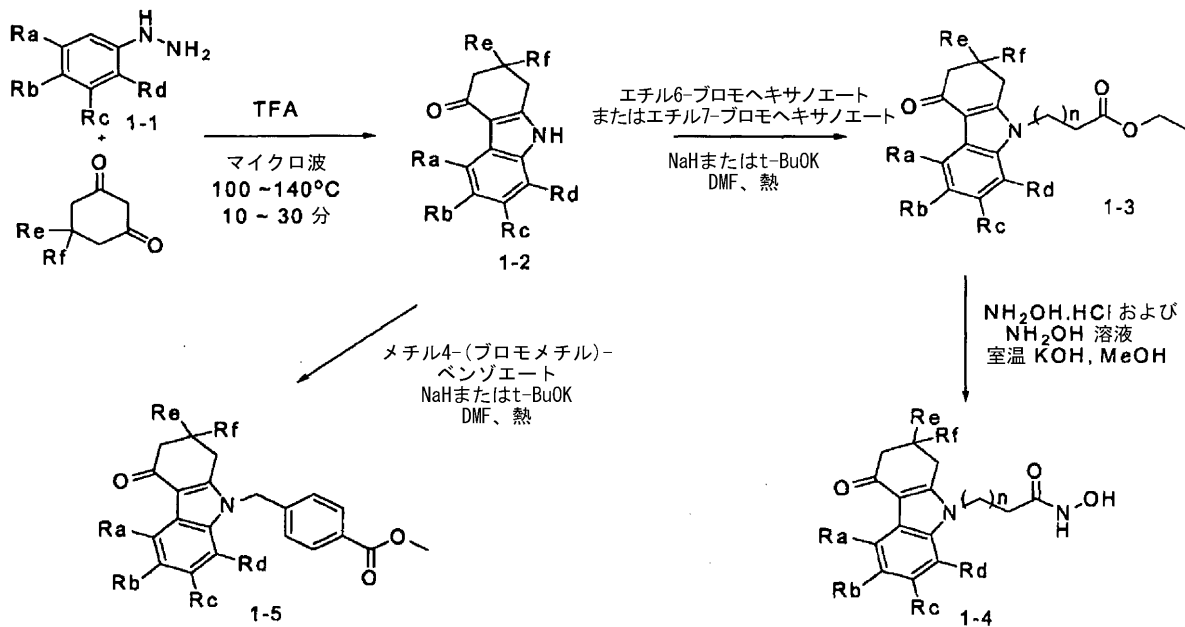
【0020】

好ましくは、前記HDAC活性関連疾病は、炎症性疾患、関節リウマチまたは神経変性疾患である。

【0021】

[反応スキーム1]

30



Re, Rf = メチル

化合物 18: Ra, Rb, Rc, Rd = 水素 (n=4)

化合物 45: Rb = ブロモ; Ra, Rc, Rd = 水素

化合物 49: Ra, Rd = クロロ; Rb, Rc = 水素

化合物 53: Ra = ブロモ; Rb, Rc, Rd = 水素

化合物 54: Ra, Rb, Rd = 水素; Rc = ブロモ

化合物 57: Ra, Rc, Rd = 水素; Rb = フルオロ

化合物 71: Ra, Rd = 水素; Rb, Rc = フルオロ

化合物 73: Ra, Rb = フルオロ; Rc, Rd = 水素

Re, Rf = 水素

化合物 99: Ra, Rb, Rc, Rd = 水素

Ra, Rc, Rd, Re, Rf = 水素; Rb = フルオロ

化合物 157

前記[反応スキーム1]において、式1-1の化合物および多様なシクロヘキサノン誘導体をフィッシャーインドール合成 (Fisher indole synthesis) [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18, 3517 - 3521]にマイクロ波反応器(microwave reactor)で100から140

の間で10分から30分間供し、式1-2の化合物を生成した後、エチル6-プロモヘキサノエートまたはエチル7-プロモヘキサノエートと置換反応に供して式1-3の化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を、式1-3の化合物に滴加した後、室温で反応して所望の化合物18、20、40、41、46、47、48、50、51、52、55、56、60、72、74、76、および325を合成する。

【 0 0 2 2 】

式1-2の化合物にメチル4-(プロモメチル)ベンゾエートおよびNaHまたはt-BuOKを添加して、40 から60 間で反応して式1-5の化合物を合成する。その後、最終的に水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)、およびヒドロキシルアミン水溶液を、式1-5の化合物に順に滴加し、室温で反応して所望の化合物19、45、49、5

Re, Rf = メチル

化合物 18: Ra, Rb, Rc, Rd = 水素 (n=4)

化合物 20: Ra, Rb, Rc, Rd = 水素 (n=5)

化合物 40: Ra, Rc, Rd = 水素; Rb = ブロモ (n=4)

化合物 41: Ra = ブロモ; Rb, Rc, Rd = 水素 (n=5)

化合物 46: Ra, Rb, Rc = 水素; Rd = ブロモ (n=4)

化合物 47: Ra, Rc = 水素; Rb, Rd = クロロ (n=4)

化合物 48: Ra, Rd = クロロ; Rb, Rc = 水素 (n=4)

化合物 50: Ra, Rc, Rd = 水素; Rb = ブロモ (n=5)

化合物 51: Ra, Rd = クロロ; Rb, Rc = 水素 (n=5)

化合物 52: Ra, Rb, Rc = 水素; Rd = ブロモ (n=5)

化合物 55: Ra, Rc, Rd = 水素; Rb = フルオロ (n=4)

化合物 56: Ra, Rc, Rd = 水素; Rb = フルオロ (n=5)

化合物 60: Ra = フルオロ; Rb, Rc, Rd = 水素 (n=4)

化合物 72: Ra, Rd = 水素; Rb, Rc = フルオロ (n=4)

化合物 74: Ra, Rb = フルオロ; Rc, Rd = 水素 (n=4)

化合物 76: Ra, Rb, Rd = 水素; Rc = フルオロ (n=4)

Ra, Rc, Rd, Re, Rf = 水素; Rb = フルオロ

化合物 325: (n=5)

10

20

30

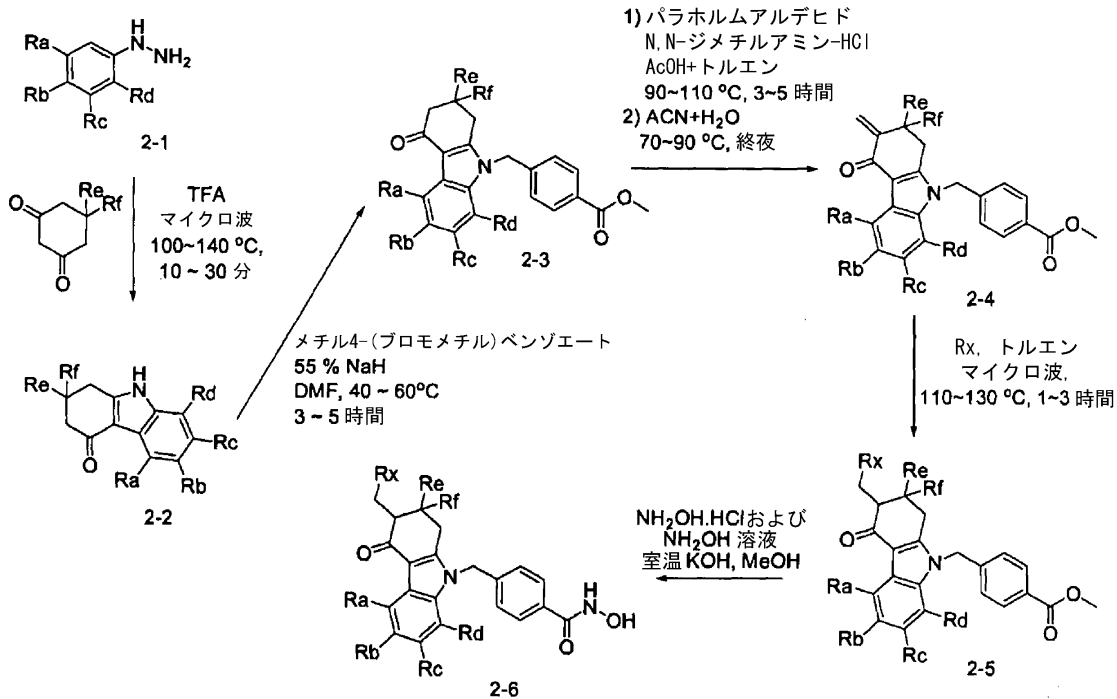
40

50

3、54、57、71、73、99、および157を合成する。

【0023】

[反応スキーム2-1]



10

20

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf = 水素

化合物 85: Rx = 2-メチル-1H-イミダゾール

化合物 86: Rx = ピペリジン

化合物 87: Rx = モルフォリン

化合物 88: Rx = ピロリジン

化合物 110: Rx = 2, 6-ジメチルモルフォリン

化合物 111: Rx = 1-メチルピペラジン

化合物 112: Rx = 1-エチルピペラジン

化合物 113: Rx = 1-イソプロピルピペラジン

化合物 114: Rx = 1-(2-メトキシエチル)ピペラジン

化合物 121: Rx = 3, 3-ジフルオロアゼチジン

化合物 123: Rx = 3, 3-ジフルオロピロリジン

化合物 127: Rx = 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

化合物 128: Rx = 1-(3, 4-ジメチルフェニル)ピペラジン

化合物 130: Rx = 1-(メチルスルホニル)ピペラジン

化合物 140: Rx = tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート

化合物 156: Rx = シクロプロピル(ピペラジン-1-イル)メタン

Ra, Rc, Rd, Re, Rf = 水素; Rb = フルオロ

化合物 141: Rx = モルフォリン

化合物 142: Rx = 1-メチルピペラジン

化合物 144: Rx = tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート

化合物 145: Rx = 3, 3-ジフルオロアゼチジン

化合物 158: Rx = 2-メチル-1H-イミダゾール

化合物 188: Rx = 1-イソプロピルピペラジン

化合物 189: Rx = 1-エチルピペラジン

化合物 190: Rx = 1-ブチルピペラジン

化合物 191: Rx = 2-メチル-(ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オール

化合物 283: Rx = (R)-3-フルオロピロリジン

化合物 284: Rx = 1-(2-メトキシエチル)ピペラジン

30

Ra, Rb, Rc, Rd = 水素; Re, Rf = メチル

化合物 122: Rx = モルフォリン

化合物 126: Rx = 2-メチル-1H-イミダゾール

化合物 129: Rx = ジメチルアミン

Ra, Rc, Rd = 水素; Rb = フルオロ; Re, Rf = メチル

化合物 192: Rx = 2-メチル-1H-イミダゾール

化合物 207: Rx = モルフォリン

化合物 209: Rx = 1-メチルピペラジン

前記[反応スキーム2-1]において、式2-1の化合物および多様なシクロヘキサノン誘導体をフィッシャーインドール合成に、マイクロ波反応器((microwave reactor)で100から140

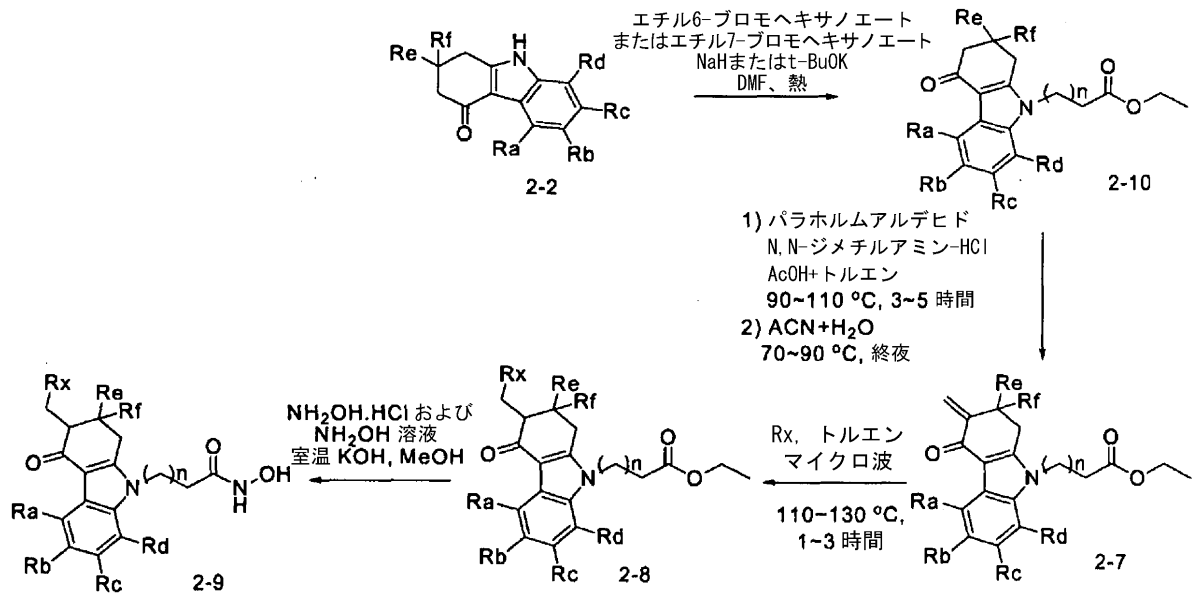
40

の間で10分から30分間供して式2-2の化合物を生成した後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートおよびNaHと40 から60 の間で反応して式2-3の化合物を合成する。得られた式2-3の化合物をパラ-ホルムアルデヒドとアミン化合物(Rx)を使用してマンニッヒ反応(Mannich reaction)[US3634430A, US3740404A, US4957609A]に供して中間化合物として式2-4の化合物を経て式2-5の化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式2-5の化合物に順に滴加し、室温で反応して所望の化合物85、86、87、88、110、111、112、113、114、121、122、123、126、127、128、129、130、140、141、142、144、145、156、158、188、189、190、191、192、207、209、283、284を合成する。

【0024】

50

[反応スキーム2-2]



10

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf = 水素

化合物 193: Rx = モルフォリン (n=4)

化合物 194: Rx = 2-メチル-1H-イミダゾール (n=4)

化合物 204: Rx = 3, 3-ジフルオロピロリジン (n=4)

化合物 205: Rx = 1-メチルピペラジン (n=4)

化合物 206: Rx = 1-エチルピペラジン (n=4)

化合物 208: Rx = 1-ブチルピペラジン (n=4)

20

Ra, Rc, Rd, Re, Rf = 水素; Rb = フルオロ

化合物 321: Rx = モルフォリン (n=4)

化合物 322: Rx = 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (n=4)

化合物 323: Rx = 2, 6-ジメチルモルフォリン (n=4)

化合物 324: Rx = tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (n=4)

化合物 326: Rx = 1-ブチルピペラジン (n=4)

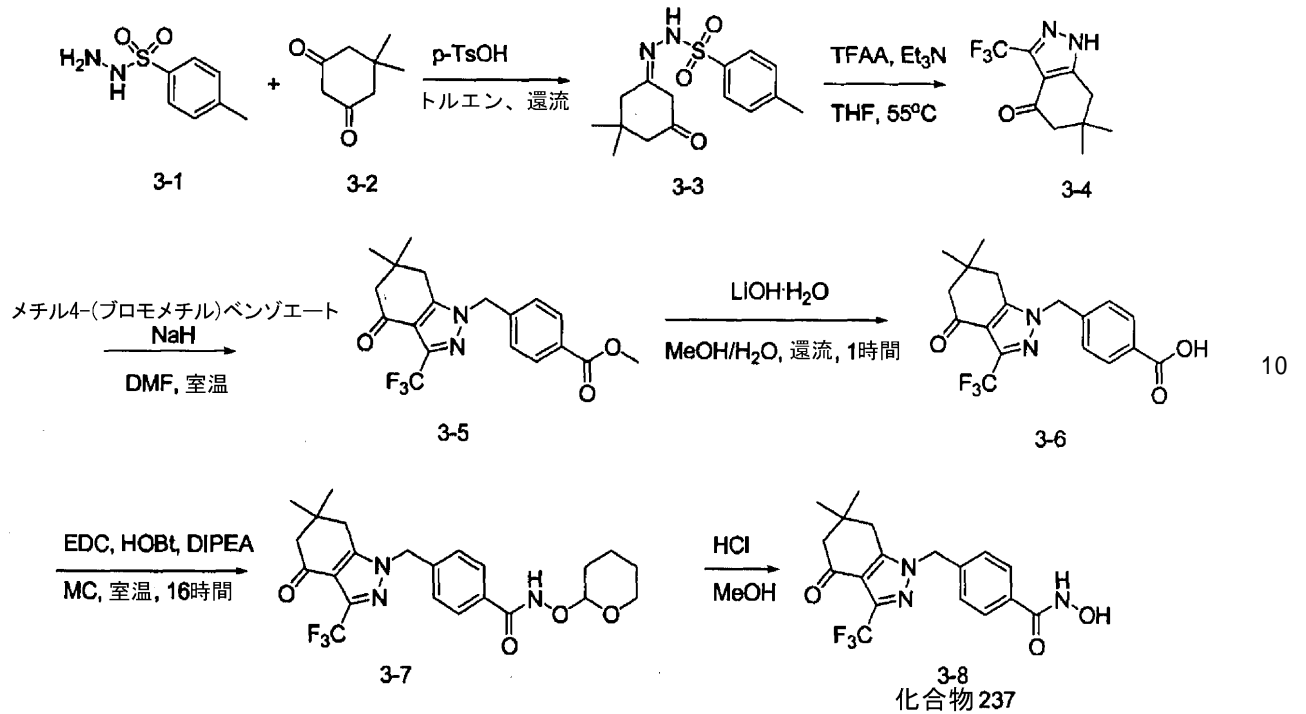
化合物 344: Rx = モルフォリン (n=5)

前記[反応スキーム2-2]において、式2-2の化合物をエチル6-ブロモヘキサノエートまたはエチル7-ブロモヘプタノエートと置換反応して式2-10の化合物(反応スキーム1の式1-3の化合物と同一)を合成し、パラ-ホルムアルデヒドとアミン化合物(Rx)を使用してマンニッヒ反応(Mannich reaction)[US3634430A, US3740404A, US4957609A]に供して中間化合物として式2-7の化合物を経て式2-8の化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式2-8の化合物に順に滴加し、室温で反応して所望の化合物193、194、204、205、206、208、321、322、323、324、326、および344を合成する。

【 0 0 2 5 】

[反応スキーム3]

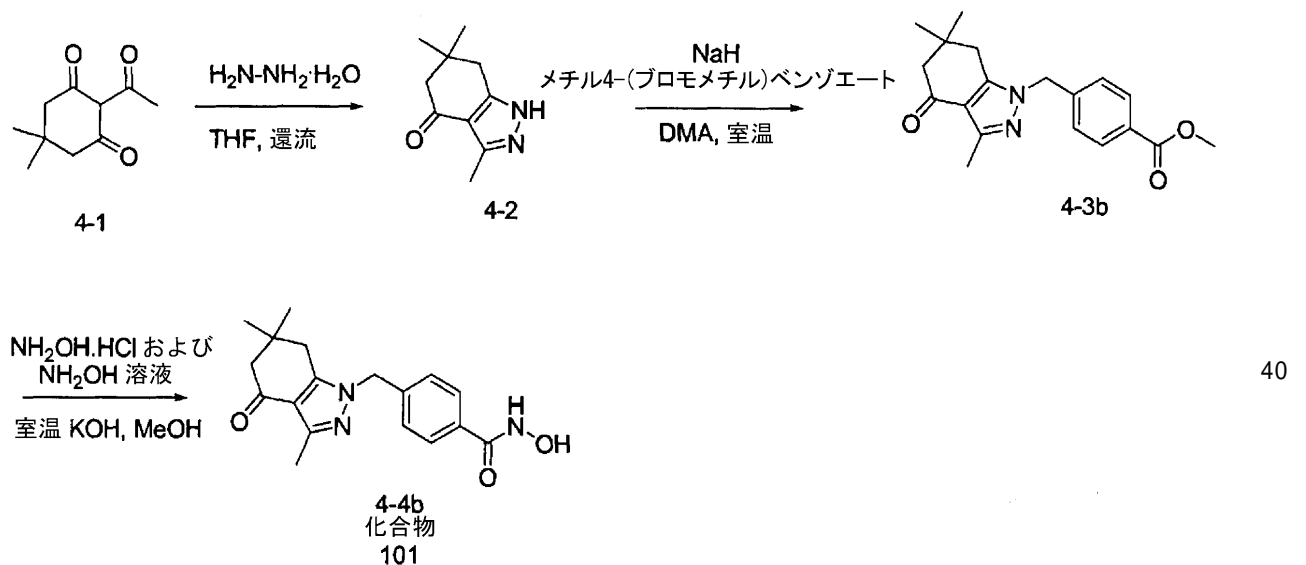
30



前記[反応スキーム3]において、p-トルエンスルホニルヒドラジド(p-toluenesulfonylhydrazide)、5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione)、およびp-トルエンスルホン酸一水和物(p-toluenesulfonic acid monohydrate)をトルエンに加え、攪拌しながら還流した後、室温に冷却して式3-3の化合物を得、トリフルオロ酢酸無水物(trifluoroacetic anhydride)とトリエチルアミン(triethylamine)を得られた式3-3の化合物に加え、55 で反応し、室温に冷却して式3-4の化合物を合成し、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートおよびNaHと室温で反応させて式3-5の化合物を合成した後、LiOHを使用して加水分解に供し、式3-6の化合物に変換する。得られた式3-6の化合物を、保護と脱保護反応に供して所望の化合物237を合成する。

【 0 0 2 6 】

[反応スキーム4]

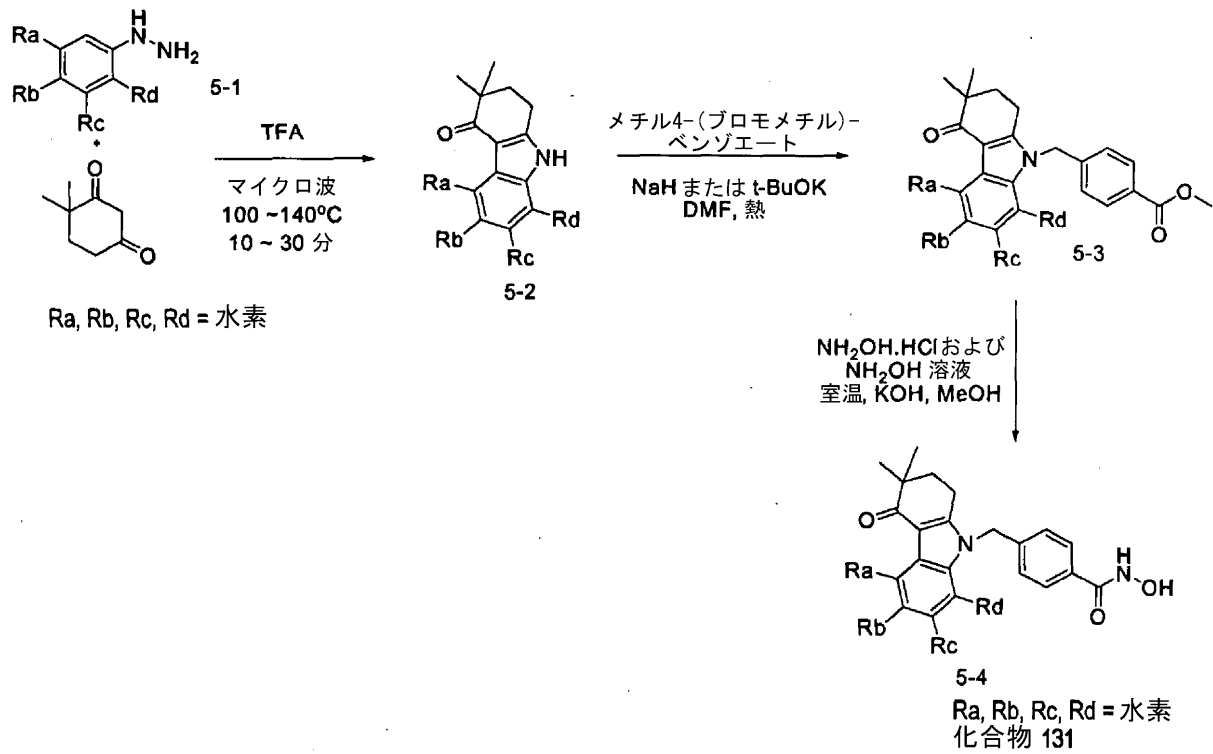


前記[反応スキーム4]において、2-アセチルジメドン(2-acetyldimedone)とヒドラジン水和物(hydrazine hydrate)を3時間攪拌しながら還流して式4-2の化合物を作り、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートおよびNaHを使用して室温で反応させて式4-3bの化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式4-3bの化合物に滴加し、室温で反応して所望の化合物101を合成する。

50

【 0 0 2 7 】

[反応スキーム5]

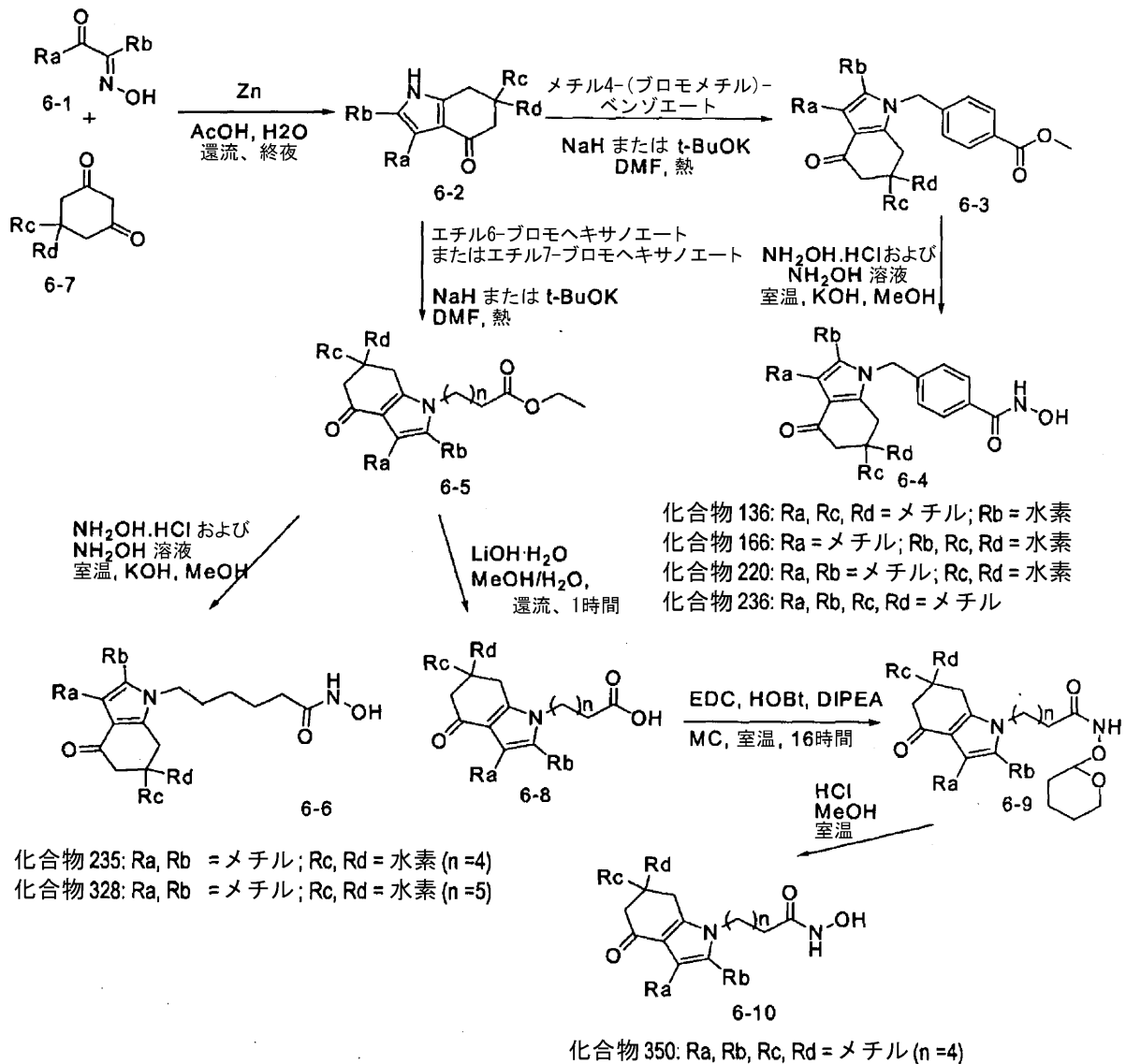


前記[反応スキーム5]において、4,4-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオンをフィッシャーインドール合成 (Fisher indole synthesis) [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18, 3517 - 3521]に、マイクロ波反応器(microwave reactor)で100から140 の間で10分から30分間供して、式5-2の化合物を生成した後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートおよびNaHと置換反応に供して式5-3の化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式5-3の化合物に滴加し、室温で反応して所望の化合物131を合成する。

【 0 0 2 8 】

[反応スキーム6]

30



前記[反応スキーム6]において、式6-1の化合物とシクロヘキサン-1,3-ジオン誘導体である式6-7の化合物を、亜鉛(Zn)還元と環化反応に供してインドール化合物式6-2を合成し、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートと、NaHまたはt-BuOKを使用して40 から60 の間で反応させて式6-3の化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式6-3の化合物に滴加し、室温で反応して所望の化合物136、166、220、および236を合成する。

【0029】

式6-2の化合物をエチル6-プロモヘキサノエートまたはエチル7-プロモヘプタノエートと置換反応に供して式6-5の化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式6-5の化合物に滴加し、室温で反応して所望の化合物235と328を合成する。

【0030】

式6-2の化合物をエチル6-プロモヘキサノエートおよびNaHを使用して室温で反応させて式6-5の化合物を合成した後、LiOHを使用して加水分解反応させて式6-8の化合物に変換する。その後、式6-8の化合物をアミド結合(amide coupling)反応に供して式6-9の化合物を合成し、酸(HCl)で処理して所望の化合物350を合成する。

【0031】

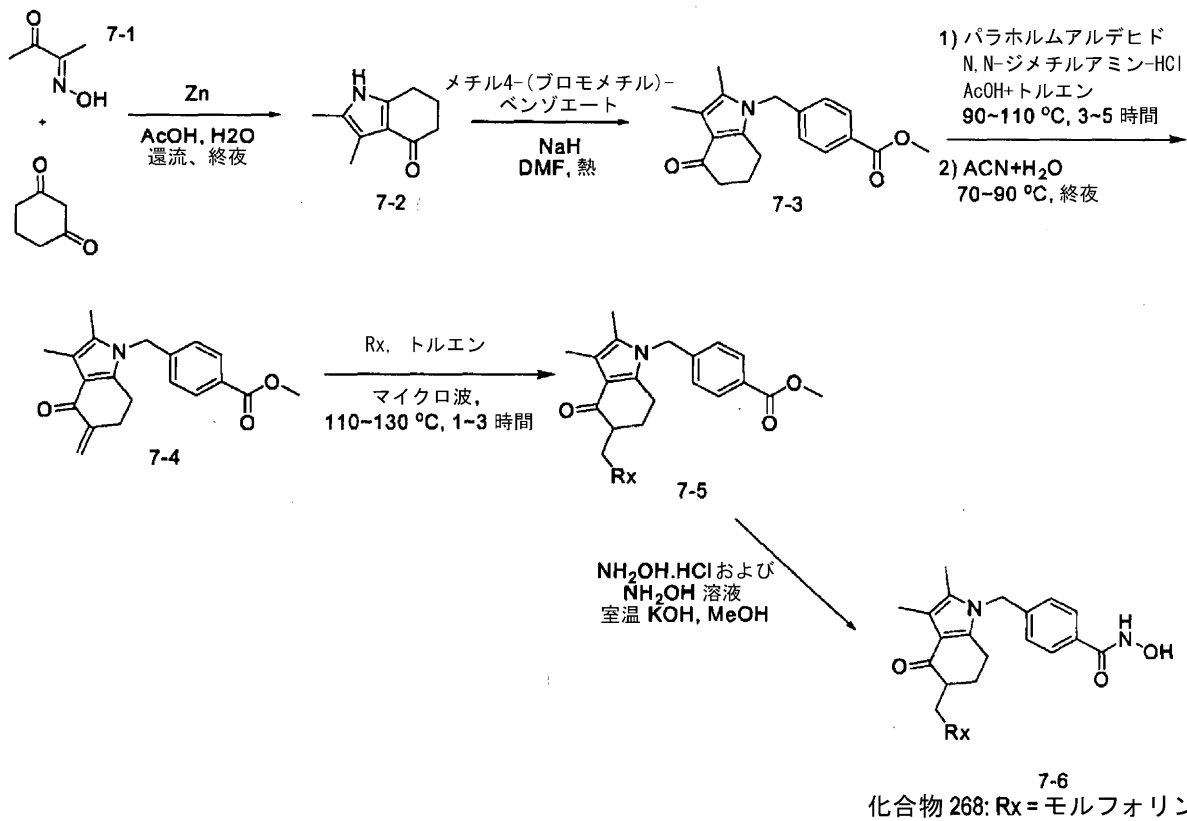
[反応スキーム7]

10

20

30

40



10

20

前記[反応スキーム7]において、シクロヘキサン-1,3-ジオンを亜鉛(Zn)還元と環化反応に供してインドール化合物式7-2を生成し、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートおよびNaHと40 から60 の間で反応させて式7-3の化合物を合成する。

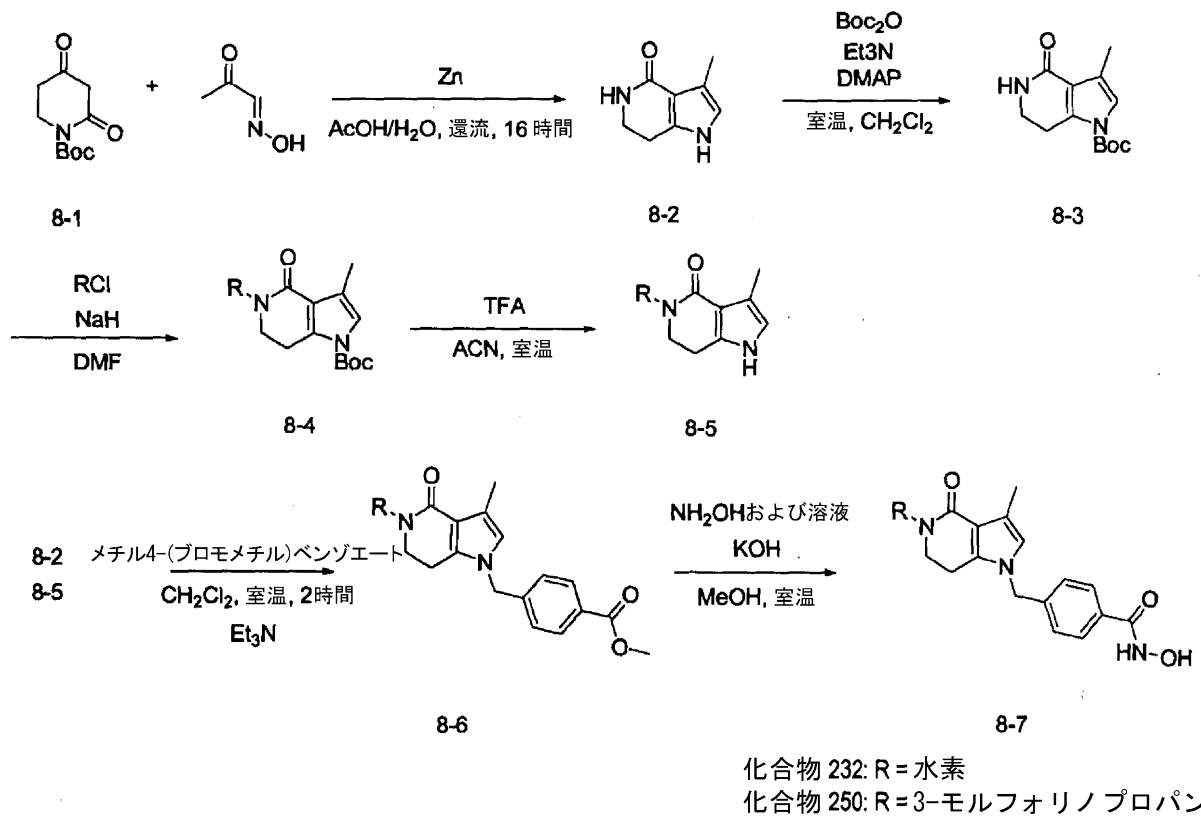
【0032】

パラ-ホルムアルデヒドと反応して式7-4の化合物を合成し、アミン化合物(Rx)を使用してマンニッヒ反応(Mannich reaction)[US3634430A, US3740404A, US4957609A]に供して式7-5の化合物を合成する。その後、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式7-5の化合物に滴加し、室温で反応して所望の化合物268を合成

30

【0033】

[反応スキーム8]



10

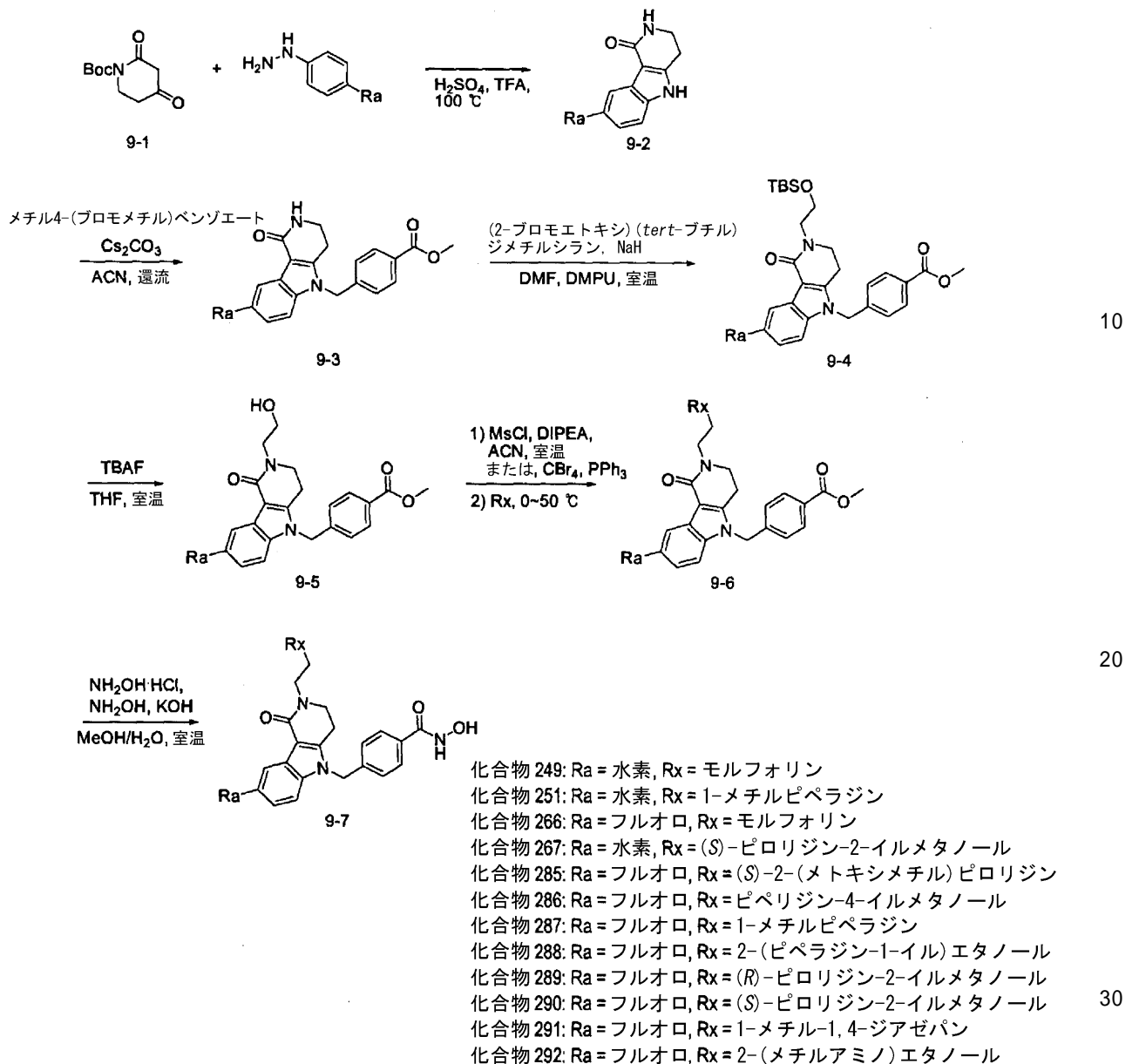
20

30

前記[反応スキーム8]において、式8-1の化合物をanti-ピルピナルデヒド1-オキシム(anti-pyruvic aldehyde 1-oxime)および亜鉛粉末(Zn-dust)を使用して反応し、還元と環化を行ってインドール化合物式8-2を合成し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(di-tert-butyl dicarbonate)と反応して保護基を有する式8-3の化合物を合成する。その後、式8-3の化合物をN-(2-クロロエチル)モルフォリン(N-(2-Chloroethyl)morpholine)と置換反応に供し、式8-4の化合物を合成する。式8-4の化合物から保護基を脱保護する。式8-4の化合物にメチル4-(ブロモメチル)ベンゾエートを添加し、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を順に滴加して、室温で反応して所望の化合物250を合成する。置換基のない所望の化合物232は、式8-2の化合物を用いて上と同じ方法で合成する。

【 0 0 3 4 】

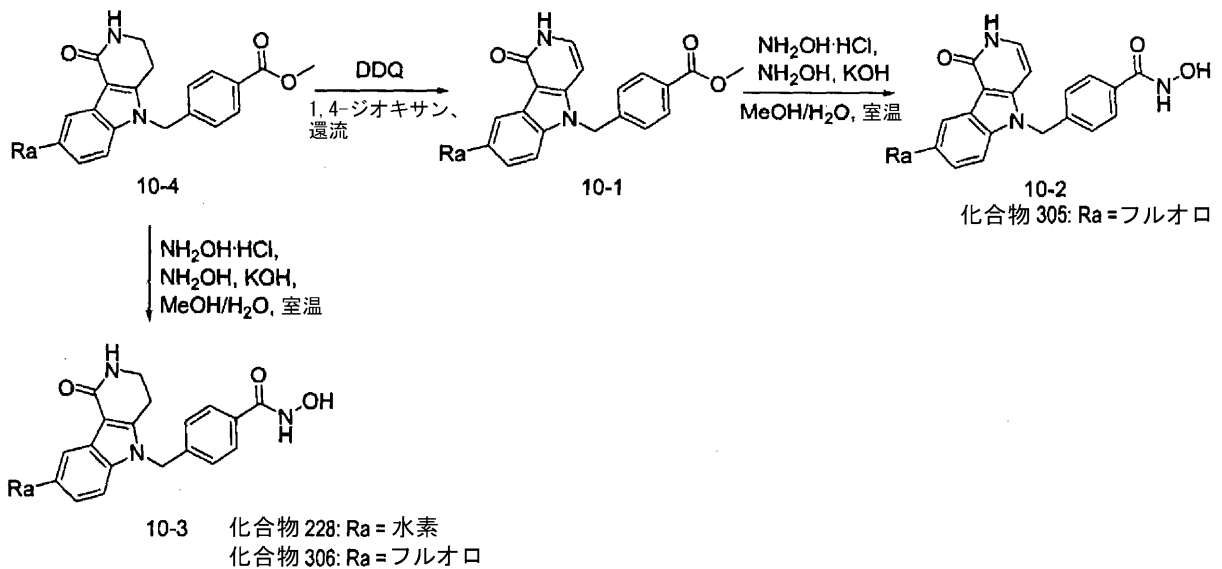
[反応スキーム9]



前記[反応スキーム9]において、式9-1の化合物およびフェニルヒドラジン誘導体をフィッシャーインドール合成方法(Fisher indole synthesis method)[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18, 3517 - 3521]に、100 で16時間供して式9-2の化合物を生成し、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートとCs₂CO₃との置換反応に供して式9-3の化合物を合成する。アミドをTBSで保護させたエトキシ基を式9-3の化合物に添加して式9-4の化合物を合成する。TBAFで式9-4の化合物から保護基を脱保護させて式9-5の化合物を合成する。多様なエチル3級アミン基を式9-5の化合物に導入して式9-6の化合物を生成し、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式9-6の化合物に滴加して、室温で反応して所望の化合物249、251、266、267、285、286、287、288、289、290、291、および292を合成する。

【 0 0 3 5 】

[反応スキーム10]



10

前記[反応スキーム10]において、式10-4の化合物([反応スキーム9]の式9-3の化合物と同一)を、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzo quinone)を使用して酸化反応に供して式10-1の化合物を生成し、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$)を式10-1の化合物に順に滴加し、室温で反応して所望の化合物305を合成する。

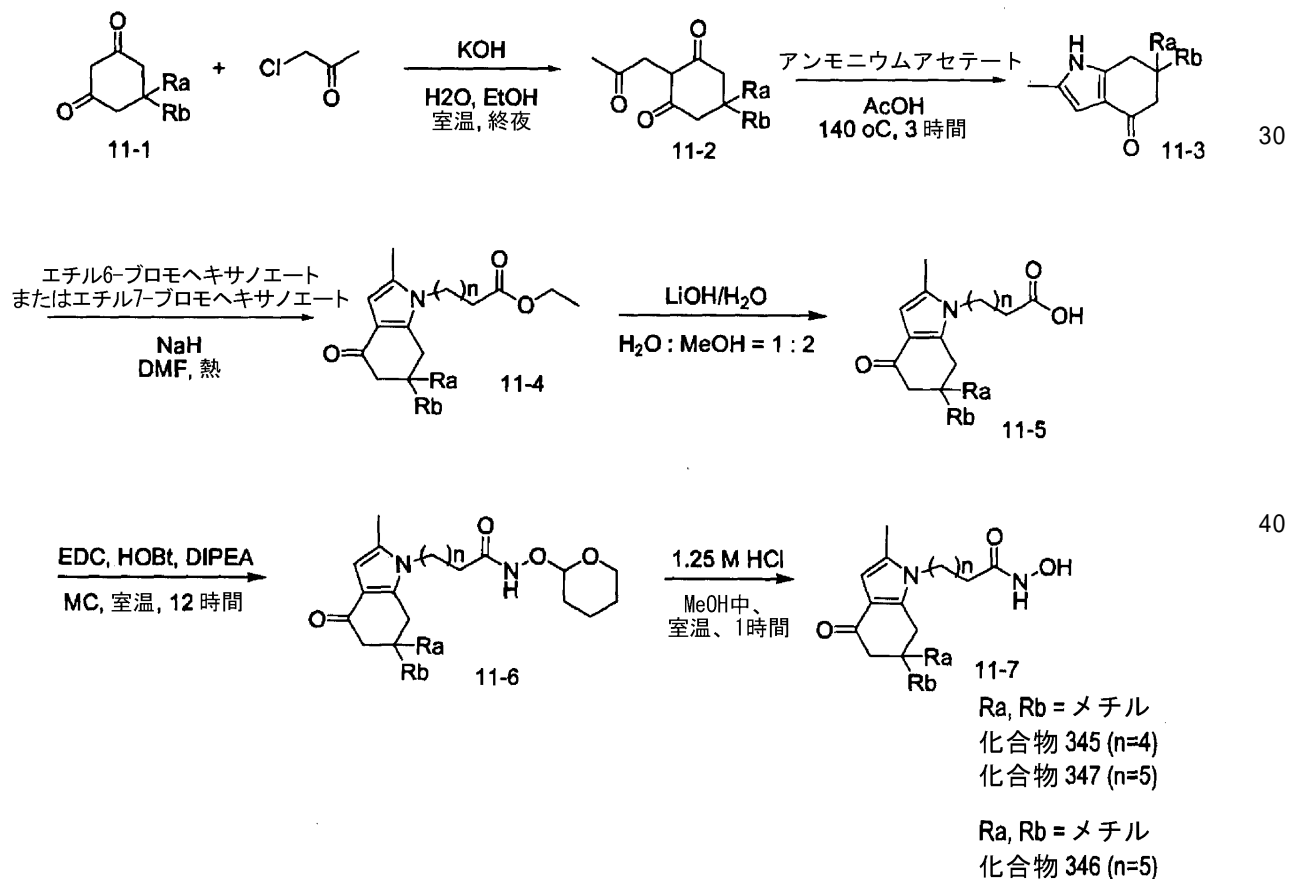
20

【0036】

式10-4の化合物([反応スキーム9]の式9-3の化合物と同一)に、水酸化カリウム(KOH)とメタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$)を順に滴加し、室温で反応して所望の化合物228および306を合成する。

【0037】

[反応スキーム11]



30

40

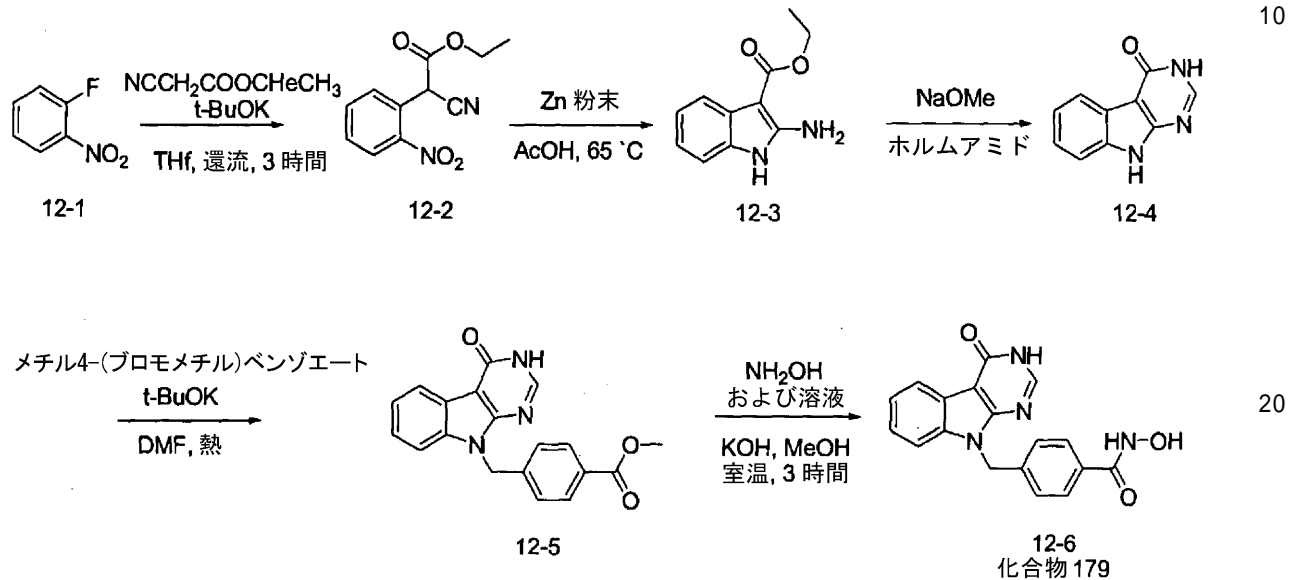
前記[反応スキーム11]において、式11-1の化合物に1-クロロプロパン-2-オンを加え、

50

一日攪拌し、式11-2の化合物を生成し、そこにアンモニウムアセテートを加え、140 で3時間攪拌しながら還流して式11-3の化合物を合成する。その後、式11-3の化合物をエチル6-ブロモヘキサノエートまたはエチル7-ブロモヘプタノエートと置換反応に供して式11-4の化合物を合成し、リチウムヒドロキシド水和物で加水分解反応に供し式11-5の化合物を合成する。式11-5の化合物をEDCイミドカップリング反応に供して式11-6の化合物を合成し、そこにメタノール内の1.25 M HClを添加してTHPを除去し、所望の化合物345、346、および347を合成する。

【0038】

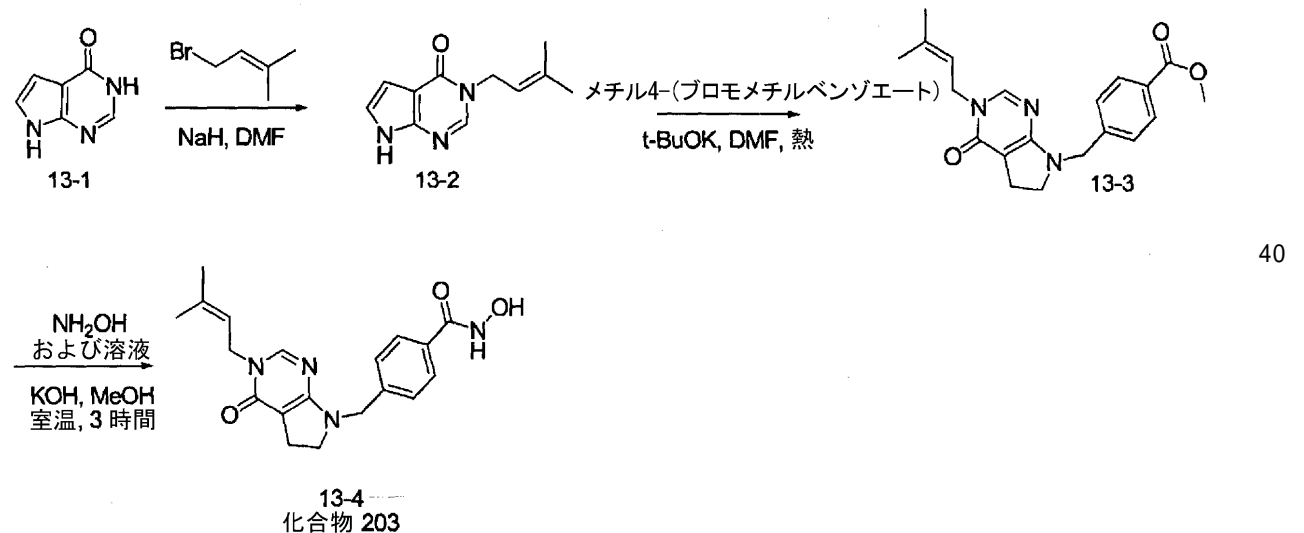
[反応スキーム12]



前記[反応スキーム12]において、式12-1の化合物をエチルシアノアセテート(ethylcyanoacetate)との付加反応に供して式12-2の化合物を生成した後、亜鉛(Zn)還元と環化反応に供してインドール化合物式12-3を合成し、ホルムアミド(Formamide)と反応させて三環式化合物式12-4を合成する。その後、メチル4-(ブロモメチル)ベンゾエートを式12-4の化合物に添加し、式12-5の化合物を合成する。水酸化カリウム(KOH)と、メタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)を式12-5の化合物に滴加し、室温で反応して所望の化合物179を合成する。

【0039】

[反応スキーム13]



前記[反応スキーム13]において、式13-1の化合物を3,3-ジメチルアリルブロマイド(3,3-dimethyl allylbromide)を使用し付加反応に供して式13-2の化合物を生成する。メチル4

10

20

30

40

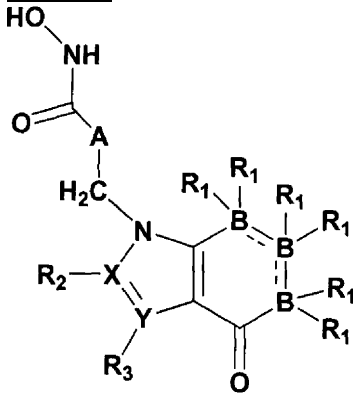
50

- (ブロモメチル)ベンゾエート (methyl 4-(bromomethyl)benzoate) を式13-2の化合物に添加し、式13-3の化合物を合成し、その後、水酸化カリウム (KOH) と、メタノール、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) を式13-3の化合物に滴加し、室温で反応して所望の化合物203を合成する。

[本発明1001]

下記の式1のヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物：

[式1]



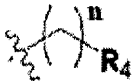
10

前記式中、

20

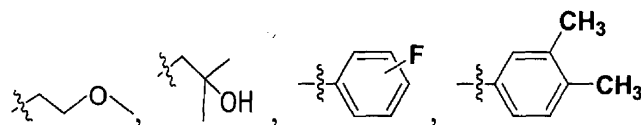
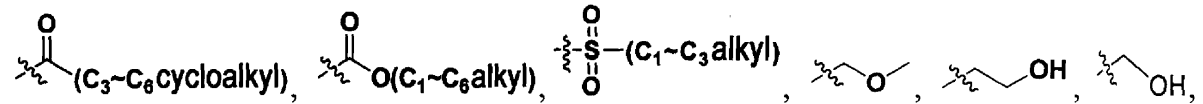
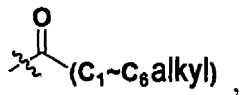
Bは、独立して、CまたはNであり；

R₁は、独立して、存在しないか、-水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、または



であり、このとき、nは、1、2、3または4であり、かつR₄は、-ハロゲン、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-OH、-O(C₁₋₆アルキル)、-S(C₁₋₆アルキル)、-N[(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルコール)]、或いはO、N、およびSからなる群から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する、4、5または6員のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物であり(このとき、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物は、-水素、-ハロゲン、

30



40

または-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい)；

XおよびYは、独立して、CまたはNであり；

R₂およびR₃は、独立して、存在しないか、-水素、-ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-シアノ、-ニトロ、-C₁₋₆アルキル、-O(C₁₋₆アルキル)、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、または-(C₃₋₆シクロアルキル)であるか、或いは、

R₂とR₃はこれらが結合したXおよびYと共に5または6員のアリールまたはヘテロアリールを形成してもよく(このとき、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、-水素、-CF₃、

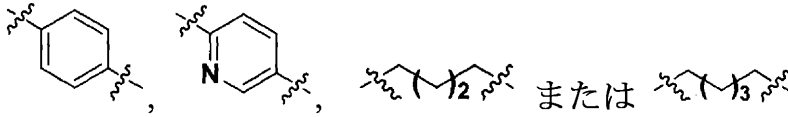
50

-C₁-C₆アルキル、-O(C₁-C₆アルキル)、-ハロゲン、-OH、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂または-ニトロから選択された置換基を有する);かつ

Aは、-C₁-C₅アルキル、-シクロアルキル、-アリール、または-ヘテロアリールである(このとき、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、-水素、-CF₃、-C₁-C₆アルキル、-O(C₁-C₆アルキル)、-ハロゲン、-OH、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂または-ニトロから選択された置換基を有する)。

[本発明1002]

Aは



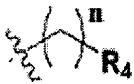
10

である、本発明1001のヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物。

[本発明1003]

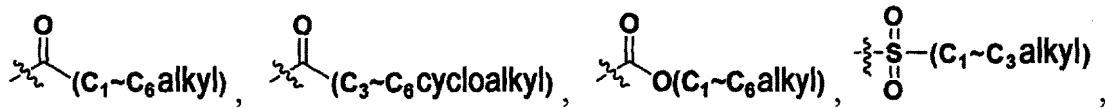
Bは、独立してCであり;

R₁は、独立して、-水素、メチルまたは

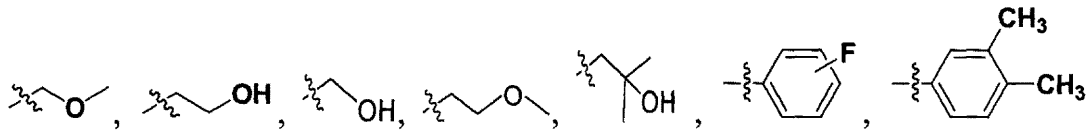


20

であり、このとき、nは1であり、かつR₄は、-ハロゲン、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-OH、-O(C₁-C₆アルキル)、-S(C₁-C₆アルキル)、-N[(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルコール)]、或いはO、N、およびSからなる群から独立して選択される1~3個の原子を有する、4、5または6員のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物であり(このとき、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル化合物は、-水素、-ハロゲン、

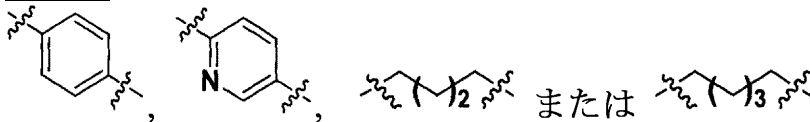


30



または-C₁-C₆アルキルで置換されていてもよい);かつ

Aは、



40

である、

本発明1001のヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物。

[本発明1004]

式1のヒドロキサメート誘導体が以下からなる群から選択される、本発明1001のヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物:

6-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド;

4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒド

50

- ロキシベンズアミド;
7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘ
プタンアミド;
6-(6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒ
ドロキシヘキサミアミド;
6-(7-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒ
ドロキシヘキサミアミド;
4-((6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチ
ル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
6-(1-プロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒ
ドロキシヘキサミアミド;
6-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N
-ヒドロキシヘキサミアミド;
6-(1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N
-ヒドロキシヘキサミアミド;
4-((1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)
メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
7-(6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒ
ドロキシヘプタンアミド;
7-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N
-ヒドロキシヘプタンアミド;
7-(1-プロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒ
ドロキシヘプタンアミド;
4-((5-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチ
ル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((7-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチ
ル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
6-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-
ヒドロキシヘキサミアミド;
7-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-
ヒドロキシヘプタンアミド;
4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メ
チル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
6-(5-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-9(9aH)
-イル)-N-ヒドロキシヘキサミアミド;
4-((6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)
メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
6-(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)
-N-ヒドロキシヘキサミアミド;
4-((5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)
メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
6-(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)
-N-ヒドロキシヘキサミアミド;
6-(7-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-
ヒドロキシヘキサミアミド;
N-ヒドロキシ-4-((3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テ
トラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバ
ゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾー

10

20

30

40

50

- ル-9-イル)メチル)ベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバ
ゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズ
アミド;
N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イ
ル)メチル)ベンズアミド;
4-((3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾ
ール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒ
ドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド; 10
4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾ
ール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テ
トラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,
3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカ
ルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((2,2-ジメチル-3-(モルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾ
ール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 20
4-((3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカ
ルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テ
トラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラ
ヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((3-((4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テト
ラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバ
ゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 30
N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,
3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド;
4-((3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒド
ロキシベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル
)メチル)ベンズアミド;
tert-ブチル4-((9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒ
ドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;
4-((6-フルオロ-3-(モルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-
9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 40
4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒド
ロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,
9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;
4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テト
ラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((3-((4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-
テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロ 50

キシベンズアミド;

4-((6-フルオロ-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)メチル)ベンズアミド;

4-((6-フルオロ-3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((6-フルオロ-3-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

N-ヒドロキシ-6-(3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサアミド;

N-ヒドロキシ-6-(3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサアミド;

N-ヒドロキシ-4-((3-(3-メチルブタ-2-エニル)-4-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ベンズアミド;

6-(3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサアミド;

N-ヒドロキシ-6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサアミド;

6-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサアミド;

4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサアミド;

4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

4-((2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

N-ヒドロキシ-4-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド;

N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;

6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘキサアミド;

N-ヒドロキシ-4-((2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;

N-ヒドロキシ-4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド;

N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-5-(2-モルフォリノエチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラ
ヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド;
4-((8-フルオロ-2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-
b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
(S)-N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキ
ソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド;
4-((2,3-ジメチル-5-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-
1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((6-フルオロ-3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テト
ラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 10
4-((6-フルオロ-3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,
4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
(S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,
2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミ
ド;
4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,
3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒ
ドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 20
4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,
2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミ
ド;
(R)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-
1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズア
ミド;
(S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-
1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズア
ミド;
4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テ
トラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド; 30
4-((8-フルオロ-2-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4
-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒ
ドロキシベンズアミド;
4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチ
ル)-N-ヒドロキシベンズアミド;
6-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9
-イル)-N-ヒドロキシヘキササンアミド;
6-(6-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3
,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキササンアミド; 40
6-(3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ
カルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキササンアミド;
tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(6-(ヒドロシミアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-オキソ-2,3
,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;
7-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプ
タンアミド;
6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒド
ロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキササンアミド;
7-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘプ 50

タンアミド;

7-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド;

N-ヒドロキシ-6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナミド;

N-ヒドロキシ-7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド;

N-ヒドロキシ-7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド;および

N-ヒドロキシ-6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナミド。

10

[本発明1005]

式1のヒドロキサメート誘導体が以下からなる群から選択される、本発明1004のヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物

:

N-ヒドロキシ-4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド、

4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、

4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド、および

N-ヒドロキシ-4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド。

20

[本発明1006]

本発明1001～1003のいずれかの式1のヒドロキサメート誘導体、その異性体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物または溶媒和物、および薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1007]

HDAC活性関連疾病の予防または治療のために使用される、本発明1006の薬学的組成物。

[本発明1008]

前記HDAC活性関連疾病が、炎症性疾患、関節リウマチまたは神経変性疾患である、本発明1007の薬学的組成物。

30

【発明の効果】

【0040】

以上の通り、本発明はヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase, HDAC)の新規で選択的な阻害剤としての、HDAC阻害剤用のヒドロキサメート誘導体(Hydroxamate Derivatives)に関するものであり、炎症性疾患、関節リウマチおよび神経変性疾患の治療に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

40

【0041】

【図1】化合物237のウエスタンブロット分析を表すものである。

【図2】化合物87のコラーゲン誘導関節炎モデルの効能試験結果を表すものである。

【図3】化合物237のコラーゲン誘導関節炎モデルの効能試験結果を表すものである。

【発明を実施するための形態】

【0042】

化合物の調製および化合物の調製方法

式1の化合物は、各種文献(例:WO 2011011186)によって知られている方法で調製できる。式1の化合物の調製方法を反応スキームと共にさらに詳細に説明する。

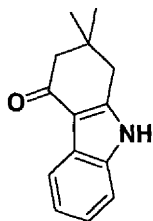
【実施例】

50

【 0 0 4 3 】

実施例1. 化合物18の合成

ステップ1. 2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成

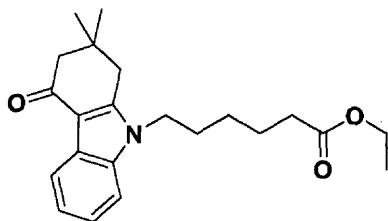


式1-1(フェニルヒドラジン, 0.5g, 4.62mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサノン(0.71g, 5.08mmol)、およびTFA(2mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 で5分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.43g, 44%)を得た。

10

【 0 0 4 4 】

ステップ2. エチル6-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



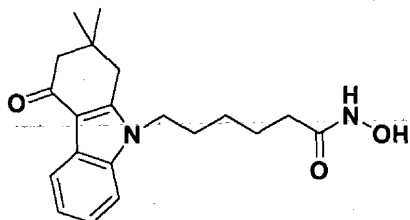
20

式1-2(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.1g, 0.46mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.1g, 0.46mmol)とNaH(0.014g, 0.59mmol)を添加し、6時間60 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.104g, 64%)を得た。

30

【 0 0 4 5 】

ステップ3. 6-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



40

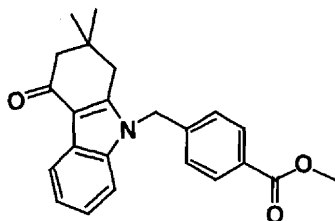
式1-3(エチル6-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.1g, 0.28mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.097g, 1.4mmol)、水酸化カリウム(0.157g, 2.8mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、混合物を10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液を、フラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物18(0.056g, 58%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8.08 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.49 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.27 - 7.23 (m, 2 H), 4.22 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 2.93 (s, 2 H), 2.45 (s, 2 H), 2.08 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 1.84 - 1.36 (m, 6 H), 1.19 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 343 ($M^+ + H$)

【 0 0 4 6 】

実施例2. 化合物19の合成

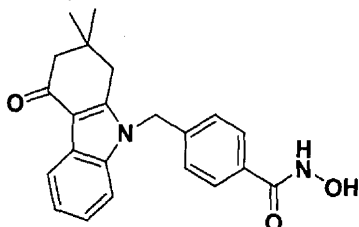
ステップ1. メチル4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-5)の合成



式1-2(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.1g, 0.46mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(0.105g, 0.46mmol)とNaH(0.014g, 0.59mmol)を添加し、混合物を6時間60 で攪拌した。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去して、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.13g, 78%)を得た。

【 0 0 4 7 】

ステップ2. 4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-6)の合成



式1-5(メチル4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.035g, 0.09mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.033g, 0.48mmol)、水酸化カリウム(0.05g, 0.9mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、混合物を10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液を、フラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、混合物を3時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物19(0.012g, 40%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8.03 - 8.00 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.50 - 7.47 (m, 1 H), 7.19 - 7.11 (m, 4 H), 5.55 (s, 2 H), 2.88 (s, 2 H), 2.37 (s, 2 H), 1.08 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 363 ($M^+ + H$)

【 0 0 4 8 】

実施例3. 化合物20の合成

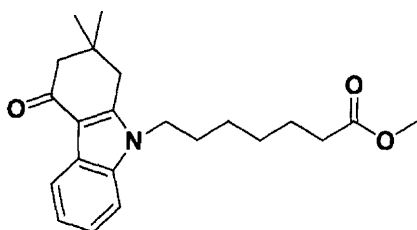
ステップ1. メチル7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート(式1-3)の合成

10

20

30

40

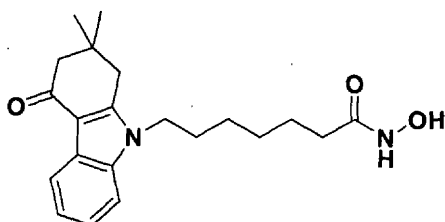


式1-2(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.1g, 0.46mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、エチル7-ブロモヘプタノエート(0.109g, 0.46mmol)とNaH(0.014g, 0.59mmol)を添加し、6時間60℃で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去して、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.065g, 38%)を得た。

10

【0049】

ステップ2. 7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式1-4)の合成



式1-3(メチル7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.065g, 0.17mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.061g, 0.87mmol)、水酸化カリウム(0.095g, 1.7mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、混合物を10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透過するまでゆっくり滴加した後、混合物を3時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物20(0.019g, 32%)を白色固体として得た。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz),

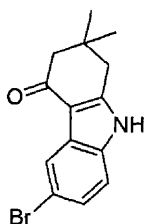
7.15 - 7.11 (m, 2 H), 4.09 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 2.81 (s, 2 H), 2.32 (s, 2 H), 1.92 (t, 2 H, *J* = 7.2

Hz), 1.73 - 1.20 (m, 8 H), 1.07 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 357 (M⁺ + H)

【0050】

実施例4. 化合物40の合成

ステップ1. 6-ブロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成



式1-1(4-ブロモフェニルヒドラジンHCl, 0.17g, 0.76mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.12g, 0.85mmol)、およびTFA(1mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140℃で10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグ

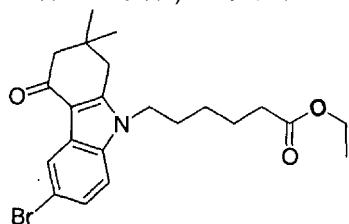
40

50

ラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1) で精製して表題化合物 (0.12g, 54%) を得た。

【 0 0 5 1 】

ステップ2. エチル6-(6-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



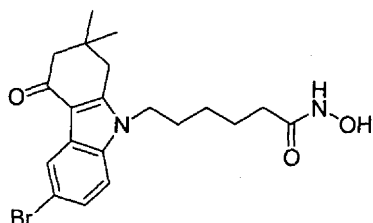
10

式1-2(6-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.05g, 0.17mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、エチル6-ブromoヘキサノエート(0.038g, 0.17mmol)とNaH(0.006g, 0.22mmol)を添加し、12時間60 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去して、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.03g, 42%)を得た。

【 0 0 5 2 】

ステップ3. 6-(6-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成

20



式1-3(エチル6-(6-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.03g, 0.07mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) (0.024g, 0.34mmol)、水酸化カリウム(0.04g, 0.7mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、混合物を10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を12時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 15/1)で精製して化合物40(0.016g, 55%)を固体として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_3) δ 8.18 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 7.41 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz),

7.35 (dd, 1 H, $J = 8.6, 1.9$ Hz), 4.20 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 2.91 (s, 2 H), 2.43 (s, 2 H), 2.07 (t, 2 H,

$J = 7.3$ Hz) 1.82 - 1.77 (m, 2 H), 1.68 - 1.61 (m, 2 H), 1.39 - 1.33 (m, 2 H), 1.18 (s, 6 H). MS

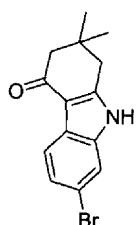
40

(ESI) m/z 422 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【 0 0 5 3 】

実施例5. 化合物41の合成

ステップ1. 7-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成

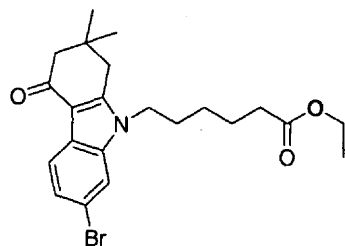


式1-1(3-ブromoフェニルヒドラジン, 0.17g, 0.76mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.12g, 0.85mmol)、およびTFA(1mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 で10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.04g, 18%)を得た。

10

【0054】

ステップ2. エチル6-(7-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



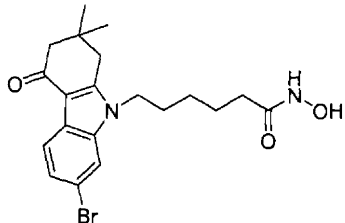
20

式1-2(7-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.04g, 0.13mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、エチル6-ブromoヘキサノエート(0.029g, 0.13mmol)とNaH(0.005g, 0.1955mmol)を添加し、12時間60 で攪拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去して、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.035g, 37%)を得た。

30

【0055】

ステップ3. 6-(7-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



式1-3(エチル6-(7-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.03g, 0.07mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.023g, 0.34mmol)、水酸化カリウム(0.039g, 0.7mmol)、およびメタノール(2mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を6時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで抽出を行った。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物41(0.015g, 52%)を固体として得た。

40

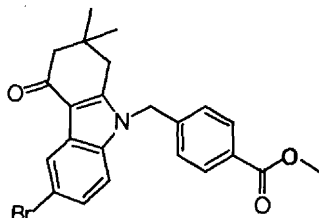
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7.95 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (d, 1 H, $J = 1.4$ Hz), 7.34 (dd, 1 H, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 4.19 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 2.90 (s, 2 H), 2.44 (s, 2 H), 2.09 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 1.81 - 1.77 (m, 2 H), 1.67 - 1.63 (m, 2 H), 1.37 - 1.32 (m, 2 H), 1.18 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 422 ($M^+ + H$)

【 0 0 5 6 】

実施例6. 化合物45の合成

ステップ1. メチル4-((6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-5)の合成

10

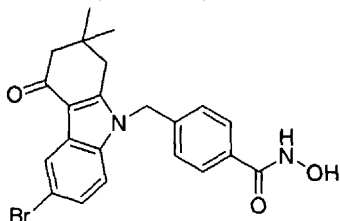


式1-2(6-プロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.08g, 0.27mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(0.063g, 0.27mmol)およびNaH(0.01g, 0.41mmol)を添加し、6時間60℃で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去して、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.099g, 84%)を得た。

20

【 0 0 5 7 】

ステップ2. 4-((6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-6)の合成



30

式1-5(メチル4-((6-プロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.099g, 0.23mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.078g, 1.13mmol)、水酸化カリウム(0.063g, 11.3mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物45(0.035g, 34%)を白色固体として得た。

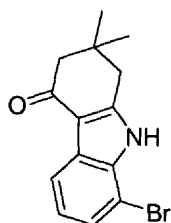
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8.23 (s, 1 H), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 5.54 (s, 2 H), 2.87 (s, 2 H), 2.47 (s, 2 H) 1.14 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 442 ($M^+ + H$)

【 0 0 5 8 】

実施例7. 化合物46の合成

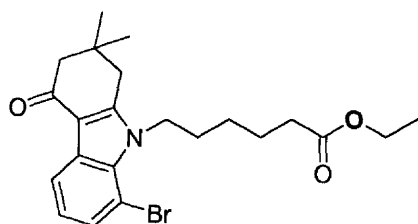
ステップ1. 8-プロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成



式1-1(2-ブロモフェニルヒドラジンHCl, 0.17g, 0.76mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.12g, 0.86mmol)、およびTFA(1mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140℃で10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.08g, 36%)を得た。

【0059】

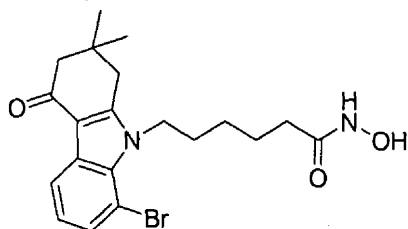
ステップ2. エチル6-(1-ブロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



式1-2(8-ブロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.08g, 0.27mmol)とエチル6-ブロモヘキサノエート(0.061g, 0.27mmol)、およびNaH(0.01g, 0.41mmol)をDMF(10mL)に溶かし、12時間60℃で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.064g, 55%)を得た。

【0060】

ステップ3. 6-(1-ブロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



式1-3(エチル6-(1-ブロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.064g, 0.15mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.051g, 0.73mmol)、水酸化カリウム(0.84g, 1.5mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物46(0.028g, 44%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8.13 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.42 (d, 1 H, J = 7.7 Hz),

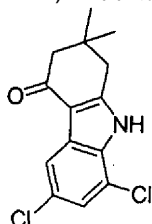
7.08 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 4.53 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 2.91 (s, 2 H), 2.44 (s, 2 H), 2.12 (t, 2 H, J =

7.3 Hz), 1.84 - 1.677 (m, 4 H), 1.46 - 1.42 (m, 2 H), 1.19 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 422 (M⁺ + H)

【 0 0 6 1 】

実施例8. 化合物47の合成

ステップ1. 6,8-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成

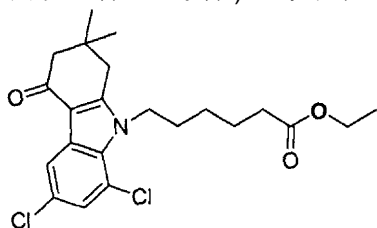


式1-1(2,4-ジクロロフェニルヒドラジン HCl, 0.2g, 0.94mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.13g, 0.94mmol)、およびTFA(2mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 で30分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.07g, 26%)を得た。

10

【 0 0 6 2 】

ステップ2. エチル6-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



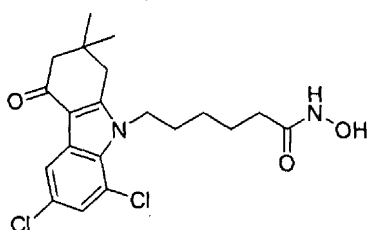
式1-2(6,8-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.07g, 0.25mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、エチル6-プロモヘキサノエート(0.055g, 0.25mmol)およびNaH(0.01g, 0.38mmol)を添加し、12時間60 で攪拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.042g, 39%)を得た。

20

30

【 0 0 6 3 】

ステップ3. 6-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



式1-3(エチル6-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.042g, 0.1mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.034g, 0.5mmol)、水酸化カリウム(0.056g, 1.0mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物47(0.027g, 65%)を白色固体として

40

50

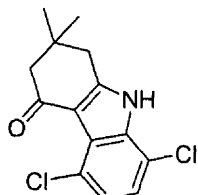
得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_3) δ 8.04 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.25 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 4.49 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 2.92 (s, 2 H), 2.45 (s, 2 H), 2.11 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 1.85 - 1.66 (m, 4 H), 1.44 - 1.403 (m, 2 H), 1.19 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 411 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【 0 0 6 4 】

実施例9. 化合物48の合成

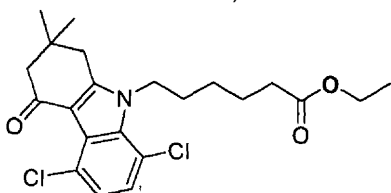
ステップ1. 5,8-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成



式1-1(2,5-ジクロロフェニルヒドラジンHCl, 0.2g, 1.12mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.15g, 1.12mmol)、およびTFA(2mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 で30分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.064g, 20%)を得た。

【 0 0 6 5 】

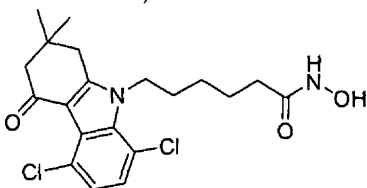
ステップ2. エチル6-(1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



式1-2(5,8-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.064g, 0.23mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.05g, 0.25mmol)およびNaH(0.009g, 0.35mmol)を添加し、12時間60 で攪拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.05g, 52%)を得た。

【 0 0 6 6 】

ステップ3. 6-(1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



式1-3(エチル6-(1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.05g, 0.12mmol)とヒドロキシシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.041g, 0.59mmol)、水酸化カリウム(0.067g, 1.2mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で攪拌した。反応完了後、メ

10

20

30

40

50

タノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物48(0.025g, 51%)を液体として得た。

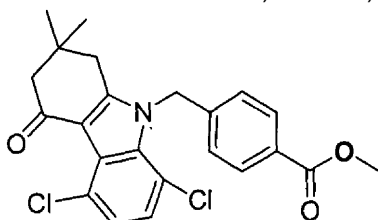
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.04 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 4.49 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.74 (s, 2 H), 2.72 (s, 2 H), 2.10 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 1.78 - 1.65 (m, 4 H), 1.42 - 1.37 (m, 2 H), 1.15 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* No result (M⁺ + H)

【 0 0 6 7 】

実施例10. 化合物49の合成

10

ステップ1. メチル4-((1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-5)の合成

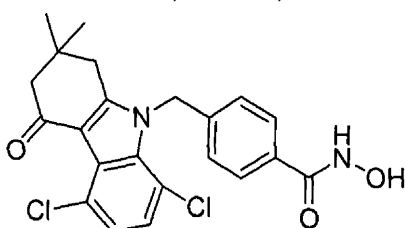


式1-2(5,8-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.076g, 0.27mmol)をDMF(10mL)に溶かし、t-BuOK(0.045g, 0.41mmol)を添加して、10分間撹拌した。その後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(0.074g, 0.32mmol)とKI(0.005g, 0.027mmol)を添加し、48時間60℃で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 2/1)で精製して表題化合物(0.05g, 43%)を得た。

20

【 0 0 6 8 】

ステップ2. 4-((1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-6)の合成



30

式1-5(メチル4-((1,4-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.12mmol)とヒドロキシシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.042g, 0.6mmol)、水酸化カリウム(0.067g, 1.2mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物49(0.007g, 14%)を固体として得た。

40

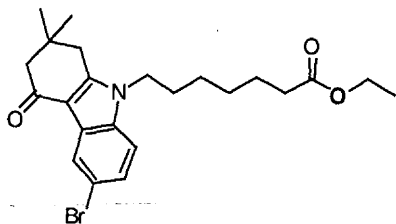
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.08 (dd, 2 H, *J* = 14.0, 8.3 Hz), 6.95 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 5.91 (s, 2 H), 2.73 (s, 2 H), 2.63 (s, 2 H), 1.08 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* No result (M⁺ + H)

【 0 0 6 9 】

実施例11. 化合物50の合成

50

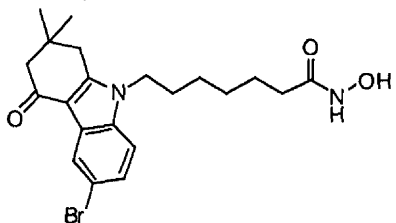
ステップ1. エチル7-(6-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート(式1-3)の合成



式1-2(6-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.03g, 0.103mmol)をDMF(10mL)に溶かした後、エチル7-ブromoヘプタノエート(0.024g, 0.103mmol)およびNaH(0.037g, 0.15mmol)を添加し、12時間80 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.042g, 91%)を得た。

【0070】

ステップ2. 7-(6-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式1-4)の合成



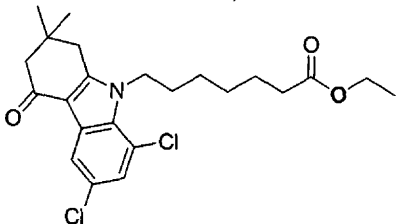
式1-3(エチル7-(6-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.074g, 0.165mmol)をメタノール(5mL)に溶かした後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.057g, 0.825mmol)、水酸化カリウム(0.109g, 3.301mmol)を添加して撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと2N塩酸水溶液で反応混合物を抽出した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 15/1)で精製して化合物50(0.043g, 59%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8.18 (s, 1 H), 7.38 (dd, 2 H, *J* = 18.7, 8.7 Hz), 4.18 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 2.90 (s, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 1.78 - 1.76 (m, 2 H), 1.61 - 1.58 (m, 2 H), 1.37 - 1.34 (m, 4 H), 1.17 (s, 6 H). fvMS (ESI) *m/z* 436 (M⁺ + H).

【0071】

実施例12. 化合物51の合成

ステップ1. エチル7-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート(式1-3)の合成



式1-2(6,8-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.05g, 0.18mmol)をDMF(10mL)に溶かし、t-BuOK(0.03g, 0.27mmol)を添加した。その後、エチル7-ブromoヘプタノエート(0.05g, 0.21mmol)およびKI(0.005g, 0.03mmol)を添加し、48時間60 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテート

10

20

30

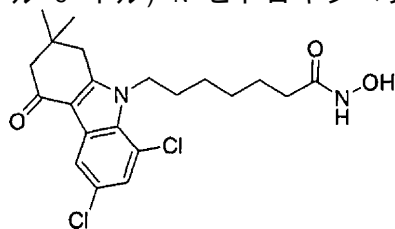
40

50

トと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 3/1)で精製して表題化合物(0.02g, 25%)を得た。

【0072】

ステップ2. 7-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式1-4)の合成



10

式1-3(エチル7-(1,3-ジクロロ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.02g, 0.045mmol)とヒドロキシリアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.016g, 0.23mmol)、水酸化カリウム(0.025g, 0.45mmol)、およびメタノール(5mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシリアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透過するまでゆっくり滴加し、混合物を3時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物51(0.005g, 26%)を固体として得た。

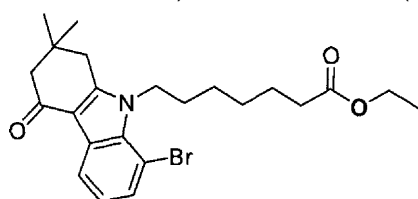
20

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8.05 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 4.49 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.92 (s, 2 H), 2.45 (s, 2 H), 2.09 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 1.83 - 1.79 (m, 2 H), 1.65 - 1.61 (m, 2 H), 1.41 - 1.38 (m, 4 H), 1.13 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* No result (M⁺ + H)

【0073】

実施例13. 化合物52の合成

ステップ1. エチル7-(1-ブロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート(式1-3)の合成



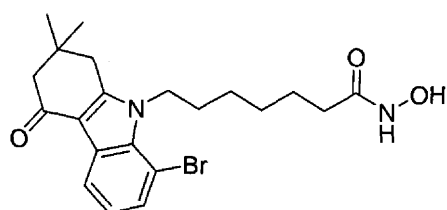
30

式1-2(8-ブロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.1g, 0.34mmol)をDMF(10mL)に溶かし、t-BuOK(0.057g, 0.51mmol)を添加して、10分間攪拌した。その後、エチル7-ブロモヘプタノエート(0.081g, 0.34mmol)とKI(0.005g, 0.034mmol)を添加し、12時間60℃で攪拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去して、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.083g, 54%)を得た。

40

【0074】

ステップ2. 7-(1-ブロモ-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式1-4)の合成



50

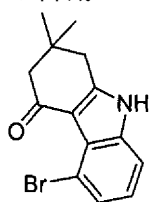
式1-3(エチル7-(1-ブromo-7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.083g, 0.18mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.064g, 0.92mmol)、水酸化カリウム(0.1g, 1.8mmol)、およびメタノール(20mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を6時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物52(0.052g, 67%)を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.41 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.09 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 4.46 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.92 (s, 2 H), 2.36 (s, 2 H), 1.92 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 1.69 - 1.46 (m, 2 H), 1.34 - 1.32 (m, 2 H), 1.32 - 1.23 (m, 2 H), 1.10 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 436 (M⁺ + H)

10

【 0 0 7 5 】

実施例14. 化合物53の合成

ステップ1. 5-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成



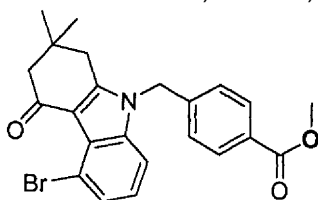
20

式1-1(3-ブromoフェニルヒドラジン, 0.17g, 0.76mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.12g, 0.85mmol)、およびTFA(1mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 °Cで10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.04g, 18%)を得た。

30

【 0 0 7 6 】

ステップ2. メチル4-((5-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-5)の合成



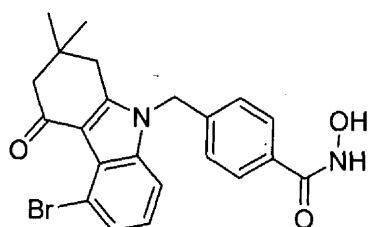
40

式1-2(5-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.12g, 0.41mmol)をDMF(10mL)に溶かし、*t*-BuOK(0.055g, 0.49mmol)、メチル4-(ブromoメチル)ベンゾエート(0.074g, 0.32mmol)とKI(0.005g, 0.027mmol)を添加し、6時間60 °Cで攪拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去して、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗って、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 3/1)で精製して表題化合物(0.05g, 27%)を得た。

【 0 0 7 7 】

ステップ3. 4-((5-ブromo-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-*N*-ヒドロキシベンズアミド(式1-6)の合成

50



式1-5(メチル4-((5-ブロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.11mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.039g, 0.55mmol)、水酸化カリウム(0.062g, 1.1mmol)、およびメタノール(20mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、12時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出をした。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物53(0.021g, 44%)を固体として得た。

10

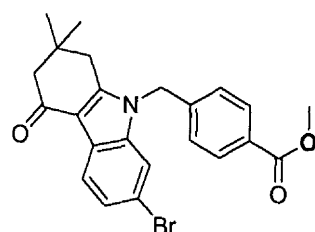
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1 H), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 7.43 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.30 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.03 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz), 5.49 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 1.01 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 442 (M⁺ + H)

【 0 0 7 8 】

実施例15. 化合物54の合成

20

ステップ1. メチル4-((7-ブロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-5)の合成



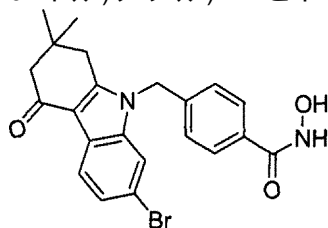
式1-2(7-ブロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.2g, 0.68mmol)をDMF(20mL)に溶かし、t-BuOK(0.092g, 0.82mmol)を添加し、10分間撹拌した。その後、メチル4-(ブromoメチル)ベンゾエート(0.17g, 0.75mmol)とKI(0.005g, 0.034mmol)を添加し、12時間60 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.05g, 17%)を得た。

30

【 0 0 7 9 】

ステップ2. 4-((7-ブロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-6)の合成

40



式1-5(メチル4-((7-ブロモ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.11mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.039g, 0.55mmol)、水酸化カリウム(0.062g, 1.1mmol)、およびメタノール(30mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を6時間室温で撹拌した。反応完了後

50

、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物54(0.025g, 52%)を固体として得た。

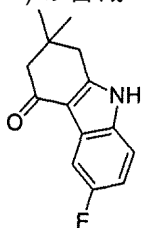
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.79 (s, 1 H), 7.69 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 7.34 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 1.6 Hz), 7.10 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 5.57 (s, 2 H), 2.85 (s, 2 H), 2.38 (s, 2 H), 1.06 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 442 (M⁺ + H)

【 0 0 8 0 】

実施例16. 化合物55の合成

10

ステップ1. 6-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成

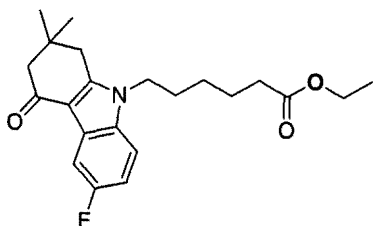


式1-1(4-フルオロフェニルヒドラジンHCl, 0.2g, 1.23mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.18g, 1.35mmol)、およびTFA(1.5mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 °Cで30分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 3/1)で精製して表題化合物(0.117g, 41%)を得た。

20

【 0 0 8 1 】

ステップ2. エチル6-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



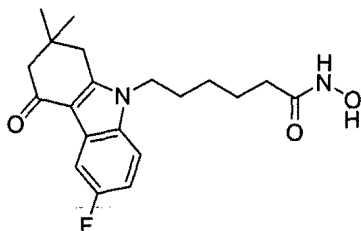
30

式1-2(6-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.1g, 0.43mmol)をDMF(20mL)に溶かし、NaH(0.015g, 0.645mmol)を添加して、10分間撹拌した。その後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.096g, 0.43mmol)を添加し、12時間60 °Cで撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 3/1)で精製して表題化合物(0.18g, 100%)を得た。

40

【 0 0 8 2 】

ステップ3. 6-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



50

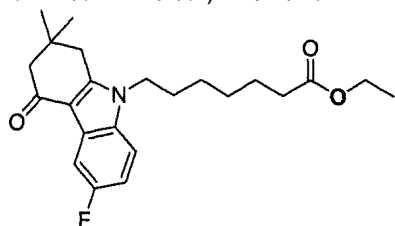
式1-3(エチル6-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.18g, 0.48mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.167g, 2.41mmol)、水酸化カリウム(0.269g, 4.8mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透過するまでゆっくり滴加し、混合物を5時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物55(0.035g, 20%)を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7.71 (dd, 1 H, *J* = 9.3, 2.5 Hz), 7.45 (dd, 1 H, *J* = 8.9, 4.2 Hz), 7.02 (td, 1 H, *J* = 9.1, 2.6 Hz), 4.21 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 2.91 (s, 2 H), 2.44 (s, 2 H), 2.08 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 1.85 - 1.78 (m, 2 H), 1.69 - 1.61 (m, 2 H), 1.41 - 1.37 (m, 2 H), 1.18 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 361 (M⁺ + H)

10

【 0 0 8 3 】

実施例17. 化合物56の合成

ステップ1. エチル7-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエートの合成



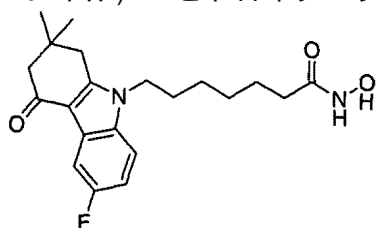
20

6-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(0.1g, 0.43mmol)をDMF(20mL)に溶かし、NaH(0.015g, 0.645mmol)を添加して、10分間攪拌した。その後、エチル7-ブロモヘプタノエート(0.102g, 0.43mmol)を添加し、12時間60℃で攪拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.173g, 100%)を得た。

30

【 0 0 8 4 】

ステップ2. 7-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式1-4)の合成



40

式1-3(エチル7-(6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.173g, 0.45mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.154g, 2.23mmol)、水酸化カリウム(0.252g, 4.5mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透過するまでゆっくり滴加し、混合物を5時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物56(0.028g, 17%)を固体として得た。

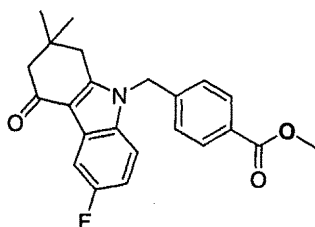
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7.72 (dd, 1 H, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.45 (dd, 1 H, $J = 8.9, 4.2$ Hz), 7.02 (td, 1 H, $J = 9.1, 2.6$ Hz), 4.21 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 2.91 (s, 2 H), 2.44 (s, 2 H), 2.07 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 1.82 - 1.79 (m, 2 H), 1.62 - 1.58 (m, 2 H), 1.39 - 1.35 (m, 4 H), 1.18 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 375 ($M^+ + H$)

【 0 0 8 5 】

実施例18. 化合物57の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-3)の合成

10

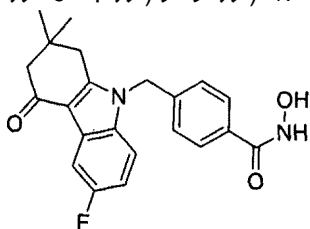


式1-2(6-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.1g, 0.43mmol)をDMF(20mL)に溶かし、t-BuOK(0.058g, 0.516mmol)を添加して、10分間撹拌した。その後、エチル7-プロモヘプタノエート(0.102g, 0.43mmol)とKI(0.007g, 0.043mmol)を添加し、12時間60 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 2/1)で精製して表題化合物(0.28g, 100%)を得た。

20

【 0 0 8 6 】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-4)の合成



30

式1-3(メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.28g, 0.74mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{O H HCl}$)(0.256g, 3.68mmol)、水酸化カリウム(0.415g, 7.4mmol)、およびメタノール(20mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して化合物57(0.08g, 28%)を固体として得た。

40

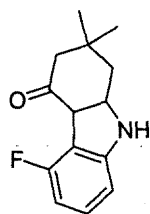
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7.77 (dd, 1 H, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.36 (dd, 1 H, $J = 8.9, 4.2$ Hz), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 6.98 (td, 1 H, $J = 9.1, 2.6$ Hz), 5.55 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.87 (s, 2 H), 2.47 (s, 2 H), 1.15 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 381 ($M^+ + H$)

【 0 0 8 7 】

実施例19. 化合物60の合成

ステップ1. 5-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3,9,9a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-4(4aH)-オン(式1-2)の合成

50

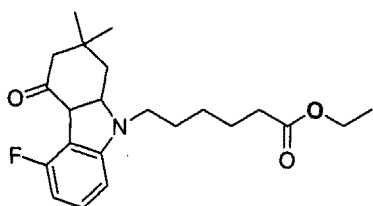


式1-1(3-フルオロフェニルヒドラジンHCl, 0.696g, 4.28mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(0.5g, 3.57mmol)、およびTFA(4mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 で10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。溶媒(TFA)を減圧濃縮し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出して、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 5/5)で精製して表題化合物(0.102g, 12.4%)を得た。

10

【0088】

ステップ2. エチル6-(5-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-9(9aH)-イル)ヘキサノエートの合成



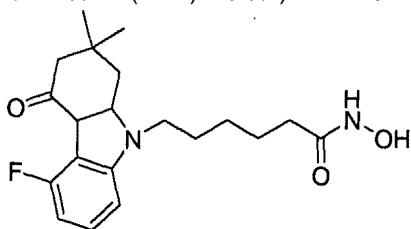
20

式1-2(5-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3,9,9a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-4(4aH)-オン, 0.1g, 0.44mmol)をDMF(5mL)に溶かし、NaH(0.039g, 0.88mmol)を添加して10分間撹拌した後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.12g, 0.53mmol)を添加して5時間60 で撹拌を行った。飽和NaHCO₃を添加して反応を完了させた。エチルアセテートで反応混合物を抽出して無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 6/4)で精製して表題化合物(0.102g, 62%)を得た。

【0089】

ステップ3. 6-(5-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-9(9aH)-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成

30



式1-3(エチル6-(5-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-9(9aH)-イル)ヘキサノエート, 0.103g, 0.28mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.095g, 1.37mmol)、水酸化カリウム(0.153g, 2.74mmol)、およびメタノール(5mL)をフラスコに入れ、1時間撹拌した。ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透過するまでゆっくり滴加し、混合物を一晩室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物60(0.057g, 57.8%)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H, J = 8.2),

7.23-7.18 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H, J = 10.6 Hz, 7.9 Hz), 4.18 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.91 (s, 2 H), 2.36 (s, 2 H), 1.92 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 1.70-1.60 (m, 2 H), 1.54-1.47 (m, 2 H), 1.29-1.22 (m, 2 H), 1.09 (s, 6 H); MS(ESI) m/z 361 (M⁺+H)

50

【0090】

実施例20. 化合物71の合成

ステップ1. 6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成

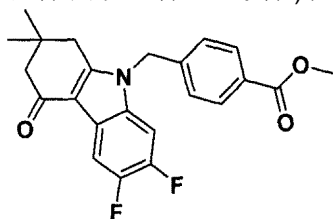


式1-1(5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサノン, 1.0g, 7.13mmol)と3,4-ジフルオロフェニルヒドラジンHCl(1.55g, 8.56mmol)、およびTFA(9.0mL)をマイクロ波バイアル(micro wave vial)に添加し、140℃で10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、反応混合物をエチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 3/1)で精製して表題化合物(0.580g, 32%)を得た。

10

【0091】

ステップ2. メチル4-((6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-3)の合成



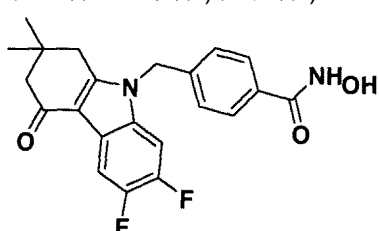
式1-2(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.38g, 1.52mmol)をDMF(10mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.133g, 3.04mmol)を添加して、10分間撹拌した。その後、メチル-4(プロモメチル)ベンゾエート(0.418g, 1.82mmol)を添加し、5時間室温で撹拌した。反応完了後、反応混合物を、エチルアセテートと水で洗った後、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 6/1)で精製して表題化合物(0.26g, 44%)を得た。

20

30

【0092】

ステップ3. 4-((6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-4)の合成



式1-3(メチル4-((6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.255g, 0.64mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.222g, 3.20mmol)、水酸化カリウム(0.358g, 6.4mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を一日撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して固体として化合物71(0.08g, 31%)を得た。

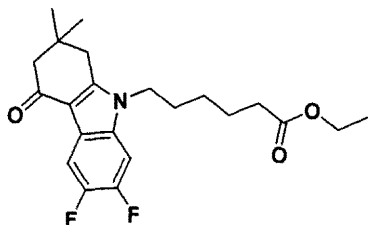
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.3 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 7.98 - 7.86 (m, 2 H), 7.81 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 5.68 (s, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 2.50 (s, 2 H), 1.18 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 399 ($M^+ + H$)

【 0 0 9 3 】

実施例21. 化合物72の合成

ステップ1. エチル6-(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



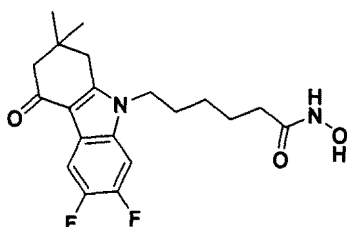
10

式1-2(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.20g, 0.802mmol)をDMF(10mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.07g, 1.60mmol)をそれに添加し、10分間攪拌した。その後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.215g, 0.962mmol)を添加し、5時間室温で攪拌した。反応完了後、反応混合物を、エチルアセテートと水(H_2O)で洗い、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 6/1)で精製して表題化合物(0.073g, 23%)を得た。

20

【 0 0 9 4 】

ステップ2. 6-(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムイド(式1-4)の合成



30

式1-3(エチル6-(6,7-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.073g, 0.186mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.065g, 0.93mmol)、水酸化カリウム(0.104g, 1.86mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、混合物を一日攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して固体として化合物72(0.02g, 27%)を得た。

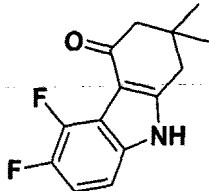
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7.82 (dd, 1 H, $J = 10.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (dd, 1 H, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.6$ Hz), 4.17 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 2.91 (s, 2 H), 2.43 (s, 2 H) 2.09 - 2.06 (m, 2 H), 1.81 - 1.77 (m, 2 H), 1.66 - 1.62 (m, 2 H), 1.37 - 1.35 (m, 2 H), 1.17 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 395 ($M^+ + H$)

40

【 0 0 9 5 】

実施例22. 化合物73の合成

ステップ1. 5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式1-2)の合成

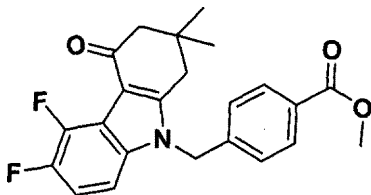


式1-1(5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン 0.5g, 3.57mmol)と(3,4-ジフルオロフェニルヒドラジンHCl, 0.773g, 4.28mmol)、およびTFA(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 で10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、TFAを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で抽出して、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 3/1)で精製して表題化合物(0.10g, 11%)を得た。

10

【0096】

ステップ2. メチル4-((5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-3)の合成



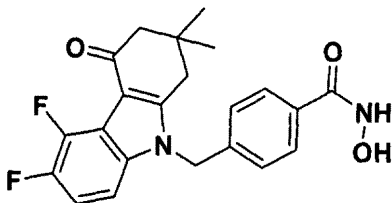
式1-2(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.217g, 0.871mmol)をDMF(4.0mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.076g, 1.74mmol)をそれに添加し、10分間撹拌した。その後、メチル-4(プロモメチル)ベンゾエート(0.239g, 1.045mmol)を添加し、5時間50 で撹拌した。反応完了後、反応混合物を、エチルアセテートと水(H₂O)で洗い、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 6/1)で精製して表題化合物(0.123g, 35%)を得た。

20

【0097】

ステップ3. 4-((5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-4)の合成

30



式1-3(メチル4-((5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.11g, 0.277mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.096g, 1.38mmol)、水酸化カリウム(0.155g, 2.77mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートだけで抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して固体として化合物73(0.05g, 45%)を得た。

40

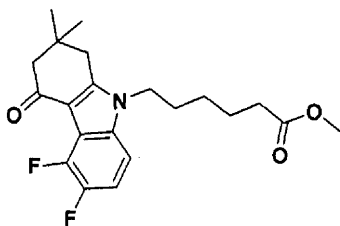
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7.86 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.28 - 7.26 (m, 4 H), 5.70 (s, 2 H), 3.02 (s, 2 H), 2.64 (s, 2 H), 1.38 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 399 (M⁺ + H)

【0098】

実施例23. 化合物74の合成

50

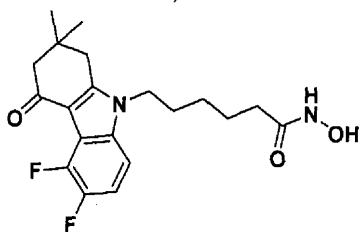
ステップ1. メチル6-(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



式1-2(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.215g, 0.863mmol)をDMF(4.0mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.075g, 1.72mmol)をそれに添加して、10分間攪拌した。その後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.214g, 0.960mmol)を添加し、5時間50 で攪拌した。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートと水(H₂O)で洗った後、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 6/1)で精製して表題化合物(0.202g, 59%)を得た。

【0099】

ステップ2. 6-(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



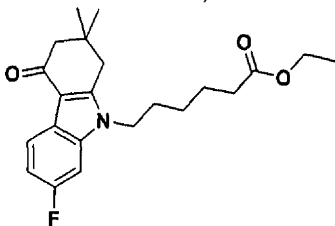
式1-3(メチル6-(5,6-ジフルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.17g, 0.434mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.15g, 2.171mmol)、水酸化カリウム(0.243g, 4.34mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を一日攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートだけで抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して固体として化合物74(0.045g, 27%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7.45 - 7.39 (m, 1 H), 7.35 - 7.22 (m, 1 H), 4.36 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 3.07 (s, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 2.23 - 2.19 (m, 2 H), 1.94 - 1.92 (m, 2 H), 1.81 - 1.77 (m, 2 H), 1.57 - 1.46 (m, 2 H), 1.32 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 395 (M⁺ + H)

【0100】

実施例24. 化合物76の合成

ステップ1. エチル6-(7-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成



式1-2(7-フルオロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.2g, 0.87mmol)をDMF(5mL)に溶かし、NaH(0.039g, 0.88mmol)を添加して10分間攪拌した後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.23g, 1.04mmol)を加えて5時間60 で攪拌した。飽和NaHC

10

20

30

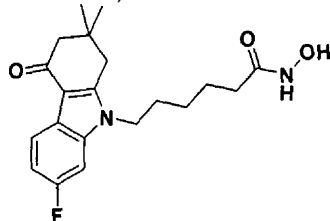
40

50

O₃を加えることで反応が完了し、反応混合物をエチルアセテートで抽出し、それを無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 6/4)で精製して表題化合物(0.102g, 62%)を得た。

【0101】

ステップ2. 6-(7-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式1-4)の合成



10

式1-3(エチル6-(7-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.18g, 0.48mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.167g, 2.41mmol)、水酸化カリウム(0.27g, 4.82mmol)、およびメタノール(5mL)をフラスコに入れ、撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、混合物を一晩(overnight)室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートで薄め、塩水で洗った後、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物76(0.077g, 44%)を得た。

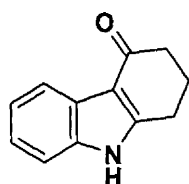
20

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8.01 (dd, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 5.5 Hz), 7.26 (dd, 1 H, *J* = 9.8 Hz, 2.2 Hz), 6.99 (td, 1 H, *J* = 8.7, 2.2 Hz), 4.18 (t, 2 H, *J* = 7.2), 2.91 (s, 2 H), 2.44 (s, 2 H), 2.07 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 1.84 - 1.76 (m, 2 H), 1.69 - 1.61 (m, 2 H), 1.40-1.33 (m, 2 H), 1.18 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z* 361 (M+1)⁺

【0102】

実施例25. 化合物85の合成

ステップ1. 2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式2-2)の合成



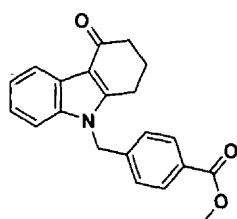
30

式2-1(1,3-シクロヘキサンジオン, 1.5g, 13.4mmol)とフェニルヒドラジン(1.73g, 16.1mmol)、およびTFA(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 °Cで10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、TFAを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で抽出して、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(1.0g, 40%)を得た。

40

【0103】

ステップ2. メチル4-((4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-3)の合成

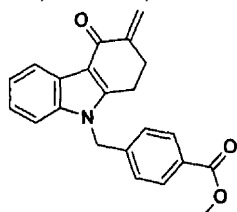


50

式2-2(2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 1.05g, 5.67mmol)をDMF(4.0mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.495g, 11.3mmol)を添加し、10分間撹拌した。その後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(1.55g, 6.80mmol)を添加し、5時間50 で撹拌した。反応完了後、反応混合物を、エチルアセテートと水(H₂O)で抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(0.65g, 34%)を得た。

【0104】

ステップ3. メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-4)の合成



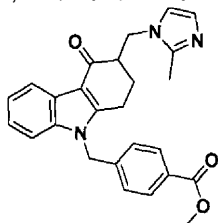
10

式2-3(メチル4-((4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.65g, 1.95mmol)とN,N-ジメチルアミン、HCl(0.318g, 3.90mmol)とパラホルムアルデヒド(0.130g, 3.90mmol)、および混合溶媒(酢酸: トルエン = 4 : 1, 15mL)を加えて、4時間100 で撹拌した。反応完了後、酢酸を減圧下で蒸留して除去し、精製せずに化合物を混合溶媒(アセトニトリル: H₂O = 1 : 4, 15mL)に溶解した後、12時間80 で撹拌した。反応完了後、反応混合物をエチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で抽出し、有機層を塩水(brine)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/1)で精製して表題化合物(0.28g, 41%)を得た。

20

【0105】

ステップ4. メチル4-((3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



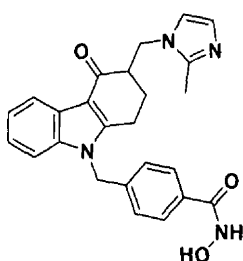
30

式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.11g, 0.318mmol)と2-メチルイミダゾール(0.078g, 0.96mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、反応混合物を、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.07g, 51%)を得た。

40

【0106】

ステップ5. N-ヒドロキシ-4-((3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成



50

式2-5(メチル4-((3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.07g, 0.164mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.06g, 0.82mmol)、水酸化カリウム(0.092g, 1.637mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートだけで抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して固体として化合物85(0.03g, 42%)を得た。

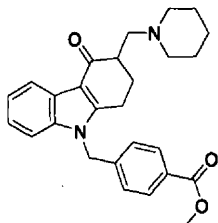
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.9 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, J = 6.6 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.28 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.00 - 6.94 (m, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 3.83 - 3.88 (m, 1 H), 2.87 - 2.91 (m, 1 H), 2.70 - 2.74 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.73 - 1.87 (m, 1 H), 1.61 - 1.69 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 429 (M⁺ + H)

10

【 0 1 0 7 】

実施例26. 化合物86の合成

ステップ1. メチル4-((4-オキソ-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエートの合成



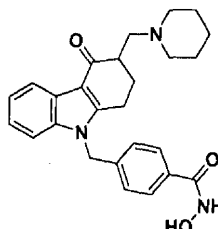
20

式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.145mmol)とピペリジン(0.015g, 0.174mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、反応混合物を、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.057g, 88%)を得た。

30

【 0 1 0 8 】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成



40

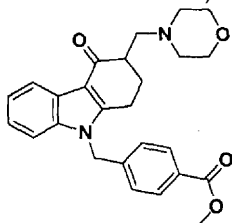
式2-5(メチル4-((4-オキソ-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.057g, 0.132mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.046g, 0.662mmol)、水酸化カリウム(0.074g, 1.32mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートだけで抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して固体として化合物86(0.02g, 35%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.83 - 7.80 (m, 1 H), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.28 - 7.26 (m, 1 H), 6.98 - 6.86 (m, 4 H), 5.33 (s, 2 H), 3.11 - 3.05 (m, 3 H), 2.87 - 2.84 (m, 1 H), 2.74 - 2.72 (m, 1 H), 2.69 - 2.68 (m, 2 H), 2.58 - 2.50 (m, 4 H), 2.30 - 2.27 (m, 2 H), 1.80 - 1.74 (m, 1 H), 1.38 - 1.23 (m, 2 H), 1.21 - 1.17 (m, 1 H). (ESI) m/z 432 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【 0 1 0 9 】

実施例27. 化合物87の合成

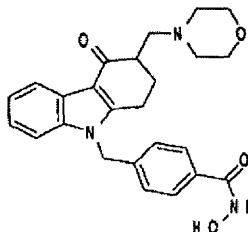
ステップ1. メチル4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.1g, 0.290mmol)とモルフォリン(0.076g, 0.87mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、反応混合物を、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で抽出し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して黄色固体として表題化合物(0.07g, 56%)を得た。

【 0 1 1 0 】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成



式2-5(メチル4-((3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.07g, 0.162mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.056g, 0.81mmol)、水酸化カリウム(0.091g, 1.62mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートだけで抽出し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HCl で処理した後、ろ過して黄色固体として化合物87(0.04g, 57%)を得た。

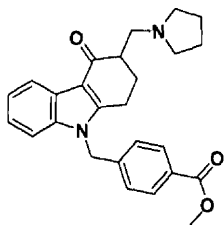
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1 H), 8.04 - 8.02 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.50 - 7.47 (m, 1 H), 7.19 - 7.17 (m, 4 H), 5.54 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.12 - 3.06 (m, 1 H), 2.99 - 2.90 (m, 1 H), 2.73 - 2.71 (m, 2 H), 2.49 - 2.30 (m, 3 H), 2.06 - 1.91 (m, 1 H). (ESI) m/z 433 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【 0 1 1 1 】

実施例28. 化合物88の合成

ステップ1. メチル4-((4-オキソ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ

カルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

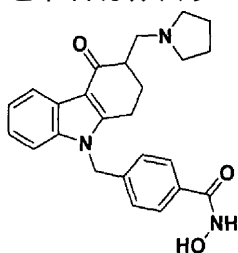


式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.145mmol)とピロリジン(0.012g, 0.17mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110℃で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、反応混合物を、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.05g, 83%)を得た。

10

【0112】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成



20

式2-5(メチル4-((4-オキソ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.12mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.042g, 0.60mmol)、水酸化カリウム(0.067g, 1.20mmol)、およびメタノール(2.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートだけで抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して固体として化合物88(0.015g, 30%)を得た。

30

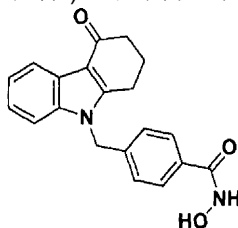
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.03 - 8.02 (m, 1 H), 7.87 - 7.66 (m, 2 H), 7.47 - 7.23 (m, 1 H), 7.17 - 7.07 (m, 4 H), 5.52 (s, 2 H), 3.33 - 3.21 (m, 4 H), 3.07 - 3.03 (m, 2 H), 2.93 - 2.78 (m, 4 H), 2.48 - 2.31 (m, 1 H), 1.98 - 1.77 (m, 1 H), 1.70 - 1.61 (m, 2 H). (ESI) m/z 418 (M⁺ + H)

【0113】

実施例29. 化合物99の合成

40

ステップ1. N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式1-4)の合成



式1-3(メチル4-((4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.1g, 0.30mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.10g, 1.5mmol)、水

50

酸化カリウム(0.168g, 3.0mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、反応混合物を、エチルアセテートだけで抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して固体として化合物99(0.04g, 39%)を得た。

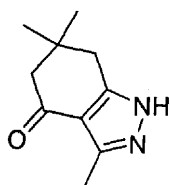
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.02 - 8.00 (m, 1 H), 7.65 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.49 - 7.48 (m, 1 H), 7.18 - 7.15 (m, 4 H), 5.53 (s, 2 H), 2.97 - 2.94 (m, 2 H), 2.48 - 2.42 (m, 2 H), 2.13 - 2.10 (m, 1 H). (ESI) m/z 335 (M⁺ + H)

10

【 0 1 1 4 】

実施例30. 化合物101の合成

ステップ1. 3,6,6-トリメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インダゾール-4(5H)-オン(式4-2)の合成

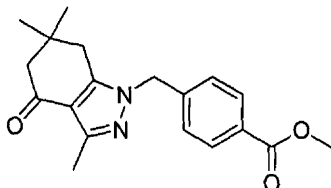


式4-1(2-アセチルジメドン, 0.5g, 2.74mmol)をTHF(5mL)に溶かし、ヒドラジン水和物(0.16g, 3.16mmol)を加えた。混合物を3時間撹拌しながら還流し、室温に冷却した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 1/1)で精製して表題化合物(0.45g, 91.4%)を白色固体として得た。

20

【 0 1 1 5 】

ステップ2. メチル4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロカルバゾール-1-イル)メチル)ベンゾエート(式4-3b)の合成



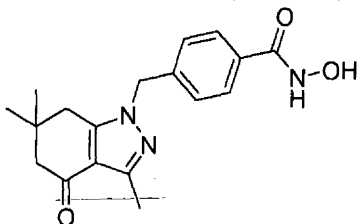
式4-2 [3,6,6-トリメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インダゾール-4(5H)-オン, 0.20g, 1.12mmol]をDMA(5mL)に溶かし、NaH(0.029g, 1.23mmol)を加えた。5分後にメチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(0.283g, 1.23mmol)を加え、室温で4時間反応させた。反応混合物を飽和NH₄Clで薄め、エチルアセテートで反応混合物を抽出して無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 6/4)で精製して表題化合物(0.069g, 19%)を白色固体として得た。

30

【 0 1 1 6 】

ステップ3. N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド(化合物4-4b)の合成

40



式4-3b(メチル4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.069g, 0.21mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.074g, 1.06mmol)、水酸化カリウム(0.119g, 2.12mmol)、およびメタノール(5mL)をフラスコに入れ、撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液

50

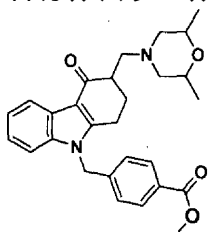
が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を一晩(overnight)室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、HClを添加してpHを8-9にして白色の沈殿物を生成させた。沈殿物をろ過し、乾燥して化合物101(0.016g, 22.6%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1 H), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.08 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 5.26 (s, 2 H), 2.42 (d, 2 H, $J = 3.8$ Hz), 2.38 (s, 3 H), 0.95 (s, 6 H); MS(ESI) m/z 343 ($M+15$)⁺

【 0 1 1 7 】

実施例31. 化合物110の合成

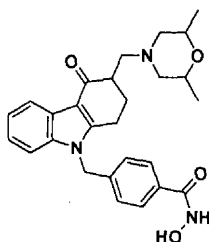
ステップ1. 4-((3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.08g, 0.232mmol)、2,6-ジメチルモルフォリン(0.08g, 0.695mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.05g, 47%)を得た。

【 0 1 1 8 】

ステップ2. 4-((3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



式2-5(メチル4-((3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.164mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.057g, 0.82mmol)、水酸化カリウム(0.092g, 1.64mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物110(0.02g, 26%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.2 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.00 - 8.03 (m, 1 H), 7.69 - 7.67 (m, 2 H), 7.47 - 7.48 (m, 1 H), 7.18 - 7.15 (m, 4H), 5.53 (s, 2 H), 3.89 - 3.54 (m, 2 H), 3.13 - 3.08 (m, 1 H), 3.05 - 2.81 (m, 2 H), 2.68 - 2.64 (m, 2 H), 2.43 - 2.21 (m, 2 H), 2.03 - 1.97 (m, 1 H), 1.79 - 1.75 (m, 1 H), 1.59 - 1.43 (m, 1 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 1.19 - 1.03 (m, 6 H). (ESI) m/z 462 ($M^+ + H$)

10

20

30

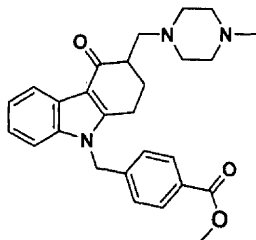
40

50

【 0 1 1 9 】

実施例32. 化合物111の合成

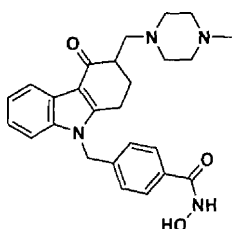
ステップ1. メチル4-((3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4(メチル4-((3-((4-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.08g, 0.232mmol)、1-メチルピペラジン(0.07g, 0.695mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.06g, 58%)を得た。

【 0 1 2 0 】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成



式2-5(メチル4-((3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.06g, 0.197mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.069g, 0.986mmol)、水酸化カリウム(0.111g, 1.97mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン5%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物111(0.015g, 17%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.04 - 8.01 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.23 - 7.16 (m, 4 H), 5.53 (s, 2 H), 3.09 - 3.03 (m, 1 H), 2.96 - 2.89 (m, 1 H), 2.69 - 2.66 (m, 2 H), 2.49 - 2.43 (m, 4 H), 2.32 - 2.30 (m, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 1.97 - 1.93 (m, 1 H). (ESI) *m/z* 447 (M⁺ + H)

【 0 1 2 1 】

実施例33. 化合物112の合成

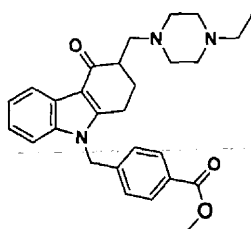
ステップ1. 4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

10

20

30

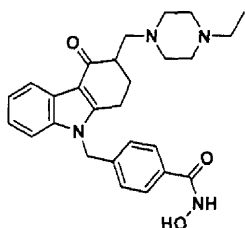
40



式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.145mmol)、エチルピペラジン(0.038g, 0.434mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.043g, 65%)を得た。

【0122】

ステップ2. 4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



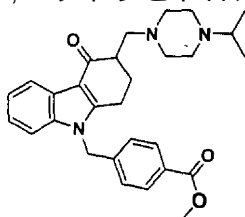
式2-5(メチル4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.043g, 0.094mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.033g, 0.468mmol)、水酸化カリウム(0.052g, 0.936mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物112(0.021g, 48%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.03 - 8.01 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.18 - 7.16 (m, 4 H), 5.53 (s, 2 H), 3.05 - 3.04 (m, 1 H), 2.95 - 2.82 (m, 1 H), 2.68 - 2.66 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 6 H), 2.40 - 2.25 (m, 2 H), 2.02 - 1.89 (m, 1 H), 0.96 (t, 3 H, J = 7.1 Hz). (ESI) m/z 461 (M⁺ + H)

【0123】

実施例34. 化合物113の合成

ステップ1. メチル4-((3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

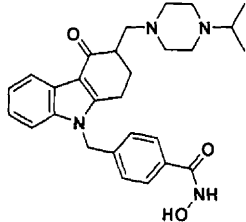


式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.145mmol)、イソプロピルピペラジン(0.038g, 0.434mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと

飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.029g, 42%)を得た。

【0124】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成



10

式2-5(メチル4-((3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.038g, 0.08mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.028g, 0.401mmol)、水酸化カリウム(0.045g, 0.802mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HCl

20

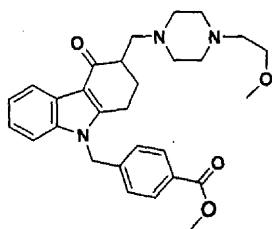
で処理した後、ろ過して化合物113(0.015g, 39%)を固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.03 - 8.01 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.18 - 7.07 (m, 4 H), 5.57 (s, 2 H), 3.39 - 3.26 (m, 5 H), 3.16 - 3.04 (m, 2 H), 2.96 - 2.83 (m, 1 H), 2.79 - 2.66 (m, 3 H), 2.32 - 2.24 (m, 3 H), 2.00 - 1.94 (m, 1 H), 1.31 - 1.22 (m, 1 H), 0.95 - 1.02 (m, 6 H). (ESI) *m/z* 475 (M⁺ + H)

【0125】

実施例35. 化合物114の合成

ステップ1. メチル4-((3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

30

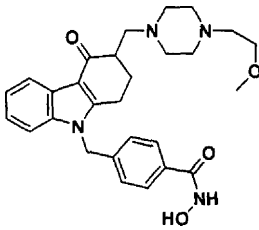


式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.145mmol)、1-(2-メトキシエチル)ピペラジン(0.038g, 0.434mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120
 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.037g, 52%)を得た。

40

【0126】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成



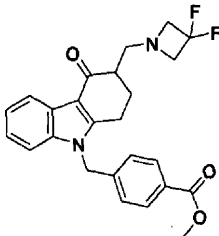
式2-5(メチル4-((3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.037g, 0.076mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.026g, 0.378mmol)、水酸化カリウム(0.042g, 0.756mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン5%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物114(0.016g, 43%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8.13 - 8.10 (m, 1 H), 7.69 - 7.63 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 2 H), 7.19 - 7.14 (m, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 3.53 (t, 2 H, *J* = 5.5 Hz), 3.33 (s, 3 H), 3.04 - 3.02 (m, 1 H), 2.94 - 2.86 (m, 2 H), 2.76 - 2.72 (m, 2 H), 2.62 - 2.54 (m, 8 H), 2.47 - 2.40 (m, 3 H), 2.18 - 2.01 (m, 1H). (ESI) *m/z* 490 (M⁺ + H)

【 0 1 2 7 】

実施例36. 化合物121の合成

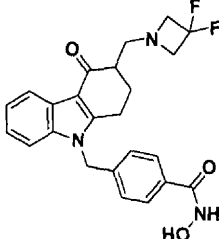
ステップ1. メチル4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.08g, 0.232mmol)、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(0.09g, 0.695mmol)、炭酸カリウム(potassium carbonate)(0.16g, 1.16mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 °Cで90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して 表題化合物(0.042g, 41%)を得た。

【 0 1 2 8 】

ステップ2. 4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



式2-5(メチル4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-

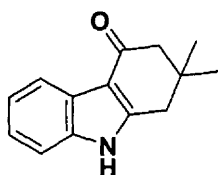
テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.04g, 0.091mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$) (0.032g, 0.456mmol)、水酸化カリウム(0.051g, 0.912mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物121(0.015g, 36%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.1 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.03 - 8.01 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 - 7.47 (m, 1 H), 7.19 - 7.16 (m, 4 H), 5.53 (s, 2 H), 3.64 - 3.54 (m, 4 H), 3.18 - 3.06 (m, 2 H), 2.95 - 2.78 (m, 2 H), 2.36 - 2.22 (m, 1 H), 1.98 - 1.83 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 440 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【 0 1 2 9 】

実施例37. 化合物122の合成

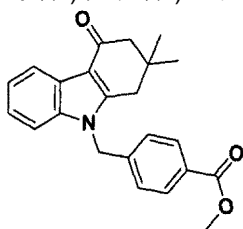
ステップ1. 2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式2-2)の合成



5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサノン(3.0g, 21.4mmol)、フェニルヒドラジン(2.78g, 25.7mmol)、およびTFA(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140℃で10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、TFAを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出して、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(2.2g, 48%)を得た。

【 0 1 3 0 】

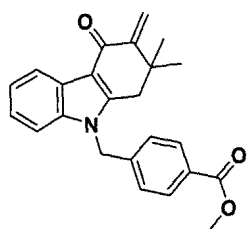
ステップ2. メチル4-((2,2-ジメチル-4-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-3)の合成



式2-2(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 2.2g, 10.3mmol)をDMF(10mL)に溶かし、NaHの55%パラフィン溶液(0.90g, 20.6mmol)を添加し、10分間攪拌した。その後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(2.83g, 12.4mmol)を添加し、5時間50℃で攪拌を行った。反応完了後、エチルアセテートと水(H_2O)で反応混合物を洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(2.1g, 56%)を得た。

【 0 1 3 1 】

ステップ3. メチル4-((2,2-ジメチル-3-メチレン-4-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-4)の合成

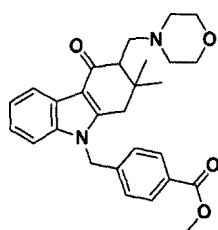


式2-3(メチル4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.5g, 1.38mmol)、N,N-ジメチルアミン HCl(0.226g, 2.77mmol)、パラホルムアルデヒド(0.092g, 2.77mmol)、および混合溶媒(酢酸 : トルエン = 4 : 1, 15mL)を加え、4時間100 で攪拌を行った。反応完了後、酢酸を減圧下で蒸留して除去し、精製せずに化合物を混合溶媒(アセトニトリル : H₂O = 1 : 4, 15mL)に溶解した後、12時間80 で攪拌を行った。反応完了後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/1)で精製して表題化合物(0.35g, 67%)を得た。

10

【 0 1 3 2 】

ステップ4. メチル4-((2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



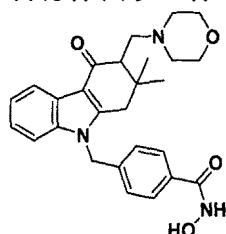
20

式2-4(メチル4-((2,2-ジメチル-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.1g, 0.268mmol)、モルフォリン(0.07g, 0.803mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.071g, 57%)を得た。

30

【 0 1 3 3 】

ステップ5. 4-((2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



40

式2-5(メチル4-((2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.071g, 0.154mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0536g, 0.771mmol)、水酸化カリウム(0.0865g, 1.542mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物122(0.032g, 45%)を固体として得た。

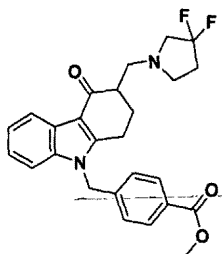
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.3 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.01 - 7.98 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.47 - 7.45 (m, 1 H), 7.18 - 7.09 (m, 4 H), 5.52 (s, 2 H), 3.51 - 3.48 (m, 4 H), 3.00 - 2.96 (m, 1 H), 2.88 - 2.83 (m, 1 H), 2.76 - 2.61 (m, 1 H), 2.47 - 2.43 (m, 4 H), 2.38 - 2.33 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 462 ($M^+ + H$)

【 0 1 3 4 】

実施例38. 化合物123の合成

ステップ1. メチル4-((3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

10

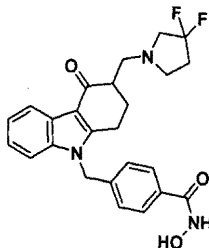


式2-4(メチル4-((2,2-ジメチル-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.1g, 0.29mmol)、3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(0.093g, 0.869mmol)、炭酸カリウム(potassium carbonate)(0.2g, 1.45mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.072g, 55%)を得た。

20

【 0 1 3 5 】

ステップ2. 4-((3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



30

式2-5(メチル4-((3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.07g, 0.16mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.055g, 0.796mmol)、水酸化カリウム(0.089g, 1.59mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシシルアミン55%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物123(0.035g, 48%)を固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.19 - 7.15 (m, 4 H), 5.52 (s, 2 H), 3.08 - 2.92 (m, 3 H), 2.87 - 2.70 (m, 5 H), 2.45 - 2.41 (m, 1 H), 2.36 - 2.21 (m, 2 H), 2.20 - 2.11 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 454 ($M^+ + H$).

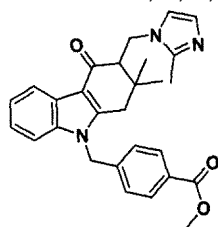
【 0 1 3 6 】

実施例39. 化合物126の合成

ステップ1. メチル4-((2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4

50

-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

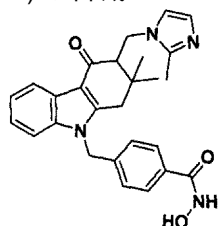


式2-4(メチル4-((2,2-ジメチル-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.09g, 0.241mmol)、2-ジメチルイミダゾール (0.0594g, 0.723mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.055g, 50%)を得た。

10

【0137】

ステップ2. 4-((2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



20

式2-5(メチル4-((2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-メチル)ベンゾエート, 0.055g, 0.121mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0419g, 0.604mmol)、水酸化カリウム(0.0677g, 1.207mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物126(0.022g, 40%)を固体として得た。

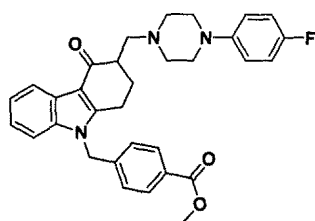
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.05 (brs, 1 H), 7.96 (t, 1 H, J = 4.5 Hz), 7.68 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 4.5 Hz), 7.20 - 7.07 (m, 5 H), 6.67 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 4.30 - 4.28 (m, 1 H), 4.12 - 4.08 (m, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 - 2.78 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H)

【0138】

実施例40. 化合物127の合成

ステップ1. メチル4-((3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



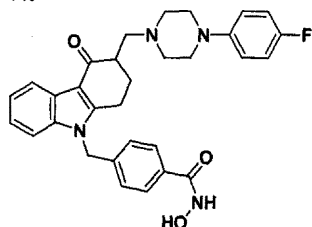
式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メ

50

チル)ベンゾエート, 0.10g, 0.290mmol)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(0.156g, 0.869mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.072g, 47%)を得た。

【0139】

ステップ2. 4-((3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



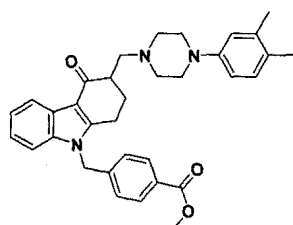
式2-5(メチル4-((3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.072g, 0.137mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0476g, 0.685mmol)、水酸化カリウム(0.0769g, 1.37mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物127(0.038g, 53%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 8.03 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.50 - 7.48 (m, 1 H), 7.19 - 7.14 (m, 4 H), 7.05 - 7.00 (m, 2 H), 6.94 - 6.91 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 3.49 - 3.35 (m, 4 H), 2.96 - 2.90 (m, 2 H), 2.75 - 2.73 (m, 2 H), 2.65 - 2.62 (m, 2 H), 2.57 - 2.50 (m, 1 H), 2.49 - 2.42 (m, 2 H), 2.37 - 2.33 (m, 1 H), 1.99 - 1.97 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 527 (M+ + H)

【0140】

実施例41. 化合物128の合成

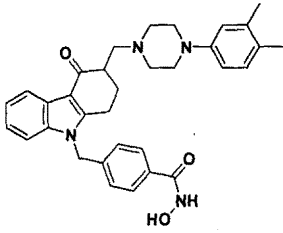
ステップ1. メチル4-((3-((4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.08g, 0.232mmol)、1-(3,4-ジメチル)ピペラジン(0.1322g, 0.695mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.052g, 42%)を得た。

【0141】

ステップ2. 4-((3-((4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



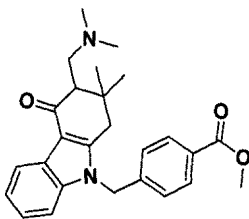
式2-5(メチル4-((3-((4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.052g, 0.097mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0337g, 0.485mmol)、水酸化カリウム(0.0545g, 0.971mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物128(0.021g, 40%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 8.03 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.50 - 7.47 (m, 1 H), 7.21 - 7.16 (m, 4 H), 6.94 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.73 (s, 1 H), 6.64 - 6.61 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.11 - 3.05 (m, 5 H), 2.98 - 2.95 (s, 1 H), 2.75 - 2.73 (m, 2 H), 2.64 - 2.62 (m, 2 H), 2.56 - 2.50 (m, 1 H), 2.44 - 2.34 (m, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.00 - 1.98 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 537 (M+ + H)

【 0 1 4 2 】

実施例42. 化合物129の合成

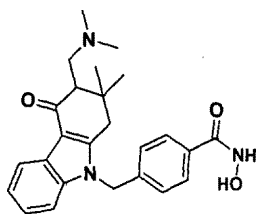
ステップ1. メチル4-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-3(メチル4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.5g, 1.38mmol)、N,N-ジメチルアミンHCl(0.226g, 2.77mmol)、パラホルムアルデヒド(0.092g, 2.77mmol)、および混合溶媒(酢酸:トルエン = 4:1, 15mL)をマイクロ波バイアルに入れ、4時間100 で撹拌を行った。反応完了後、酢酸を減圧下で蒸留して除去し、精製せずに化合物を混合溶媒(アセトニトリル:H₂O = 1:4, 15mL)に溶解した後、12時間80 で撹拌を行った。反応完了後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/1)で精製して表題化合物(0.067g, 12%)を得た。

【 0 1 4 3 】

ステップ2. 4-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式 2-6)の合成



式 2-5(メチル4-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.067g, 0.16mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0556g, 0.80mmol)、水酸化カリウム(0.0898g, 1.60mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物129(0.021g, 31%)を固体として得た。

10

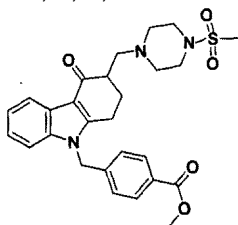
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (brs, 1 H), 9.02 (brs, 1 H), 8.01 - 7.98 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.47 - 7.44 (m, 1 H), 7.19 - 7.08 (m, 4 H), 5.48 (s, 2 H), 2.99 - 2.92 (m, 2 H), 2.84 - 2.79 (m, 1 H), 2.49 - 2.32 (m, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 1.16 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 420 (M⁺ + H)

20

【 0 1 4 4 】

実施例43. 化合物130の合成

ステップ1. メチル4-((3-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



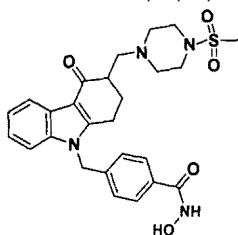
30

式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.08g, 0.232mmol)と1-(メチルスルホニル)ピペラジン(0.1322g, 0.695mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120度で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.032g, 27%)を得た。

【 0 1 4 5 】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((3-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式2-6)の合成

40



式2-5(メチル4-((3-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.032g, 0.063mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0218g, 0.314mmol)、水酸化カリウム(0.0352g, 0

50

.628mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物130(0.012g, 37%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (brs, 1 H), 9.03 (brs, 1 H), 8.04 - 8.02 (m, 1 H),

7.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.49 - 7.47 (m, 1 H), 7.19 - 7.16 (m, 4 H), 5.53 (s, 2 H), 3.09 - 2.96

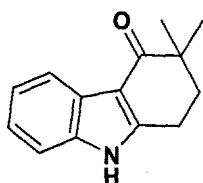
(m, 5 H), 2.95 - 2.93 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 2.78 - 2.69 (m, 2 H), 2.61 - 2.55 (m, 3 H), 2.50 - 10

2.32 (s, 3 H), 1.98 - 1.96 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 511 (M⁺ + H)

【 0 1 4 6 】

実施例44. 化合物131の合成

ステップ1. 3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン(式5-2)の合成



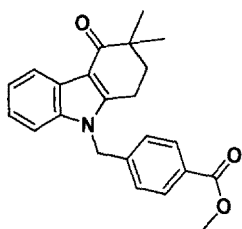
20

式5-1(フェニルヒドラジン, 1.0g, 7.13mmol)と(4-4-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオン, 0.926g, 8.56mmol)、およびTFA(10.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、140 °Cで10分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物5-2(0.72g, 47%)を得た。

【 0 1 4 7 】

ステップ2. メチル4-((3,3-ジメチル-4-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式5-3)の合成

30

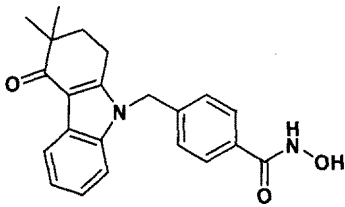


式5-2(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 0.31g, 1.453mmol)をDMF(10mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.127g, 2.91mmol)を添加し、10分間攪拌した。その後、メチル-4(プロモメチル)ベンゾエート(0.399g, 1.744mmol)を添加し、6時間50 °Cで攪拌を行った。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(0.123g, 23%)を得た。

40

【 0 1 4 8 】

ステップ3. 4-((3,3-ジメチル-4-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式5-4)の合成



式5-3(メチル4-((3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.123g, 0.340mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(HONH₂HCl)(0.18g, 1.702mmol)、水酸化カリウム(0.191g, 3.40mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物131(0.046g, 37%)を固体として得た。

10

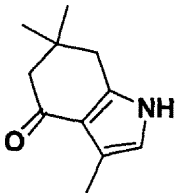
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 8.03 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, *J* = 6.2 Hz), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.19 - 7.16 (m, 2 H), 7.13 (d, 2 H, *J* = 6.2 Hz), 5.51 (s, 2 H), 2.98 (t, 2 H, *J* = 4.6 Hz), 2.01 (t, 2 H, *J* = 4.6 Hz), 1.12 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 363 (M⁺ + H)

【 0 1 4 9 】

実施例45. 化合物136の合成-スキーム6

20

ステップ1. 3,6,6-トリメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン(式6-2)の合成

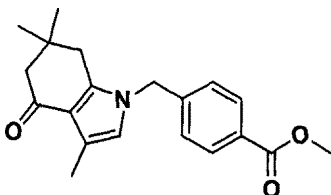


式6-1(anti-ピルピナルデヒド-1-オキシム, 0.50g, 5.74mmol)と式6-7(5,5,-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン, 0.80g, 5.74mmol)を酢酸(35mL)とH₂O(15mL)に溶かした後、亜鉛粉末(0.75g, 11.5mmol)を室温を維持しながらゆっくり入れた。反応混合物を撹拌しながら還流し、減圧濃縮してCH₂Cl₂と塩水(brine)溶液で抽出した後、pHを飽和NaHCO₃を用いて6に調整した。CH₂Cl₂で反応混合物を抽出した後、有機層を無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。残渣を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキササン/エチルアセテート, 1/3)で精製して表題化合物(4.9g, 52%)を黄色固体として得た。

30

【 0 1 5 0 】

ステップ2. メチル4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンゾエート(式6-3)の合成



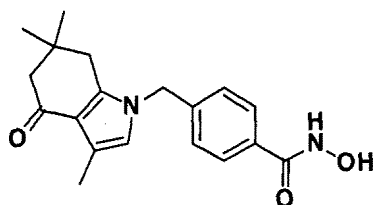
40

式6-2(3,6,6-トリメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.23g, 1.29mmol)をDMFに溶かした後、NaH(0.062g, 2.56mmol)を室温でゆっくり添加した。5分間撹拌した後に、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートを入れ、室温で4時間撹拌した。反応完了後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキササン/エチルアセテート, 7/3)で精製して表題化合物(0.14g, 34%)を白色固体として得た。

【 0 1 5 1 】

ステップ3. N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンズアミド(式6-4)の合成

50



式6-3(メチル4-((3,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.14g, 0.44mmol)をフラスコに入れ、メタノール(4mL)に溶かした後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.028g, 0.40mmol)と水酸化カリウム(0.090g, 1.61mmol)を入れ、攪拌した。ヒドロキシルアミン50%水溶液(2mL)を、フラスコ内の混合溶液が透明になるまでゆっくり入れ、室温で一日攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、少量のエチルアセテートを入れて固体生成物を得た。固体生成物をろ過した後、水で洗い、減圧乾燥して化合物136(0.054g, 38%)を白色固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.98 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 5.15 (s, 2 H), 2.54 (s, 2 H), 2.18 (s, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 0.98 (s, 6H);

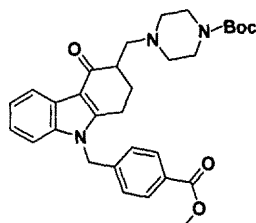
MS (ESI) *m/z* 327 (M⁺ + H)

【 0 1 5 2 】

実施例46. 化合物140の合成

20

ステップ1. *tert*-ブチル 4-((9-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(式2-5)の合成



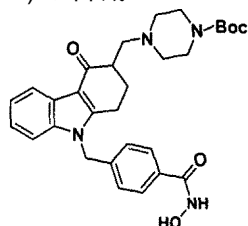
式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.290mmol)と*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.0757g, 0.869mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 °Cで90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.061g, 40%)を得た。

30

【 0 1 5 3 】

ステップ2. *tert*-ブチル 4-((9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(式2-6)の合成

40



式2-5(*tert*-ブチル 4-((9-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート, 0.061g, 0.115mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0399g, 0.574mmol)、水酸化カリウム(0.0644g, 1.147mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した

50

。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物140(0.025g, 41%)を固体として得た。

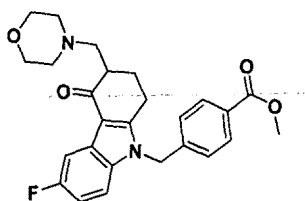
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.02 (brs, 1 H), 8.03 - 8.01 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 7.49 - 7.47 (m, 1 H), 7.18 - 7.16 (m, 4 H), 5.53 (s, 2 H), 3.30 (s, 5 H), 3.10 - 3.06 (m, 1 H), 2.95 - 2.89 (m, 1 H), 2.72 - 2.69 (m, 2 H), 2.44 - 2.42 (m, 2 H), 2.36 - 2.31 (m, 1 H), 2.24 - 2.22 (m, 2 H), 1.97 - 1.95 (m, 1 H), 1.87 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 533 (M+ + H)

10

【 0 1 5 4 】

実施例47. 化合物141の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

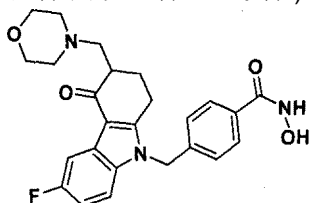


20

式2-4(メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)とモルフォリン (0.0719g, 0.826mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 °Cで90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.061g, 49%)を得た。

【 0 1 5 5 】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



30

式2-5(メチル4-((6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.061g, 0.135mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0470g, 0.677mmol)、水酸化カリウム(0.0760g, 1.354mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物141(0.027g, 44%)を固体として得た。

40

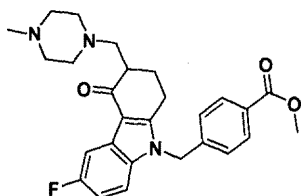
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.1 (brs, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 3 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.59 - 3.33 (brs, 4 H), 3.09 - 3.04 (m, 1 H), 2.96 - 2.88 (m, 1 H), 2.74 - 2.67 (m, 2 H), 2.54 - 2.50 (s, 2 H), 2.49 - 2.27 (m, 4 H), 2.01 - 1.97 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 452 ($M^+ + H$)

【 0 1 5 6 】

実施例48. 化合物142の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

10

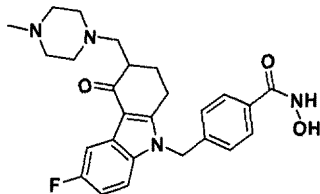


式2-4(メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)と1-メチルピペラジン(0.0827g, 0.826mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120
で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセ
テートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水
 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジ
クロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.063g, 49%)を白色固体として
得た。

20

【 0 1 5 7 】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



30

式2-5(メチル4-((6-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.063g, 0.136mmol)とヒ
ドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$)(0.0472g, 0.680mmol)、水酸化カリウム(0.0763g, 1
.359mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒ
ドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物
を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルア
セテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残
渣を2N HCl で処理した後、ろ過して化合物142(0.031g, 49%)を白色固体として得た。

40

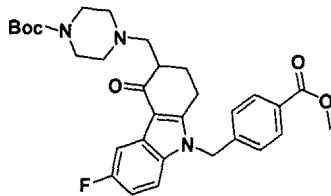
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.03 (brs, 1 H), 7.69 - 7.67 (m, 3 H), 7.52 - 7.49 (m, 1 H), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 3.08 - 3.04 (m, 1 H), 2.96 - 2.88 (m, 1 H), 2.68 - 2.64 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 2 H), 2.33 - 2.18 (m, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 1.95 - 1.93 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 465 ($M^+ + H$)

【 0 1 5 8 】

実施例49. 化合物144の合成

ステップ1. tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(4-(ヒドロキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(式2-5)の合成

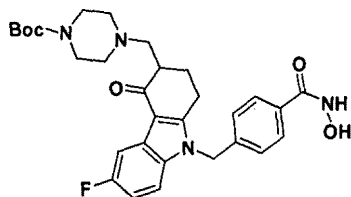
50



式2-4((メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)とtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.0719g, 0.826mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(10) (brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.054g, 36%)を得た。

【0159】

ステップ2. tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(4-(ヒドロキシカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(式2-6)の合成



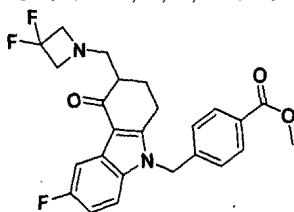
式2-5(tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート, 0.054g, 0.098mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0341g, 0.491mmol)、水酸化カリウム(0.0551g, 0.982mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物144(0.032g, 59%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (brs, 1 H), 9.03 (brs, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 3 H), 7.53 - 7.50 (m, 1 H), 7.18 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.07 - 7.02 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.30 (brs, 4 H), 3.10 - 3.06 (m, 1 H), 2.95 - 2.92 (m, 1 H), 2.72 - 2.68 (m, 2 H), 2.48 - 2.42 (m, 3 H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.22 (m, 2 H), 2.21 - 1.97 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 551 (M⁺ + H)

【0160】

実施例50. 化合物145の合成

ステップ1. メチル4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ベンゾエート(式2-5)の合成

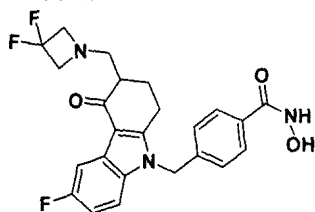


式2-4((メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)と3,3-ジフルオロアゼチジンHCl(0.1069g, 0.826mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添

加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセレートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.031g, 25%)を得た。

【0161】

ステップ2. 4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



10

式2-5(メチル4-((3-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ベンゾエート, 0.031g, 0.068mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0236g, 0.340mmol)、水酸化カリウム(0.0381g, 0.679mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセレートだけで反応混合物を抽出し。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物145(0.017g, 55%)を固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 7.69 - 7.67 (m, 3 H), 7.53

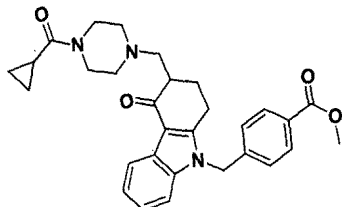
- 7.50 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.07 - 7.03 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.64 - 3.54 (m, 4 H), 3.18 - 3.02 (m, 1 H), 2.97 - 2.94 (m, 2 H), 2.82 - 2.80 (m, 1 H), 2.60 - 2.50 (m, 1 H), 2.29 - 2.23 (m, 1 H), 2.02 - 1.97 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 458 (M+ + H)

【0162】

実施例51. 化合物156の合成

30

ステップ1. メチル4-((3-((4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



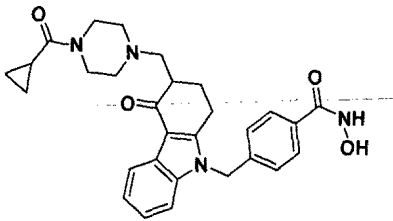
式2-4(メチル4-((3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.290mmol)と1-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン(0.134g, 0.869mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセレートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.056g, 39%)を得た。

40

【0163】

ステップ2. 4-((3-((4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成

50



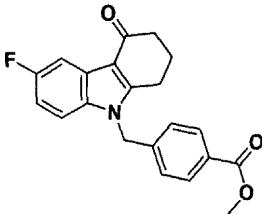
式2-5(メチル4-((3-((4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.056g, 0.112mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$) (0.0389g, 0.560mmol)、水酸化カリウム(0.0629g, 1.121mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物156(0.031g, 55%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 - 8.01 (m, 1 H), 7.66 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.50 - 7.49 (m, 1 H), 7.20 - 7.16 (m, 2 H), 7.09 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 5.48 (s, 2 H), 3.65 (brs, 2 H), 3.44 - 3.34 (m, 2 H), 3.12 - 3.07 (m, 1 H), 2.97 - 2.94 (m, 1 H), 2.72 - 2.69 (m, 2 H), 2.50 - 2.44 (m, 2 H), 2.38 - 2.32 (m, 2 H), 2.22 - 2.19 (m, 1 H), 1.99 - 1.94 (m, 2 H), 0.73 - 0.69 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 501 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【 0 1 6 4 】

実施例52. 化合物157の合成

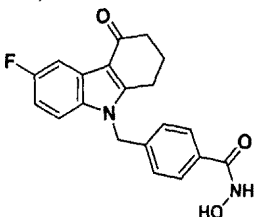
ステップ1. メチル4-((3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式1-5)の合成



式1-2(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 3.50g, 17.2mmol)をDMF(30mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55% NaH (1.50g, 34.4mmol)を添加し、10分間撹拌した。その後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(4.73g, 20.7mmol)を添加し、5時間50 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(2.1g, 35%)を得た。

【 0 1 6 5 】

ステップ2. 4-((3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式1-6)の合成



式1-5(メチル4-((3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.1g, 0.285mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$) (0.0989g, 1.42mmol)、水酸化カリウム(0.106g, 2.85mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコ

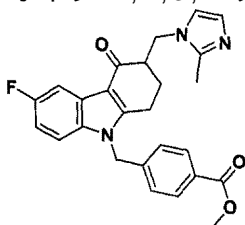
に入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物157(0.061g, 61%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (brs, 1 H), 9.04 (brs, 1 H), 7.69 - 7.65 (m, 3 H), 7.55 - 7.51 (m, 1 H), 7.18 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.09 - 7.02 (m, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 2.97 (t, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 2.46 (m, 2 H), 2.13 (t, 2 H, *J* = 6.2 Hz); MS (ESI) *m/z* 353 (M+ + H)

【 0 1 6 6 】

実施例53. 化合物158の合成

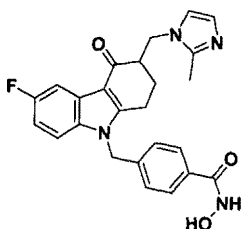
ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4((メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)と2-メチル-1H-イミダゾール(0.0678g, 0.826mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.057g, 44%)を得た。

【 0 1 6 7 】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



式2-5(メチル4-((6-フルオロ-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.0570g, 0.120mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0418g, 0.602mmol)、水酸化カリウム(0.0675g, 1.204mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物158(0.031g, 54%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.06 (brs, 1 H), 7.73 - 7.66 (m, 3 H), 7.54 - 7.52 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 7.09 - 7.04 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 4.45 (d, 1 H, *J* = 13.8 Hz), 4.10 - 4.04 (m, 1 H), 3.13 - 3.08 (m, 1 H), 2.99 - 2.89 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.04 - 1.98 (m, 1 H), 1.86 - 1.81 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 447 (M+ + H)

10

20

30

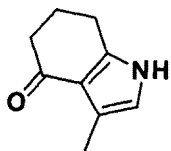
40

50

【0168】

実施例54. 化合物166の合成-スキーム6

ステップ1. 3-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン(式6-2)の合成

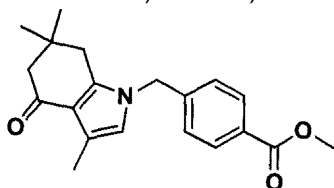


式6-1(anti-ピルピナルデヒド-1-オキシム, 2.0g, 22.9mmol)と式6-7(5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン, 0.80g, 5.74mmol)を酢酸(35mL)とH₂O(15mL)に溶かした後、亜鉛粉末(0.75g, 11.5mmol)を室温を維持しながらゆっくり入れた。反応混合物を一日攪拌しながら還流し、減圧濃縮してCH₂Cl₂と塩水(brine)溶液で抽出した後、pHを飽和NaHCO₃を用いて約6程度に調整した。反応混合物をCH₂Cl₂で抽出した後、有機層を無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。残渣を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 1/3)で精製して表題化合物(4.9g, 52%)を黄色固体として得た。

10

【0169】

ステップ2. メチル4-((3,6,6-トリメチル-4-オキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンゾエート(式6-3)の合成



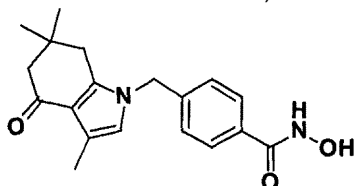
20

式6-2(3,6,6-トリメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.23g, 1.29mmol)をDMFに溶かした後、NaH(0.062g, 2.56mmol)を室温を維持しながらゆっくり添加した。5分間攪拌した後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエートを添加し、室温で4時間攪拌した。反応完了後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 7/3)で精製して表題化合物(0.14g, 34%)を白色固体として得た。

30

【0170】

ステップ3. N-ヒドロキシ-4-((3,6,6-トリメチル-4-オキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンズアミド(式6-4)の合成



式6-3(メチル4-((3,6,6-トリメチル-4-オキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.14g, 0.44mmol)をメタノール(4mL)に溶かした後、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.028g, 0.40mmol)、水酸化カリウム(0.090g, 1.61mmol)の順で添加し、室温で一日攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、飽和NaHCO₃水溶液(1~2mL)を添加し、攪拌した。得られた固体生成物をろ過した後、水で洗い、減圧下で乾燥して化合物166(0.054g, 38%)を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.72 (d, 2 H, J = 7.9 Hz),

7.19 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 6.61 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 2.63 (s, 2 H), 2.25 (s, 2 H), 2.14 (s, 3 H),

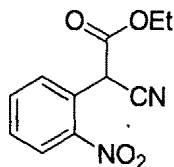
1.96 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 299 (M⁺ + H)

【0171】

実施例55. 化合物179の合成-スキーム12

50

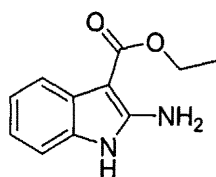
ステップ1. エチル-2-シアノ-2-(2-ニトロフェニル)アセテート(式12-2)の合成



アイスバス(ice bath)下でポタシウムtert-ブトキシド(Potassium tert-Butoxide)(17.497g, 155.918mmol)をTHF(200mL)と攪拌しながら混合した。その後、エチルシアノアセテート(15.126mL, 141.743mmol)をゆっくり滴加すると白色固体が得られた。その後、反応混合物を15分間攪拌し、式12-1(1-フルオロ-2-ニトロベンゼン, 7.463mL, 70.872mmol)を滴加した後、3時間還流を行った。反応完了後、エチルアセテートで反応混合物を抽出した。2N HClを添加し、混合物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン = 1:4)で精製して、化合物(16.0g, 96.4%)を黄色オイルとして得た。

【0172】

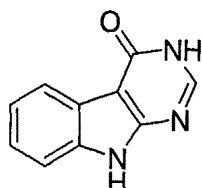
ステップ2. エチル2-アミノ-1H-インドール-3-カルボキシエート(式12-3)の合成



式12-2(エチル-2-シアノ-2-(2-ニトロフェニル)アセテート、16g, 68.315mmol)をAcOH(200mL)に溶解させ、その後、Zn(17.86g, 273.25mmol)を添加し、65℃で一日攪拌した。その後、Znをセライトフィルターで除去し、AcOHを減圧下で除去して固体生成物を得た。この得られた固体を過量のジクロロメタンに溶かした後、ヘキサンを添加して表題化合物(6g, 44%)を得た。

【0173】

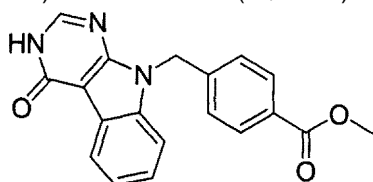
ステップ3. 3H-ピリミド[4,5-b]インドール-4(9H)-オン(式12-4)の合成



式12-3(エチル-2-アミノ-1H-インドール-3-カルボキシエート、8g, 39.172mmol)とナトリウムメトキシド(2.116g, 39.172mmol)をホルムアミド(40mL)に溶解させた後、220℃で1時間30分間攪拌を行った。その後、反応混合物を室温で水を添加しながらろ過した。ろ過された物質を乾燥して表題化合物(0.92g, 78%)を黒色固体として得た。

【0174】

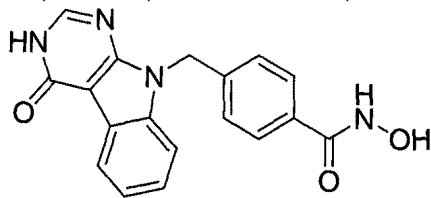
ステップ4. メチル4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式12-5)の合成



式12-4(3H-ピリミド[4,5-b]インドール-4(9H)-オン)をDMFに溶かした後、アイスバス下でt-BuOK(0.2182g, 1.944mmol)を添加した。その後、メチル(プロモメチル)ベンゾエート(0.4082g, 1.782mmol) [式2]および少量のKI(0.027g, 0.162mmol)を添加し、50℃で12時間攪拌を行った。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、エチルアセテートで反応混合物を抽出して表題化合物(0.15g, 27.8%)を黄色固体として得た。

【0175】

ステップ5. N-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)メチル)ベンズアミド(式12-6)の合成



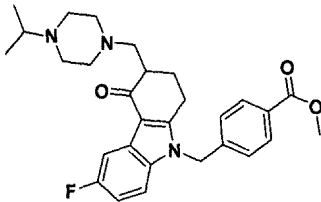
式12-5(メチル4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)メチル)ベンゾエート、0.05g, 0.15mmol)をメタノール(20mL)とTHF(20mL)に溶かした。その後、NH₂OH(0.0521g, 0.75mmol)とKOH(0.084g, 1.5mmol)を添加した。10分撹拌した後、溶液が白っぽくなったら水中のヒドロキシルアミン50wt%溶液(0.417mL, 3.0mmol)を滴加し、その後、一晩放置した。TLCで反応完了を確認した後、水だけ残してMeOHを減圧下で除去し、少量の水(5mL)を添加して、1N HCl水溶液を滴加した。その後、析出した白色固体を乾燥させて化合物179(0.045g, 89.7%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1 H), 11.21 (s, 1-H), 9.05 (s, 1-H); 8.66 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.71 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.48 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.36 - 7.21 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 333.1 (M⁺ - H)

【 0 1 7 6 】

実施例56. 化合物188の合成

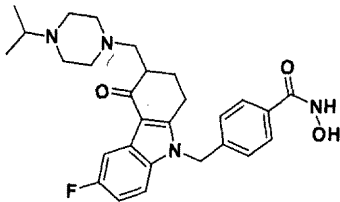
ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4((メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート、0.10g, 0.275mmol)と1-イソプロピルピペラジン(0.106g, 0.826mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.051g, 38%)を得た。

【 0 1 7 7 】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



式2-5(メチルメチル4-((6-フルオロ-3-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート、0.051g, 0.104mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.036g, 0.519mmol)、水酸化カリウム(0.0582g, 1.037mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。そ

の後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物188(0.034g, 66%)を固体として得た。

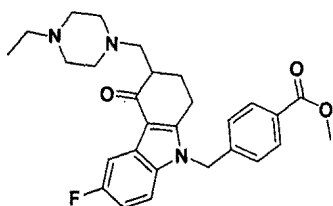
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.02 (brs, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 3 H), 7.52 - 7.49 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.09 - 3.02 (m, 1 H), 2.96 - 2.90 (m, 1 H), 2.71 - 2.62 (m, 2 H), 2.60 - 2.57 (m, 2 H), 2.56 - 2.41 (m, 6 H), 2.33 - 2.29 (m, 3 H), 2.01 - 1.89 (m, 1 H), 0.99 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 493 (M⁺ + H)

10

【 0 1 7 8 】

実施例57. 化合物189の合成

ステップ1. メチル4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



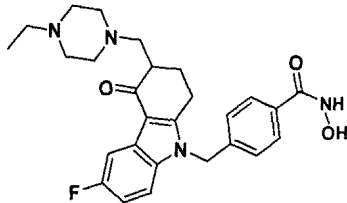
20

式2-4((メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)と1-エチルピペラジン(0.0943g, 0.826mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120度で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.061g, 46%)を得た。

【 0 1 7 9 】

ステップ2. 4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成

30



式2-5(メチル4-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.061g, 0.128mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl) (0.044g, 0.639mmol)、水酸化カリウム(0.0717g, 1.28mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物189(0.023g, 38%)を固体として得た。

40

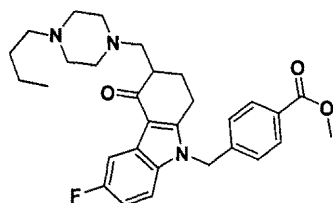
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.03 (brs, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 3 H), 7.52 - 7.49 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.34 - 3.04 (m, 1 H), 2.96 - 2.88 (m, 1 H), 2.71 - 2.64 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 2 H), 2.33 - 2.17 (m, 8 H), 1.95 - 1.93 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz); MS (ESI) m/z 479 ($M^+ + H$)

【 0 1 8 0 】

実施例58. 化合物190の合成

ステップ1. メチル4-((3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

10

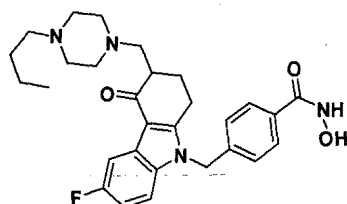


式2-4(メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)と1-ブチルピペラジン(0.117g, 0.826mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120度で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.055g, 40%)を得た。

20

【 0 1 8 1 】

ステップ2. 4-((3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



30

式2-5(メチル4-((3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.055g, 0.109mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$)(0.0378g, 0.544mmol)、水酸化カリウム(0.061g, 1.088mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物190(0.027g, 49%)を固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 - 7.66 (m, 3 H), 7.52 - 7.49 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.08 - 3.04 (m, 1 H), 2.96 - 2.89 (m, 1 H), 2.71 - 2.64 (m, 2 H), 2.48 - 2.41 (m, 2 H), 2.39 - 2.28 (m, 5 H), 2.38 - 2.21 (m, 4 H), 2.20 - 1.96 (m, 1 H), 1.41 - 1.35 (m, 2 H), 1.27 - 1.20 (m, 3 H), 0.97 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz); MS (ESI) m/z 507 ($M^+ + H$)

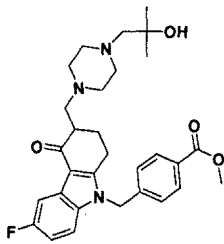
【 0 1 8 2 】

実施例59. 化合物191の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-3-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン

50

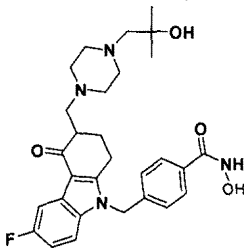
-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



式2-4(メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.15g, 0.413mmol)とピペラジン(0.107g, 1.238mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して化合物(メチル4-((6-フルオロ-4-オキソ-3-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.090g, 49%)を得た後、これをメタノールに溶かし、1,2-エポキシ-2-メチルプロパン(0.0144g, 0.20mmol)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で20分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、溶媒を減圧濃縮し、エチルアセテートを用いて抽出した後、有機層を乾燥させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物((0.071g, 68%)を得た。

【0183】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-3-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



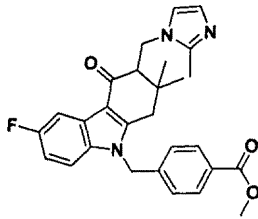
式2-5(メチル4-((6-フルオロ-3-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.071g, 0.136mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0473g, 0.681mmol)、水酸化カリウム(0.0764g, 1.361mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物191(0.038g, 53%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 - 7.63 (m, 3 H), 7.53 - 7.50 (m, 1 H), 7.18 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.05 (t, 1 H, J = 9.2 Hz), 5.54 (s, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.09 - 3.05 (m, 1 H), 3.01 - 2.95 (m, 1 H), 2.67 - 2.65 (m, 2 H), 2.63 - 2.40 (m, 6 H), 2.39 - 2.30 (m, 3 H), 2.16 (s, 2 H), 2.10 - 1.95 (m, 1 H), 1.07 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 523 (M+ + H)

【0184】

実施例60. 化合物192の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



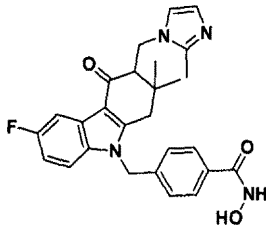
式2-4(メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.255mmol)と2-メチル-1H-イミダゾール(0.0629g, 0.766mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.068g, 56%)を得た。

10

【0185】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成

20



式2-5(メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.068g, 0.144mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0499g, 0.718mmol)、水酸化カリウム(0.0806g, 1.436mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物192(0.025g, 37%)を固体として得た。

30

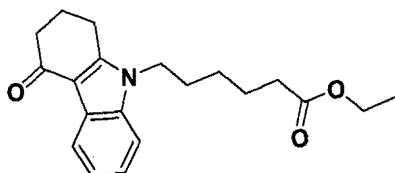
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.02 (brs, 1 H), 7.69 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.64 - 7.61 (m, 1 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.13 (d, 2 H, 8.2 Hz), 7.07 - 7.02 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.29 - 4.25 (m, 1 H), 4.13 - 4.09 (m, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.82 - 2.80 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 475 (M⁺ + H)

40

【0186】

実施例61. 化合物193の合成

ステップ1. エチル6-(4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成

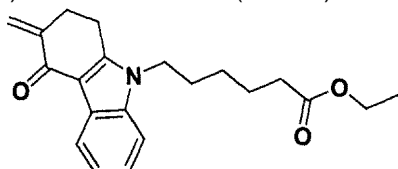


50

式2-2, (2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 1.0g, 5.40mmol)をDMF(20mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55% NaH(0.471g, 10.8mmol)を添加し、10分間撹拌した。その後、エチル6-ブロモヘキサノエート(1.45g, 6.48mmol)を添加し、5時間50 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 6/1)で精製して表題化合物(0.61g, 35%)を得た。

【0187】

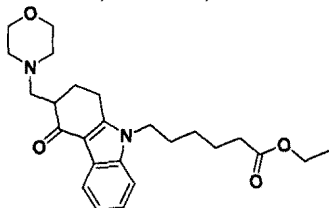
ステップ2. エチル6-(3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-7)の合成



式2-3(エチル6-(4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.61g, 1.863mmol)とN,N-ジメチルアミンHCl(0.304g, 3.726mmol)と、パラホルムアルデヒド(0.124g, 3.73mmol)、および混合溶媒(酢酸:トルエン=4:1)(15mL)を加え、4時間100 で撹拌を行った。反応完了後、酢酸を減圧蒸留して除去し、精製を行うことなく化合物を混合溶媒(アセトニトリル:H₂O=1:4)(15mL)に溶解した後、12時間80

【0188】

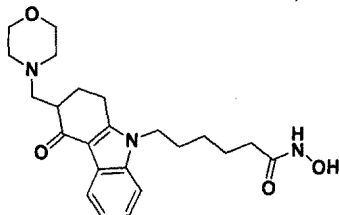
ステップ3. 6-(3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ヘキサノエート(式2-8)の合成



式2-7(エチル6-(3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.1g, 0.295mmol)とモルフォリン(0.077g, 0.884mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.059g, 47%)を得た。

【0189】

ステップ4. N-ヒドロキシ-6-(3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサナムイド(式2-9)の合成



式2-8(エチル6-(3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.059g, 0.138mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl

) (0.0481g, 0.692mmol)、水酸化カリウム(0.0776g, 1.38mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物193(0.031g, 54%)を固体として得た。

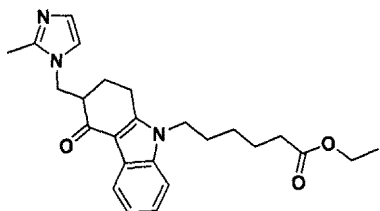
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 9.02 (brs, 1 H), 8.01 (d, 1 H, *J* = 7.1

Hz), 7.53 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.28 - 7.16 (m, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 3.74 - 3.37 (m, 4 H), 3.17 (s, 1 H), 3.08 - 2.80 (m, 2 H), 2.75 - 2.60 (m, 2 H), 2.39 - 2.21 (m, 3 H), 2.05 - 1.91 (m, 3 H), 1.76 - 1.69 (m, 3 H), 1.53 - 1.44 (m, 2 H), 1.38 - 1.27 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 414 (M⁺ + H)

【 0 1 9 0 】

実施例62. 化合物194の合成

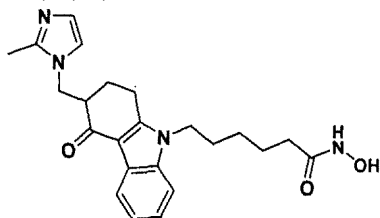
ステップ1. エチル6-(3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成



式2-7(エチル6-(3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.295mmol)と2-メチル-1H-イミダゾール(0.073g, 0.884mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 °Cで90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和H₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.066g, 53%)を得た。

【 0 1 9 1 】

ステップ2. N-ヒドロキシ-6-(3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサナムド(式2-9)の合成



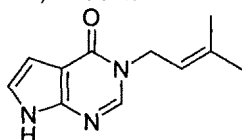
式2-8(エチル6-(3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.066g, 0.157mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0544g, 0.783mmol)、水酸化カリウム(0.0879g, 1.566mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物194(0.028g, 44%)を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 7.26 - 7.19 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.47 - 4.42 (m, 1 H), 4.18 - 4.14 (m, 2 H), 4.10 - 4.06 (m, 1 H), 3.11 - 3.07 (m, 1 H), 2.99 - 2.89 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.03 - 2.00 (m, 1 H), 1.99 - 1.91 (m, 2 H), 1.89 - 1.80 (m, 1 H), 1.79 - 1.66 (m, 2 H), 1.53 - 1.52 (m, 2 H), 1.28 - 1.21 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 409 ($M^+ + H$)

【 0 1 9 2 】

実施例63. 化合物203の合成

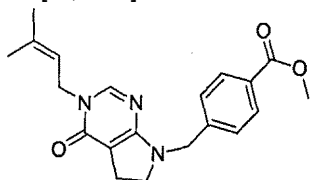
ステップ1. 3-(3-メチルブタ-2-エニル)-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン(式13-2)の合成



式13-1(3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン, 0.81g, 5.995mmol)をDMF(10mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.288g, 11.989mmol)を添加し、20分間室温で撹拌した。その後、3,3-ジメチルアリルブロマイド(3,3-dimethyl allylbromide, 0.698mL, 5.995mmol)を添加し、一晩放置した。反応完了後、エチルアセテートと水で反応混合物を抽出し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 1/1) で精製して化合物を得た。得た化合物をジクロロメタンとn-ヘキサンで結晶化し、ろ過して、表題化合物(0.366g, 30%)を白色固体として得た。

【 0 1 9 3 】

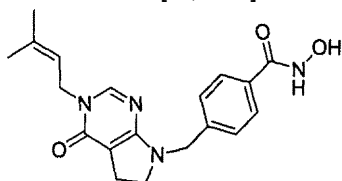
ステップ2. メチル4-((3-3-メチルブタ-2-エニル)-4-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ベンゾエート(式13-3)の合成



式13-2(3-(3-メチルブタ-2-エニル)-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン, 0.15g, 0.738mmol)をDMFに溶かした。そこに、t-BuOK(0.099g, 0.886mmol)を添加した。その後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(0.186g, 0.812mmol)、および少量のKI (0.012g, 0.074mmol)を添加し、50 で24時間撹拌を行った。反応完了後、酢酸エチルと水で反応混合物を抽出し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 1/1) で精製して表題化合物(0.1g, 38.6%)を得た。

【 0 1 9 4 】

ステップ3. N-ヒドロキシ-4-((3-(3-メチルブタ-2-エニル)-4-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ベンズアミド(式13-4)の合成



式13-3(メチル4-((3-3-メチルブタ-2-エニル)-4-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ベンゾエート, 0.1g, 0.285mmol)をメタノール(10mL)とTHF(10mL)に溶かした。その後、 NH_2OH (0.098g, 1.423mmol)とKOH(0.1597g, 2.846mmol)を添加した。10分撹拌し、溶液が曇ってきたらヒドロキシルアミン50wt%水溶液(0.79mL, 5.692mmol)を滴加し、その後、24時間撹拌を行った。TLCで反応完了を確認した後、メタノールを減圧除去して水だけを残し、少量の水(5mL)を添加し、1N HCl水溶液を滴加した

。その後、析出した白色固体を乾燥して化合物203(0.098g, 97.7%)を得た。

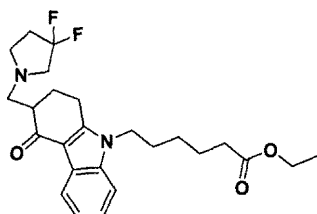
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.67 (d, 2 H, $J=8.2$ Hz), 7.25 - 7.23 (m, 3 H), 6.51 (d, 1 H, $J=3.3$ Hz), 5.37 (s, 2 H), 5.25 (t, 1 H, $J=6.5$ Hz), 4.54 (d, 2 H, $J=6.9$ Hz), 1.76 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 353.1 ($M^+ + H$)

【 0 1 9 5 】

実施例64. 化合物204の合成

ステップ1. エチル6-(3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成

10

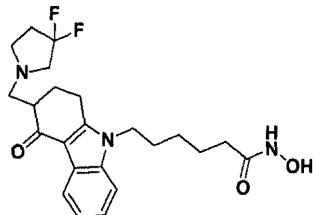


式2-7(エチル6-(3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.295mmol)と3,3-ジフルオロピロリジン HCl(0.127g, 0.884mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.071g, 54%)を得た。

20

【 0 1 9 6 】

ステップ2. 6-(3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式2-9)の合成



30

式2-8(エチル6-(3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.071g, 0.159mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.0552g, 0.795mmol)、水酸化カリウム(0.0892g, 1.590mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物204(0.041g, 60%)を固体として得た。

40

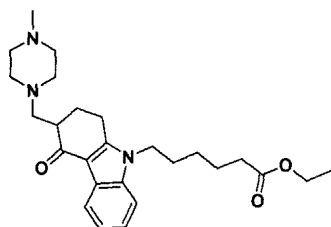
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H, $J=8.3$ Hz), 7.54 (d, 1 H, $J=7.9$ Hz), 7.22 - 7.17 (m, 2 H), 4.22 - 4.16 (m, 2 H), 3.18 - 2.98 (m, 3 H), 2.78 - 2.69 (m, 3 H), 2.66 - 2.51 (m, 3 H), 2.39 - 2.20 (m, 3 H), 2.01 - 1.90 (m, 3 H), 1.69 - 1.62 (m, 2 H), 1.59 - 1.51 (m, 2 H), 1.27 - 1.21 (2 H); MS (ESI) m/z 434 ($M^+ + H$)

【 0 1 9 7 】

実施例65. 化合物205の合成

ステップ1. エチル6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成

50

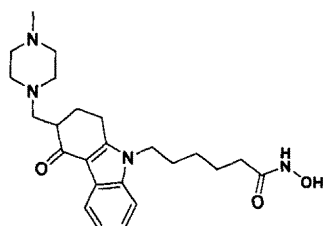


式2-7(エチル6-(3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.295mmol)と1-メチルピペラジン(0.0885g, 0.884mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.067g, 52%)を得た。

10

【 0 1 9 8 】

ステップ2. N-ヒドロキシ-6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサナムド(式2-9)の合成



20

式2-8(エチル6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.067g, 0.152mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0530g, 0.762mmol)、水酸化カリウム(0.0855g, 1.524mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物205(0.045g, 69%)を固体として得た。

30

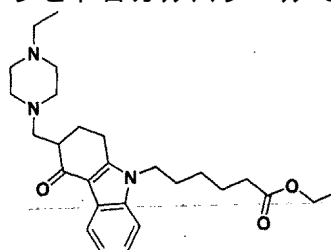
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 7.53 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 - 7.15 (m, 2 H), 4.16 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 3.39 - 3.28 (m, 2 H), 3.17 - 2.96 (m, 2 H), 2.67 - 2.62 (m, 2 H), 2.49 - 2.46 (m, 2 H), 2.43 - 2.29 (m, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 1.96 - 1.71 (m, 3 H), 1.70 - 1.68 (m, 2 H), 1.53 - 1.49 (m, 2 H), 1.31 - 1.29 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 427 (M⁺ + H)

【 0 1 9 9 】

実施例66. 化合物206の合成

ステップ1. エチル6-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成

40



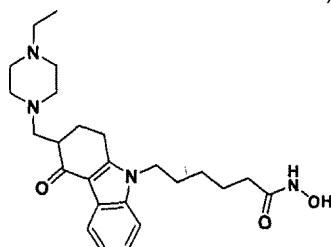
式2-7(エチル6-(3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.295mmol)と1-エチルピペラジン(0.0885g, 0.884mmol)、および

50

トルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセレートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.063g, 47%)を得た。

【0200】

ステップ2. 6-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式2-10)の合成



10

式2-8(エチル6-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.063g, 0.139mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0483g, 0.694mmol)、水酸化カリウム(0.0779g, 1.389mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセレートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物206(0.042g, 68%)を固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H, *J* = 7.0

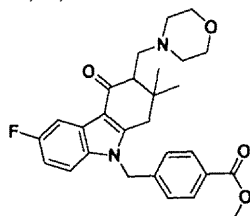
Hz), 7.53 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.21 - 7.17 (m, 2 H), 4.16 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 3.34 - 3.20 (m, 3 H), 3.08 - 2.90 (m, 2 H), 2.67 - 2.60 (m, 2 H), 2.58 - 2.37 (m, 2 H), 2.40 - 2.28 (m, 7 H), 1.94 - 1.90 (m, 3 H), 1.78 - 1.69 (m, 2 H), 1.59 - 1.49 (m, 2 H), 1.38 - 1.21 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz); MS (ESI) *m/z* 441 (M⁺ + H)

30

【0201】

実施例67. 化合物207の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



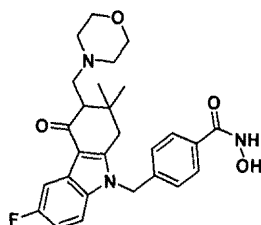
40

式2-4(メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.255mmol)とモルフォリン(0.0668g, 0.766mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセレートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.058g, 47%)を得た。

【0202】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成

50



式2-5(メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.058g, 0.121mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) (0.0421g, 0.606mmol)、水酸化カリウム(0.0680g, 1.212mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物207(0.032g, 55%)を固体として得た。

10

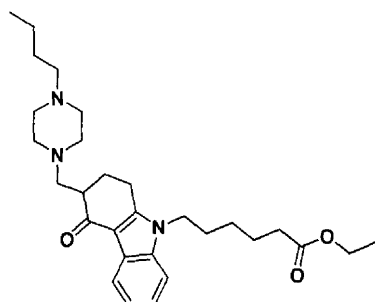
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.65 (m, 3 H), 7.52 - 7.48 (m, 1 H), 7.10 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.51 - 3.48 (brs, 4 H), 3.01 - 2.96 (m, 1 H), 2.89 - 2.84 (m, 1 H), 2.71 - 2.70 (m, 1 H), 2.49 - 2.43 (m, 3 H), 2.38 - 2.33 (m, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 480 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

20

【 0 2 0 3 】

実施例68. 化合物208の合成

ステップ1. エチル6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエートの合成



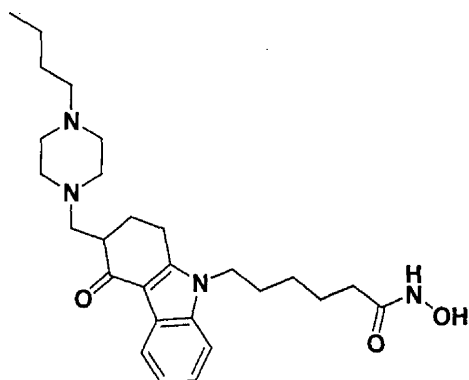
30

式2-7(エチル6-(3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.295mmol)と1-ブチルピペラジン(0.1257g, 0.884mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 $^\circ\text{C}$ で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.059g, 42%)を得た。

【 0 2 0 4 】

ステップ2. 6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式2-9)の合成

40



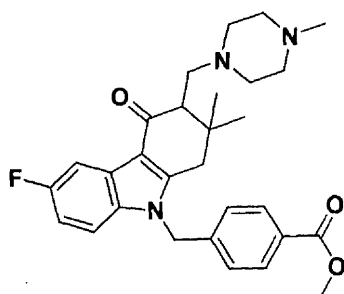
式2-8(エチル6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.059g, 0.122mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0426g, 0.612mmol)、水酸化カリウム(0.0687g, 1.225mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物208(0.031g, 54%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz), 7.53 (d, 1 H, *J* = 5.7 Hz), 7.23 - 7.15 (m, 2 H), 4.19 - 4.15 (m, 2 H), 3.08 - 2.94 (m, 3 H), 2.65 - 2.63 (m, 3 H), 2.30 - 2.10 (m, 6 H), 2.05 - 1.91 (m, 3 H), 1.76 - 1.69 (m, 3 H), 1.60 - 1.51 (m, 2 H), 1.43 - 4.38 (m, 2 H), 1.36 - 1.19 (m, 6 H), 0.89 - 0.85 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 469 (M⁺ + H)

【 0 2 0 5 】

実施例69. 化合物209の合成

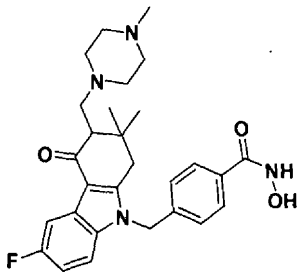
ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエートの合成



式2-4(メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.255mmol)と1-メチルピペラジン(0.0768g, 0.766mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 °Cで90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.071g, 57%)を得た。

【 0 2 0 6 】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



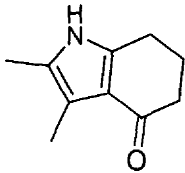
式2-5(メチル4-((6-フルオロ-2,2-ジメチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.071g, 0.144mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0502g, 0.722mmol)、水酸化カリウム(0.0810g, 1.444mmol)、およびメタノール(5.0mL)を、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物209(0.049g, 69%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.03 (brs, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 3 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.12 (d, 2 H, *J* = 6.2 Hz), 7.06 - 7.00 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.01 - 2.97 (m, 1 H), 2.88 - 2.84 (m, 1 H), 2.72 - 2.67 (m, 1 H), 2.54 - 2.50 (m, 2 H), 2.49 - 2.39 (m, 5 H), 2.37 - 2.19 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 493 (M⁺ + H)

【 0 2 0 7 】

実施例70. 化合物220の合成

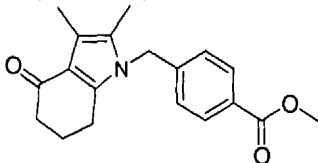
ステップ1. 2,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン(式6-2)の合成



式6-1((E)-3-(ヒドロキシイミノ)ブタン-2-オン, 2.0g, 19.782mmol)と1,3-シクロヘキサジオン(2.218g, 19.782mmol)と、および混合溶媒(酢酸 : H₂O = 7 : 3)(30.0mL)を添加し、0 で亜鉛(2.58g, 39.56mmol)をゆっくり添加した。その後、12時間加熱撹拌した。反応完了後、酢酸を減圧蒸留して除去した。エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(1.8g, 56%)を得た。

【 0 2 0 8 】

ステップ2. メチル4-((2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンゾエート(式6-3)の合成

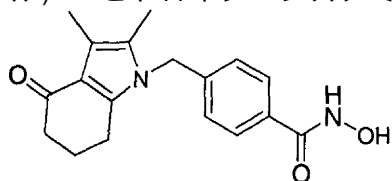


式6-2(2,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 1.8g, 11.03mmol)をDMF(10mL)に溶かした。そこに、パラフィン溶液内の5% NaH(0.9624g, 22.056mmol)を添加し、10分間撹拌した。その後、メチル-4(プロモメチル)ベンゾエート(3.0316g, 13.234mmol)を添加し、5時間50 で撹拌を行った。反応完了後、DMFを蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサ

ン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(1.76g, 51%)を得た。

【0209】

ステップ3. 4-((2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式6-4)の合成



式6-3(メチル4-((2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.150g, 0.482mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.067g, 0.963mmol)、水酸化カリウム(0.108g, 1.927mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去した。エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。ジエチルエーテルとエチルアセテートで反応混合物を再結晶した後、ろ過して化合物220(0.060g 40%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (brs, 1 H), 7.70 (d, 2 H, *J* = 6.2 Hz), 7.02 (d, 2

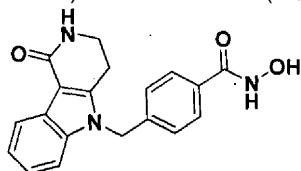
H, *J* = 6.2 Hz), 5.16 (s, 2 H), 2.64 (t, 2 H, *J* = 4.5 Hz), 2.27 (d, 2 H, *J* = 4.7 Hz), 2.12 (s, 3 H),

1.98 - 1.96 (m, 2 H), 1.95 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 313 (M⁺ + H)

【0210】

実施例71. 化合物228の合成

N-ヒドロキシ-4-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-*b*]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド(式10-3)の合成



メチル4-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-*b*]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート (0.06g, 0.18mmol)をメタノール(5mL)とTHF(1mL)に溶かした後、ヒドロキシルアミン50%水溶液(2.2mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.062g, 0.90mmol)、水酸化カリウム(0.20g, 3.59mmol)を順に添加し、室温で16時間撹拌した。反応が完了したら、残りの溶液が約2~3mLとなるまで反応混合物を減圧濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液(1~2mL)を添加し、撹拌した。ろ過後、得られた化合物を水で洗い、真空乾燥して化合物228(0.012g, 20%)を明褐色固体として得た。

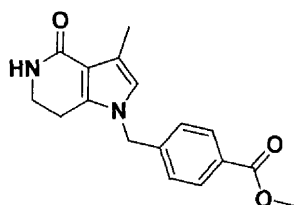
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.46 (m, 1

H), 7.13 (m, 5 H), 5.52 (s, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H)

【0211】

実施例72. 化合物232の合成

ステップ1. メチル4-((3-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-*c*]ピリジン-1-イル)メチル)ベンゾエート(式8-6)の合成



10

20

30

40

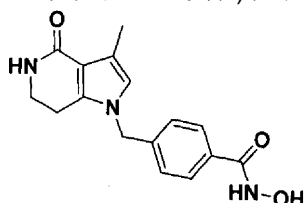
50

式8-2(3-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン, 0.57g, 3.80mmol)の化合物をアセトニトリル(20mL)に溶かした。そこに、メチル-4-(プロモメチル)ベンゾエート(1.04g, 4.56mmol)とセシウムカーボネート(1.36g, 4.18mmol)を添加した。温度を徐々に上げ、3時間攪拌しながら還流した後、反応が完了した。反応混合物を塩水で三回洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。濃縮液をカラムクロマトグラフィー(4g ISCO シリカゲルカートリッジ, 0~10% メタノール/ジクロロメタン)で精製して表題化合物(0.8g, 71%)を白色固体として得た。

【0212】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド(式8-7)の合成

10



式8-6(0.080g, 0.27mmol)の化合物をメタノール(3mL)に溶かした後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.093g, 1.34mmol)をゆっくり添加した。その後、水酸化カリウム(0.15g, 2.68mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン50%水溶液を加えた。三時間攪拌しながら還流した後、有機溶媒を減圧濃縮し、2N HClの添加により中和させた後、塩水で三回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮して化合物232(0.043g, 54%)を白色固体として得た。

20

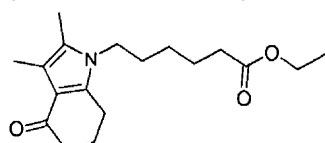
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (brs, 1 H), 9.04 (brs, 1 H), 7.70 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.15 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 6.82 (brs, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.31 (t, 2 H, J = 11.1 Hz), 2.61 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 2.11 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 300 (M⁺ + H)

【0213】

実施例73. 化合物235の合成

ステップ1. エチル6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサノエート(hexanoate)(式6-5)

30

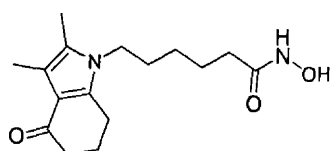


式6-2(2,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.20g, 1.225mmol)をDMF(10mL)に溶かした。そこに、パラフィン溶液内の55% NaH(0.107g, 2.45mmol)を添加し、10分間攪拌した。その後、6-プロモメチルヘキサノエート(0.328g, 1.47mmol)を添加し、5時間室温で攪拌を行った。反応完了後、DMFを蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサノール/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(0.21g, 56%)を固体として得た。

40

【0214】

ステップ2. 6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式6-6)の合成



式6-5(エチル6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサノエート, 0.21g, 0.688mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0956g, 1.

50

375mmol)、水酸化カリウム(0.154g, 2.75mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。ジエチルエーテルとエチルアセテートで反応混合物を再結晶した後、ろ過して化合物235(0.095 g 47%)を得た。

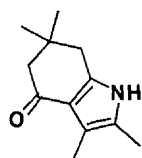
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (brs, 1 H), 8.69 (brs, 1 H), 3.75 (t, 2 H, *J* = 5.7 Hz), 2.70 (t, 2 H, *J* = 4.5 Hz), 2.24 (t, 2 H, *J* = 4.7 Hz), 2.08 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.98 - 1.92 (m, 4 H), 1.54 - 1.49 (m, 4 H), 1.25 - 1.23 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 293 (M⁺ + H)

10

【 0 2 1 5 】

実施例74. 化合物236の合成 - スキーム6

ステップ1. 2,3,6,6-テトラメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン(式6-2)の合成

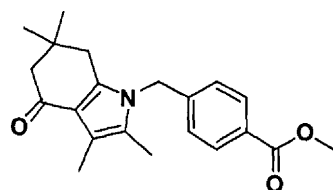


式6-1((E)-3-(ヒドロキシイミノ)ブタン-2-オン, 3.0g, 29.7mmol)と5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン(4.16g, 29.7mmol)を酢酸(35mL)とH₂O(15mL)に溶かした。そこに、亜鉛粉末(3.88g, 59.3mmol)を室温を維持しながらゆっくり入れた。反応混合物を一日にわたり攪拌しながら還流し、減圧濃縮してCH₂Cl₂と塩水(brine)で抽出し、そのpHを飽和NaHCO₃を用いて約6に調整した。CH₂Cl₂で反応混合物を抽出した後、有機層を無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/3)で精製して表題化合物(2.59g, 46%)を黄色固体として得た。

20

【 0 2 1 6 】

ステップ2. メチル4-((2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンズベンゾエート(式6-3)の合成



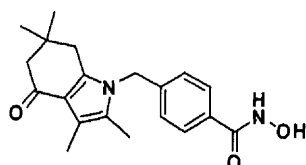
式6-2(メチル4-((2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.25g, 1.31mmol)をDMFに溶かした。そこに、NaH(0.035g, 1.37mmol)を室温でゆっくり入れた。5分間攪拌した後に、メチル4-(ブロムメチル)ベンゾエートを加え、室温で4時間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層をMgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 6/4)で精製して表題化合物(0.28g, 62%)を白色固体として得た。

30

40

【 0 2 1 7 】

ステップ3. N-ヒドロキシ-4-((2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンズアミド(式6-4)の合成



式6-3(メチル4-((2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール

50

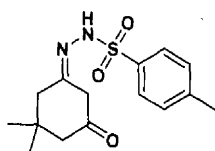
ル-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.28g, 0.81mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.11g, 1.63mmol)と水酸化カリウム(0.18g, 3.25mmol)を入れ、攪拌した。ヒドロキシルアミン50%水溶液(1.5mL)を反応溶液が透き通るまでゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧濃縮して除去し、メチルアセテートと水で反応混合物を抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して固体生成物を得、これをろ過した後、エチルアセテートで洗い、減圧乾燥して化合物236(0.12g, 42%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.70 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 5.15 (s, 2 H), 2.54 (s, 2 H), 2.18 (s, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 0.98 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 341 (M⁺ + H)

【 0 2 1 8 】

実施例75. 化合物237の合成

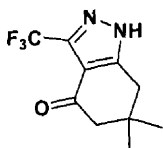
ステップ1. (Z)-N'-(3,3-ジメチル-5-オキソシクロヘキシリデン)-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド(式3-3)の合成



式3-1(p-トルエンスルホニルヒドラジド, 5.0g, 26.85mmol)、式3-2(5-5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン, 3.76g, 26.85mmol)、およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.51g, 2.68mmol)をトルエン(300mL)上加え、30分間攪拌しながら還流した後、室温まで冷却した。トルエン(50mL)をさらに加えた後、1時間攪拌しながら還流し、室温まで冷却した。黄色沈殿物をろ過し、乾燥して、表題化合物(7.2g, 86.9%)を明黄色固体として得た。

【 0 2 1 9 】

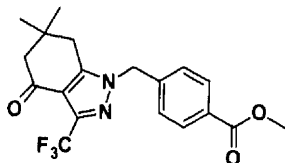
ステップ2. 6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-インダゾール-4(5H)-オン(式3-4)の合成



式3-3((Z)-N'-(3,3-ジメチル-5-オキソシクロヘキシリデン)-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド, 4.0g, 12.97mmol)とトリフルオロ酢酸無水物を、THF(72mL)とトリエチルアミン(24mL)に加え、2時間55 で反応させ、室温まで冷却した。メタノール(16mL)と水/1M水酸化ナトリウム水溶液の1:1溶液とを添加した。3時間攪拌した後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(50mL)で希釈して、エチルアセテートで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 1/1)で精製して表題化合物(0.35g, 11.6%)を明黄色固体として得た。

【 0 2 2 0 】

ステップ3. メチル4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メチル)ベンゾエート(式3-5)の合成



式3-4(6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-インダゾール-4(5H)-オン, 0.71g, 3.05mmol)をDMAに溶かした。そこに、NaH(0.081g, 3.20mmol)を室温でゆっくり入れた。5分間攪拌した後、メチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(0.75g, 3.20mmo

10

20

30

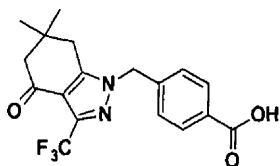
40

50

1)を加え、室温で4時間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 6/4)で精製して表題化合物(0.79g, 68%)を黄色固体として得た。

【0221】

ステップ4. 4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メチル)ベンゾ酸(benzoic acid)(式3-6)の合成

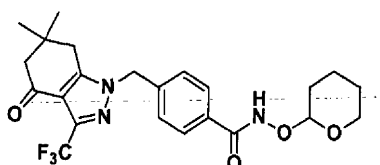


10

式3-5(メチル4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.79g, 2.08mmol)を、メタノール(10mL)とH₂O(5mL)とLiOH(0.435g, 10.39mmol)に溶かした後、1時間攪拌しながら還流した。室温まで冷却して減圧濃縮した。1M HClを用いて反応混合物のpHを1~2に調整して白色沈殿物を得た。固体生成物をろ過した後、減圧乾燥して表題化合物(0.73g, 96%)を薄黄色固体として得た。

【0222】

ステップ5. 4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メチル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンズアミド(式3-7)の合成



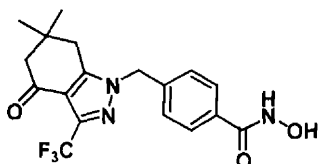
20

式3-6(4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メチル)ベンゾ酸, 0.73g, 1.99mmol)とO-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.28g, 2.39mmol)をCH₂Cl₂に溶かした。そこに、EDC(0.57g, 2.98mmol)、HOBt(0.40g, 2.98mmol)とDIPEA(0.51g, 3.98mmol)を入れた。室温で一日反応させ、飽和NaHCO₃で希釈した。反応が完了したら、ジクロロメタンで反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、ろ液をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン/エチルアセテート, 4/6)で精製して表題化合物(0.79g, 85%)を白色固体として得た。

30

【0223】

ステップ6. 4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式3-8)の合成



40

式3-7(4-((6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メチル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンズアミド, 2.80g, 6.02mmol)をメタノール(10mL)に溶かした。そこに、メタノリック(Methanolic)HCl(14.4mL, 18.0mmol)を入れ、室温で1時間反応させた。反応が完了したら、反応混合物を減圧濃縮して塩水(brine)で希釈し、EtOAcで抽出した後、MgSO₄上で乾燥し、ろ過および濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂;ジクロロメタン/メタノール, 9/1)で精製して化合物237(1.16g, 50.6%)を白色固体として得た。

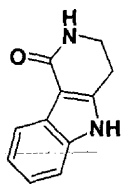
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.2 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 5.51 (s, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.39 (s, 2 H), 1.03 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 382 ($M^+ + H$)

【 0 2 2 4 】

実施例76. 化合物249の合成

ステップ1. 3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-1(5H)-オン(式9-2)の合成

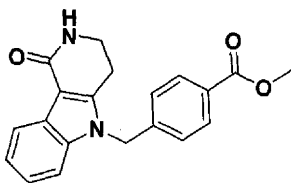


10

式9-1(*tert*-ブチル2,4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート, 15.0g, 70.35mmol)をTFA(30mL)に溶かし、室温で30分間攪拌した後、フェニルヒドラジン(6.92mL, 70.35mmol)および H_2SO_4 (3mL)を添加し、100 で16時間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物をエチルアセテート(100mL)で希釈し、攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をエチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で抽出し、有機層を無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; THF/ジクロロメタン, 3/1)で精製して表題化合物(5.24g, 40%)を褐色固体として得た。

【 0 2 2 5 】

ステップ2. メチル-4-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-3)の合成



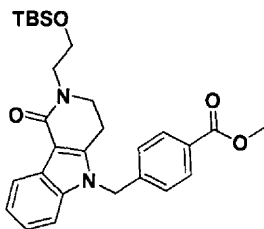
20

式9-2(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-1(5H)-オン, 5.24g, 28.14mmol)とメチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(7.09g, 30.95mmol)をACN(50mL)に溶かした。そこに、セシウムカーボネート(13.8g, 42.21mmol)を添加し、1時間攪拌しながら還流した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水 MgSO_4 上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 1/3)で精製して表題化合物(4.86g, 52%)を白色固体として得た。

30

【 0 2 2 6 】

ステップ3. メチル4-((2-(2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-4)の合成



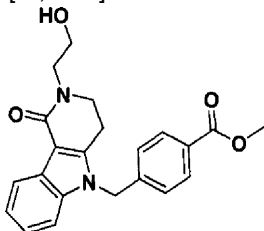
40

式9-3(メチル4-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.87g, 2.60mmol)をDMF(9mL)とDMPU(3mL)に溶かした。そこに、NaH(95%, 0.13g, 5.20mmol)と(2-プロモエトキシ)(*tert*-ブチル)ジメチルシラン(1.1mL, 5.20mmol)を順に0 でゆっくり添加した後、室温で16時間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水 MgSO_4 上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 2/1)で精製して表題化合物(0.59g, 45%)を白色固体として得た

50

。【0227】

ステップ4. メチル4-((2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-5)の合成

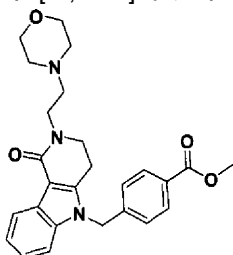


式9-4(メチル4-((2-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.59g, 1.20mmol)をTHF(10mL)に溶かした。そこに、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中に1.0 M, 1.44mL, 1.44mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; エチルアセテート)で精製して、表題化合物(0.40g, 88%)を白色固体として得た。

10

【0228】

ステップ5. メチル4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成



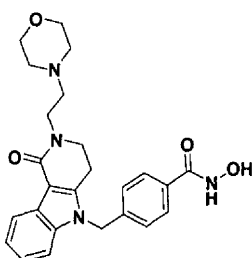
式9-5(メチル4-((2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.050g, 0.13mmol)をACN(3mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.12mL, 0.66mmol)およびメタンスルホニルクロライド(0.031mL, 0.40mmol)を順に添加し、1分間攪拌した後、モルフォリン(0.058mL, 0.66mmol)を添加し、室温で30分間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NaHCO₃で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して表題化合物(0.036g, 61%)を黄色液体として得た。

20

30

【0229】

ステップ6. N-ヒドロキシ-4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド(式9-7)の合成



式9-6(メチル4-((2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.036g, 0.080mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.028g, 0.40mmol)、および水酸化カリウム(0.090g, 1.61mmol)を順に添加し、室温で1時間攪拌した。反応が完了したら、残りの溶液が約2~3mLとなるまで反応混合

40

50

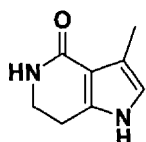
物を減圧濃縮した後、飽和NaHCO₃ (1~2mL)を添加し、攪拌した。固体生成物をろ過した後、水で洗い、真空乾燥して化合物249(0.023g, 64%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (brs, 1 H), 9.04 (brs, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 7.47 (m, 1 H), 7.15 (m, 4 H), 5.51 (s, 2 H), 3.68 (t, 2 H, *J* = 6.5 Hz), 3.54 (m, 6 H), 3.04 (t, 2 H, *J* = 6.1 Hz), 2.42 (m, 4 H), 2.17 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 449 (M⁺ + H)

【 0 2 3 0 】

実施例77. 化合物250の合成

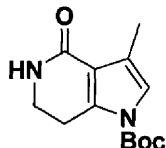
ステップ1. 3-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(式8-2)の合成



式8-1の化合物(5g, 23.45mmol)を酢酸(100mL)に溶かした。そこに、anti-ピルピナルデヒド-1-オキシム(2.04g, 23.45mmol)をゆっくり添加した。室温で10分間攪拌した後、Zn粉末(6.13g, 93.8mmol)を添加した。温度を徐々に上げた後、反応混合物を120℃で3時間攪拌し、水を少量添加することで反応を完了させた。酢酸を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィー(40 g ISCO シリカゲルカートリッジ, 0~100% EtOAc/ヘキサン)で精製して表題化合物(0.90g, 26%)を薄黄色固体として得た。

【 0 2 3 1 】

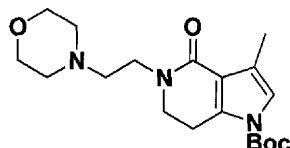
ステップ2. tert-ブチル3-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレート(式8-3)の合成



式8-2の化合物(0.20g, 1.33mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かした後、トリエチルアミン(0.22g, 1.60mmol)を添加した。その後、ジ-tert-ブチルジカルボネート(0.31g, 1.44mmol)と少量のDMAPを添加した。室温で2時間攪拌した後、反応が完了した。反応混合物を塩水で三回洗浄した後、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮液をカラムクロマトグラフィー(40 g ISCO シリカゲルカートリッジ, 0~50% EtOAc/ヘキサン)で精製して表題化合物(0.33g, 99%)を黄色固体として得た。

【 0 2 3 2 】

ステップ3. tert-ブチル3-メチル-5-(2-モルフォリノエチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレート(式8-4)の合成



式8-3の化合物(0.12g, 0.48mmol)をDMF(2mL)に溶かした。そこに、N-(2-クロロエチル)モルフォリン塩酸塩(0.18g, 0.96mmol)と水素化ナトリウム(0.058g, 2.40mmol)をゆっくり添加し、室温で5時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を塩水で三回洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮液をカラムクロマトグラフィー(40 g ISCO シリカゲルカートリッジ, 0~100% EtOAc/ヘキサン)で精製して表題化合物(0.053g, 30%)を白色固体として得た。

【 0 2 3 3 】

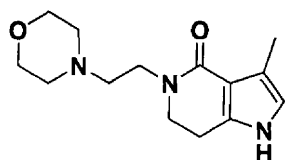
ステップ4. 3-メチル-5-(2-モルフォリノエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(式8-5)の合成

10

20

30

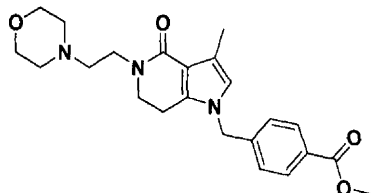
40



式8-4の化合物(0.05g, 0.14mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かした。そこに、トリフルオロ酢酸(0.032mL, 0.41mmol)を少量添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を塩水で三回洗浄し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮液をカラムクロマトグラフィー(4g ISCO シリカゲルカートリッジ, 0~10% メタノール/ジクロロメタン)で精製して表題化合物(0.020g, 55%)を黄色固体として得た。

【0234】

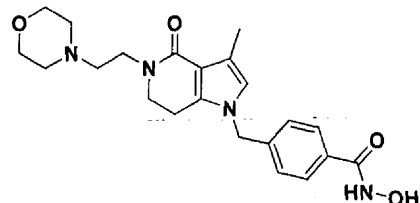
ステップ5. メチル4-((3-メチル-5-(2-モルフォリノエチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンゾエート(式8-6)の合成



式8-5の化合物(0.02g, 0.076mmol)をDMF(5mL)に溶かした。そこに、メチル-4-(プロモメチル)ベンゾエート(0.026g, 0.11mmol)と水素化ナトリウム(0.0036g, 0.15mmol)を少量添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を塩水で三回洗浄し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮液をカラムクロマトグラフィー(4g ISCO シリカゲルカートリッジ, 0~10% メタノール/ジクロロメタン)で精製して表題化合物(0.010g, 32%)を薄黄色油として得た。

【0235】

ステップ6. N-ヒドロキシ-4-((3-メチル-5-(2-モルフォリノエチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド(式8-7)の合成



式8-6の化合物(0.007g, 0.017mmol)をメタノール(5mL)に溶かした後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.006g, 0.085mmol)をゆっくり添加した。その後、水酸化カリウム(0.009g, 0.17mmol)を加えた。室温で攪拌した後、ヒドロキシルアミン50%水溶液を加えた。一旦室温で攪拌した後、有機溶媒を減圧濃縮し、塩水で三回洗浄した後、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮液を乾燥させて化合物250(0.006g, 86%)を薄黄色油として得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_3) δ 7.75 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 6.56 (t, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 4.20 (brs, 2 H), 3.85 (brs, 4 H), 3.57 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 3.32 (brs, 2 H), 3.18 (brs, 4 H), 2.90 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 2.24 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 413 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【0236】

実施例78. 化合物251の合成

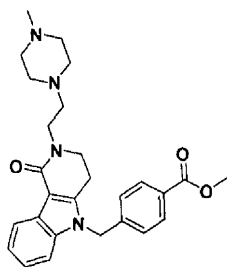
ステップ1. メチル4-((2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成

10

20

30

40



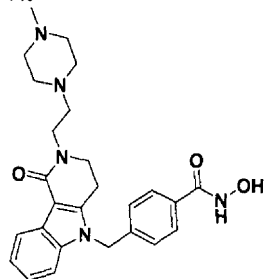
式9-5(メチル4-((2-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.15g, 0.40mmol)をACN(5mL)に溶かした。そこに、四臭化炭素(0.17g, 0.52mmol)とトリフェニルホスフィン(0.14g, 0.52mmol)を順に添加し、室温で10分間攪拌した後、1-メチルピペラジン(0.088g, 0.79mmol)を添加し、50 で1時間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NaHCO₃で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.086g, 47%)を黄色液体として得た。

10

【 0 2 3 7 】

ステップ2. N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンズアミド(式9-7)の合成

20



式9-6(メチル4-((2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.086g, 0.21mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(2.6mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.074g, 1.06mmol)、および水酸化カリウム(0.24g, 4.23mmol)を順に添加し、室温で1時間攪拌した。反応が完了したら、残りの溶液が約2~3mLとなるまで反応混合物を減圧濃縮した。飽和NaHCO₃水溶液、エチルアセテート、およびTHFで反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、真空乾燥して化合物251(0.036g, 37%)を白色固体として得た。

30

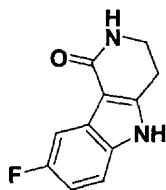
MS (ESI) m/z 462 (M⁺ + H).

【 0 2 3 8 】

実施例79. 化合物266の合成

ステップ1. 8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-1(5H)-オン(式9-2)の合成

40



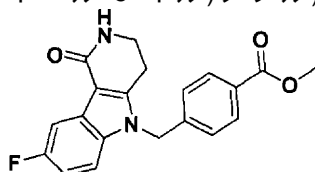
式9-1(tert-ブチル2,4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート, 9.0g, 42.21mmol)をTFA(18mL)に溶かした後、室温で30分間攪拌し、(4-フルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(6.86g, 42.21mmol)およびH₂SO₄(1.8mL)を添加して、100 で16時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で抽出した後、有機層を無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; へ

50

キサン/エチルアセテート, 1/3)で精製して表題化合物(4.87g, 57%)を褐色固体として得た。

【0239】

ステップ2. メチル4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-3)の合成



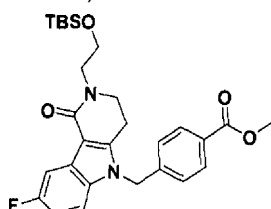
10

式9-2(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-1(5H)-オン, 6.09g, 29.82mmol)とメチル4-(プロモメチル)ベンゾエート(8.20g, 35.79mmol)をACN(50mL)に溶かした。そこに、セシウムカーボネート(14.6g, 44.74mmol)を添加し、3時間攪拌しながら還流した。反応が完了したら、エチルアセテートとNaHCO₃で反応混合物を抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 1/4)で精製して表題化合物(5.0g, 48%)を明褐色固体として得た。

【0240】

ステップ3. メチル4-((2-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-4)の合成

20

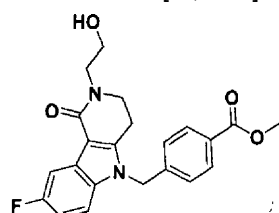


式9-3(メチル4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.95g, 2.70mmol)をDMF(9mL)とDMPU(3mL)に溶かした。そこに、NaH(95%, 0.14g, 5.39mmol)と(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.15mL, 5.39mmol)を順に添加し、室温で16時間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 2/1)で精製して表題化合物(0.83g, 60%)を明褐色固体として得た。

30

【0241】

ステップ4. メチル4-((8-フルオロ2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-5)の合成



40

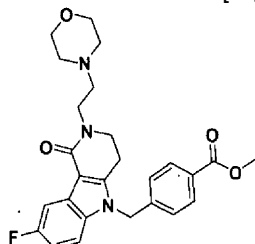
式9-4(メチル4-((2-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.83g, 1.63mmol)をTHF(10mL)に溶かした。そこに、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中に1.0 M, 2.0mL, 1.95mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; エ

50

チルアセテート)で精製して表題化合物(0.50g, 78%)を白色固体として得た。

【0242】

ステップ5. メチル4-((8-フルオロ-2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエートの(式9-6)の合成



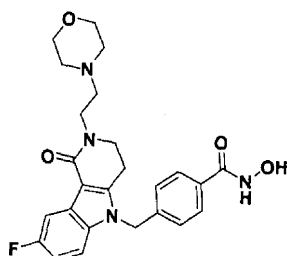
10

式9-5(メチル4-((8-フルオロ2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.25mmol)をACN(5mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.22g, 1.26mmol)およびメタンスルホニルクロライド(0.06mL, 0.76mmol)を順に添加し、室温で5分間攪拌した後、モルフォリン(0.11mL, 1.26mmol)を添加し、50℃で30分間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NaHCO₃で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して表題化合物(0.073g, 62%)を明黄色固体として得た。

【0243】

20

ステップ6. 4-((8-フルオロ-2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成



式9-6(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-モルフォリノエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.073g, 0.16mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(2mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.055g, 0.78mmol)、および水酸化カリウム(0.18g, 3.14mmol)を順に添加し、室温で30分間攪拌した。反応が完了したら、残りの溶液が約2~3mLとなるまで反応混合物を減圧濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液(1~2mL)を添加し、攪拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物266(0.062g, 85%)を白色固体として得た。

30

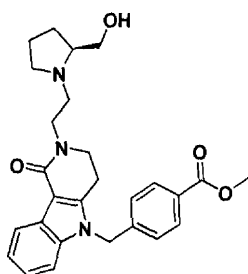
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (dd, 1 H, *J* = 9.6, 2.8 Hz), 7.48 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 4.2 Hz), 7.14 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.99 (td, 1 H, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 5.51 (s, 2 H), 3.68 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 3.53 (m, 6 H), 3.05 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 2.49 (m, 2 H), 2.41 (s, 4 H); MS (ESI) *m/z* 467 (M⁺ + H)

40

【0244】

実施例80. 化合物267の合成

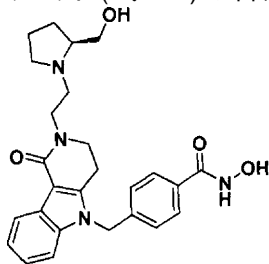
ステップ1. (S)-メチル4-((2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成



式9-5(メチル4-((2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.085g, 0.23mmol)をACN(5mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.20mL, 1.12mmol)およびメタンスルホニルクロライド(0.05mL, 0.67mmol)を順に添加し、室温で5分間攪拌した後、(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン(0.11mL, 1.12mmol)を添加し、50℃で30分間攪拌した。反応が完了したら、エチルアセテートと飽和NaHCO₃で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.062g, 60%)を明黄色固体として得た。

【 0 2 4 5 】

ステップ2. (S)-N-ヒドロキシ-4-((2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾアミド(式9-7)の合成



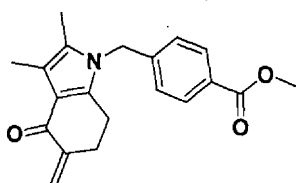
式9-6((S)-メチル4-((2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.062g, 0.13mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1.6mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.047g, 0.67mmol)、および水酸化カリウム(0.15g, 2.69mmol)を順に添加し、室温で30分間攪拌した。反応が完了したら、残りの溶液が約2~3mLとなるまで反応混合物を減圧濃縮し、飽和NaHCO₃(1~2mL)を添加した後、攪拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物267(0.048g, 77%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (brs, 1 H), 9.05 (brs, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.66 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.45 (m, 1 H), 7.15 - 7.11 (m, 4 H), 5.50 (s, 2 H), 4.38 (brs, 1 H), 3.71 - 3.63 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 3.49 - 3.41 (m, 2 H), 3.19 - 3.11 (m, 2 H), 3.05 - 3.00 (m, 3 H), 2.47 - 2.40 (m, 2 H), 2.20 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65 - 1.60 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 463 (M⁺ + H)

【 0 2 4 6 】

実施例81. 化合物268の合成

ステップ1. メチル4-((2,3-ジメチル-5-メチレン-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンゾエート(式7-4)の合成



10

20

30

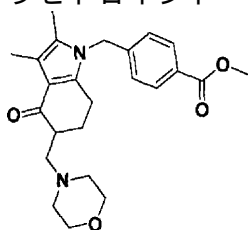
40

50

式7-3(メチル4-((2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 1.0g, 3.212mmol)と、N,N-ジメチルアミンHCl(0.524g, 6.423mmol)と、パラホルムアルデヒド(0.213g, 6.423mmol)、および混合溶媒(酢酸:トルエン=4:1, 15mL)を加え、4時間100 で攪拌を行った。反応完了後、酢酸を減圧蒸留して除去し、精製を行うことなく化合物を混合溶媒(アセトニトリル:H₂O=1:4)(15mL)に溶解し、12時間80 で攪拌を行った。反応完了後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/1)で精製して表題化合物(0.67g, 65%)を得た。

【0247】

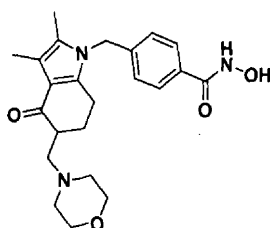
ステップ2. メチル4-((2,3-ジメチル-5-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンゾエート(式7-5)の合成



式7-4(メチル4-((2,3-ジメチル-5-メチレン-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.30g, 0.928mmol)とモルフォリン(0.242g, 2.783mmol)、およびトルエン(10.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.22g, 58%)を得た。

【0248】

ステップ3. 4-((2,3-ジメチル-5-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式7-6)の合成



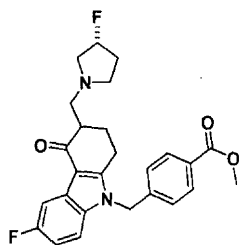
式7-5(メチル4-((2,3-ジメチル-5-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.244mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.034g, 0.487mmol)、水酸化カリウム(0.055g, 0.97mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに入れ、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコ内の混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を4時間室温で攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。ジエチルエーテルとエチルアセテートで反応混合物を再結晶した後、ろ過して化合物268(0.054 g, 54%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 6.91 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.75 - 3.72 (m, 4 H), 3.02 - 2.98 (m, 1 H), 2.65 - 2.52 (m, 8 H), 2.27 (s, 3 H), 2.13 - 1.99 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 412 (M⁺ + H)

【0249】

実施例82. 化合物283の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成

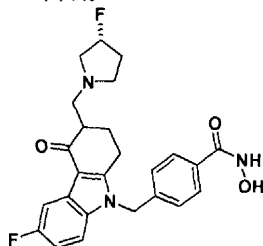


式2-4(メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.1g, 0.275mmol)と(R)-3-フルオロピロリジン HCl(0.0736g, 0.826mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、反応抽出物をエチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.082g, 66%)を得た。

10

【0250】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成



20

式2-5(メチル4-((6-フルオロ-3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート0.082g, 0.181mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.063g, 0.906mmol)、水酸化カリウム(0.102g, 1.812mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、この混合溶液を室温で4時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物283(0.054g, 66%)を固体として得た。

30

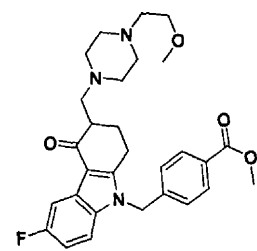
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, 3 H, J = 8.2 Hz), 7.53 - 7.50 (m, 1 H), 7.16 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 5.23 - 5.08 (m, 1 H), 3.17 - 3.02 (m, 1 H), 3.00 - 2.82 (m, 2 H), 2.78 - 2.61 (m, 5 H), 2.41 - 2.29 (m, 2 H), 2.23 - 2.03 (m, 2 H), 2.00 - 2.91 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 454 (M+ + H)

40

【0251】

実施例83. 化合物284の合成

ステップ1. メチル4-((6-フルオロ-3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート(式2-5)の合成



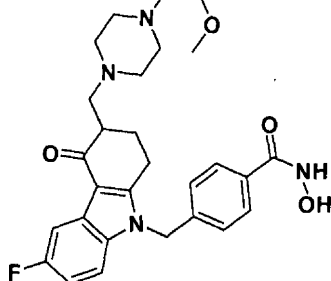
式2-4(メチル4-((6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.10g, 0.275mmol)と1-2-メトキシエチル ピペラジン(0.1191g, 0.826mmol)、およびトルエン(3.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセレートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.089g, 64%)を得た。

10

【0252】

ステップ2. 4-((6-フルオロ-3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式2-6)の合成

20



式2-5((S)-メチル4-((6-フルオロ-3-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)メチル)ベンゾエート, 0.089g, 0.175mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.061g, 0.877mmol)、水酸化カリウム(0.098g, 1.753mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに入れ、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、室温で4時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセレートだけで反応混合物を抽出した。無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物284(0.048g, 54%)を固体として得た。

30

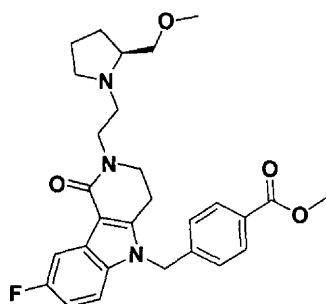
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 - 7.50 (m, 4 H), 7.30 - 7.04 (m, 3 H), 5.54 (s, 2 H), 3.22 - 3.17 (m, 4 H), 3.16 - 3.01 (m, 2 H), 2.96 - 2.83 (m, 2 H), 2.72 - 2.60 (m, 2 H), 2.41 - 2.19 (m, 5 H), 2.03 - 1.85 (m, 2 H), 1.72 - 1.62 (brs, 1 H), 1.24 - 1.16 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 509 (M+ + H)

40

【0253】

実施例84. 化合物285の合成

ステップ1. (S)-メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成



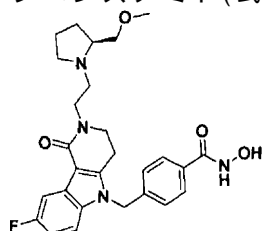
式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で5分間攪拌した。その後、(S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン(0.044mL, 0.38mmol)を添加し、50℃で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して表題化合物(0.021g, 34%)を黄色液体として得た。

10

【0254】

ステップ2. (S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成

20



式9-6((S)-メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.021g, 0.043mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシシルアミン50%水溶液(2.1mL)、水酸化カリウム(0.048g, 0.85mmol)の順で添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2~3mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮した後、飽和NaHCO₃(1~2mL)を添加し、攪拌した。ろ過により得られた生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物285(0.014g, 67%)を明褐色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.60 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H),

7.14 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 6.98 (m, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.17 (m, 2

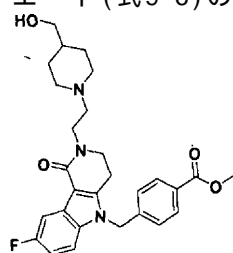
H), 3.11 (m, 6 H), 3.03 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.29 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 495 (M⁺ + H)

【0255】

実施例85. 化合物286の合成

ステップ1. メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成

40



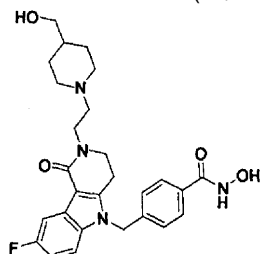
式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)

50

に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で5分間攪拌した後、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(0.044mL, 0.38mmol)を添加し、50 で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して表題化合物(0.02g, 32%)を黄色固体として得た。

【0256】

ステップ2. 4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成



式9-6(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.02g, 0.041mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1.0mL)、水酸化カリウム(0.046g, 0.81mmol)の順で添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2~3mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮した後、飽和NaHCO₃(1~2mL)を添加し、攪拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物286(0.008g, 40%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.59 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H),

7.04 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (m, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 3.68 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 3.53 (m, 2 H),

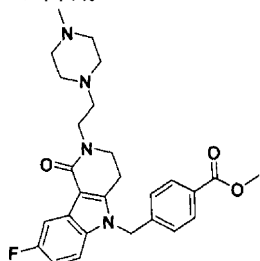
3.21 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.31

(m, 2 H), 1.06 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 495 (M⁺ + H)

【0257】

実施例86. 化合物287の合成

ステップ1. メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエートの合成

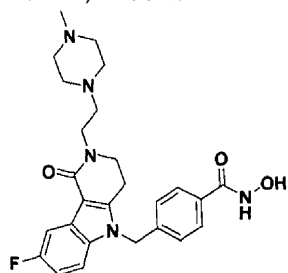


式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で5分間攪拌した後、1-メチルピペラジン(0.038g, 0.38mmol)を添加し、50 で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.019g, 32%)を黄色液体として得た。

【0258】

ステップ2. 4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,

3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成



10

式9-6(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.019g, 0.040mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1.0mL)、水酸化カリウム(0.045g, 0.79mmol)の順で添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2~3mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮した後、飽和NaHCO₃(1~2mL)を添加し、攪拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物287(0.007g, 37%)を白色固体として得た。

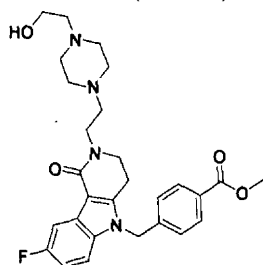
MS(ESI) m/z 480(M⁺ + H).

【0259】

実施例87. 化合物288の合成

20

ステップ1. メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成



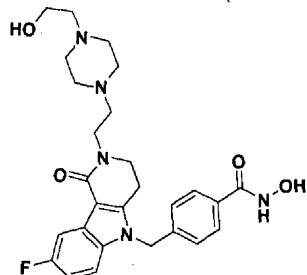
30

式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で5分間攪拌した後、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(0.049g, 0.38mmol)を添加し、50℃で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.026g, 41%)を黄色固体として得た。

【0260】

ステップ2. 4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシ

40



式9-6(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル

50

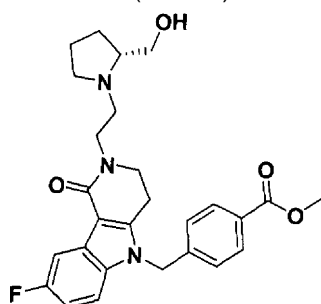
ル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.026g, 0.051mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1.3mL)、水酸化カリウム(0.057g, 1.02mmol)の順で添加し、室温で1時間撹拌した。反応完了後、残りの溶液が約2~3mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮した後、飽和NaHCO₃(1~2mL)を添加し、撹拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物288(0.019g, 73%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (dd, 1 H, *J* = 9.6, 2.8 Hz), 7.48 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 4.2 Hz), 7.14 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.99 (td, 1 H, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 5.52 (s, 2 H), 3.68 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 3.51 (m, 9 H), 3.05 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 2.49 (m, 8 H); MS (ESI) *m/z* 510 (M⁺ + H)

【 0 2 6 1 】

実施例88. 化合物289の合成

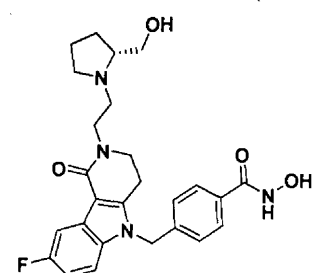
ステップ1. (R)-メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成



式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で1分間撹拌した後、(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン(0.038g, 0.38mmol)を添加し、50℃で30分間撹拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 15/1)で精製して表題化合物(0.02g, 33%)を黄色固体として得た。

【 0 2 6 2 】

ステップ2. (R)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成



式9-6((R)-メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.02g, 0.042mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1.0mL)、水酸化カリウム(0.047g, 0.83mmol)の順で添加し、室温で1時間撹拌した。反応完了後、残りの溶液が約2~3mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液、エチルアセテート、およびTHFで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥した後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を真空乾燥して化合物289(0.004g, 20%)を無色液体と

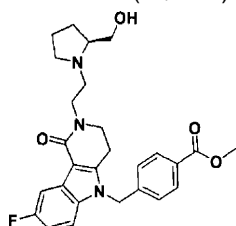
して得た。

MS (ESI) m/z 481 ($M^+ + H$).

【 0 2 6 3 】

実施例89. 化合物290の合成

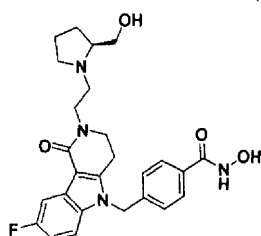
ステップ1. (S)-メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成



式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で5分間攪拌した後、(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン(0.038g, 0.38mmol)を添加し、50℃で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 15/1)で精製して表題化合物(0.025g, 41%)を黄色固体として得た。

【 0 2 6 4 】

ステップ2. (S)-4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成



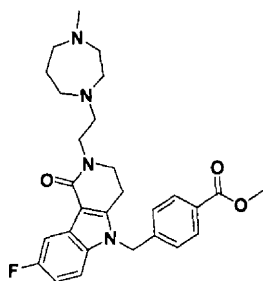
式9-6((S)-メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.025g, 0.052mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシシルアミン50%水溶液(1.3mL)、水酸化カリウム(0.059g, 1.04mmol)の順で添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2~3mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液(1~2mL)を添加した後、攪拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物290(0.014g, 56%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (dd, 1 H, $J = 9.6, 2.8$ Hz), 7.48 (dd, 1 H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.14 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 6.98 (td, 1 H, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 5.51 (s, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 3.02 (m, 3 H), 2.49 (m, 3 H), 2.19 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H); 1.62 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 481 ($M^+ + H$)

【 0 2 6 5 】

実施例90. 化合物291の合成

ステップ1. メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成



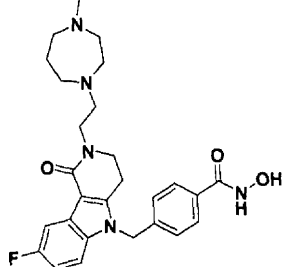
式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で5分間攪拌した後、1-メチル-1,4-ジアゼパン(0.043g, 0.38mmol)を添加し、50℃で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.018g, 29%)を黄色液体として得た。

10

【0266】

ステップ2. 4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成

20



式9-6(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.018g, 0.037mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(0.9mL)、水酸化カリウム(0.041g, 0.73mmol)の順で添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液、エチルアセテート、およびTHFで反応混合物を抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥した後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を真空乾燥して化合物291(0.005g, 28%)を無色液体として得た。

30

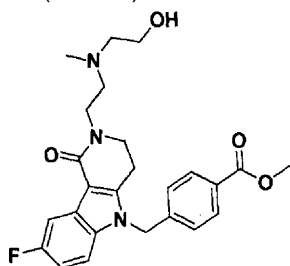
MS (ESI) m/z 494 (M⁺ + H).

【0267】

実施例91. 化合物292の合成

ステップ1. メチル4-((8-フルオロ-2-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式9-6)の合成

40



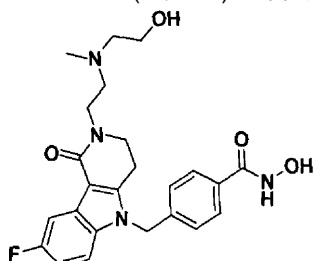
式9-5(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.13mmol)をACN(1mL)

50

に溶かした。そこに、DIPEA(0.11mL, 0.63mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.02mL, 0.25mmol)の順で添加し、室温で1分間攪拌した後、2-(メチルアミノ)エタノール(0.028g, 0.38mmol)を添加し、50 で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 15/1)で精製して表題化合物(0.025g, 44%)を黄色液体として得た。

【0268】

ステップ2. 4-((8-フルオロ-2-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式9-7)の合成



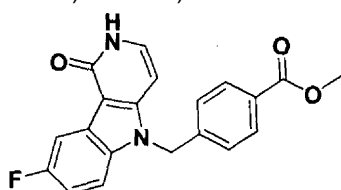
式9-6(メチル4-((8-フルオロ-2-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.025g, 0.055mmol)をメタノール(5mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1mL)、水酸化カリウム(0.062g, 1.10mmol)の順で添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液、エチルアセテート、およびTHFで反応混合物を抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を真空乾燥して化合物292(0.006g, 24%)を明黄色液体として得た。

MS (ESI) m/z 455 (M⁺ + H).

【0269】

実施例92. 化合物305の合成

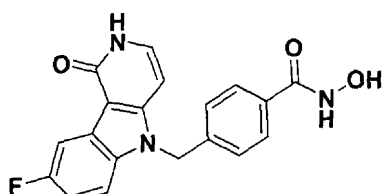
ステップ1. メチル4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-ジヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート(式10-1)の合成



式10-4(メチル4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.20g, 0.57mmol)を1,4-ジオキサン(3mL)に溶かした後、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(0.14g, 0.62mmol)を添加し、16時間攪拌しながら還流した。反応完了後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を洗浄し無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 20/1)で精製して表題化合物(0.12g, 60%)を明黄色固体として得た。

【0270】

ステップ2. 4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(式10-2)の合成



式10-1(メチル4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イ

10

20

30

40

50

ル)メチル)ベンゾエート, 0.12g, 0.34mmol)をメタノール(5mL)とTHF(3mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(2.1mL)、水酸化カリウム(0.19g, 3.43mmol)の順で添加し、室温で30分間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃(1~2mL)を添加した後、攪拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物305(0.10g, 85%)を白色固体として得た。

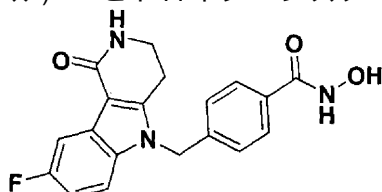
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (m, 1 H), 7.73-7.58 (m, 3 H), 7.42 (m, 1 H), 7.21-7.7.14 (m, 3 H), 6.75 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 5.68 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 352 (M⁺ + H)

【 0 2 7 1 】

実施例93. 化合物306の合成

10

4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-*b*]インドール-5-イル)メチル)-*N*-ヒドロキシベンズアミド(式10-3)の合成



式10-4(メチル4-((8-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-*b*]インドール-5-イル)メチル)ベンゾエート, 0.05g, 0.14mmol)をメタノール(5mL)とTHF(3mL)に溶かした。そこに、ヒドロキシルアミン50%水溶液(1.7mL)、水酸化カリウム(0.080g, 1.42mmol)の順で添加し、室温で30分間攪拌した。反応完了後、残りの溶液が約2mLになるまで反応混合物を減圧下で濃縮した後、飽和NaHCO₃(1~2mL)を添加し、攪拌した。ろ過により得られた固体生成物を水で洗い、真空乾燥して化合物306(0.036g, 72%)を白色固体として得た。

20

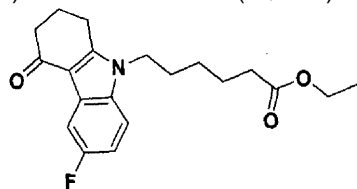
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.58 (dd, 1 H, *J* = 9.7, 2.8 Hz), 7.49 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 4.4 Hz), 7.19 (s, 1 H), 7.15 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 6.99 (td, 1 H, *J* = 9.1, 2.7 Hz), 5.52 (s, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 2.98 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz)

【 0 2 7 2 】

実施例94. 化合物321の合成

30

ステップ1. エチル6-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式1-3)の合成

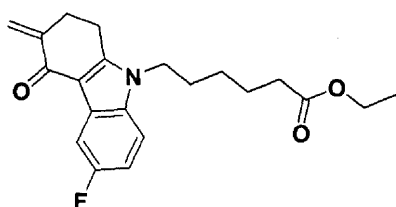


式2-2(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1*H*-カルバゾール-4(9*H*)-オン, 1.16g, 5.708mmol)をACN(30mL)に溶かし、セシウムカーボネート(Cs₂CO₃)(2.79g, 8.563mmol)を添加し、10分間攪拌した。その後、エチル-6-ブロモヘキサノエート(1.528g, 6.85mmol)を添加し、3時間加熱攪拌を行う。反応完了後、反応混合物をエチルアセテートとH₂Oで抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(1.71g, 87%)を得た。

40

【 0 2 7 3 】

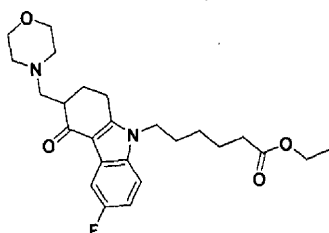
ステップ2. エチル6-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-7)の合成



式1-3(エチル6-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 1.71g, 4.951mmol)、N,N-ジメチルアミン HCl(0.8074g, 9.901mmol)とパラホルムアルデヒド(0.329g, 9.901mmol)、および酢酸:トルエン=4:1の混合溶媒(15mL)を加え、100 で4時間、撹拌した。反応完了後、酢酸を減圧下で蒸留して除去し、何ら精製なく化合物をアセトニトリル:H₂O=1:4の混合溶媒(15mL)に溶解した後、80 で12時間、撹拌した。反応完了後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/1)で精製して表題化合物(1.1g, 62%)を得た。

【0274】

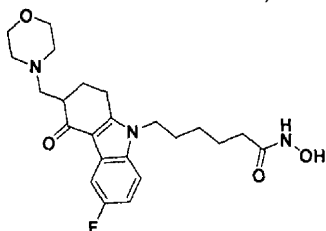
ステップ3. エチル6-(6-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成



式2-7(エチル6-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.295mmol)とモルフォリン(0.077g, 0.884mmol)、およびトルエン(4.0mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.079g, 62%)を得た。

【0275】

ステップ4. 6-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式2-9)の合成



式2-8(エチル6-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート), 0.075g, 0.169mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.0586g, 0.844mmol)、水酸化カリウム(0.095g, 1.687mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに添加し、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、室温で4時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して、化合物321(0.032 g 44%)を固体として得た。

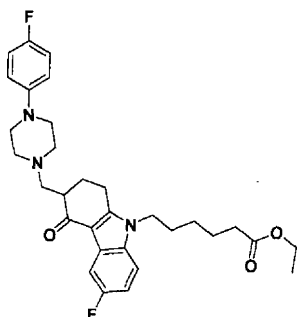
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.66 - 7.56 (m, 2 H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2 H), 3.57 (s, 4 H), 3.08 - 2.98 (m, 2 H), 2.68 - 2.66 (m, 2 H), 2.45 - 2.29 (m, 3 H), 1.98 - 1.89 (m, 3 H), 1.75 - 1.68 (m, 4 H), 1.59 - 1.48 (m, 2 H), 1.39 - 1.14 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 432 ($M^+ + H$)

【 0 2 7 6 】

実施例95. 化合物322の合成

ステップ1. エチル6-(6-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成

10



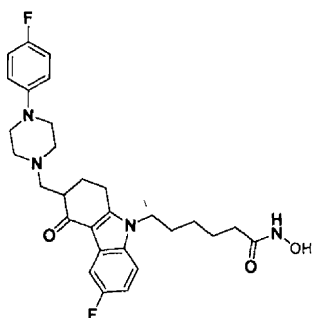
式2-7(エチル6-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.28mmol)と1-(4-フルオロ)ピペラジン(0.151g, 0.839 mmol)、およびトルエン(10mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間、マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.053g, 35%)を得た。

20

【 0 2 7 7 】

ステップ2. 6-(6-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式2-9)の合成

30



式2-8(エチル6-(6-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.255g, 0.474mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.165g, 2.371mmol)、水酸化カリウム(0.266g, 4.74mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに添加し、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、混合物を室温で4時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出した。無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して、化合物322(0.098 g 39%)を固体として得た。

40

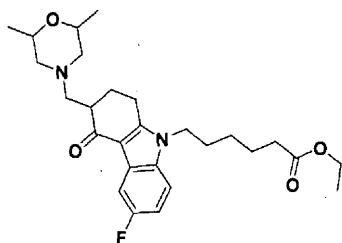
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.67 - 7.56 (m, 2 H), 7.09 - 6.94 (m, 5 H), 4.17 (s, 2 H), 3.07 - 2.90 (m, 5 H), 2.73 - 2.63 (m, 4 H), 2.49 - 2.46 (m, 3 H), 2.42 - 2.33 (m, 1 H), 1.98 - 1.90 (m, 3 H), 1.79 - 1.68 (m, 2 H), 1.59 - 1.52 (m, 2 H), 1.26 - 1.14 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 525 ($M^+ + H$)

【 0 2 7 8 】

実施例96. 化合物323の合成

ステップ1. エチル6-(3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成

10

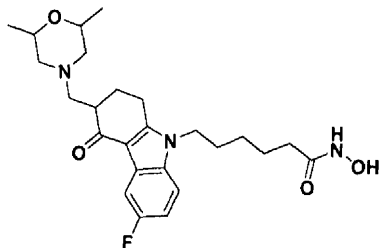


式2-7(エチル6-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.28mmol)と2,6-ジメチルモルフォリン(0.097g, 0.839 mmol)、およびトルエン(10mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で 90分間、マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.049g, 37%)を得た。

20

【 0 2 7 9 】

ステップ2. 6-(3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式2-9)の合成



30

式2-8(エチル6-(3-((2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.049g, 0.104mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.036g, 0.518mmol)、水酸化カリウム(0.58g, 1.04mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに添加し、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、室温で4時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物323(0.084 g 58%)を固体として得た。

40

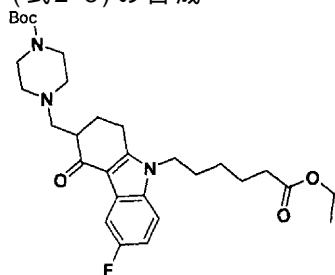
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.66 - 7.55 (m, 2 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H), 4.18 - 4.01 (m, 2 H), 3.55 - 3.35 (m, 1 H), 3.17 - 2.84 (m, 2 H), 2.83 - 2.80 (m, 1 H), 2.68 - 2.49 (m, 2 H), 2.38 - 2.30 (m, 1 H), 1.98 - 1.89 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 - 1.42 (m, 3 H), 1.27 - 1.21 (m, 2 H), 1.19 - 1.16 (m, 2 H), 1.14 - 1.01 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 460 ($M^+ + H$)

【 0 2 8 0 】

50

実施例97. 化合物324の合成

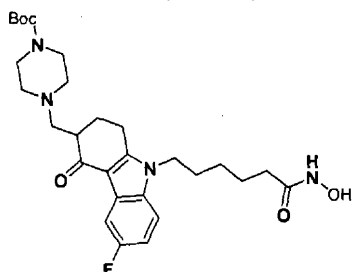
ステップ1. tert-ブチル 4-((9-(6-エトキシ-6-オキソヘキシル)-6-フルオロ-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (式2-8)の合成



式2-7(エチル6-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.28mmol)とtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.156g, 0.839mmol)、およびトルエン(10mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間、マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.041g, 27%)を得た。

【0281】

ステップ2. tert-ブチル4-((6-フルオロ-9-(6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(式2-9)の合成



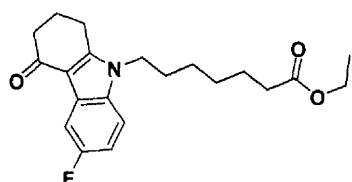
式2-8(tert-ブチル4-((9-(6-エトキシ-6-オキソヘキシル)-6-フルオロ-4-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート, 0.14g, 0.265mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.092g, 1.324mmol)、水酸化カリウム(0.149g, 2.65mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに添加し、10分間撹拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、室温で4時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物324(0.099 g 70%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.66 - 7.56 (m, 2 H), 7.08 - 7.04 (m, 1 H), 4.16 (brs, 2 H), 4.02 - 4.00 (m, 1 H), 3.08 - 2.96 (m, 2 H), 2.68 - 2.66 (m, 2 H), 2.39 - 2.31 (m, 1 H), 2.25 - 2.23 (m, 3 H), 1.98 - 1.89 (m, 4 H), 1.68 - 1.61 (m, 2 H), 1.59 - 1.44 (m, 2 H), 1.43 - 1.38 (m, 11 H), 1.27 - 1.23 (m, 3 H), 1.18 - 1.14 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 531 (M+ + H)

【0282】

実施例98. 化合物325の合成

ステップ1. エチル7-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート(式1-3)の合成



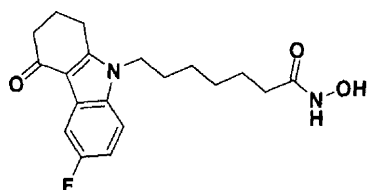
式1-2(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オン, 2.1g, 10.33mmol)をACN(30mL)に溶かし、セシウムカーボネート(Cs_2CO_3)(5.05g, 15.5mmol)を添加して、10分間攪拌した。その後、エチル-7-ブromoヘプタノエート(2.76g, 12.40mmol)を添加し、50

で5時間攪拌した。反応完了後、エチルアセテートと H_2O で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を

10

【0283】

ステップ2. 7-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式1-4)の合成



20

式1-3(エチル7-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.20g, 0.556mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.193g, 2.782mmol)、水酸化カリウム(0.312g, 5.564mmol)、およびメタノール(10mL)をフラスコに添加し、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加した後、室温で4時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を2N HClで処理した後、ろ過して化合物325(0.135g 70%)を固体として得た。

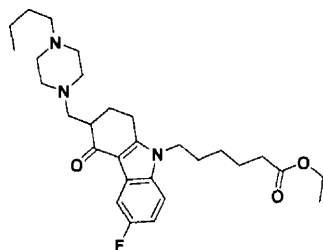
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 7.66 - 7.46 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.07 - 2.92 (m, 2 H), 2.45 - 2.38 (m, 2 H), 2.18 - 2.03 (m, 2 H), 1.88 - 1.83 (m, 2 H), 1.79 - 1.60 (m, 2 H), 1.45 (brs, 2 H), 1.26 - 1.17 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 347 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

30

【0284】

実施例99. 化合物326の合成

ステップ1. エチル6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート(式2-8)の合成



40

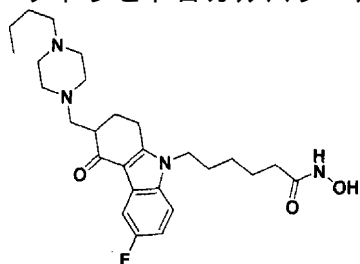
式2-7(エチル6-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.10g, 0.28mmol)と1-ブチルピペラジン(0.119g, 0.839mmol)、およびトルエン(10mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、120 で90分間、マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 NH_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4

50

上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.052g, 37%)を得た。

【0285】

ステップ2. 6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド(式2-9)の合成



10

式2-8(エチル6-(3-((4-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘキサノエート, 0.052g, 0.104mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.036g, 0.52mmol)、水酸化カリウム(0.058g, 1.041mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに添加し、10分間攪拌した。その後、ヒドロキシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、室温で4時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルとエチルアセテートで反応混合物を再結晶化させた後、ろ過して化合物326(0.038 g 75%)を得た。

20

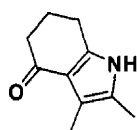
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.65 - 7.57 (m, 2 H), 7.08 - 7.04 (m, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.07 - 2.92 (m, 2 H), 2.64 - 2.62 (m, 2 H), 2.32 - 2.22 (m, 8 H), 1.93 - 1.91 (m, 3 H), 1.76 - 1.64 (m, 3 H), 1.58 - 1.42 (m, 2 H), 1.41 - 1.28 (m, 2 H), 1.27 - 1.18 (m, 6 H), 0.88 - 0.84 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 487 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【0286】

実施例100. 化合物328の合成

ステップ1. 2,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン(式6-2)の合成

30

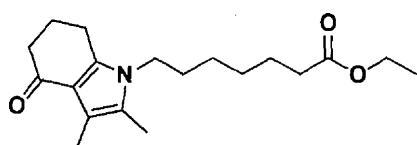


式6-1(2,3-ブタンジオン2-オキシム, 5.0g, 49.5mmol)と式6-7(1,3-シクロヘキサンジオン, 5.55g, 49.5mmol)を、酢酸(70mL)と H_2O (30mL)に溶かした。そこに、亜鉛粉末(6.60g, 98.9mmol)を、室温を維持しながらゆっくり添加した。一旦攪拌しながら還流し、減圧下で濃縮して CH_2Cl_2 と塩水(brine)溶液で抽出した後、飽和 NaHCO_3 を用いてpHを約6に調整した。 CH_2Cl_2 で反応混合物を抽出した後、有機層を無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 7/3)で精製して表題化合物(3.26g, 40%)を黄色固体として得た。

40

【0287】

ステップ2. エチル7-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘプタノエート(式6-5)の合成



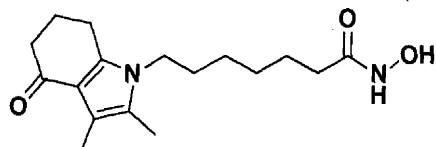
式6-2(エチル7-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘプタノエート, 1.0g, 6.13mmol)をDMFに溶かし、室温を維持しながら NaH (0.18g, 7.35

50

mmol)をゆっくり添加し、5分間攪拌した。エチル7-ブロモヘプタノエート(1.43mL, 7.35mmol)を入れ、室温で一日攪拌した。反応完了後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した後、ろ液をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/3)で精製して表題化合物(1.3g, 66%)を透明なオイルとして得た。

【0288】

ステップ3. 7-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式6-6)の合成



10

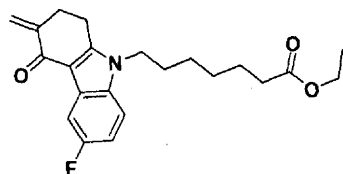
式6-5(エチル7-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘプタノエート, 0.2g, 0.63mmol)をメタノール(5mL)に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH HCl)(0.22g, 3.13mmol)と水酸化カリウム(0.53g, 6.26mmol)を入れ、攪拌した。ヒドロキシルアミン50%水溶液(2mL)を添加し、室温で4時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、水を入れ、エチルアセテートで抽出した後、有機層を無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した後、固体生成物をエルのためにエーテルを添加し、反応混合物をろ過した後、減圧下で乾燥して化合物328(0.11g, 57%)を白色固体として得た。

20

【0289】

実施例101. 化合物344の合成

ステップ1. エチル7-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート(式2-7)の合成

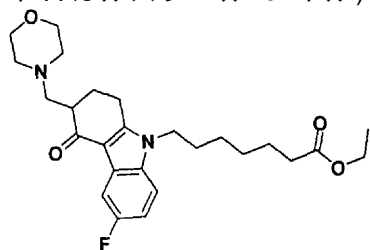


式1-3(エチル7-(3-フルオロ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 1.6g, 4.451mmol)と、N,N-ジメチルアミン HCl(0.726g, 8.903mmol)と、パラホルムアルデヒド(0.296g, 8.903mmol)、および酢酸:トルエン=4:1の混合溶媒(15mL)をフラスコに添加し、100 で4時間、攪拌した。反応完了後、酢酸を減圧下で蒸留して除去し、何ら精製することなく、化合物をアセトニトリル:H₂O=1:4の混合溶媒(15mL)に溶解した後、80 で12時間攪拌した。反応完了後、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/1)で精製して表題化合物(1.2g, 73%)を得た。

30

【0290】

ステップ2. エチル7-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート(式2-8)の合成



40

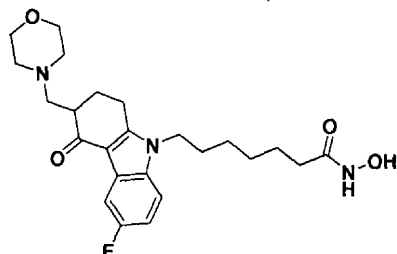
式2-7(エチル7-(6-フルオロ-3-メチレン-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.1g, 0.269mmol)とモルフォリン(0.070g, 0.808mmol)、およ

50

びトルエン(10mL)をマイクロ波バイアル(microwave vial)に添加し、110 で90分間、マイクロ波反応器(microwave reactor)で反応を行った。その後、エチルアセテートと飽和 H_4Cl 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ジクロロメタン/メタノール, 10/1)で精製して表題化合物(0.072g, 58%)を得た。

【0291】

ステップ3. 7-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(式2-9)の合成



10

式2-8(エチル7-(6-フルオロ-3-(モルフォリノメチル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル)ヘプタノエート, 0.072g, 0.157mmol)とヒドロキシシルアミン塩酸塩($\text{NH}_2\text{OH HCl}$)(0.0546g, 0.785mmol)、水酸化カリウム(0.088g, 1.57mmol)、およびメタノール(5.0mL)をフラスコに添加し、室温で10分間攪拌した。その後、ヒドロキシシルアミン50%水溶液をフラスコの混合溶液が透き通るまでゆっくり滴加し、室温で4時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートだけで反応混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルとエチルアセテートで反応混合物を再結晶化させた後、ろ過して化合物344(0.032 g 44%)を得た。

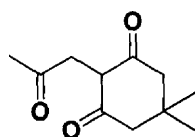
20

MS (ESI) m/z 446 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

【0292】

実施例102. 化合物345の合成

ステップ1. 5,5-ジメチル-2-(2-オキソプロピル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(式11-2)の合成



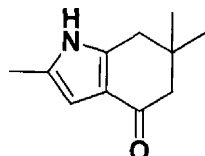
30

水酸化カリウム(2.64g, 47.08mmol)と H_2O (5.0mL)を混合し、30分間攪拌した。その後、式11-1(5,5-ジメチル-2-(2-オキソプロピル)シクロヘキサン-1,3-ジオン, 6.0g, 42.8mmol)とエタノール(20.0mL)を添加し、15分攪拌した後、1-クロロプロパン-2-オン(13.86g, 149.81mmol)を添加し、室温で12時間攪拌した。反応完了後、無機物をろ過して除き、エタノールを減圧下で蒸留して除去した。エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。何ら精製することなく、得られた化合物を次の反応に使用した。

40

【0293】

ステップ2. 2,6,6-トリメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン(式11-3)の合成



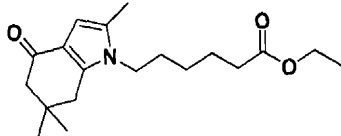
式11-2(5,5-ジメチル-2-(2-オキソプロピル)シクロヘキサン-1,3-ジオン, 7.0g, 35.67mmol)とアンモニウムアセテート(16.22g, 210.46mmol)と酢酸(30mL)を混合し、140 で3時間攪拌した。反応完了後、酢酸を減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で

50

乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(2.1g, 33%)を得た。

【0294】

ステップ3. エチル6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサノエート(式11-4)の合成

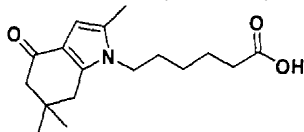


式11-3(2,6,6-トリメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.20g, 1.128mmol)をDMF(10mL)に溶かし、パラフィン溶液内の55%NaH(0.0985g, 2.257mmol)を添加し、10分間攪拌した。その後、エチル6-ブロモヘキサノエート(0.302g, 1.354mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(0.287g, 80%)を得た。

10

【0295】

ステップ4. 6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサノ酸(式11-5)の合成

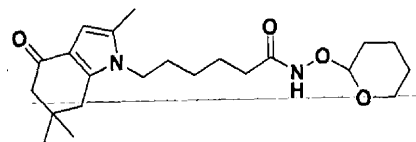


20

式11-4(エチル6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサノエート, 0.287g, 0.898mmol)をメタノール: H_2O =2:1の混合溶媒(15mL)に溶かした。そこに、リチウムヒドロキシド水和物(0.377g, 8.98mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、2 N HClで酸性化させた後、ろ過した。固体生成物を水で十分に洗った後、真空乾燥して表題化合物(0.189g, 72%)を得た。

【0296】

ステップ5. N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナムイド(式11-6)の合成



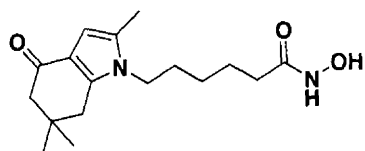
30

式11-5(6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサノ酸, 0.189g, 0.649mmol)をジクロロメタン(10.0mL)に溶かした。そこに、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.114g, 0.973mmol)、EDC(0.2487g, 0.973mmol)、HOBt(0.175g, 1.297mmol)を順に添加し、DIPEA(0.4192g, 3.243mmol)を添加した後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、ジクロロメタンと飽和 NaHCO_3 水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.21g, 83%)を得た。

40

【0297】

ステップ6. N-ヒドロキシ-6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナムイド(式11-7)の合成



式11-6(N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-6-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘキサナムド, 0.287g, 0.735mmol)をメタノール(3.0mL)に溶かした。そこに、メタノール中の1.25M HCl(2.94mL, 3.675mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/ヘキサンで再結晶化させて化合物345(0.095g, 42%)を得た。

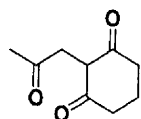
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 3.75 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 3.33 (s, 3 H), 2.61 (s, 2 H), 2.16 (s, 4 H), 1.92 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 1.57 - 1.47 (m, 4 H), 1.27 - 1.23 (m, 2 H), 1.02 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 307 (M+ + H)

【 0 2 9 8 】

実施例103. 化合物346の合成

ステップ1. 2-(2-オキソプロピル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(式11-2)の合成



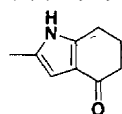
20

水酸化カリウム(3.303g, 58.86mmol)とH₂O(5.0mL)を混合し、30分間攪拌した。その後、式11-1(シクロヘキサン-1,3-ジオン, 6.0g, 53.51mmol)とエタノール(20.0mL)を添加し、15分攪拌した後、1-クロロプロパン-2-オン(17.33g, 187.28mmol)を添加し、室温で12時間攪拌した。反応完了後、エタノールを減圧下で蒸留して除去した。エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。何ら精製することなく、得られた化合物を次の反応に使用した。

【 0 2 9 9 】

ステップ2. 2-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン(式11-3)の合成

30

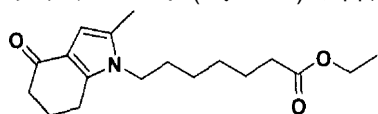


式11-2(2-(2-オキソプロピル)シクロヘキサン-1,3-ジオン, 7.82g, 46.49mmol)とアンモニウムアセテート(21.14g, 274.32mmol)と酢酸(20.0mL)を混合し、140 °Cで3時間攪拌した。反応完了後、酢酸を減圧下で蒸留して除去した。エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(2.26g, 33%)を得た。

【 0 3 0 0 】

40

ステップ3. エチル7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタノエート(式11-4)の合成



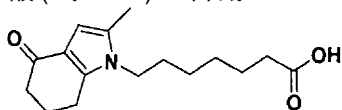
式11-3(2-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.163g, 1.093mmol)をDMF(10mL)に溶かした。そこに、パラフィン溶液内の55% NaH (0.0985g, 2.257mmol)を添加し、10分間攪拌した。その後、エチル7-プロモヘプタノエート(0.292g, 1.311mmol)を添加し、50 °Cで6時間攪拌した。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無

50

水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 5/1)で精製して表題化合物(0.259g, 78%)を得た。

【0301】

ステップ4. 7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタン酸(式11-5)の合成

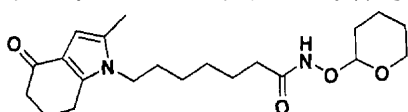


式11-4(エチル7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタノエート, 0.259g, 0.848mmol)をメタノール:H₂O = 2:1の混合溶媒(15mL)に溶かした。そこに、リチウムヒドロキシド水和物(0.356g, 8.48mmol)を入れ、室温で1時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、2 N HClで酸性化させた後にろ過した。固体生成物を水で十分に洗った後、真空乾燥して表題化合物(0.160g, 68%)を得た。

10

【0302】

ステップ5. 7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ヘプタンアミド(式11-6)の合成

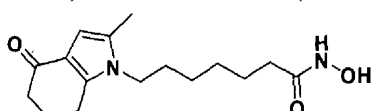


式11-5(7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタン酸, 0.160g, 0.577mmol)をジクロロメタン(10.0mL)に溶かした。そこに、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.101g, 0.865mmol)、EDC(0.221g, 13.15mmol)、HO Bt(0.156g, 1.154mmol)を順に添加し、DIPEA(0.373g, 2.88mmol)を添加した後、室温で12時間撹拌した。反応完了後、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.12g, 55%)を得た。

20

【0303】

ステップ6. N-ヒドロキシ-7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド(式11-7)の合成



式11-6(7-(2-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ヘプタンアミド, 0.205g, 0.545mmol)をメタノール(3.0mL)に溶かした。そこに、メタノール中の1.25M HCl(2.18mL, 2.723mmol)を添加し、室温で1時間撹拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/ヘキサンで再結晶化させて化合物346(0.080g, 50%)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 3.77 (s, 2

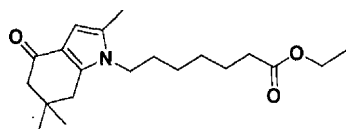
H), 2.71 (s, 2 H), 2.25 (brs, 2 H), 1.98 - 1.92 (m, 4 H), 1.53 - 1.48 (m, 4 H), 1.26 (s, 3 H); MS

(ESI) m/z 293 (M⁺ + H)

【0304】

実施例104. 化合物347の合成

ステップ1. エチル7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタノエート(式11-4)の合成

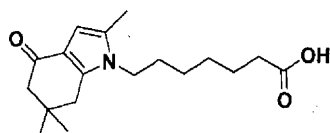


式11-3(2-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.18g, 1.016mmol)をDMF (10mL)に溶かした。そこに、パラフィン溶液内の55% NaH (0.0886g, 2.031mmol)を添加し、10分間攪拌した。その後、エチル7-プロモヘプタノエート(0.272g, 1.22mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応完了後、DMFを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチル上アセテート, 5/1)で精製して表題化合物(0.289g, 85%)を得た。

10

【0305】

ステップ2. 7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタン酸(式11-5)の合成

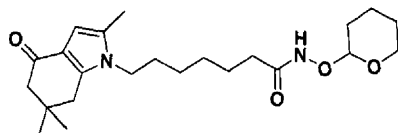


式11-4(エチル7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタノエート, 0.35g, 1.05mmol)をメタノール:H₂O=2:1の混合溶媒(15mL)に溶かした。そこに、リチウムヒドロキシド水和物(0.44g, 10.50mmol)を入れ、室温で1時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、2 N HClで酸性化させた後にろ過した。固体生成物を水で十分に洗った後、真空乾燥して表題化合物(0.296g, 92%)を得た。

20

【0306】

ステップ3. N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド(式11-6)の合成



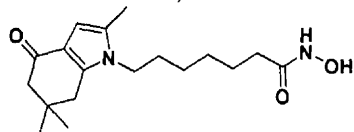
30

式11-5(7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタン酸, 0.296g, 0.969mmol)をジクロロメタン(10.0mL)に溶かした。そこに、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.170g, 1.454mmol)、EDC(0.372g, 1.94mmol)、HOBt(0.262g, 1.94mmol)を順に添加し、DIPEA(0.626g, 4.85mmol)を添加した後、室温で12時間攪拌した。反応完了後、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 4/1)で精製して表題化合物(0.21g, 54%)を得た。

【0307】

40

ステップ4. N-ヒドロキシ-7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド(式11-7)の合成



式11-6(N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-7-(2,6,6-トリメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-1-イル)ヘプタンアミド, 0.335g, 0.828mmol)をメタノール(3.0mL)に溶かした。そこに、メタノール中の1.25M HCl(3.31mL, 4.14mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応完了後、メタノールを減圧下で蒸留して除去し、エチルアセ

50

テートと飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を抽出して、有機層を塩水(brine)で洗った後、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/ヘキサンで再結晶化させて化合物347(0.105g, 40%)を得た。

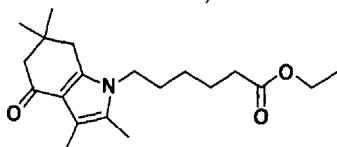
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 2.61 (s, 2 H), 2.16 (brs, 5 H), 1.98 - 1.90 (m, 2 H), 1.52 - 1.46 (m, 4 H), 1.24 (s, 4 H), 1.02 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 321 (M+ + H)

【 0 3 0 8 】

実施例105. 化合物350の合成

ステップ1. エチル6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘキサノエート(式6-5)の合成

10

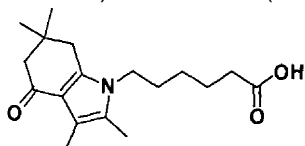


式6-2(2,3,6,6-テトラメチル-6,7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン, 0.40g, 2.10 mmol)をDMFに溶かした。そこに、NaH(0.11g, 2.56mmol)を室温でゆっくり入れ、5分間攪拌した。エチル6-ブromoヘキサノエート(0.46mL, 2.52mmol)を入れ、室温で一日攪拌した。反応完了後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出し、有機層を無水MgSO₄上で乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 7/3)で精製して表題化合物(0.51g, 73%)を透明なオイルとして得た。

20

【 0 3 0 9 】

ステップ2. 6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘキサノ酸(式6-8)の合成

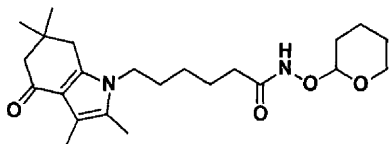


式6-5(エチル6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘキサノエート, 0.51g, 1.53mmol)を、メタノール(10mL)とH₂O(5mL)に溶かした後、1時間攪拌しながら還流した。反応混合物を室温に冷却して減圧下で濃縮し、1M HClを用いてpH約1~2に調整して白色沈殿物を得た。固体生成物をろ過し、水で洗い、減圧下で乾燥して表題化合物(0.38g, 81%)を白色固体として得た。

30

【 0 3 1 0 】

ステップ3. N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキソ)-6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘキサナムド(式6-9)の合成



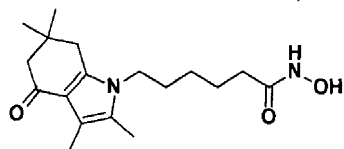
40

式6-8(6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘキサノ酸, 0.14g, 0.46mmol)とo-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.064g, 0.55mmol)をCH₂Cl₂に溶かした。そこに、EDC(0.13g, 0.68mmol)、HOBt(0.092g, 0.68mmol)とDIPEA(0.12g, 0.91mmol)を添加し、室温で一日反応させた。反応完了後、エチルアセテートと飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物を抽出した後、有機層を無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/エチルアセテート, 0/10)で精製して表題化合物(0.065g, 35%)を透明なオイルとして得た。

【 0 3 1 1 】

50

ステップ4. N-ヒドロキシ-6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘキサナムド(式6-10)の合成



式6-9(N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキソ)-6-(2,3,6,6-テトラメチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)ヘキサナムド, 0.16g, 0.40mmol)をメタノールに溶かし、メタノール性のHCl(1.60mL, 2.0mmol)を添加した。室温で1時間反応させた。反応完了後、混合物を減圧下で濃縮して白色固体生成物を得て、これをろ過し、乾燥して化合物350(0.078g, 61%)を白色固体として得た。

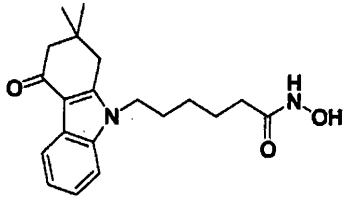
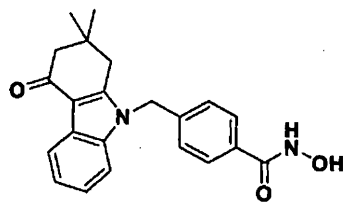
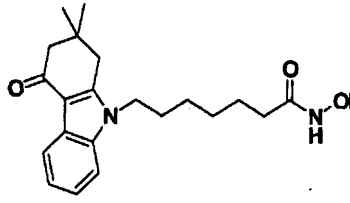
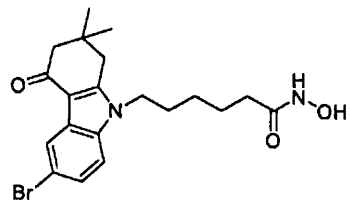
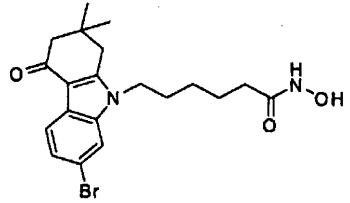
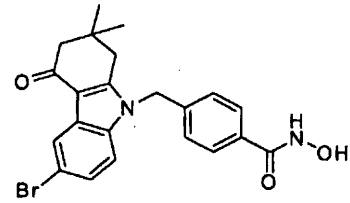
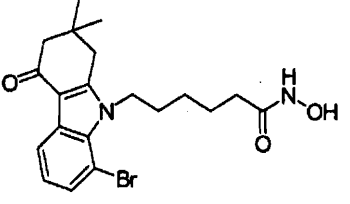
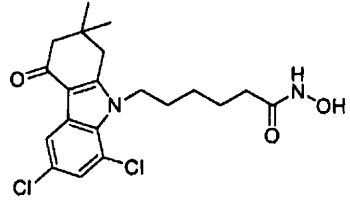
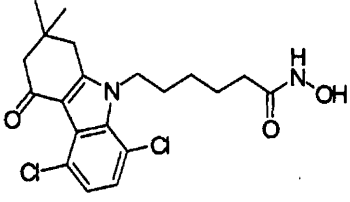
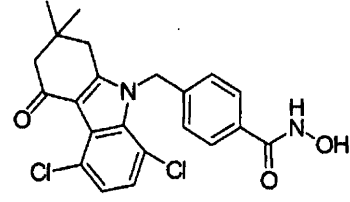
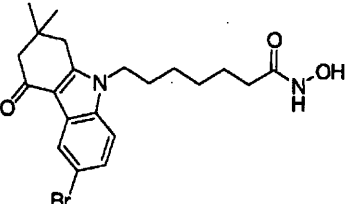
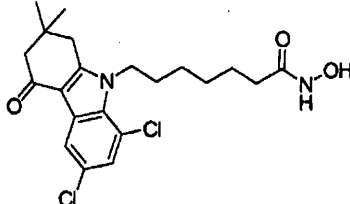
10

【0312】

構造式は、下記[表1]～[表10]に示した通りである。

【0313】

(表1)

化合物	構造	化合物	構造
18		19	
20		40	
41		45	
46		47	
48		49	
50		51	

【 0 3 1 4 】

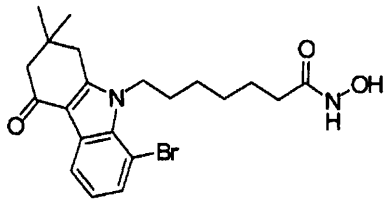
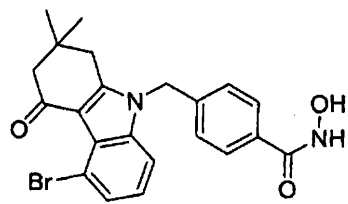
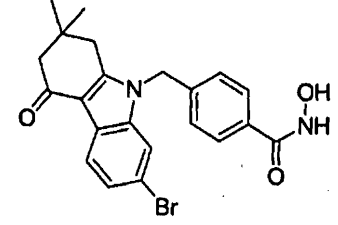
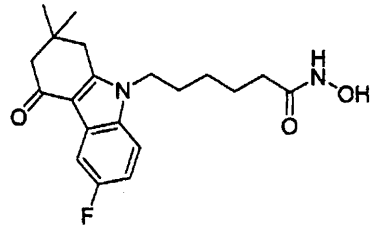
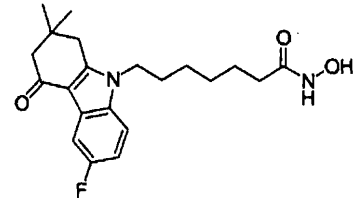
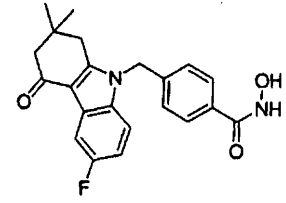
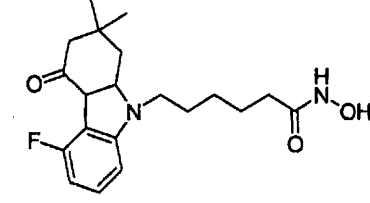
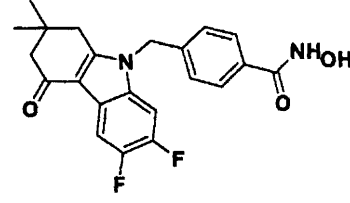
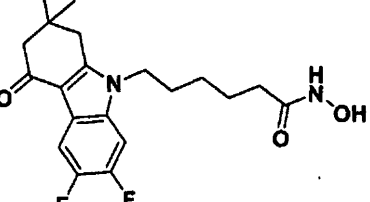
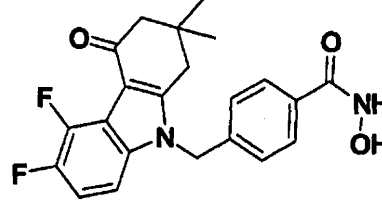
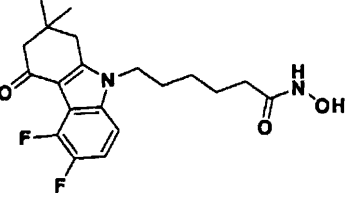
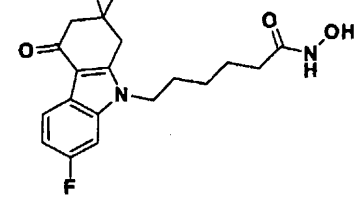
(表 2)

10

20

30

40

化合物	構造	化合物	構造
52		53	
54		55	
56		57	
60		71	
72		73	
74		76	

10

20

30

40

【 0 3 1 5 】

(表 3)

化合物	構造	化合物	構造
85		86	
87		88	
99		101	
110		111	

10

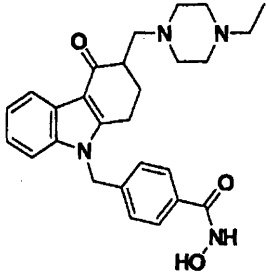
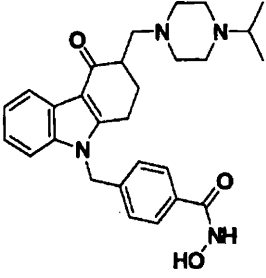
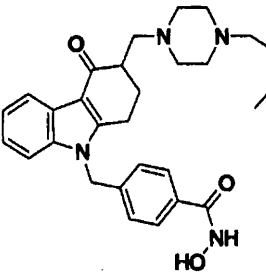
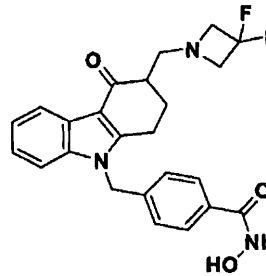
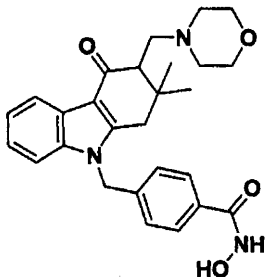
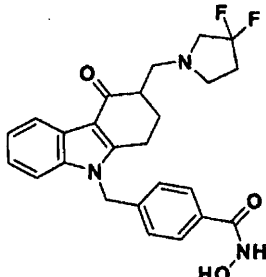
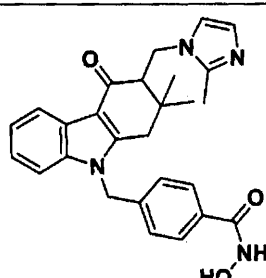
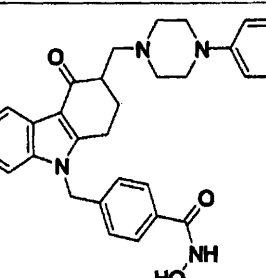
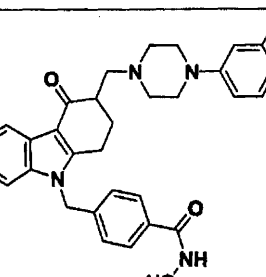
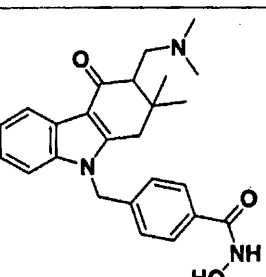
20

30

40

【 0 3 1 6 】

(表 4)

化合物	構造	化合物	構造
112		113	
114		121	
122		123	
126		127	
128		129	

【 0 3 1 7 】

(表 5)

10

20

30

40

化合物	構造	化合物	構造
130		131	
136		140	
141		142	
144		145	
156		157	
158		166	

【 0 3 1 8 】

(表 6)

10

20

30

40

化合物	構造	化合物	構造
179		188	
189		190	
191		192	
193		194	
203		204	
205		206	

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

(表 7)

化合物	構造	化合物	構造
207		208	
209		220	
228		232	
235		236	
237		249	

10

20

30

40

【 0 3 2 0 】

(表 8)

化合物	構造	化合物	構造
250		251	
266		267	
268		283	
284		285	

【 0 3 2 1 】

(表 9)

10

20

30

化合物	構造	化合物	構造
286		287	
288		289	
290		291	
292		305	
306		321	

【 0 3 2 2 】

(表 10)

10

20

30

40

化合物	構造	化合物	構造
322		323	
324		325	
326		328	
344		345	
346		347	
350			

【 0 3 2 3 】

実験プロトコル：本発明化合物の活性試験

<実験例1> HDAC酵素活性阻害検索(in vitro)

1. HDAC酵素活性試験

HDAC酵素活性は、Enzo Life Science社のHDAC Fluorimetric Drug Discovery Kit(BML-AK511, 516)を用いて測定した。ヒト組換えHDAC1(BML-SE456)を酵素源として使用し、Fluor de Lys (登録商標)- SIRT1(BML-KI177)を基質として使用した。96ウェルプレートに5倍で希釈した化合物を添加した。その後、各ウェル当たり0.3 μgの酵素と10 μMの基質を入れて30 で60分間反応させた。そこにFluor de Lys (登録商標) Developer II(BML-KI176)を加えて30分間反応させた。反応完了後、マルチプレートリーダー(Flexstation3, Molecular Device)を用いて蛍光レベル(Ex 360, Em 460)を測定した。HDAC6酵素は、Calibioc

10

20

30

40

50

hem社のヒト組換えHDAC6(382180)を酵素源として使用してHDAC1酵素活性と同一のプロトコルで試験を実施した。データからGraphPad Prism 4.0プログラムを用いてそれぞれのIC₅₀を計算した。

【0324】

2. ウエスタンブロット分析

ウエスタンブロット分析のために、HH(皮膚T細胞リンパ腫)細胞をRPMI-1640培地(6ウェルプレート)で各ウェル当り 3.0×10^6 細胞で添加し、試験物質で処理し、5% CO₂インキュベーターで培養(37℃, 24時間)した。培地を除去し、細胞をPBSで洗浄して、それぞれのウェルに氷溶解用緩衝液(20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM EGTA, 1 mM Na₂ EDTA, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 1 mM PMSF, 1 μg/mLロイペプチン, 2.5 mMピロリン酸ナトリウム, 1 mM β-グリセロリン酸, 1 mM Na₃VO₄) 400 μMを入れた。

【0325】

細胞溶解物のタンパク質濃度をBSA法(Pierce)で定量して各溶解物当りタンパク質30 μgを4~12% Bis-Trisゲルで電気泳動した後、ニトロセルロース膜に移した。膜に1次抗体としてアセチル化 α-チューブリン(1:1000, Sigma-aldrich)、アセチル化ヒストンH3(1:1000, Millipore)と α-アクチン(1:2000, SantaCruz)を付着させ、2次抗体としてHRP結合抗マウスIgGまたは抗ウサギIgG(1:5000, SantaCruz)で標識してECL(GE Healthcare)を用いて検出した。

【0326】

(表11) 11種のHDACアイソザイムに対する阻害能(IC₅₀: nM)

(nM)	CKD-581	LBH-589	ツバスタチンA	ACY-161-89	化合物19
HDAC1	0.6734	3.828	11010	4591	18140
HDAC2	1.585	12.25	ND	10580	ND
HDAC3	0.6933	4.77	32100	3940	ND
HDAC4	1676	119	4506	25470	ND
HDAC5	1.09	6.33	5418	ND	ND
HDAC6	2.392	3.178	20.34	11.38	35.25
HDAC7	10.65	12.7	9878	ND	ND
HDAC8	86.13	53	2759	669.7	794.3
HDAC9	0.4203	8.551	4595	50000	30450
HDAC10	2.662	8.736	9492	3399	ND
HDAC11	1.516	7.578	9937	3251	22190
(nM)	化合物55	化合物87	化合物142	化合物237	化合物249
HDAC1	ND	11170	12230	ND	8469
HDAC2	ND	ND	ND	ND	ND
HDAC3	ND	ND	ND	ND	ND
HDAC4	ND	933.7	2213	4990	255
HDAC5	ND	5079	4266	15960	4623
HDAC6	227.8	13.05	3.546	32.23	5.09
HDAC7	ND	3280	4527	ND	3417
HDAC8	506.8	1276	1060	3930	220
HDAC9	ND	1752	1877	16860	1033
HDAC10	ND	15340	37010	76130	53030
HDAC11	ND	37540	11130	33920	5527

*"ND"は阻害または化合物活性がなくIC₅₀のカーブにフィットできなかったことを示す。

【0327】

(表12) HDAC1およびHDAC6に対する阻害能(IC₅₀: nM)、およびHDAC6への選択性

10

20

30

40

50

No.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	HD1/HD6
LBH-589	3	4	1.2
ITF-2357	196	15	13
化合物 18	1321	71.45	18.5
化合物 19	4218	20.9	201.8
化合物 20	125.2	7.44	16.8
化合物 40	8876	117.5	75.5
化合物 41	98.8	1.95	50.7
化合物 45	5480	130.2	42.1
化合物 46	2073	253	8.2
化合物 47	2910	421	6.9
化合物 48	4369.5	145.15	30.1
化合物 49	13467	93.03	144.8
化合物 50	158.2	8.95	17.7
化合物 51	1328	105.9	12.5
化合物 52	661.9	23.89	27.7
化合物 53	5762	64.93	88.7
化合物 54	1472	59.54	24.7
化合物 55	4085	56.36	72.5
化合物 56	241.7	4.13	58.5
化合物 57	3772	22.41	168.3
化合物 60	9179	72.03	127.4
化合物 71	4,988	133.5	37
化合物 72	6063	215.3	28.2
化合物 73	3910	75.08	52.1
化合物 74	4719	141.5	33.3
化合物 76	5231	170.6	30.7
化合物 85	2547	11.32	225
化合物 86	2844	9.94	286.1
化合物 87	3068	7.45	411.8
化合物 88	3971	11.07	358.7
化合物 99	2682	16.36	163.9
化合物 101	1652	12.23	135.1
化合物 110	896.4	11.2	80

10

20

30

40

No.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	HD1/HD6
化合物 111	4140	12.24	338.2
化合物 112	4616	14.86	310.6
化合物 113	2440	8.5	287.1
化合物 114	5790	17.7	327.1
化合物 121	3721	8.51	437.3
化合物 122	6271	40.98	153
化合物 123	3568	6.61	539.8
化合物 126	5802	35.53	163.3
化合物 127	5299	8.51	622.7
化合物 128	8139	40.98	198.6
化合物 129	4248	6.61	642.7
化合物 130	2638	4.7	564.9
化合物 131	2693	9.1	296.6
化合物 136	3263	8.58	380.3
化合物 140	5896	18.13	325.2
化合物 141	4143	4.9	850.7
化合物 142	2654	4.7	568.3
化合物 144	8409	27.1	310.9
化合物 145	7225	7.8	925.1
化合物 156	6398	15.06	424.8
化合物 157	3614	11.08	326.2
化合物 158	5135	8.52	602.7
化合物 166	1131	2.08	543.8
化合物 179	153.8	3.52	43.693
化合物 188	2260	45.3	49.9
化合物 189	2229	11.5	193.5
化合物 190	2249	5.8	385.1
化合物 191	8278	7.4	1115.6
化合物 192	4609	1.8	2546.4
化合物 193	3501	7.5	464.3
化合物 194	3081	23.46	131.3
化合物 203	223.6	2.6	86
化合物 204	1948	48.72	40

10

20

30

40

No.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	HD1/HD6
化合物 205	3173	45.96	69
化合物 206	1197	27.5	43.5
化合物 207	1823	43.91	41.5
化合物 208	284.3	1.9	152.8
化合物 209	364.5	2.5	148.8
化合物 220	2823	4.39	643.1
化合物 228	3527	16.93	208.3
化合物 232	4838	45.04	107.4
化合物 235	1309	37.53	34.9
化合物 236	5110	10.66	479.4
化合物 237	3906	17.81	219.3
化合物 249	3455	21.3	162.2
化合物 250	2721	133	20.5
化合物 251	1452	1.77	820.3
化合物 266	2908	1.02	2851
化合物 267	2274	3.35	678.8
化合物 268	6054	13.5	448.4
化合物 283	11777	8.29	1420.6
化合物 284	10725	7.47	1435.7
化合物 285	13234	22.5	588.2
化合物 286	10592	17.45	607
化合物 287	8202	11.47	715.1
化合物 288	7507	10.59	708.9
化合物 289	7977	11.54	691.2
化合物 290	6406	2.19	2925.1
化合物 291	7921	18.58	426.3
化合物 292	10000	12.8	781.3
化合物 305	2451	2.5	980.4
化合物 306	3230	3.1	1041.9
化合物 321	13344	109.6	121.8
化合物 322	7443	182.3	40.8
化合物 323	8974	87.8	102.2
化合物 324	11622	102.7	113.2

10

20

30

40

No.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	HD1/HD6
化合物 325	93.8	3	31.3
化合物 326	10079	97.6	103.3
化合物 328	3207	22.1	145.1
化合物 344	102	16.2	6.3
化合物 345	401.6	28.1	14.3
化合物 346	254.7	25	10.2
化合物 347	453.5	27	16.8
化合物 350	999.7	102.5	9.8

10

【 0 3 2 8 】

3. 結果

本発明は、11種のHDACアイソザイム中HDAC6を選択的に阻害できて有害作用が少ない化合物を開発することを目的とする。そのため、HDAC6の阻害に優れ、HDAC6を除いたHDACアイソザイムは阻害しないべきである。

【 0 3 2 9 】

本試験では、臨床試験進行中のLBH-589(Novartis社)、ITF2357(Italfarmaco社)、ACY-1 61-89(Acetylon)、CKD-581(CKD)を対照化合物として使用した。表11に示されているように、LBH-589は11種のHDACアイソザイムすべてを強く阻害したのに対し、化合物87は、HDAC6は IC_{50} が $0.013 \mu M$ と強く阻害したが、HDAC1 (IC_{50} : $11.17 \mu M$)等のHDAC6を除いたHDACアイソザイムは阻害しなかった。11種のHDACアイソザイム中HDAC1が最も重篤な有害作用を誘発する。表11のデータから、HDAC1に対するHDAC6への選択性の分析結果から、LBH-589がたった1.2倍であるのに対し、化合物87はHDAC6への IC_{50} が $0.013 \mu M$ 、HDAC1への IC_{50} が $11.17 \mu M$ と800倍より大きい。化合物87がHDAC6に対して優れた阻害作用を有し、かつHDAC1よりHDAC6に選択性であることが明らかである。

20

【 0 3 3 0 】

表12のデータから、HDAC1に対するHDAC6への選択性の分析結果は、化合物237は、219倍より大きく(HDAC6への IC_{50} : 17.81 nM, HDAC1への IC_{50} : 3,906 nM)、化合物290は2,900倍より大きい(HDAC6への IC_{50} : 2.19 nM, HDAC1への IC_{50} : 6,406 nM)ことを示す。よって、これらも優れた阻害作用を有し、かつ低有害作用を有することが明らかである。

30

【 0 3 3 1 】

HDAC6(チュープリンアセチル化)、HDAC1(ヒストンアセチル化)を確認するために、HH(皮膚T細胞リンパ腫)細胞でウエスタンブロットした結果、上の酵素分析結果のようにHDAC1(ヒストンアセチル化)は発現せず、HDAC6(チュープリンアセチル化)は発現していた。よって、選択性が細胞に基づくアッセイ(cell based assay)でも確認できた。

【 0 3 3 2 】

<実験例2> コラーゲン誘導関節炎モデルにおける化合物87の効能

40

1. 実験動物

実験には、7週齢DBA1J雄マウスを使用した。飼育室は恒温恒湿を維持し、12時間暗/12時間明周期を維持して、飼料と水を自由に摂取できるようにした。動物は、7日間ケージに順応させた。

【 0 3 3 3 】

2. 投与群

それぞれの関節炎発症動物を選択して即時実験に使用した。実験動物群は次の通り構成する：

A. s.c. (皮下注射)およびp.o. (経口)で賦形剤のみ投与される賦形剤対照群2群、

B. 50mg/kgのITF2357が投与される陽性対照群、および

50

C. 化合物87がそれぞれ10および50mg/kgで投与される化合物試験群2群。

【0334】

3. 薬物投与

投与のためのITF2357溶液は、0.5%メチルセルロースを賦形剤として用いて調製した。10ml/kgの容量で動物に7日間1日1回経口投与した。投与のための化合物87の溶液は、DMSOを賦形剤として使用して投与直前に調製し、2ml/kgの容量で7日間1日1回皮下注射により投与した。2つの賦形剤対照群は、7日間1日1回賦形剤のみを別々に皮下注射と経口により投与した。

【0335】

4. 実験方法

ウシ2型コラーゲン(Chondrex)を完全フロイントアジュバント(complete Freund's adjuvant(Chondrex))と1:1で混合してエマルジョンを作った。得られたエマルジョンを0.1mlずつ各マウスの尻尾に皮内注射した。21日後、ウシ2型コラーゲン(Chondrex)を不完全フロイントアジュバント(incomplete Freund's adjuvant(Chondrex))と1:1で混合してエマルジョンを作った。得られたエマルジョンを0.1mlずつ各マウスの臀部に皮内注射して追加免疫(boosting)した。追加免疫後、1日1回マウスの足を観察した。臨床スコア(clinical score)が見出されると、薬物投与とその評価を開始した。臨床スコアの基準は実験例3に従う。

【0336】

5. 統計処理

結果は、全て平均±標準誤差(Mean ±SEM)で表し、各試験群と対照群(賦形剤対照群または陽性対照群)は、GraphPad Prism 5.0プログラムで、一元配置ANOVA検定(ダネット検定、 $p < 0.001$)を用いて比較した。

【0337】

6. 実験結果

結果は図2に示す。コラーゲン誘導関節炎モデルにおける効能は臨床スコアで評価した。臨床スコアは関節炎の進行の程度を表し、スコアが高いほど関節炎の症状がより重篤な状態であることを表す。

【0338】

化合物87の10mg/kg(すなわち10mpk)投与したところ、陽性対照群(すなわち、50mg/kgのITF2357の投与群)と比較して、臨床スコアは44%減少した。化合物87の50mpkの場合は、陽性対照群と比較して、臨床スコアが68%減少した。化合物87の優れた抗関節炎効果が確認された。体重の減少が観察されなかったため、その有害作用も非常に小さいことが確認できた。前記化合物は10mpkの低用量で抗関節炎効果を示し、該効果は用量依存的である。

【0339】

<実験例3> コラーゲン誘導関節炎モデルにおける化合物237の効能

1. 実験動物

実験には、6週齢DBA1J雄マウスを使用した。飼育室は恒温恒湿を維持し、12時間暗/12時間明周期を維持して、飼料と水を自由に摂取できるようにした。動物は、7日間ケージに順応させた。

【0340】

2. 投与群

それぞれの関節炎発症動物を選択して即時実験に使用した。実験動物群は次の通り構成する：

- A. s.c. (皮下注射)で賦形剤のみ投与される賦形剤対照群、
- B. 化合物237がs.c.で15mg/kgの用量でq.d.(1日1回)投与される化合物試験群、
- C. 化合物237がs.c.で15mg/kgの用量でb.i.d.(1日2回)投与される化合物試験群、および
- D. 化合物237がs.c.で30mg/kgの用量でq.d.投与される化合物試験群。

【0341】

3. 薬物投与

投与用の化合物237の溶液は、Cremophore EL : エタノール : 生理食塩水(Saline) = 1 .5 : 1.5 : 7を賦形剤(vehicle)として投与直前に調製した。5ml/kgの容量で1日1回または2回それぞれ15および30mg/kgの用量でs.c.で投与した。

【 0 3 4 2 】

4. 実験方法

ウシ2型コラーゲン(Chondrex)を完全フロイントアジュバント(Chondrex)と1:1で混合してエマルジョンを作った。得られたエマルジョンを0.1mlずつ各マウスの尻尾に皮内注射して免疫した。21日後、ウシ2型コラーゲン(Chondrex)を不完全フロイントアジュバント(Chondrex)と1:1で混合してエマルジョンを作った。得られたエマルジョンを0.1mlずつ各マウス臀部に皮内注射して追加免疫した。追加免疫後、マウスを各群に分離して投与スケジュールに従って化合物237または賦形剤のみを投与した。週3回、体重および臨床スコアを評価した。

10

【 0 3 4 3 】

5. 臨床スコアの判定

臨床スコアは、以下の基準に従ってマウスの4つの足をそれぞれ評価して、合算してマウスの臨床スコアを判定した(正常: 0、最も重篤な浮腫:16)。

0: 正常

- 1: 足首の関節または足根骨の関節で紅斑を伴う重篤ではない浮腫が観察される;
- 2: 足首の関節から足根骨の関節まで延びた紅斑を伴う重篤ではない浮腫が観察される;
- 3: 足首の関節から中足骨関節まで延びた紅斑を伴う浮腫が観察される;および
- 4: 足首の関節からつま先まで延びた紅斑を伴う重篤な浮腫が観察されるか、又は脚の関節の硬化症が観察される。

20

【 0 3 4 4 】

6. 統計処理

全ての結果は、全て平均 ± 標準誤差(Mean ± SEM)で表し、一元配置ANOVA検定(ダネット検定、 $p < 0.001$)を用いて実験群間を比較した。

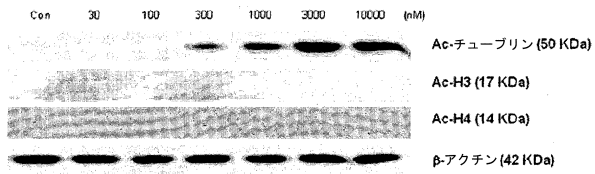
【 0 3 4 5 】

7. 実験結果

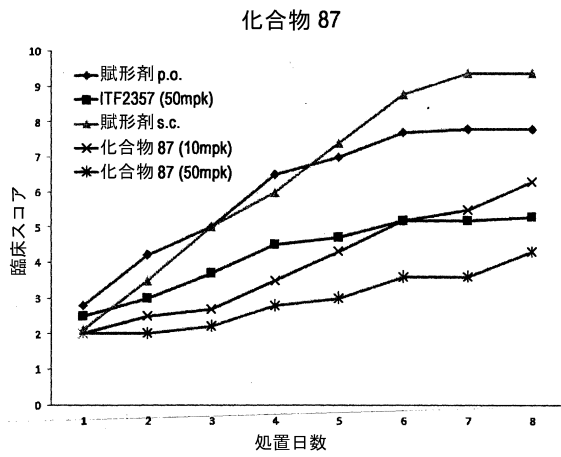
図3に結果を示す。臨床スコアが高いほど関節炎の症状が重篤な状態であることを意味する。効能実験の結果、化合物237の15mpk (q.d.)の投与の場合、対照群(すなわち、賦形剤のみ投与された群)に比較して、臨床スコアが7%減少した。化合物237の15mpk (b.i.d.)の投与の場合、対照群に比較して、53%減少した。化合物237の30mpk (q.d.)の投与の場合、対照群に比較して、65%減少した。したがって化合物237は用量依存的であり、かつ優れた抗関節炎効果を有することが明らかである。薬物投与期間中の体重減少および毒性副作用が観察されなかったため、化合物237が安全であることは明らかである。

30

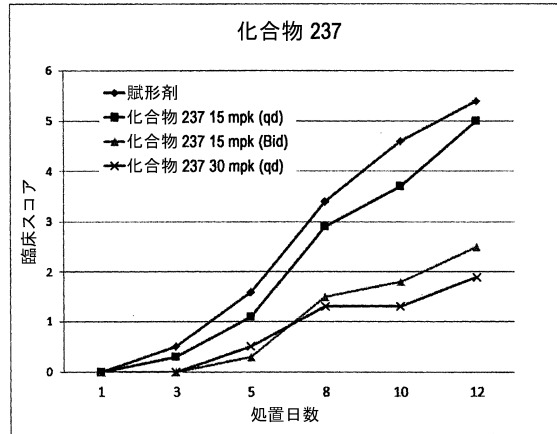
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 231/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)

F I

C 0 7 D 403/06
 C 0 7 D 413/06
 C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 471/04 1 0 3 S
 C 0 7 D 231/56 Z
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 A 6 1 K 31/403
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/416
 A 6 1 K 31/551

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 キム ユンテ

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 イ チャンシク

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 ヤン ヒョンモ

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 チェ ホジン

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 ミン ジェギ

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 キム ソヨン

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 キム ダルヒョン

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 ハ ニナ

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 4 6 4 - 3

(72)発明者 キム ジョンミン

大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 464-3
(72)発明者 イム ヒョジン
大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 464-3
(72)発明者 コ ウンヒ
大韓民国 キョンギ ド ヨンイン シ キフン グ チョン ドン 464-3

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2011/011186(WO, A1)
国際公開第2009/129335(WO, A1)
国際公開第2009/112550(WO, A1)
国際公開第2009/035718(WO, A1)
特開2009-191041(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/00
A61K 31/00
C07D 231/00
C07D 403/00
C07D 413/00
C07D 471/00
C07D 487/00
CAplus/REGISTRY(STN)