

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6266521号
(P6266521)

(45) 発行日 平成30年1月24日 (2018. 1. 24)

(24) 登録日 平成30年1月5日 (2018. 1. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/14 (2006. 01)
 C O 7 D 401/12 (2006. 01)
 C O 7 D 413/12 (2006. 01)
 C O 7 D 401/06 (2006. 01)
 C O 7 D 405/06 (2006. 01)

C O 7 D 209/14 C S P
 C O 7 D 401/12
 C O 7 D 413/12
 C O 7 D 401/06
 C O 7 D 405/06

請求項の数 19 (全 342 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-531279 (P2014-531279)
 (86) (22) 出願日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)
 (65) 公表番号 特表2014-527978 (P2014-527978A)
 (43) 公表日 平成26年10月23日 (2014. 10. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/069007
 (87) 国際公開番号 W02013/045516
 (87) 国際公開日 平成25年4月4日 (2013. 4. 4)
 審査請求日 平成27年8月18日 (2015. 8. 18)
 (31) 優先権主張番号 1116559. 4
 (32) 優先日 平成23年9月26日 (2011. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 61/626, 410
 (32) 優先日 平成23年9月26日 (2011. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512320560
 カトリック ユニヴェルシテット ルーヴ
 エン
 ベルギー国 ベー-3000 ルーヴェン
 , ワーイストラート 6-ボックス 51
 05, カーユー ルーヴェン リサーチ
 アンド ディベロップメント
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆
 (74) 代理人 100124453
 弁理士 資延 由利子
 (74) 代理人 100135208
 弁理士 大杉 卓也
 (74) 代理人 100152319
 弁理士 曾我 亜紀

最終頁に続く

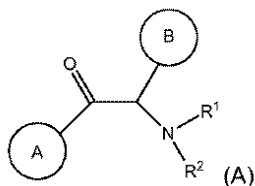
(54) 【発明の名称】 ウイルス複製阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (A) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、その塩、又はその薬学的に許容可能な塩：

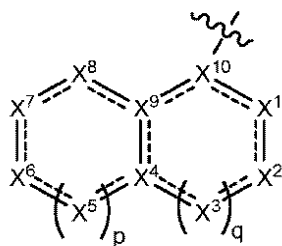
【化 1】



(式中、

環 A は、1 つ、2 つ、又は 3 つの Z¹ で置換された複素環であり、ここで環 A は

【化 2】



であり、

各点線は任意の二重結合を表し、最大6つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及び X^8 はそれぞれ独立して、 CR^3 、 N 、 NR^4 、 O 及び S から選択され、

X^4 及び X^9 はそれぞれ独立して、 C 、 CH 及び N から選択され、

X^{10} は C 、 CH 及び N から選択され、 $X^1 \sim X^{10}$ の最低でも5つが CR^3 、 C 又は CH から選択され、

p は 0、1 又は 2 であり、

q は 0、1 又は 2 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、水素及び Z^1 から選択され、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-S(O)Z^2$ 、 $-S(O)_2Z^3$ 、 $-S(O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、 $-C(O)Z^3$ 、 $-C(O)OZ^2$ 、 $-C(O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、又は複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルは、置換されていなくても又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 若しくは NH_2 から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

環 B はアリール及び複素環から選択され、該アリール及び該複素環が、1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で置換されており、

R^1 は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで前記 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で置換されており、

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^1 で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフィドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 C

10

20

30

40

50

$C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、又は $-NH_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-SH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ で任意に置換された5員、6員又は7員の複素環を形成することができる)。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、
環A

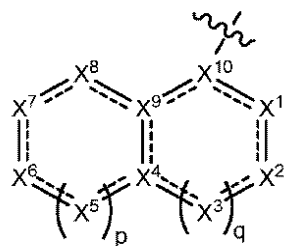
10

20

30

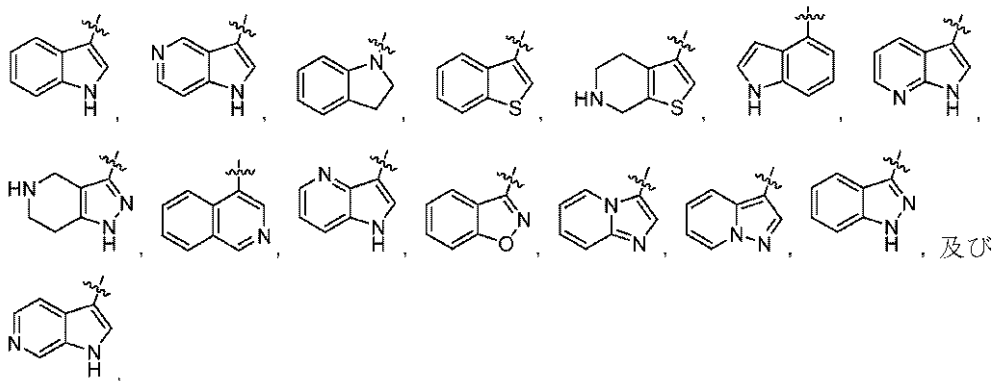
40

【化 3】



が、

【化 4】



から選択され、ここで波線は主式（A）のカルボニルとの結合点を指し、前記部分が1つ又は2つのZ¹で置換されており、

環Bが、C₆～C₂₀アリール及び複素環から選択され、ここで前記C₆～C₂₀アリール及び複素環は1つ、2つ又は3つのZ^{1a}で置換されており、

R¹は、C₃～₇シクロアルキル、C₆～C₂₀アリール、複素環から選択され、

ここで前記C₃～₇シクロアルキル、C₆～C₂₀アリール及び複素環は1つ、2つ又は3つのZ^{1b}で置換されており、

R²は水素、-C(O)Z³、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヘテロC₁～₆アルキル、ヘテロC₂～₆アルケニル、及びヘテロC₂～₆アルキニルから選択され、

ここで前記C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヘテロC₁～₆アルキル、ヘテロC₂～₆アルケニル、及びヘテロC₂～₆アルキニルは、1つ、2つ又は3つのZ^{1c}で任意に置換されており、

Z¹、Z^{1a}、Z^{1b}及びZ^{1c}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフィド、-OZ²、-O-C(=O)Z³、=O、-SZ²、=S、-S(=O)Z²、-S(=O)₂Z³、-S(=O)₂NZ⁴Z⁵、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、-NZ⁴Z⁵、-NZ⁴S(=O)₂Z²、-NZ⁴C(=O)Z²、-NZ⁴C(=O)-OZ²、-NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵、シアノ、-C(=O)Z³、-C(=O)OZ²、-C(=O)NZ⁴Z⁵、-C(=O)H、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヘテロC₁～₆アルキル、ヘテロC₂～₆アルケニル、ヘテロC₂～₆アルキニル、C₆～C₂₀アリール、複素環、C₅～C₁₄アリールC₁～₆アルキル、C₅～C₁₄アリールC₂～₆アルケニル、C₅～C₁₄アリールC₂～₆アルキニル、C₅～C₁₄アリールヘテロC₁～₆アルキル、C₅～C₁₄アリールヘテロC₂～₆アルケニル、C₅～C₁₄アリールヘテロC₂～₆アルキニル、複素環-C₁～₆アルキル、複素環-C₂～₆アルケニル、複素環-C₂～₆アルキニル、複素環-ヘテロC₁～₆アルキル、複素環-ヘテロC₂～₆アルケニル、及び複素環-ヘテロC₂～₆アルキニルからなる群から選択され、

ここで前記C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヘテロC

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、複素環、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、-O-C(O)Me、シアノ、ニトロ、-C(O)OH、-C(O)OC_{1~6} アルキル、-NH₂、-NHCH₃；-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)O-C_{1~4} アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C_{1~4} アルキル、及び-O-C_{1~6} アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

10

Z² はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、複素環、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択され、

20

ここで前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、複素環、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、-O-C_{1~6} アルキル、-OCF₃、-S(=O)₂C_{1~4} アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1~4} アルキル、-NH₂、及び-N(CH₃)₂、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

30

Z³ はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、複素環、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim C_6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択され、

40

ここで前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、複素環、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ ア

50

リールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルは $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、複素環、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、複素環、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_5 \sim C_{14}$ アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルは $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、又は $-NH_2$ から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-SH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、又は $-NH_2$ で任意に置換された (5 員、6 員又は 7 員の) 複素環を形成することができる、

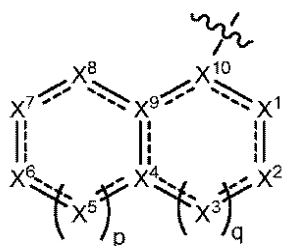
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物、それらいずれかの立体異性体、それらいずれかの互変異性体、それらいずれかの溶媒和物、それらいずれかの塩、又は、それらいずれかの薬学的に許容可能な塩であって、

環 A

【化 5】



が、

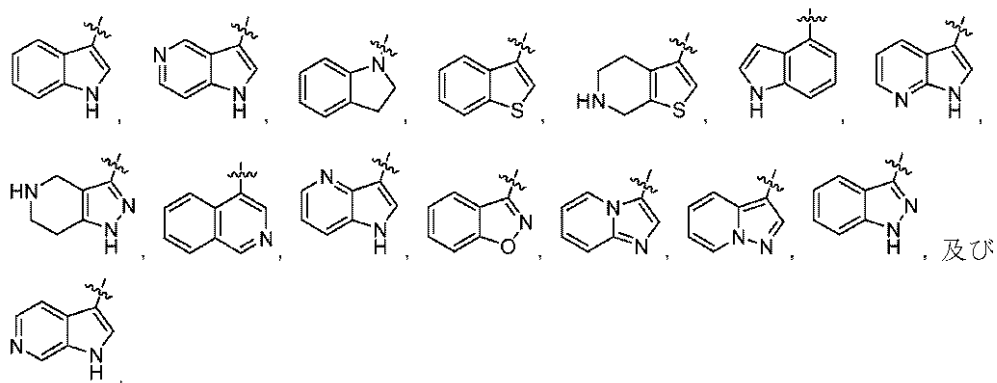
10

20

30

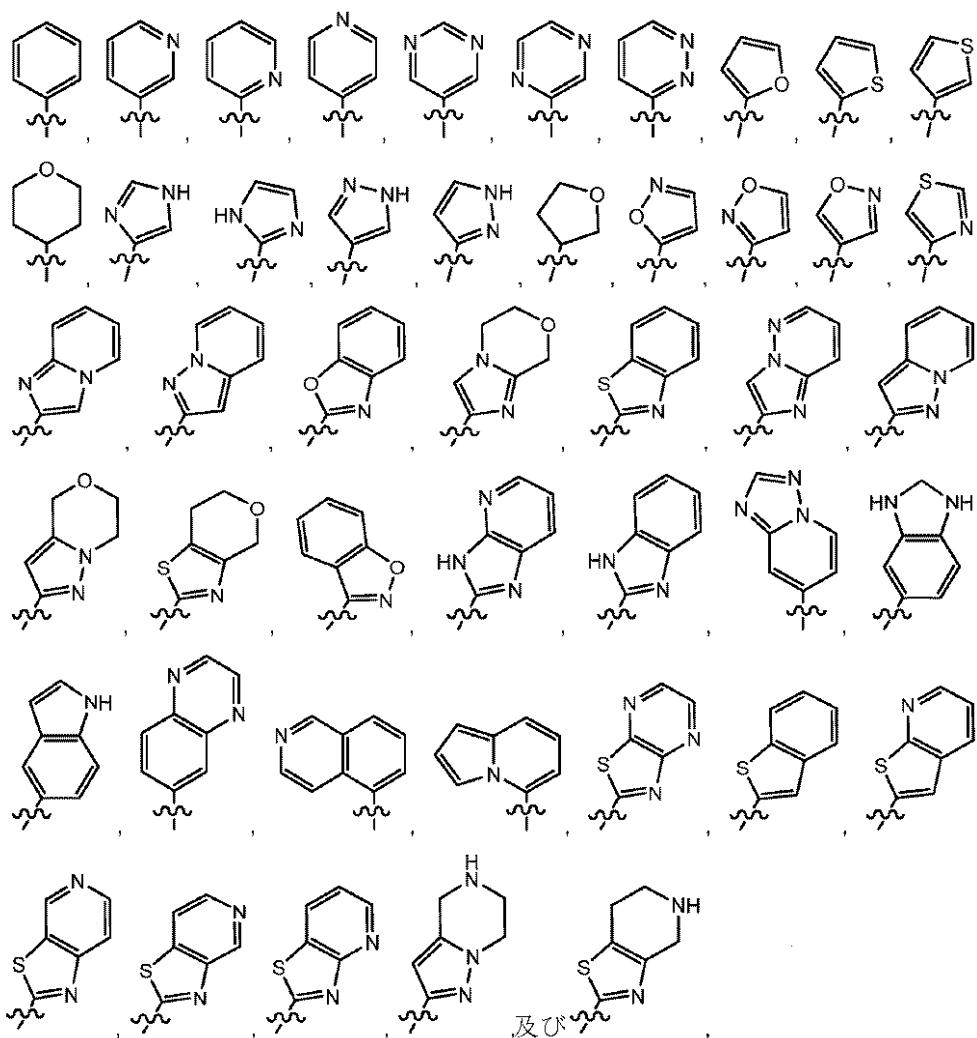
40

【化 6】



10

【化 7】



20

30

40

50

り、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スル
フヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオ
ロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)$
 Z^3 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アル
キル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからな
る群から選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素
環- $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロ
メチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)$
 $OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)$
 $O-C_1 \sim 4$ アルキル； $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから
選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$
アルキルから選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルは、
ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル
、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニ
トロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)$
 $_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3
つの置換基で任意に置換されており、

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環から
選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環は $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)$
 $_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シク
ロアルキル及び複素環から選択される、

請求項1又は請求項2に記載の化合物、それらいずれかの立体異性体、それらいずれか
の互変異性体、それらいずれかの溶媒和物、それらいずれかの塩、又は、それらいずれか
の薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、それらいずれかの立体異性体、それらい
ずれかの互変異性体、それらいずれかの溶媒和物、それらいずれかの塩、又は、それらい
ずれかの薬学的に許容可能な塩であって、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O$
 Z^2 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、
トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、
 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C($
 $=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び
複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環は、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-$
 $C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-$
 $NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル； $-S(O)$
 $_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置
換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル
から選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及びアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロ

10

20

30

40

50

メチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2 C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環から選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 7$ シクロアルキルから選択される、

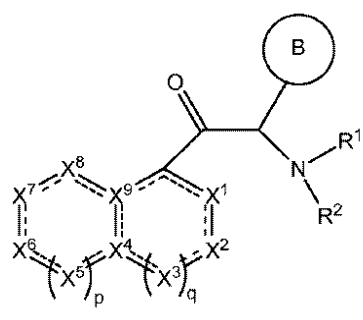
請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、それらいずれかの立体異性体、それらいずれかの互変異性体、それらいずれかの溶媒和物、それらいずれかの塩、又は、それらいずれかの薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項5】

下記式(D)の構造を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物：

【化8】



(D)

20

(式中、

各点線は任意の二重結合を表し、最大6つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及び X^8 はそれぞれ独立して、 CR^3 、N、 NR^4 、O 及び S から選択され、

X^4 及び X^9 はそれぞれ独立して、C、CH 及び N から選択され、

30

ここで $X^1 \sim X^9$ の少なくとも5つが CR^3 、C 及び CH から選択され、 $X^1 \sim X^9$ の少なくとも1つがヘテロ原子であり、

p は 0、1 又は 2 であり、

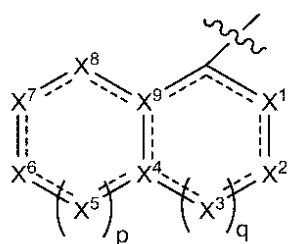
q は 0、1 又は 2 であり、

環 B、 R^1 及び R^2 は請求項1～4のいずれか一項に定義されている）。

【請求項6】

式(D)の化合物の一部分

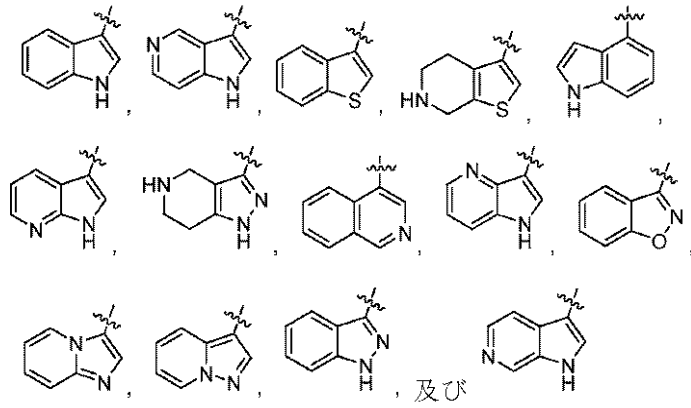
【化9】



40

が、

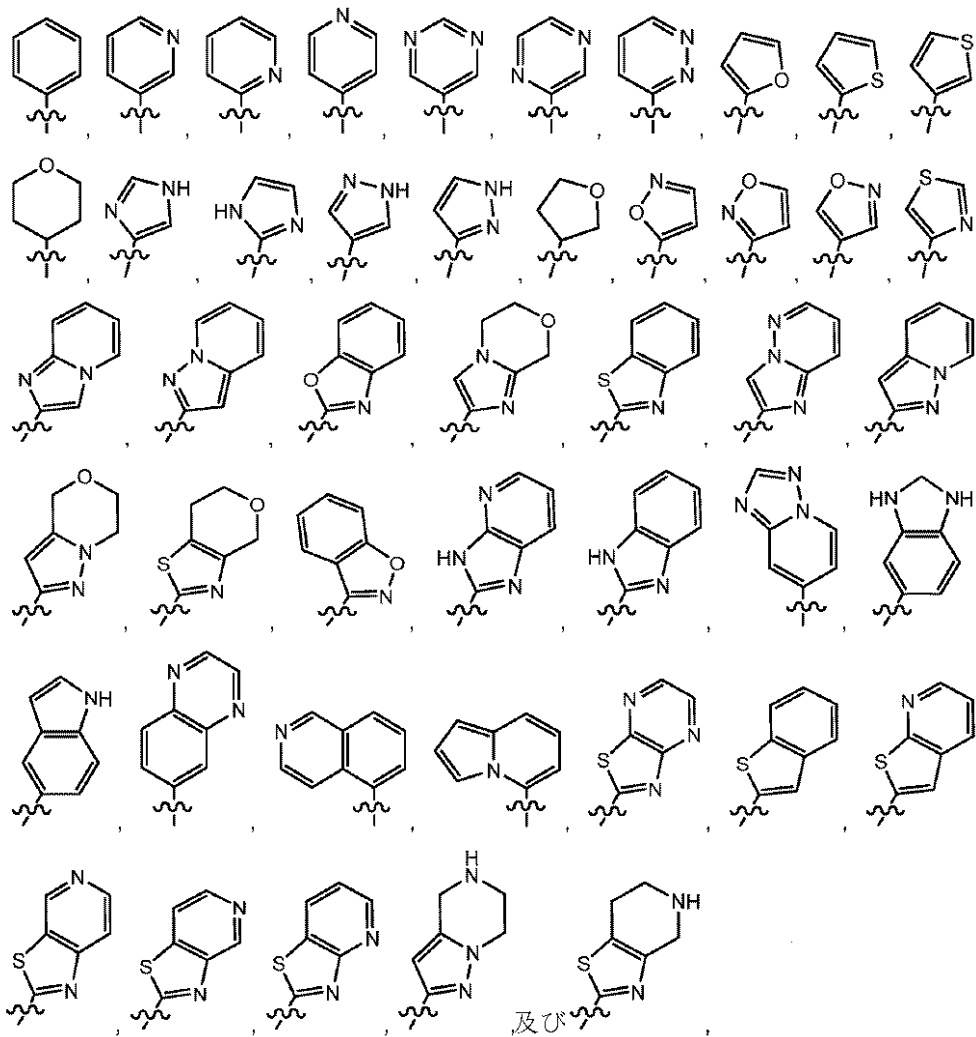
【化 1 0】



10

から選択され、前記部分が 1 つ又は 2 つの Z^1 で置換されており、
環 B が、

【化 1 1】



20

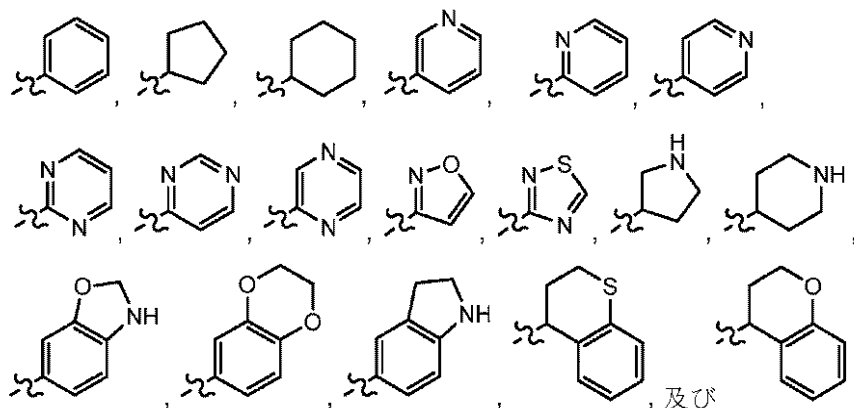
30

40

から選択され、ここで波線は主式 (A) の炭素原子との結合点を指し、示された環は、1
つ、2 つ又は 3 つの Z^{1a} で置換されており、

R^1 は、

【化 1 2】



10

から選択され、ここで前記部分は1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で置換されており、

Z^{1b} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環からなる群から選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環は、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

20

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

30

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環は、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及びアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

40

Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環から選択され、

ここで前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 7$ シクロアルキルから選択される、

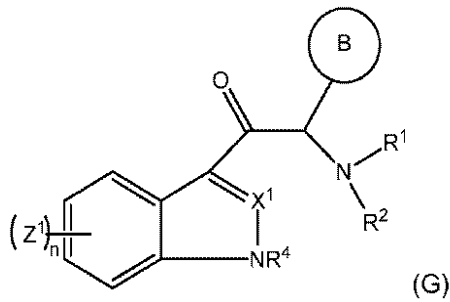
請求項5に記載の式(D)の化合物。

【請求項7】

下記式(G)の構造を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物：

50

【化 1 3】



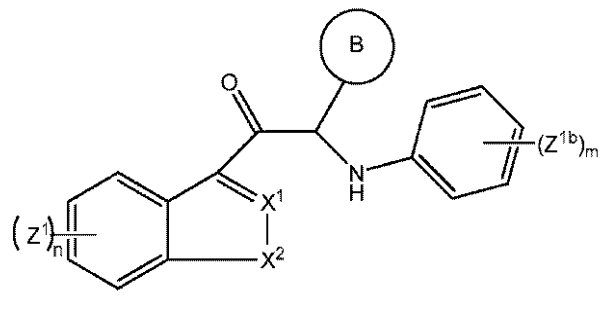
(式中、

環 B、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 Z^1 及び R^4 は請求項 1～6 のいずれか一項に定義されており、 n は 1、2 及び 3 から選択される)。

【請求項 8】

下記式 (H) の構造を有する、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 1 4】



(式中、

環 B、各 Z^1 、及び各 Z^{1b} は、それぞれ独立して、請求項 1～5 のいずれか一項に定義されており、

m は 1、2 及び 3 から選択され、

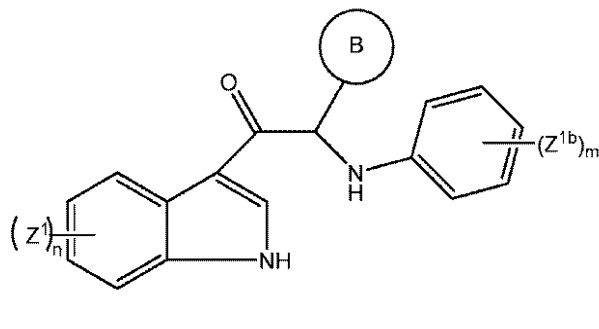
n は 1、2 及び 3 から選択され、

X^1 及び X^2 は請求項 1～6 のいずれか一項に定義されている)。

【請求項 9】

下記式 (I) の構造を有する、請求項 1、請求項 2 又は請求項 4 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 1 5】



(式中、

各 Z^1 及び各 Z^{1b} は、それぞれ独立して、請求項 1、請求項 2 又は請求項 4 のいずれか一項に定義されており、

環 B はアリール及びヘテロアリールから選択され、ここで前記アリール、ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル又は $C_{1\sim 4}$ アルコキシで置換されており、

10

20

30

40

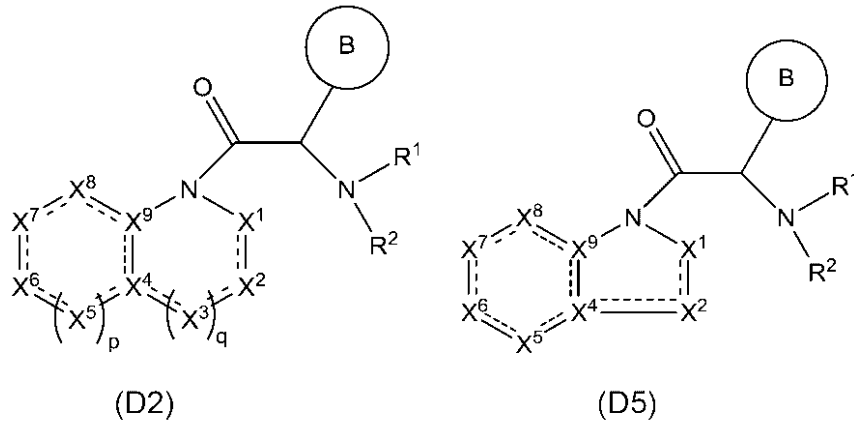
50

n は 1、2 及び 3 から選択され、
m は 1、2 及び 3 から選択される）。

【請求項 10】

下記式 (D2) 又は式 (D5) の構造を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 16】

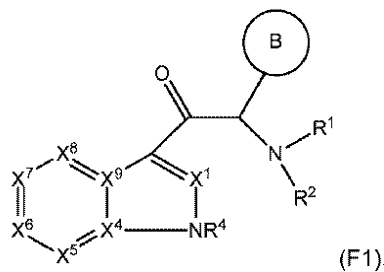


10

【請求項 11】

下記式 (F1) の構造を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 17】



20

【請求項 12】

環 B で置換される炭素原子が R 配置をとる、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 13】

環 B で置換される炭素原子が S 配置をとる、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

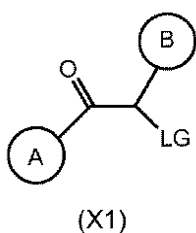
薬学的に許容可能な担体と、活性成分として有効量の請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩とを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物を作製する方法であって、
好適な溶媒中で式 (X1) の化合物：

40

【化 18】

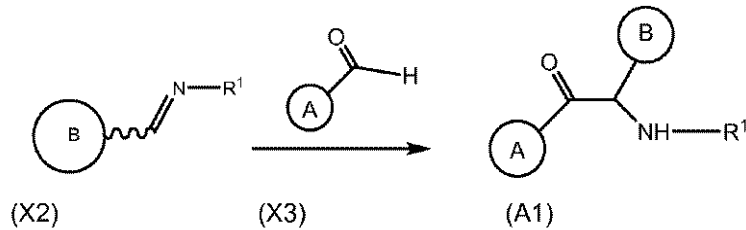


をアミン $R^1 R^2 NH$ と反応させる工程であって、ここで環 A、環 B、 R^1 及び R^2 は本明細書で提示される実施形態のいずれか一つによる意味を有し、LG は当業者に知られる

50

ような脱離基、塩素、臭素又はヨウ素から選択される、工程、又は、

式 (A 1) の化合物が得られるように、触媒及び好適な溶媒の存在下で式 (X 2) のイミンを式 (X 3) のアルデヒドと反応させる工程であって、
【化 1 9】



10

ここで環 A、環 B 及び R^1 は本明細書で提示される実施形態のいずれか一つによる意味を有するが、式 (X 3) 及び式 (A 1) の環 A において、炭素原子はカルボニルと結合している、工程、

を含む、方法。

【請求項 1 6】

医薬品の製造のための、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 7】

動物、哺乳動物若しくはヒトにおけるフラビウイルス感染症の治療若しくは予防のための薬剤の製造のための、有効量の請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

20

【請求項 1 8】

ヒトにおけるフラビウイルス感染症の治療若しくは予防のための薬剤の製造のための、有効量の請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、ここで該薬剤が、任意に 1 つ又は複数の他の医薬品とともに、それを必要とする患者に投与される、使用。

【請求項 1 9】

前記フラビウイルス感染症がデングウイルス又は黄熱病ウイルスによる感染症である、請求項 1 7 又は請求項 1 8 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規の化合物群と、新規の化合物を使用することにより動物においてウイルス感染症を予防又は治療する方法と、医薬品として使用される、より好ましくはウイルス感染症、詳細には RNA ウイルスによる感染症、より詳細にはフラビウイルス科に属するウイルスによる感染症、更により詳細にはデングウイルスによる感染症を治療又は予防する医薬品として使用される上記の新規の化合物とに関する。本発明は更に、新規の化合物の医薬組成物又は複合調製物と、医薬品として使用される、より好ましくはウイルス感染症を予防又は治療する組成物又は調製物とに関する。本発明は、化合物を調製する方法にも関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

蚊又はダニにより伝播されるフラビウイルスは、ヒトにおいて生命に関わる感染症、例えば脳炎及び出血熱を引き起こす。フラビウイルス属のデングウイルスには異なるが、密接に関連した 4 種の血清型 (DENV-1、DENV-2、DENV-3 及び DENV-4) が知られている。デング熱は、世界中の熱帯及び亜熱帯地域のほとんどで、主に都市部及び準都市部において流行している。世界保健機構 (WHO) によると、25 億人 (その内 10 億が子供) に DENV 感染症の危険性がある (WHO, 2002)。世界中で毎年、推定 5000 万～1 億症例のデング熱 (DF)、50 万症例の重度のデング疾患 (すなわちデング出血熱 (DHF) 及びデング熱ショック症候群 (DSS)) が起こり、2 万を超え

50

る人を死に至らしめている。DHFは流行地域の子供の中で入院及び死亡の主な原因になっている。全体として、デング熱はアルボウイルス病の最も多い原因を占めている。南米、東南アジア及び西太平洋に位置する国々（ブラジル、プエルトリコ、ベネズエラ、カンボジア、インドネシア、ベトナム、タイを含む）での近年の大発生のために、デング熱症例数がここ数年に亘って激増している。疾患が新たな地域に拡散することでデング熱症例数が増加するだけでなく、大発生がより深刻化する傾向にある。

【0003】

デング疾患を予防及び／又は制御するために、現時点で利用可能な唯一の方法は媒介生物を制御する蚊根絶戦略である。デング熱のワクチンの開発が進められているが、多くの困難に直面している。これには抗体依存性感染増強（ADE）と呼ばれる現象の存在がある。

10

【0004】

1つの血清型による感染症からの回復は、その血清型に対する終生免疫をもたらすが、他の3種の血清型の1つによる後の感染に対しては部分的かつ一時的な保護しか与えない。別の血清型による感染の後、既存の異種抗体は新たに感染したデングウイルス血清型と複合体を形成するが、病原菌を中和することはない。それどころか、細胞へのウイルス侵入が促進され、無制御のウイルス複製及びより高いピークのウイルス力価が生じると考えられている。一次感染及び二次感染の両方において、より高いウイルス力価がより重度のデング疾患と関連付けられる。母性抗体は授乳により乳児へと容易に伝達する可能性があることから、このことは子供が成人よりも重度のデング疾患に罹りやすい理由の1つであると考えられる。

20

【0005】

高度浸淫性（hyperendemic）地域とも呼ばれる2種以上の血清型が同時期に流布している場所では、二次的なより重度の感染症を被る危険性が高まることから、重篤なデング疾患の危険性が極めて高くなる。その上、高度浸淫状況では、より毒性の強い株が発生する可能性が増大することで、デング出血熱（DHF）又はデング熱ショック症候群の可能性が高まる。

【0006】

アエデス・アエジプティ（*Aedes aegypti*：ネッタイシマカ）及びアエデス・アルボピクタス（*Aedes albopictus*）（ヒトスジシマカ（tiger mosquito））を含むデングウイルスを保菌する蚊は北上している。米国（US）の疾病予防管理センター（CDC）によると、両蚊とも現在はテキサス南部に生息している。デングウイルス保菌蚊の北上は米国に限らず、欧州でも観察されている。

30

【0007】

ここ30年に亘る膨大な努力にも関わらず、デングウイルス疾患に対する保護に利用可能なワクチンは現在のところ存在していない。主な課題は4種全ての血清型に対して同程度の保護を与えるワクチン（四価ワクチン）を開発することである。また今日でも、デング熱ウイルス感染症の治療又は予防に特異的な抗ウイルス薬は利用可能ではない。動物、より詳細にはヒトにおけるウイルス感染症、とりわけフラビウイルス、より詳細にはデングウイルスにより引き起こされるウイルス感染症の予防又は治療に対する治療法が依然として大いに必要とされていることは明らかである。良好な効力、無副作用若しくは程度の低い副作用、複数のデングウイルス血清型に対する広範な活性、低毒性、及び／又は良好な薬物動態特性若しくは薬力学的特性を有する治療法が強く待ち望まれている。本発明はデングウイルスを含むフラビウイルスに対する活性を示す新規の化合物を提供する。従来技術は当業者に本発明の化合物も抗ウイルス化合物としての該化合物の使用ももたらさない。

40

【発明の概要】

【0008】

本発明は上述の課題の少なくとも1つを新規の化合物群により解決することができるという予期せぬ所見に基づくものである。

50

【0009】

本発明は抗ウイルス活性を有することが示されている新たな化合物を提供する。さらに本発明は、これらの化合物がウイルス、とりわけフラビウイルス、より具体的にはデングウイルス（DENV）及び黄熱病ウイルス（YFV）の増殖を効率的に阻害することを実証している。そのためこれらの化合物は、動物、哺乳動物及びヒトにおけるウイルス感染症の治療及び／又は予防、より具体的にはフラビウイルス科に属するウイルスによる感染症、更により詳細にはデングウイルス又は黄熱病ウイルスによる感染症の治療及び／又は予防に使用することができる新たな強力な化合物の有用な群を構成している。

【0010】

本発明は更に、医薬品としてのかかる化合物の使用、及び動物又は哺乳動物、より詳細にはヒトにおいてウイルス感染症、詳細にはフラビウイルス科に属するウイルスによる感染症、更により詳細にはデングウイルス又は黄熱病ウイルスによる感染症を治療及び／又は予防する薬剤の製造への該化合物の使用に関する。本発明は全てのかかる化合物を作製する方法及び該化合物を有効量含む医薬組成物にも関する。

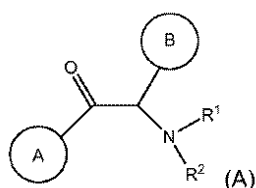
【0011】

本発明は、1つ又は複数のかかる化合物を、任意に1つ又は複数の他の医薬品とともに、それを必要とする患者に投与することにより、ヒトにおいてウイルス感染症を治療又は予防する方法にも関する。詳細には本発明は、有効量の1つ又は複数のかかる化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、任意に1つ又は複数の他の医薬品とともに、それを必要とする患者に投与することにより、ヒトにおいてウイルス感染症、とりわけフラビウイルス感染症を治療又は予防する方法にも関する。より詳細には本発明は、有効量の1つ又は複数のかかる化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、任意に1つ又は複数の他の医薬品とともに、それを必要とする患者に投与することにより、ヒトにおいてデングウイルス又は黄熱病ウイルスによる感染症を治療又は予防する方法にも関する。

【0012】

本発明の一態様は、新たな下記式（A）の化合物、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグを提供することである：

【化1】



（式中、

環Aは複素環であり、ここで該複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ¹で置換されていていてもよく、

環Bはアリール及び複素環から選択され、ここで該アリール及び複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ^{1a}で置換されていていてもよく、

R¹はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル、複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル及び複素環－ヘテロアルキニルは置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ¹

^b で置換されていていてもよく、

R² は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルは置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ^{1c}で置換されていていてもよく、

Z¹、Z^{1a}、Z^{1b}及びZ^{1c}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフィドリル、-OZ²、=O、-SZ²、=S、-S(O)Z²、-S(O)₂Z³、-S(O)₂NZ⁴Z⁵、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、-NZ⁴Z⁵、-NZ⁴S(O)₂Z²、-NZ⁴C(O)Z²、-NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵、シアノ、-C(O)Z³、-C(O)OZ²、-C(O)NZ⁴Z⁵、-C(O)H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルからなる群から選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていていてもよく、

Z²はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていていてもよく、

Z³はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘ

10

20

30

40

50

テロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

Z⁴及びZ⁵はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

10

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

20

Z⁴とZ⁵とがともに、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-SH、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH若しくは-NH₂で置換されていてもよい(5員、6員又は7員の)複素環を形成することができる)。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】AG129マウスにおけるデングウイルスにより誘導された致死/安楽死のカプランマイヤープロットと、Celgosivir及びCPD-242による処理の効果とを示す図である。赤色の点線は処理の終了を示す。

【発明を実施するための形態】

30

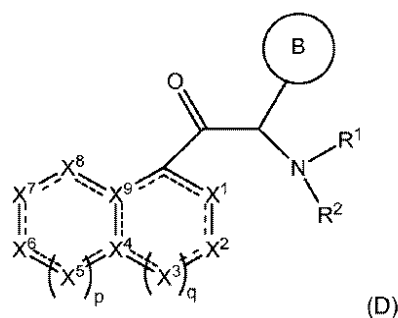
【0014】

本発明を特定の実施形態に対して説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0015】

本発明の第1の実施形態は、下記式(D)による化合物、及びその異性体(詳細には立体異性体又は互変異性体)、溶媒和物、塩(詳細には薬学的に許容可能な塩)又はプロドラッグに関する:

【化2】



40

(式中、

各点線は任意の二重結合を表し、最大6つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

50

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及び X^8 はそれぞれ独立して、 CR^3 、 NR^4 、 O 及び S から選択され、

X^4 及び X^9 はそれぞれ独立して、 C 、 CH 及び N から選択され、

p は 0、1 又は 2 であり、

q は 0、1 又は 2 であり、

環 B はアリール及び複素環から選択され、ここで該アリール及び複素環は、置換されていなくても又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換されていてもよいが、但し環 B は非置換のフェニルではなく、

R^1 はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル、複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

10

ここで上記シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又は 1 つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよく、

R^2 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルから選択され、

20

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルは、置換されていなくても又は 1 つ若しくは複数の Z^{1c} で置換されていてもよく、

R^3 はそれぞれ独立して、水素及び Z^1 から選択され、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-S(O)Z^2$ 、 $-S(O)_2Z^3$ 、 $-S(O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、 $-C(O)Z^3$ 、 $-C(O)OZ^2$ 、 $-C(O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(O)H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

30

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 若しくは NH_2 から選択される 1 つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

40

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(O)Z^2$ 、 $-S(O)_2Z^3$ 、 $-S(O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(O)Z^3$ 、 $-C(O)OZ^2$ 、 $-C(O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(O)H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素

50

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

Z² はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

Z³はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 若しくは NH_2 から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

Z⁴ 及び Z⁵ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロ

10

20

30

40

50

アルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

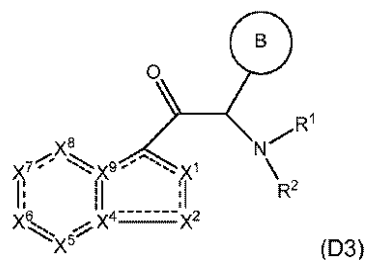
Z⁴とZ⁵とがともに、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-SH、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくは-NH₂で置換されていてもよい（5員、6員又は7員の）複素環を形成することができる）。

10

【0016】

第2の実施形態では、上記化合物は下記式（D3）による構造を有する：

【化3】

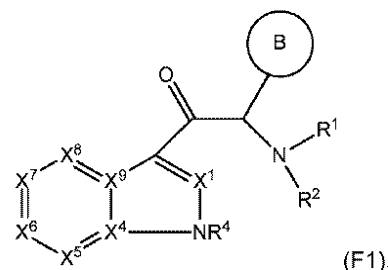


20

【0017】

第3の実施形態では、上記化合物は下記式（F1）による構造を有する：

【化4】

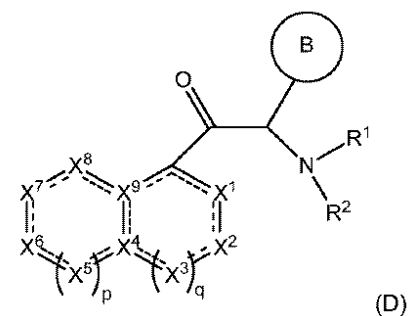


30

【0018】

第4の実施形態では、本発明は医薬品として使用される下記式（D）の化合物、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグに関する：

【化5】



40

（式中、

各点線は任意の二重結合を表し、最大6つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X¹、X²、X³、X⁵、X⁶、X⁷及びX⁸はそれぞれ独立して、CR³、NR⁴、O及びSから選択され、

X⁴及びX⁹はそれぞれ独立して、C、CH及びNから選択され、

50

pは0、1又は2であり、

qは0、1又は2であり、

環Bはアリール及び複素環から選択され、ここで該アリール及び複素環は、置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1a} で置換されていてもよく、

R^1 はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル、複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよく、

R^2 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルは、置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1c} で置換されていてもよく、

R^3 はそれぞれ独立して、水素及び Z^1 から選択され、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-S(O)Z^2$ 、 $-S(O)_2Z^3$ 、 $-S(O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、 $-C(O)Z^3$ 、 $-C(O)OZ^2$ 、 $-C(O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(O)H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 若しくは NH_2 から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(O)Z^2$ 、 $-S(O)_2Z^3$ 、 $-S(O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(O)Z^3$ 、 $-C(O)OZ^2$ 、 $-C(O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(O)H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルからなる群から選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリ

10

20

30

40

50

Z² はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

Z³はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

Z⁴ 及び Z⁵ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C

(O) OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

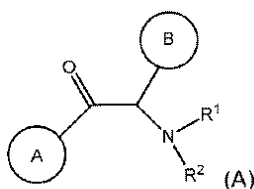
Z⁴とZ⁵とがともに、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-SH、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくは-NH₂で置換されていてもよい(5員、6員又は7員の)複素環を形成することができる)。

【0019】

第5の実施形態は、動物(ヒトを含む)においてウイルス感染症を予防又は治療する薬剤として使用される下記式(A)の化合物、及びその異性体(詳細には立体異性体又は互変異性体)、溶媒和物、塩(詳細には薬学的に許容可能な塩)又はプロドラッグに関する

10

【化6】



(式中、

環Aは複素環であり、ここで該複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ¹で置換されていてもよく、

20

環Bはアリール及び複素環から選択され、ここで該アリール及び複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ^{1a}で置換されていてもよく、

R¹はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル、複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルは置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ^{1b}で置換されていてもよく、

30

R²は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルは置換されていなくても又は1つ若しくは複数のZ^{1c}で置換されていてもよく、

Z¹、Z^{1a}、Z^{1b}及びZ^{1c}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、-OZ²、=O、-SZ²、=S、-S(O)Z²、-S(O)₂Z³、-S(O)₂NZ⁴Z⁵、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、-NZ⁴Z⁵、-NZ⁴S(O)₂Z²、-NZ⁴C(O)Z²、-NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵、シアノ、-C(O)Z³、-C(O)OZ²、-C(O)NZ⁴Z⁵、-C(O)H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルからなる群から選択され、

40

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル

50

Z² はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

Z³はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

Z⁴ 及び Z⁵ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル又は複素環－ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、＝O、ハロゲン、－

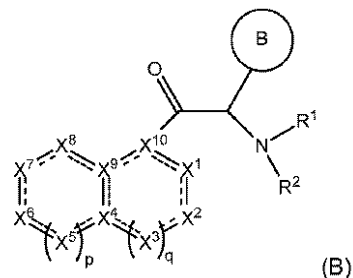
SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

Z⁴とZ⁵とがともに、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-SH、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくは-NH₂で置換されていてもよい(5員、6員又は7員の)複素環を形成することができる)。

【0020】

第6の実施形態は、動物(ヒトを含む)においてウイルス感染症を予防又は治療する薬剤として使用される下記式(B)の化合物に関する：

【化7】



(式中、

各点線は任意の二重結合を表し、最大6つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X¹、X²、X³、X⁵、X⁶、X⁷及びX⁸はそれぞれ独立して、CR³、NR⁴、O及びSから選択され、

X⁴及びX⁹はそれぞれ独立して、C、CH及びNから選択され、

X¹⁰はC、CH及びNから選択され、X¹～X¹⁰の最低でも5つがCR³、C又はCHから選択され、

pは0、1又は2であり、

qは0、1又は2であり、

R³はそれぞれ独立して、水素及びZ¹から選択され、

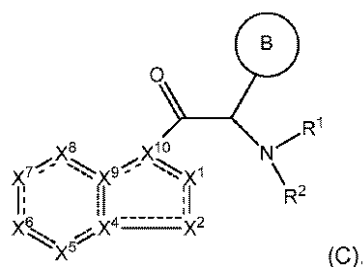
R⁴はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、-S(O)Z²、-S(O)₂Z³、-S(O)₂NZ⁴Z⁵、トリフルオロメチル、-C(O)Z³、-C(O)OZ²、-C(O)NZ⁴Z⁵、-C(O)H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(O)OH若しくはNH₂から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい)。

【0021】

第7の実施形態では、本発明は、動物(ヒトを含む)においてウイルス感染症を予防又は治療する薬剤として使用される下記式(C)の化合物に関する：

【化 8】



【0022】

第 8 の実施形態では、本発明は、 R^2 が水素である、先の実施形態による化合物及び該化合物の使用に関する。

【0023】

第 9 の実施形態では、本発明は、 R^1 がアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環が置換されていなくても又は 1 つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよい、先の実施形態による化合物及び該化合物の使用に関する。

【0024】

本発明は更に、動物のウイルス感染症を予防又は治療する医薬品として使用される、先の実施形態による化合物に関する。

【0025】

一実施形態では、ウイルス感染症はフラビウイルスによる感染症である。

【0026】

更なる実施形態では、フラビウイルスはデングウイルスである。

【0027】

本発明は更に、第 4～第 9 の実施形態による化合物を薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物に関する。

【0028】

本発明は更に、動物においてウイルス感染症を予防又は治療する方法であって、かかる予防又は治療を必要とする上記動物（ヒトを含む）に、有効用量の先の実施形態のいずれかによる化合物を投与することを含む、方法に関する。

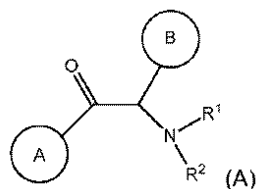
【0029】

本発明は更に、初めの 3 つの実施形態による化合物を作製する方法であって、
カルボニルに隣接したメチレンを有するケトン誘導体を得られるように、複素環をフリーデルクラフツ条件下で反応させる工程と、
 α -ハロゲノケトンを得られるように、先で得られたケトンを経過条件下で反応させる工程と、
所望の本発明の化合物を得られるように、先で得られた α -ハロゲノケトンを経過アミンで置換する工程と、
を含む、方法に関する。

【0030】

本発明の一態様は、下記式 (A) の化合物、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグを提供することである：

【化 9】



10

20

30

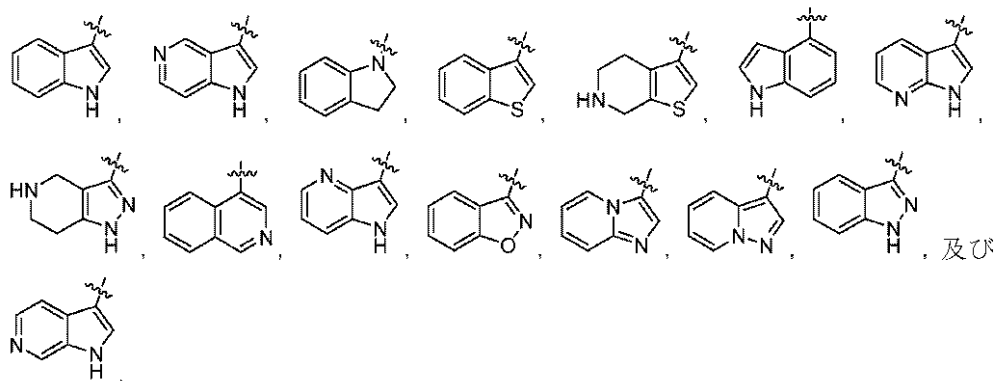
40

50

(式中、

環Aは1つ、2つ又は3つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、好ましくは環Aは1つ又は2つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、より好ましくは環Aは、

【化10】

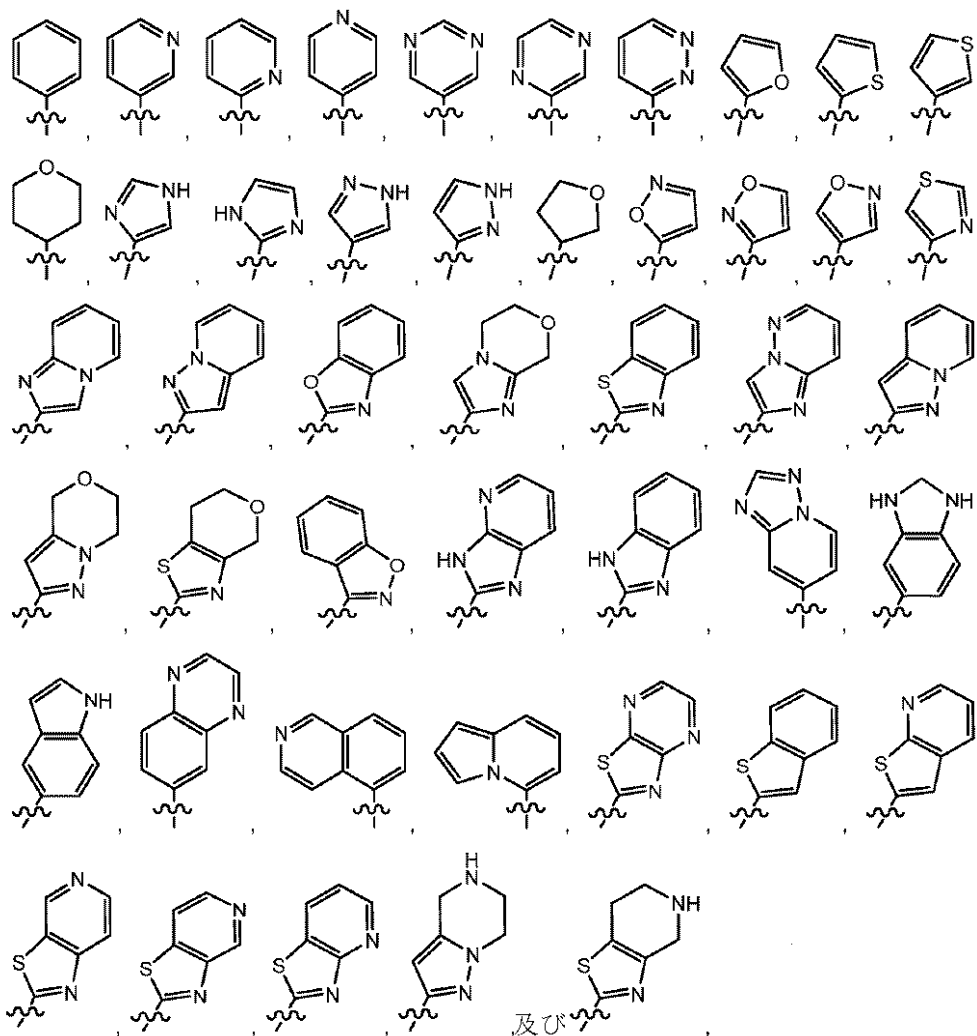


10

から選択される複素環であり、ここで波線は主式(A)のカルボニルとの結合点を指し、示された複素環は1つ又は2つの Z^1 で任意に置換されていてもよく、

環Bはアリール及び複素環から選択され、該アリール及び該複素環は1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されており、好ましくは環Bは、

【化11】



20

30

40

から選択され、ここで波線は主式(A)の炭素原子との結合点を指し、示された環が1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されていてもよく、

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 C

50

$3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール及び複素環が1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、より好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

10

20

30

40

50

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、-O-C(O)Me、シアノ、ニトロ、-C(O)OH、-C(O)OC_{1~6} アルキル、-NH₂、-NHCH₃；-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)O-C_{1~4} アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C_{1~4} アルキル及び-O-C_{1~6} アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、-O-C(O)Me、シアノ、ニトロ、-C(O)OH、-C(O)OC_{1~6} アルキル、-NH₂、-NHCH₃；-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)O-C_{1~4} アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C_{1~4} アルキル及び-O-C_{1~6} アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、=O、-O-C(O)Me、シアノ、-C(O)OH、-C(O)OC_{1~6} アルキル、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)O-C_{1~4} アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C_{1~4} アルキル及び-O-C_{1~6} アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、より好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、-O-C_{1~6} アルキル、-OCF₃、-S(=O)₂C_{1~4} アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1~4} アルキル、-NH₂、-N(CH₃)₂、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、-O-C_{1~6} アルキル、-OCF₃、-S(=O)₂C_{1~4} アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1~4} アルキル、-NH₂、-N(CH₃)₂、ピロリジニ

ル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記C₁～6アルキル及びアリールが、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S(=O)_2C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z³はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヘテロC₁～6アルキル、ヘテロC₂～6アルケニル、ヘテロC₂～6アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁～6アルキル、アリールC₂～6アルケニル、アリールC₂～6アルキニル、アリールヘテロC₁～6アルキル、アリールヘテロC₂～6アルケニル、アリールヘテロC₂～6アルキニル、複素環 $-C_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環 $-ヘテロC_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルキニルから選択され、好ましくはZ³は独立して、ヒドロキシル、C₁～6アルキル、アリール及び複素環から選択され、より好ましくはZ³は独立して、ヒドロキシル、C₁～6アルキル及び複素環から選択され、

ここで上記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヘテロC₁～6アルキル、ヘテロC₂～6アルケニル、ヘテロC₂～6アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁～6アルキル、アリールC₂～6アルケニル、アリールC₂～6アルキニル、アリールヘテロC₁～6アルキル、アリールヘテロC₂～6アルケニル、アリールヘテロC₂～6アルキニル、複素環 $-C_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環 $-ヘテロC_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルキニルが、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記C₁～6アルキル、アリール及び複素環が、C₁～6アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記C₁～6アルキル及び複素環が、C₁～6アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z⁴及びZ⁵はそれぞれ独立して、水素、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヘテロC₁～6アルキル、ヘテロC₂～6アルケニル、ヘテロC₂～6アルキニル、アリール、C₃～7シクロアルキル、複素環、アリールC₁～6アルキル、アリールC₂～6アルケニル、アリールC₂～6アルキニル、アリールヘテロC₁～6アルキル、アリールヘテロC₂～6アルケニル、アリールヘテロC₂～6アルキニル、複素環 $-C_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環 $-ヘテロC_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルキニルから選択され、好ましくはZ⁴及びZ⁵はそれぞれ独立して、水素、C₁～6アルキル、アリール、C₃～7シクロアルキル及び複素環から選択され、より好ましくはZ⁴及びZ⁵はそれぞれ独立して、水素、C₁～6アルキル及びC₃～7シクロアルキルから選択され、

ここで上記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヘテロC₁～6アルキル、ヘテロC₂～6アルケニル、ヘテロC₂～6アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁～6アルキル、アリールC₂～6アルケニル、アリールC₂～6アルキニル、アリールヘテロC₁～6アルキル、アリールヘテロC₂～6アルケニル、アリールヘテロC₂～6アルキニル、複素環 $-C_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環 $-C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環 $-ヘテロC_{1\sim6}$ アルキル、複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環 $-ヘテロC_{2\sim6}$ アルキニルが、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)$

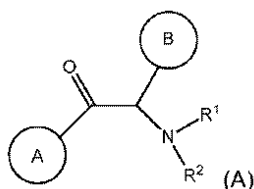
OH又は $-NH_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、
 Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-SH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ で任意に置換されている(5員、6員又は7員の)複素環を形成することができる)。

【0031】

本発明の一態様は、下記式(A)の化合物、及びその異性体(詳細には立体異性体又は互変異性体)、溶媒和物、塩(詳細には薬学的に許容可能な塩)又はプロドラッグに関する：

【化12】

10

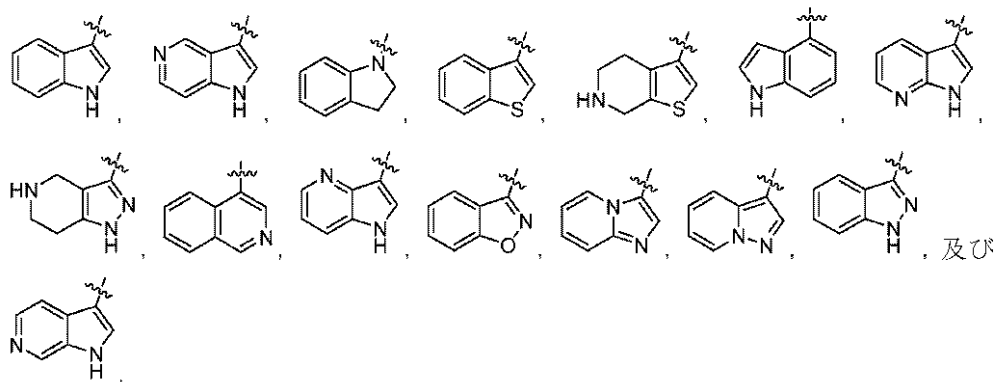


(式中、

環Aは1つ、2つ又は3つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、好ましくは環Aは1つ又は2つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、より好ましくは環Aは、

【化13】

20

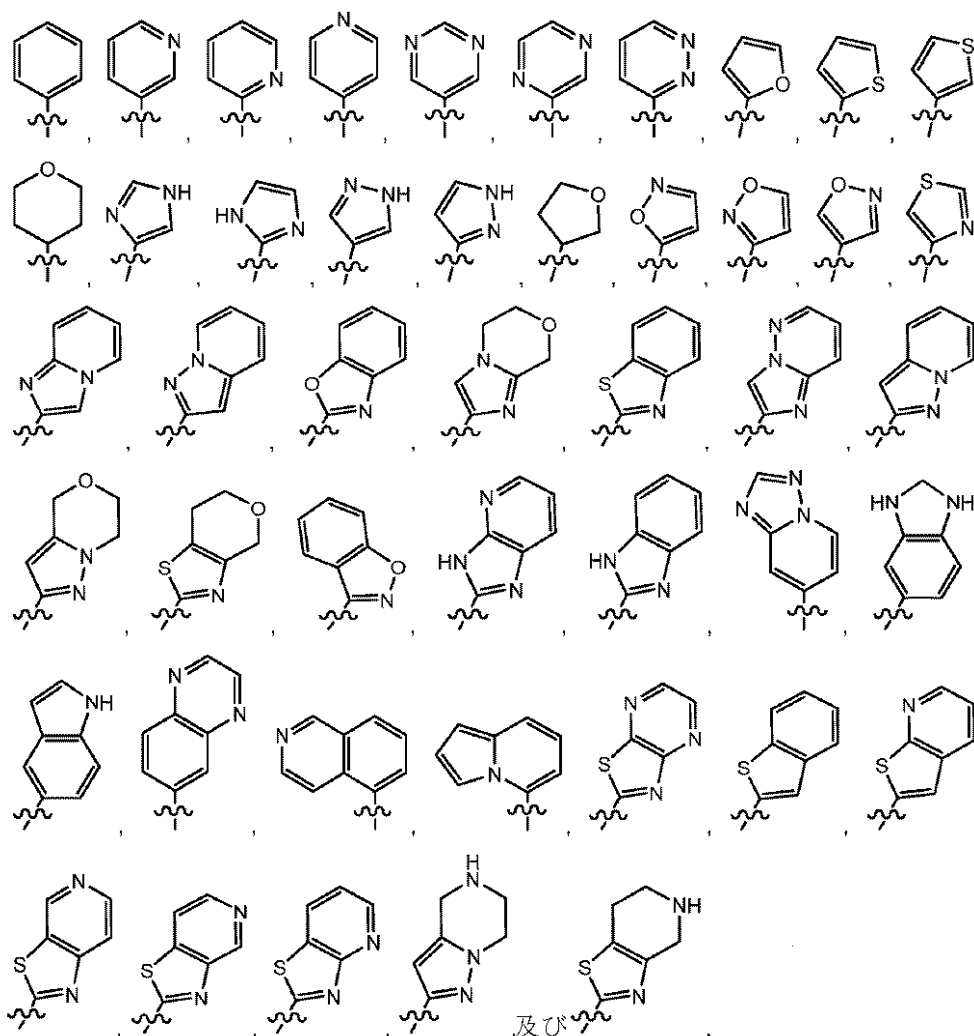


30

から選択される複素環であり、ここで波線は主式(A)のカルボニルとの結合点を指し、示された複素環は1つ又は2つの Z^1 で任意に置換されていてもよく、

環Bはアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環は1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されており、好ましくは環Bは、

【化 1 4】



10

20

から選択され、ここで波線は主式 (A) の炭素原子との結合点を指し、示された環が 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1a} で任意に置換されていてもよく、

30

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1b} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール及び複素環が 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1b} で任意に置換されており、

40

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選

50

択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、より好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より

10

20

30

40

50

好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、より好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル及びアリールが、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環から選択され、より好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリー
 ルヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル
 、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ C_2
 ~ 6 アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$
 アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリ
 フルオロメチル、-O- $C_1 \sim 6$ アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)
 OH、-NH₂ 及び -N(CH₃)₂ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意
 に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、 $C_1 \sim 6$
 アルキル及び -N(CH₃)₂ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換
 されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び

10

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 C
 $2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim$
 6 アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル
 、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$
 アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複
 素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、
 複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテ
 ロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素
 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び複素環から選択され、より

20

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ C
 $1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複
 素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アル
 キニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリー
 ルヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル
 、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ C_2
 ~ 6 アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$
 アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリ
 フルオロメチル、-O- $C_1 \sim 6$ アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ又は -NH₂ から
 選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

30

Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキ
 ニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-SH、トリフルオロメチル、-O- $C_1 \sim 6$ アルキル、
 -OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH 又は -NH₂ で任意に置換されている (5員、6員又は7員の) 複素環を形成することができるが、
 但し式 (A) の化合物は、

N-(5-(2-(7-エチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェ
 ニルエチルアミノ)-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド (CAS 番号 1
 294288-37-1)、

40

3-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ
)ベンゼンスルホンアミド (CAS 番号 1211427-21-2)、

2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] ジオキセピン-7-イルアミ
 ノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (CAS 番号 109
 0733-87-1)、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチ
 ルアミノ)エタノン (CAS 番号 875860-58-5)、又は、

2-(ベンゾ [d] [1,3] ジオキソール-5-イルメチルアミノ)-1-(1H-
 インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (CAS 番号 920816-95-1)

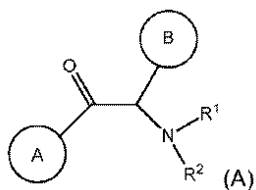
50

ではない)。

【 0 0 3 2 】

本発明の一態様は、薬剤として使用される下記式（A）の化合物、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグに関する：

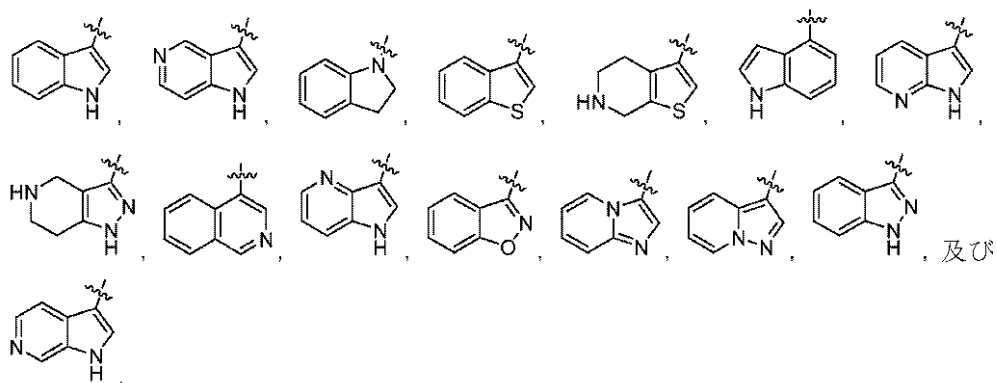
【化 1 5】



(式中、

環 A は 1 つ、2 つ又は 3 つの $\mathbb{Z}^1$ で任意に置換された複素環であり、好ましくは環 A は 1 つ又は 2 つの $\mathbb{Z}^1$ で任意に置換された複素環であり、より好ましくは環 A は、

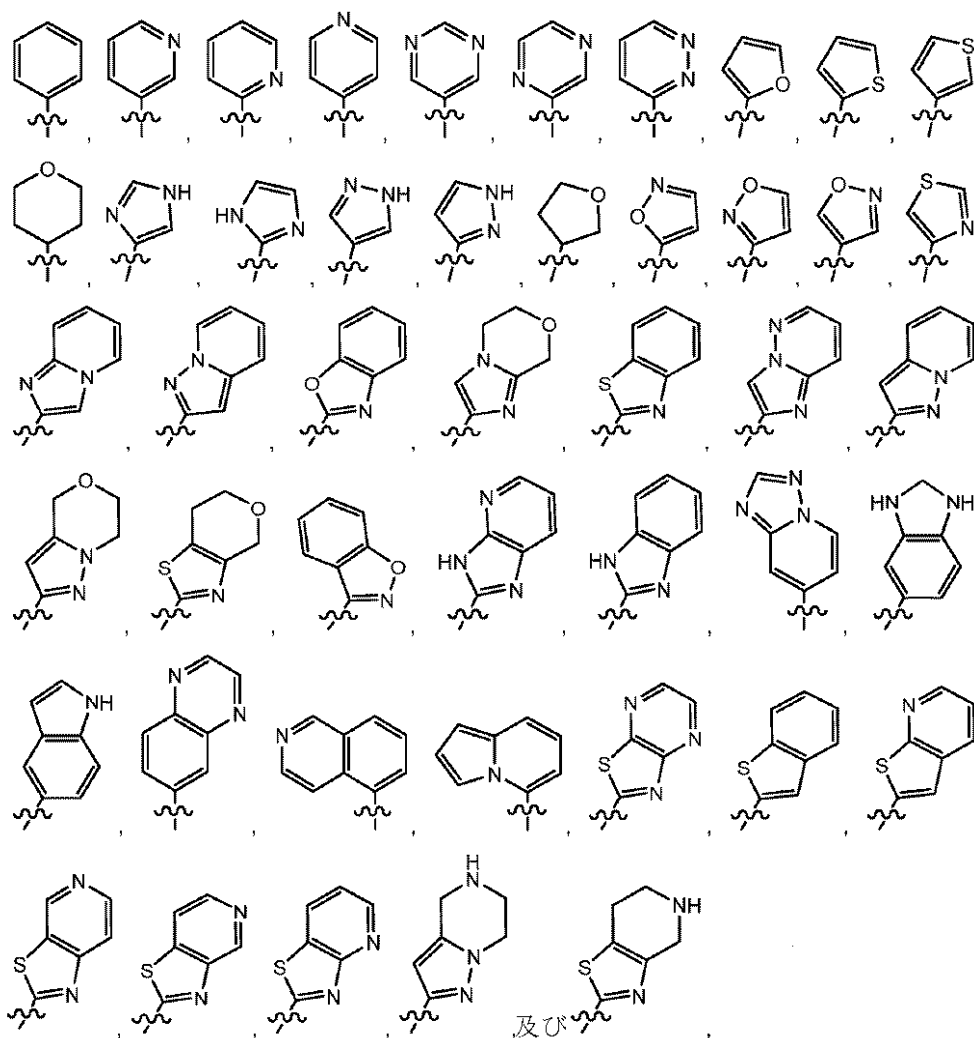
【化 1 6】



から選択される複素環であり、ここで波線は主式（A）のカルボニルとの結合点を指し、示された複素環は1つ又は2つのZ¹で任意に置換されていてもよく、

環 B はアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環は 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1 a} で任意に置換されており、好ましくは環 B は、

【化 17】



10

20

から選択され、ここで波線は主式 (A) の炭素原子との結合点を指し、示された環が 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1a} で任意に置換されていてもよく、

30

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1b} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール及び複素環が 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1b} で任意に置換されており、

40

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選

50

択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、より好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より

10

20

30

40

50

好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、より好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル及びアリールが、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環から選択され、より好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

10

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び複素環から選択され、より好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 7$ シクロアルキルから選択され、

20

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ又は $-NH_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

30

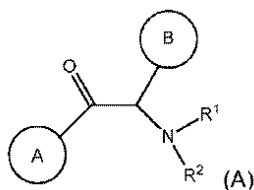
Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-SH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ で任意に置換されている（5員、6員又は7員の）複素環を形成することができる）。

【0033】

本発明の一態様は、動物、哺乳動物又はヒトにおいてフラビウイルス感染症、好ましくはデングウイルス又は黄熱病ウイルスによる感染症の予防又は治療に使用される下記式（A）の化合物、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグに関する：

40

【化18】

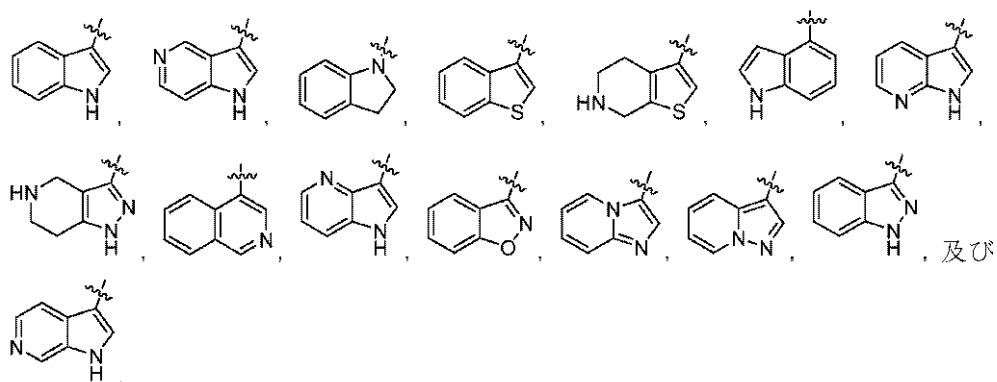


（式中、

環Aは1つ、2つ又は3つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、好ましくは環Aは

50

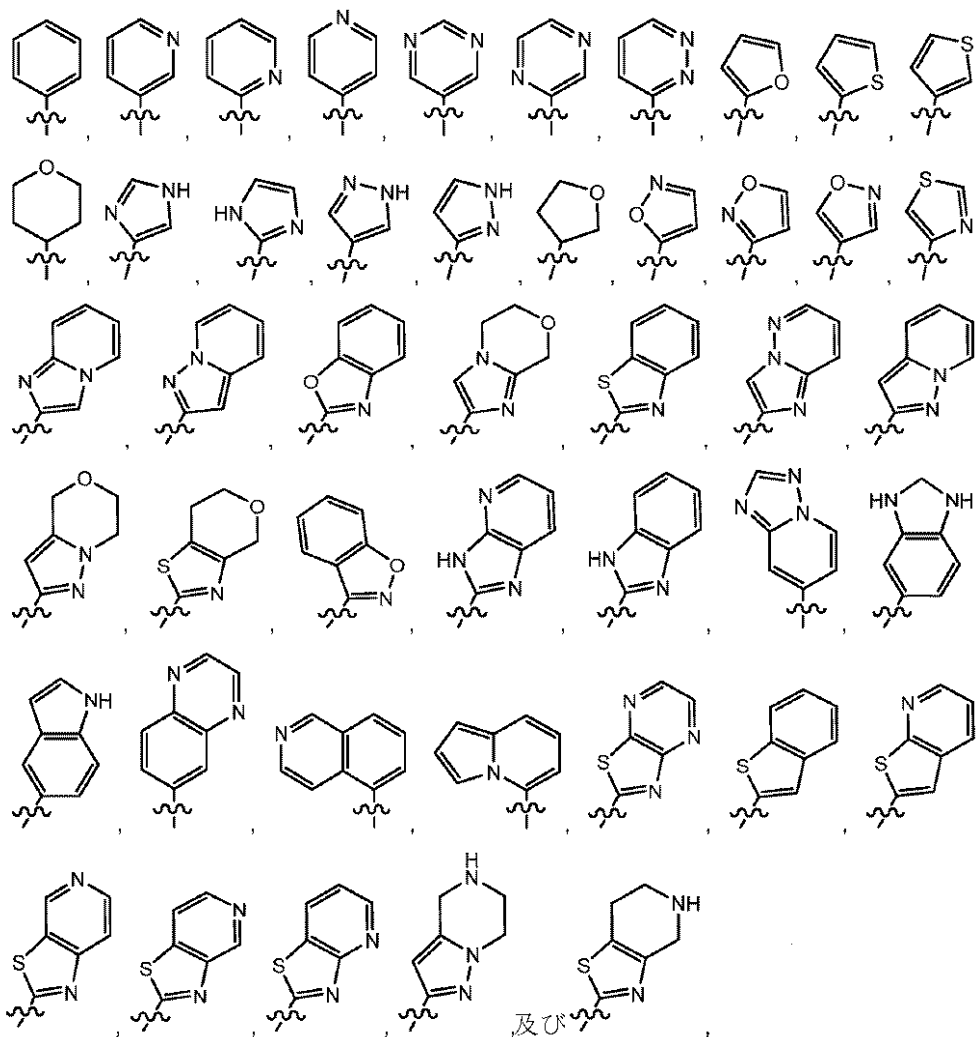
1つ又は2つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、より好ましくは環Aは、
【化19】



から選択される複素環であり、ここで波線は主式(A)のカルボニルとの結合点を指し、示された複素環は1つ又は2つの Z^1 で任意に置換されていてもよく、

環Bはアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環は1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されており、好ましくは環Bは、

【化20】



から選択され、ここで波線は主式(A)の炭素原子との結合点を指し、示された環が1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されていてもよく、

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-C

50

$C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール及び複素環が1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、より好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複

10

20

30

40

50

素環、アリールC₁～₆アルキル、アリールC₂～₆アルケニル、アリールC₂～₆アルキニル、アリールヘテロC₁～₆アルキル、アリールヘテロC₂～₆アルケニル、アリールヘテロC₂～₆アルキニル、複素環-C₁～₆アルキル、複素環-C₂～₆アルケニル、複素環-C₂～₆アルキニル、複素環-ヘテロC₁～₆アルキル、複素環-ヘテロC₂～₆アルケニル及び複素環-ヘテロC₂～₆アルキニルが、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヘテロC₁～₆アルキル、ヘテロC₂～₆アルケニル、ヘテロC₂～₆アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、-O-C(O)Me、シアノ、ニトロ、-C(O)OH、-C(O)OC₁～₆アルキル、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)-O-C₁～₄アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C₁～₄アルキル及び-O-C₁～₆アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記C₁～₆アルキル、ヘテロC₁～₆アルキル、アリール、複素環及び複素環-C₁～₆アルキルが、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、-O-C(O)Me、シアノ、ニトロ、-C(O)OH、-C(O)OC₁～₆アルキル、-NH₂、-NHCH₃；-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)-O-C₁～₄アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C₁～₄アルキル及び-O-C₁～₆アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記C₁～₆アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、=O、-O-C(O)Me、シアノ、-C(O)OH、-C(O)OC₁～₆アルキル、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)-O-C₁～₄アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C₁～₄アルキル及び-O-C₁～₆アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z²はそれぞれ独立して、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヘテロC₁～₆アルキル、ヘテロC₂～₆アルケニル、ヘテロC₂～₆アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁～₆アルキル、アリールC₂～₆アルケニル、アリールC₂～₆アルキニル、アリールヘテロC₁～₆アルキル、アリールヘテロC₁～₆アルケニル、アリールヘテロC₁～₆アルキニル、複素環-C₁～₆アルキル、複素環-C₂～₆アルケニル、複素環-C₂～₆アルキニル、複素環-ヘテロC₁～₆アルキル、複素環-ヘテロC₂～₆アルケニル及び複素環-ヘテロC₂～₆アルキニルから選択され、好ましくはZ²は独立して、C₁～₆アルキル、アリール、複素環及び複素環-C₁～₆アルキルから選択され、より好ましくはZ²は独立して、C₁～₆アルキル、アリール及び複素環-C₁～₆アルキルから選択され、

ここで上記C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヘテロC₁～₆アルキル、ヘテロC₂～₆アルケニル、ヘテロC₂～₆アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁～₆アルキル、アリールC₂～₆アルケニル、アリールC₂～₆アルキニル、アリールヘテロC₁～₆アルキル、アリールヘテロC₂～₆アルケニル、アリールヘテロC₂～₆アルキニル、複素環-C₁～₆アルキル、複素環-C₂～₆アルケニル、複素環-C₂～₆アルキニル、複素環-ヘテロC₁～₆アルキル、複素環-ヘテロC₂～₆アルケニル及び複素環-ヘテロC₂～₆アルキニルが、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、-O-C₁～₆アルキル、-OCF₃、-S(=O)₂C₁～₄アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH、-C(=O)-O-C₁～₄アルキル、-NH₂、及び-N(CH₃)₂、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記C₁～₆アルキル、アリール、複素環及び複素環-C₁～₆アルキルが、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、-O-C₁～₆アルキル、-OCF₃、-S(=O)₂C₁～₄アルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH、-C(=O)-O-C₁～₄アルキル、-NH₂、及び-N(CH₃)₂、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記C₁～₆アルキル及びアリールが、ヒドロ

キシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S(=O)_2 C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアル、複素環、アリアル $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアルヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環- $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアル及び複素環から選択され、より好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び複素環から選択され、

ここで上記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアル、複素環、アリアル $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアルヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環- $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニルが、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアル及び複素環が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び複素環が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、複素環、アリアル $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアルヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環- $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル及び複素環から選択され、より好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim7}$ シクロアルキルから選択され、

ここで上記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアル、複素環、アリアル $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアル $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリアルヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリアルヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環- $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルケニル、複素環- $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2\sim6}$ アルキニルが、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

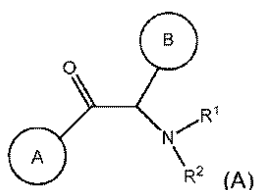
Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル

ル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-SH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ で任意に置換されている（5員、6員又は7員の）複素環を形成することができる）。

【0034】

本発明の一態様は、動物、哺乳動物又はヒトにおいてフラビウイルス感染症、好ましくはデングウイルス又は黄熱病ウイルスによる感染症の予防又は治療に使用される下記式（A）の化合物、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグに関する：

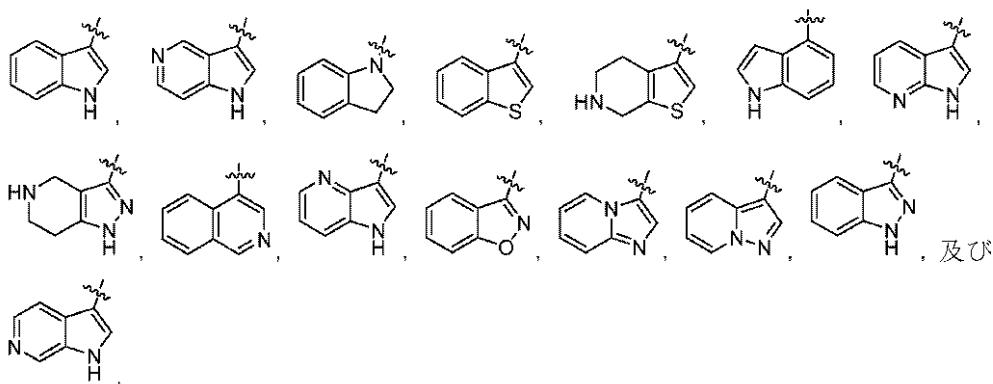
【化21】



（式中、

環Aは1つ、2つ又は3つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、好ましくは環Aは1つ又は2つの Z^1 で任意に置換された複素環であり、より好ましくは環Aは、

【化22】

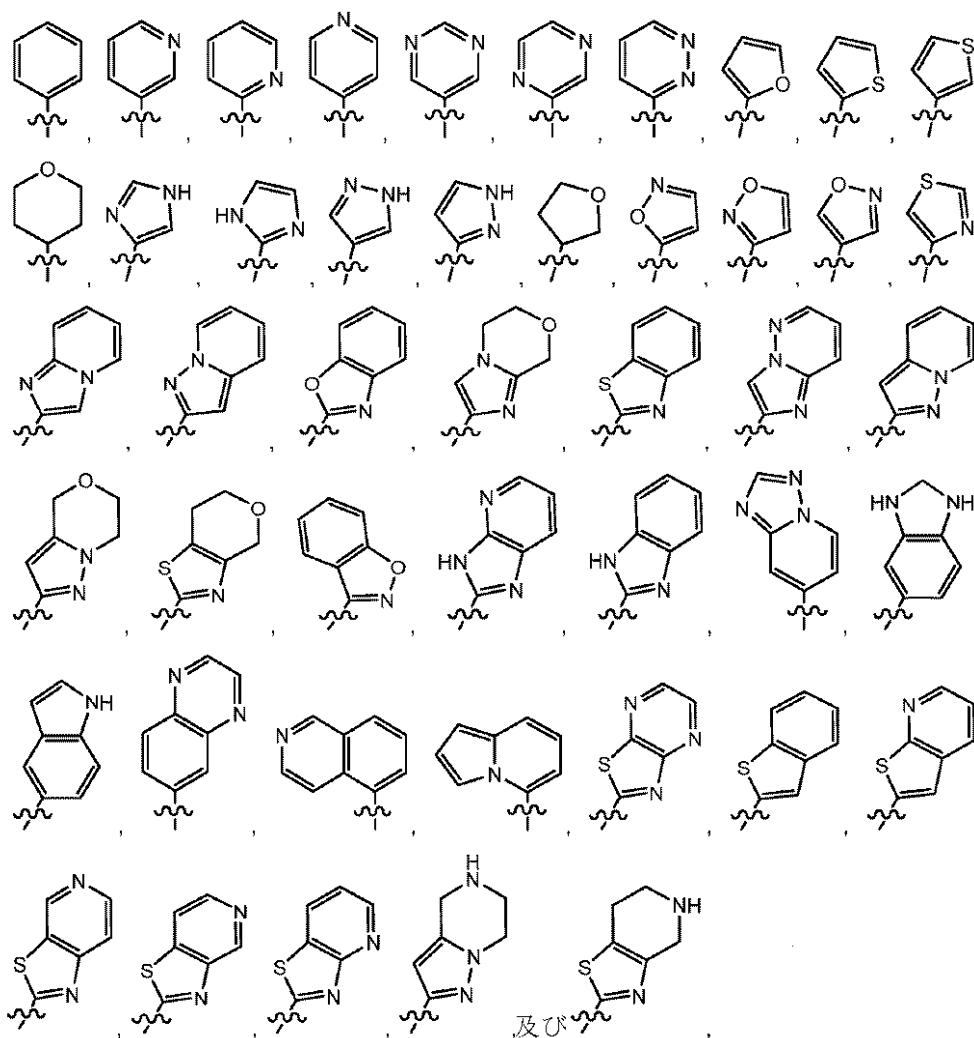


から選択される複素環であり、ここで波線は主式（A）のカルボニルとの結合点を指し、示された複素環は1つ又は2つの Z^1 で任意に置換されていてもよく、

環Bはアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環は1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されており、好ましくは環Bは、

30

【化 2 3】



10

20

から選択され、ここで波線は主式 (A) の炭素原子との結合点を指し、示された環が 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1a} で任意に置換されていてもよく、

30

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1b} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール及び複素環が 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1b} で任意に置換されており、

40

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選

50

択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、より好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より

10

20

30

40

50

好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、より好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル及びアリールが、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環から選択され、より好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キニル、アリールヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニルが、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH、-NH₂ 及び -N(CH₃)₂ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリール及び複素環が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル及び -N(CH₃)₂ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル及び複素環が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル及び -N(CH₃)₂ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z⁴ 及び Z⁵ はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、アリール、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、複素環、アリール $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリール $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、アリール $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、アリールヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニルから選択され、好ましくは Z⁴ 及び Z⁵ はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリール、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル及び複素環から選択され、より好ましくは Z⁴ 及び Z⁵ はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル及び $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルから選択され、

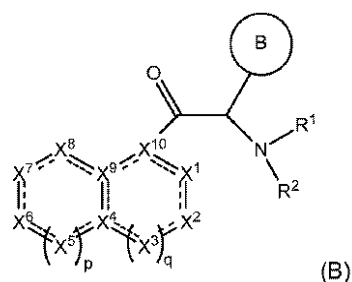
ここで上記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリール $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、アリール $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、アリールヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニルが、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ又は -NH₂ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z⁴ と Z⁵ とがともに、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-SH、トリフルオロメチル、-O- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH 又は -NH₂ で任意に置換されている（5員、6員又は7員の）複素環を形成することができる）。

【0035】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、上記化合物、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグは、下記式（B）による構造を有する：

【化24】



（式中、環 B、R¹、R²、Z¹、Z²、Z³、Z⁴ 及び Z⁵ は式（A）によって実施形

態のいずれか 1 つに規定されるようなものであり、

各点線は任意の二重結合を表し、最大 6 つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及び X^8 はそれぞれ独立して、 CR^3 、 NR^4 、 O 及び S から選択され、

X^4 及び X^9 はそれぞれ独立して、 C 、 CH 及び N から選択され、

X^{10} は C 、 CH 及び N から選択され、 $X^1 \sim X^{10}$ の最低でも 5 つが CR^3 、 C 又は CH から選択され、

p は 0、1 又は 2 であり、

q は 0、1 又は 2 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、水素及び Z^1 から選択され、

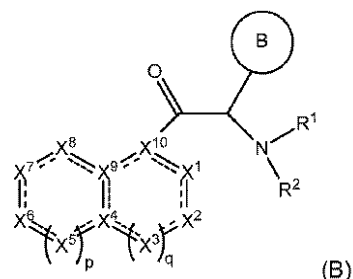
R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-S(O)Z^2$ 、 $-S(O)_2Z^3$ 、 $-S(O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、 $-C(O)Z^3$ 、 $-C(O)OZ^2$ 、 $-C(O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(O)H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル又は複素環-ヘテロアルキニルは、置換されていなくても又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 若しくは NH_2 から選択される 1 つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0036】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、動物、哺乳動物若しくはヒトにおけるフラビウイルス感染症の予防若しくは治療に使用される化合物、医薬品として使用される化合物、又は化合物自体、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグは、下記式（B）による構造を有する：

【化 2 5】



（式中、

各点線は任意の二重結合を表し、最大 6 つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及び X^8 はそれぞれ独立して、 CR^3 、 N 、 NR^4 、 O 及び S から選択され、

X^4 及び X^9 はそれぞれ独立して、 C 、 CH 及び N から選択され、

X^{10} は C 、 CH 及び N から選択され、

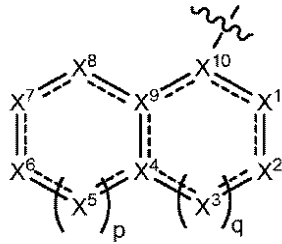
ここで $X^1 \sim X^{10}$ の少なくとも 5 つが CR^3 、C 及び CH から選択され、 $X^1 \sim X^{10}$ の少なくとも 1 つがヘテロ原子であり、

p は 0、1 又は 2 であり、

q は 0、1 又は 2 であり、

好ましくは式 (B) の化合物の一部

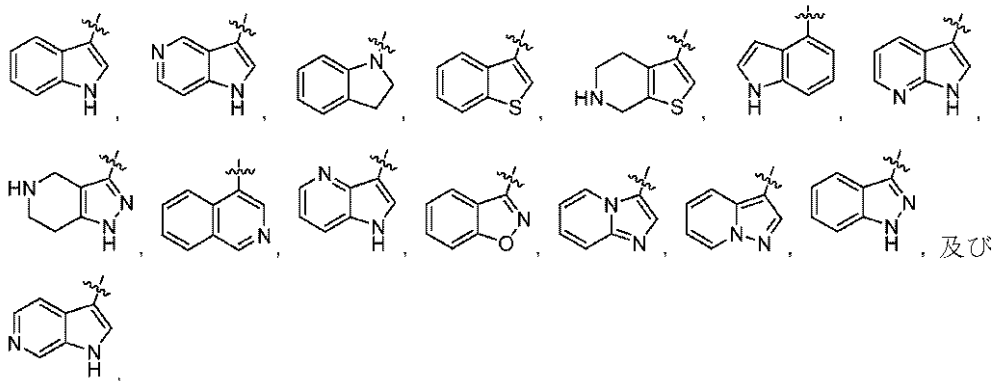
【化 2 6】



10

が、

【化 2 7】



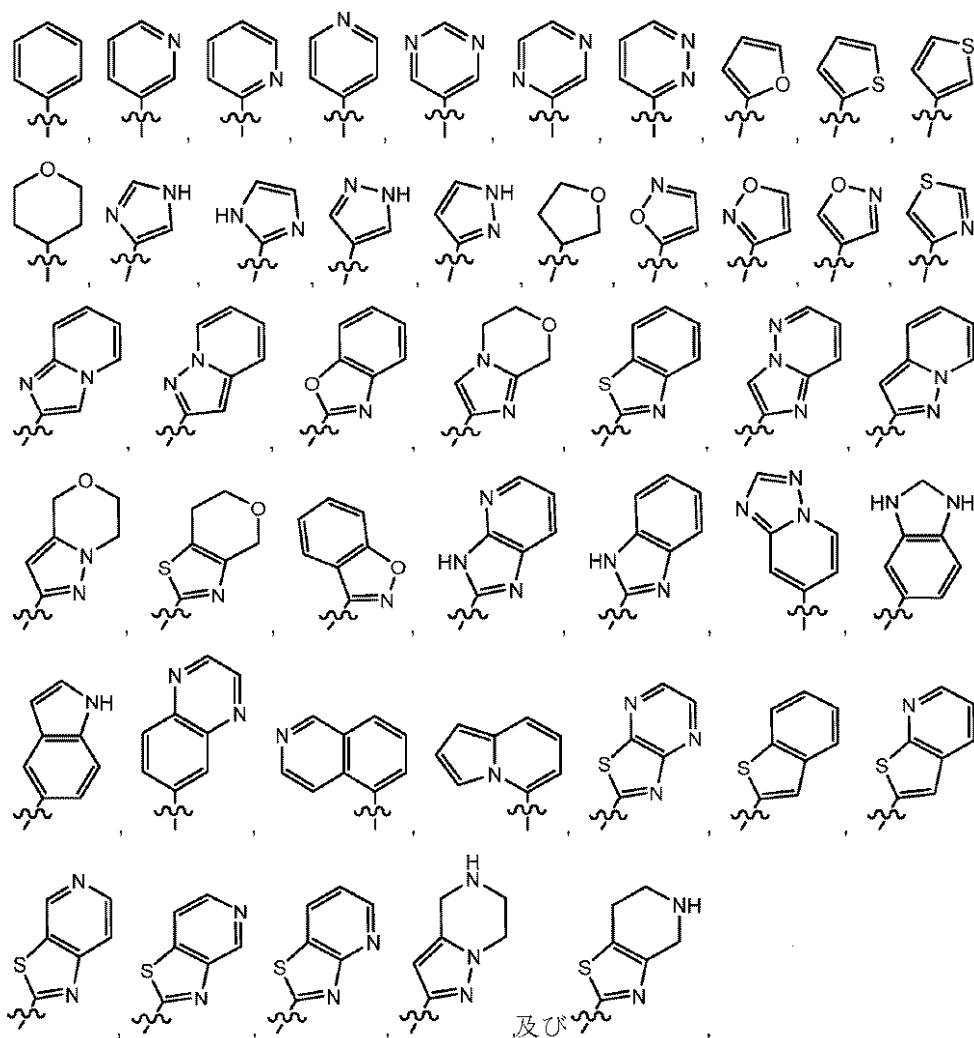
20

から選択され、ここで波線は主式 (B) のカルボニルとの結合点を指し、前記部分が任意に 1 つ又は 2 つの Z^1 で置換されており、

環 B はアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環は 1 つ、2 つ又は 3 つの Z^{1a} で任意に置換されており、好ましくは環 B は、

30

【化 28】



10

20

から選択され、ここで波線は主式 (B) の炭素原子との結合点を指し、示された環は、1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されていてもよく、

30

R^1 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルから選択され、好ましくは R^1 はアルキル、シクロアルキル、アリール、複素環から選択され、

ここで上記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルが、1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、好ましくは上記アルキル、シクロアルキル、アリール及び複素環が、1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、

40

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルから選択され、好ましくは R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及びアルキルから選択され、

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、好ましくは上記アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

R^3 はそれぞれ独立して、水素及び Z^1 から選択され、

50

R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルから選択され、好ましくは R^4 は独立して、水素、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、アルキル及びヘテロアルキルから選択され、

10

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキル、及び $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O$ -アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

20

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル、及び複素環-ヘテロアルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、複素環及び複素環-アルキルからなる群から選択され、より好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、複素環及び複素環-アルキルからなる群から選択され、

30

40

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒド

50

ロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_{1\sim4}$ アルキル及び $-O$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記アルキル、ヘテロアルキル、アリール、複素環及び複素環-アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_{1\sim4}$ アルキル及び $-O$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2C_{1\sim4}$ アルキル及び $-O$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

10

Z^2 はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルから選択され、好ましくは Z^2 は独立して、アルキル、アリール、複素環及び複素環-アルキルから選択され、より好ましくは Z^2 は独立して、アルキル、アリール及び複素環-アルキルから選択され、

20

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_{1\sim4}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記アルキル、アリール、複素環及び複素環-アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2C_{1\sim4}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記アルキル及びアリールが、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O$ アルキル、 $-S(=O)_2C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

30

40

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルから選択され、好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び複素環から選択され、より好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、アルキル及び複素環から選択され、

50

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH、-NH₂及び-N(CH₃)₂から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記アルキル、アリール及び複素環が、アルキル及び-N(CH₃)₂から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記アルキル及び複素環が、アルキル及び-N(CH₃)₂から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

10

Z⁴及びZ⁵はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルから選択され、好ましくはZ⁴及びZ⁵はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル及び複素環から選択され、より好ましくはZ⁴及びZ⁵はそれぞれ独立して、水素、アルキル及びシクロアルキルから選択され、

20

ここで上記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環-アルキル、複素環-アルケニル、複素環-アルキニル、複素環-ヘテロアルキル、複素環-ヘテロアルケニル及び複素環-ヘテロアルキニルが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH又は-NH₂から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z⁴とZ⁵とがともに、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、-SH、トリフルオロメチル、-O-アルキル、-OCF₃、シアノ、ニトロ、-C(=O)OH又は-NH₂で任意に置換された(5員、6員又は7員の)複素環を形成することができるが、

30

但し式(B)の化合物自体は、

N-(5-(2-(7-エチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ)-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド(CAS番号1294288-37-1)、

3-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ)ベンゼンスルホンアミド(CAS番号1211427-21-2)、

2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルアミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(CAS番号1090733-87-1)、

40

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)エタノン(CAS番号875860-58-5)、又は、

2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチルアミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(CAS番号920816-95-1)

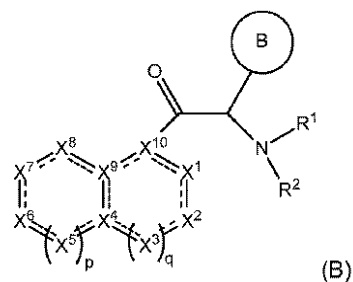
、
ではない)。
【0037】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、動物、哺乳動物若しくはヒトにおけるフラビウイルス感染症の予防若しくは治療に使用される化合物、医薬品として使用される化合物

50

、又は化合物自体、及びその異性体（詳細には立体異性体又は互変異性体）、溶媒和物、塩（詳細には薬学的に許容可能な塩）又はプロドラッグは、下記式（B）による構造を有する：

【化 2 9】



10

（式中、

各点線は任意の二重結合を表し、最大6つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及び X^8 はそれぞれ独立して、 CR^3 、N、 NR^4 、O 及び S から選択され、

X^4 及び X^9 はそれぞれ独立して、C、CH 及び N から選択され、

X^{10} は C、CH 及び N から選択され、

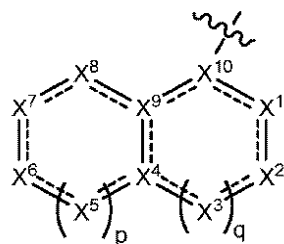
ここで $X^1 \sim X^{10}$ の少なくとも5つが CR^3 、C 及び CH から選択され、 $X^1 \sim X^{10}$ の少なくとも1つがヘテロ原子であり、

p は 0、1 又は 2 であり、

q は 0、1 又は 2 であり、

好ましくは式（B）の化合物の一部

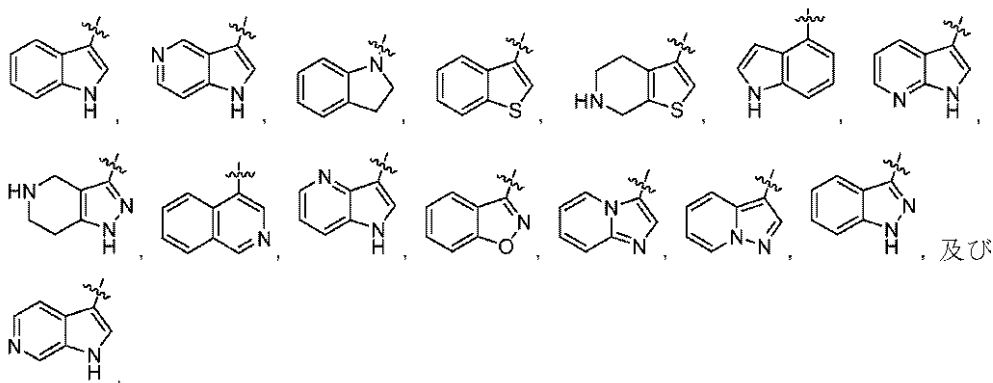
【化 3 0】



30

が、

【化 3 1】



40

から選択され、ここで波線は主式（B）のカルボニルとの結合点を指し、前記部分が任意に1つ又は2つの Z^1 で置換されており、

環 B はアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環は1つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されており、好ましくは環 B は、

50

[illegible]

10

20

30

40

50

択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^1 で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^1 で任意に置換されており、

R^3 はそれぞれ独立して、水素及び Z^1 から選択され、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^4 は独立して、水素、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、及び $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキ

ル、アリール、複素環及び複素環-C₁~6アルキルからなる群から選択され、より好ましくはZ¹、Z^{1a}、Z^{1b}及びZ^{1c}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、-OZ²、-O-C(=O)Z³、=O、-S(=O)₂Z³、-S(=O)₂NZ⁴Z⁵、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-NZ⁴Z⁵、-NZ⁴C(=O)Z²、-NZ⁴C(=O)-OZ²、シアノ、-C(=O)Z³、-C(=O)OZ²、-C(=O)NZ⁴Z⁵、C₁~6アルキル、ヘテロC₁~6アルキル、アリール、複素環及び複素環-C₁~6アルキルからなる群から選択され、

ここで上記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁~6アルキル、アリールC₂~6アルケニル、アリールC₂~6アルキニル、アリールヘテロC₁~6アルキル、アリールヘテロC₂~6アルケニル、アリールヘテロC₂~6アルキニル、複素環-C₁~6アルキル、複素環-C₂~6アルケニル、複素環-C₂~6アルキニル、複素環-ヘテロC₁~6アルキル、複素環-ヘテロC₂~6アルケニル及び複素環-ヘテロC₂~6アルキニルが、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、-O-C(O)Me、シアノ、ニトロ、-C(O)OH、-C(O)OC₁~6アルキル、-NH₂、-NHCH₃；-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)O-C₁~4アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C₁~4アルキル及び-O-C₁~6アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記C₁~6アルキル、ヘテロC₁~6アルキル、アリール、複素環及び複素環-C₁~6アルキルが、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、-OCF₃、-O-C(O)Me、シアノ、ニトロ、-C(O)OH、-C(O)OC₁~6アルキル、-NH₂、-NHCH₃；-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)O-C₁~4アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C₁~4アルキル及び-O-C₁~6アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記C₁~6アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、=O、-O-C(O)Me、シアノ、-C(O)OH、-C(O)OC₁~6アルキル、-NH₂、-NHCH₃；-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)O-C₁~4アルキル、モルホリニル、-S(O)₂C₁~4アルキル及び-O-C₁~6アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z²はそれぞれ独立して、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁~6アルキル、アリールC₂~6アルケニル、アリールC₂~6アルキニル、アリールヘテロC₁~6アルキル、アリールヘテロC₁~6アルケニル、アリールヘテロC₁~6アルキニル、複素環-C₁~6アルキル、複素環-C₂~6アルケニル、複素環-C₂~6アルキニル、複素環-ヘテロC₁~6アルキル、複素環-ヘテロC₂~6アルケニル及び複素環-ヘテロC₂~6アルキニルから選択され、好ましくはZ²は独立して、C₁~6アルキル、アリール、複素環及び複素環-C₁~6アルキルから選択され、より好ましくはZ²は独立して、C₁~6アルキル、アリール及び複素環-C₁~6アルキルから選択され、

ここで上記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、アリール、複素環、アリールC₁~6アルキル、アリールC₂~6アルケニル、アリールC₂~6アルキニル、アリールヘテロC₁~6アルキル、アリールヘテロC₂~6アルケニル、アリールヘテロC₂~6アルキニル、複素環-C₁~6アルキル、複素環-C₂~6アルケニル、複素環-C₂~6アルキニル、複素環-ヘテロC₁~6アルキル、複素環-ヘテロC₂~6アルケニル及び複素環-ヘテロC₂~6アルキニルが、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヒドロキシル、=O、ハロゲン、-SH、=S、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、-O-C₁~6アルキル、-OCF₃、-S(=O

10

20

30

40

50

) $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環 $-C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2 C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル及びアリールが、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2 C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

10

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-C_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-ヘテロC_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-ヘテロC_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環 $-ヘテロC_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環から選択され、より好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環から選択され、

20

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-C_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-ヘテロC_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-ヘテロC_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環 $-ヘテロC_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び複素環が $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

30

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-C_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-ヘテロC_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-ヘテロC_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環 $-ヘテロC_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び複素環から選択され、より好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 7$ シクロアルキルから選択され、

40

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複

50

素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-C_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環 $-C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環 $-$ ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環 $-$ ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び複素環 $-$ ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-SH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ で任意に置換された(5員、6員又は7員の)複素環を形成することができるが、但し式(B)の化合物自体は、

$N-(5-(2-(7\text{-エチル}-1H\text{-インドール}-3\text{-イル})-2\text{-オキソ}-1\text{-フェニルエチルアミノ})-2\text{-メトキシフェニル})\text{-メタンスルホンアミド}$ (CAS番号1294288-37-1)、

$3-(2-(1H\text{-インドール}-3\text{-イル})-2\text{-オキソ}-1\text{-フェニルエチルアミノ})\text{-ベンゼンスルホンアミド}$ (CAS番号1211427-21-2)、

$2-(3,4\text{-ジヒドロ}-2H\text{-ベンゾ}[b][1,4]\text{ジオキセピン}-7\text{-イルアミノ})-1-(1H\text{-インドール}-3\text{-イル})-2\text{-フェニルエタノン}$ (CAS番号1090733-87-1)、

$1-(1H\text{-インドール}-3\text{-イル})-2\text{-フェニル}-2\text{-(ピリジン}-3\text{-イルメチルアミノ})\text{-エタノン}$ (CAS番号875860-58-5)、又は、

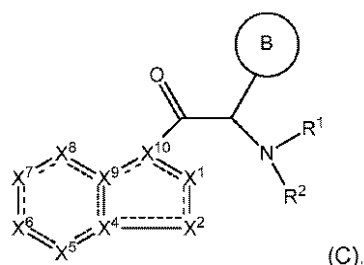
$2\text{-(ベンゾ}[d][1,3]\text{ジオキサール}-5\text{-イルメチルアミノ})-1-(1H\text{-インドール}-3\text{-イル})-2\text{-フェニルエタノン}$ (CAS番号920816-95-1)

ではない)。

【0038】

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式(C)による構造を有する：

【化33】



(式中、環B、 R^1 、 R^2 、点線、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 及び X^{10} は式(A)及び式(B)によって実施形態のいずれか1つに規定されるようなものである)。

【0039】

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式(D)、式(D1)、式(D2)、式(D3)、式(D4)又は式(D5)による構造を有する：

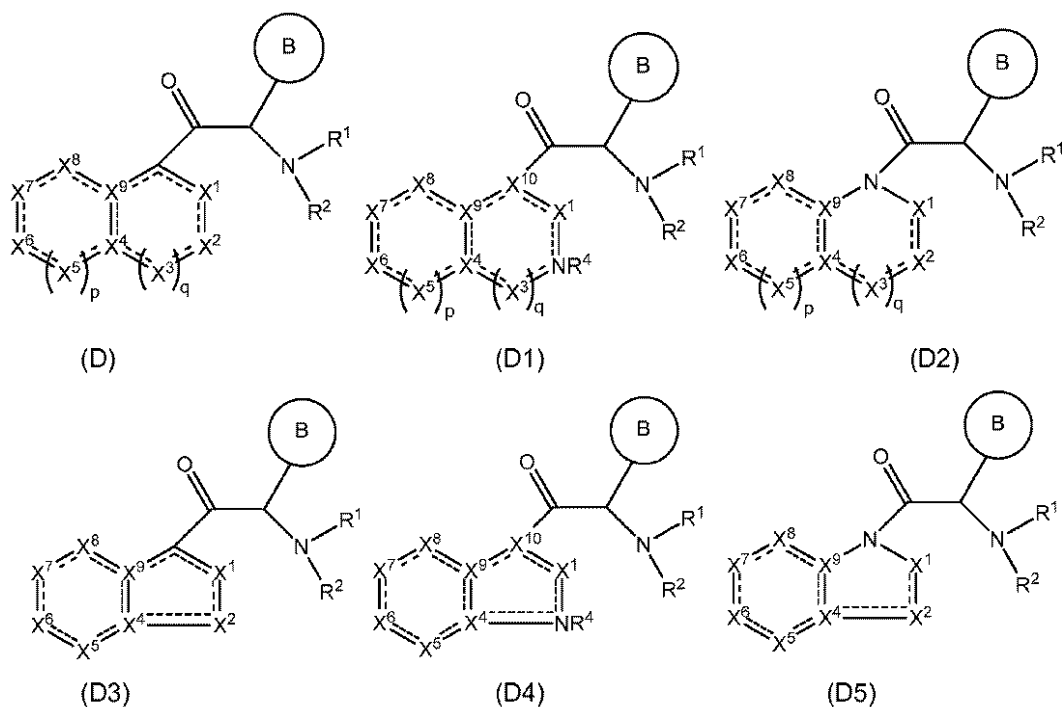
10

20

30

40

【化 3 4】



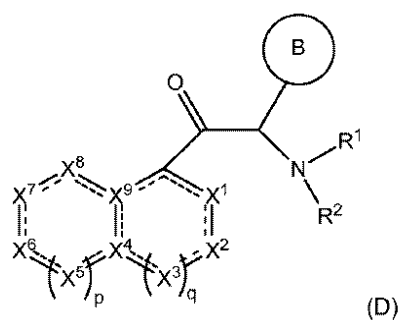
10

(式中、環B、 R^1 、 R^2 、点線、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 及び X^{10} は式(A)及び式(B)によって実施形態のいずれか1つに規定されるようなものである)。

【0040】

別の特定の実施形態では、上記化合物、及びその異性体(詳細には立体異性体又は互変異性体)、溶媒和物、塩(詳細には薬学的に許容可能な塩)又はプロドラッグは下記式(D)による構造を有する:

【化 3 5】



30

(式中、

各点線は任意の二重結合を表し、最大6つの非隣接点線が二重結合を形成することができ、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及び X^8 はそれぞれ独立して、 CR^3 、N、 NR^4 、O及びSから選択され、

X^4 及び X^9 はそれぞれ独立して、C、CH及びNから選択され、

ここで $X^1 \sim X^9$ の少なくとも5つが CR^3 、C及びCHから選択され、 $X^1 \sim X^9$ の少なくとも1つがヘテロ原子であり、

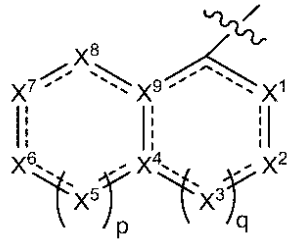
pは0、1又は2であり、

qは0、1又は2であり、

好ましくは式(D)の化合物の一部

40

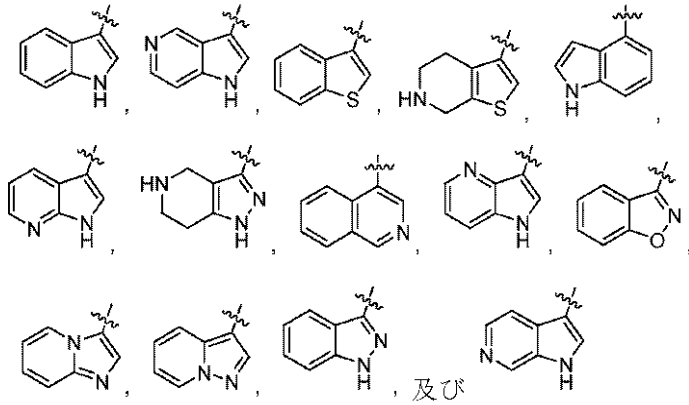
【化 3 6】



が、

10

【化 3 7】

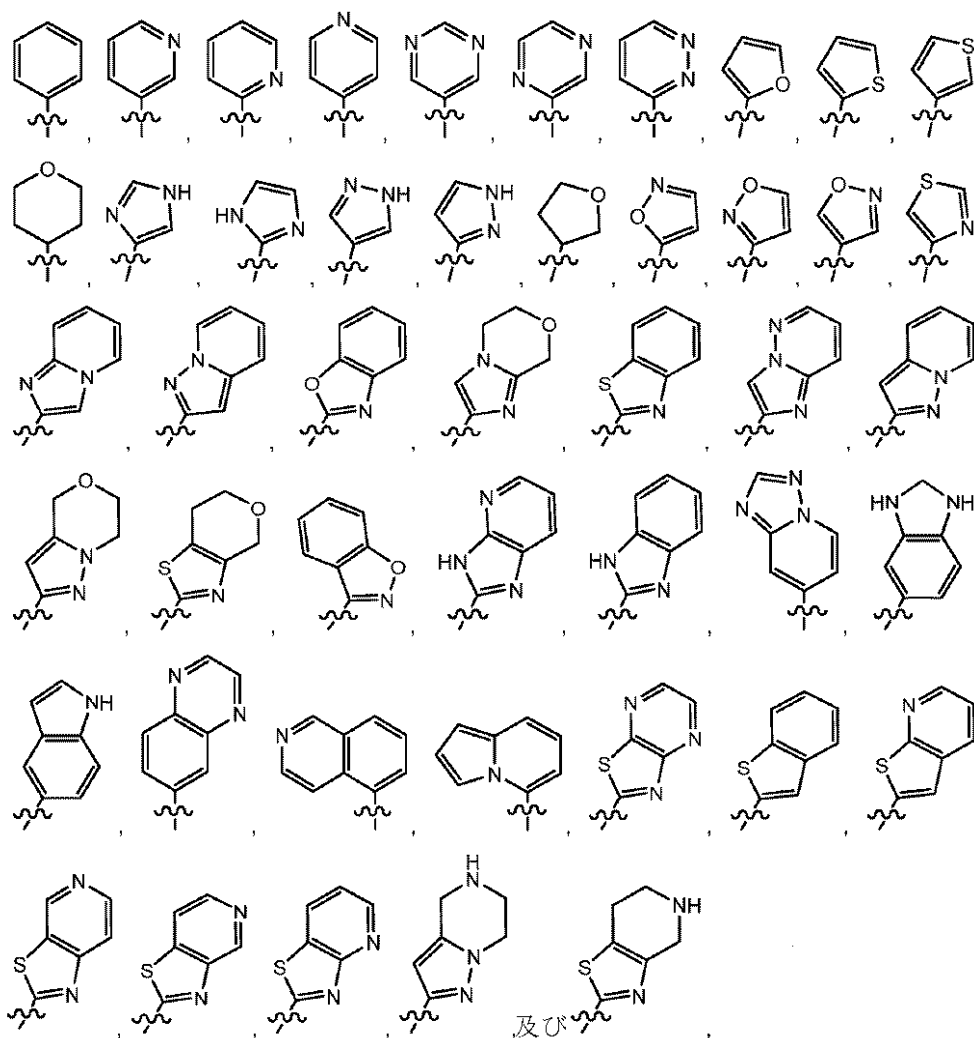


20

から選択され、ここで上記部分は1つ又は2つのZ¹で任意に置換されており、

環Bはアリール及び複素環から選択され、該アリール及び複素環は1つ、2つ又は3つのZ^{1 a}で任意に置換されており、好ましくは環Bは、

【化 3 8】



10

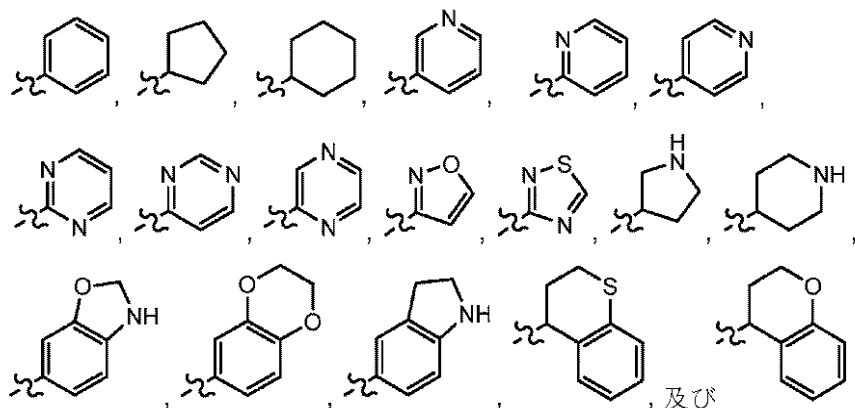
20

から選択され、ここで波線は主式 (A) の炭素原子との結合点を指し、示された環は、1
つ、2つ又は3つの Z^{1a} で任意に置換されていてもよく、

30

R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、複素環から選択され、より好ましくは R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、又は、

【化 3 9】



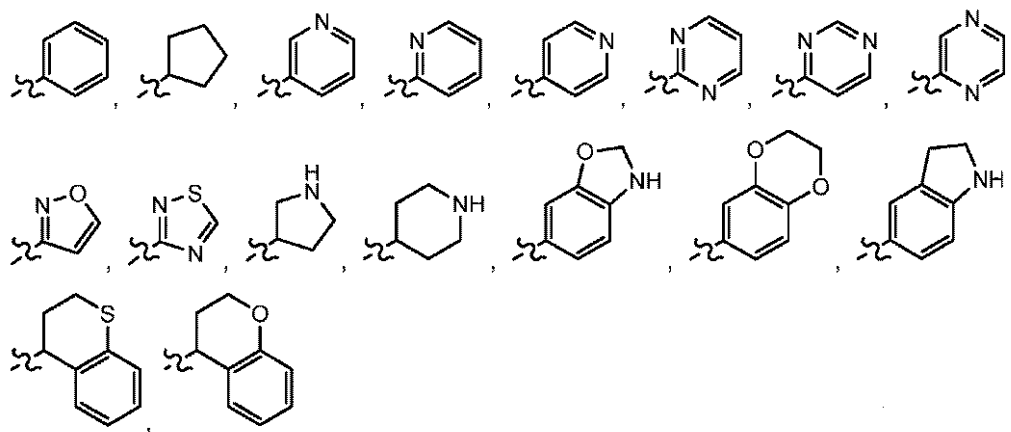
10

から選択される部分であり、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、及び複素環が1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、より好ましくは、

20

【化 4 0】



30

から選択される上記部分が1つ、2つ又は3つの Z^{1b} で任意に置換されており、

Z^{1b} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環からなる群から選択され、

40

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^2 は水素、 $-C(O)Z^3$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ C

50

$C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及びヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ、2つ又は3つの Z^{1c} で任意に置換されており、

R^3 はそれぞれ独立して、水素及び Z^1 から選択され、

R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは R^4 は独立して、水素、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^1 、 Z^{1a} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)-OZ^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択され、好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-SZ^2$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)Z^2$ 、 $-S(=O)_2Z^3$ 、 $-S(=O)_2NZ^4Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NZ^4Z^5$ 、 $-NZ^4S(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)_2Z^2$ 、 $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)N$

$Z^4 Z^5$ 、 $-C(=O)H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、より好ましくは Z^1 、 Z^{1a} 及び Z^{1c} はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-OZ^2$ 、 $-O-C(=O)Z^3$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_2 Z^3$ 、 $-S(=O)_2 NZ^4 Z^5$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NZ^4 Z^5$ 、 $-NZ^4 C(=O)Z^2$ 、 $-NZ^4 C(=O)-OZ^2$ 、シアノ、 $-C(=O)Z^3$ 、 $-C(=O)OZ^2$ 、 $-C(=O)NZ^4 Z^5$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2 C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2 C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環が、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-O-C(O)Me$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル、 $-S(O)_2 C_1 \sim 4$ アルキル及び $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、複素環及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、より好ましくは Z^2 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール及び複素環- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ここで上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリール $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリールヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、アリールヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環- $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルケニル、複素環- $C_2 \sim 6$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2 C_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール、複素環及び複素環 $-C_{1\sim 6}$ アルキルが、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2 C_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_{1\sim 6}$ アルキル及びアリールが、ヒドロキシル、ハロゲン、ジフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S(=O)_2 C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、及び $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

10

Z^3 はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリール $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリールヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリールヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリールヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニル、複素環 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、複素環 $-C_{2\sim 6}$ アルケニル、複素環 $-C_{2\sim 6}$ アルキニル、複素環 $-$ ヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、複素環 $-$ ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル及び複素環 $-$ ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール及び複素環から選択され、より好ましくは Z^3 は独立して、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び複素環から選択され、

20

ここで上記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリール $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリールヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリールヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリールヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニル、複素環 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、複素環 $-C_{2\sim 6}$ アルケニル、複素環 $-C_{2\sim 6}$ アルキニル、複素環 $-$ ヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、複素環 $-$ ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル及び複素環 $-$ ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニルが、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、好ましくは上記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール及び複素環が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、より好ましくは上記 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び複素環が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $-N(CH_3)_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

30

Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリール、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、複素環、アリール $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリール $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリールヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリールヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリールヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニル、複素環 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、複素環 $-C_{2\sim 6}$ アルケニル、複素環 $-C_{2\sim 6}$ アルキニル、複素環 $-$ ヘテロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、複素環 $-$ ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルケニル及び複素環 $-$ ヘテロ $C_{2\sim 6}$ アルキニルから選択され、好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル及び複素環から選択され、より好ましくは Z^4 及び Z^5 はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルから選択され、

40

ここで上記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、ヘテロ C

50

$_1 \sim _6$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、アリール、複素環、アリール $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリール $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、アリール $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、アリールヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、アリールヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、複素環- $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、複素環-ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル及び複素環-ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニルが、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヒドロキシル、 $=O$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $=S$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ又は $-NH_2$ から選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意に置換されており、

Z^4 と Z^5 とがともに、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-SH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 又は $-NH_2$ で任意に置換された(5員、6員又は7員の)複素環を形成することができるが、但し式(D)の化合物は、

$N-(5-(2-(7\text{-エチル-1H-インドール-3-イル})-2\text{-オキソ-1-フェニルエチルアミノ})-2\text{-メトキシフェニル})\text{-メタンスルホンアミド}$ (CAS番号1294288-37-1)、

$3-(2-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-オキソ-1-フェニルエチルアミノ})\text{ベンゼンスルホンアミド}$ (CAS番号1211427-21-2)、

$2-(3,4\text{-ジヒドロ-2H-ベンゾ}[b][1,4]\text{ジオキセピン-7-イルアミノ})-1-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-フェニルエタノン}$ (CAS番号1090733-87-1)、

$1-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)エタノン}$ (CAS番号875860-58-5)、又は、

$2-(\text{ベンゾ}[d][1,3]\text{ジオキサール-5-イルメチルアミノ})-1-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-フェニルエタノン}$ (CAS番号920816-95-1)

ではない)。

【0041】

一実施形態では、本発明の化合物自体が下記のいずれか1つではない：

$N-(5-(2-(7\text{-エチル-1H-インドール-3-イル})-2\text{-オキソ-1-フェニルエチルアミノ})-2\text{-メトキシフェニル})\text{-メタンスルホンアミド}$ (CAS番号1294288-37-1)、

$3-(2-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-オキソ-1-フェニルエチルアミノ})\text{ベンゼンスルホンアミド}$ (CAS番号1211427-21-2)、

$2-(3,4\text{-ジヒドロ-2H-ベンゾ}[b][1,4]\text{ジオキセピン-7-イルアミノ})-1-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-フェニルエタノン}$ (CAS番号1090733-87-1)、

$1-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)エタノン}$ (CAS番号875860-58-5)、又は、

$2-(\text{ベンゾ}[d][1,3]\text{ジオキサール-5-イルメチルアミノ})-1-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-フェニルエタノン}$ (CAS番号920816-95-1)

【0042】

別の実施形態では、本発明の化合物自体が下記のいずれか1つではない：

$1-(7\text{-エチル-1H-インドール-3-イル})-2-[(1\text{-メチル-1H-ピラゾール-3-イル})\text{アミノ}]-2\text{-フェニルエタノン}$ (CAS番号1296377-78-0)、

$N-[4-[(2-(1\text{H-インドール-3-イル})-2\text{-オキソ-1-フェニルエチル})\text{アミノ}]\text{フェニル}]-2\text{-メチルプロパンアミド}$ (CAS番号1294813-7

10

20

30

40

50

7-6)、

N-[4-[[2-(7-エチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ]-2-メトキシフェニル]-アセトアミド (CAS 番号 1287503-18-7)、

1-(7-エチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ]-エタノン (CAS 番号 1287040-60-1)、

2-[(1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) アミノ]-1-(7-エチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1286579-37-0)、

3, 4-ジヒドロ-6-[[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ]-2(1H)-キノリノン (CAS 番号 1277962-26-1)、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(m-トリルアミノ) エタノン (CAS 番号 1252467-88-1)、

2-(4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル) フェニルアミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (CAS 番号 1241127-58-1)、

2-[(1-アセチル-4-ピペリジニル) アミノ]-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1210169-39-3)、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-[(6-メトキシ-3-ピリジンイル) アミノ]-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1181884-55-8)、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ]-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1134766-19-0)、

3-[[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ]-ベンズアミド (CAS 番号 1062257-51-5)、

N-[4-[[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] フェニル]-2, 2-ジメチル-プロパンアミド (CAS 番号 1062132-16-4)、

N-[3-[[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] フェニル]-アセトアミド (CAS 番号 1030735-63-7)、

2-[(3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ]-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1030232-46-2)、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(フェニルアミノ)-エタノン (CAS 番号 1030214-83-5)、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-[[6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル] アミノ]-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1030212-41-9)、

2-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニルアミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (CAS 番号 1015662-06-2)、

、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ]-エタノン (CAS 番号 1014535-82-0)、

2-[(4-フルオロフェニル) アミノ]-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1014493-63-0)、

2-[(4-エトキシ-3-メトキシフェニル) アミノ]-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1014422-80-0)、

N-[4-[[2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] フェニル]-アセトアミド (CAS 番号 1013712-88-3)、

1-(7-エチル-1H-インドール-3-イル)-2-[[3-(ヒドロキシメチル) フェニル] アミノ]-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 1012956-97-6)、

10

20

30

40

50

N- [2-クロロ-4- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] フェニル] -アセトアミド (CAS 番号 1011120-58-3)、

1- [4- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] -2-メトキシフェニル] -2-ピロリジノン (CAS 番号 1011119-79-1)、

N-シクロプロピル-4- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] -ベンズアミド (CAS 番号 1011113-94-2)、

2- [(1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) アミノ] -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 949443-90-7)、

1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-2- [(1-プロピル-4-ピペリジニル) アミノ] -エタノン (CAS 番号 941047-24-1)、

2- (シクロペンチルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 931079-25-3)、

1- (1H-インドール-3-イル) -2- [(4-メチルフェニル) アミノ] -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 931016-79-4)、

2- (シクロプロピルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 931000-99-6)、

1- [4- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] フェニル] -2-ピロリジノン (CAS 番号 924713-83-7)、

2- [(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン-4-イル) アミノ] -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 924713-60-0)、

2- [(3, 4-ジメトキシフェニル) アミノ] -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 924712-67-4)、

1- [3- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] フェニル] -2-ピロリジノン (CAS 番号 920952-63-2)、

2-エトキシ-5- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] -N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド (CAS 番号 920883-17-6)、

6- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] -2-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) -オン (CAS 番号 920834-07-7)、

2- [(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) アミノ] -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 920819-87-0)、

3- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] -N-メチル-ベンズアミド (CAS 番号 920672-79-3)、

4- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] -ベンゼンアセトニトリル (CAS 番号 920669-36-9)、

1- (1H-インドール-3-イル) -2- [(4-メトキシフェニル) アミノ] -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 920601-77-0)、

1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-2- (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イルアミノ) エタノン (CAS 番号 878619-92-2)、

N-シクロプロピル-3- [[2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチル] アミノ] -ベンズアミド (CAS 番号 878577-28-7)、

2- [[3- (ヒドロキシメチル) フェニル] アミノ] -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-エタノン (CAS 番号 875166-36-2)、

2- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イル) アミノ] -1- (

10

20

30

40

50

1 H-インドール-3-イル)-2-フェニル-エタノン (CAS 番号 874669-99-5)、

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-(メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

N-(4-(2-(1 H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ)フェニル)イソブチルアミド、

2-((ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)(メチル)アミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

3-(3-(2-(7-エチル-1 H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ)プロピル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン、

10

1-(7-エチル-1 H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチルアミノ)-2-フェニルエタノン、

3-(3-(2-(1 H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ)プロピル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン、

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-(メチル(2,3,4-トリメトキシベンジル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

2-(2-(1 H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)アセトアミド、

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-(モルホリノ(フェニル)メチルアミノ)-2-フェニルエタノン、

20

2-(4-(ジメチルアミノ)ベンジルアミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-(2-(フラン-2-イル)エチルアミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

3-(2-(1 H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ)-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン、

2-(1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)エチルアミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((2-(1 H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)(メチル)アミノ)-N-(4-メトキシフェニル)アセトアミド、

30

2-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチルアミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((2,3-ジメトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3,4-ジメトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルアミノ)エタノン、

2-(1-(フラン-2-イル)エチルアミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

40

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-(メチル(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)エタノン、

2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチルアミノ)-1-(1 H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

1-(1 H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシベンジルアミノ)-2-フ

50

エニルエタノン、

2- (2- (ジメチルアミノ) -1-フェニルエチルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、

1- (1H-インドール-3-イル) -2- (メチル (チオフェン-3-イルメチル) アミノ) -2-フェニルエタノン、

1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-2- (1- (チオフェン-2-イル) エチルアミノ) エタノン、

2- (3, 4-ジメトキシフェネチルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、

1- (1H-インドール-3-イル) -2- (1- (2-メトキシフェニル) エチルアミノ) -2-フェニルエタノン、

10

1- (1H-インドール-3-イル) -2- (4-メトキシベンジルアミノ) -2-フェニルエタノン、

1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-2- (ピリジン-2-イルメチルアミノ) エタノン、

2- (ベンジルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、

2- (フラン-2-イルメチルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、

2- (2- (1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ) -N- (2, 6-ジメチルフェニル) アセトアミド、

20

1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-2- (ピリジン-3-イルメチルアミノ) エタノン、

2- ((2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ-2-イル) メチルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、

1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニル-2- (チオフェン-2-イルメチルアミノ) エタノン、又は、

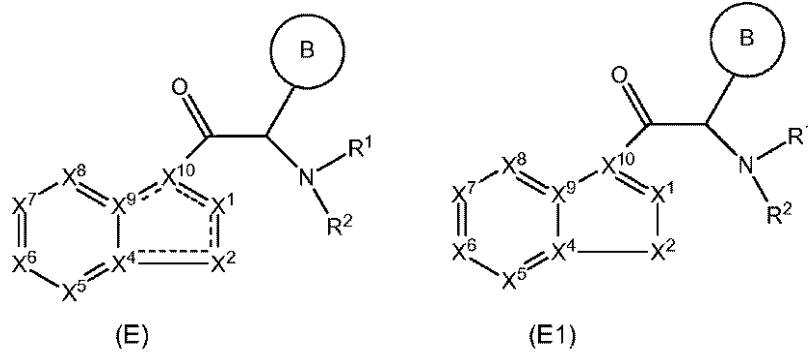
2- (フラン-2-イルメチルアミノ) -1- (1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン。

【0043】

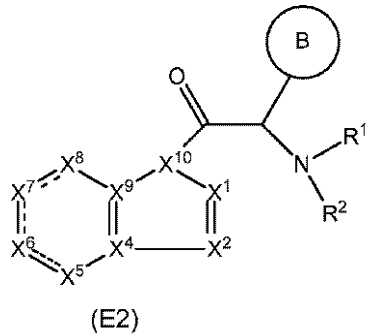
30

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式 (E)、式 (E1) 又は式 (E2) による構造を有する：

【化 4 1】



10



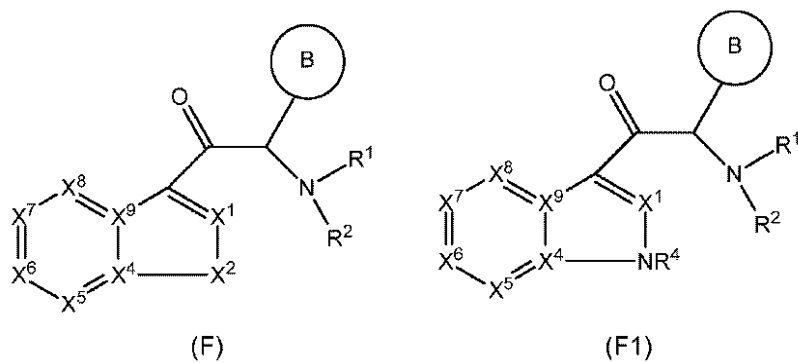
20

(式中、環 B 、 R^1 、 R^2 、点線、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 及び X^{10} は式 (A) 及び式 (B) によって実施形態のいずれか 1 つに規定されるようなものである)。

【0044】

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式 (F) 又は式 (F1) による構造を有する：

【化 4 2】



30

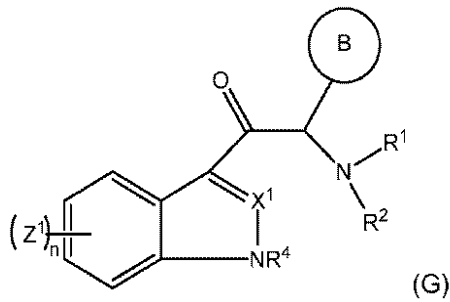
(式中、環 B 、 R^1 、 R^2 、点線、 X^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 及び Z^4 は式 (A) 及び式 (B) によって実施形態のいずれか 1 つに規定されるようなものである)。

40

【0045】

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式 (G) による構造を有する：

【化 4 3】

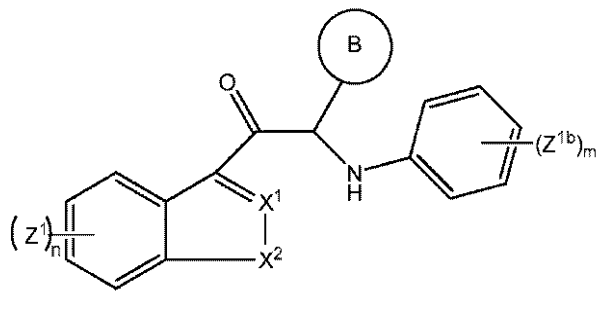


(式中、環 B、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 Z^1 及び R^4 は式 (A) 及び式 (B) によって実施形態のいずれか 1 つに規定されるようなものであり、 n は 0、1、2 及び 3 から選択される)。

【0046】

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式 (H) による構造を有する：

【化 4 4】



(式中、

環 B、それぞれ独立した Z^1 及びそれぞれ独立した Z^{1b} は、式 (A) によって実施形態のいずれか 1 つに記載されるようなものであり、好ましくは Z^{1b} はメタ位又はパラ位に位置しており、好ましくは環 B は非置換のフェニルではなく、

m は 0、1、2 及び 3 から選択され、

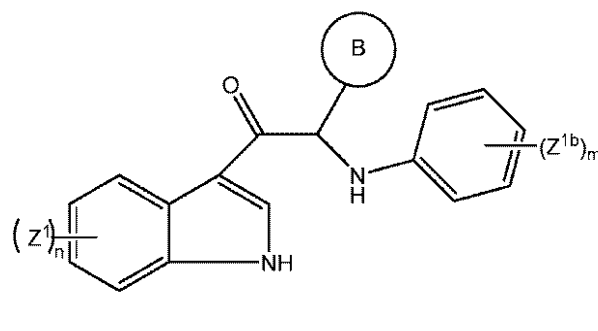
n は 0、1、2 及び 3 から選択され、

X^1 及び X^2 は式 (B) によって実施形態のいずれか 1 つに記載されるようなものである)。

【0047】

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式 (I) による構造を有する：

【化 4 5】

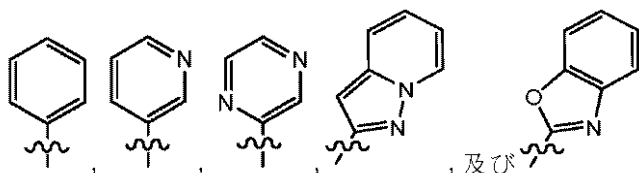


(式中、

環 B、それぞれ独立した Z^1 及びそれぞれ独立した Z^{1b} は、式 (A) によって実施形態のいずれか 1 つに記載されるようなものであり、

好ましくは環 B はアリール及びヘテロアリールから選択され、より好ましくは環 B は、

【化 4 6】



から選択され、ここで上記アリール、ヘテロアリール及び示された環が、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで任意に置換されていてもよく、より好ましくは上記アリールがハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されており、
 好ましくは Z^1 は水素、ハロゲン又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、
 好ましくは Z^{1b} は $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-OCH_2CH_2OH$ 、水素、 $-CH_2-OH$ であり、

10

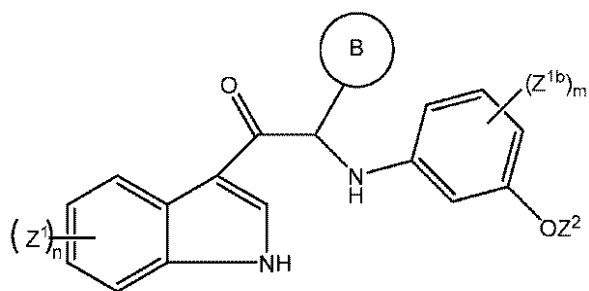
m は 0、1、2 及び 3 から選択され、好ましくは m は 1 及び 2 から選択され、

n は 0、1、2 及び 3 から選択され、好ましくは n は 0 及び 1 から選択される）。

【0048】

別の特定の実施形態では、上記化合物は下記式 (J) による構造を有する：

【化 4 7】



(J)

20

(式中、

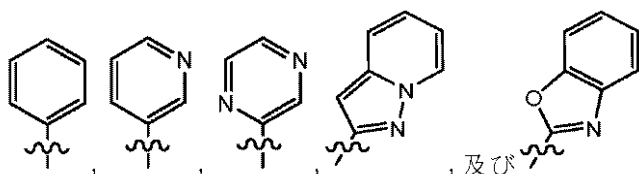
Z^1 は水素、ハロゲン又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

n は 0 及び 1 から選択され、

環 B はアリール及びヘテロアリールであり、より好ましくは環 B は、

30

【化 4 8】



から選択され、ここで上記アリール、ヘテロアリール及び示された環が、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで任意に置換されていてもよく、より好ましくは上記アリールがハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されており、

Z^{1b} は $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2-OH$ であり、

40

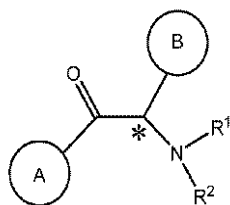
m は 0 及び 1 から選択され、

Z^2 は $C_1 \sim 4$ アルキルである）。

【0049】

本発明の化合物は、下記の式 (A) においてアスタリスクで示されるように、環 B で置換された炭素原子に少なくとも 1 つの不斉中心を提示する。この不斉中心は式 (A) の R 配置又は S 配置で生じ得る。好ましい一実施形態では、上記不斉中心は R 配置をとる。別の好ましい実施形態では、上記不斉中心は S 配置をとる。

【化 4 9】



【0050】

特定の実施形態では、環 A はヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは置換されていなくても又は 1 つ若しくは複数の Z^1 で置換されていてもよい。別の特定の実施形態では、環 A は非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^1 で置換されたインドリル、ベンゾチエニル、ピロロピリジニル、ピリジンイミダゾリル、インダゾリル、テトラヒドロピリジンチエニル、ピラゾールピリジニル及びインドリニルから選択される。より特定の実施形態では、環 A は非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^1 で置換されたインドリル及びインドリニルから選択される。更により詳細には、環 A は非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^1 で置換されたインドール-3-イル及びインドリン-1-イルから選択される。

10

【0051】

本発明の特定の実施形態では、環 A はインドリン-1-イルからは選択されない。

【0052】

別の特定の実施形態では、環 B は、非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換された、フェニル；ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピリジンイミダゾリル、ピリジんピロリル (pyrrolyl)、ピラゾールピリジニル、ベンズピロリル、トリアジニル、プリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ジヒドロイミダゾオキサジニル及びプテリジニルから選択される。更に別の特定の実施形態では、環 B は非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換されたフェニル及びピリジルから選択される。

20

【0053】

別の特定の実施形態では、環 B は複素環であり、該複素環は置換されていなくても又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換されていてもよい。別の特定の実施形態では、環 B は非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換されたアリール及びヘテロアリールから選択される。より特定の実施形態では、環 B はヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは置換されていなくても又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換されていてもよい。

30

【0054】

更により特定の実施形態では、環 B は、非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換された、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピリジンイミダゾリル、ピリジんピロリル、ピラゾールピリジニル、ベンズピロリル、トリアジニル、プリニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びプテリジニルから選択される。

40

【0055】

更により特定の実施形態では、環 B は、非置換の又は 1 つ若しくは複数の Z^{1a} で置換された、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、フリル、チエニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピリジンイミダゾリル、ベンズピロリル、ピラゾールピリジニル及びキノキサリニルから選択される。

【0056】

特定の実施形態では、環 B は非置換のフェニルではない。

50

【0057】

別の特定の実施形態では、 R^2 は水素及び非置換の又は1つ若しくは複数の Z^{1c} で置換されたアルキルから選択される。別の特定の実施形態では、 R^2 は水素及びアルキル（より詳細には $C_{1\sim3}$ アルキル）から選択される。更に別の特定の実施形態では、 R^2 は水素、メチル、エチル及びプロピルから選択される。

【0058】

別の実施形態では、 R^1 は、アリール；複素環；アリールアルキル；アリールアルケニル；アリールアルキニル；複素環－アルキル；複素環－アルケニル；複素環－アルキニル；アリールヘテロアルキル；アリールヘテロアルケニル；アリールヘテロアルキニル；複素環－ヘテロアルキル；複素環－ヘテロアルケニル；複素環－ヘテロアルキニルから選択され、ここで上記アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル、複素環－アルキニル、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルケニル、アリールヘテロアルキニル、複素環－ヘテロアルキル、複素環－ヘテロアルケニル及び複素環－ヘテロアルキニルは置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよい。

10

【0059】

別の実施形態では、 R^1 はアリール；複素環；W－アリール及びW－複素環から選択され、ここで上記アリール、複素環、W－アリール及びW－複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよく、Wは $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルケニル、 $C_{1\sim3}$ アルキニル、 $C_{1\sim3}$ ヘテロアルキル、 $C_{1\sim3}$ ヘテロアルケニル及び $C_{1\sim3}$ ヘテロアルキニルから選択される。

20

【0060】

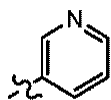
別の特定の実施形態では、 R^1 はアリール；複素環；W－アリール及びW－複素環から選択され、ここで上記アリール、複素環、W－アリール及びW－複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよく、Wは $C_{1\sim3}$ アルキルから選択される。

【0061】

更に別の特定の実施形態では、 R^1 はアリール；複素環； $-CH_2-$ アリール及び $-CH_2-$ 複素環から選択され、ここで上記アリール、複素環、 $-CH_2-$ アリール及び $-CH_2-$ 複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよい。別の実施形態では、 R^1 はアリール及び複素環から選択され、ここで上記アリール及び複素環は置換されていなくても又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されていてもよい。更により特定の実施形態では、 R^1 は非置換の又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換されたフェニル及びピリジンから選択される。更により特定の実施形態では、 R^1 は非置換の又は1つ若しくは複数の Z^{1b} で置換された、フェニル及び、

30

【化50】



から選択される。

40

【0062】

本発明の極めて特定のな実施形態は下記から選択される化合物に関する：

2－（（3－エトキシフェニル）アミノ）－1－（1H－インドール－3－イル）－2－フェニルエタノン、

2－（（4－クロロ－3－メトキシフェニル）アミノ）－1－（1H－インドール－3－イル）－2－フェニルエタノン、

1－（1H－インドール－3－イル）－2－フェニル－2－（（3－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）エタノン、

2－（（3－クロロフェニル）アミノ）－1－（1H－インドール－3－イル）－2－フェニルエタノン、

50

- 2-((3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
- 2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
- 2-((3, 5-ジフルオロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
- 2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
- 1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
- 2-((3-フルオロ-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(ピリジン-3-イルアミノ)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(ピリジン-4-イルアミノ)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-4-イル)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
- 2-(フラン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(チオフェン-2-イル)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(チオフェン-3-イル)エタノン、
- 2-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、
- 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-5-イル)エタノン、
- 2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、
- 2-((2-ヒドロキシピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

10

20

30

40

50

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニル-2 - ((ピリジン-2-イルメチル) アミノ) エタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニル-2 - ((チオフェン-2-イルメチル) アミノ) エタノン、

2 - ((フラン-2-イルメチル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、

3 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ) ベンゾニトリル、

4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-オキソエチル) ベンゾニトリル、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (キノキサリン-6-イル) エタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、

2 - ((2, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、

2 - ((2, 3-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、

3 - (2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-オキソエチル) ベンゾニトリル、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) エタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-(メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、

2 - ((3-エチルフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (イソキノリン-5-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (4-(ピリミジン-5-イル) フェニル) エタノン、

2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1-メチル-1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニル-2 - (キノキサリン-6-イル アミノ) エタノン、

3 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ) - N, N-ジメチルベンズアミド、

3 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ) - N-メチルベンゼンスルホンアミド、

1 - (4-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (3-(ピリミジン-5-イル) フェニル) エタノン、

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン、

6 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2(3H)-オン、

10

20

30

40

50

- 2 - ((3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1
 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - (オキサゾール - 5 - イル) フェ
 ニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 5 - (2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ
) - 2 - オキソエチル) - 1, 3 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3
 H) - オン、
- 4 - (2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イ
 ル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ベンゾニトリル、
- 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((4 - メトキシ - 6 - メチルピリミジン 10
 - 2 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 2 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (1H - インドール - 3 - イル) -
 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) エタノン、
- 2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 1 - (1H - インドール - 3 -
 イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) エタノン、
- 3 - ((2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル) ア
 ミノ) ベンズアミド、
- 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イル) ア
 ミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((5 - メトキシピリジン - 3 - イル) ア 20
 ミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 3 - ((2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル) ア
 ミノ) 安息香酸エチル、
- 1 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピ
 リジン - 2 - イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) エタノン、
- 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((5 - メトキシ - 1, 2, 4 - チアジア
 ザール - 3 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 3 - ((2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル) ア
 ミノ) 安息香酸、
- 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) 30
 アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン -
 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ア
 ミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エタノン、
- 1 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン
 - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (6 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン
 - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (6 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル 40
) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン
 - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 3 - (2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルアセチル)
 - 1H - インドール - 6 - カルボン酸メチル、
- 2 - (6, 8 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2 -
 イル) - 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ
) エタノン、
- 2 - (5 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 1 - (1H - イン
 ドール - 3 - イル) - 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) エタノン、 50

- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 2 - (チアゾール-4-イル) エタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタノン、
- 1 - (7-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 3 - (2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 1H-インドール-6-カルボン酸メチル、
- 1 - (5-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 2 - ((2, 6-ジメトキシピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (8-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((4-メトキシピリミジン-2-イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) エタノン、
- 2 - (3-フルオロフェニル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) エタノン、
- 1 - (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 3 - (2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 1H-インドール-6-カルボニトリル、
- 3 - (2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 1H-インドール-6-カルボニトリル、
- 2 - (6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) エタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (1H-インドール-5-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) エタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタノン、
- 1 - (5-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 1 - (1-メチル-1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (7-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (3-メチルイソオキサゾール-5-イル) エタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) エタノン、
- 1 - (1 - (2-ヒドロキシエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 1 - (1 - (2-アミノエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
- 2 - (3 - (2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 1

H-インドール-1-イル) 酢酸、

2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノン、

2-(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

2-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、 10

2-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

2-(3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル、

1-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

N-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-2-(ジメチルアミノ)-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド、

1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノン、 20

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノン、

1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

4-(2-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾニトリル、

2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、 30

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エタノン、

3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボニトリル、 40

2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-N,N-ジメチル-1H-インドール-5-スルホンアミド、

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-インド 50

- ール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロベンゾニトリル、
 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-3,5-ジフルオロベンゾニトリル、
 1-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-6-カルボン酸、
 1-(1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
 1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(m-トリル)エタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(p-トリル)エタノン、
 1-(6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
 1-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチル、
 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸、
 2-(2-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、
 1-(5-フルオロ-1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
 1-(5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、
 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、
 2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、
 1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、
 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノン、
 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノン、
 1-(7-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノン、
 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノン、
 1-(7-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノン、
 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1-(3-ヒ

- ドロキシプロピル) - 1 H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (6-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) - 2 - ((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (1 H-インドール-3-イル) - 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) - 2 - ((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) エタノン、
 4 - (2 - (1 H-インドール-3-イル) - 1 - ((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) - 2-オキソエチル) ベンゾニトリル、
 1 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニル-1 - (1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニル-1 - (1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) エタノン、
 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニル-1 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) エタノン、
 1 - (1 H-インダゾール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) - 2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) - 2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) エタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニル-1 - (1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニル-1 - (1 H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1-メチル-1 H-インダゾール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (インドリン-1-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 (2 - (3 - (2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルアセチル) - 1 H-インドール-1-イル) エチル) カルバミン酸 tert-ブチル、
 1 - (7-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5-フルオロ-1 H-インドール-3-イル) - 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((2-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) - 1 - (1 H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニル-1 - (1 - ((テトラヒドロフラン-3-イル) スルホニル) - 1 H-インドール-3-イル) エタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1 - ((1-メチル-1 H-イミダゾール-4-イル) スルホニル) - 1 H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1 H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (1 - (エチルスルホニル) - 1 H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (5-フルオロ-1 - (メチルスルホニル) - 1 H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、

10

20

30

40

50

- 1 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン、
- 2 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (2-メトキシピリジン-3-イル) エタノン、
- 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1 - (2-モルホリノエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
- 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニル - 1 - (1 - (ピペリジン-4-イルスルホニル) - 1H-インドール-3-イル) エタノン、
- 4 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ) - 2-メトキシベンゾニトリル、
- 1 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
- 3 - (2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルアセチル) - 1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) - カルボン酸 tert-ブチル、
- 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) - 2-フェニルエタノンヒドロクロリド、
- 1 - (7-メトキシ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
- 1 - (1, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
- 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (7-メチル-1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
- 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (6-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
- 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (6-メチルピリジン-3-イル) エタノン、
- 1 - (5-フルオロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
- 1 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
- 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5 - (メチルスルホニル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
- 1 - (4-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
- 1 - (4-メトキシ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
- 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (6-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
- 4 - (1 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 2-オキソエチル) ベンゾニトリル、
- 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5-フルオロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
- 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) エタノン、
- 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル)

10

20

30

40

50

-) - 2 - (ピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (6-モルホリノ-1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - (イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノン、
 2 - (6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノン、
 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (2-メトキシピリミジン-5-イル) エタノン、
 1 - (5-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) - 2 - ((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) エタノン、
 1 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) - 2 - ((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) エタノン、
 2 - ((3- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 1 - (1- (2- (tert-ブトキシ) エチル) - 6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
 1 - (6-フルオロ-1- (2-ヒドロキシエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((5-エトキシピリジン-3-イル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((5-イソプロポキシピリジン-3-イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((5-エチルピリジン-3-イル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (5-メトキシピラジン-2-イル) エタノン、
 2 - (6-エトキシピリジン-3-イル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノン、
 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (4-メチル-1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((6-メトキシピラジン-2-イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((3- (2- (tert-ブトキシ) エトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((3-エトキシ-5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((3- (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((6- (ジメチルアミノ) - 5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((6-エトキシ-5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 2 - ((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) - 1 - (1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン、
 4 - (1- ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) - 2 - オキソエチル) ベンゾニトリル、
 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((5-メトキシ-6- (メチルアミノ)

- ピリジン-3-イル) アミノ) -2-フェニルエタノン、
 2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル) アミノ) -1-(1H-
 インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、
 2-((3-((ジメチルアミノ) メチル)-5-メトキシフェニル) アミノ) -1-
 (1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、
 2-((3-メトキシフェニル) アミノ) -2-(6-メトキシピリジン-3-イル)
 -1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) エタノン、
 2-((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) -1-(1-メチル-1H-インダゾ
 ール-3-イル) -2-フェニルエタノン、
 1-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -2-((3-メ
 トキシフェニル) アミノ) -2-フェニルエタノン、
 2-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -1-(1H-インドール-
 3-イル) -2-((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル) -2-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル
) -2-((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノン、
 2-((5-(ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) アミノ) -1-(1H-イ
 ンドール-3-イル) -2-フェニルエタノン、
 1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -2-((3-メ
 トキシフェニル) アミノ) -2-フェニルエタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル) -2-((3-メトキシフェニル) アミノ) -2
 - (6-(メチルアミノ) ピリジン-3-イル) エタノン、
 2-((3-メトキシフェニル) アミノ) -2-(5-メトキシピラジン-2-イル)
 -1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) エタノン、
 2-((3-メトキシフェニル) アミノ) -1-(1-メチル-1H-インダゾール-
 3-イル) -2-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル) -2-((3-メトキシフェニル) アミノ) -2
 - (ピラジン-2-イル) エタノン、
 3-(2-((3-メトキシフェニル) アミノ) -2-フェニルアセチル) -1-メチ
 ル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル、
 2-((6-メトキシピラジン-2-イル) アミノ) -1-(1-メチル-1H-イン
 ダゾール-3-イル) -2-フェニルエタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル) -2-((6-メトキシピリジン-2-イル) ア
 ミノ) -2-フェニルエタノン、
 2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル) アミノ) -1-(1-メ
 チル-1H-インダゾール-3-イル) -2-フェニルエタノン、
 2-((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) -1-(1-メチル-1H-インダゾ
 ール-3-イル) -2-(ピリジン-3-イル) エタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル) -2-((6-メトキシピラジン-2-イル) ア
 ミノ) -2-(ピリジン-3-イル) エタノン、
 1-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -2-((3-メ
 トキシフェニル) アミノ) -2-フェニルエタノン、
 2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル) アミノ) -1-(1H-
 インドール-3-イル) -2-(ピリジン-3-イル) エタノン、
 2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル) アミノ) -1-(1H-
 インドール-3-イル) -2-(6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン、
 1-(1H-インドール-3-イル) -2-((6-メトキシピラジン-2-イル) ア
 ミノ) -2-(6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン、
 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) -2-((3-(ヒドロキシメチ
 ル)-5-メトキシフェニル) アミノ) -2-フェニルエタノン、
 3-(2-((3-メトキシフェニル) アミノ) -2-フェニルアセチル) -1-メチ

10

20

30

40

50

ル-1H-インダゾール-6-カルボニトリル、

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノン、

2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノン

、
1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノン、

2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノン、

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノン、

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノン、

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノン、

2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

(-)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

(+)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)エタノン、

1-(1H-インドール-4-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

3-メトキシ-5-((2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)ベンジルアセテート、

2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

1-(イソキノリン-4-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)エタノン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピリジン-2-イル)エタノン、

10

20

30

40

50

2-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)エタノン、

2-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン、

5-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピコリノニトリル、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタノン、 10

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリダジン-3-イル)エタノン、

2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((2,6-ジメトキシピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノン、 20

2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

(-) -1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

(+) -1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

(-) -1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

(+) -1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、 30

(-) -2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

(+) -2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノン、

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン、 40

2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン、

2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン、

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノン、

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル) 50

-) - 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (7-メチル-1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1-メチル-1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (7 - (2-ヒドロキシエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) エタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (7-メチル-1H-インドール-3-イル) エタノン、
 2 - ((3 - (2 - (tert-ブトキシ) エトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (ピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (ピリジン-3-イル) エタノン、
 1 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (ピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((2-フルオロ-3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (6-メチルピリジン-3-イル) エタノン、
 2 - ((4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (o-トリル) エタノン、
 2 - ((3 - (2 - (tert-ブトキシ) エトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) エタノン、
 2 - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) エタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3 - (2 - (tert-ブトキシ) エトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 1 - (5-フルオロ-1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((4-フルオロ-3-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (4 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (7 - (2-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、
 2 - ((3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル)エタノン、

2-((3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート、

1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3-ヒドロキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

4-(3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸エチル、

2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノン、

2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノン、

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノン、

3-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート、

1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

2-(3-フルオロフェニル)-2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン、

2-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート、

1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート、

1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

2-(3-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート、

2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテート、

1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン、

10

20

30

40

50

2-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテート、
1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテート、

1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

10

2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート、

2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

4-(3-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸、

2-(3-(2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテート、

20

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

3-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート、

1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)エタノン、

3-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート

30

1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)エタノン、

3-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート、

40

2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン、

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノン、

4-(3-(1-(4, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ブタン酸、

2-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシ-5-(2-(メチルスルホニル)エチル)フェニル)アミノ)エタノン、

50

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)エタノン、

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(メチルスルホニル)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン、

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)エタノン、

2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)-1-(7-(3-アミノプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)エタノン、

2-(ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)エタノン、

3-(3-(2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロパン酸、

1-(5-(2-アミノエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)エタノン、

1-メチル-4-((2-(5-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)ピロリジン-2-オン、

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシ-5-(メチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-2-(3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル)エタノン、

2-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [3, 4-d] チアゾール-2-イル)-2-((3-(2-ヒドロキシエチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン、

2-((3-(2-アミノエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)エタノン、

2-(ベンゾ [d] チアゾール-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシ-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)エタノン、

2-((3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル)エタノン、

2-(3-((1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-5-メトキシフェニル)酢酸、

2-((3-(3-アミノプロポキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル)エタノン、

1-(5-(アミノメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)エタノン、

1-(7-(アミノメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)エタノン、

1-(5-(2-アミノエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イル)エタノン、

10

20

30

40

50

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシ-5-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)フェニル)アミノ) - 2 - (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) エタノン、

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) エタノン、

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ) - 1 - (7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル) - 2 - (p-トリル) エタノン、

2 - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ) - 1 - (7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル) エタノン、

2 - ((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ) - 1 - (5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン、

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ) - 1 - (5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル) - 2 - (4-フルオロフェニル) エタノン、

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (5-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) エタノン、

2 - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ) - 1 - (1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) エタノン、

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ) - 1 - (5-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) - 2 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタノン、

2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシ-5-(メチルスルホニル)メチル)フェニル)アミノ) エタノン、

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ) - 2 - (3-メチルピリジン-2-イル) - 1 - (7-(メチルスルホニル)メチル)-1H-インドール-3-イル) エタノン、及び、

3 - (3-(2-(6-シアノピリジン-2-イル)-2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル) プロパン酸。

【0063】

本発明の別の態様は、医薬品として使用される式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(D1)、式(D2)、式(D3)、式(D4)、式(D5)、式(E)、式(E1)、式(E2)、式(F)、式(F1)及び式(G)による第1の態様に記載の化合物、並びにそれらの全ての実施形態に関する。

【0064】

本発明の別の態様は、医薬品として使用される式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(D1)、式(D2)、式(D3)、式(D4)、式(D5)、式(E)、式(E1)、式(E2)、式(F)、式(F1)、式(G)、式(H)、式(I)、式(J)による第1の態様に記載の化合物、及びそれらの全ての実施形態に関する。

【0065】

本発明の更に別の態様は、動物、哺乳動物又はヒトにおいてフラビウイルス感染症を予防又は治療する医薬品として使用される本明細書に記載の化合物に関する。特定の実施形態では、フラビウイルス感染症はデングウイルスによる感染症である。本発明は薬剤の製造への本明細書に記載の化合物の使用にも関するものであり、特定の実施形態では、上記薬剤は動物、哺乳動物又はヒトにおいてフラビウイルス感染症を予防又は治療するものである。

【0066】

本発明の別の態様は、本明細書の上記に記載の化合物及びそれらの全ての実施形態を、薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(D1)、式(D2)、式(D3)、式(D4)、式(D5)、式(E)、式(E1)、式(E2)、式(F)、式(F1)及び式(G)から選択される化合物、並びにそれらの全ての実施形態を含む。

【0067】

本発明の別の態様は、有効量の本明細書の上記に記載の化合物及びそれらの全ての実施形態を、薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(D1)、式(D2)、式(D3)、式(D4)、式(D5)、式(E)、式(E1)、式(E2)、式(F)、式(F1)、式(G)

10

【0068】

本発明の更に別の態様は、動物、哺乳動物又はヒトにおいてフラビウイルス感染症を予防又は治療する方法であって、かかる予防又は治療を必要とする動物、哺乳動物又はヒトに、有効用量の本明細書に記載の第1の態様の化合物及びそれらの実施形態を投与することを含む、方法に関する。

【0069】

更に別の態様は、本発明の化合物を作製する方法であって、所望の本発明の化合物が得られるように、イミンをチアゾリウム触媒の存在下において極性変換条件下でアルデヒドと反応させる工程を含む、方法に関する。

20

【0070】

別の実施形態では、本発明は本発明の化合物を作製する方法であって、カルボニルに隣接してメチレンを有するケトン誘導体得られるように、複素環をフリーデルクラフツ条件下で反応させる工程と、 α -ハロゲノケトン得られるように、先で得られたケトンハロゲン化条件下で反応させる工程と、

所望の本発明の化合物得られるように、先で得られた α -ハロゲノケトンアミンで置換する工程と、を含む、方法に関する。

30

【0071】

別の実施形態では、本発明は本発明の化合物を作製する方法であって、 α -ハロゲノアミド誘導体得られるように、ヘテロ環状アミンを2-ハロゲノ-酢酸ハロゲン化物と反応させる工程と、

所望の本発明の化合物得られるように、先で得られた α -ハロゲノアミドアミンで置換する工程と、を含む、方法に関する。

【0072】

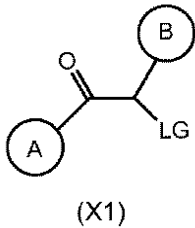
別の実施形態では、本発明は本発明の化合物を作製する方法であって、所望の化合物として β -アミノケトン誘導体得られるように、アルデヒドを触媒の存在下においてイミンと反応させる工程、を含む、方法に関する。

40

【0073】

本発明の一実施形態は、本発明の化合物を作製する方法であって、好適な溶媒中で式(X1)の化合物：

【化 5 1】

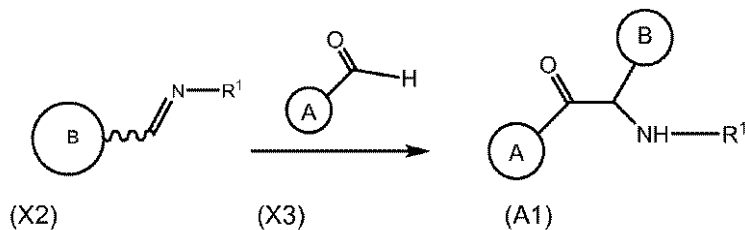


をアミン $R^1 R^2 NH$ と反応させる工程であって、ここで環 A、環 B、 R^1 及び R^2 は本明細書で提示される実施形態のいずれか一つによる意味を有し、LG は当業者に知られる

10

ような脱離基であり、好ましくは塩素、臭素及びヨウ素から選択される、工程、又は、式 (A 1) の化合物が得られるように、触媒及び好適な溶媒の存在下で式 (X 2) のイミンを式 (X 3) のアルデヒドと反応させる工程であって、

【化 5 2】



20

ここで環 A、環 B 及び R^1 は本明細書で提示される実施形態のいずれか一つによる意味を有するが、式 (X 3) 及び式 (A 1) の環 A において、炭素原子はカルボニルと結合している、工程、

を含む、方法に関する。

【0074】

「治療する (treat)」又は「治療すること (treating)」という用語は、本明細書で使用される場合、ウイルス感染症の阻害を通じて治療的利点又は予防的利点をもたらす目的で本発明の化合物又は組成物を被験体に投与することを指していると意図される。治療は、ウイルス感染症の阻害により媒介される、疾患、障害若しくは病態、又はかかる疾患、障害若しくは病態の 1 つ若しくは複数の症状の進行の逆転、改善、軽減、阻害、それらの重症度の低下、又はそれらの予防を含む。「被験体」という用語はかかる治療を必要とする動物又は哺乳動物の患者、例えばヒトを指す。

30

【0075】

特許請求の範囲で用いられる「を含む」という用語は、直前に挙げられた手段に限定するものとはみなさず、他の要素又は工程を排除しないことに留意されたい。

【0076】

本明細書を通じての「一実施形態」又は「或る実施形態」という言及は、その実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造又は特質が、本発明の少なくとも 1 つの実施形態に包含されることを意味する。そのため、本明細書の様々な箇所での「一実施形態では」又は「或る実施形態では」という語句の存在 (appearances) は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すものではないが、そうであってもよい。さらに、この開示から当業者に明らかであるように、1 つ又は複数の実施形態において特定の特徴、構造又は特質を任意に好適に組み合わせることができる。単数の名詞を表すのに不定冠詞又は定冠詞 (例えば "a" 又は "an", "the") が用いられる場合、他に特に記述がない限りこれには複数のその名詞が包含される。

40

【0077】

同様に、本発明の例示的な実施形態の記載において、開示を簡素化し、1 つ又は複数の様々な本発明の態様の理解を助ける目的で、本発明の様々な特徴が単一の実施形態、図面又はその記載にまとめて述べられる場合もあることを理解されたい。

50

【0078】

下記の定義のそれぞれにおいて、炭素原子の数は、一般的に置換基又はリンカーに存在するのが最適な炭素原子の最大数を指す。本願に他に示されない限り、炭素原子の数はその特定の置換基又はリンカーに最適な炭素原子の最大数を指すことを理解されたい。

【0079】

「脱離基」又は「LG」という用語は、本明細書で使用される場合、求核試薬で置き換えられるか又は塩基性条件若しくは酸性条件下で切断若しくは加水分解されやすい化学基を意味する。特定の実施形態では、脱離基はハロゲン原子（例えばC l、B r、I）又はスルホネート（例えばメシレート、トシレート、トリフレート）から選択される。

【0080】

「保護基」という用語は、官能基の特性又は全体として化合物の特性をマスキングする又は変更する化合物の一部分を指す。保護基の化学構造は多岐にわたる。保護基の機能の一つは、親原薬の合成における中間体として働くことである。保護／脱保護に関する化学的保護基及び戦略が当該技術分野において既知である。"Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)を参照されたい。保護基は、例えば化学結合を順序立てて計画的に作製及び切断することで、或る特定の官能基の反応性をマスキングするとともに、所望の化学反応の効率化を助けるのに頻繁に利用されている。化合物の官能基の保護は、極性、親油性（疎水性）及び一般的な分析ツールにより測定することができる他の特性等の保護される官能基の反応性に加えて、他の物理的特性を変更する。化学的に保護された中間体自体は、生物学的に活性であっても又は不活性であってもよい。

【0081】

保護された化合物は、変更された特性、幾つかの場合では、最適化された特性（例えば、細胞膜の通過及び酵素分解又は隔離に対する抵抗性）を*in vitro*及び*in vivo*において示し得る。この役割において、意図される治療効果を有する、保護された化合物は、プロドラッグと称されることがある。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグに変換することであり、ここで、その親薬物は、*in vivo*においてプロドラッグから変換されたときに放出される。活性なプロドラッグは、親薬物よりも効率的に吸収され得るので、プロドラッグは、*in vivo*において親薬物よりも高い効力を有し得る。保護基は、化学中間体の場合*in vitro*において、又はプロドラッグの場合*in vivo*において、除去される。化学中間体の場合、脱保護後に得られる生成物、例えば、アルコールが生理学的に許容可能であることは特に重要ではないが、一般に、生成物が薬理学的に無害であることがより望ましい。

【0082】

「ヒドロカルビル」、「C₁～₁₈ヒドロカルビル」、「ヒドロカルビル基」又は「C₁～₁₈ヒドロカルビル基」という用語は、本明細書で使用される場合、C₁～C₁₈の一次（normal）、二次、三次の不飽和又は飽和の、非芳香族の、非環式又は環式の炭化水素、及びそれらの組合せを指す。そのためこの用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルを含む。

【0083】

「ヘテロヒドロカルビル」、「ヘテロC₁～₁₈ヒドロカルビル」、「ヘテロヒドロカルビル基」、「ヘテロC₁～₁₈ヒドロカルビル基」又は「O、S及びNからなる原子から選択される1つ又は複数のヘテロ原子を任意に含むヒドロカルビル基」という専門用語は、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子（複数の場合もあり）により置き換えられているヒドロカルビル基を指し、そのためヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル及び非芳香族複素環を含む。したがってこの用語はとりわけ例としてアルコキシ、アルケニルオキシ、C_wアルキル-O-C_{18-w}アルキル、C_wアルケニル-O-アルキル、C_wアルキル-NH-C_{18-w}アルケニルを含む。ここではwは1～18のいずれかの数から選択される。

【0084】

「アルキル」又は「 $C_{1 \sim 18}$ アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、不飽和部位を有しない $C_{1 \sim 18}$ の一次、二次又は三次の線形又は環状（又は線形と環状との組合せ）の、分岐鎖又は直鎖の炭化水素を意味する。例としては、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、2-プロピル（*i*Pr）、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル（*i*-Bu）、2-ブチル（*s*-Bu）、2-ジメチル-2-プロピル（*t*-Bu）、1-ペンチル（*n*-ペンチル）、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、シクロプロピルエチレン、メチルシクロプロピレン、2, 3-ジメチル-2-ブチル、シクロペンチルメチレン、3, 3-ジメチル-2-ブチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-ヘプタデシル、*n*-オクタデシル、*n*-ノナデシル、*n*-イコシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。特定の実施形態では、「アルキル」という用語は、本明細書の上記で規定されるように $C_{1 \sim 12}$ 炭化水素、更により詳細には $C_{1 \sim 6}$ 炭化水素、更により詳細には $C_{1 \sim 3}$ 炭化水素を指す。好ましいアルキルは $C_{1 \sim 6}$ アルキルである。別の好ましいアルキルは $C_{1 \sim 4}$ アルキルである。

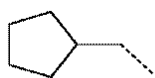
【0085】

「非環式アルキル」又は「線形アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、不飽和部位を有しない、環状ではない $C_{1 \sim 18}$ の一次、二次又は三次の線形、分岐鎖又は直鎖の炭化水素を意味する。例としては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル（*i*Pr）、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル（*i*-Bu）、2-ブチル（*s*-Bu）、2-メチル-2-プロピル（*t*-Bu）、1-ペンチル（*n*-ペンチル）、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2, 3-ジメチル-2-ブチル、3, 3-ジメチル-2-ブチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-ヘプタデシル、*n*-オクタデシル、*n*-ノナデシル及び*n*-イコシルである。

【0086】

「シクロアルキル」又は「 $C_{3 \sim 18}$ シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、他に述べられていなければ、例えばシクロプロピル、シクロプロピルメチレン、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチレン、シクロプロピルエチレン、メチルシクロプロピレン、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、イソプロピル（*isopropyl*）シクロオクチル、シクロオクチルメチレン、ノルボルニル、フェニル、トリメチルトリシクロヘプチル、デカリニル（*decalinyl*）、アダマンチル等の $C_{3 \sim 10}$ 単環式又は $C_{7 \sim 18}$ 多環式の飽和炭化水素からなる又はそれらを含む3個～18個の炭素原子を有する飽和炭化水素の一価ラジカルを意味する。疑義の生じるのを避けるために例えば、シクロペンチルメチレンは、

【化53】



を指し、ここでシクロペンチル上のメチル基は別の基に共役する。さらに疑義の生じるのを避けるために例えば、メチルシクロプロピレンは、

【化 5 4】



を指し、ここでメチルシクロプロピルのシクロプロピルは別の基と共役する。好ましいシクロアルキルは $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである。

【0087】

「アルケニル」又は「 $C_2 \sim 18$ アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp^2 二重結合を有する、 $C_2 \sim C_{18}$ の一次、二次又は三次の線形又は環状の分岐鎖又は直鎖の炭化水素を指す。例としては、エチレン又はビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$)、シクロペンテニル ($-C_5H_7$)、シクロヘキセニル ($-C_6H_9$)、シクロペンテニルプロピレン、メチルシクロヘキセニレン及び5-ヘキセニル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) が挙げられるが、これらに限定されない。二重結合はシス配置又はトランス配置をとることができる。特定の実施形態では、「アルケニル」という用語は本明細書の上記に更に規定されるように $C_1 \sim 12$ 炭化水素、更により詳細には $C_1 \sim 6$ 炭化水素を指す。好ましいアルケニルは $C_2 \sim 6$ アルケニルである。

10

【0088】

「非環式アルケニル」又は「線形アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp^2 二重結合を有する、環状ではない $C_2 \sim C_{18}$ の一次、二次又は三次の線形、分岐鎖又は直鎖の炭化水素を指す。例としては、エチレン又はビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$) 及び5-ヘキセニル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) が挙げられるが、これらに限定されない。二重結合はシス配置又はトランス配置をとることができる。

20

【0089】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp^2 二重結合を有するとともに、 $C_3 \sim 10$ 単環式又は $C_7 \sim 18$ 多環式の炭化水素からなるか又はそれらを含む、3個～18個の炭素原子を有する非芳香族の炭化水素ラジカルを指す。例としては、シクロペンテニル ($-C_5H_7$)、シクロペンテニルプロピレン、メチルシクロヘキセニレン及びシクロヘキセニル ($-C_6H_9$) が挙げられるが、これらに限定されない。二重結合はシス配置又はトランス配置をとることができる。

30

【0090】

「アルキニル」又は「 $C_2 \sim 18$ アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp 三重結合を有する、 $C_2 \sim C_{18}$ の一次、二次又は三次の線形又は環状の分岐鎖又は直鎖の炭化水素を指す。例としては、エチニル ($-C \equiv CH$)、3-エチル-シクロヘプター-1-イニレン、4-シクロヘプター-1-イル-メチレン及び1-プロピニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$) が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、「アルケニル」という用語は本明細書の上記に更に規定されるように $C_1 \sim 12$ 炭化水素、更により詳細には $C_1 \sim 6$ 炭化水素を指す。好ましいアルキニルは $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

40

【0091】

「非環式アルキニル」又は「線形アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp 三重結合を有する、環状ではない $C_2 \sim C_{18}$ の一次、二次、三次の線形、分岐鎖又は直鎖の炭化水素を指す。例としては、エチニル ($-C \equiv CH$) 及び1-プロピニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$) が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0092】

「シクロアルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素－炭素、s p 三重結合を有するとともに、 $C_3 \sim 10$ 単環式又は $C_7 \sim 18$ 多環式の炭化水素からなるか又はそれらを含む、3個～18個の炭素原子を有する非芳香族の炭化水素ラジカルを指す。例としては、シクロヘプター1－イン、3－エチル－シクロヘプター1－イニレン、4－シクロヘプター1－イン－メチレン及びエチレン－シクロヘプター1－インが挙げられるが、これらに限定されない。

【0093】

「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、それぞれ親アルカンの同じ又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を取り除くことにより誘導される2つの一価ラジカル中心を有する、1個～18個の炭素原子（より詳細には $C_1 \sim 12$ 又は $C_1 \sim 6$ 炭素原子）の飽和した分岐鎖又は直鎖の炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキレンラジカルとしては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、1, 2－エチル（ $-CH_2CH_2-$ ）、1, 3－プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、1, 4－ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

「アルケニレン」という用語は、本明細書で使用される場合、それぞれ少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素－炭素、s p² 二重結合を有するとともに、親アルケンの同じ又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を取り除くことにより誘導される2つの一価ラジカル中心を有する、2個～18個の炭素原子（より詳細には $C_2 \sim 12$ 又は $C_2 \sim 6$ 炭素原子）の分岐鎖又は直鎖の炭化水素ラジカルを指す。

【0095】

「アルキニレン」という用語は、本明細書で使用される場合、それぞれ少なくとも1つ（通常1つ～3つ、好ましくは1つ）の不飽和部位、すなわち炭素－炭素、s p 三重結合を有するとともに、親アルキンの同じ又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を取り除くことにより誘導される2つの一価ラジカル中心を有する、2個～18個の炭素原子（より詳細には $C_2 \sim 12$ 又は $C_2 \sim 6$ 炭素原子）の分岐鎖又は直鎖の炭化水素ラジカルを指す。

【0096】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子に置き換えられている非環式アルキルを指すが、上記鎖は2つの隣接したO原子又は2つの隣接したS原子を含有しないものとする。これは上記非環式アルキルの1つ若しくは複数の $-CH_3$ を $-NH_2$ で置き換えることができること及び／又は上記非環式アルキルの1つ若しくは複数の $-CH_2-$ を $-NH-$ 、 $-O-$ 若しくは $-S-$ で置き換えることができることを意味する。上記鎖のS原子を1つ又は2つの酸素原子で任意に酸化してもよく、それによりそれぞれスルホキシド及びスルホンが得られる。さらに本発明の化合物におけるヘテロアルキル基は、任意の炭素又はヘテロ原子にオキシ基又はチオ基を含有することができ、それにより安定した化合物が得られることになる。例示的なヘテロアルキル基としては、アルコール、アルキルエーテル、一級、二級及び三級アルキルアミン、アミド、ケトン、エステル、アルキルスルフィド、並びにアルキルスルホンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

「ヘテロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子により置き換えられている非環式アルケニルを指すが、上記鎖は2つの隣接したO原子又は2つの隣接したS原子を含有しないものとする。これは上記非環式アルケニルの1つ若しくは複数の $-CH_3$ を $-NH_2$ で置き換えることができること、上記非環式アルケニルの1つ若しくは複数の $-CH_2-$ を $-NH-$ 、 $-O-$ 若しくは $-S-$ で置き換えることができること、及び／又は上記非環式アルキニルの

10

20

30

40

50

1つ若しくは複数の $-CH=$ を $-N=$ で置き換えることができることを意味する。上記鎖のS原子を1つ又は2つの酸素原子で任意に酸化してもよく、それによりそれぞれスルホキシド及びスルホンが得られる。さらに本発明の化合物におけるヘテロアルキル基は、任意の炭素又はヘテロ原子にオキシ基又はチオ基を含有することができ、それにより安定した化合物が得られることになる。このため「ヘテロアルケニル」という用語は、イミン、 $-O-$ アルケニル、 $-NH-$ アルケニル、 $-N$ （アルケニル）₂、 $-N$ （アルキル）（アルケニル）及び $-S-$ アルケニルを含む。

【0098】

「ヘテロアルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子により置き換えられている非環式アルキニルを指すが、上記鎖は2つの隣接したO原子又は2つの隣接したS原子を含有しないものとする。これは上記非環式アルキニルの1つ若しくは複数の $-CH_3$ を $-NH_2$ で置き換えることができること、上記非環式アルキニルの1つ若しくは複数の $-CH_2-$ を $-NH-$ 、 $-O-$ 若しくは $-S-$ で置き換えることができること、上記非環式アルキニルの1つ若しくは複数の $-CH=$ を $-N=$ で置き換えることができること、及び／又は上記非環式アルキニルの1つ若しくは複数の $\equiv CH$ を $\equiv N$ で置き換えることができることを意味する。上記鎖のS原子を1つ又は2つの酸素原子で任意に酸化してもよく、それによりそれぞれスルホキシド及びスルホンが得られる。さらに本発明の化合物におけるヘテロアルキニル基は、任意の炭素又はヘテロ原子にオキシ基又はチオ基を含有することができ、それにより安定した化合物が得られることになる。このため「ヘテロアルキニル」という用語は、 $-O-$ アルキニル、 $-NH-$ アルキニル、 $-N$ （アルキニル）₂、 $-N$ （アルキル）（アルキニル）、 $-N$ （アルケニル）（アルキニル）及び $-S-$ アルキニルを含む。

【0099】

「ヘテロアルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子により置き換えられているアルキレンを指すが、上記鎖は2つの隣接したO原子又は2つの隣接したS原子を含有しないものとする。これは上記アルキレンの1つ若しくは複数の $-CH_3$ を $-NH_2$ で置き換えることができること及び／又は上記アルキレンの1つ若しくは複数の $-CH_2-$ を $-NH-$ 、 $-O-$ 若しくは $-S-$ で置き換えることができることを意味する。上記鎖のS原子を1つ又は2つの酸素原子で任意に酸化してもよく、それによりそれぞれスルホキシド及びスルホンが得られる。さらに本発明の化合物におけるヘテロアルキレン基は、任意の炭素又はヘテロ原子にオキシ基又はチオ基を含有することができ、それにより安定した化合物が得られることになる。

【0100】

「ヘテロアルケニレン」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子により置き換えられているアルケニレンを指すが、上記鎖は2つの隣接したO原子又は2つの隣接したS原子を含有しないものとする。これは上記アルケニレンの1つ若しくは複数の $-CH_3$ を $-NH_2$ で置き換えることができること、上記アルケニレンの1つ若しくは複数の $-CH_2-$ を $-NH-$ 、 $-O-$ 若しくは $-S-$ で置き換えることができること、及び／又は上記アルケニレンの1つ若しくは複数の $-CH=$ を $-N=$ で置き換えることができることを意味する。上記鎖のS原子を1つ又は2つの酸素原子で任意に酸化してもよく、それによりそれぞれスルホキシド及びスルホンが得られる。さらに本発明の化合物におけるヘテロアルケニレン基は、任意の炭素又はヘテロ原子にオキシ基又はチオ基を含有することができ、それにより安定した化合物が得られることになる。

【0101】

「ヘテロアルキニレン」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子により置き換えられているアルキニレンを指すが、上記鎖は2つの隣接したO原子又は2つの隣接したS原子を含有しないものとする。これは上記アルキニレンの1つ若しくは複数の $-CH_3$ を $-NH_2$ で置き換えることがで

きること、上記アルキニレンの1つ若しくは複数の $-CH_2-$ を $-NH-$ 、 $-O-$ 若しくは $-S-$ で置き換えることができること、上記アルキニレンの1つ若しくは複数の $-CH=$ を $-N=$ で置き換えることができること、及び/又は上記アルキニレンの1つ若しくは複数の $\equiv CH$ を $\equiv N$ で置き換えることができることを意味する。上記鎖のS原子を1つ又は2つの酸素原子で任意に酸化してもよく、それによりそれぞれスルホキシド及びスルホンが得られる。さらに本発明の化合物におけるヘテロアルキニレン基は、任意の炭素又はヘテロ原子にオキソ基又はチオ基を含有することができ、それにより安定した化合物が得られることになる。

【0102】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、親芳香族環系の炭素原子から水素を取り除くことにより誘導される6個～20個の炭素原子の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。典型的なアリール基としては、1つの環、又は共縮合した2つ若しくは3つの環、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルから誘導されたラジカル等が挙げられるが、これらに限定されない。「親芳香族環系」という用語は、単環式の芳香族環系又は少なくとも1つの環が芳香族である二環式若しくは三環式の環系を意味する。したがってこの実施形態では、典型的なアリール基としては、1つの環、又は共縮合した2つ若しくは3つの環、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレニル、1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロアセナフチレニル、1,2-ジヒドロアセナフチレニル等から誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。特定のアリール基はフェニル及びナフチル、とりわけフェニルである。

【0103】

「アリールアルキル」又は「アリールアルキルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又はsp³炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルに置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。典型的なアリールアルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエチル等が挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は6個～20個の炭素原子を含み、例えばアリールアルキル基のアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、アリール部分は5個～14個の炭素原子である。

【0104】

「アリールアルケニル」又は「アリールアルケニルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルに置き換えられている非環式アルケニルラジカルを指す。アリールアルケニル基は6個～20個の炭素原子を含み、例えばアリールアルケニル基のアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、アリール部分は5個～14個の炭素原子である。

【0105】

「アリールアルキニル」又は「アリールアルキニルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルに置き換えられている非環式アルキニルラジカルを指す。アリールアルキニル基は6個～20個の炭素原子を含み、例えばアリールアルキニル基のアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、アリール部分は5個～14個の炭素原子である。

【0106】

「アリールヘテロアルキル」又は「アリールヘテロアルキルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又はsp³炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルに置き換えられているヘテロアルキルラジカルを指す。アリールヘテロアルキル基は6個～20個の炭素原子を含み、例えばアリールヘテロアルキル基のヘテロアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、アリール部分は5個～14個の炭素原子である。

【0107】

「アリールヘテロアルケニル」又は「アリールヘテロアルケニル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルに置き換えられているヘテロアルケニルラジカルを指す。アリールヘテロアルケニル基は6個～20個の炭素原子を含み、例えばアリールヘテロアルケニル基のヘテロアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、アリール部分は5個～14個の炭素原子である。

【0108】

「アリールヘテロアルキニル」又は「アリールヘテロアルキニル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルに置き換えられているヘテロアルキニルラジカルを指す。アリールヘテロアルキニル基は6個～20個の炭素原子を含み、例えばアリールヘテロアルキニル基のヘテロアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、アリール部分は5個～14個の炭素原子である。

10

【0109】

「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つのN、O、S又はPを含む3個～18個の原子の飽和、不飽和又は芳香族の環系を意味する。このため複素環にはヘテロアリール基が含まれる。本明細書で使用される場合、複素環としては例えば、Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968年)、特に第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及び第9章；"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950年～現在)、特に第13巻、第14巻、第16巻、第19巻及び第28巻；Katritzky, Alan R., Rees, C.W. and Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996年)；及びJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566に記載される複素環が挙げられるが、これらの複素環に限定されない。特定の実施形態では、この用語はピリジル、ジヒドロピリジル (dihydropyridyl)、テトラヒドロピリジル (ペペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄が酸化した (sulfur oxidized) テトラヒドロチオフェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ペペリジニル、4-ペペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、ビス-テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ビス-テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル (indazolyl)、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル及びイサチノイルを意味する。

20

30

40

【0110】

「ヘテロアリール」という用語は少なくとも1つのN、O、S又はPを含む5個～18個の原子の芳香族環系を意味し、このため芳香族複素環を指す。ヘテロアリールの例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、s-トリアジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル及びピロリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0111】

50

「非芳香族複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つのN、O、S又はPを含む3個～18個の原子の飽和又は不飽和の非芳香族環系を意味する。

【0112】

「複素環－アルキル」又は「複素環－アルキルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又はsp³炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。複素環－アルキル基の例は2－ピリジルーメチレンである。複素環－アルキル基は6個～20個の原子を含み、例えば複素環－アルキル基のアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、複素環部分は3個～14個の原子である。

【0113】

「複素環－アルケニル」又は「複素環－アルケニルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられている非環式アルケニルラジカルを指す。複素環－アルケニル基は6個～20個の原子を含み、例えば複素環－アルケニル基のアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、複素環部分は3個～14個の原子である。

【0114】

「複素環－アルキニル」又は「複素環－アルキニルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられている非環式アルキニルラジカルを指す。複素環－アルキニル基は6個～20個の原子を含み、例えば複素環－アルキニル基のアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、複素環部分は3個～14個の原子である。

【0115】

「複素環－ヘテロアルキル」又は「複素環－ヘテロアルキルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又はsp³炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられているヘテロアルキルラジカルを指す。複素環－ヘテロアルキル基は6個～20個の原子を含み、例えば複素環－ヘテロアルキル基のヘテロアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、複素環部分は3個～14個の原子である。

【0116】

「複素環－ヘテロアルケニル」又は「複素環－ヘテロアルケニルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられているヘテロアルケニルラジカルを指す。複素環－ヘテロアルケニル基は6個～20個の原子を含み、例えば複素環－ヘテロアルケニル基のヘテロアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、複素環部分は3個～14個の原子である。

【0117】

「複素環－ヘテロアルキニル」又は「複素環－ヘテロアルキニルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられているヘテロアルキニルラジカルを指す。複素環－ヘテロアルキニル基は6個～20個の原子を含み、例えば複素環－ヘテロアルキニル基のヘテロアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、複素環部分は3個～14個の原子である。

【0118】

「ヘテロアリール－アルキル」又は「ヘテロアリール－アルキルー」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又はsp³炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロアリール(heteroaryl)ラジカルに置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。ヘテロアリール－アルキル基の例は2－ピリジルーメチレンである。ヘテロアリール－アルキル基は6個～20個の原子を含み、例えばヘテロアリール－アルキル基のアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は5個～14個の原子である。

【0119】

「ヘテロアリール－アルケニル」又は「ヘテロアリール－アルケニルー」という用語は

10

20

30

40

50

、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロアリールラジカルに置き換えられている非環式アルケニルラジカルを指す。ヘテロアリール-アルケニル基は6個～20個の原子を含み、例えばヘテロアリール-アルケニル基のアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は5個～14個の原子である。

【0120】

「ヘテロアリール-アルキニル」又は「ヘテロアリール-アルキニル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロアリールラジカルに置き換えられている非環式アルキニルラジカルを指す。ヘテロアリール-アルキニル基は6個～20個の原子を含み、例えばヘテロアリール-アルキニル基のアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は5個～14個の原子である。

10

【0121】

「ヘテロアリール-ヘテロアルキル」又は「ヘテロアリール-ヘテロアルキル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又はsp³炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられているヘテロアルキルラジカルを指す。ヘテロアリール-ヘテロアルキル基は6個～20個の原子を含み、例えばヘテロアリール-ヘテロアルキル基のヘテロアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は5個～14個の原子である。

【0122】

「ヘテロアリール-ヘテロアルケニル」又は「ヘテロアリール-ヘテロアルケニル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロアリールラジカルに置き換えられているヘテロアルケニルラジカルを指す。ヘテロアリール-ヘテロアルケニル基は6個～20個の原子を含み、例えばヘテロアリール-アルケニル基のヘテロアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は5個～14個の原子である。

20

【0123】

「ヘテロアリール-ヘテロアルキニル」又は「ヘテロアリール-ヘテロアルキニル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロアリールラジカルに置き換えられているヘテロアルキニルラジカルを指す。ヘテロアリール-ヘテロアルキニル基は6個～20個の原子を含み、例えばヘテロアリール-ヘテロアルキニル基のヘテロアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は5個～14個の原子である。

30

【0124】

「非芳香族複素環-アルキル」又は「非芳香族複素環-アルキル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又はsp³炭素原子に結合した水素原子の1つが非芳香族複素環ラジカルに置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。非芳香族複素環-アルキル基は6個～20個の原子を含み、例えば非芳香族複素環-アルキル基のアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、非芳香族複素環部分は3個～14個の原子である。

【0125】

「非芳香族複素環-アルケニル」又は「非芳香族複素環-アルケニル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが非芳香族複素環ラジカルに置き換えられている非環式アルケニルラジカルを指す。非芳香族複素環-アルケニル基は6個～20個の原子を含み、例えば非芳香族複素環-アルケニル基のアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、非芳香族複素環部分は3個～14個の原子である。

40

【0126】

「非芳香族複素環-アルキニル」又は「非芳香族複素環-アルキニル-」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが非芳香族複素環ラジカルに置き換えられている非環式アルキニルラジカルを指す。非芳香族複素環-アルキニル基は6個～20個の原子を含み、例えば非芳香族複素環-アルキニル基のアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、非芳香族複素環部分は3個～14個の原子である。

50

【0127】

「非芳香族複素環－ヘテロアルキル」又は「非芳香族複素環－ヘテロアルキル－」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の1つが複素環ラジカルに置き換えられているヘテロアルキルラジカルを指す。非芳香族複素環－ヘテロアルキル基は6個～20個の原子を含み、例えば非芳香族複素環－ヘテロアルキル基のヘテロアルキル部分は1個～6個の炭素原子であり、非芳香族複素環部分は3個～14個の原子である。

【0128】

「非芳香族複素環－ヘテロアルケニル」又は「非芳香族複素環－ヘテロアルケニル－」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが非芳香族複素環ラジカルに置き換えられているヘテロアルケニルラジカルを指す。非芳香族複素環－ヘテロアルケニル基は6個～20個の原子を含み、例えば非芳香族複素環－ヘテロアルケニル基のヘテロアルケニル部分は1個～6個の炭素原子であり、非芳香族複素環部分は3個～14個の原子である。

10

【0129】

「非芳香族複素環－ヘテロアルキニル」又は「非芳香族複素環－ヘテロアルキニル－」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子に結合した水素原子の1つが非芳香族複素環ラジカルに置き換えられているヘテロアルキニルラジカルを指す。非芳香族複素環－ヘテロアルキニル基は6個～20個の原子を含み、例えば非芳香族複素環－ヘテロアルキニル基のヘテロアルキニル部分は1個～6個の炭素原子であり、非芳香族複素環部分は3個～14個の原子である。

20

【0130】

例として、炭素が結合した複素環は、ピリジンの2位、3位、4位、5位若しくは6位、ピリダジンの3位、4位、5位若しくは6位、ピリミジンの2位、4位、5位若しくは6位、ピラジンの2位、3位、5位若しくは6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ピロール若しくはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位若しくは5位、オキサゾール、イミダゾール若しくはチアゾールの2位、4位若しくは5位、イソオキサゾール、ピラゾール若しくはイソチアゾールの3位、4位若しくは5位、アジリジンの2位若しくは3位、アゼチジンの2位、3位若しくは4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位若しくは8位、又はイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位若しくは8位で結合する。更により典型的には、炭素が結合した複素環には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル又は5-チアゾリルが含まれる。例として、窒素が結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又は β -カルボリンの9位で結合する。更により典型的には、窒素が結合した複素環には、1-アジリジル、1-アゼテジル (azetetyl)、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル及び1-ピペリジニルが含まれる。

30

40

【0131】

本明細書で使用される場合、他に特に記述がない限り、「アルコキシ」、「シクロアルコキシ」、「アリールオキシ」、「アリールアルキルオキシ」、「複素環オキシ」、「アルキルチオ」、「シクロアルキルチオ」、「アリールチオ」、「アリールアルキルチオ」及び「複素環チオ」という用語は、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、チオエチル、チオメチル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、メルカプトベンジル等のアルキル基、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル又は複

50

素環（これらはそれぞれ本明細書で定義されるようなものである）がそれぞれ、単結合によって酸素原子又は硫黄原子と結合している置換基を指す。同じ定義がアルキルだけでなくアルケニルラジカル及びアルキニルラジカルにも適用される。好ましいアルコキシはC₁～C₆アルコキシであり、別の好ましいアルコキシはC₁～C₄アルコキシである。

【0132】

本明細書で使用される場合、他に特に記述がない限り、「ハロゲン」という用語は、フッ素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）及びヨウ素（I）からなる群から選択される任意の原子を意味する。

【0133】

置換基について本明細書で使用される場合、他に特に記述がない限り、「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アリール」、「置換複素環」、「置換アリールアルキル」、「置換複素環－アルキル」等における「置換」という用語は本明細書で規定される化学構造を指し、ここで上記ヒドロカルビル基、ヘテロヒドロカルビル基及び／又は上記アリール若しくは複素環は1つ又は複数（好ましくは1つ、2つ、3つ、4つ、5つ又は6つ）の置換基で任意に置換されていてもよく、これは1つ又は複数の水素原子がそれぞれ独立して置換基に置き換えられていることを意味する。典型的な置換基としては、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環－アルキル、複素環－アルケニル及び複素環－アルキニル、 $-X$ 、 $-Z$ 、 $-O^-$ 、 $-OZ$ 、 $=O$ 、 $-SZ$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NZ_2$ 、 $-N^+Z_3$ 、 $=NZ$ 、 $=N-OZ$ 、 $-CX_3$ （例えばトリフルオロメチル）、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-N=C=S$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NZC(O)Z$ 、 $-NZC(S)Z$ 、 $-NZC(O)O^-$ 、 $-NZC(O)OZ$ 、 $-NZC(S)OZ$ 、 $-NZC(O)NZZ$ 、 $NZC(NZ)Z$ 、 $NZC(NZ)NZZ$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(NZ)Z$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OZ$ 、 $-S(O)_2Z$ 、 $-OS(O)_2OZ$ 、 $-OS(O)_2Z$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2NZ$ 、 $-S(O)Z$ 、 $-OP(O)(OZ)_2$ 、 $-P(O)(OZ)_2$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ)(O^-)$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)Z$ 、 $-C(O)X$ 、 $-C(S)Z$ 、 $-C(O)OZ$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OZ$ 、 $-C(O)SZ$ 、 $-C(S)SZ$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(S)NZZ$ 、 $-C(NZ)NZZ$ 、 $-OC(O)Z$ 、 $-OC(S)Z$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ$ 、 $-OC(S)OZ$ が挙げられるが、これらに限定されず、特定の実施形態では上記置換基は独立して上記のものからなる群から選択され、ここでXはそれぞれ独立してF、Cl、Br又はIから選択されるハロゲンであり、Zはそれぞれ独立して-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、複素環、保護基又はプロドラッグ部分であり、窒素原子に結合した2つのZは、結合する窒素原子とともに複素環を形成する。アルキル（アルキレン）、アルケニル（アルケニレン）及びアルキニル（アルキニレン）基も同様に置換されていてもよい。

【0134】

本発明の化合物における2つ以上の部位に見られる任意の置換基の指定は独立して選択されるものとする。

【0135】

置換基は任意に結合を含めて又は含めずに指定される。結合表示に関わらず、置換基が多価である場合（言及される構造での位置に基づくものである）、置換基のあらゆる可能な配向が意図される。

【0136】

本明細書で使用される場合、他に特に記述がない限り、「溶媒和物」という用語は、好適な無機溶媒（例えば水和物）又は限定されるものではないが、アルコール、ケトン、エ

10

20

30

40

50

ステル、エーテル、ニトリル等の有機溶媒とともに、本発明の誘導体によって形成され得る任意の組合せを含む。

【0137】

「ヘテロ原子（複数の場合もあり）」という用語は、本明細書で使用される場合、窒素（四級化していてもよい）、酸素及び硫黄（スルホキッド及びスルホンを含む）から選択される原子を意味する。

【0138】

「ヒドロキシ」という用語は本明細書で使用される場合、 $-OH$ を意味する。

【0139】

「カルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、二重結合によって酸素と結合した炭素原子、すなわち $C=O$ を意味する。

10

【0140】

「アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、 $-NH_2$ 基を意味する。

【0141】

本発明の化合物はウイルス感染症、より具体的にはフラビウイルス感染症の治療又は予防に用いられる。

【0142】

フラビウイルスはフラビウイルス科の1つの属である。この属には、西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス及び脳炎を引き起こし得る幾つかの他のウイルスが含まれる。フラビウイルスは、共通する、サイズ（ $40\text{ nm} \sim 65\text{ nm}$ ）、対称性（エンベロープを持つ（enveloped）正二十面体のヌクレオカプシド）、核酸（プラスセンス一本鎖のRNA、およそ10000塩基 $\sim$ 11000塩基）及び電子顕微鏡での外観を有する。これらのウイルスは感染した節足動物（蚊又はダニ）による刺咬により伝播する。

20

【0143】

本発明の化合物はデングウイルスの複製に対して特に有効である。デングウイルスについては、異なるが、密接に関連した4種の血清型（DENV-1、DENV-2、DENV-3及びDENV-4）が知られている。デング熱は、世界中の熱帯及び亜熱帯地域のほとんどで、主に都市部及び準都市部において流行している。世界保健機構（WHO）によると、25億人（その内10億が子供）にDENV感染症の危険性がある（WHO, 2002）。世界中で毎年、推定5000万 $\sim$ 1億症例のデング熱（DF）、50万症例の重度のデング疾患（すなわちデング出血熱（DHF）及びデング熱ショック症候群（DSS））が起こり、2万を超える人を死に至らしめている。DHFは流行地域の子供の中で入院及び死亡の主な原因になっている。全体として、デング熱はアルボウイルス病の最も多い原因を占めている。南米、東南アジア及び西太平洋に位置する国々（ブラジル、プエルトリコ、ベネズエラ、カンボジア、インドネシア、ベトナム、タイを含む）での近年の大発生のために、デング熱症例数がここ数年に亘って激増している。疾患が新たな地域に拡散することでデング熱症例数が増加するだけでなく、大発生がより深刻化する傾向にある。

30

【0144】

デング疾患を予防及び／又は制御するために、現時点で利用可能な唯一の方法は媒介生物を制御する蚊根絶戦略である。デング熱のワクチンの開発が進められているが、多くの困難に直面している。これには抗体依存性感染増強（ADE）と呼ばれる現象の存在がある。1つの血清型による感染症からの回復は、その血清型に対する終生免疫をもたらすが、他の3種の血清型の1つによる後の感染に対しては部分的かつ一時的な保護しか与えない。別の血清型による感染の後、既存の異種抗体は新たに感染したデングウイルス血清型と複合体を形成するが、病原菌を中和することはない。それどころか、細胞へのウイルス侵入が促進され、無制御のウイルス複製及びより高いピークのウイルス力価が生じると考えられている。一次感染及び二次感染の両方において、より高いウイルス力価がより重度のデング疾患と関連付けられる。母性抗体は授乳により乳児へと容易に伝達する可能性があることから、このことは子供が成人よりも重度のデング疾患に罹りやすい理由の1つで

40

50

あると考えられる。

【0145】

高度浸淫性地域とも呼ばれる2種以上の血清型が同時期に流布している場所では、二次的なより重度の感染症を被る危険性が高まることから、重篤な Dengue 疾患の危険性が極めて高くなる。その上、高度浸淫状況では、より毒性の強い株が発生する可能性が増大することで、Dengue 出血熱 (DHF) 又は Dengue 熱ショック症候群の可能性が高まる。

【0146】

1つ又は複数の本発明の化合物及び本明細書に記載される式の化合物を使用する場合、化合物 (複数の場合もあり) を治療対象の動物又は哺乳動物 (ヒトを含む) に、当該技術分野で既知の任意の手段によって、すなわち経口で、鼻内に、皮下に、筋肉内に、皮内

10

に、静脈内に、動脈内に、非経口で又はカテーテル挿入によって投与することができ、とりわけヒト及び他の哺乳動物においてウイルス感染症を治療する化合物 (複数の場合もあり) の調製物の治療的有効量は好ましくは、本明細書で規定される式の化合物のフラビウウイルスの複製を阻害する量であり、血漿レベルが $1 \mu\text{g}/\text{ml} \sim 100 \text{mg}/\text{ml}$ 、任意に $10 \text{mg}/\text{ml}$ となる量に相当する。

【0147】

本発明は更に、治療を必要とする患者に治療的有効量の本発明の化合物を投与することにより、被験体又は患者においてウイルス感染症を予防又は治療する方法に関する。とりわけヒト及び他の哺乳動物においてウイルス感染症を治療する化合物 (複数の場合もあり) の治療的有効量は、フラビウウイルスの複製を阻害する量であるのが好ましい。好適な投与量は通常、ヒトについては体重 1kg 当たり1日に付き $0.001 \text{mg} \sim 60 \text{mg}$ 、任意で $0.01 \text{mg} \sim 10 \text{mg}$ 、任意で $0.1 \text{mg} \sim 1 \text{mg}$ の範囲である。治療対象の病態及び患者の状態に応じて、上記有効量の化合物を、1日に付き幾つかのサブユニットに分けるか、又は2日以上間隔をあけて投与してもよい。

20

当該技術分野における従来どおりに、複合薬における相乗効果の評価は、Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27において Chou et al. によって説明されるように 50% 有効原理を用いた個々の薬物間の相互作用の定量化を分析することにより行うことができる。要約すると、この原理では、2つの薬物間の相互作用 (相乗作用、相加作用、拮抗作用) を、下記式で規定された複合指標 (以下 CI と呼ぶ) を用いて定量化することができることが述べ

30

【0148】

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

(式中 ED_x は、所与の効果をもたらすのに必要とされる、単独で使用される第1の薬物若しくは第2の薬物の用量 (1a、2a)、又はそれぞれ第2の薬物と併用した第1の薬物若しくは第1の薬物と併用した第2の薬物の用量 (1c、2c) である。上記の第1の薬物と第2の薬物とが、 $CI < 1$ 、 $CI = 1$ 又は $CI > 1$ に応じてそれぞれ、相乗効果又は相加効果又は拮抗効果を示す。

40

【0149】

さらにウイルス感染症に対する本発明の医薬組成物又は複合調製物の相乗活性は、限定されるものではないが、J. Biol. Chem. (1954) 208:477-488において Elion et al. によって、及び Antimicrob. Agents Chemother. (1984) 25:515-517において Baba et al. によって以前に説明されるように、分画阻害濃度 (以下、 FIC と称する) を算出するのに EC_{50} を用いたアイソボログラム法等の1つ又は複数の試験を用いて容易に決定することができる。複合化合物の FIC に相当する最小 FIC 指数 (例えば $FIC_x + FIC_y$) が 1.0 に等しい場合、組合せは相加的なものであると考えられ、最小 FIC 指数が 1.0 ~ 0.5 である場合、組合せは重相乗的なものであると規定され、最小 FIC 指数が 0.5 未満である場合、組合せは相乗的なものと規定される。最小 FIC 指数が 1.0

50

～2.0である場合、組合せは拮抗的なものであると規定され、最小FIC指数が2.0を超える場合、組合せは拮抗的なものであると規定される。

【0150】

この原理は様々な本発明の異なる抗ウイルス薬の組合せ又は本発明の抗ウイルス薬と抗ウイルス活性を示す若しくは免疫応答を刺激する他の薬物との組合せに適用することができる。

【0151】

そのため本発明は、ウイルス感染症に対して相乗効果を有するとともに、下記のいずれかを含有する医薬組成物又は複合調製物に関する：

A) フラビウイルス感染症の治療若しくは予防において同時に、別個に若しくは連続して使用される、

(a) 本発明の化合物の2種以上の組合せ、及び、

(b) 任意で1つ若しくは複数の薬学的賦形剤若しくは薬学的に許容可能な担体、又は、

B) フラビウイルス感染症の治療若しくは予防において同時に、別個に若しくは連続して使用される、

(c) 1つ若しくは複数の抗ウイルス剤及び／又は免疫刺激剤、及び、

(d) 少なくとも一種の本発明の化合物、及び、

(e) 任意に1つ若しくは複数の医薬賦形剤若しくは薬学的に許容可能な担体。

【0152】

本発明の相乗的な抗ウイルス組成物又は複合調製物に含入させるのに好適な抗ウイルス剤にはリバビリンが含まれる。

【0153】

本発明の相乗的な抗ウイルス組成物又は複合調製物に含入させるのに好適な免疫刺激剤にはインターフェロンが含まれる。

【0154】

ウイルス感染症に対する相乗活性を有する本発明による医薬組成物又は複合調製物は、調製物の使用目的及び予想される効果に応じて広範な含量範囲で本発明の化合物を含有することができる。概して、複合調製物での本発明の相乗的な抗ウイルス組成物に含まれる本発明の化合物の含量は、0.1重量%～99.9重量%、好ましくは1重量%～99重量%、より好ましくは5重量%～95重量%の範囲である。

【0155】

本発明の特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、フラビウイルス感染症、より好ましくはデングウイルス感染症の治療又は予防のために他の治療剤と併用して用いることができる。そのため本発明は、

(a) 1つ又は複数の本明細書に記載の式の化合物と、

(b) 哺乳動物においてフラビウイルス感染症、特にデングウイルス感染症に対して相乗効果をもたらすようなそれぞれの割合での、例えばウイルス感染症療法において同時に、別々に又は連続して使用する複合調製物の形態の生物学的に活性のある作用物質としての1つ又は複数のピコルナウイルス酵素阻害剤と、を含む組成物の使用に関する。

【0156】

より包括的には、本発明は、生物活性（特に抗ウイルス活性）を有する作用物質として又は診断剤として有用である、式(A)、式(B)、式(C)、式(D-1)、式(D-2)、式(E)、式(F)及び式(G)の化合物、並びにそれらの全ての実施形態に関する。本発明に関して言及された使用はいずれも非医療的使用、非治療的使用、非診断的使用若しくは排他的にin vitroでの使用、又は動物とはかけ離れた細胞に関する使用に限定され得る。

【0157】

より包括的には、本発明は、生物活性（特に抗ウイルス活性）を有する作用物質として

10

20

30

40

50

又は診断剤として有用である、式(A)、式(B)、式(C)、式(D-1)、式(D-2)、式(E)、式(F)、式(G)、式(H)、式(I)、式(J)の化合物、及びそれらの全ての実施形態に関する。本発明に関して言及された使用はいずれも非医療的使用、非治療的使用、非診断的使用若しくは排他的に *in vitro* での使用、又は動物とはかけ離れた細胞に関する使用に限定され得る。

【0158】

当業者は本発明の化合物は、とりわけ環境 pH に応じて多くの異なるプロトン化状態で存在し得ることも認識している。本明細書で与えられる構造式は幾つかの可能性のあるプロトン化状態の一つでのみ化合物を示しているが、これらの構造は例示的なものに過ぎず、本発明は任意の特定のプロトン化状態に限定されず、すなわちあらゆるプロトン化形態の化合物が本発明の範囲内にあることを意図することが理解される。

10

【0159】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書の式の化合物が形成することができる薬学的に活性のある非毒性塩形態を意味する。そのため、本発明の化合物は任意で、本明細書の化合物の塩、とりわけ例えば Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} を含有する薬学的に許容可能な非毒性塩を含む。このような塩には、アルカリ金属イオン及びアルカリ土類金属イオン又はアンモニウムイオン及び第四級アミノイオン等の適切な陽イオンと、酸陰イオン部分、典型的にはカルボン酸との組合せによって誘導されるものが含まれ得る。本発明の化合物は複数の正電荷又は負電荷を有し得る。本発明の化合物の正味電荷は正電荷又は負電荷のいずれかであり得る。典型的に任意の関連する対イオンは、化合物を得る合成方法及び／又は単離方法によって決まる。典型的な対イオンとしては、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、リチウム、ハロゲン化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩等、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。任意の関連する対イオンの同一性は本発明の重要な特徴ではなく、本発明は任意のタイプの対イオンと関連する化合物を包含することが理解される。その上、化合物が多様な異なる形態で存在し得ることから、本発明は対イオンに関連する化合物の形態（例えば乾燥塩）だけでなく、対イオンに関連しない形態（例えば水溶液又は有機溶液）も包含することが意図される。金属塩は典型的に、金属水酸化物を本発明の化合物と反応することにより調製される。このようにして調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 及び K^+ を含有する塩である。溶解度が低い金属塩を、適切な金属化合物の添加によってより溶解度の高い塩の溶液から析出させることができる。加えて、塩は或る特定の有機酸又は無機酸の塩基中心、典型的にはアミン又は酸性基への酸付加により形成され得る。かかる適切な酸の例としては、例えばヒドロハロゲン酸 (hydrohalogen acids)、例えば塩酸又は臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、又は例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキソプロパン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわちエタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわちブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸（すなわち2-ヒドロキシ安息香酸）、p-アミノサリチル酸等の有機酸が挙げられる。さらに、この用語には、例えば水和物、アルコール和物 (alcoholates) 等の本明細書の式の化合物及びそれらの塩が形成することができる溶媒和物も含まれる。最後に、本明細書の組成物は、水和物といった、非イオン形態及び両性イオン形態の本発明の化合物と、化学量論量の水とを組み合わせたものを含むことが理解される。

20

30

40

【0160】

本発明の範囲内には、親化合物と、タンパク質成分として見出される1つ又は複数のアミノ酸、とりわけ自然発生的なアミノ酸との塩も包含される。アミノ酸は典型的には、塩基性基若しくは酸性基、例えばリシン、アルギニン若しくはグルタミン酸、又はグリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン若しくはロイシン等の中性基を有する側鎖を有するものである。

【0161】

50

本発明の化合物にはその生理学的に許容可能な塩も含まれる。本発明の化合物の生理学的に許容可能な塩の例としては、アルカリ金属（例えばナトリウム）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）、アンモニウム及び NX^{4+} （式中Xは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである）等の適切な塩基から誘導される塩が挙げられる。水素原子又はアミノ基の生理学的に許容可能な塩としては、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸及びコハク酸等の有機カルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、並びに塩酸、硫酸、リン酸及びスルファミン酸等の無機酸の塩が挙げられる。ヒドロキシ基を含有する化合物の生理学的に許容可能な塩には、上記化合物の陰イオンと、 Na^+ 及び NX_4^+ （式中、Xは典型的に独立してH又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から選択される）等の好適な陽イオンとを組み合わせたものが含まれる。しかしながら、生理学的に許容可能ではない酸又は塩基の塩も、例えば生理学的に許容可能な化合物の調製又は精製において利用することができる。塩は、生理学的に許容可能な酸又は塩基から誘導されるかに関わらず全て、本発明の範囲内である。

【0162】

薬学的に許容可能な酸付加塩を形成するのに好ましい陰イオンは、酢酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、安息香酸イオン、重炭酸イオン、重酒石酸イオン、臭化物イオン、エデト酸カルシウムイオン、カンシル酸イオン（camsylate）、炭酸イオン、塩化物イオン、クエン酸イオン、二塩酸イオン、エデト酸イオン、エジシル酸イオン、エストレートイオン（estolate）、エシレートイオン（esylate）、フマル酸イオン、グルセプト酸イオン、グルコン酸イオン、グルタミン酸イオン、グリコリルアルサニル酸イオン（glycolylarsanilate）、ヘキシルレゾルシン酸イオン、ヒドラバミンイオン、臭化水素酸イオン、塩酸イオン、ヒドロキシナフトエ酸イオン、ヨウ化物イオン、イセチオン酸イオン、乳酸イオン、ラクトビオン酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、マンデル酸イオン、メシル酸イオン、臭化メチルイオン、硝酸メチルイオン、硫酸メチルイオン、ムチン酸イオン、ナプシル酸イオン、硝酸イオン、パモ酸イオン（エンボン酸イオン）、パントテン酸イオン、リン酸／二リン酸イオン、ポリガラクトロン酸イオン、サリチル酸イオン、ステアリン酸イオン、塩基性酢酸イオン（subacetate）、コハク酸イオン、硫酸イオン、タンニン酸イオン、酒石酸イオン、テオクル酸イオン、トリエチオジドイオン等である。

【0163】

薬学的に許容可能な塩基性塩を形成するのに好ましい陽イオンは、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン等であり、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の金属陽イオンからなるものである。

【0164】

本明細書で使用される場合、他に特に記述がない限り、「エナンチオマー」という用語は、光学純度又は鏡像体過剰率（当該技術分野で標準的な方法によって決定される）が少なくとも80%（すなわち或るエナンチオマーが少なくとも90%及び他のエナンチオマーが最大でも10%）、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも98%である、本発明の化合物のそれぞれ個々の光学的に活性のある形態を意味する。

【0165】

「異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書の式の化合物に包含され得る互変異性体型及び立体化学型を含む全ての可能性のある異性体型を意味するが、位置異性体は含まれない。典型的には、本明細書に示される構造は化合物の互変異性体型又は共鳴型を1つだけ例示しているが、対応する代替立体配置も企図される。他に特に記述がない限り、化合物の化学指定は、基本分子構造の全てのジアステレオマー及びエナンチオマー（本明細書の式の化合物が少なくとも1つのキラル中心を有し得ることによる）を含有する全ての可能性のある立体化学異性体型の混合物と、立体化学的に純粋な又は濃縮された化合物とを指定するものである。より詳細には、立体中心はR配置又はS配置のい

ずれかを有していてもよく、複数の結合がシス配置又はトランス配置のいずれかを有していてもよい。

【0166】

上記化合物の純粋な異性体型は同じ基本分子構造の他のエナンチオマー型又はジアステレオマー型を実質的に含まない異性体と定義される。特に、「立体異性的に純粋な」又は「キラル的に純粋な」という用語は、立体異性体過剰率が少なくとも約80%（すなわち或る異性体が少なくとも90%及び他の可能性のある異性体が最大でも10%）、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも94%、最も好ましくは少なくとも97%の化合物に関する。「鏡像異性的に純粋な」及び「ジアステレオ異性的に純粋な」という用語は、対象の混合物のそれぞれ鏡像体過剰率、ジアステレオマー過剰率に関するものとして同じように理解されるものとする。

10

【0167】

立体異性体の分離は当業者に既知の標準的な方法によって達成される。本発明の化合物の1つのエナンチオマーを、光学的に活性のある分割剤を用いてジアステレオマーの形成等の方法によってその相対するエナンチオマーを実質的に含まずに分離することができる（"Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill, Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283-302）。混合物中の異性体の分離は、（1）キラル化合物を用いたイオン性ジアステレオマー塩の形成及び分別晶出又は他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋なエナンチオマーへの変換を含む任意の好適な方法によって達成することができるか、又は（3）エナンチオマーをキラル条件下で直接分離することができる。方法（1）では、ジアステレオマー塩を、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）等のエナンチオマー的に純粋なキラル塩基と、カルボン酸及びスルホン酸等の酸性官能基を有する不斉化合物との反応によって形成することができる。ジアステレオマー塩を誘導して、分画晶出又はイオンクロマトグラフィーにより分離することができる。アミノ化合物の光学異性体の分離については、キラルカルボン酸又はスルホン酸、例えばカンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸又は乳酸の添加によって、ジアステレオマー塩の形成がもたらされ得る。代替的には、方法（2）によって、分割対象の基質をキラル化合物のエナンチオマーの1つと反応させて、ジアステレオマー対を形成することができる（Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322）。ジアステレオマー化合物を、不斉化合物をエナンチオマー的に純粋なキラル誘導体化試薬、例えばメンチル誘導体と反応させ、その後ジアステレオマーの分離及び加水分解によって、遊離したエナンチオマー的に濃縮したキサントゲンを得ることによって形成することができる。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物のキラルエステル、例えばメンチルエステル又はモシャーエステル、 α -メトキシ- α -（トリフルオロメチル）フェニルアセテート（Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165）を作製することと、2つのアトロプ異性的なジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルを分析することを含む。安定なジアステレオマーを、順相及び逆相クロマトグラフィー、その後のアトロプ異性的なナフチル-イソキノリンを分離する方法（Hoye, T., 国際公開第96/15111号）によって分離及び単離することができる。方法（3）では、2つの不斉エナンチオマーのラセミ混合物を、キラル固定相を用いたクロマトグラフィーによって単離する。好適なキラル固定相は例えば、多糖類、詳細にはセルロース誘導体又はアミロース誘導体である。市販の多糖類をベースとするキラル固定相は、Chiral Cell（商標）CA、OA、OB5、OC5、OD、OF、OG、OJ及びOK、並びにChiralpak（商標）AD、AS、OP（+）及びOT（+）である。上記多糖類のキラル固定相と併用される適切な溶離液又は移動相は、エタノール、イソプロパノール等のアルコールで修飾されたヘキサン等である（"Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York, Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phen

20

30

40

50

ylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378)。

【0168】

「シス」及び「トランス」という用語は、本明細書中でChemical Abstractsの命名法に従って使用され、環部分上での置換基の位置に対する言及を含むものである。式(1)の化合物の絶対的な立体化学構造は、例えばX線回折等の既知の方法を用いて当業者が容易に決定することができる。

【0169】

本発明の化合物は、慣例に従って選択される従来の担体及び賦形剤を用いて配合することができる。錠剤は賦形剤、流動促進剤(glidants)、充填剤、結合剤等を含有する。水性配合物は、滅菌形態で調製され、経口投与以外による送達を目的とする場合、一般的に等張である。任意に配合物は"Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)に記載されるように賦形剤を含有し、アスコルビン酸及び他の抗酸化剤と、EDTA等のキレート剤と、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸等の炭水化物とを含む。

【0170】

続いて、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば上記組成物を溶解、分散若しくは拡散することにより治療対象の場所への適用又は流布を促すために、及び／又は有効性を損なうことのない貯蔵、輸送若しくは取扱いを促すために活性成分が配合された任意の材料又は物質を意味する。薬学的に許容可能な担体は、液体を形成するように圧縮されている、固体又は液体又は気体とすることができ、すなわち本発明の組成物は、濃縮物、エマルション、溶液、粒状物質、細粉、噴霧剤、エアロゾル、懸濁液、軟膏、クリーム、錠剤、小丸薬又は粉末として好適に使用することができる。

【0171】

上記医薬組成物及びその配合物に使用するのに好適な医薬担体は当業者に既知であり、本発明内で選択されるものには特に制限はない。担体には、湿潤剤、分散剤、粘着剤、接着剤、乳化剤、溶媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤(例えばフェノール、ソルビン酸、クロロブタノール)、等張剤(例えば糖類又は塩化ナトリウム)等の添加剤も含まれ得るが、これらは薬務、すなわち哺乳動物への永久的な損傷を生じることのない担体又は添加剤でも一致している。本発明の医薬組成物は、任意の既知の方法、例えば一工程又は多段階工程手順で、活性成分を選択された担体材料、及び必要に応じて表面活性剤等の他の添加剤とともに均一に混合、コーティング及び／又は研削することにより調製することができる。本発明の医薬組成物は、例えば通常直径が約1 gm~10 gmのミクロスフェアの形態で得られるように、すなわち活性成分を制御放出又は持続放出するマイクロカプセルが製造させるように、微粒子化(micronisation)によって調製することもできる。

【0172】

本発明の医薬組成物に使用される、エマルジェント(emulgent)又は乳化剤としても知られる好適な表面活性剤は、良好な乳化特性、分散特性及び／又は湿潤特性を有する非イオン性、陽イオン性及び／又は陰イオン性の材料である。好適な陰イオン界面活性剤としては、水溶性ソープ及び水溶性合成表面活性剤の両方が挙げられる。好適なソープは、高級脂肪酸(C₁₀~C₂₂)のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、非置換又は置換アンモニウム塩、例えばオレイン酸若しくはステアリン酸、又はヤシ油若しくは獣脂油から得ることができる天然の脂肪酸混合物のナトリウム塩又はカリウム塩である。合成界面活性剤としては、ポリアクリル酸のナトリウム塩又はカルシウム塩；脂肪スルホネート及び脂肪スルフェート；スルホン化ベンズイミダゾール誘導体及びアルキルアリアルスルホネートが挙げられる。脂肪スルホネート又は脂肪スルフェートは通常、アルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩、非置換のアンモニウム塩、又は8個~22個の炭素原子を有するアルキルラジカル若しくはアシルラジカルで置換されたアンモニウム塩、例えばリグノスルホン酸若しくはドデシルスルホン酸、又は天然脂肪酸から得られる脂肪アルコール

スルフェートの混合物のナトリウム塩又はカルシウム塩、硫酸エステル又はスルホン酸エステルのアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（ラウリル硫酸ナトリウム等）、及び脂肪アルコール／エチレンオキシド付加物のスルホン酸の形態で使用される。好適なスルホン化ベンズイミダゾール誘導体は、8個～22個の炭素原子を含有するのが好ましい。アルキルアリアルスルホネートの例は、ドデシルベンゼンスルホン酸又はジブチルーナフタレンスルホン酸又はナフタレンスルホン酸／ホルムアルデヒド縮合産物のナトリウム塩、カルシウム塩又はアルコールアミン塩である。更に好適なものは、対応するホスフェート、例えばリン酸エステル及びp-ノニルフェノールの付加物と、エチレン及び／又はプロピレンオキシドとの塩、又はリン脂質である。この目的に好適なリン脂質は、例えばホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセリン、リゾレシチン、カルジオリピン、ジオクタニルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジル（dipalmitoylphosphatidyl）コリン、及びそれらの混合物等のセファリントタイプ又はレシチンタイプの天然リン脂質（動物細胞又は植物細胞を起源とする）又は合成リン脂質である。

10

【0173】

好適な非イオン界面活性剤としては、アルキルフェノール、脂肪アルコール、脂肪酸、分子中に少なくとも12個の炭素原子を含有する脂肪族アミン又はアミド、アルキルアレンスルホネート及びジアルキルスルホスクシネートのポリエトキシ化及びポリプロポキシ化誘導体、例えば脂肪族及び脂環式アルコール、飽和及び不飽和脂肪酸、並びにアルキルフェノールのポリグリコールエーテル誘導体が挙げられる。上記誘導体は、3個～10個のグリコールエーテル基と、（脂肪族）炭化水素部分に8個～20個の炭素原子と、アルキルフェノールのアルキル部分に6個～18個の炭素原子とを含有するのが好ましい。更に好適な非イオン界面活性剤は、ポリエチレンオキシドと、ポリプロピレン（polypropylene）グリコールとの水溶性付加物、アルキル鎖に1個～10個の炭素原子を含有するエチレンジアミノポリプロピレングリコールであり、上記付加物は20個～250個のエチレングリコールエーテル基及び／又は10個～100個のプロピレングリコールエーテル基を含有する。かかる化合物は通常、プロピレングリコール単位当たり1個～5個のエチレングリコール単位を含有する。非イオン界面活性剤の代表例は、ノニルフェノールポリエトキシエタノール、ヒマシ油ポリグリコール酸エーテル、ポリプロピレン／ポリエチレンオキシド付加物、トリブチルフェノキシポリエトキシエタノール、ポリエチレングリコール及びオクチルフェノキシポリエトキシエタノールである。ポリエチレンソルビタン（ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等）、グリセロール、ソルビタン、スクロース及びペンタエリスリトールの脂肪酸エステルも好適な非イオン界面活性剤である。

20

30

【0174】

好適な陽イオン界面活性剤としては、任意にハロ、フェニル、置換フェニル又はヒドロキシで置換された4つの炭化水素ラジカルを有する第四級アンモニウム塩、特にハロゲン化物、例えばN-置換基として少なくとも1つのC8～C22アルキルラジカル（例えばセチル、ラウリル、パルミチル、ミリスチル、オレイル等）と、更なる置換基として非置換又はハロゲン化低級アルキル、ベンジル及び／又はヒドロキシー低級アルキルラジカルとを含有する第四級アンモニウム塩が挙げられる。

40

【0175】

この目的に好適な表面活性剤のより詳細な説明は、例えば"McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981)、"Tensid-Taschenbuch", 2d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981)、及び"Encyclopaedia of Surfactants," (Chemical Publishing Co., New York, 1981)に見ることができる。

【0176】

本発明の化合物及びそれらの生理学的に許容可能な塩（以下まとめて活性成分と称される）は、治療対象の病態に適切な任意の経路によって投与することができる。好適な経路としては、経口、直腸、鼻腔、局所（眼、口腔及び舌下を含む）、膣及び非経口（皮下、

50

筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を含む）が挙げられる。好ましい投与経路は例えばレシピエントの病態に応じて変わり得る。

【0177】

活性成分を単独で投与することが可能であるが、医薬配合物として活性成分を提示するのが好ましい。動物及びヒトの両方に使用される本発明の配合物には、少なくとも1つの上記の活性成分が、1つ又は複数のその薬学的に許容可能な担体及び任意のその他の治療成分とともに含まれる。担体（複数の場合もあり）は配合物の他の成分と適合性であり、レシピエントにとって有害ではないという点で「許容可能」であるのが最適である。配合物には、経口投与、直腸投与、鼻腔投与、局所投与（口腔投与及び舌下投与を含む）、腔内投与又は非経口投与（皮下投与、筋肉投与、静脈内投与、皮内投与、髄腔内投与及び硬膜外投与を含む）に適したものが含まれる。配合物は便宜上、単位剤形で提示することができ、製薬分野で既知の方法のいずれかによって調製することができる。かかる方法には、活性成分を1つ又は複数の補助成分を構成する担体と結び付ける工程が含まれる。概して配合物は、活性成分を液体担体若しくは微細固体担体、又はその両方に均質にかつ密接して結び付けて、その後必要であれば産物を成形することによって調製する。

10

【0178】

経口投与に好適な本発明の配合物は、カプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤等の各々が規定量の活性成分を含む不連続単位として；粉剤若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体の溶液若しくは懸濁液として；又は水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンとして提示され得る。活性成分は大丸薬、舐剤又はペースト剤としても提示され得る。

20

【0179】

錠剤は圧縮又は成形によって、任意に1つ又は複数の補助成分とともに作製することができる。圧縮錠は、好適な機械で活性成分を、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤又は分散剤と混合して粉末剤又は顆粒剤等の自由流動形態で圧縮することによって調製することができる。成形錠は、粉末化した化合物を不活性液体希釈剤で湿らせた混合物を好適な機械で成形することによって作製することができる。錠剤は任意にコーティングされていても又は分割されていてもよく、錠剤中での活性成分の徐放又は制御放出がもたらされるように配合されていてもよい。眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚の感染症については、配合物を任意に、例えば0.075% (w/w) ~ 20% (w/w) (0.1% ~ 20%の範囲内で0.6% (w/w)、0.7% (w/w) 等といったように0.1% (w/w) ずつ増大させて活性成分（複数の場合もあり）を含む）、好ましくは0.2% (w/w) ~ 15% (w/w)、最も好ましくは0.5% (w/w) ~ 10% (w/w) の量で活性成分（複数の場合もあり）を含有する局所軟膏又は局所クリームとして適用する。軟膏に配合される場合、活性成分はパラフィン軟膏基剤又は水混和性軟膏基剤のいずれかで用いることができる。代替的には、活性成分は水中油型クリーム基剤を用いてクリームに配合され得る。所望に応じて、クリーム基剤の水相には、例えば少なくとも30% (w/w) の多価アルコール、すなわち2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール（PEG400を含む）、並びにそれらの混合物が含まれ得る。局所配合物には活性成分の皮膚又は他の患部への吸収又は浸透を高める化合物が含まれていることが望まれ得る。かかる皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシド及び関連のアナログが挙げられる。

30

40

【0180】

本発明のエマルジョンの油相は既知のように既知の成分から構成され得る。油相は乳化剤（他の箇所ではエマルジェントとして知られる）だけを含んでもよいが、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪若しくは脂又は脂肪及び脂の両方との混合物を含むのが望ましい。任意に親水性乳化剤が、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含まれる。脂及び脂肪の両方を含むのも好ましい。まとめると、安定剤（複数の場合もあり）を含む又は含まない乳化剤（複数の場合もあり）はいわゆる乳化蠟を構成し、ワックスは脂及び脂肪と

50

ともにクリーム配合物の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。

【0181】

配合に好適な油又は脂肪の選択は、医薬エマルション配合物に使用される可能性があるほとんどの油中への活性化合物の溶解性が非常に低いことから、所望の化粧特性を達成することに基づいている。そのためクリームは任意に、チューブ又は他の容器からの漏出を避けるのに適した粘稠度を有するベタ付きもなく染みにならず洗浄可能な製品とする。直鎖又は分岐鎖の一塩基又は二塩基のアルキルエステル、例えばジイソアジペート、イソセチルステアレート、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシルパルミテート又はCrodamol CAPとして知られる分岐鎖エステルのブレンドを使用することができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらは要求される特性に応じて単独又は組み合わせて使用することができる。代替的には、白色軟性パラフィン及び／又は液体パラフィン等の高融点脂質又は他の鉱油を使用することができる。

10

【0182】

眼への局所投与に好適な配合物には、活性成分が好適な担体に溶解又は懸濁している点眼剤、とりわけ活性成分に合わせた水性溶媒も含まれる。活性成分は任意に、かかる配合物中に0.5% (w/w) ~ 20% (w/w)、有利には0.5% (w/w) ~ 10% (w/w)、詳細には約1.5% (w/w)の濃度で存在する。口への局所投与に好適な配合物には、フレーバー基剤 (flavored basis)、通常スクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ剤；ゼラチン及びグリセリン等の不活性基剤又はスクロース及びアカシア中に活性成分を含むトローチ；並びに好適な液体担体中に活性成分を含む洗口液が含まれる。

20

【0183】

直腸投与用の配合物は、例えばココアバター又はサリチル酸を含む好適な基剤を含む坐剤として提示され得る。担体が固体である鼻腔投与に好適な配合物には、例えば20ミクロン~500ミクロンの範囲の粒度 (20ミクロン~500ミクロンの範囲で30ミクロン、35ミクロン等といったように5ミクロンずつ増大させた粒度を含む) を有する粗粉末が含まれ、該粗粉末は鼻から吸い込むことで、すなわち鼻に近付けて粉末の入った容器から鼻孔を介して急速吸入することによって投与される。例えば鼻噴霧剤又は点鼻剤として投与される、担体が液体である好適な配合物には、活性成分の水溶液又は油性溶液が含まれる。エアロゾル投与に好適な配合物は、従来方法に従って調製することができ、他の治療剤とともに送達させることができる。

30

【0184】

腔内投与に好適な配合物は、当該技術分野において適切であることが知られている、活性成分に加えてかかる担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、発泡体又は噴霧剤配合物として提示され得る。

【0185】

非経口投与に好適な配合物には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び配合物を対象となるレシピエントの血液に対して等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性の滅菌注射溶液；並びに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁液が含まれる。配合物は、単回投与容器又は複数回投与容器、例えば封止されたアンプル及びバイアル内に与えられていてもよく、使用の直前での滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ (凍結乾燥) 条件下で保存されていてもよい。即時注射用の溶液及び懸濁液を先に記載された種類の滅菌粉末剤、顆粒剤及び錠剤から調製することができる。

40

【0186】

好ましい単位投薬配合物は、本明細書の上記で言及されるように、活性成分又はその適切な画分を1日量又は単位分割日量 (unit daily sub-dose) 含有するものである。

【0187】

上記で詳細に言及された成分に加えて、本発明の配合物は、対象の配合物のタイプを考

50

慮して当該技術分野において従来的な他の作用物質を含んでいてもよいこと、例えば経口投与に好適なものは香味剤を含み得ることが理解される。

【0188】

本発明の化合物を使用して、活性成分として1つ又は複数の本発明の化合物（「制御放出配合物」）を含有する制御放出医薬配合物を提供することができ、投与頻度を減らすとともに、所与の本化合物の薬物動態プロファイル又は毒性プロファイルが改善するように、活性成分の放出を制御及び調節することができる。制御放出配合物は経口投与に適しており、1つ又は複数の本発明の化合物を含む分割単位を従来方法に従って調製することができる。

【0189】

組成物中の活性成分の作用期間を制御するために、更なる成分を含めることができる。このため制御放出組成物は、例えばポリエステル、ポリアミノ酸、ポリビニルピロリドン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、硫酸プロタミン（protaminesulphate）等の適切なポリマー担体を選択することにより得ることができる。薬物放出速度及び作用期間は、活性成分を、ヒドロゲル、ポリ乳酸、ヒドロキシメチルセルロース、ポリメチルメタクリレート及び他の上記のポリマー等のポリマー物質の粒子、例えば微小粒子に組み込むことによって制御することができる。かかる方法には、リポソーム、ミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、ナノカプセル等のようなコロイド薬物送達系が含まれる。投与経路に応じて、医薬組成物は保護コーティングを必要とする場合がある。注射用途に好適な医薬形態には、即時調製用の滅菌水溶液又は分散液及び滅菌粉末が含まれる。したがってこの目的に典型的な担体としては、生体適合性の水性バッファー、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等、及びそれらの混合物が挙げられる。

【0190】

幾つかの活性成分を併用する場合、必ずしも治療対象の哺乳動物において直接的に同時に共同治療効果がもたらされなくてもよいということを考慮すると、対応する組成物は、別個であるが隣接した容器（repositories）又はコンパートメントに2つの成分を含有する医療用キット又はパッケージの形態とすることもできる。したがって後者の内容では、各活性成分を他の成分の投与経路とは異なる投与経路に好適な方法で配合することができ、例えば活性成分の一方を経口配合物又は非経口配合物の形態とすることができ、他方を静脈内注射用アンプル又はエアロゾルの形態とする。

【0191】

本発明の別の実施形態は、本発明の化合物の様々な前駆体形態又は「プロドラッグ」形態に関する。本発明の化合物を化学種の形態で配合することが望まれ得る。上記化学種自体には顕著な生物学的活性はないが、動物に送達すると、動物の身体の正常機能、とりわけ胃又は血清中に存在する酵素によって触媒される化学反応を起こす。上記化学反応は本明細書で記載される化合物を放出する効果がある。このため「プロドラッグ」という用語は、*in vivo*において活性医薬成分へと転換されるこれらの種に関するものである。

【0192】

本発明のプロドラッグは調合剤に好適な任意の形態をとることができ、例えばエステルは非限定的な共通のプロドラッグ形態である。しかしながら本件では、プロドラッグは必ずしも、標的位置に存在する酵素の作用によって共有結合が切断される形態で存在してなくてもよい。例えば、C-C共有結合は、上記標的位置にある1つ又は複数の酵素によって選択して切断することができ、そのため容易に加水分解可能な前駆体以外の形態、とりわけエステル、アミド等の形態のプロドラッグを使用することができる。プロドラッグにおける活性医薬成分の対応物（counterpart）は、アミノ酸又はペプチド構造、アルキル鎖、糖部分及び当該技術分野において既知の他のもの等の異なる構造を有していてもよい。

【0193】

本発明について、「治療的に好適なプロドラッグ」という用語は、本明細書において「プロドラッグが投与される動物、哺乳動物又はヒトの組織に接触すると、単回又は複数回の生物学的転換に関わらず治療的に活性な形態へと *in vivo* で転換して、過度の毒性、刺激又はアレルギー応答を伴うことなく、目的とする治療転帰を達成するように修飾された化合物」と定義される。

【0194】

より具体的には、「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用される場合、薬理的に活性な形態の化合物を放出するために、身体内で自発的転換又は酵素転換を受ける本発明の化合物の不活性又は活性が顕著に低い誘導体に関する。包括的には、Rautio J. et al. ("Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi:10.1038/nrd2468) を参照する。

10

【0195】

本発明の化合物は任意に、不溶性マトリクスに共有結合し、アフィニティクロマトグラフィー（化合物の基の性質に応じた分離）に使用され、例えばペンダント型アリールを有する化合物は疎水性アフィニティ分離に有用である。

【0196】

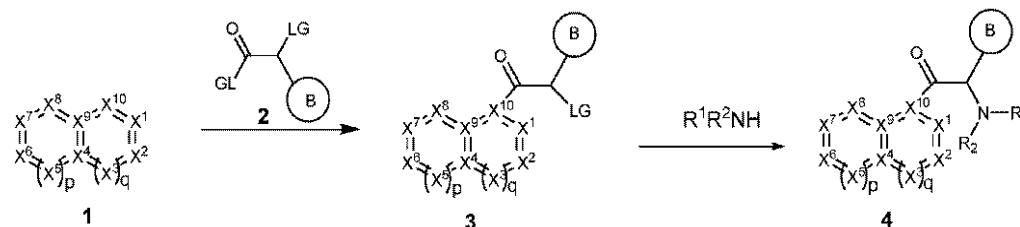
本発明の化合物は、上記化合物を調製するプロセスを構成する当業者に既知の一連の化学反応を用いて調製することができ、それらを更に例示する。更に示されるプロセスは例示を意味するものに過ぎず、本発明の範囲を限定する意図は全くない。

【0197】

20

本発明の化合物を下記スキームで概説される一般手順に従って調製することができる。

【化55】



スキーム 1 :

30

スキーム 1 : B、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、p、q 及び LG は全て、本発明の化合物、並びにその実施形態及び式について記載されるとおりである。

【0198】

一般式 1 の誘導体（市販されているか又は当業者にとって既知の手順により合成される）は、式 2 の中間体（市販されているか又は当業者にとって既知の手順により合成される）（式中 LG は独立して、塩素、臭素及びヨウ素（より好ましくは塩素）から選択される）と、0℃～100℃までの温度で非プロトン性溶媒（例えばトルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等）中で反応させ、式 3 の中間体を得ることができる。X¹⁰ が C 又は CH である場合、触媒（例えば AlCl₃、Et₂AlCl、ZrCl₄ 等）又は塩基（例えばピリジン、DBN、DMAp 等）が必要となる場合がある。より多くの情報を下記参考文献に見ることができる：Tetrahedron 29, 971-976, 1973, Org. Lett., Vol. 12, No. 24, 2010, J. Org. Chem. 2011, 76, 4753-4758。X¹⁰ が N である場合、式 2 の中間体との反応の後、標準的なアミド結合条件によって、式 1 の化合物を式 3 の化合物へと変換することができる。次いで当業者にとって既知の手順に従って又は下記の実施例に記載されるように、式 3 の中間体の脱離基（LG）を式 R¹R²NH のアミン（市販されているか又は合成される）に置き換えて、所望の式 4 の化合物を得ることができる。

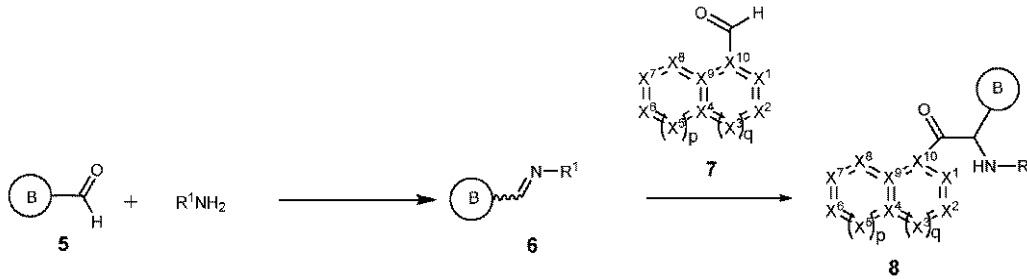
40

【0199】

代替的には、本発明の化合物を下記スキームに示される一般手順に従っても調製することができる。

50

【化 5 6】



スキーム 2：

10

スキーム 2：B、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、p 及び q は全て、本発明の化合物、並びにその実施形態及び式について記載されたとおりである。

【0200】

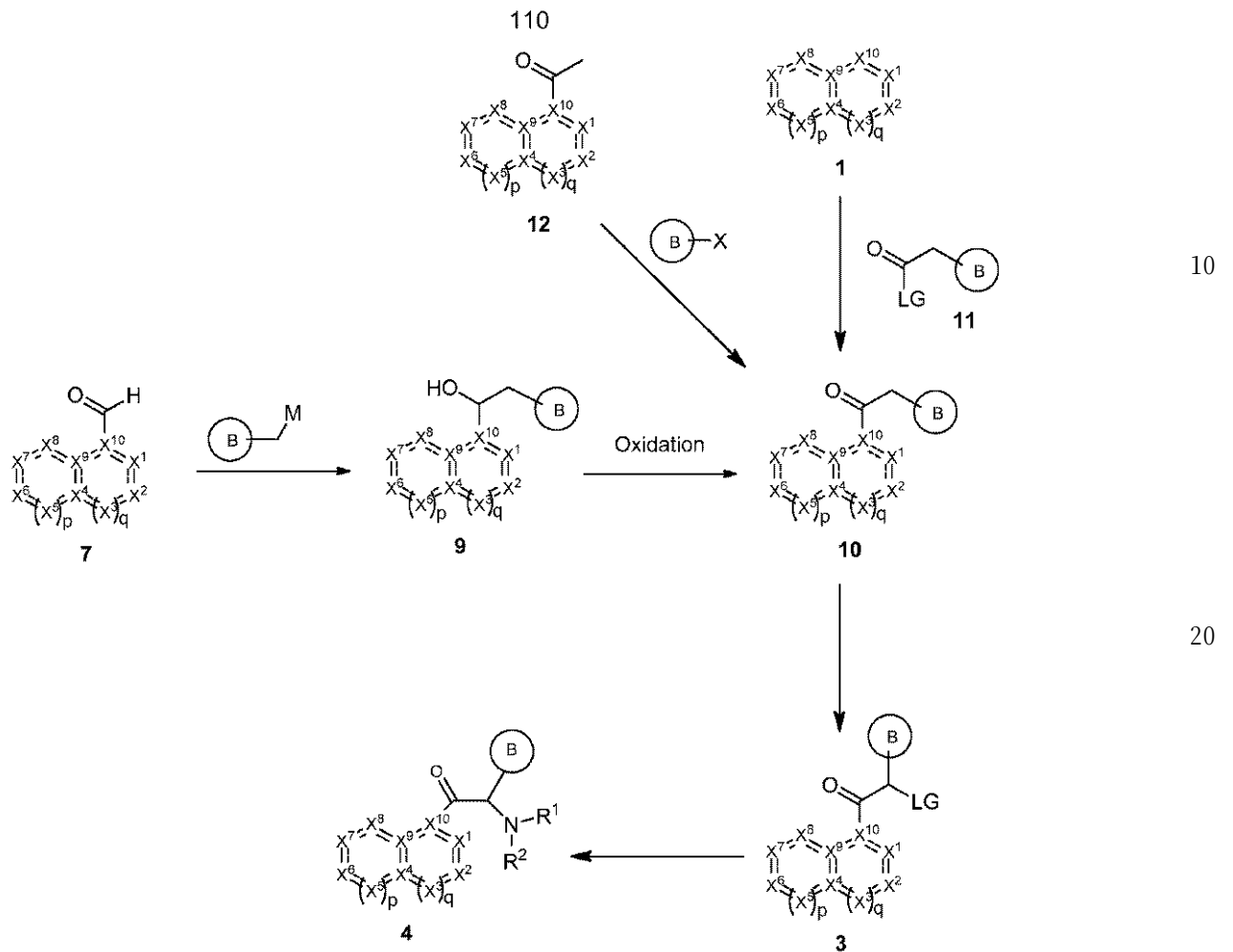
一般式 5 のアルデヒドを式 R^1NH_2 のアミンと反応させ、一般式 6 のイミンを得ることができ、これを式 7 の中間体（市販されているか又は当業者にとって既知の手順によって合成されるか又は下記実施例に記載されている）（式中、 X^{10} は炭素原子である）と、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド等の触媒の存在下で反応させ、所望の式 8 の化合物を得ることができる。より詳細な情報は Chem. Commun., 2007, 852-854 に見ることができる。

20

【0201】

別の実施形態では、本発明の化合物を下記スキームに概説される一般手順に従っても合成することができる。

【化 5 7】



スキーム 3：

酸化

スキーム 3：B、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、p、q 及び LG は全て、本発明の化合物、並びにその実施形態及び式について記載されるとおりである。

【0202】

一般式 1 の誘導体（式中、X¹⁰ は C 又は CH から選択されるだけである）（市販されているか又は当業者にとって既知の手順によって合成される）を、式 11 の中間体（市販されているか又は当業者にとって既知の手順によって合成される）（式中、LG は塩素、臭素及びヨウ素等の脱離基である）と、フリーデルクラフツ条件下で反応させ、式 10 の中間体を得ることができる。代替的には、式 10 の中間体は、当業者にとって既知であるようにグリニャール誘導体又は有機リチウム誘導体とアミド誘導体（好ましくはワインレブアミド誘導体）との縮合によって調製することもできる。当業者にとって既知の反応によって又は下記の実施例に記載されるように、式 10 のこれらの中間体を式 3 の中間体（式中、LG は塩素、臭素又はヨウ素等のハロゲンである）に変換することができる。式 10 の中間体（式中、B はアリール又はヘテロアリールから選択されるだけである）は、触媒（例えば Pd₂dba₃、Pd(OAc)₂、Pd(dba)₃ 等）、リガンド（例えば BINAP、Xantphos、PtBu₃ 等）及び塩基（例えば NaOtBu、K₃PO₄ 等）の存在下での式 12 のケトンのハロゲノアリール又はハロゲノヘテロアリールによる α-アリール化によって調製することができる。より多くの情報は下記参考文献に見ることができる：J. Am. Chem. Soc. 1997, 11108-11109 及び J. Am. Chem. Soc. 1999, 14

73-1478。代替的には、式9の中間体を式7のアルデヒド（式中、 X^{10} はC又はCHから選択されるだけである）及び一般式8の試薬（式中、MはLi又はMgCl又はMgBrである）から得ることもでき、その後当業者にとって既知の酸化反応を行う。スキーム1に記載されるように一般式4を有する対象の化合物を中間体3から得ることができる。

【0203】

本明細書、詳細にはスキーム及び実施例において使用される略語は下記のとおりである：

BOC	tert-ブチルオキシカルボニル	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン	
DBN	1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン	10
DIPA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA P	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
ee	鏡像体過剰率	
eq	当量	
h	時間	
HATU	O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-	
	テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	20
min	分	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
TBDMSCl	tert-ブチルジメチルクロロシラン	
THF	テトラヒドロフラン	
TL C	薄層クロマトグラフィー	
t _r	保持時間	

【実施例】

【0204】

下記実施例は本発明を例示する目的で与えられるものであり、本発明の範囲を限定するように解釈されるものでは決してない。

【0205】

Aパートでは化合物（中間体及び最終化合物）の調製を示し、Bパートでは薬理例を示す。

【0206】

表1：例示的な本発明の化合物の構造及びそれらのそれぞれのコード。

10

20

30

【表 1 - 1】

Code コード	Structure 構造	Code	Structure	Code	Structure
CPD-001		CPD-011		CPD-021	
CPD-002		CPD-012		CPD-022	
CPD-003		CPD-013		CPD-023	
CPD-004		CPD-014		CPD-024	
CPD-005		CPD-015		CPD-025	
CPD-006		CPD-016		CPD-026	
CPD-007		CPD-017		CPD-027	
CPD-008		CPD-018		CPD-028	
CPD-009		CPD-019		CPD-029	
CPD-010		CPD-020		CPD-030	

10

20

30

40

【表 1 - 2】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-031		CPD-041		CPD-051	
CPD-032		CPD-042		CPD-052	
CPD-033		CPD-043		CPD-053	
CPD-034		CPD-044		CPD-054	
CPD-035		CPD-045		CPD-055	
CPD-036		CPD-046		CPD-056	
CPD-037		CPD-047		CPD-057	
CPD-038		CPD-048		CPD-058	
CPD-039		CPD-049		CPD-059	
CPD-040		CPD-050		CPD-060	

10

20

30

40

【表 1 - 3】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-061		CPD-071		CPD-081	
CPD-062		CPD-072		CPD-082	
CPD-063		CPD-073		CPD-083	
CPD-064		CPD-074		CPD-084	
CPD-065		CPD-075		CPD-085	
CPD-066		CPD-076		CPD-086	
CPD-067		CPD-077		CPD-087	
CPD-068		CPD-078		CPD-088	
CPD-069		CPD-079		CPD-089	
CPD-070		CPD-080		CPD-090	

10

20

30

40

【表 1 - 4】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-091		CPD-101		CPD-111	
CPD-092		CPD-102		CPD-112	
CPD-093		CPD-103		CPD-113	
CPD-094		CPD-104		CPD-114	
CPD-095		CPD-105		CPD-115	
CPD-096		CPD-106		CPD-116	
CPD-097		CPD-107		CPD-117	
CPD-098		CPD-108		CPD-118	
CPD-099		CPD-109		CPD-119	
CPD-100		CPD-110		CPD-120	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-121		CPD-131		CPD-141	
CPD-122		CPD-132		CPD-142	
CPD-123		CPD-133		CPD-143	
CPD-124		CPD-134		CPD-144	
CPD-125		CPD-135		CPD-145	
CPD-126		CPD-136		CPD-146	
CPD-127		CPD-137		CPD-147	
CPD-128		CPD-138		CPD-148	
CPD-129		CPD-139		CPD-149	
CPD-130		CPD-140		CPD-150	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-151		CPD-161		CPD-171	
CPD-152		CPD-162		CPD-172	
CPD-153		CPD-163		CPD-173	
CPD-154		CPD-164		CPD-174	
CPD-155		CPD-165		CPD-175	
CPD-156		CPD-166		CPD-176	
CPD-157		CPD-167		CPD-177	
CPD-158		CPD-168		CPD-178	
CPD-159		CPD-169		CPD-179	
CPD-160		CPD-170		CPD-180	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-181		CPD-191		CPD-201	
CPD-182		CPD-192		CPD-202	
CPD-183		CPD-193		CPD-203	
CPD-184		CPD-194		CPD-204	
CPD-185		CPD-195		CPD-205	
CPD-186		CPD-196		CPD-206	
CPD-187		CPD-197		CPD-207	
CPD-188		CPD-198		CPD-208	
CPD-189		CPD-199		CPD-209	
CPD-190		CPD-200		CPD-210	

10

20

30

40

【表 1 - 8】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-211		CPD-221		CPD-231	
CPD-212		CPD-222		CPD-232	
CPD-213		CPD-223		CPD-233	
CPD-214		CPD-224		CPD-234	
CPD-215		CPD-225		CPD-235	
CPD-216		CPD-226		CPD-236	
CPD-217		CPD-227		CPD-237	
CPD-218		CPD-228		CPD-238	
CPD-219		CPD-229		CPD-239	
CPD-220		CPD-230		CPD-240	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-241		CPD-251		CPD-261	
CPD-242		CPD-252		CPD-262	
CPD-243		CPD-253		CPD-263	
CPD-244		CPD-254		CPD-264	
CPD-245		CPD-255		CPD-265	
CPD-246		CPD-256		CPD-266	
CPD-247		CPD-257		CPD-267	
CPD-248		CPD-258		CPD-268	
CPD-249		CPD-259		CPD-269	
CPD-250		CPD-260		CPD-270	

10

20

30

【表 1 - 1 0】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-271		CPD-281		CPD-291	
CPD-272		CPD-282		CPD-292	
CPD-273		CPD-283		CPD-293	
CPD-274		CPD-284		CPD-294	
CPD-275		CPD-285		CPD-295	
CPD-276		CPD-286		CPD-296	
CPD-277		CPD-287		CPD-297	
CPD-278		CPD-288		CPD-298	
CPD-279		CPD-289		CPD-299	
CPD-280		CPD-290		CPD-300	

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-301		CPD-311		CPD-321	
CPD-302		CPD-312		CPD-322	
CPD-303		CPD-313		CPD-323	
CPD-304		CPD-314		CPD-324	
CPD-305		CPD-315		CPD-325	
CPD-306		CPD-316		CPD-326	
CPD-307		CPD-317		CPD-327	
CPD-308		CPD-318		CPD-328	
CPD-309		CPD-319		CPD-329	
CPD-310		CPD-320		CPD-330	

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-331		CPD-341		CPD-351	
CPD-332		CPD-342		CPD-352	
CPD-333		CPD-343		CPD-353	
CPD-334		CPD-344		CPD-354	
CPD-335		CPD-345		CPD-355	
CPD-336		CPD-346		CPD-356	
CPD-337		CPD-347		CPD-357	
CPD-338		CPD-348		CPD-358	
CPD-339		CPD-349		CPD-359	
CPD-340		CPD-350		CPD-360	

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-361		CPD-370		CPD-378	
CPD-362		CPD-371		CPD-380	
CPD-363		CPD-372		CPD-381	
CPD-364		CPD-373		CPD-382	
CPD-365		CPD-374		CPD-383	
CPD-366		CPD-375		CPD-384	
CPD-367		CPD-376		CPD-385	
CPD-368		CPD-377		CPD-386	
CPD-369		CPD-378		CPD-387	

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-388		CPD-397		CPD-406	
CPD-389		CPD-398		CPD-407	
CPD-390		CPD-399		CPD-408	
CPD-391		CPD-400		CPD-409	
CPD-392		CPD-401		CPD-410	
CPD-393		CPD-402		CPD-411	
CPD-394		CPD-403		CPD-412	
CPD-395		CPD-404		CPD-413	
CPD-396		CPD-405		CPD-414	

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-415		CPD-421		CPD-427	
CPD-416		CPD-422		CPD-428	
CPD-417		CPD-423		CPD-429	
CPD-418		CPD-424		CPD-430	
CPD-419		CPD-425		CPD-431	
CPD-420		CPD-426		CPD-432	

【0207】

Aパート

本実験パートで言及される分取HPLC精製は全て、下記システムを用いて行っている：Watersの2489 UV/Visible Detector、Watersの2545 Binary Gradient Module、WatersのFraction Collector III、及びWatersのDual Flex Injector。

【0208】

分離はXBridge C18ガードカラム（19mm×10mm、5μm）を備えたXBridge Prep C18カラム（19mm×100mm、5μm）又はSunFire C18ガードカラム（19mm×10mm、5μm）を備えたSunFire Prep C18 ODBカラム（19mm×10mm、5μm）を用いて行った。

【0209】

溶出は下記表に記載の方法によって行い、検出波長は210nm及び254nmで固定した。

【0210】

方法1

10

20

30

40

【表 A】

時間 (min)	流速 (mL/min)	溶媒 A (%)	溶媒 B (%)
0	20	50	50
2.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.00	20	10	90
11.20	20	50	50
16.00	20	50	50

10

溶媒 A : m i l l i Q 水中の L C - M S グレードの 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B : H P L C グレードアセトニトリル。

【 0 2 1 1 】

方法 2

【表 B】

時間 (min)	流速 (mL/min)	溶媒 A (%)	溶媒 B (%)
0	20	80	20
2.00	20	80	20
8.00	20	10	90
10.80	20	10	90
11.00	20	80	20
16.00	20	80	20

20

溶媒 A : m i l l i Q 水中の L C - M S グレードの 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B : H P L C グレードアセトニトリル。

【 0 2 1 2 】

方法 3

【表 C】

時間 (min)	流速 (mL/min)	溶媒 A (%)	溶媒 B (%)
0	20	95	5
2.00	20	95	5
8.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.80	20	10	90
12.00	20	95	5
16.00	20	95	5

30

溶媒 A : m i l l i Q 水中の L C - M S グレードの 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B : H P L C グレードアセトニトリル。

【 0 2 1 3 】

方法 4

40

【表 D】

時間 (min)	流速 (mL/min)	溶媒 A (%)	溶媒 B (%)
0	20	50	50
2.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.00	20	10	90
11.20	20	50	50
16.00	20	50	50

10

溶媒 A：HPLC 用の水酸化アンモニウム（puriss p. a.）を用いて pH 10 に調整した、milliQ 水中での 10 mM の HPLC 用の酢酸アンモニウム（puriss p. a.）

溶媒 B：HPLC グレードのアセトニトリル。

【0214】

方法 5

【表 E】

時間 (min)	流速 (mL/min)	溶媒 A (%)	溶媒 B (%)
0	20	80	20
2.00	20	80	20
8.00	20	10	90
10.80	20	10	90
11.00	20	80	20
16.00	20	80	20

20

溶媒 A：HPLC 用の水酸化アンモニウム（puriss p. a.）を用いて pH 10 に調整した、milliQ 水中での 10 mM の HPLC 用の酢酸アンモニウム（puriss p. a.）

30

溶媒 B：HPLC グレードのアセトニトリル。

【0215】

本実験パートで言及されるエナンチオマー分離は全て、下記システムを用いて行っている：Waters の 2489 UV/Visible Detector、Waters の 2545 Binary Gradient Module、Waters の Fraction Collector III、及び Waters の Dual Flex Injector。分離は Chiral Pak IC ガードカラム（10 mm × 20 mm、5 μm）を備えた Chiral Pak IC カラム（20 mm × 250 mm、5 μm）を用いて行った。溶出は下記のアイソクラチック方法によって行い、検出波長は 210 nm 及び 254 nm で固定した。

40

【0216】

方法 6：

溶出液：アセトニトリル／ジエチルアミン：100／0.1

流速：20 mL／分

【0217】

方法 7：

溶出液：n-ヘプタン／ジクロロメタン／エタノール／ジエチルアミン：50／50／1／0.1

流速：20 mL／分

【0218】

50

本発明の化合物の合成に使用される一般手順：

一般手順 A：

55℃で加熱したトルエン中の適切なインドール及びピリジンの溶液に、 α -クロロフェニルアセチルクロリドを滴加した。反応混合物を55℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、水及びメタノールを添加した。室温で1時間後、析出物を濾過し、水で洗浄して乾燥させ、所望の化合物を得た。析出がない場合、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。相が分離された。有機層をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより又は析出により精製し、所望の化合物を得た。

【0219】

10

一般手順 B：

DMF中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン、アミン及びトリエチルアミンの混合物を封管内において100℃で一晩加熱した。溶媒を真空下で蒸発した。残渣を酢酸エチルと5%塩酸溶液とで分配した。相が分離された。有機相を水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、再結晶化を行った。

【0220】

一般手順 C：

溶媒（例えばDMF、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン又はTHF）中の α -ハロゲノケトン、アミン及び塩基（DIPA又はトリエチルアミン）の混合物に、マイクロ波オープンにおいて100℃～200℃（より詳細には120℃～200℃）で5分～180分（より詳細には15分～120分）マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

20

【0221】

一般手順 D：

アセトニトリル中の α -ハロゲノケトン、アミン及びPS-DIPAの混合物にマイクロ波オープンにおいて200℃で30分間、マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製を行い、生成物を得た。

30

【0222】

一般手順 E：

アセトニトリル中の α -ハロゲノケトン及びアニリンの混合物にマイクロ波オープンにおいて100℃～200℃（より詳細には130℃～150℃）で5分～120分（より詳細には15分～30分）、マイクロ波を照射した。次いで反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと1N塩酸溶液とで分配した。相が分離された。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0223】

一般手順 F：

アセトニトリル中の適切なインドール、アザインドール又は代替的には複素環（1.0当量）及びジ-tert-ブチル重炭酸（1当量～2当量、より詳細には1.2当量）の溶液に、DMAP（0.1当量～0.5当量、より詳細には0.1当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。相が分離された。水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて、飽和塩化アンモニウム溶液、水及びブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。BOC保護化合物を更に精製することなく次の工程に使用した。

40

【0224】

一般手順 G：

50

エタノール中のアルデヒド（１．０当量）及び硫酸マグネシウム（１．３当量）の混合物に、アミン（１．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、イミンを定量的に得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【０２２５】

一般手順H：

エタノール中のアルデヒド（１．０当量）及び硫酸マグネシウム（１．３当量）の混合物にアミン（１．０当量）を添加した。混合物を８０℃で一晩加熱して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、イミンを定量的に得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

10

【０２２６】

一般手順I：

アルデヒド（１．０当量）及びアミン（１．０当量）の混合物を封管において６０℃で６時間加熱した。粗物質を真空下において酸化リン（V）上で乾燥して、イミンを定量的に得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【０２２７】

一般手順J：

エタノール中のアルデヒド（１．０当量）、硫酸マグネシウム（１００mg）及びアミン（１．０当量）の混合物を８０℃で一晩加熱した。反応混合物を濾過した。イミンの形成は定量的なものであり、イミンを含有する濾液を精製することなく次の工程で使用した。

20

【０２２８】

一般手順K：

エタノール中の３－ベンジル－５－（２－ヒドロキシエチル）－４－メチルチアゾール－３－イウムクロリドの溶液にトリエチルアミンを添加し、混合物を７０℃で５分間攪拌した。得られる黄色溶液に、アルデヒドと、エタノール中のイミンの溶液とを添加した。反応混合物を封管において５０℃～７０℃で１８時間～１７０時間攪拌して、その後反応混合物にマイクロ波オープンにおいて１６０℃で４分間マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー又は析出によって精製した。

30

【０２２９】

一般手順L：

エタノール中の３－ベンジル－５－（２－ヒドロキシエチル）－４－メチルチアゾール－３－イウムクロリドの溶液に、トリエチルアミンを添加して、混合物を７０℃で５分間攪拌した。得られる黄色溶液に、アルデヒドと、エタノール中のイミンの溶液とを添加した。反応混合物を封管において５０℃～７０℃で１８時間～１２０時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー又は析出によって精製した。

【０２３０】

一般手順M：

DMF中の適切なインドールの溶液に、アルキルハロゲン化物及び炭酸カリウムを添加した。反応混合物を室温で１時間～２０時間攪拌した。水を添加した。得られる析出物を濾過して、乾燥させ、再結晶化して所望の化合物を得た。析出のない場合、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

40

【０２３１】

一般手順N：

THF（例えば３．５mL/mmole）中のアルコール（１．０当量）の溶液に、DBU（１当量～２当量、より詳細には１．０当量）及びTBDMSCl（１当量～２当量、より詳細には２．０当量）を添加した。室温で４時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈

50

して、水で洗浄した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0232】

一般手順O:

0℃に冷却したジクロロメタン中のインドールの溶液にヘキサン中の1M塩化ジエチルアルミニウムを滴加した。0℃で30分後、ジクロロメタン中の塩化アシルの溶液を添加した。反応混合物を0℃で2時間～3時間攪拌して、混合物を低温バッファー(pH7)溶液に注いだ。代替的には、飽和重炭酸ナトリウム溶液又は1Mロッシェル塩溶液を反応混合物に添加した。相が分離された。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー又は析出によって精製した。

10

【0233】

一般手順P:

0℃に冷却したTHF中の α -メチルケトンの溶液に、THF中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物の溶液を添加した。反応混合物を0℃で1時間及び室温で2時間～20時間攪拌した。反応混合物を濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水とで分配した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー又は析出によって精製した。

20

【0234】

一般手順Q:

ジクロロメタン中のアルコールの溶液に、DMA P及び無水酢酸を添加した。反応物を室温で15分間～60分間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0235】

一般手順R:

0℃に冷却した無水ジクロロメタン中の塩化オキサリルの溶液にDMFを添加した。0℃で30分後、インドールを添加して、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF及び20%酢酸アンモニウム溶液中に取った。混合物を30分間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。相を分離して、有機相を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0236】

一般手順S:

THF及びメタノールの混合物中のエステルの溶液に、炭酸カリウムを添加した。反応混合物を20℃～45℃で3時間～5時間攪拌した。反応混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

40

【0237】

実施例1: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従ってトルエン(22mL)中のインドール(1.000g、8.536mmol)、ピリジン(0.690mL、8.531mmol)及び α -クロロフェニルアセチルクロリド(1.610g、8.565mmol)から調製した。析出による精製によって、白色固体として1.294g(56%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 270、272(M+H); 292、294(M+Na)。ESI/APCI

50

(-) : 268、270 (M-H)。

【0238】

工程2 : 2-((3,4-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Bに従ってDMF(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.125g、0.463mmol)、4-アミノペラトロール(0.142g、0.927mmol)及びトリエチルアミン(0.200mL、1.443mmol)から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のエタノールからの再結晶化によって、ベージュ色の固体として0.014g(8%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na)。ESI/APCI(-): 385 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.87 (1H, br s); 8.15 (1H, m); 7.61~7.64 (2H, m); 7.45 (1H, d); 7.13~7.30 (4H, m); 6.60~6.65 (2H, m); 6.24 (1H, m); 5.97~6.07 (2H, m); 3.65 (3H, s); 3.57 (3H, s)。

10

【0239】

実施例2 : 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Bに従ってDMF(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.054g、0.200mmol)、3,5-ジメトキシアニリン(0.068g、0.444mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.717mmol)から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のエタノールからの再結晶化によって、ベージュ色の固体として0.005g(6%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 387 (M+H)。ESI/APCI(-): 385 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.12 (1H, br s); 8.88 (1H, s); 8.16 (1H, m); 7.61~7.64 (2H, m); 7.45 (1H, m); 7.14~7.31 (5H, m); 6.35 (1H, m); 6.03~6.08 (3H, m); 5.70 (1H, s); 3.61 (6H, s)。

20

30

【0240】

実施例3 : 2-((3-エトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-エトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従ってDMF(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.050g、0.185mmol)、3-エトキシアニリン(0.100mL、0.751mmol)及びDIPEA(0.100mL、0.574mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で15分間マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.010g(15%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na)。ESI/APCI(-): 369 (M-H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, br s); 8.41 (1H, m); 8.01 (1H, d); 7.53~7.55 (2H, m); 7.40 (1H, m); 7.20~7.32 (5H, m); 7.01 (1H, m); 6.29 (1H, d); 6.20~6.24 (2H, m); 5.72 (1H, m); 5.52 (1H, m); 3.94 (2H, q); 1.35 (3H, t)。

40

【0241】

実施例4 : 2-((4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インド

50

ール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、DMF(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.104g、0.386mmol)、3-メトキシ-4-クロロアニリン(0.105g、0.666mmol)及びDIPEA(0.200mL、1.148mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.027g(18%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):391、393(M+H);413、415(M+Na)。ESI/APCI(-):389、391(M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.65(1H, br s);8.40(1H, m);7.95~8.11(2H, m);7.50~7.53(2H, m);7.24~7.53(5H, m);7.05(1H, d);6.18~6.28(2H, m);5.70(1H, s);3.79(3H, s)。

【0242】

実施例5:1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)エタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Cに従って、DMF(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.050g、0.185mmol)、3-(トリフルオロメトキシ)アニリン(0.100mL、0.751mmol)及びDIPEA(0.100mL、0.574mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で15分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.009g(12%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):371(M+H);393(M+Na)。ESI/APCI(-):369(M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.56(1H, br s);8.41(1H, m);8.01(1H, d);7.53~7.55(2H, m);7.40(1H, m);7.20~7.32(5H, m);7.01(1H, m);6.29(1H, d);6.20~6.24(2H, m);5.72(1H, m);5.52(1H, m);3.94(2H, q);1.35(3H, t)。

【0243】

実施例6:2-((3-クロロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-クロロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、DMF(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.105g、0.389mmol)、3-クロロアニリン(0.200mL、1.890mmol)及びDIPEA(0.200mL、1.148mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノールからの再結晶化によって、0.005g(4%)の所望の化合物を白色固体として得た。ESI/APCI(+):361、363(M+H);383、385(M+Na)。ESI/APCI(-):359、361(M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.59(1H, br s);8.40(1H, m);8.02(1H, d);7.51~7.53(2H, m);7.21~7.38(6H, m);7.02(1H, m);6.54~6.65(3H, m);5.70(1H, s)。

【0244】

実施例7:2-((3,4-ジフルオロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3,4-ジフルオロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、DMF(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.105g、0.389mmol)、3,4-ジフルオロアニリン(0.200mL、2.017mmol)及びDIPEA(0.200mL、1.148mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、非晶質固体として0.025g(18%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):363(M+H);385(M+Na)。ESI/APCI(-):361(M-H)。¹H NMR(CDC1₃) δ8.59(1H, br s);8.40(1H, m);8.00(1H, d);7.49~7.52(2H, m);7.23~7.41(6H, m);6.71(1H, m);6.32~6.46(2H, m);5.30~5.64(2H, m)。

10

【0245】

実施例8:2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、エタノール(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.103g、0.382mmol)、3-フルオロアニリン(0.200mL、2.081mmol)及びDIPEA(0.200mL、1.148mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.030g(23%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):345(M+H);367(M+Na)。ESI/APCI(-):343(M-H)。¹H NMR(CDC1₃) δ8.59(1H, br s);8.40(1H, m);8.01(1H, d);7.51~7.54(2H, m);7.22~7.41(6H, m);7.04(1H, m);6.46(1H, d);6.31~6.37(2H, m);5.69(1H, s);5.30(1H, s)。

20

30

【0246】

実施例9:1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)エタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Cに従って、エタノール(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.104g、0.386mmol)、3-(トリフルオロメチル)アニリン(0.100mL、0.801mmol)及びDIPEA(0.200mL、1.148mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.028g(18%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):395(M+H)。ESI/APCI(-):393(M-H)。¹H NMR(CDC1₃) δ8.59(1H, br s);8.41(1H, m);8.01(1H, d);7.51~7.54(2H, m);7.17~7.41(7H, m);6.80~6.90(3H, m);5.83(1H, br s);5.73(1H, s)。

40

【0247】

実施例10:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2

50

ーフェニルエタノンは以下で方法A及び方法Bと示される2つの異なる手順に従って調製している。

【0248】

方法A：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、エタノール（2 mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.103 g、0.382 mmol）、3-メトキシアニリン（0.100 mL、0.894 mmol）及びDIPEA（0.100 mL、0.574 mmol）から調製し、それにマイクロ波オープンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.050 g（37%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：357（M+H）；379（M+Na）。ESI/APCI（-）：355（M-H）。¹H NMR（CDCl₃）δ 8.67（1H, br s）；8.41（1H, m）；7.98（1H, d）；7.50~7.53（2H, m）；7.20~7.39（6H, m）；7.01（1H, m）；6.23~6.25（2H, m）；5.70（1H, s）；5.52（1H, br s）；3.72（3H, s）。

10

【0249】

方法B：

工程1：1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン（80 mL）中の1H-インドール（2.500 g、21.34 mmol）の溶液、ヘキサン（32.00 mL、32.00 mmol）中の1M塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及びジクロロメタン（80 mL）中の塩化フェニルアセチル（4.300 mL、32.27 mmol）の溶液から調製した。酢酸エチルからの析出による精製によって、白色固体として3.240 g（65%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：236（M+H）。ESI/APCI（-）：234（M-H）。

20

【0250】

工程2：2-ブロモ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF（140 mL）中の1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（3.240 g、13.77 mmol）の溶液及びTHF（70 mL）中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物（5.700 g、15.16 mmol）の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で4時間攪拌した。酢酸エチルからの析出による精製によって、白色固体として3.690 g（85%）の所望の産物を得た。ESI/APCI（+）：314、316（M+H）；336、338（M+Na）。ESI/APCI（-）：312、314（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.21（1H, br s）；8.67（1H, s）；8.20（1H, m）；7.68（1H, d）；7.0~7.4（7H, m）；6.84（1H, s）。

30

【0251】

工程3：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル（0.5 mL）中の2-ブロモ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.032 g、0.102 mmol）及びm-アニシジン（0.063 mL、0.563 mmol）から調製し、それにマイクロ波オープンにおいて100℃で15分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→60%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色粉末として0.030 g（83%）の所望の産物を得た。

40

【0252】

実施例11：2-（（3,5-ジフルオロフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

2-（（3,5-ジフルオロフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、エタノール（2 mL）中の2-クロ

50

ロー１－（１Ｈ－インドール－３－イル）－２－フェニルエタノン（０．１０３ｇ、０．３８２mmol）、３，５－ジフルオロアニリン（０．１１７ｇ、０．９０６mmol）及びＤＩＰＥＡ（０．１００mL、０．５７４mmol）から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて１８０℃で３０分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（１０％→４０％）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として０．００８ｇ（６％）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（＋）：３６３（M＋H）；３８５（M＋Na）。ESI/APCI（－）：３６１（M－H）。¹H NMR（CDCl₃）δ ８．６３（１H，br s）；８．３８（１H，m）；７．９９（１H，d）；７．５１～７．５４（２H，m）；７．２３～７．４１（７H，m）；６．０８～６．１８（２H，m）；５．８８（１H，br s）；５．６５（１H，m）。

10

【０２５３】

実施例１２：２－（（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ）－１－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－フェニルエタノンの調製

工程１：５５℃で加熱したトルエン（２mL）中の２－メチルインドール（０．０９８ｇ、０．７４７mmol）及びピリジン（０．０７０mL、０．８６５mmol）の溶液に、α－クロロフェニルアセチルクロリド（０．１２０mL、０．７６２mmol）を滴加した。添加後、帯褐色の油が分離された。混合物を５５℃で４時間加熱した後、水を添加した。相が分離された。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配（１０％→４０％）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ベージュ色の発泡体として０．０６８ｇ（３２％）の２－クロロ－１－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（＋）２８４（M＋H）；３０６（M＋Na）。ESI/APCI（－）：２８２（M－H）。

20

【０２５４】

工程２：２－（（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ）－１－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－フェニルエタノンを、一般手順Ｃに従って、エタノール（２mL）中の２－クロロ－１－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－フェニルエタノン（０．０６８ｇ、０．２４０mmol）、３，５－ジメトキシアニリン（０．１７３ｇ、１．１２９mmol）及びＤＩＰＥＡ（０．２５０mL、１．４３５mmol）から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて１８０℃で３０分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（１０％→４０％）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として０．０２９ｇ（３０％）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（＋）：４０１（M＋H）；４２３（M＋Na）。ESI/APCI（－）：３９９（M－H）。¹H NMR（CDCl₃）δ ８．４０（１H，br s）；８．１０（１H，d）；７．４６～７．４７（２H，m）；７．２０～７．３２（６H，m）；６．０４（１H，d）；５．８５～５．８９（３H，m）；５．４３（１H，br s）；３．７３（６H，s）；２．６８（３H，s）。

30

【０２５５】

実施例１３：１－（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ）－２－フェニルエタノンの調製

工程１：５５℃で加熱したトルエン（２mL）中の６－クロロインドール（０．１０３ｇ、０．６７９mmol）及びピリジン（０．０６０mL、０．７４２mmol）に、α－クロロフェニルアセチルクロリド（０．１００mL、０．６３５mmol）を滴加した。添加後、帯褐色の油が分離された。混合物を５５℃で１８時間攪拌した後、水を添加した。相が分離された。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配（２０％→６０％）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、０．０７３ｇ（３５％）の２－クロロ－１－（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）

40

50

－２－フェニルエタノンを褐色固体として得た。ESI/APCI (+) : 304、306 (M+H) ; 326、328 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 302、304 (M-H)。

【0256】

工程2 : 1－(6－クロロ－1H－インドール－3－イル)－2－((3, 5－ジメトキシフェニル) アミノ)－2－フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、エタノール(2 mL)中の2－クロロ－1－(6－クロロ－1H－インドール－3－イル)－2－フェニルエタノン(0.073 g、0.240 mmol)、3, 5－ジメトキシアニリン(0.100 g、0.653 mmol)及びDIPEA(0.200 mL、1.148 mmol)から調製して、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法2)によって白色固体として0.010 g(10%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 421、423 (M+H)。ESI/APCI (-) : 419、421 (M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.63(1H, br s) ; 8.30(1H, d) ; 7.95(1H, d) ; 7.48~7.51(2H, m) ; 7.21~7.37(6H, m) ; 5.84~5.87(3H, m) ; 5.66(1H, s) ; 5.49(1H, br s) ; 3.70(6H, s)。

【0257】

実施例14 : 1－(1H－インドール－3－イル)－2－((3－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)－2－フェニルエタノンの調製

1－(1H－インドール－3－イル)－2－((3－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)－2－フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、エタノール(2 mL)中の2－クロロ－1－(1H－インドール－3－イル)－2－フェニルエタノン(0.109 g、0.404 mmol)、3－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)アニリン(0.108 g、0.565 mmol)及びDIPEA(0.100 mL、0.574 mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、白色固体として0.024 g(14%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 425 (M+H) ; 447 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 423 (M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.63(1H, br s) ; 8.41(1H, m) ; 7.99(1H, d) ; 7.50~7.52(2H, m) ; 7.21~7.38(6H, m) ; 6.54(1H, s) ; 6.42(1H, s) ; 6.33(1H, s) ; 5.84(1H, br s) ; 5.70(1H, m) ; 3.74(3H, s)。

【0258】

実施例15 : 2－((3－フルオロ－5－メトキシフェニル)アミノ)－1－(1H－インドール－3－イル)－2－フェニルエタノンの調製

2－((3－フルオロ－5－メトキシフェニル)アミノ)－1－(1H－インドール－3－イル)－2－フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、エタノール(2 mL)中の2－クロロ－1－(1H－インドール－3－イル)－2－フェニルエタノン(0.105 g、0.389 mmol)、3－メトキシ－5－フルオロアニリン(0.100 mL、0.849 mmol)及びDIPEA(0.100 mL、0.574 mmol)から調製し、それにマイクロ波オーブンにおいて180℃で30分マイクロ波を照射した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、白色固体として0.047 g(32%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 375 (M+H) ; 397 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 373 (M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.61(1H, br s) ; 8.41(

10

20

30

40

50

1 H, m) ; 8. 0 0 (1 H, d) ; 7. 5 0 ~ 7. 5 2 (2 H, m) ; 7. 2 5 ~ 7. 3 3 (6 H, m) ; 5. 9 5 ~ 6. 0 2 (3 H, m) ; 5. 6 8 (2 H, m) ; 3. 7 0 (3 H, s)。

【0259】

実施例16：1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニル-2-（ピリジン-3-イルアミノ）エタノンの調製

1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニル-2-（ピリジン-3-イルアミノ）エタノンを、一般手順Dに従って、アセトニトリル（2 mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0. 107 g、0. 397 mmol）、3-アミノピリジン（0. 099 g、1. 052 mmol）及びPS-DIPEA（固体支持体3. 56 mmol/g；0. 300 g、1. 068 mmol）から調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→20%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法2）によって、ベージュ色の非晶質固体として0. 004 g（3%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：328（M+H）。ESI/APCI（-）：326（M-H）。¹H NMR（CDCl₃）δ 8. 70（1H, br s）；8. 37（1H, m）；8. 11（1H, d）；7. 99（1H, d）；7. 89（1H, d）；7. 48~7. 51（2H, m）；7. 35（1H, m）；7. 19~7. 29（5H, m）；6. 93~6. 99（2H, m）；5. 67~5. 72（2H, m）。

【0260】

実施例17：1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニル-2-（ピリジン-4-イルアミノ）エタノンの調製

1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニル-2-（ピリジン-4-イルアミノ）エタノンを、一般手順Dに従って、アセトニトリル（2 mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0. 103 g、0. 382 mmol）、4-アミノピリジン（0. 098 g、1. 041 mmol）及びPS-DIPEA（固体支持体3. 56 mmol/g；0. 295 g、1. 050 mmol）から調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→20%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法5）によって、ベージュ色の固体として0. 022 g（18%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：328（M+H）。ESI/APCI（-）：326（M-H）。¹H NMR（CDCl₃）δ 8. 32（1H, m）；8. 22（1H, m）；8. 05（1H, d）；7. 3~7. 55（11H, m）；6. 80（1H, d）。

【0261】

実施例18：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）（メチル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）（メチル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Dに従って、アセトニトリル（2 mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0. 101 g、0. 374 mmol）、N-メチル-3-メトキシアニリン（0. 100 mL、0. 752 mmol）及びPS-DIPEA（固体支持体3. 56 mmol/g；0. 292 g、1. 040 mmol）から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法1）によって、ベージュ色の固体として0. 011 g（8%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：371（M+H）；393（M+Na）。ESI/APCI（-）：369（M-H）。¹H NMR（CDCl₃）δ 8. 41（1H, m）；7. 73（1H, s）；7. 13~7. 41（7H, m）；6. 26~6. 50（4H, m）；3. 77（3H, s）；2. 93（3H, s）。

【0262】

実施例19：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンの調製

工程1：3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（70 mL）中の1H-インドール-3-カルバルデヒド（3.770 g、25.97 mmol）、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート（6.800 g、31.16 mmol）及びDMA P（0.317 g、2.595 mmol）から調製し、黄色固体として6.100 g（96%）の所望の化合物を得た。¹H NMR（DMSO-*d*₆）δ 10.09（1H, s）；8.66（1H, s）；8.15（2H, dd）；7.32～7.53（2H, m）；1.68（9H, s）。 10

【0263】

工程2：3-メトキシ-N-（ピリジン-3-イルメチレン）アニリンを、一般手順Gに従って、エタノール（1 mL）中の3-ピリジニルカルボキシアルデヒド（0.179 mL、1.867 mmol）、硫酸マグネシウム（0.300 g、2.492 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.230 g、1.867 mmol）から定量的に調製した。

【0264】

工程3：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.101 g、0.373 mmol）及びトリエチルアミン（0.052 mL、0.373 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.549 g、2.239 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（ピリジン-3-イルメチレン）アニリン（1.867 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの析出によって、白色固体として0.050 g（8%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：358（M+H）。ESI/APCI（-）：356（M-H）。 20

【0265】

実施例20：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリジン-4-イル）エタノンの調製 30

工程1：3-メトキシ-N-（ピリジン-4-イルメチレン）アニリンを、一般手順Gに従って、エタノール（1 mL）中の4-ピリジニルカルボキシアルデヒド（0.179 mL、1.867 mmol）、硫酸マグネシウム（0.300 g、2.492 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.230 g、1.867 mmol）から定量的に調製した。

【0266】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリジン-4-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.101 g、0.373 mmol）及びトリエチルアミン（0.052 mL、0.373 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.549 g、2.239 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（ピリジン-4-イルメチレン）アニリン（1.867 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.074 g（11%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：358（M+H）。ESI/APCI（-）：356（M-H）。 40

【0267】

実施例21：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）ア 50

ミノ) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) エタノンの調製

工程1: 3-メトキシ-N-(4-(メチルスルホニル) ベンジリデン) アニリンを、一般手順Gに従って、エタノール(5 mL)中の4-(メチルスルホニル) ベンズアルデヒド(0.748 g, 4.061 mmol)、硫酸マグネシウム(0.600 g, 4.985 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.500 g, 4.060 mmol)から定量的に調製した。ESI/APCI(+): 290 (M+H)。

【0268】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (4-(メチルスルホニル) フェニル) エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル) - 4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.056 g, 0.207 mmol)及びトリエチルアミン(0.029 mL, 0.207 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.305 g, 1.244 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の3-メトキシ-N-(4-(メチルスルホニル) ベンジリデン) アニリン(1.037 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.048 g(10%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 435 (M+H)。ESI/APCI(-): 433 (M-H)。

【0269】

実施例22: 1-(1H-インドール-3-イル) - 2 - ((5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノンの調製

工程1: N-ベンジリデン-5-メチルイソオキサゾール-3-アミンを、一般手順Gに従って、エタノール(2 mL)中のベンズアルデヒド(0.193 mL, 2.039 mmol)、硫酸マグネシウム(0.300 g, 2.492 mmol)及び3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール(0.200 g, 2.039 mmol)から調製した。

【0270】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル) - 2 - ((5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル) - 4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.056 g, 0.207 mmol)及びトリエチルアミン(0.029 mL, 0.207 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.308 g, 1.257 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-5-メチルイソオキサゾール-3-アミン(1.047 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法2)によって、白色粉末として0.060 g(16%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 332 (M+H)。ESI/APCI(-): 330 (M-H)。

【0271】

実施例23: 2-(フラン-2-イル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノンの調製

工程1: N-(フラン-2-イルメチレン) - 3-メトキシアニリンを、一般手順Gに従って、エタノール(5 mL)中の2-フルアルデヒド(0.390 g, 4.059 mmol)、硫酸マグネシウム(0.733 g, 6.090 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.500 g, 4.060 mmol)から定量的に調製した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.45(1H, s); 7.95(1H, s); 7.24~7.41(1H, m); 7.16(1H, d); 6.77~6.87(3H, m); 6.72(1H, d); 3.79(3H, s)。

【0272】

工程2：2-（フラン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.046g、0.170mmol）及びトリエチルアミン（0.024mL、0.170mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.250g、1.019mmol）、並びにエタノール（1mL）中のN-（フラン-2-イルメチレン）-3-メトキシアニリン（0.849mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法1）によって、白色固体として0.058g（19%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：347（M+H）。ESI/APCI（-）：345（M-H）。

10

【0273】

実施例24：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（チオフェン-2-イル）エタノンの調製

工程1：3-メトキシ-N-（チオフェン-2-イルメチレン）アニリンを、一般手順Gに従って、エタノール（5mL）中の2-チオフェンカルボキシアルデヒド（0.455g、4.057mmol）、硫酸マグネシウム（0.733g、6.090mmol）及び3-メトキシアニリン（0.500g、4.060mmol）から定量的に調製した。

【0274】

20

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（チオフェン-2-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.046g、0.170mmol）及びトリエチルアミン（0.024mL、0.170mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.250g、1.019mmol）、並びにエタノール（1mL）中の3-メトキシ-N-（チオフェン-2-イルメチレン）アニリン（0.185g、0.849mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法2）によって、油として0.058g（7%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：363（M+H）。ESI/APCI（-）：361（M-H）。

30

【0275】

実施例25：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）エタノンの調製

工程1：3-メトキシ-N-（（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）メチレン）アニリンを、一般手順Iに従って5-メチルイソオキサゾール-3-カルバルデヒド（0.151g、1.359mmol）及び3-メトキシアニリン（0.152mL、1.353mmol）から定量的に調製した。¹H NMR（DMSO-d₆）δ8.69（1H, s）；7.35（1H, t）；6.85～6.97（3H, m）；6.69（1H, s）；3.81（3H, s）；2.50（3H, s）。

40

【0276】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.180g、0.667mmol）及びトリエチルアミン（0.095mL、0.676mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.400g、1.631mmol）、並びにエタノール（1mL）中の3-メトキシ-N-（（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）メチレン）アニリン（1.353mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプ

50

タン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色粉末として0.142 g（29%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：362（M+H）。ESI/APCI（-）：360（M-H）。

【0277】

実施例26：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）エタノンの調製

工程1：3-メトキシ-N-（（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）メチレン）アニリンを、一般手順Iに従って1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド（0.098 g、0.890 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.100 mL、0.890 mmol）から定量的に調製した。

10

【0278】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.120 g、0.445 mmol）及びトリエチルアミン（0.065 mL、0.462 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.265 g、1.080 mmol）、並びにエタノール（0.5 mL）中の3-メトキシ-N-（（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）メチレン）アニリン（0.890 mmol）の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色粉末として0.065 g（22%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：361（M+H）。ESI/APCI（-）：359（M-H）。

20

【0279】

実施例27：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（チオフェン-3-イル）エタノンの調製

工程1：3-メトキシ-N-（チオフェン-3-イルメチレン）アニリンを、一般手順Iに従ってチオフェン-3-カルバルデヒド（0.120 mL、1.370 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.152 mL、1.353 mmol）から定量的に調製した。

30

【0280】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（チオフェン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.180 g、0.667 mmol）及びトリエチルアミン（0.095 mL、0.676 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.400 g、1.631 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（チオフェン-3-イルメチレン）アニリン（1.353 mmol）から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、淡黄色粉末として0.076 g（15%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：363（M+H）。ESI/APCI（-）：361（M-H）。

40

【0281】

実施例28：2-（1H-イミダゾール-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンの調製

工程1：N-（（1H-イミダゾール-2-イル）メチレン）-3-メトキシアニリンを、一般手順Iに従って1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド（0.086 g、0.895 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.100 mL、0.890 mmol）から定量的に調製した。

50

【0282】

工程2：2-（1H-イミダゾール-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.120g、0.445mmol）及びトリエチルアミン（0.065mL、0.462mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.265g、1.080mmol）、並びにエタノール（0.5mL）中のN-（（1H-イミダゾール-2-イル）メチレン）-3-メトキシアニリン（0.890mmol）から70℃で3日間加熱して調製した。メタノールからの析出による精製によって、淡褐色固体として0.046g（15%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：347（M+H）。ESI/APCI（-）：345（M-H）。

10

【0283】

実施例29：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリミジン-5-イル）エタノンの調製

工程1：3-メトキシ-N-（ピリミジン-5-イルメチレン）アニリンを、一般手順Iに従ってピリミジン-5-カルボキシアルデヒド（0.115g、1.064mmol）及び3-メトキシアニリン（0.120mL、1.068mmol）から定量的に調製した。

【0284】

20

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリミジン-5-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.144g、0.534mmol）及びトリエチルアミン（0.100mL、0.712mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.295g、1.203mmol）、並びにエタノール（0.5mL）中の3-メトキシ-N-（ピリミジン-5-イルメチレン）アニリン（1.064mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、ベージュ色の粉末として0.065g（17%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：359（M+H）。ESI/APCI（-）：357（M-H）。

30

【0285】

実施例30：2-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンの調製

工程1：N-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチレン）-3-メトキシアニリンを、一般手順Iに従ってイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド（0.156g、1.067mmol）及び3-メトキシアニリン（0.120mL、1.068mmol）から定量的に調製した。

【0286】

40

工程2：2-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.144g、0.534mmol）及びトリエチルアミン（0.100mL、0.712mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.295g、1.203mmol）、並びにエタノール（0.5mL）中のN-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチレン）-3-メトキシアニリン（1.067mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出に

50

よって、ベージュ色の粉末として0.111g (28%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 397 (M+H)。ESI/APCI (-): 395 (M-H)。

【0287】

実施例31: 2-((2-ヒドロキシピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

アセトニトリル(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.104g、0.386mmol)、2-メトキシピリジン-4-アミン(0.100g、0.806mmol)及びDIPEA(0.100mL、0.574mmol)の混合物にマイクロ波オーブンにおいて120℃で60分マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣をジクロロメタン中のメタノールの勾配(2%→20%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタンからの再結晶化による更なる精製によって、白色固体として0.017g (13%)の2-((2-ヒドロキシピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 344 (M+H); 366 (M+Na)。ESI/APCI (-): 342 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.99 (1H, s); 8.27 (1H, s); 8.18 (1H, m); 7.2~7.5 (7H, m); 6.89 (1H, d); 6.09 (2H, s); 5.64 (1H, d); 5.29 (1H, s)。

10

【0288】

実施例32: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)エタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)エタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.108g、0.400mmol)、ピリジン-2-イルメタンアミン(0.100mL、0.970mmol)及びDIPEA(0.100mL、0.574mmol)からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、固体として0.003g (2%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 342 (M+H)。ESI/APCI (-): 340 (M-H)。¹H NMR (MeOD) δ 8.46 (1H, m); 8.37 (1H, m); 7.91 (1H, s); 7.69 (1H, m); 7.20~7.46 (10H, m); 5.16 (1H, s); 3.90 (2H, m)。

20

30

【0289】

実施例33: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((チオフェン-2-イルメチル)アミノ)エタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-((チオフェン-2-イルメチル)アミノ)エタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.111g、0.412mmol)、チオフェン-2-イルメタンアミン(0.100mL、0.972mmol)及びDIPEA(0.200mL、1.148mmol)からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(2%→20%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、固体として0.021g (15%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 347 (M+H); 369 (M+Na)。ESI/APCI (-): 345 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.01 (1H, br s); 8.50 (1H, s); 8.18 (1H, m); 7.14~7.58 (9H, m); 6.38 (1H, s); 6.24 (1H, s); 5.25 (1H, s); 3.67 (2H, s)。

40

【0290】

50

実施例 34：2-((フラン-2-イルメチル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((フラン-2-イルメチル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(2 mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.103 g、0.382 mmol)、フラン-2-イルメタンアミン(0.100 mL、0.382 mmol)及びDIPEA(0.200 mL、1.148 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(2%→20%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、固体として0.040 g(32%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):331(M+H);353(M+N_a)。ESI/APCI(-):329(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.01(1H, br s);8.49(1H, s);8.20(1H, m);7.16~7.53(9H, m);6.89~6.93(2H, m);5.27(1H, s);3.80(2H, s)。

【0291】

実施例 35：3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)ベンゾニトリルの調製

3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)ベンゾニトリルを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(2 mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.100 g、0.371 mmol)、3-アミノベンゾニトリル(0.098 g、0.830 mmol)及びDIPEA(0.200 mL、1.148 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、固体として0.007 g(5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):352(M+H)。ESI/APCI(-):350(M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.59(1H, br s);8.40(1H, m);8.01(1H, s);7.51(2H, d);7.17~7.41(7H, m);6.84~6.91(3H, m);5.70(1H, s)。

【0292】

実施例 36：4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルの調製

工程1：4-(((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリルを一般手順Iに従って、4-ホルミルベンゾニトリル(0.135 g、1.030 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.116 mL、1.030 mmol)から定量的に調製した。

【0293】

工程2：4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.144 g、0.534 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.252 g、1.028 mmol)、並びにエタノール(0.5 mL)中の4-(((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリル(1.030 mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→60%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、淡黄色固体として0.203 g(52%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):382(M+H)。ESI/APCI(-):380(M-H)。

【0294】

実施例 37：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（キノキサリン-6-イル）エタノンの調製

工程 1：3-メトキシ-N-（キノキサリン-6-イルメチレン）アニリンを、一般手順 I に従って、キノキサリン-6-カルバルデヒド（0.100 g、0.632 mmol）及び 3-メトキシアニリン（0.071 mL、0.632 mmol）から定量的に調製した。

【0295】

工程 2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（キノキサリン-6-イル）エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール（0.7 mL）中の 3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.491 mmol）及びトリエチルアミン（0.055 mL、0.397 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.155 g、0.630 mmol）、並びにエタノール（0.7 mL）中の 3-メトキシ-N-（キノキサリン-6-イルメチレン）アニリン（0.632 mmol）の溶液から 70℃で 18 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノールからの析出によって、黄色固体として 0.069 g（27%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：409（M+H）。ESI/APCI（-）：408（M-H）。

【0296】

実施例 38：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順 C に従って、アセトニトリル（2 mL）中の 2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.109 g、0.404 mmol）、2-メトキシアニリン（0.100 mL、0.893 mmol）及び DIPEA（0.200 mL、1.148 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて 200℃で 30 分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、白色結晶として 0.013 g（9%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：357（M+H）；379（M+Na）。ESI/APCI（-）：355（M-H）。¹H NMR（CDCl₃）δ 8.55（1H, br s）；8.42（1H, m）；8.05（1H, s）；7.54（2H, d）；7.20～7.38（6H, m）；6.57～6.78（4H, m）；5.72（1H, s）；3.88（3H, s）。

【0297】

実施例 39：2-（（2,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

2-（（2,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順 C に従って、アセトニトリル（2 mL）中の 2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.110 g、0.408 mmol）、2,5-ジメトキシアニリン（0.102 g、0.666 mmol）及び DIPEA（0.200 mL、1.148 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて 200℃で 30 分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、白色固体として 0.009 g（6%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：387（M+H）；409（M+Na）。ESI/APCI（-）：385（M-H）。¹H NMR（CDCl₃）δ 8.62（1H, br s）；8.41（1H, m）；7.98（1H, s）；7.52（2H, d）；7.19～7.37（5H, m）；6.66（1H, d）；6.10～6.18

(2H, m); 5.67 (1H, s); 5.30 (1H, s); 3.84 (3H, s); 3.66 (3H, s)。

【0298】

実施例40: 2-((2,3-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((2,3-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.044g、0.163mmol)、2,3-ジメトキシアニリン(0.050mL、0.326mmol)及びDIPEA(0.100mL、0.574mmol)からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、白色結晶として0.008g(13%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 387(M+H); 409(M+Na)。ESI/APCI(-): 385(M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.54(1H, br s); 8.42(1H, m); 8.03(1H, s); 7.52(2H, d); 7.20~7.38(6H, m); 6.81(1H, m); 6.29(2H, m); 5.75(1H, s); 3.89(3H, s); 3.82(3H, s)。

10

【0299】

実施例41: 3-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンズニトリルの調製

20

工程1: 3-(((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンズニトリルを、一般手順Iに従って3-ホルミルベンズニトリル(0.135g、1.030mmol)及び3-メトキシアニリン(0.116mL、1.032mmol)から定量的に調製した。

【0300】

工程2: 3-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンズニトリルを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.144g、0.534mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.712mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.252g、1.028mmol)、並びにエタノール(0.5mL)中の3-(((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンズニトリル(1.030mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.077g(20%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 382(M+H)。ESI/APCI(-): 380(M-H)。

30

【0301】

実施例42: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタノンの調製

40

工程1: 3-メトキシ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)アニリンを、一般手順Iに従って1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.110g、0.999mmol)及び3-メトキシアニリン(0.112mL、0.999mmol)から定量的に調製した。

【0302】

工程2: 3-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンズニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.712mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボ

50

ン酸 *tert*-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (0.5 mL) 中の 3-メトキシ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)アニリン (0.999 mmol) の溶液から 70 °C で 24 時間加熱して調製した。減圧下での反応混合物の濃縮後、ジクロロメタンからの析出による精製によって、白色固体として 0.219 g (61%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 361 (M+H)。ESI/APCI (-): 359 (M-H)。

【0303】

実施例 43: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)エタノンの調製

工程 1: 3-メトキシ-N-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルメチレン)アニリンを、一般手順 I に従ってピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルバルデヒド (0.100 g、0.684 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.077 mL、0.685 mmol) から定量的に調製した。ESI/APCI (+): 252 (M+H)。

【0304】

工程 2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.095 g、0.352 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.502 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.168 g、0.684 mmol)、並びにエタノール (0.5 mL) 中の 3-メトキシ-N-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルメチレン)アニリン (0.684 mmol) の溶液から 50 °C で 3 日間加熱して調製した。減圧下での反応混合物の濃縮後、メタノールを添加した。得られた析出物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、ジエチルエーテルからの析出によって、黄色固体として 0.095 g (35%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 397 (M+H)。ESI/APCI (-): 395 (M-H)。

【0305】

実施例 44: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 C に従って、アセトニトリル (2 mL) 中の 2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.100 g、0.371 mmol)、3-(メチルスルホニル)アニリン塩酸塩 (0.112 g、0.539 mmol) 及び DIPEA (0.300 mL、1.722 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて 200 °C で 30 分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、非晶質結晶として 0.017 g (11%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 405 (M+H); 427 (M+Na); ESI/APCI (-): 403 (M-H)。

【0306】

実施例 45: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: N-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミンを一般手順 I に従って、ベンズアルデヒド (2.027 mL、20.01 mmol) 及び 2-メトキシピリジン-4-アミン (2.483 g、20.01 mmol) から定量的に調製した。

【0307】

工程 2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中

の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.125g、0.463mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.717mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.197g、0.803mmol)、並びにエタノール(2mL)中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン(0.803mmol)の溶液から70℃で65時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、固体として0.015g(5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):358(M+H);380(M+Na)。ESI/APCI(-):356(M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ9.39(1H, br s);8.42(1H, d);7.87(2H, s);7.48(2H, d);7.20~7.35(4H, m);6.40(1H, d);6.20(1H, m);6.01(1H, s);5.87(1H, d);5.29(1H, s);3.76(3H, s)。

【0308】

実施例46:2-((3-エチルフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-エチルフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(2mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.106g、0.393mmol)、3-エチルアニリン(0.100mL、0.805mmol)及びDIP EA(0.200mL、1.148mmol)からマイクロ波オープンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、固体として0.028g(20%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):355(M+H);377(M+Na)。ESI/APCI(-):353(M-H)。¹H NMR(CDCl₃) δ8.55(1H, br s);8.40(1H, m);8.02(1H, s);7.54(2H, d);7.20~7.40(6H, m);7.04(1H, m);6.51~6.55(3H, m);5.72(1H, s);5.46(1H, br s);2.57(2H, q);1.17(3H, t)。

【0309】

実施例47:1-(1H-インドール-3-イル)-2-(イソキノリン-5-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1:N-(イソキノリン-5-イルメチレン)-3-メトキシアニリンを、一般手順Iに従ってイソキノリン-5-カルバルデヒド(0.119g、0.757mmol)及び3-メトキシアニリン(0.087mL、0.774mmol)から定量的に調製した。

【0310】

工程2:1-(1H-インドール-3-イル)-2-(イソキノリン-5-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.100g、0.371mmol)及びトリエチルアミン(0.080mL、0.574mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.186g、0.759mmol)、並びにエタノール(0.5mL)中のN-(イソキノリン-5-イルメチレン)-3-メトキシアニリン(0.757mmol)の溶液から60℃で2日間加熱して調製した。減圧下での反応混合物の濃縮後、メタノールからの析出による精製によって、白色粉末として0.093g(30%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):408(M+H)。ESI/APCI(-):406(M-H)。

【0311】

実施例 48：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（4-（ピリミジン-5-イル）フェニル）エタノンの調製

工程 1：3-メトキシ-N-（4-（ピリミジン-5-イル）ベンジリデン）アニリンを、一般手順 I に従って 5-（4-ホルミルフェニル）ピリミジン（0.125 g、0.679 mmol）及び 3-メトキシアニリン（0.076 mL、0.679 mmol）から定量的に調製した。ESI/APCI（+）：290（M+H）。

【0312】

工程 2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（4-（ピリミジン-5-イル）フェニル）エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール（1 mL）中の 3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.090 g、0.334 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.502 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.166 g、0.677 mmol）、並びにエタノール（0.5 mL）中の 3-メトキシ-N-（4-（ピリミジン-5-イル）ベンジリデン）アニリン（0.679 mmol）の溶液から 75℃で 3.5 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテル及びジクロロメタンからの析出によって、淡黄色固体として 0.061 g（21%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：435（M+H）。ESI/APCI（-）：433（M-H）。

【0313】

実施例 49：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

この化合物を以下で方法 A 及び方法 B と示される 2 つの異なる手順に従って調製している。

【0314】

方法 A：

工程 1：N-ベンジリデン-3-メトキシアニリンを、一般手順 G に従って、エタノール（15 mL）中のベンズアルデヒド（3.030 mL、29.98 mmol）、3-メトキシアニリン（3.690 mL、32.84 mmol）及び硫酸マグネシウム（3.610 g、29.99 mmol）から定量的に調製した。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.63（1H, s）；7.95（2H, dd）；7.47～7.63（3H, m）；7.32（1H, t）；6.75～6.93（3H, m）；3.80（3H, s）。

【0315】

工程 2：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール（2 mL）中の 3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.169 g、0.628 mmol）及びトリエチルアミン（0.088 mL、0.628 mmol）の混合物、1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.200 g、1.256 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（1.256 mmol）の溶液から 70℃で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製（XBridge カラム、方法 1）によって、白色の発泡体として 0.028 g（6%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：371（M+H）。

【0316】

方法 B：

工程 1：2-クロロ-1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般方法 M に従って、DMF（5 mL）中の 2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.200 g、0.741 mmol）、ヨウ化メチル（0.166 mL、2.573 mmol）及び炭酸カリウム（0.205 g、

1. 476 mmol) から調製した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.140 g (66%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 284、286 (M+H); 306、308 (M+N a)。

【0317】

工程2: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (1.5 mL) 中の2-クロロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.140 g、0.493 mmol)、3-メトキシアニリン (0.110 mL、0.987 mmol) 及びDIPEA (0.169 mL、0.987 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて200℃で1.5時間マイクロ波を照射して調製した。室温で24時間静置した後、形成された析出物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を溶離液としてジクロロメタンを用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶離液としてジクロロメタンを用いた分取TLCによる更なる精製によって、ベージュ色の固体として0.011 g (6%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 371 (M+H)。

【0318】

実施例50: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(キノキサリン-6-イルアミノ)エタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニル-2-(キノキサリン-6-イルアミノ)エタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (2 mL) 中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.101 g、0.374 mmol)、キノキサリン-6-アミン (0.094 g、0.648 mmol) 及びDIPEA (0.200 mL、1.148 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法2) によって、橙色の固体として0.008 g (6%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 379 (M+H)。ESI/APCI (-): 377 (M-H)。

【0319】

実施例51: 3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-N,N-ジメチルベンズアミドを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (2 mL) 中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.099 g、0.367 mmol)、3-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド (0.095 g、0.579 mmol) 及びDIPEA (0.200 mL、1.148 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法2) によって、ピンク色の固体として0.028 g (19%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 398 (M+H)。ESI/APCI (-): 396 (M-H)。

【0320】

実施例52: 3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミドを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (2 mL) 中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン

10

20

30

40

50

(0.096 g、0.356 mmol)、3-アミノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩(0.101 g、0.454 mmol)及びDIP EA(0.300 mL、1.722 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgカラム、方法2)によって、橙色の固体として0.006 g(4%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):420(M+H)。ESI/APCI(-):418(M-H)。

【0321】

実施例53:1-(4-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

10

工程1:4-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(4 mL)中の4-クロロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.310 g、1.726 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.451 g、2.066 mmol)及びDMAP(0.021 g、0.172 mmol)から調製して、0.431 g(89%)の所望の化合物を得た。

【0322】

工程2:1-(4-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(3 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.232 g、0.860 mmol)及びトリエチルアミン(0.120 mL、0.860 mmol)の混合物、4-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.481 g、1.720 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(1.718 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgカラム、方法1)によって、白色粉末として0.009 g(1%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):391、393(M+H)。ESI/APCI(-):389、391(M-H)。

20

【0323】

実施例54:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)エタノンの調製

30

工程1:3-メトキシ-N-(3-(ピリミジン-5-イル)ベンジリデン)アニリンを、一般手順Iに従って、3-ピリミジン-5-イルベンズアルデヒド(0.125 g、0.679 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.076 mL、0.679 mmol)から定量的に調製した。ESI/APCI(+):290(M+H)。

【0324】

工程2:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.091 g、0.337 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.502 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.166 g、0.677 mmol)、並びにエタノール(0.5 mL)中の3-メトキシ-N-(3-(ピリミジン-5-イル)ベンジリデン)アニリン(0.679 mmol)の溶液から65℃で5日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(50%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、黄色固体として0.066 g(22%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):435(M+H)。ESI/APCI(-):433(M-H)。

40

【0325】

50

実施例 55：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

工程 1：3-メトキシ-N-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリンを、一般手順 I に従って 6-メトキシニコチンアルデヒド（0.140 g、1.021 mmol）及び 3-メトシアニリン（0.115 mL、1.021 mmol）から定量的に調製した。ESI/APCI（+）：243（M+H）。

【0326】

工程 2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール（1 mL）中の 3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.143 g、0.530 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.251 g、1.020 mmol）、並びにエタノール（0.5 mL）中の 3-メトキシ-N-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリン（1.021 mmol）の溶液から 65℃で 5 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、淡黄色固体として 0.097 g（25%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：388（M+H）。ESI/APCI（-）：386（M-H）。

【0327】

実施例 56：6-（（2-（1H-インドール-3-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチル）アミノ）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オンの調製

6-（（2-（1H-インドール-3-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチル）アミノ）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オンを、一般手順 C に従って、アセトニトリル（2 mL）中の 2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.102 g、0.378 mmol）、6-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（0.104 g、0.693 mmol）及び DIPEA（0.200 mL、1.148 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて 200℃で 30 分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製（XBridge カラム、方法 2）によって、非晶質固体として 0.023 g（16%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：384（M+H）；406（M+Na）。ESI/APCI（-）：382（M-H）。

【0328】

実施例 57：2-（（3-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）フェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

2-（（3-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）フェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順 C に従って、アセトニトリル（2 mL）中の 2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.104 g、0.386 mmol）、3-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）アニリン（0.093 g、0.581 mmol）及び DIPEA（0.200 mL、1.148 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて 200℃で 30 分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製（XBridge カラム、方法 2）によって、非晶質固体として 0.009 g（6%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：394（M+H）；416（M+Na）。ESI/APCI（-）：392（M-H）。

【0329】

実施例 58：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-（オキサゾール-5-イル）フェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(2 mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.101 g、0.374 mmol)、3-(オキサゾール-5-イル)アニリン(0.086 g、0.537 mmol)及びDIPEA(0.200 mL、1.148 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、非晶質固体として0.008 g(5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na)。ESI/APCI(-): 392 (M-H)。

10

【0330】

実施例59: 5-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの調製

工程1: 5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、一般手順Iに従って1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド(0.109 g、0.573 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.065 mL、0.578 mmol)から定量的に調製した。ESI/APCI(+): 296 (M+H)。

20

【0331】

工程2: 5-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.077 g、0.285 mmol)及びトリエチルアミン(0.060 mL、0.430 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.140 g、0.572 mmol)、並びにエタノール(0.5 mL)中の5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(0.573 mmol)の溶液から65℃で3日間加熱して調製した。減圧下での反応混合物の濃縮後、アセトン及びジエチルエーテルからの析出によって、淡黄色固体として0.049 g(19%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 441 (M+H)。ESI/APCI(-): 439 (M-H)。

30

【0332】

実施例60: 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルの調製

工程1: 4-((2-メトキシピリジン-4-イル)イミノ)メチル)ベンゾニトリルを、一般手順Jに従って、エタノール(1 mL)中の4-ホルミルベンゾニトリル(0.131 g、0.998 mmol)、2-メトキシピリジン-4-アミン(0.124 g、0.999 mmol)及び硫酸マグネシウム(0.100 g、0.831 mmol)から定量的に調製した。

40

【0333】

工程2: 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の4-((2-メトキシピリジン-4-イル)イミノ)メチル)ベン

50

ゾニトリル (0.999 mmol) の溶液から 70℃で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色粉末として 0.125 g (31%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 383 (M+H)。ESI/APCI (-): 381 (M-H)。

【0334】

実施例 61: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: N-ベンジリデン-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-アミンを、一般手順 J に従って、エタノール (1 mL) 中のベンズアルデヒド (0.100 mL、0.987 mmol)、4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-アミン (0.132 g、0.949 mmol) 及び硫酸マグネシウム (0.100 g、0.831 mmol) から定量的に調製した。ESI/APCI (+): 228 (M+H)。

10

【0335】

工程 2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.124 g、0.460 mmol) 及びトリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.204 g、0.832 mmol)、並びにエタノール (2 mL) 中の N-ベンジリデン-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-アミン (0.949 mmol) の溶液から 70℃で 65 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの再結晶化によって、粉末として 0.001 g (1%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 373 (M+H); 395 (M+Na)。ESI/APCI (-): 371 (M-H)。

20

【0336】

実施例 62: 2-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程 1: 5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ピリジン-2-オールを、一般手順 I に従って 6-ヒドロキシニコチンアルデヒド (0.125 g、1.015 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.115 mL、1.023 mmol) から定量的に調製した。ESI/APCI (+): 229 (M+H)。ESI/APCI (-): 227 (M-H)

30

【0337】

工程 2: 2-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.140 g、0.519 mmol) 及びトリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.249 g、1.016 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の 5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ピリジン-2-オール (1.015 mmol) の溶液から 65℃で 4 日間加熱して調製した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (50%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→5%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 2) によって、黄色固体として 0.078 g (21%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 374 (M+H)。ESI/APCI (-): 372 (M-H)。

40

【0338】

50

実施例 63：2-（イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）エタノンの調製
工程 1：N-（イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イルメチレン）-2-メトキシピリジン-4-アミンを以下で方法 A 及び方法 B と示される 2 つの異なる手順に従って調製している。

【0339】

方法 A：N-（イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イルメチレン）-2-メトキシピリジン-4-アミンを、一般手順 H に従って、エタノール（1 mL）中のイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-カルバルデヒド（0.150 g、1.026 mmol）、硫酸マグネシウム（0.200 g、1.662 mmol）及び 4-アミノ-2-メトキシピリジン（0.129 g、1.039 mmol）から定量的に調製した。ESI/APCI（+）：253（M+H）。

10

【0340】

方法 B：2-メチルテトラヒドロフラン（5 mL）中のイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-カルバルデヒド（0.250 g、1.711 mmol）及び 4-アミノ-2-メトキシピリジン（0.215 g、1.732 mmol）の混合物をディーンスターク装置によって加熱還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、N-（イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イルメチレン）-2-メトキシピリジン-4-アミンを定量的に調製し、それを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI（+）：253（M+H）。

【0341】

20

工程 2：2-（イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール（1 mL）中の 3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.140 g、0.519 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.252 g、1.027 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の N-（イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イルメチレン）-2-メトキシピリジン-4-アミン（1.026 mmol）の溶液から 65℃で 4 日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→5%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製（XBridge カラム、方法 3）によって、黄色固体として 0.031 g（7%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：398（M+H）。ESI/APCI（-）：396（M-H）。

30

【0342】

実施例 64：3-（（2-（1H-インドール-3-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチル）アミノ）ベンズアミドの調製

3-（（2-（1H-インドール-3-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチル）アミノ）ベンズアミドを、一般手順 C に従って、アセトニトリル（2 mL）中の 2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.105 g、0.389 mmol）、3-アミノベンズアミド（0.099 g、0.727 mmol）及び DIPEA（0.200 mL、1.148 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて 200℃で 30 分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製（XBridge カラム、方法 2）によって、固体として 0.003 g（2%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：370（M+H）；392（M+Na）。ESI/APCI（-）：368（M-H）。

40

【0343】

実施例 65：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（4-メトキシピリジン-2-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程 1：N-ベンジリデン-4-メトキシピリジン-2-アミンを、一般手順 J に従って

50

、エタノール（1 mL）中のベンズアルデヒド（0.100 mL、0.987 mmol）、4-メトキシピリジン-2-アミン（0.124 g、0.999 mmol）及び硫酸マグネシウム（0.100 g、0.831 mmol）から定量的に調製した。ESI/APCI（+）：213（M+H）。

【0344】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（4-メトキシピリジン-2-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.128 g、0.474 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.202 g、0.824 mmol）、並びにエタノール（2 mL）中のN-ベンジリデン-4-メトキシピリジン-2-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で65時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（SunFireカラム、方法2）によって、非晶質固体として0.032 g（11%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：358（M+H）。ESI/APCI（-）：356（M-H）。

【0345】

実施例66：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：N-ベンジリデン-5-メトキシピリジン-3-アミンを、一般手順Jに従って、エタノール（1 mL）中のベンズアルデヒド（0.100 mL、0.987 mmol）、5-メトキシピリジン-3-アミン（0.130 g、1.047 mmol）及び硫酸マグネシウム（0.100 g、0.831 mmol）から定量的に調製した。ESI/APCI（+）：213（M+H）。

【0346】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.124 g、0.460 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.203 g、0.828 mmol）、並びにエタノール（2 mL）中のN-ベンジリデン-5-メトキシピリジン-3-アミン（0.987 mmol）の溶液から70℃で65時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.033 g（11%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：358（M+H）；380（M+Na）。ESI/APCI（-）：356（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 12.19（1H, br s）；8.91（1H, m）；8.15（1H, m）；7.83（1H, m）；7.65（2H, m）；7.48（2H, m）；7.19~7.32（4H, m）；6.68~6.81（2H, m）；6.16（1H, m）；3.70（3H, s）。

【0347】

実施例67：3-（（2-（1H-インドール-3-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチル）アミノ）安息香酸エチルの調製

3-（（2-（1H-インドール-3-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチル）アミノ）安息香酸エチルを、一般手順Cに従って、アセトニトリル（2 mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.292 g、1.083 mmol）、3-アミノ安息香酸エチル（0.322 g、1.949 mmol）及びDIPEA（0.400 mL、2.296 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10

10

20

30

40

50

%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.123g(29%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):399(M+H);421(M+Na)。ESI/APCI(-):397(M-H)。¹H NMR(CDC1₃) δ 8.58(1H, br s);8.40(1H, m);8.02(1H, m);7.54(2H, m);7.18~7.38(9H, m);6.87(1H, m);5.77(1H, s);4.32(2H, q);1.36(3H, t)。

【0348】

実施例68:1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンの調製

10

工程1:6-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(9mL)中の6-クロロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.500g、2.784mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.740g、3.391mmol)及びDMAP(0.050g、0.409mmol)から調製し、褐色固体として0.760g(98%)の所望の化合物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.07(1H, s);8.70(1H, s);8.13(2H, m);7.45(1H, d);1.67(9H, s)。

【0349】

工程2:1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.141g、0.476mmol)及びトリエチルアミン(0.085mL、0.611mmol)の混合物、6-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.240g、0.856mmol)、並びにエタノール(2mL)中のN-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチレン)-2-メトキシピリジン-4-アミン(0.856mmol)の溶液から65℃で5日間加熱して調製した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配(25%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製(XBridgeカラム、方法3)、その後のアセトン及びヘプタンからの析出によって、ベージュ色の固体として0.015g(4%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):432、434(M+H)。

20

30

【0350】

実施例69:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1:N-ベンジリデン-5-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-アミンを、一般手順Jに従って、エタノール(1mL)中のベンズアルデヒド(0.100mL、0.987mmol)、5-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-アミン(0.157g、1.197mmol)及び硫酸マグネシウム(0.100g、0.831mmol)から定量的に調製した。ESI/APCI(+):220(M+H)。

40

【0351】

工程2:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.130g、0.482mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.717mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.210g、0.856mmol)、並びにエタノール(2mL)中のN-ベンジリデン-5-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-アミン(0.987mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマ

50

トグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの再結晶化によって、固体として0.002 g (1%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 365 (M+H); 387 (M+Na)。ESI/APCI (-): 363 (M-H)。

【0352】

実施例70: 3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)安息香酸の調製

エタノール (2.5 mL) 及び水 (2.5 mL) 中の 3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)安息香酸エチル (0.067 g、0.168 mmol) 及び水酸化リチウム (0.065 g、2.714 mmol) の混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水とで分配した。相が分離された。水相を1 N塩酸溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。相が分離された。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルからの再結晶化による精製によって、白色固体として0.010 g (16%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 371 (M+H)。ESI/APCI (-): 369 (M-H)。

【0353】

実施例71: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: メタノール中のN-ベンジリデン-6-メトキシピリミジン-4-アミンの溶液を、メタノール (1 mL) 中のベンズアルデヒド (0.100 mL、0.987 mmol) 及び6-メトキシピリミジン-4-アミン (0.165 g、1.319 mmol) の溶液を70℃で18時間、加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 214 (M+H)。

【0354】

工程2: エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.147 g、0.545 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) を添加し、混合物を70℃で5分攪拌した。得られた黄色溶液に、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.208 g、0.848 mmol) 及びメタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-6-メトキシピリミジン-4-アミン (0.987 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を封管内において70℃で65時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.015 g (5%) の1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 359 (M+H); 381 (M+Na)。ESI/APCI (-): 357 (M-H)。

【0355】

実施例72: 1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、6-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.280 g、1.001 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン (1.000 mmol) の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.094 g (23%) の

所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 392、394 (M+H)。ESI/APCI (-) : 390、392 (M-H)。

【0356】

実施例73 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1 : 2-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン)ピリジン-4-アミンを、一般手順Hに従って、エタノール(1 mL)中のニコチンアルデヒド(0.094 mL、0.999 mmol)、2-メトキシピリジン-4-アミン(0.124 g、0.999 mmol)及び硫酸マグネシウム(0.100 g、0.831 mmol)から定量的に調製した。

10

【0357】

工程2 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.555 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.498 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の2-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン)ピリジン-4-アミン(0.999 mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.069 g(19%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 359 (M+H)。ESI/APCI (-) : 357 (M-H)。

20

【0358】

実施例74 : 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1 : 6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(10 mL)中の6-フルオロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.653 g、4.003 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(1.048 g、4.802 mmol)及びDMAP(0.049 g、0.401 mmol)から調製し、白色固体として0.924 g(88%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 264 (M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.06(1H, s); 8.67(1H, s); 8.14(1H, t); 7.83(1H, d); 7.28(1H, t); 1.67(9H, s)。

30

【0359】

工程2 : 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.498 mmol)の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.263 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン(0.999 mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.107 g(28%)の1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+) : 376 (M+H)。ESI/APCI (-) : 374 (M-H)。

40

【0360】

実施例75 : 1-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

50

工程1：3-ホルミル-6-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（4 mL）中の6-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.466 g、2.660 mmol）、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート（0.697 g、3.134 mmol）及びDMA P（0.032 g、0.266 mmol）から調製し、白色固体として0.648 g（88%）の所望の化合物を得た。

【0361】

工程2：1-（6-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.498 mmol）の混合物、3-ホルミル-6-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.275 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.070 g（18%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：388（M+H）。ESI/APCI（-）：386（M-H）。

【0362】

実施例76：1-（6-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

1-（6-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.498 mmol）の混合物、3-ホルミル-6-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.275 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.053 g（13%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：387（M+H）。ESI/APCI（-）：385（M-H）。

【0363】

実施例77：1-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：3-ホルミル-5-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（10 mL）中の5-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.701 g、4.001 mmol）、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート（1.048 g、4.712 mmol）及びDMA P（0.049 g、0.4007 mmol）から調製し、白色固体として0.934 g（85%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：276（M+H）。

【0364】

工程2：1-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.498 mmol）の混合物、3-ホルミル-5-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.275 g、0.999 mmol）、並

びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.085 g（21%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：388（M+H）。ESI/APCI（-）：386（M-H）。

【0365】

実施例78：3-（2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-6-炭酸メチルの調製

工程1：1-tert-ブチル6-メチル3-ホルミル-1H-インドール-1,6-ジカルボキシレートを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（10 mL）中の3-ホルミル-1H-インドール-6-炭酸メチル（0.813 g、4.001 mmol）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（1.048 g、4.712 mmol）及びDMAP（0.049 g、0.4007 mmol）から調製し、白色固体として1.139 g（94%）の所望の化合物を得た。

【0366】

工程2：3-（2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-6-炭酸メチルを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.498 mmol）の混合物、1-tert-ブチル6-メチル3-ホルミル-1H-インドール-1,6-ジカルボキシレート（0.303 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.055 g（13%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：416（M+H）。ESI/APCI（-）：414（M-H）。

【0367】

実施例79：2-（6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンの調製

工程1：N-（（6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル）メチレン）-3-メトキシアニリンを、一般手順Iに従って6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-カルバルデヒド（0.125 g、0.999 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.115 mL、1.023 mmol）から定量的に調製した。

【0368】

工程2：2-（6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.140 g、0.519 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-（（6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル）メチレン）-3-メトキシアニリン（0.999 mmol）の溶液から65℃で3日間及び80℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタン及びジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.036 g（9%）の所望の化合物を得た。

ESI/APCI (+) : 403 (M+H)。ESI/APCI (-) : 401 (M-H)。

【0369】

実施例80 : 2-(5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンの調製

工程1 : エタノール中のN-((5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メトキシピリジン-4-アミンの溶液を、エタノール(1 mL)中の5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.100 g、0.609 mmol)及び6-メトキシピリジン-4-アミン(0.076 g、0.609 mmol)の溶液を65℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+) : 271 (M+H)。

【0370】

工程2 : 2-(5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.080 g、0.297 mmol)及びトリエチルアミン(0.065 mL、0.466 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.215 g、0.611 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-((5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メトキシピリジン-4-アミン(0.609 mmol)の溶液から65℃で4日間加熱して調製した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)、及び次いで溶離液としてジクロロメタン中のメタノール(25%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製(XBridgeカラム、方法3)によって、白色固体として0.063 g(25%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 416 (M+H)。ESI/APCI (-) : 414 (M-H)。

【0371】

実施例81 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-(チアゾール-4-イル)エタノンの調製

工程1 : エタノール(1 mL)中のチアゾール-4-カルバルデヒド(0.115 g、1.016 mmol)及び4-アミノ-2-メトキシピリジン(0.126 g、1.016 mmol)の混合物を65℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を減圧下で乾燥させ、2-メトキシ-N-(チアゾール-4-イルメチレン)ピリジン-4-アミンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+) : 220 (M+H)。

【0372】

工程2 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-(チアゾール-4-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.140 g、0.519 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.249 g、1.017 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の2-メトキシ-N-(チアゾール-4-イルメチレン)ピリジン-4-アミン(1.016 mmol)の溶液から65℃で6日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.044 g(12%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 365 (M+H)。ESI/APCI (-) : 363 (M-H)。

【0373】

実施例82：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル）エタノンの調製

工程1：ジクロロメタン（2 mL）中のピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸（0.202 g、1.246 mmol）の溶液に、HATU（0.472 g、1.241 mmol）及びDIPEA（0.450 mL、2.577 mmol）を添加した。室温で5分間攪拌した後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（0.128 g、1.312 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、水で洗浄した。相が分離された。有機相を1 N塩酸溶液、1 N重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して、N-メトキシ-N-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキサミドを得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI（+）：206（M+H）。

10

【0374】

工程2：-15℃（アセトン／グラッセ（glace））で冷却した乾燥THF（3 mL）中のN-メトキシ-N-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキサミド（1.246 mmol）の溶液に、水素化リチウムアルミニウム（0.048 g、1.257 mmol）を添加して、この溶液を3時間攪拌した。1 Nロッシェル塩溶液を添加して、反応混合物を室温で10分間攪拌した。相が分離された。水相をエーテルで抽出した。有機相を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→30%）を用いたシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.088 g（2工程で48%）のピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI（+）：147（M+H）。

20

【0375】

工程3：3-メトキシ-N-（ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イルメチレン）アニリンを、一般手順Iに従ってピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルバルデヒド（0.087 g、0.595 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.070 mL、0.623 mmol）から定量的に調製した。

【0376】

工程4：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.7 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.082 g、0.304 mmol）及びトリエチルアミン（0.060 mL、0.430 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.151 g、0.616 mmol）、並びにエタノール（0.7 mL）中の3-メトキシ-N-（ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イルメチレン）アニリン（0.623 mmol）の溶液から65℃で一晩加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→60%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、黄色固体として0.055 g（23%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：397（M+H）。ESI/APCI（-）：395（M-H）。

30

40

【0377】

実施例83：1-（7-クロロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：7-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（10 mL）中の7-クロロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.718 g、3.998 mmol）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（1.048 g、4.712 mmol）及びDMA P（0.049 g、0.401 mmol）から調製し、白色固体として0.687 g（61%）の所望の化合

50

物を得た。

【0378】

工程2：1-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.498mmol)の混合物、7-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.280g、1.001mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの析出によって、固体として0.058g(14%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):391(M+H)。ESI/APCI(-):389(M-H)。

10

【0379】

実施例84：3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-6-炭酸メチルの調製

3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-6-炭酸メチルを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.498mmol)の混合物、1-tert-ブチル6-メチル3-ホルミル-1H-インドール-1,6-ジカルボキシレート(0.303g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.038g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):415(M+H)。ESI/APCI(-):413(M-H)。

20

【0380】

実施例85：1-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：5-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(10mL)中の5-クロロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.718g、3.998mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.048g、4.712mmol)及びDMA P(0.049g、0.401mmol)から調製し、白色固体として1.001g(89%)の所望の化合物を得た。

30

【0381】

工程2：1-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.498mmol)の混合物、5-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.280g、1.001mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.011g(3%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):391(M+H)。ESI/APCI(-):389(M-H)

40

50

）。

【0382】

実施例86：2-（（2，6-ジメトキシピリミジン-4-イル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：メタノール中のN-ベンジリデン-2，6-ジメトキシピリミジン-4-アミンの溶液を、メタノール（1mL）中のベンズアルデヒド（0.100mL、0.987mmol）及び2，6-ジメトキシピリミジン-4-アミン（0.136g、0.877mmol）の溶液を70℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：244（M+H）。 10

【0383】

工程2：エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.132g、0.489mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.100mL、0.717mmol）を添加し、混合物を70℃で5分間攪拌した。得られた黄色溶液に、メタノール（1mL）中のN-ベンジリデン-2，6-ジメトキシピリミジン-4-アミン（0.877mmol）の溶液及び3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.208g、0.848mmol）を添加した。反応混合物を封管内において70℃で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製（XBridgeカラム、方法2）によって、白色固体として0.005g（2%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：389（M+H）；411（M+Na）。ESI/APCI（-）：387（M-H）。 20

【0384】

実施例87：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（8-メチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-イル）エタノンの調製

工程1：エタノール中の3-メトキシ-N-（（8-メチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-イル）メチレン）アニリンの溶液を、エタノール（0.5mL）中の8-メチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド（0.162g、1.011mmol）及び3-メトキシアニリン（0.115mL、1.023mmol）の溶液を65℃で24時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：266（M+H）；288（M+Na）；531（2M+H）；553（2M+Na）。 30

【0385】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（8-メチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.140g、0.519mmol）及びトリエチルアミン（0.100mL、0.717mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.270g、1.101mmol）、並びにエタノール（1mL）中の3-メトキシ-N-（（8-メチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-イル）メチレン）アニリン（1.011mmol）の溶液から65℃で一晩加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテル及びジクロロメタンからの析出によって、淡黄色固体として0.022g（5%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：411（M+H）。ESI/APCI（-）：409（M-H）。 40

【0386】

実施例88：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（4-メトキシピリミジン-2-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製 50

工程1：メタノール中のN-ベンジリデン-4-メトキシピリミジン-4-アミンの溶液を、メタノール（1 mL）中のベンズアルデヒド（0.100 mL、0.987 mmol）及び4-メトキシピリミジン-2-アミン（0.163 g、1.303 mmol）の溶液を70℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：214（M+H）。

【0387】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（4-メトキシピリミジン-2-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.163 g、0.604 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.195 g、0.795 mmol）、並びにメタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-4-メトキシピリミジン-4-アミン（0.987 mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。酢酸エチル中のメタノールの勾配（0%→20%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノールからの再結晶化によって、白色固体として0.020 g（7%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：359（M+H）；381（M+Na）。ESI/APCI（-）：357（M+H）。

【0388】

実施例89：2-（4-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）エタノンの調製

工程1：N-（4-フルオロベンジリデン）-2-メトキシピリジン-4-アミンを、一般手順Hに従って、エタノール（1 mL）中の4-フルオロベンズアルデヒド（0.106 mL、1.004 mmol）、硫酸マグネシウム（0.100 g、0.831 mmol）及び2-メトキシピリジン-4-アミン（0.124 g、0.999 mmol）から定量的に調製した。

【0389】

工程2：2-（4-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.498 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-（4-フルオロベンジリデン）-2-メトキシピリジン-4-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法2）によって、0.068 g（17%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：376（M+H）。ESI/APCI（-）：374（M-H）。

【0390】

実施例90：2-（3-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）エタノンの調製

工程1：N-（3-フルオロベンジリデン）-2-メトキシピリジン-4-アミンを、一般手順Hに従って、エタノール（1 mL）中の3-フルオロベンズアルデヒド（0.106 mL、1.003 mmol）、硫酸マグネシウム（0.100 g、0.831 mmol）及び2-メトキシピリジン-4-アミン（0.124 g、0.999 mmol）から定量的に調製した。

【0391】

工程2：2-（3-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（

10

20

30

40

50

(2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-(3-フルオロベンジリデン)-2-メトキシピリジン-4-アミン (0.999 mmol) の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法5) によって、0.093 g (24%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 376 (M+H)。ESI/APCI (-): 374 (M-H)。

10

【0392】

実施例91: 1-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル) アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル) アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、3-ホルミル-5-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.275 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.999 mmol) の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.085 g (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 387 (M+H)。ESI/APCI (-): 385 (M-H)。

20

【0393】

実施例92: 3-(2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-6-カルボニトリルの調製

工程1: 6-シアノ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル (7 mL) 中の3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボニトリル (0.511 g、3.003 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.786 g、3.601 mmol) 及びDMAP (0.037 g、0.303 mmol) から調製し、白色固体として0.697 g (76%) の所望の化合物を得た。

30

【0394】

工程2: 3-(2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-6-カルボニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、6-シアノ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.270 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン (0.999 mmol) の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.058 g (15%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 383 (M+H)。ESI/APCI (-): 381 (M-H)。

40

【0395】

実施例93: 3-(2-((3-メトキシフェニル) アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-6-カルボニトリルの調製

3-(2-((3-メトキシフェニル) アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-イ

50

ンドール-6-カルボニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.498 mmol)の混合物、6-シアノ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.270 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.038 g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):382(M+H)。ESI/APCI(-):380(M-H)。

10

【0396】

実施例94:2-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンの調製

工程1:エタノール(1 mL)中の6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-カルバルデヒド(0.156 g、1.025 mmol)及び4-アミノ-2-メトキシピリジン(0.130 g、1.047 mmol)の混合物を65℃で2.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を減圧下で乾燥させて、N-((6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチレン)-2-メトキシピリジン-4-アミンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。

20

【0397】

工程2:2-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.133 g、0.493 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.252 g、1.026 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-((6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチレン)-2-メトキシピリジン-4-アミン(1.025 mmol)の溶液から65℃で7日間加熱して調製した。残渣を、初めに酢酸エチルで、次いでジクロロメタン中のメタノール(30%)で溶出したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製(XBridgeカラム、方法2)によって、黄色油として0.131 g(32%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):404(M+H)。ESI/APCI(-):402(M-H)。

30

【0398】

実施例95:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

工程1:エタノール中の3-メトキシ-N-((7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)アニリンの溶液を、エタノール(0.5 mL)中の7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.160 g、0.999 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.113 mL、1.009 mmol)の溶液を65℃で24時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+):266(M+H)

40

【0399】

工程2:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.7 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.140 g、0.519 mmol)

50

）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.270 g、1.102 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（（7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチレン）アニリン（0.999 mmol）の溶液から65℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトンからの析出によって、淡黄色固体として0.050 g（12%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：411（M+H）。ESI/APCI（-）：409（M-H）。

【0400】

10

実施例96：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（1H-インドール-5-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）エタノンの調製

工程1：エタノール中のN-（（1H-インドール-5-イル）メチレン）-2-メトキシピリジン-4-アミンの溶液を、エタノール（1 mL）中の1H-インドール-5-カルバルデヒド（0.098 g、0.675 mmol）及び2-メトキシピリジン-4-アミン（0.144 g、1.160 mmol）の溶液を70℃で65時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：252（M+H）。ESI/APCI（-）：250（M-H）。

【0401】

20

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（1H-インドール-5-イル）-2-（（2-メトキシピリジン-4-イル）アミノ）エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.156 g、0.578 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.214 g、0.872 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-（（1H-インドール-5-イル）メチレン）-2-メトキシピリジン-4-アミン（0.675 mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法2）によって、白色固体として0.011 g（3%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：397（M+H）。ESI/APCI（-）：395（M-H）。

30

【0402】

実施例97：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）エタノンの調製

工程1：エタノール中の3-メトキシ-N-（（6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチレン）アニリンの溶液を、エタノール（0.5 mL）中の6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド（0.160 g、0.999 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.113 mL、1.009 mmol）の溶液を65℃で24時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：266（M+H）。

40

【0403】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.7 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.140 g、0.519 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.270 g、1.102 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（（6-メチルイミダゾ

50

[1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチレン) アニリン (0.999 mmol) の溶液から 65℃で一晩加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトンからの析出によって、白色固体として 0.084 g (21%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 411 (M+H)。ESI/APCI (-): 409 (M-H)。

【0404】

実施例 98: 1-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、5-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.280 g、1.001 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン (0.999 mmol) の溶液から 70℃で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、0.089 g (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 392、394 (M+H)。ESI/APCI (-): 390、392 (M-H)。

【0405】

実施例 99: 2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (2 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.169 g、0.628 mmol) 及びトリエチルアミン (0.088 mL、0.628 mmol) の混合物、1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド (0.200 g、1.256 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン (1.256 mmol) の溶液から 70℃で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC (XB ridge カラム、方法 5) によって、0.034 g (7%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 372 (M+H)。ESI/APCI (-): 370 (M-H)。

【0406】

実施例 100: 1-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、7-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.280 g、1.001 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン (0.212 g、0.999 mmol) の溶液から 70℃で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XB ridge カラム、方法 5) によって、0.083 g (21%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 392

、394 (M+H)。ESI/APCI (−) : 390、392 (M−H)。

【0407】

実施例101 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)エタノンの調製

工程1 : 3-メトキシ-N-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチレン)アニリンを、一般手順Iに従って、3-メチルイソオキサゾール-5-カルバルデヒド (0.111g、1.000mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.113mL、1.000mmol) から定量的に調製した。ESI/APCI (+) : 217 (M+H)。

【0408】

工程2 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (0.7mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135g、0.500mmol) 及びトリエチルアミン (0.069mL、0.497mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.294g、1.199mmol)、並びにエタノール (0.7mL) 中の3-メトキシ-N-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチレン)アニリン (1.000mmol) の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの再結晶化によって、白色固体として0.051g (14%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 362 (M+H) ; 384 (M+Na) ; 745 (2M+Na)。ESI/APCI (−) : 360 (M−H)。

【0409】

実施例102 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタノンの調製

工程1 : 3-メトキシ-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)アニリンを、一般手順Iに従って1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (0.110g、0.999mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.113mL、1.000mmol) から定量的に調製した。ESI/APCI (+) : 216 (M+H)。

【0410】

工程2 : 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (0.7mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135g、0.500mmol) 及びトリエチルアミン (0.069mL、0.497mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.294g、1.199mmol)、並びにエタノール (0.7mL) 中の3-メトキシ-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)アニリン (0.999mmol) の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、ベージュ色の粉末として0.045g (12%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 361 (M+H) ; 383 (M+Na) ; 743 (2M+Na)。ESI/APCI (−) : 359 (M−H)。

【0411】

実施例103 : 1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1 : 2-クロロ-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イ

ル) - 2-フェニルエタノンを、一般方法Mに従って、DMF (3 mL) 中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン (0.150 g、0.556 mmol)、2-ブロモエタノール (0.079 mL、1.113 mmol) 及び炭酸カリウム (0.115 g、0.834 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5% → 50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.020 g (11%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 314 (M+H); 336 (M+Na)。ESI/APCI (-): 312 (M-H)。

【0412】

工程2: 1-(1-(2-ヒドロキシエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-(3-メトキシフェニル) アミノ - 2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (0.5 mL) 中の2-クロロ-1-(1-(2-ヒドロキシエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン (0.020 g、0.064 mmol)、3-メトキシアニリン (0.014 mL、0.127 mmol) 及びDIPEA (0.021 mL、0.127 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (2% → 20%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.006 g (25%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 401 (M+H)。

【0413】

実施例104: 1-(1-(2-アミノエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2-(3-メトキシフェニル) アミノ - 2-フェニルエタノン及び2-(3-(2-(3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルアセチル) - 1H-インドール-1-イル) エチル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

工程1: (2-(3-(2-クロロ-2-フェニルアセチル) - 1H-インドール-1-イル) エチル) カルバミン酸tert-ブチルを、一般方法Mに従って、DMF (3 mL) 中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル) - 2-フェニルエタノン (0.150 g、0.556 mmol)、(2-ブロモエチル) カルバミン酸tert-ブチル (0.249 g、1.111 mmol) 及び炭酸カリウム (0.154 g、1.114 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5% → 50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の固体として0.120 g (52%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 413 (M+H); 435 (M+Na)。

【0414】

工程2: (2-(3-(2-(3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルアセチル) - 1H-インドール-1-イル) エチル) カルバミン酸tert-ブチルを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (3 mL) 中の(2-(3-(2-クロロ-2-フェニルアセチル) - 1H-インドール-1-イル) エチル) カルバミン酸tert-ブチル (0.120 g、0.291 mmol)、3-メトキシアニリン (0.065 mL、0.581 mmol) 及びDIPEA (0.099 mL、0.581 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて200℃で1.5時間マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (1% → 10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色固体として0.066 g (45%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 500 (M+H)、522 (M+Na)。

【0415】

工程3: ジクロロメタン (6 mL) 中の(2-(3-(2-(3-メトキシフェニル) アミノ) - 2-フェニルアセチル) - 1H-インドール-1-イル) エチル) カルバミン酸tert-ブチル (0.066 g、0.132 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相

を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン中のメタノールの勾配（1%→15%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶離液としてジクロロメタン中の10%メタノールを用いた分取TLCによる更なる精製によって、ベージュ色の固体として0.033g（62%）の1-（1-（2-アミノエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：400（M+H）；422（M+Na）。

【0416】

実施例105：2-（3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-1-イル）酢酸エチルの調製

10

工程1：2-（3-（2-クロロ-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-1-イル）酢酸エチルを、一般手順Mに従って、DMF（10mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.400g、1.483mmol）、プロモ酢酸エチル（0.329mL、2.974mmol）及び炭酸カリウム（0.410g、2.967mmol）から調製した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。析出による精製、その後のエタノールからの再結晶化によって、ベージュ色の固体として0.475g（90%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：356、358（M+H）。ESI/APCI（-）：354、356（M-H）。

【0417】

工程2：2-（3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-1-イル）酢酸エチルを、一般手順Cに従って、アセトニトリル（3mL）中の2-（3-（2-クロロ-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-1-イル）酢酸エチル（0.250g、0.703mmol）、3-メトキシアニリン（0.157mL、1.402mmol）及びDIPEA（0.240mL、1.402mmol）からマイクロ波オーブンにおいて200℃で1.5時間マイクロ波を照射して調製した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（2%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタンで溶出したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法1）によって、ベージュ色の固体として0.058g（19%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）

20

30

【0418】

実施例106：2-（3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-1-イル）酢酸の調製

エタノール（2mL）中の2-（3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-1-イル）酢酸エチル（0.040g、0.090mmol）の溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液（0.108mL、0.108mmol）を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。エタノールを減圧下で蒸発させた。残渣を水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。相が分離された。水相を1N塩酸溶液でpH2～3に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、白色固体として0.021g（55%）の2-（3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-1-イル）酢酸を得た。ESI/APCI（+）：415（M+H）。ESI/APCI（-）：413（M-H）。

40

【0419】

実施例107：2-（1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンの調製

工程1：N-（（1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）メチレン）-3-メトキシアニリンを、一般手順Iに従って1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド（0.254g、2.046mmol）及び3-メトキシアニリン（0.229mL、2.

50

0.45 mmol) から定量的に調製した。ESI/APCI (+): 230 (M+H)。

【0420】

工程2: DMSO (35 mL) 中の1H-インドール-3-カルバルデヒド (5.000 g、34.45 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中、60%分散液; 1.520 g、37.89 mmol) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。クロロギ酸エチル (3.520 mL、37.89 mmol) を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を混合氷水に注いだ。得られた析出物を濾過し、酢酸エチルに溶解した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2% → 40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として6.79 g (91%) の3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸エチルを得た。ESI/APCI (+): 218 (M+H)。

10

【0421】

工程3: 2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (2 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.124 g、0.460 mmol) 及びトリエチルアミン (0.064 mL、0.462 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸エチル (0.200 g、0.921 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチレン-3-メトキシアニリン (0.921 mmol) の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (5% → 50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、その後のジクロロメタン及びジエチルエーテルからの析出によって精製し、ベージュ色の固体として0.008 g (2%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 375 (M+H)。ESI/APCI (-): 373 (M-H)。

20

【0422】

実施例108: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノンの調製
工程1: 2-メトキシ-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチレン)ピリジン-4-アミンを、一般手順Hに従って、エタノール (1 mL) 中の5-メチルイソオキサゾール-3-カルバルデヒド (0.111 g、0.999 mmol)、硫酸マグネシウム (0.100 g、0.831 mmol) 及び2-メトキシピリジン-4-アミン (0.124 g、0.999 mmol) から定量的に調製した。

30

【0423】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の2-メトキシ-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチレン)ピリジン-4-アミン (0.999 mmol) の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0% → 100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製 (XBridgeカラム、方法5)、その後の溶離液としてヘプタン中の65%酢酸エチルを用いた分取TLCによる精製によって、0.021 g (6%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 363 (M+H)。ESI/APCI (-): 361 (M-H)。

40

【0424】

実施例109: 2-(5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-1-

50

(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1: エタノール(1mL)中の5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.151g、0.920mmol)及び3-メトキシアニリン(0.105mL、0.934mmol)の溶液を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させ、減圧下で乾燥させて、N-((5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-3-メトキシアニリンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 270 (M+H)

【0425】

工程2: 2-(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.7mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.125g、0.463mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.717mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.270g、1.102mmol)、エタノール(1mL)中のN-((5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-3-メトキシアニリン(0.920mmol)の溶液から60℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法5)によって、0.072g(19%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 415 (M+H)。ESI/APCI(-): 413 (M-H)。

【0426】

実施例110: 2-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1: エタノール中のN-((6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール(0.5mL)中の6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.150g、0.914mmol)及び3-メトキシアニリン(0.113mL、1.009mmol)の溶液を65℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 270 (M+H); 292 (M+Na)。

【0427】

工程2: 2-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.7mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.130g、0.482mmol)及びトリエチルアミン(0.090mL、0.646mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.275g、1.121mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-((6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-3-メトキシアニリン(0.914mmol)の溶液から65℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.078g(21%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 415 (M+H)。ESI/APCI(-): 413 (M-H)。

【0428】

実施例111: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: ジクロロメタン(3mL)中の1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.2

10

20

30

40

50

1.4 g、1.447 mmol) の懸濁液に、塩化メタンスルホニル (0.200 mL、2.578 mmol) 及び DIPEA (0.300 mL、1.722 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。水を添加して、この溶液を 1 時間攪拌した。相が分離された。有機相を飽和重炭酸溶液及び水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10% → 40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として 0.189 g (57%) の 1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI (+): 224 (M+H)。

【0429】

工程 2: 2-(3-メトキシフェニル)アミノ-1-(1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.157 g、0.582 mmol) 及びトリエチルアミン (0.100 mL; 0.717 mmol) の混合物、1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルバルデヒド (0.144 g、0.645 mmol)、並びにエタノール (2 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.914 mmol) の溶液から 70 °C で 24 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10% → 60%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 2) によって、0.041 g (15%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 435 (M+H); 457 (M+N a)。ESI/APCI (-): 433 (M-H)。

【0430】

実施例 112: 2-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノエタノンの調製
工程 1: N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-3-メトキシアニリンを、一般手順 I に従って、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド (0.185 g、0.943 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.108 mL、0.965 mmol) から調製した。ESI/APCI (+): 299 (M+H)。

【0431】

工程 2: 2-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノエタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (0.7 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.129 g、0.478 mmol) 及びトリエチルアミン (0.066 mL、0.496 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.281 g、1.146 mmol)、並びにエタノール (0.7 mL) 中の N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-3-メトキシアニリン (0.943 mmol) の溶液から 70 °C で 2 日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0% → 30%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 5) によって、黄色固体として 0.087 g (20%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 444 (M+H)。ESI/APCI (-): 442 (M-H)。

【0432】

実施例 113: 1-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-2-フェニルエタノンの調製

THF (1 mL) 及びアセトニトリル (1 mL) の混合物中の 1-(1-(2-アミノエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-2-フェニルエタノン (0.020 g、0.056 mmol) の溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.020 mL、0.250 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.004 g、0.080 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌

10

20

30

40

50

した。次いで反応混合物をジクロロメタンで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。相が分離された。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。溶離液としてジクロロメタン中の5%メタノールを用いた分取TLCによる精製によって、ベージュ色の固体として0.006g(30%)の1-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):428(M+H)。ESI/APCI(-):426(M-H)。

【0433】

実施例114: N-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-2-(ジメチルアミノ)-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミドの調製
工程1: 0℃で冷却したジクロロメタン(3mL)中の1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン(0.050g、0.140mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.059mL、0.421mmol)及び塩化クロロアセチル(0.034mL、0.421mmol)を添加した。反応混合物を室温まで15分かけて加温した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。相が分離された。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.027g(44%)のN-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-2-クロロ-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミドを得た。ESI/APCI(+):433、435(M+H)。ESI/APCI(-):431、433(M-H)。

【0434】

工程2: 0℃で冷却した乾燥THF(2mL)中のN-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-2-クロロ-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド(0.027g、0.062mmol)の溶液に、THF(0.156mL、0.312mmol)中の2Mジメチルアミン溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、55℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。溶離液としてジクロロメタン中の10%メタノールを用いた分取TLCによる精製によって、ベージュ色の固体として0.015g(57%)のN-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-2-(ジメチルアミノ)-N-(3-メトキシフェニル)アセトアミドを得た。ESI/APCI(+):442(M+H)。ESI/APCI(-):440(M-H)。

【0435】

実施例115: 1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノンの調製
1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.498mmol)の混合物、6-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.280g、1.001mmol)、並びにエタノール(1mL)中の3-メトキシ-N-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチレン)アニリン(0.999mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、0.060g(14%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):396、398(M+H)。ESI/APCI(-):394、396(M-H)。

【0436】

実施例 116: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノンの調製
2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド (0.159 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の 3-メトキシ-N-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチレン)アニリン (0.999 mmol) の溶液から 70℃ で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 1) によって、0.005 g (1%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 376 (M+H)。

【0437】

実施例 117: 1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、6-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.280 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.999 mmol) の溶液から 70℃ で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの再結晶化によって、固体として 0.047 g (12%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 391、393 (M+H)。ESI/APCI (-): 389、391 (M-H)。

【0438】

実施例 118: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: 5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順 F に従って、アセトニトリル (7 mL) 中の 5-フルオロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド (0.454 g、2.783 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.728 g、3.336 mmol) 及び DMA P (0.034 g、0.278 mmol) から調製し、固体として 0.473 g (65%) の所望の化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.07 (1H, s); 8.74 (1H, s); 8.12 (1H, dd); 7.82 (1H, dd); 7.33 (1H, dt); 1.66 (9H, s)。

【0439】

工程 2: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.498 mmol) の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.263 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.999 mmol) の溶液から 70℃ で 3 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエ

チルエーテルからの析出によって、固体として0.043 g (11%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 375 (M+H)。ESI/APCI (-): 373 (M-H)。

【0440】

実施例119: 4-(2-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルの調製

4-(2-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.498 mmol)の混合物、7-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.280 g、1.001 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の4-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリル(0.999 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの再結晶化によって、固体として0.050 g (12%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 416 (M+H)。ESI/APCI (-): 414 (M-H)。

【0441】

実施例120: 2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.166 g、0.615 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.189 g、0.847 mmol)、並びにエタノール(2 mL)中のN-ベンジリデン-2-メトキシピリジン-4-アミン(0.909 mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。反応混合物を濃縮した。残渣を、酢酸エチル中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法2)によって精製し、0.008 g (2%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 436 (M+H)。ESI/APCI (-): 434 (M-H)。

【0442】

実施例121: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-クロロ-1-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン(2.5 mL)中の6-メチル-1H-インドール(0.200 g、1.525 mmol)、ピリジン(0.100 mL、1.270 mmol)及びα-クロロフェニルアセチルクロリド(0.240 mL、1.530 mmol)から調製した。析出による精製によって、ベージュ色の固体として0.200 g (46%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 284、286。ESI/APCI (-): 282、284 (M-H)。

【0443】

工程2: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、2-クロロ-1-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.110 g、0.388 mmol)、3-メトキシピリジン(0.087 mL、0.388 mmol)、DIPEA(0.133 g、0.775 mmol)、及びアセトニトリル(1.5 mL)中の触媒量のヨウ化ナトリウムからマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ

10

20

30

40

50

波を照射して調製した。ジクロロメタンで溶出したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgカラム、方法5)によって、白色固体として0.006g(4%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):371(M+H)。ESI/APCI(-):369(M-H)。

【0444】

実施例122:1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1:2-クロロ-1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン(3mL)中の6-フルオロ-1H-インドール(0.250g、1.850mmol)、ピリジン(0.120mL、1.518mmol)及びα-クロロフェニルアセチルクロリド(0.292mL、1.861mmol)から調製した。析出による精製によって、ベージュ色の固体として0.150g(28%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):288、290(M+H)。ESI/APCI(-):286、288(M-H)。

【0445】

工程2:1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、2-クロロ-1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.100g、0.348mmol)、3-メトキシアニリン(0.078mL、0.695mmol)、DIPEA(0.119mL、0.695mmol)及びジオキサン(1mL)及びDMF(0.5mL)の混合物中の触媒量のヨウ化ナトリウムからマイクロ波オーブンにおいて160℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタンで溶出したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgカラム、方法5)によって、ベージュ色の固体として0.012g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):375(M+H)。ESI/APCI(-):373(M-H)。

【0446】

実施例123:2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1:エタノール中のN-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ベンジリデン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール(0.5mL)中のp-ジメチルアミノメチルベンズアルデヒド(0.161g、0.986mmol)及び3-メトキシアニリン(0.113mL、1.000mmol)の溶液を65℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+):269(M+H)

【0447】

工程2:2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.7mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.717mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.270g、1.101mmol)、並びにエタノール(1.5mL)中のN-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ベンジリデン)-3-メトキシアニリン(0.986mmol)の溶液から65℃で一晩加熱して調製した。分取HPLC(XBridgカラム、方法2)による精製によって、褐色固体として0.135g(33%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):414(M+H)。ESI/APCI(-):412(M-H)。

【0448】

実施例124:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エタノンの調製

工程1：エタノール中の3-メトキシ-N-((4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチレン)アニリンの溶液を、エタノール(0.7 mL)中の4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(0.110 g、0.999 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.115 mL、1.023 mmol)の溶液を65℃で24時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 216 (M+H)。ESI/APCI(-): 214 (M-H)。

【0449】

工程2：1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.7 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.134 g、0.496 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.270 g、1.101 mmol)、並びにエタノール(1.5 mL)中の3-メトキシ-N-((4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチレン)アニリン(0.999 mmol)の溶液から65℃で一晩加熱して調製した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(XBridgeカラム、方法3)によって精製した。分取HPLCによる更なる精製(SunFireカラム、方法3)によって、0.043 g(12%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 361 (M+H)。

【0450】

実施例125：3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボニトリルの調製

工程1：5-シアノ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(7 mL)中の3-ホルミル-1H-インドール-5-カルボニトリル(0.340 g、1.999 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.524 g、2.401 mmol)及びDMAP(0.024 g、0.197 mmol)から調製し、固体として0.379 g(73%)の所望の化合物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.11(1H, s); 8.85(1H, s); 8.50(1H, s); 8.27(1H, d); 7.87(1H, dd); 1.68(9H, s)。

【0451】

工程2：3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボニトリルを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.498 mmol)の混合物、5-シアノ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.270 g、1.000 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの再結晶化によって、白色固体として0.034 g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 382 (M+H)。ESI/APCI(-): 380 (M-H)。

【0452】

実施例126：2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1：((4-ブロモベンジル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランを、一般手順Nに従って、THF(10 mL)中の4-ブロモベンジルアルコール(0.500 g、2.673 mmol)、DBU(0.408 mL、2.734 mmol)及びTBD

10

20

30

40

50

M S C l (0 . 8 1 6 g 、 5 . 4 1 4 m m o l) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2 0 % → 5 0 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色の液体として 0 . 7 4 9 g (9 3 %) の所望の化合物を得た。

【 0 4 5 3 】

工程 2 : - 7 0 ° C で冷却した T H F (6 m L) 中の ((4 - ブロモベンジル) オキシ) (t e r t - ブチル) ジメチルシラン (0 . 5 0 0 g 、 1 . 6 6 0 m m o l) の溶液に、ヘキサン (0 . 8 0 0 m L 、 2 . 0 0 0 m m o l) 中の 2 . 5 M n - ブチルリチウム溶液を滴加した。 - 7 0 ° C で 3 0 分後、 D M F (0 . 3 0 0 m L 、 3 . 8 7 5 m m o l) を添加して、反応混合物を - 5 ° C に 4 時間かけて加温した。飽和塩化アンモニウム溶液の添加によって反応を停止させた。室温まで加温した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中のジクロロメタンの勾配 (1 0 % → 8 0 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、無色の液体として 0 . 3 8 2 g (9 2 %) の 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンズアルデヒドを得た。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) δ 9 . 8 9 (1 H , s) ; 7 . 7 9 (2 H , d) ; 7 . 4 4 (2 H , d) ; 4 . 7 2 (2 H , s) ; 0 . 8 2 (9 H , s) ; 0 . 0 0 (6 H , s) 。

10

【 0 4 5 4 】

工程 3 : N - (4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンジリデン) - 3 - メトキシアニリンを、一般手順 I に従って、 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンズアルデヒド (0 . 2 5 0 g 、 0 . 9 9 8 m m o l) 及び m - アニシジン (0 . 1 1 3 m L 、 1 . 0 0 0 m m o l) から定量的に調製した。 E S I / A P C I (+) : 3 5 6 (M + H) 。

20

【 0 4 5 5 】

工程 4 : 2 - (4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) フェニル) - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (0 . 7 m L) 中の 3 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルチアゾール - 3 - イウムクロリド (0 . 1 3 5 g 、 0 . 5 0 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 0 6 9 m L 、 0 . 4 9 8 m m o l) の混合物、 3 - ホルミル - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 9 4 g 、 1 . 1 9 9 m m o l) 、並びにエタノール (0 . 7 m L) 中の N - (4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンジリデン) - 3 - メトキシアニリン (0 . 9 9 8 m m o l) の溶液から 7 0 ° C で 2 日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2 0 % → 5 0 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2 0 % → 5 0 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、黄色油として 0 . 1 4 8 g (3 0 %) の所望の化合物を得た。 E S I / A P C I (+) : 5 0 1 (M + H) ; 5 2 3 (M + N a) 。 E S I / A P C I (-) : 4 9 9 (M - H) 。

30

【 0 4 5 6 】

工程 5 : D M F (2 . 5 m L) 中の 2 - (4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) フェニル) - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) エタノン (0 . 1 4 8 g 、 0 . 2 9 6 m m o l) の溶液に、フッ化セシウム (0 . 2 2 1 g 、 1 . 4 5 5 m m o l) を添加した。室温で 3 時間後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと 1 N 塩酸溶液とで分配した。相が分離された。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0 % → 8 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、その後の酢酸エチルからの再結晶化によって精製し、白色粉末として 0 . 0 2 7 g (2 4 %) の 2 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) エタノンを得た。 E S I / A P C I (+) : 3 8 7 (M + H) ; 4 0 9 (

40

50

M+Na)。ESI/APCI(−):385(M−H)。

【0457】

実施例127:1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1:2-クロロ-1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般方法Mに従って、DMF(3mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.200g、0.741mmol)、3-ブロモプロパン-1-オール(0.206g、1.482mmol)及び炭酸カリウム(0.205g、1.483mmol)から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、赤色油として0.215g(84%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):328、330(M+H)。ESI/APCI(−):326、328(M−H)。

10

【0458】

工程2:1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1mL)中の2-クロロ-1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.070g、0.213mmol)、3-メトキシアニリン(0.478mL、4.270mmol)から調製し、マイクロ波オーブンにおいて150℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の溶離液としてジクロロメタン中の10%酢酸エチルを用いた分取TLCによる精製によって、ベージュ色の固体として0.027g(30%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):415(M+H)。

20

【0459】

実施例128:3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-N,N-ジメチル-1H-インドール-5-スルホンアミドの調製

工程1:5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(5mL)中の3-ホルミル-N,N-ジメチル-1H-インドール-5-スルホンアミド(0.505g、2.003mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.524g、2.401mmol)及びDMAP(0.024g、0.197mmol)から調製し、固体として0.602g(85%)の所望の化合物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.13(1H, s); 8.87(1H, s); 8.50(1H, s); 8.36(1H, d); 7.84(1H, d); 2.62(6H, s); 1.68(9H, s)。

30

【0460】

工程2:3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-N,N-ジメチル-1H-インドール-5-スルホンアミドを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.498mmol)の混合物、5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.352g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.047g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):464(M+H)。ESI/APCI(−):462(M−H)。

40

【0461】

実施例129:2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(5-メチル-1H-イ

50

ンドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 3-ホルミル-5-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(8 mL)中の5-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド(0.478 g、3.003 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート(0.524 g、3.602 mmol)及びDMA P(0.036 g、0.295 mmol)から調製し、固体として0.710 g(91%)の所望の化合物を得た。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 10.06(1H, s); 8.61(1H, s); 7.91~8.03(2H, m); 7.27(1H, d); 2.43(3H, s); 1.66(9H, s)。

【0462】

工程2: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.498 mmol)の混合物、3-ホルミル-5-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.259 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のメチル *tert*-ブチルエーテルからの析出によって、固体として0.053 g(14%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 371(M+H)。ESI/APCI(-): 369(M-H)。

【0463】

実施例130: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン(19 mL)中の5-フルオロ-1H-インドール(1.000 g、7.400 mmol)、ピリジン(0.120 mL、7.419 mmol)及びα-クロロフェニルアセチルクロリド(1.100 mL、7.390 mmol)から調製した。析出による精製によって、明黄色固体として0.978 g(46%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 288、290(M+H); 310、312(M+Na)。ESI/APCI(-): 286、288(M-H)。

【0464】

工程2: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般方法Eに従って、アセトニトリル(1 mL)中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.100 g、0.348 mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.484 g、3.160 mmol)から調製し、マイクロ波オーブンにおいて150℃で15分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.045 g(32%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 405(M+H)。ESI/APCI(-): 403(M-H)。

【0465】

実施例131: 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロベンズニトリルの調製

工程1: エタノール中の2-フルオロ-4-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチルベンズニトリルの溶液を、エタノール(1 mL)中の2-フルオロ-4-ホルミルベンズニトリル(0.137 g、0.919 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.107 mL、0.952 mmol)の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

10

20

30

40

50

ESI/APCI (+) : 255 (M+H)。

【0466】

工程2 : 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロベンゾニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.124 g、0.460 mmol)及びトリエチルアミン(0.090 mL、0.646 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.260 g、1.060 mmol)、並びにエタノール(1.5 mL)中の2-フルオロ-4-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリル(0.919 mmol)の溶液から60℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色発泡体として0.154 g(42%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 400 (M+H)。ESI/APCI (-) : 398 (M-H)。

10

【0467】

実施例132 : 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-3,5-ジフルオロベンゾニトリルの調製

工程1 : エタノール中の3,5-ジフルオロ-4-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリルの溶液を、エタノール(1 mL)中の3,5-ジフルオロ-4-ホルミルベンゾニトリル(0.151 g、0.904 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.105 mL、0.934 mmol)の溶液を60℃で24時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+) : 273 (M+H)。

20

【0468】

工程2 : 4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-3,5-ジフルオロベンゾニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.124 g、0.460 mmol)及びトリエチルアミン(0.090 mL、0.646 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.260 g、1.060 mmol)、並びにエタノール(1.5 mL)中の3,5-ジフルオロ-4-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリル(0.904 mmol)の溶液から60℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.214 g(58%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 418 (M+H)。

30

【0469】

実施例133 : 1-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1 :

6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1H-インドールを、一般手順Nに従って、THF(13 mL)中の6-ヒドロキシインドール(0.500 g、3.755 mmol)、DBU(0.573 mL、3.839 mmol)及びTBDMSCl(1.150 g、7.630 mmol)から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.888 g(96%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 248 (M+H)。ESI/APCI (-) : 246 (M-H)。

40

【0470】

工程2 :

1-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン(8 mL

50

）中の6-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1*H*-インドール（0.785 g、3.173 mmol）、ピリジン（0.275 mL、3.276 mmol）及びα-クロロフェニルアセチルクロリド（0.547 mL、3.461 mmol）から調製した。抽出後に得られた残渣を酢酸エチルからの析出によって精製し、白色固体として0.669 g（53%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：400、402（M+H）；422、424（M+Na）。ESI/APCI（-）：398、400（M-H）。

【0471】

工程3：

1-（6-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1*H*-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル（3 mL）中の1-（6-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1*H*-インドール-3-イル）-2-クロロ-2-フェニルエタノン（0.300 g、0.750 mmol）及び3-メトキシアニリン（1.680 mL、15.02 mmol）から調製し、マイクロ波オーブンにおいて150℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の粉末として0.200 g（55%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：487（M+H）；509（M+Na）。ESI/APCI（-）：485（M-H）。

【0472】

工程4：

DMF（3.5 mL）中の1-（6-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1*H*-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノン（0.200 g、0.411 mmol）の溶液に、フッ化セシウム（0.312 g、2.054 mmol）を添加した。室温で2.5時間後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと1*N*塩酸溶液とで分配した。相が分離された。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→10%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、灰色粉末として0.020 g（13%）の1-（6-ヒドロキシ-1*H*-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：373（M+H）；395（M+Na）。ESI/APCI（-）：371（M-H）。

【0473】

実施例134：3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1*H*-インドール-6-カルボン酸の調製

THF（3 mL）及びメタノール（3 mL）の混合物中の3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1*H*-インドール-6-カルボン酸メチル（0.100 g、0.241 mmol）の溶液に、6*N*水酸化ナトリウム溶液（1.500 mL、9.000 mmol）を添加し、混合物を3時間還流させた。反応混合物を減圧下で部分的に濃縮した。残りの水溶液を1*N*塩酸溶液でpH 2～3まで酸性化した。析出物を濾過し、水で洗浄して乾燥させた。分取HPLC（XBridgeカラム、方法2）による析出物の更なる精製によって、白色固体として0.020 g（21%）の3-（2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1*H*-インドール-6-カルボン酸を得た。ESI/APCI（+）：401（M+H）。ESI/APCI（-）：399（M-H）。

【0474】

実施例135：1-（1-（2-メトキシエチル）-1*H*-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：2-クロロ-1-（1-（2-メトキシエチル）-1*H*-インドール-3-イル）

10

20

30

40

50

)-2-フェニルエタノンを、一般方法Mに従って、DMF (3 mL) 中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.200 g、0.741 mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (0.206 g、1.482 mmol) 及び炭酸カリウム (0.205 g、0.183 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.115 g (47%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 350、352 (M+Na)。ESI/APCI (-): 326、328 (M-H)。

【0475】

工程2: 1-(1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (1 mL) 中の2-クロロ-1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.050 g、0.153 mmol)、3-メトキシアニリン (0.354 mL、3.150 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて150℃で15分マイクロ波を照射して調製した。溶離液としてジクロロメタン中の5%酢酸エチルを用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法1) によって、白色固体として0.025 g (39%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 415 (M+H)。ESI/APCI (-): 413 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.95 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.57~7.68 (3H, m); 7.11~7.33 (5H, m); 6.92 (1H, t); 6.34~6.46 (3H, m); 6.11 (1H, d); 6.05 (1H, d); 4.45 (2H, br s); 3.73 (2H, m); 3.62 (3H, s); 3.23 (3H, s)。

【0476】

実施例136: 1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般方法Mに従って、DMF (3 mL) 中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.200 g、0.695 mmol)、ヨードメタン (0.216 mL、3.470 mmol) 及び炭酸カリウム (0.192 g、1.389 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.076 g (36%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 302、304 (M+H); 324、326 (M+Na)。ESI/APCI (-): 300、302 (M-H)。

【0477】

工程2: 1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (1 mL) 中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.070 g、0.232 mmol)、3-メトキシアニリン (0.519 mL、4.619 mmol) から調製し、150℃で30分マイクロ波を照射して調製した。初めにヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%)、次いでヘプタン中のジクロロメタンの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上の2回のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のtert-ブチルメチルエーテルからの析出によって、ベージュ色の固体として0.020 g (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 389 (M+H)。ESI/APCI (-): 387 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (1H, s); 7.79~7.88 (1H, dd); 7.63 (2H, d); 7.54~7.61 (1H, m); 7.25~7.35 (2H, m); 7.10~7.24 (2H, m); 6.92 (1H, t)

; 6. 33~6. 44 (3H, m); 6. 11 (1H, d); 5. 99 (1H, d); 3. 91 (3H, s); 3. 62 (3H, s)。

【0478】

実施例137: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(m-トリル)エタノンの調製

工程1: エタノール中の3-メトキシ-N-(3-メチルベンジリデン)アニリンの溶液を、エタノール(1mL)中の3-メチルベンズアルデヒド(0. 120mL、1. 019mmol)及び3-メトキシアニリン(0. 120mL、1. 068mmol)の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 226 (M+H)

10

【0479】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(m-トリル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0. 5mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0. 140g、0. 519mmol)及びトリエチルアミン(0. 100mL、0. 717mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0. 270g、1. 101mmol)、並びにエタノール(1. 5mL)中の3-メトキシ-N-(3-メチルベンジリデン)アニリン(1. 019mmol)の溶液から60℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→30%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLC(XBridgeカラム、方法1)によって、0. 085g(23%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 371 (M+H)。ESI/APCI(-): 369 (M-H)。

20

【0480】

実施例138: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(p-トリル)エタノンの調製

工程1: エタノール中の3-メトキシ-N-(4-メチルベンジリデン)アニリンの溶液を、エタノール(1mL)中の4-メチルベンズアルデヒド(0. 120mL、1. 014mmol)及び3-メトキシアニリン(0. 120mL、1. 068mmol)の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 226 (M+H)。

30

【0481】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(p-トリル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0. 5mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0. 138g、0. 512mmol)及びトリエチルアミン(0. 100mL、0. 717mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0. 274g、1. 117mmol)、並びにエタノール(1. 5mL)中の3-メトキシ-N-(4-メチルベンジリデン)アニリン(1. 014mmol)の溶液から60℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトン及びヘプタンからの析出によって、ベージュ色の固体として0. 085g(23%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 371 (M+H)。ESI/APCI(-): 369 (M-H)。

40

【0482】

実施例139: 1-(6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 0℃で冷却した乾燥THF(30mL)中の水素化リチウムアルミニウム(0.

50

866 g、22.82 mmol) の懸濁液に、THF (30 mL) 中の1H-インドール-6-カルボン酸メチル (2.000 g、11.42 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。1 N ロッシェル塩溶液を慎重に添加することによって反応を停止させた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。相が分離された。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、黄色油として2.050 gの(1H-インドリル-6-イル)メタノールを得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI (-): 146 (M-H)。

【0483】

工程2: 0℃で冷却した乾燥THF (20 mL) 中の(1H-インドール-6-イル)メタノール (0.500 g、3.397 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中、60%; 0.271 g、6.775 mmol) を少量ずつ添加した。5分間攪拌した後、TBDMSCl (0.512 g、3.397 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。相が分離された。水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて、水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2%→20%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.482 g (2工程で46%) の6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドールを得た。ESI/APCI (+): 262 (M+H)。ESI/APCI (-): 260 (M-H)。

【0484】

工程3: 2-クロロ-1-(6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン (2.6 mL) 中の6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール (0.265 g、1.014 mmol)、ピリジン (0.082 mL、1.014 mmol) 及びα-クロロフェニルアセチルクロリド (0.151 mL、1.014 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.064 g (21%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 300、302 (M+H); 322、324 (M+Na)。ESI/APCI (-): 298、300 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.15 (1H, br s); 8.61 (1H, d); 8.09 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.25~7.48 (5H, m); 7.16 (1H, d); 6.73 (1H, s); 5.20 (1H, t); 4.58 (2H, d)。

【0485】

工程4: 1-(6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (1 mL) 中の2-クロロ-1-(6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.060 g、0.200 mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.448 mL、3.987 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて130℃で15分マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる別の精製によって、ベージュ色の固体として0.021 g (27%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 387 (M+H)。ESI/APCI (-): 385 (M-H)。

【0486】

実施例140: 1-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: アセトン (25 mL) 中の6-ヒドロキシインドール (0.645 g、4.844 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.350 g、9.768 mmol) 及びプロモ

酢酸エチル（1.000 mL、9.018 mmol）を添加した。反応混合物を一晩還流させた。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して水で洗浄した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の油としてジアルキル化産物が混ざった2-（（1H-インドール-6-イル）オキシ）酢酸エチルを得た。この混合物を更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI（+）：220（M+H）；242（M+Na）。ESI/APCI（-）：218（M-H）。

【0487】

工程2：0℃で冷却したTHF中の水素化リチウムアルミニウム（0.406 g、10.97 mmol）の懸濁液に、THF（15 mL）中の2-（（1H-インドール-6-イル）オキシ）酢酸エチル（粗製、4.844 mmol）の溶液を25分かけて滴加した。室温で一晩経過後、反応混合物をジエチルエーテルで希釈して0℃に冷却した。1 M ロッシェル塩溶液を添加して、反応混合物を室温で2時間攪拌した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→90%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の粉末として0.586 g（2工程で68%）の2-（（1H-インドール-6-イル）オキシ）エタノールを得た。ESI/APCI（+）：178（M+H）；200（M+Na）。ESI/APCI（-）：176（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.84（1H, s）；7.39（1H, d）；7.18（1H, s）；6.89（1H, s）；6.66（1H, d）；6.32（1H, s）；4.85（1H, m）、3.98（2H, m）；3.73（2H, m）。

【0488】

工程3：6-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-1H-インドールを、一般手順Nに従って、THF（12 mL）中の2-（（1H-インドール-6-イル）オキシ）エタノール（0.581 g、3.279 mmol）、DBU（0.500 mL、3.350 mmol）及びTBDMSCl（1.000 g、6.635 mmol）から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の固体として0.757 g（79%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：292（M+H）；314（M+Na）。ESI/APCI（-）：290（M-H）。

【0489】

工程4：1-（6-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-1H-インドール-3-イル）-2-クロロ-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン（3.5 mL）中の6-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-1H-インドール（0.400 g、1.372 mmol）、ピリジン（0.115 mL、1.422 mmol）及びα-クロロフェニルアセチルクロリド（0.240 mL、1.536 mmol）から調製した。抽出後に得られた残渣を酢酸エチル及びヘプタンからの析出によって精製した。酢酸エチルからの再結晶化による更なる精製によって、ベージュ色の粉末として0.060 g（10%）の所望の化合物を得た。再結晶化の濾液を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→80%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ピンク色の粉末として0.066 gの所望の化合物（11%）を得た。ESI/APCI（+）：444、446（M+H）；466、468（M+Na）。ESI/APCI（-）：442、444（M-H）。

【0490】

工程5：1-（6-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル（2.6 mL）中の1-（6-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-1H-インドール-3-イル）-2-クロロ-2-フェニルエタノン（0.242 g、0.545 mmol）及び

3-メトキシアニリン (1.157 mL、10.344 mmol) からマイクロ波オープンにおいて150℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の粉末として0.099 g (34%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 487 (M+H); 509 (M+Na)。ESI/APCI (-): 485 (M-H)。

【0491】

工程6: 0℃で冷却したジクロロメタン (2.75 mL) 中の1-(6-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン (0.099 g、0.186 mmol) の溶液に、ジオキサン (0.645 mL、2.580 mmol) 中の4N塩化水素溶液を添加した。室温で2.5時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈して、2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性化した。相が分離された。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (50%→95%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.043 g (55%) の1-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 417 (M+H); 439 (M+Na); 855 (2M+Na)。ESI/APCI (-): 415 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.92 (1H, s); 8.75 (1H, s); 8.00 (1H, d); 7.63 (1H, d); 7.28 (2H, m); 7.19 (1H, m); 6.92 (3H, m); 6.08 (2H, m); 4.86 (1H, t); 3.98 (2H, t); 3.72 (2H, q); 3.62 (3H, s)。

【0492】

実施例141: 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルの調製

工程1: 3-(2-クロロ-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルを、一般手順Aに従って、トルエン (30 mL) 中の1H-インドール-5-カルボン酸メチル (2.000 g、11.42 mmol)、ピリジン (0.923 mL、11.42 mmol) 及びα-クロロフェニルアセチルクロリド (1.676 mL、11.42 mmol) から調製した。析出による析出 (Precipitation by precipitation) によって、ピンク色の固体として0.324 g (9%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 328、330 (M+H)。ESI/APCI (-): 326、328 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.53 (1H, br. s); 8.87 (1H, s); 8.76 (1H, d); 7.87 (1H, dd); 7.54~7.69 (3H, m); 7.29~7.45 (3H, m); 6.79 (1H, s); 3.88 (3H, s)。

【0493】

工程2: 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (1 mL) 中の3-(2-クロロ-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (0.100 g、0.305 mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.683 mL、6.101 mmol) からマイクロ波オープンにおいて150℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの析出によって、白色固体として0.040 g (32%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 415 (M+H)。ESI/APCI (-): 413 (M-H)。

【0494】

実施例142: 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルの調製

メタノール (0.5 mL) 及び THF (0.5 mL) の混合物中での 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (0.028 g、0.068 mmol) の溶液に、6 N 水酸化ナトリウム溶液 (0.250 mL、1.500 mmol) を添加した。混合物を 3 時間還流させ、減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、1 N 塩酸溶液で酸性化した。得られた析出物を濾過し、水で洗浄した。分取 HPLC による更なる精製 (XBridge カラム、方法 2) によって、0.007 g (22%) の 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-カルボン酸を得た。ESI/APCI (+): 401 (M+H)。ESI/APCI (-): 399 (M-H)。

【0495】

実施例 143: 2-(2-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程 1: N-(2-フルオロベンジリデン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール (1 mL) 中の 2-フルオロベンズアルデヒド (0.105 mL、0.998 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.120 mL、1.068 mmol) の溶液を 60℃ で 18 時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 230 (M+H)

【0496】

工程 2: 2-(2-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.139 g、0.515 mmol) 及び トリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.272 g、1.109 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の N-(2-フルオロベンジリデン)-3-メトキシアニリン (0.998 mmol) の溶液から 60℃ で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→35%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 1) によって、ベージュ色の固体として 0.037 g (10%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 375 (M+H)。ESI/APCI (-): 373 (M-H)

【0497】

実施例 144: 1-(5-フルオロ-1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: 2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順 M に従って、DMF (5 mL) 中の 2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.200 g、0.695 mmol)、1-ブロモ-2-(メトキシメトキシ)エタン (0.235 g、1.390 mmol) 及び炭酸カリウム (0.288 g、2.084 mmol) から調製した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、60℃ で 2 時間加熱した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として 0.070 g (27%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 376、378 (M+H); 398、400 (M+Na)。ESI/APCI (-): 374、376 (M-H)。

【0498】

工程 2: 1-(5-フルオロ-1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 E に従って、アセトニトリル (1 mL) 中の 2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.070 g、0.186 mmol)、3-メトキシアニリン (0.41

10

20

30

40

50

7 mL、3.711 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて150℃で15分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、赤色固体として0.036 g (42%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 463 (M+H); 485 (M+H)。ESI/APCI (-): 461 (M-H)。

【0499】

実施例145: 1-(5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製
1-(5-フルオロ-1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノン(0.036 g、0.078 mmol)を、ジオキサン(3 mL、12.00 mmol)中の4N塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を炭酸カリウムで中和して、酢酸エチルで希釈して水で洗浄した。相が分離された。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、白色固体として0.015 g (45%) の1-(5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 419 (M+H); 441 (M+Na)。ESI/APCI (-): 417 (M-H)。

【0500】

実施例146: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-クロロ-1-(1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Mに従って、DMF(5 mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.300 g、1.112 mmol)、1-ブromo-2-(メトキシメトキシ)エタン(0.375 g、2.218 mmol)及び炭酸カリウム(0.461 g、3.336 mmol)から調製した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、60℃で3時間加熱した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.144 g (36%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 358, 360 (M+H); 380, 382 (M+Na)。ESI/APCI (-): 356, 358 (M-H)。

【0501】

工程2: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1 mL)中の2-クロロ-1-(1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.070 g、0.196 mmol)、3,5-ジメトキシアニリン(0.300 g、1.958 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて130℃で15分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.038 g (41%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 463 (M+H); 485 (M+H)。ESI/APCI (-): 461 (M-H)。

【0502】

実施例147: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製
2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(2-(メトキシメトキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.036 g、

0.079 mmol) をジオキサン (3 mL、12.00 mmol) 中の 4 N 塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を炭酸カリウムで中和して、酢酸エチルで希釈して水で洗浄した。相が分離された。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (2% → 40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 1) によって、白色固体として 0.005 g (15%) の 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 431 (M+H)。

【0503】

10

実施例 148: 2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程 1: エタノール中の N-(4-フルオロベンジリデン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール (0.5 mL) 中の 4-フルオロベンズアルデヒド (0.156 g、1.257 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.140 mL、1.253 mmol) の溶液を 60℃ で 18 時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 230 (M+H)。

【0504】

20

工程 2: 2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.170 g、0.630 mmol) 及び トリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.350 g、1.136 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の N-(4-フルオロベンジリデン)-3-メトキシアニリン (1.253 mmol) の溶液から 60℃ で 4 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0% → 50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色固体として 0.120 g (26%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 375 (M+H)。

30

【0505】

実施例 149: 1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.156 g、0.542 mmol) 及び トリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、6-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.319 g、1.140 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の N-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イルメチレン)-3-メトキシアニリン (1.068 mmol) の溶液から 60℃ で 18 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0% → 70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの析出によって、白色固体として 0.052 g (11%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 431、433 (M+H)。ESI/APCI (-): 429、431 (M-H)。

40

【0506】

実施例 150: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

50

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.37mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.067g、0.248mmol)及びトリエチルアミン(0.035mL、0.252mmol)の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.158g、0.600mmol)、並びにエタノール(0.75mL)中の3-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン)アニリン(0.499mmol)の溶液から70℃で20時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、白色固体として0.036g(19%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):376(M+H);398(M+Na)。ESI/APCI(-):374(M-H)。

10

【0507】

実施例151:1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.37mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.067g、0.248mmol)及びトリエチルアミン(0.035mL、0.252mmol)の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.158g、0.600mmol)、並びにエタノール(0.75mL)中の3-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン)アニリン(0.499mmol)の溶液から70℃で20時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、黄色固体として0.045g(24%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):376(M+H);398(M+Na)。ESI/APCI(-):374(M-H)。

20

【0508】

実施例152:1-(7-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1:この合成は国際公開第2009/015067号に記載されるように実施した。-15℃で冷却したジクロロメタン(2mL)中のDMF(0.600mL、7.749mmol)の溶液に、オキシ塩化リン(0.350mL、3.748mmol)を滴加した。-15℃で15分後、7-フルオロインドール(0.497g、3.678mmol)を少量ずつ添加した。次いで反応混合物を室温まで加温し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1N水酸化ナトリウム溶液でpH8まで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。水相を酢酸エチル、及びジクロロメタン中のメタノール混合物で抽出した。有機相を合わせて、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、0.078gの黄色固体を得た。24時間後、水相中の析出物を濾過して、0.264gの白色固体を得た。濾液を1N水酸化ナトリウム溶液でpH12まで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、0.290gの黄色固体を得た。3つの固体を混合し、シリカゲルに吸着させ、溶離液としてヘプタン中の40%酢酸エチルを用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ピンク色の固体として0.485g(81%)の7-フルオロ-1H-インドール-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI(+):164(M+H)。ESI/APCI(-):162(M-H)。

40

【0509】

工程2:7-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブ

50

チルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（9 mL）中の7-フルオロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.485 g、2.973 mmol）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（0.780 g、3.574 mmol）及びDMA P（0.046 g、0.377 mmol）から調製し、ベージュ色の固体として0.687 g（88%）の所望の化合物を得た。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.08（1H, s）；8.77（1H, s）；8.01（1H, d）；7.25～7.43（2H, m）；1.64（9H, s）。

【0510】

工程3：1-（7-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.37 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.067 g、0.248 mmol）及びトリエチルアミン（0.035 mL、0.252 mmol）の混合物、7-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.158 g、0.600 mmol）、並びにエタノール（0.75 mL）中の3-メトキシ-N-（ピリジン-3-イルメチレン）アニリン（0.499 mmol）の溶液から70℃で20時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、白色粉末として0.033 g（18%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：376（M+H）；398（M+Na）。ESI/APCI（-）：374（M-H）。

【0511】

実施例153：1-（5-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

1-（5-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.25 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.034 g、0.125 mmol）及びトリエチルアミン（0.013 mL、0.093 mmol）の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.066 g、0.251 mmol）、並びにエタノール（0.25 mL）中の3-メトキシ-N-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリン（0.248 mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、ベージュ色の固体として0.004 g（4%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：406（M+H）。ESI/APCI（-）：404（M-H）。

【0512】

実施例154：1-（7-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

1-（7-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.25 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.034 g、0.125 mmol）及びトリエチルアミン（0.013 mL、0.093 mmol）の混合物、7-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.066 g、0.251 mmol）、並びにエタノール（0.25 mL）中の3-メトキシ-N-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリン（0.248 mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘ

プタンからの再結晶化によって、ベージュ色の固体として0.005 g (5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 406 (M+H)。ESI/APCI (-): 404 (M-H)。

【0513】

実施例155: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般方法Mに従って、DMF (5 mL) 中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.200 g, 0.695 mmol)、3-ブロモプロパン-1-オール (0.193 g, 1.389 mmol) 及び炭酸カリウム (0.192 g, 1.389 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (2%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として0.219 g (91%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 346, 348 (M+H); 368, 370 (M+Na)。

【0514】

工程2: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (1 mL) 中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.125 g, 0.361 mmol)、3,5-ジメトキシアニリン (0.554 g, 3.617 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて130℃で15分マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (2%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる第2の精製によって、白色固体として0.032 g (19%)の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 463 (M+H)。

【0515】

実施例156: 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.067 g, 250 mmol) 及びトリエチルアミン (0.035 mL, 0.250 mmol) の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.132 g, 0.500 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-5-メトキシピリジン-3-アミン (0.500 mmol) の溶液から70℃で18時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、ベージュ色の固体として0.017 g (9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 376 (M+H)。ESI/APCI (-): 374 (M-H)。

【0516】

実施例157: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンの調製

工程1: エタノール (1.5 mL) 中の6-メトキシニコチンアルデヒド (0.137 g, 0.999 mmol) 及び5-メトキシピリジン-3-アミン (0.124 mg; 0.999 mmol) の混合物を60℃で6時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酸化リン (V) 上において真空下で乾燥させ、5-メトキシ-N-((6-メトキシピリジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル)メチレン)ピリジン-3-アミンを定量的に得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI(+):244(M+H)。

【0517】

工程2:1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(2mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.134g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.069mL、0.496mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の5-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)ピリジン-3-アミン(0.999mmol)の溶液から70℃で18時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→15%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテル及びジクロロメタンからの析出によって、ベージュ色の固体として0.025g(6%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):389(M+H)。ESI/APCI(-):387(M-H)。

10

【0518】

実施例158:4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-オキシエチル)ベンゾニトリルの調製

工程1:エタノール(1.5mL)中の4-ホルミルベンゾニトリル(0.131g、0.999mmol)及び5-メトキシピリジン-3-アミン(0.124mg;0.999mmol)の混合物を60℃で6時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酸化リン(V)上において真空下で乾燥させ、4-((5-メトキシピリジン-3-イル)イミノ)メチル)ベンゾニトリルを定量的に得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI(+):238(M+H)。

20

【0519】

工程2:4-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-オキシエチル)ベンゾニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(2mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.134g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.069mL、0.496mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の4-((5-メトキシピリジン-3-イル)イミノ)メチル)ベンゾニトリル(0.999mmol)の溶液から70℃で18時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.132g(34%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):383(M+H)。ESI/APCI(-):381(M-H)。

30

【0520】

実施例159:1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1:0℃で冷却したジクロロエタン(5mL)中のチアナフテン(0.300g、2.235mmol)及び塩化フェニルアセチル(0.300mL、2.266mmol)の溶液に、少量ずつ三塩化アルミニウム(0.894g、6.705mmol)を2時間かけて添加した。次いで反応混合物を室温で一晩攪拌した。1Mロッシェル塩溶液を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。相が分離された。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配(30%→90%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.239g(42%)の1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):253(

40

50

M+H) ; 275 (M+Na) 。ESI/APCI (−) : 251 (M−H) 。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1H, d) ; 8.37 (1H, s) ; 7.85 (1H, d) ; 7.5~7.2 (7H, m) ; 4.30 (2H, s) 。

【0521】

工程2 : 1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-ブロモ-2-フェニルエタノンを以下で方法A及び方法Bと示される2つの異なる手順に従って調製している。

【0522】

方法A

0℃で冷却したTHF (4mL) 中の1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.100g、0.396mmol) の溶液に、THF (5mL) 中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.171g、0.455mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を0℃で15分間、及び室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過して、固体をジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解して、水で洗浄した。相が分離された。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配 (20%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-ブロモ-2-フェニルエタノンを含む混合物0.114gを得た。ESI/APCI (+) : 331、333 (M+H) 。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.27 (1H, s) ; 8.61 (1H, d) ; 8.11 (1H, d) ; 7.7~7.1 (7H, m) ; 7.17 (1H, s) (純度80%) 。

【0523】

方法B

酢酸エチル (2mL) 中の1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.108g、0.428mmol) の溶液に、臭化銅 (II) (0.162g、0.725mmol) を添加した。反応混合物を2.5時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配 (30%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-ブロモ-2-フェニルエタノンを含む混合物0.102gを得た (方法Aと同じ純度) 。

【0524】

工程3 : 1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル) アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (2mL) 中の1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-ブロモ-2-フェニルエタノン (0.050g、0.151mmol) 、DIPEA (0.052mL、0.298mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.034mL、0.303mmol) からマイクロ波オーブンにおいて200℃で30分マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のヘプタン中のジクロロメタンの勾配 (20%→90%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる第2の精製によって、黄色油として0.029g (2工程で44%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+) : 374 (M+H) ; 396 (M+Na) 。ESI/APCI (−) : 372 (M−H) 。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.51 (1H, s) ; 8.53 (1H, d) ; 8.07 (1H, d) ; 7.6~7.2 (7H, m) ; 6.94 (1H, t) ; 6.42 (4H, m) ; 6.14 (1H, dd) ; 3.63 (3H, s) 。

【0525】

実施例160 : 2-((3-メトキシフェニル) アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) エタノンの調製

工程1：3-ホルミル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(8 mL)中の7-アザインドール-3-カルボキシアルデヒド(0.500 g、3.421 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.896 g、4.105 mmol)及びDMA P(0.042 g、0.342 mmol)から調製し、白色固体として0.779 g(92%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 269 (M+Na)。

【0526】

工程2：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.114 g、0.423 mmol)及びトリエチルアミン(0.059 mL、0.423 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.250 g、1.015 mmol)及びエタノール(0.5 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.846 mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる第2の精製によって、固体として0.028 g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 358 (M+H)。ESI/APCI(-): 356 (M-H)。

【0527】

実施例161：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1：水(9 mL)中の4-アザインドール(0.500 g、4.223 mmol)、ヘキサメチレンテトラミン(0.890 g、6.348 mmol)及び酢酸(3.630 mL、63.45 mmol)の混合物を4時間還流した。反応混合物を室温まで冷却して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(2%→4%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.550 g(89%)の1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI(+): 147 (M+H)。ESI/APCI(-): 145 (M-H)。

【0528】

工程2：3-ホルミル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(8 mL)中の1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.550 g、3.763 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.986 g、4.518 mmol)及びDMA P(0.048 g、0.376 mmol)から調製し、白色固体として0.802 g(87%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 269 (M+Na)。

【0529】

工程3：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.137 g、0.508 mmol)及びトリエチルアミン(0.071 mL、0.508 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.300 g、1.218 mmol)、並びにエタノール(0.5 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(1.015 mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、固体として0.019 g(5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 358 (M+H)。ESI/APCI(-): 356 (M-H)。

【0530】

実施例162：1-（イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

1-（イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド（0.146 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.112 g（31%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：358（M+H）。ESI/APCI（-）：356（M-H）。

10

【0531】

実施例163：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニル-1-（ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル）エタノンの調製

工程1：窒素雰囲気下において-78℃で冷却した乾燥ジクロロメタン（8 mL）中のピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル（0.400 g、2.103 mmol）の溶液に、ジクロロメタン（4.630 mL、4.630 mmol）中の1 M水素化ジイソブチルアルミニウム溶液を滴加した。反応物を-78℃で1.5時間攪拌した後、-15℃で30分間加温した。1 N ロッシェル塩溶液を添加することによって反応を停止させ、反応混合物を1時間激しく攪拌した。相が分離され、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色油として0.128 g（41%）のピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルメタノールを得た。ESI/APCI（+）：149（M+H）。

20

【0532】

工程2：ジクロロメタン（10 mL）中のピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルメタノール（0.128 g、0.864 mmol）の溶液に、分子篩（4 Å）及び重クロム酸ピリジニウム（0.488 g、1.296 mmol）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。Celite（商標）を添加して、反応混合物を30分間攪拌した。赤色懸濁液を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（2%→20%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.064 g（51%）のピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI（+）：147（M+H）。

30

【0533】

工程3：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニル-1-（ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.059 g、0.219 mmol）及びトリエチルアミン（0.031 mL、0.219 mmol）の混合物、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルバルデヒド（0.093 g、0.438 mmol）、並びにエタノール（0.5 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（0.438 mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法2）によって、0.020 g（13%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：358（M+H）。

40

【0534】

50

実施例 164: 1-(1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: 3-ホルミル-1H-インダゾール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを、一般手順 F に従って、アセトニトリル (8 mL) 中の 1H-インダゾール-3-カルボキシアルデヒド (0.500 g, 3.421 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (0.896 g, 4.105 mmol) 及び DMAP (0.042 g, 0.342 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.318 g (38%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 269 (M+Na)。

【0535】

工程 2: 1-(1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.174 g, 0.646 mmol) 及びトリエチルアミン (0.091 mL, 0.646 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インダゾール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.318 g, 1.291 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (1.291 mmol) の溶液から 70℃ で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 1) によって、0.004 g (1%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 358 (M+H)。ESI/APCI (-): 356 (M-H)。

【0536】

実施例 165: 1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンの調製

1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-2-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.110 g, 0.408 mmol) 及びトリエチルアミン (0.080 mL, 0.574 mmol) の混合物、ベンゾ [b] チオフェン-3-カルバルデヒド (0.140 g, 0.863 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メトキシピリジン-4-アミン (0.856 mmol) の混合物から 65℃ で 3 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (50%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のエタノール及びヘプタンからの析出によって、ピンク色の固体として 0.022 g (6%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 415 (M+H)。

【0537】

実施例 166: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程 1: アルゴン雰囲気下において 0℃ で冷却した 1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 及びニトロメタン (10 mL) の混合物中の 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン (0.400 g, 3.386 mmol) の溶液に、ジクロロ(メトキシ)メタン (1.544 mL, 16.92 mmol) 及び三塩化アルミニウム (1.500 g, 11.25 mmol) を 1 時間かけて添加した。添加後、水及び飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって反応を停止させた。反応混合物をジクロロメタン及びエタノール (9/1, 6×100 mL) の溶液で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、0.295 g (60%) の 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-カルバルデヒドを得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 147 (M+H)。ESI/APCI (-): 145 (M-H)

)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.01 (1H, s); 8.88 (1H, s); 8.50 (1H, s); 8.33 (1H, d); 8.00 (1H, d)。

【0538】

工程2: 3-ホルミル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(5mL)中の1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.295g、2.019mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.529g、2.019mmol)及びDMAP(0.025g、0.202mmol)から調製し、固体として0.411g(83%)の所望の化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.13 (1H, s); 9.32 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.51 (1H, d); 8.07 (1H, d)、1.69 (9H, s)。

10

【0539】

工程3: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.505mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.246g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる第2の精製及びジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.055g(14%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 358 (M+H)。ESI/APCI(-): 356 (M-H)。

20

【0540】

実施例167: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1: アルゴン雰囲気下において0℃で冷却した1, 2-ジクロロエタン(10mL)及びニトロメタン(10mL)の混合物中の1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(0.400g、3.386mmol)の溶液に、ジクロロ(メトキシ)メタン(1.544mL、16.92mmol)及び三塩化アルミニウム(1.500g、11.25mmol)を1時間かけて添加した。添加後、水及び飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって反応を停止させた。反応混合物をジクロロメタン及びエタノール(9/1、6×100mL)の溶液で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、0.333g(67%)の1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-カルバルデヒドを得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 147 (M+H)。ESI/APCI(-): 145 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.00 (1H, s); 9.29 (1H, s); 8.42 (1H, s); 8.35 (1H, d); 7.53 (1H, d)。

30

40

【0541】

工程2: 3-ホルミル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(5mL)中の1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.330g、2.258mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.591g、2.708mmol)及びDMAP(0.027g、0.226mmol)から調製し、褐色固体として0.374g(67%)の所望の化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.12 (1H, s); 9.33 (1H, s); 8.77 (1H, s); 8.57 (1H, d); 8.02 (1H, d); 1.63~1.74 (9H, m)。

【0542】

50

工程3：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.246 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる第2の精製、及びジエチルエーテルからの析出によって、固体として0.056 g(14%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 358 (M+H)。ESI/APCI(-): 356 (M-H)。

10

【0543】

実施例168：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：ジオキサン(5 mL)中の2-アミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチル(1.000 g、4.161 mmol)の懸濁液に、濃塩酸溶液(3.200 mL、38.40 mmol)を添加した。-5℃まで冷却した後、水(0.5 mL)中の亜硝酸ナトリウム(0.316 g、4.580 mmol)の溶液を添加した。得られた黒色反応混合物を-5℃で40分間撹拌した後、0℃で冷却した50%オルトリン酸溶液(9 mL)及びジエチルエーテル(9 mL)の混合物に少量ずつ添加した。反応混合物を室温まで加温し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を混合氷/1N水酸化ナトリウム溶液に慎重に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(5%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として0.431 g(46%)の6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチルを得た。ESI/APCI(+): 226 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.12 (1H, s); 4.23 (2H, q); 3.53 (2H, s); 2.85 (2H, t); 2.61 (2H, t); 2.35 (3H, s); 1.28 (3H, s)。

20

30

【0544】

工程2：ジエチルエーテル(20 mL)中の水素化リチウムアルミニウム(0.110 g、2.899 mmol)の懸濁液を30分間還流した。室温まで冷却した後、ジエチルエーテル(6 mL)中の6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチル(0.580 g、2.574 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を5.5時間還流させた。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して、1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。相が分離された。水相を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合わせて、水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧で濃縮して、0.415 gの(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)メタノールを得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI(+): 184 (M+H)。

40

【0545】

ジクロロメタン(18 mL)中の(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)メタノール(粗製; 2.264 mmol)の溶液に、ジクロロメタン(5.700 mL、2.750 mmol)中の15%デスーマーチンペリオジナン溶液を添加した。室温で5時間後、ジクロロメタン(1.000 mL、0.480 mmol)中の15%デスーマーチンペリオジナン溶液を更に添加して、反応混合物

50

を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈して、1 N水酸化ナトリウム溶液を添加した。室温で15分後、相が分離された。有機相を1 N水酸化ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（5%→10%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.235 g（2段階で50%）の6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI（+）：182（M+H）。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.87（1H, s）；8.41（1H, s）；3.55（2H, s）；2.86（2H, m）；2.51（2H, t）；2.36（3H, s）。

【0546】

工程3：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.117 g、0.554 mmol）及びトリエチルアミン（0.039 mL、0.281 mmol）の混合物、6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルバルデヒド（0.100 g、0.552 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（0.117 g、0.554 mmol）の混合物から70℃で24時間加熱して調製した。残渣を、メタノール中のメタノールの勾配（0%→10%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー及び溶離液としてジクロロメタン中の10%メタノールを用いた分取TLC、及び分取HPLC（XBridgeカラム、方法4）によって精製して、黄色固体として0.023 g（11%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：393（M+H）；415（M+Na）。ESI/APCI（-）：391（M-H）。

【0547】

実施例169：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1-メチル-1H-インダゾール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1-メチル-1H-インダゾール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド（0.160 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（1.000 mmol）の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.139 g（37%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：372（M+H）。

【0548】

実施例170：1-（インドリン-1-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：ジクロロメタン（5 mL）中のインドリン（0.050 mL、0.444 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（0.262 g、1.896 mmol）及び α -クロロフェニルアセチルクロリド（0.150 mL、0.952 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、2-クロロ-1-（インドリン-1-イル）-2-フェニルエタノンを得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI（+）：272（M+H）；294（M+Na）。

【0549】

工程2：アセトニトリル（2 mL）中の2-クロロ-1-（インドリン-1-イル）-2

10

20

30

40

50

ーフェニルエタノン（粗製；0.444 mmol）、3-メトキシアニリン（0.100 mL、0.893 mmol）及びDIPEA（0.100 mL、0.514 mmol）の混合物にマイクロ波オーブンにおいて120℃で30分間マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→40%）を用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法1）によって、白色固体として0.043 g（2工程で27%）の所望の産物を得た。ESI/APCI（+）：359（M+H）；381（M+Na）。¹H NMR（CDCl₃）：δ 8.26（1H, m）；7.50（1H, m）；7.17～7.36（8H, m）；7.03（1H, m）；6.21～6.27（2H, m）；5.21（1H, s）；4.26（1H, m）；3.92（1H, m）；3.73（3H, s）；3.08～3.30（2H, m）。

10

【0550】

実施例171：1-（7-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

1-（7-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.163 g、0.604 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、7-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.277 g、1.052 mmol）、並びにエタノール（1.5 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（1.046 mmol）の溶液から60℃で48時間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジイソプロピルエーテル及び酢酸エチルからの析出による更なる精製によって、黄色固体として0.042 g（11%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：375（M+H）。ESI/APCI（-）：373（M-H）。

20

【0551】

実施例172：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（5-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

30

工程1：エタノール中の3,5-ジメトキシ-N-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリンの溶液を、エタノール（0.5 mL）中の6-メトキシニコチンアルデヒド（0.139 g、1.014 mmol）及び3,5-ジメトキシアニリン（0.158 g、1.031 mmol）の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：273（M+H）。

【0552】

工程2：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（5-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.160 g、0.593 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.290 g、1.102 mmol）、並びにエタノール（2 mL）中の3,5-ジメトキシ-N-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリン（1.014 mmol）の溶液から60℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（30%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.043 g（9%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：436（M+H）。ESI/APCI（-）：434（M-H）。

40

50

【0553】

実施例173：2-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：エタノール中のN-ベンジリデン-2-フルオロピリジン-4-アミンの溶液を、エタノール(0.5 mL)中のベンズアルデヒド(0.115 mL、1.138 mmol)及び4-アミノ-2-フルオロピリジン(0.130 g、1.160 mmol)の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 201 (M+H)。

【0554】

工程2：2-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.158 g、0.586 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.311 g、1.268 mmol)、並びにエタノール(1.5 mL)中のN-ベンジリデン-2-フルオロピリジン-4-アミン(1.138 mmol)の溶液から60℃で96時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、白色固体として0.035 g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 346 (M+H)。ESI/APCI(-): 344 (M-H)。

【0555】

実施例174：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

工程1：0℃で冷却したDMF(5 mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.200 g、0.741 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液; 0.053 g、1.333 mmol)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。テトラヒドロフラン-3-スルホニルクロリド(0.253 g、1.483 mmol)及びDMAP(0.005 g、0.037 mmol)を添加して、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.299 g(100%)の2-クロロ-2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを得た。ESI/APCI(+): 404 (M+H)。ESI/APCI(-): 402 (M-H)。

【0556】

工程2：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1 mL)中の2-クロロ-2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)エタノン(0.100 g、0.248 mmol)及びm-アニシジン(0.277 mL、2.474 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で30分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、ベージュ色の固体として0.058 g(48%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 491 (M+H)。ESI/APCI(-): 489 (M-H)。

【0557】

実施例175：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：0℃で冷却したDMF(5mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.200g、0.741mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中、60%分散液；0.053g、1.333mmol)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルクロリド(0.268g、1.484mmol)及びDMAP(0.005g、0.037mmol)を添加して、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を添加して、反

10

【0558】

工程2：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1.5mL)中の2-クロロ-1-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.166g、0.402mmol)及びm-アニシジン(0.449mL、4.011mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で30分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、ベージュ色の固体として0.058g(29%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):501(M+H)。ESI/APCI(-):499(M-H)。

20

【0559】

実施例176：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1mL)中の2-クロロ-1-(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.125g、0.381mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.584g、3.813mmol)からマイクロ波オーブンにおいて130℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。残渣を、ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(2%→20%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、白色固体として0.022g(13%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):445(M+H)。

30

40

【0560】

実施例177：1-(1-(エチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：0℃で冷却したDMF(5mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.200g、0.741mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中、60%分散液；0.053g、1.333mmol)を添加した

50

。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。塩化エタンスルホニル(0.141mL、1.480mmol)及びDMAP(0.005g、0.037mmol)を添加して、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.247g(92%)の2-クロロ-1-(1-(エチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):362(M+H)。ESI/APCI(-):360(M-H)。

【0561】

工程2:1-(1-(エチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1.5mL)中の2-クロロ-1-(1-(エチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.130g、0.359mmol)及びm-アニシジン(0.402mL、3.591mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で45分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.039g(25%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):449(M+H)。ESI/APCI(-):447(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ9.15(1H, s); 8.23(1H, d); 7.87(1H, d); 7.62(2H, d); 7.43(2H, m); 7.25~7.35(2H, m); 7.14~7.24(1H, m); 6.89~6.98(1H, m); 6.39~6.53(3H, m); 6.28~6.38(1H, m); 6.12(1H, d); 3.68~3.87(2H, m); 3.63(3H, s); 1.03(3H, t)。

【0562】

実施例178:1-(5-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製
工程1:0℃で冷却したDMF(5mL)中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.200g、0.695mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中、60%分散液;0.053g、1.333mmol)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。塩化メシル(0.108mL、1.395mmol)及びDMAP(0.005g、0.037mmol)を添加して、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.219g(86%)の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):366(M+H)。ESI/APCI(-):364(M-H)。

【0563】

工程2:1-(5-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1mL)中の2-クロロ-1-(5-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.130g、0.355mmol)及びm-アニシジン(0.398mL、3.555mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で45分間マイクロ波を照射して調製した。残渣を、ヘプタン中のジクロロメタンの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、ベージュ色の固体として0.030g(18%)の所望の化合物を得た。ESI/APC

I (+) : 453 (M+H)。ESI/APCI (-) : 451 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.22 (1H, s); 7.85~7.96 (2H, m); 7.62 (2H, d); 7.32 (3H, m); 7.15~7.26 (1H, m); 6.93 (1H, t); 6.39~6.50 (3H, m); 6.27~6.35 (1H, m); 6.13 (1H, d); 3.69 (3H, s); 3.63 (3H, s)。

【0564】

実施例179: 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.4 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.067 g、0.248 mmol)及びトリエチルアミン(0.035 mL、0.248 mmol)の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.158 g、0.600 mmol)、並びにエタノール(0.735 mL)中の3-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)アニリン(0.503 mmol)の溶液から70℃で113時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の溶離液としてジクロロメタン中のメタノール(5%)を用いた分取TLCによる精製によって、黄色固体として0.032 g(16%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 406 (M+H); 428 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 404 (M-H)。

【0565】

実施例180: 2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1: エタノール中のN-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール(0.5 mL)中の6-フルオロニコチンアルデヒド(0.131 g、1.047 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.120 mL、1.074 mmol)の溶液を60℃で4時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+) : 231 (M+H)。

【0566】

工程2: 2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.160 g、0.593 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.281 g、1.146 mmol)、並びにエタノール(1.5 mL)中のN-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)-3-メトキシアニリン(1.047 mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgカラム、方法1)によって、黄色固体として0.123 g(31%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 376 (M+H)。ESI/APCI (-) : 374 (M-H)。

【0567】

実施例181: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1: エタノール中の3-メトキシ-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)アニリンの溶液を、エタノール(0.5 mL)中の2-メトキシニコチンアルデヒド(0.141 g、1.028 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.122 g、1

． 0 8 8 m m o l) の溶液を 6 0 ° C で 1 8 時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。E S I / A P C I (+) : 2 4 3 (M + H) 。

【 0 5 6 8 】

工程 2 : 1 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (0 . 5 m L) 中の 3 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルチアゾール - 3 - イウムクロリド (0 . 1 5 6 g , 0 . 5 7 8 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 1 0 0 m L , 0 . 7 1 7 m m o l) の混合物、3 - ホルミル - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 9 4 g , 1 . 1 9 9 m m o l) 、並びにエタノール (1 . 5 m L) 中の 3 - メトキシ - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチレン) アニリン (1 . 0 2 8 m m o l) の溶液から 6 0 ° C で 1 6 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0 % → 5 0 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の水中のアセトニトリルの勾配 (3 0 % → 1 0 0 %) を用いた C 1 8 逆相カラムでの固相抽出による精製によって、黄色発泡体として 0 . 1 0 5 g (2 6 %) の所望の化合物を得た。E S I / A P C I (+) : 3 8 8 (M + H) 。 E S I / A P C I (-) : 3 8 6 (M - H) 。

【 0 5 6 9 】

実施例 1 8 2 : 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノンの調製

工程 1 : 0 ° C で冷却した DMF (5 m L) 中の 2 - クロロ - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノン (0 . 2 0 0 g , 0 . 7 4 1 m m o l) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 6 0 % 分散液 ; 0 . 0 5 3 g , 1 . 3 3 3 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。4 - (2 - ブロモエチル) モルホリン (0 . 2 8 7 g , 1 . 4 7 9 m m o l) 及び DMA P (0 . 0 0 5 g , 0 . 0 3 7 m m o l) を添加して、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1 % → 5 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として 0 . 1 9 8 g (7 0 %) の 2 - クロロ - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノンを得た。E S I / A P C I (+) : 3 8 3 (M + H) ; 4 0 5 (M + N a) 。 E S I / A P C I (-) : 3 8 1 (M - H) 。

【 0 5 7 0 】

工程 2 : 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノンを、一般手順 E に従って、アセトニトリル (1 m L) 中の 2 - クロロ - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノン (0 . 1 3 0 g , 0 . 2 6 1 m m o l) 及び m - アニシジン (0 . 4 0 2 m L , 3 . 5 9 1 m m o l) からマイクロ波オーブンにおいて 1 5 0 ° C で 1 5 分間マイクロ波を照射して調製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1 % → 1 0 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (5 % → 5 0 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取 H P L C による精製 (X B r i d g e カラム、方法 4) によって、ベージュ色の固体として 0 . 0 1 9 g (1 5 %) の所望の産物を得た。E S I / A P C I (+) : 4 7 0 (M + H) 。 E S I / A P C I (-) : 4 6 8 (M - H) 。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) δ 8 . 9 5 (1 H , s) ; 8 . 1 7 (1 H , d) ; 7 . 5 7 (3 H , m) ; 7 . 1 5 ~ 7 . 3 5 (5 H , m) ; 6 . 9 2 (1 H , t) ; 6 . 3 2 (3 H , m) ; 6 . 1 1 (1 H , d) ; 6 . 0 2 (1 H , d) ; 4 . 4 0 (2 H , m) ; 3 . 6 2 (3 H , s) ; 3 . 5 2 (4 H , m) ; 3 . 3 7 (2 H , m) ; 2 . 7 4 (2 H , m) ; 2 . 4 0 (3 H , m) 。

【 0 5 7 1 】

実施例 183：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1-(ピペリジン-4-イルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

工程1：0℃で冷却したDMF(5mL)中の2-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.200g、0.741mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中、60%分散液；0.053g、1.333mmol)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。4-(クロロスルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.471g、1.482mmol)及びDMAp(0.005g、0.037mmol)を添加して、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を添加して、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.320g(78%)の4-((3-(2-クロロ-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-1-イル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを得た。ESI/APCI(+):551(M+H);573(M+Na)。ESI/APCI(-):549(M-H)。

【0572】

工程2：4-((3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-1-イル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(1mL)中の4-((3-(2-クロロ-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-1-イル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.150g、0.272mmol)及びm-アニシジン(0.304mL、2.724mmol)からマイクロ波オーブンにおいて150℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.068g(39%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):638(M+H);660(M+Na)。ESI/APCI(-):636(M-H)。

【0573】

工程3：メタノール(1mL)及びTHF(0.5mL)の混合物中の4-((3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-1-イル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.135g、0.212mmol)、ギ酸アンモニウム(0.047g、0.741mmol)及び水酸化パラジウム(0.003g、0.021mmol)の混合物に、マイクロ波オーブンにおいて100℃で10分間マイクロ波を照射した。混合物をセライトのパッドで濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法4)によって、ベージュ色の固体として0.009g(8%)の2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1-(ピペリジン-4-イルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを得た。ESI/APCI(+):504(M+H)。ESI/APCI(-):502(M-H)。

【0574】

実施例 184：4-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-2-メトキシベンズニトリルの調製

工程1：4-(ベンジリデンアミノ)-2-メトキシベンズニトリルを、一般手順Iに従ってベンズアルデヒド(0.102mL、1.004mmol)及び4-アミノ-2-メトキシベンズニトリル(0.148g、0.999mmol)から定量的に調製した。

【0575】

工程2：4-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-2-メトキシベンズニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(2mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.500mmol)から定量的に調製した。

10

20

30

40

50

505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g, 1.000 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の4-(ベンジリデンアミノ)-2-メトキシベンゾニトリル (0.999 mmol) の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後のジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.100 g (26%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 382 (M+H)。ESI/APCI (-): 380 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.25 (1H, br s); 8.89 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.65 (2H, d); 7.46 (2H, t); 7.12~7.38 (6H, m); 6.63 (1H, br s); 6.49 (1H, d); 6.24 (1H, d); 3.76 (3H, s)。

10

【0576】

実施例185: 1-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: ジクロロメタン (4 mL) 中の (1H-インドール-5-イル) メタノール (0.253 g, 1.719 mmol)、トリエチルアミン (0.479 mL, 3.437 mmol) 及び DMAP (0.021 g, 0.172 mmol) の溶液に、TBDMSCl (0.285 g, 1.891 mmol) を添加して、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。層を分離して、水層を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、0.5 N 塩酸溶液及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、0.370 g (82%) の5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドールを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.95 (1H, br s); 7.39 (1H, s); 7.20~7.31 (2H, m); 6.96 (1H, d); 6.32 (1H, s); 4.67 (2H, s); 3.27 (6H, s); 0.83 (9H, s)。

20

【0577】

工程2: 1-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、55℃のトルエン (4 mL) 中のα-クロロフェニルアセチルクロリド (0.208 mL, 1.415 mmol)、5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール (0.370 g, 1.415 mmol) 及びピリジン (0.114 mL, 1.415 mmol) から調製した。析出後に得られた固体をアセトニトリルから再結晶化して、ピンク色の固体として0.183 g (31%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (-): 412、414 (M-H)。

30

【0578】

工程3: 1-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (1 mL) 中の1-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノン (0.100 g, 0.242 mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.541 mL, 4.832 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて150℃で30分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridge カラム、方法5) によって、0.002 g (2%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 387 (M+H)。ESI/APCI (-): 385 (M-H)。

40

【0579】

50

実施例 186: 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチルの調製

3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.117 g、0.433 mmol) 及びトリエチルアミン (0.061 mL、0.433 mmol) の混合物、3-ホルミル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.230 g、0.867 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.867 mmol) の溶液から 70℃ で 24 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.235 g (57%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 477 (M+H)。

【0580】

実施例 187: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノン塩酸塩の調製

0℃ で冷却したジオキサン (2 mL) 中の 3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.235 g、0.493 mmol) の溶液に、ジオキサン (5.000 mL、20.00 mmol) 中の 4N 塩化水素溶液を滴加した。反応混合物を室温まで加温して、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして (trituated)、得られた固体を濾過して、酸化リン (V) 上において減圧下で乾燥させ、緑色固体として 0.104 (48%) の 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノン塩酸塩を得た。ESI/APCI (+): 377 (M+H)。ESI/APCI (-): 375 (M-H)。

【0581】

実施例 188: 1-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: -15℃ で冷却したジクロロメタン (2 mL) 中の DMF (0.600 mL、7.749 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (0.350 mL、3.755 mmol) を滴加した。-15℃ で 15 分後、ジクロロメタン (1.5 mL) 中の 7-メトキシ-1H-インドール (0.498 g、3.384 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温まで加温して、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1M 水酸化ナトリウム溶液で塩基性化して、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。溶離液としてヘプタン中の酢酸エチル (50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、緑色固体として 0.346 g (58%) の 7-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒドを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.31 (1H, br s); 9.92 (1H, s); 8.17 (1H, s); 7.65 (1H, d); 7.14 (1H, t); 6.84 (1H, d); 3.94 (3H, s)。

【0582】

3-ホルミル-7-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順 F に従って、アセトニトリル (6 mL) 中の 7-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド (0.346 g、1.975 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート (0.552 g、2.529 mmol) 及び DMA P (0.032 g、

0.262 mmol) から調製し、橙色固体として0.505 g (93%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 276 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.03 (1H, s); 8.59 (1H, s); 7.74 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.05 (1H, d); 3.92 (3H, s); 1.61 (9H, s)。

【0583】

工程3: 1-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従ってエタノール中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.161 g、0.597 mmol) 及びトリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-7-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.297 g、1.079 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (1.037 mmol) の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法2) によって、黄色固体として0.018 g (4%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 387 (M+H)。ESI/APCI (-): 385 (M-H)。

【0584】

実施例189: 1-(1,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

THF (2 mL) 中の2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノン塩酸塩 (0.086 g、0.208 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.087 mL、0.625 mmol)、ホルムアルデヒド (0.047 mL、0.625 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.132 g、0.625 mmol)、1滴の酢酸を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、メタノールと25%水酸化アンモニウム溶液との混合物 (9/1) を添加した。析出物を濾過して、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノール/25%水酸化アンモニウム (9/1) の勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.030 g (35%) の1-(1,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 391 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.51 (2H, d); 7.27~7.36 (2H, m); 7.18~7.26 (1H, m); 6.92 (1H, t); 6.33~6.44 (1H, m); 6.18~6.32 (3H, m); 6.12 (1H, d); 3.84 (3H, s); 3.61 (3H, s); 3.37~3.51 (2H, m); 2.53~2.75 (4H, m); 2.32 (3H, s)。

【0585】

実施例190: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 3-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル (10 mL) 中の7-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド (0.500 g、3.141 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート (0.910 g、4.170 mmol) 及びDMAP (0.057 g、0.467 mmol) から調製し、ベージュ色の固体として0.790 g (97%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 260 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.05 (1H, s); 8.65 (1H, s); 8.03 (1H, d); 7.28 (2H, m); 2.54 (3H, s); 1.64 (9H, s)。

【0586】

工程2：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.145 g、0.537 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.280 g、1.080 mmol)、並びにエタノール(1.5 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.989 mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、黄色固体として0.019 g(5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 371 (M+H)。ESI/APCI(-): 369 (M-H)。

10

【0587】

実施例191：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：3-ホルミル-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(7.5 mL)中の6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.481 g、3.003 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.786 g、3.601 mmol)及びDMA P(0.037 g、0.300 mmol)から調製し、0.753 g(96%)の所望の化合物を得た。

20

【0588】

工程2：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.556 mmol)及びトリエチルアミン(0.075 mL、0.541 mmol)の混合物、3-ホルミル-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.260 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって調製した。溶離液としてヘプタン中の酢酸エチル(55%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、白色固体として0.058 g(15%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 372 (M+H)。ESI/APCI(-): 370 (M-H)。

30

【0589】

実施例192：1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1：エタノール中の3-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチレン)アニリンの溶液を、エタノール(0.5 mL)中の6-メチルニコチンアルデヒド(0.126 g、1.023 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.125 g、1.131 mmol)の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 227 (M+H)。ESI/APCI(-): 225 (M-H)。

40

【0590】

工程2：1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン

50

(0.400 mL、2.886 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.270 g、1.101 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の 3-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチレン)アニリン (1.023 mmol) の溶液から 60 °C で 48 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20% → 70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノールからの析出によって、ベージュ色の固体として 0.021 g (6%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 372 (M+H)。ESI/APCI (-): 370 (M-H)。

【0591】

実施例 193: 1-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製 10

工程 1: 0 °C で冷却した 1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 及びニトロメタン (10 mL) の混合物中の 5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (0.545 g、4.004 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下でジクロロ(メトキシ)メタン (1.825 mL、20.00 mmol) 及び三塩化アルミニウム (1.600 g、12.00 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。水及び飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって反応を停止させた。反応混合物をジクロロメタンとエタノールとの混合物 (9/1) で抽出した。有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、褐色固体として 0.503 g (77%) の 5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI (-): 163 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.88 (1H, br s); 9.94 (1H, s); 8.57 (1H, d); 8.37~8.42 (1H, m); 8.40 (1H, br s); 8.18 (1H, dd)。

【0592】

工程 2: 5-フルオロ-3-ホルミル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順 F に従って、アセトニトリル (7.5 mL) 中の 5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド (0.497 g、3.028 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.793 g、3.633 mmol) 及び DMA P (0.037 g、0.303 mmol) から調製し、褐色固体として 0.687 g (86%) の所望の化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.06 (1H, s); 8.89 (1H, s); 8.54 (1H, d); 8.25 (1H, dd); 1.66 (9H, s)。

【0593】

工程 3: 1-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.556 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.264 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.998 mmol) の溶液から 70 °C で 2 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0% → 80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として 0.034 g (9%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 376 (M+H)。ESI/APCI (-): 374 (M+H)。

【0594】

実施例 194: 1-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: THF (5.170 mL、10.34 mmol) 中の 1H-インドール-5-カルバルデヒド (1.000 g、6.889 mmol) の溶液、2 M ジメチルアミン溶液、 50

酢酸（2.370 mL、41.40 mmol）、及びTHF（20 mL）中の水素化トリ
アセトキシホウ素ナトリウム（3.650 g、17.22 mmol）を75℃まで3時間
加熱した。反応混合物を濾過して濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノール／25%水酸化アンモニウム（9／1）の勾配（0%→12%）を用いたシリカゲル上
のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.657 g（55%）の1-（
1H-インドール-5-イル）-N,N-ジメチルメタンアミンを得た。ESI/APCI（+）：175（M+H）。

【0595】

工程2：0℃で冷却したDMF（2 mL）に、オキシ塩化リン（0.520 mL、5.5
79 mmol）を滴加して、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。DMF（5 mL）中
の1-（1H-インドール-5-イル）-N,N-ジメチルメタンアミン（0.486 g
、2.789 mmol）の溶液を冷ビルスマイヤー試薬に滴加して、反応混合物を室温で
3時間攪拌した。懸濁液を氷水混合物に注ぎ、1N水酸化ナトリウム溶液で中和した。水
層をジクロロメタンとエタノールとの混合物（9／1）及び酢酸エチルで抽出した。有機
相を合わせて、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→10%
）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.36
5 g（65%）の5-（（ジメチルアミノ）メチル）-1H-インドール-3-カルバル
デヒドを得た。ESI/APCI（+）：203（M+H）。

【0596】

工程3：5-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-ホルミル-1H-インドール-1-カ
ルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（5 mL）中の5-
（（ジメチルアミノ）メチル）-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.365 g
、1.805 mmol）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（0.473 g、2.1
66 mmol）及びDMAp（0.022 g、0.180 mmol）から調製し、0.1
12 g（21%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：303（M+H）。

【0597】

工程5：1-（5-（（ジメチルアミノ）メチル）-1H-インドール-3-イル）-2
-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って
、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メ
チルチアゾール-3-イウムクロリド（0.050 g、0.185 mmol）及びトリエ
チルアミン（0.026 mL、0.188 mmol）の混合物、5-（（ジメチルアミノ
）メチル）-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.
112 g、0.370 mmol）、並びにエタノール（0.5 mL）中のN-ベンジリデ
ン-3-メトキシアニリン（0.369 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調
製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノール／25%水酸化アンモニウム（9／1）
の勾配（0%→10%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、その後の
溶離液としてジクロロメタン中のメタノール（10%）を用いた分取TLCによる精製
によって精製した。分取HPLCによる更なる精製（XBridgeカラム、方法5）、
その後の溶離液としてジクロロメタン中のメタノール／25%水酸化アンモニウム（9／
1）（10%）を用いた分取TLCによる精製によって、0.001 g（1%）の所望の
化合物を得た。ESI/APCI（+）：414（M+H）。ESI/APCI（-）：
412（M-H）。

【0598】

実施例195：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（5-（メチルスルホニ
ル）-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：ジオキサン（10 mL）中の5-（メチルスルホニル）インドリン（0.450
g、2.281 mmol）の溶液に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノ
ン（0.777 g、3.423 mmol）を添加した。反応混合物を80℃で2時間加熱し
た。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジ
クロロメタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュ

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、白色固体として0.210 g（47%）の5-メチルスルホニル-1H-インドールを得た。ESI/APCI（+）：196（M+H）；218（M+Na）。ESI/APCI（-）：194（M-H）。

【0599】

工程2：5-（メチルスルホニル）-1H-インドール-3-カルバルデヒドを、一般手順Rに従って、ジクロロメタン（8 mL）中の塩化オキサリル（0.107 mL、1.231 mmol）の溶液、DMF（0.095 mL、1.228 mmol）、及び5-（メチルスルホニル）-1H-インドール（0.200 g、1.024 mmol）から調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.155 g（84%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：224（M+H）；246（M+Na）。ESI/APCI（-）：222（M-H）。

【0600】

工程3：ジクロロメタン（10 mL）中の5-（メチルスルホニル）-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.155 g、0.694 mmol）の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（0.182 g、0.831 mmol）、DMAP（0.017 g、0.139 mmol）及びトリエチルアミン（0.116 mL、0.833 mmol）を添加した。15分間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈してジクロロメタンで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（15%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.198 g（88%）の3-ホルミル-5-（メチルスルホニル）-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。ESI/APCI（+）：324（M+H）；346（M+Na）。

【0601】

工程4：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（5-（メチルスルホニル）-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般方法Kに従って、エタノール（2 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.093 g、0.345 mmol）及びトリエチルアミン（0.042 mL、0.313 mmol）の混合物、3-ホルミル-5-（メチルスルホニル）-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.198 g、0.612 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（0.610 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、帯黄色の固体として0.070 g（26%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：435（M+H）。ESI/APCI（-）：433（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 9.11（1H, s）；8.73（1H, s）；7.70~7.81（2H, m）；7.67（2H, d）；7.27~7.38（2H, m）；7.23（1H, m）；6.95（1H, t）；6.35~6.49（3H, m）；6.16（2H, m）；3.65（3H, s）；3.17（3H, s）。

【0602】

実施例196：1-（4-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：-15℃に冷却したジクロロメタン（2.5 mL）中のDMF（0.670 mL、8.653 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（0.400 mL、4.291 mmol）を滴加した。-15℃で15分後、ジクロロメタン（2 mL）中の4-フルオロ-1H-インドール（0.500 g、3.700 mmol）の溶液を添加した。反応混合物を室温まで加温して、室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して、反応混

10

20

30

40

50

合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。溶離液としてヘプタン中の酢酸エチル（50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.144 g（24%）の4-フルオロ-1H-インドール-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI（+）：164。ESI/APCI（-）：162（M-H）。

【0603】

工程2：4-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（3mL）中の4-フルオロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.164 g、1.005 mmol）、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート（0.301 g、1.379 mmol）及びDMAP（0.032 g、0.261 mmol）から調製し、ベージュ色の固体として0.230 g（87%）の所望の産物を得た。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.08（1H, s）；8.59（1H, s）；8.00（1H, d）；7.46（1H, dt）；7.22（1H, t）；1.66（9H, s）。

【0604】

工程3：1-（4-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.110 g、0.408 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、4-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.230 g、0.874 mmol）、並びにエタノール（1.5 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（0.809 mmol）の溶液から60℃で72時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgカラム、方法2）によって、ベージュ色の固体として0.021 g（7%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：375（M+H）。ESI/APCI（-）：373（M-H）。

【0605】

実施例197：1-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：3-ホルミル-4-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（7mL）中の4-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.400 g、2.283 mmol）、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート（0.600 g、2.749 mmol）及びDMAP（0.030 g、0.246 mmol）から調製し、ベージュ色の固体として0.537 g（85%）の所望の産物を得た。APCI/ESI（+）：276（M+H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.43（1H, s）；8.19（1H, s）；7.77（1H, d）；7.40（1H, t）；7.00（1H, d）；3.98（3H, s）；1.66（9H, s）。

【0606】

工程2：1-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.115 g、0.426 mmol）及びトリエチルアミン（0.085 mL、0.610 mmol）の混合物、3-ホルミル-4-メトキシ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.252 g、0.915 mmol）、並びにエタノール（1.5 mL）中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン（0.800 mmol）の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgカラム、方法2）によって、黄色発泡体と

して0.031 g (10%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 387 (M+H)。ESI/APCI (-): 385 (M-H)。

【0607】

実施例198: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: N-ベンジリデン-3,5-ジメトキシアニリンを、一般手順Iに従って、ベンズアルデヒド(0.101 mL, 0.999 mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.153 g, 0.999 mmol)から定量的に調製した。

【0608】

工程2: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g, 0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL, 0.504 mmol)の混合物、3-ホルミル-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.260 g, 0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3,5-ジメトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶離液としてヘプタン中の酢酸エチル(60%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法5)によって、白色固体として0.016 g (4%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 402 (M+H)。ESI/APCI (-): 400 (M-H)。

【0609】

実施例199: 4-(1-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルの調製

工程1: エタノール中の4-((3,5-ジメトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリルの溶液を、エタノール(0.5 mL)中の4-ホルミルベンゾニトリル(0.132 g, 1.007 mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.166 g, 1.084 mmol)の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 267 (M+H)。ESI/APCI (-): 265 (M-H)。

【0610】

工程2: 4-(1-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g, 0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL, 0.717 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.270 g, 1.101 mmol)、並びにエタノール(1.5 mL)中の4-((3,5-ジメトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリル(1.007 mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→60%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノール及び水からの析出によって、黄色粉末として0.102 g (25%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 412 (M+H)。ESI/APCI (-): 410 (M-H)。

【0611】

実施例200: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、

エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.264 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-3,5-ジメトキシアニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→80%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶離液としてヘプタン中の酢酸エチル（55%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法5）によって、白色固体として0.003 g（1%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：406（M+H）。ESI/APCI（-）：404（M-H）。

10

【0612】

実施例201：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-2-（4-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノンの調製

工程1：エタノール（1 mL）中の4-フルオロベンズアルデヒド（0.124 g、0.999 mmol）及び3,5-ジメトキシアニリン（0.153 g、0.999 mmol）の溶液を60℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N-（4-フルオロベンジリデン）-3,5-ジメトキシアニリンを定量的に得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【0613】

工程2：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-2-（4-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（2 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.069 mL、0.498 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-（4-フルオロベンジリデン）-3,5-ジメトキシアニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法1）によって、ベージュ色の固体として0.008 g（2%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：405（M+H）。ESI/APCI（-）：403（M-H）。

30

【0614】

実施例202：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンの調製

2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンを以下で方法A及び方法Bと示される2つの異なる手順に従って調製している。

40

【0615】

方法A：

工程1：エタノール中の3,5-ジメトキシ-N-（ピリジン-3-イルメチレン）アニリンの溶液を、エタノール（1.5 mL）中のニコチンアルデヒド（0.107 g、0.999 mmol）及び3,5-ジメトキシアニリン（0.153 g、0.999 mmol）の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0616】

工程2：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3

50

ーイル) - 2 - (ピリジン-3-イル) エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.069 mL、0.498 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 及びジクロロメタン (1.5 mL) の混合物中の3, 5-ジメトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン) アニリン (0.999 mmol) の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法5) によって、白色固体として0.010 g (3%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 388 (M+H)。ESI/APCI (-): 386 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.21 (1H, br s); 8.94 (1H, d); 8.88 (1H, s); 8.40 (1H, d); 8.16 (1H, d); 7.96 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.32 (1H, dd); 7.12~7.27 (2H, m); 6.48 (1H, d); 6.17 (1H, d); 6.06 (2H, s); 5.74 (1H, s); 3.62 (6H, s)。

【0617】

方法B:

工程1: 無水酢酸 (1 mL) 中の (ピリジン-3-イル) 酢酸 (1.850 g、10.67 mmol) の混合物を封管内において85℃で1時間加熱して、インドール (1.250 g、10.67 mmol) を添加した。反応混合物を85℃で20分間、及び105℃で30分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化して (pH 8)、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.674 g (27%) の1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 237 (M+H)。ESI/APCI (-): 235 (M-H)。

【0618】

工程2: 2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを、一般手順Pに従って、THF (17 mL) 中の1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノン (0.570 g、2.412 mmol) の溶液、及びTHF (22 mL) 中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.997 g、2.652 mmol) の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で一晩攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.275 g (36%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 315、317 (M+H)。

【0619】

工程3: アセトニトリル (1 mL) 中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノン (0.050 g、0.159 mmol) 及び3, 5-ジメトキシアニリン (0.121 g、0.793 mmol) の混合物に、マイクロ波オープンにおいて100℃で5分間マイクロ波を照射した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→7%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製 (XBridgeカラム、方法5)、その後の酢酸エチルからの析出によって、白色固体として0.019 g (31%) の2-((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 388 (M+H)。ESI/APCI (-): 386 (M-H)。

【0620】

実施例 203: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-モルホリノ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: 0℃で冷却したピリジン (8 mL) 中の 6-ニトロインドール (0.800 g、4.934 mmol) の溶液に無水酢酸 (2.000 mL、21.16 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルとブラインとで分配した。相が分離された。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (40 mL) 及び THF (40 mL) の混合物に溶解した。10%パラジウム炭素 (0.080 g、0.752 mmol) 及びギ酸アンモニウム (2.000 g、31.72 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をセライトのパッドで濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルとブラインとで分配した。相が分離された。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として 0.266 g (31%) の 1-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)エタノンを得た。

10

【0621】

工程 2: DMF (8 mL) 中の 1-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)エタノン (0.260 g、1.493 mmol)、1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)エタン (0.415 g、1.789 mmol) 及び DIPEA (0.766 mL、4.475 mmol) の混合物を 90℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として 0.242 g (80%) の 4-(1H-インドール-6-イル)モルホリンを得た。ESI/APCI (+): 203 (M+H)。ESI/APCI (-): 201 (M-H)。

20

【0622】

工程 3: 6-モルホリノ-1H-インドール-3-カルバルデヒドを、一般手順 R に従って、ジクロロメタン (8 mL) 中の塩化オキサリル (0.125 mL、1.438 mmol) の溶液、DMF (0.111 mL、1.435 mmol)、及び 4-(1H-インドール-6-イル)モルホリン (0.242 g、1.197 mmol) から調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として 0.228 g (83%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 231 (M+H)。ESI/APCI (-): 229 (M-H)。

30

【0623】

工程 4: ジクロロメタン (15 mL) 中の 6-モルホリノ-1H-インドール-3-カルバルデヒド (0.228 g、0.990 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.259 g、1.188 mmol)、DMA P (0.024 g、0.198 mmol) 及びトリエチルアミン (0.165 mL、1.190 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸溶液で洗浄した。有機相を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、白色固体として 0.308 g (94%) の 3-ホルミル-6-モルホリノ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。ESI/APCI (+): 331 (M+H)。

40

【0624】

工程 5: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(6-モルホリノ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (2 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.082 g、0.304 mmol) 及びトリエチルアミン (0.042 mL、0.303 mmol) の混合物、3-ホルミル-6-モルホリノ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.200 g、0.605 mmol)、並びにエタノール (

50

1 mL) 中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.605 mmol) の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、黄色固体として0.059 g (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 442 (M+H)。ESI/APCI (-): 440 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.84 (1H, br s); 8.71 (1H, br s); 7.97 (1H, d); 7.62 (2H, d); 7.22 (2H, m); 7.19 (1H, d); 6.90 (2H, m); 6.86 (1H, br s); 6.35 (2H, m); 6.31 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.04 (1H, d); 3.75 (4H, br s); 3.62 (3H, s); 3.07 (4H, br s)。

10

【0625】

実施例204: 2-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1: ジクロロメタン (7 mL) 中のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルボン酸 (0.390 g, 2.391 mmol) の溶液に、DIPEA (1.500 mL, 8.589 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.505 g, 2.634 mmol) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (0.406 g, 2.651 mmol) を添加した。この溶液を室温で10分間攪拌して、N-オジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.266 g, 2.727 mmol) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して水で洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせて、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、黄色油として0.360 g (73%) のN-メトキシ-N-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルボキサミドを得た。ESI/APCI (+): 207 (M+H)。

20

【0626】

工程2: 0℃で冷却したTHF (10 mL) 中のN-メトキシ-N-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルボキサミド (0.360 g, 1.746 mmol) の溶液に、水素化リチウムアルミニウム (0.075 g, 1.976 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。クエン酸緩衝液 (pH 5) 溶液を添加して、反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した。相が分離された。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、黄色固体として0.190 g (74%) のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI (+): 148 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.09 (1H, s); 9.02 (1H, s); 8.69 (1H, s); 8.28 (1H, d); 7.39 (1H, d)。

30

【0627】

工程3: エタノール中のN-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イルメチレン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール (2 mL) 中のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルバルデヒド (0.124 g, 0.843 mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.101 mL, 0.901 mmol) の溶液を60℃で20時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 253 (M+H)。

40

【0628】

工程4: 2-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (0.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.120 g, 0.445 mmol) 及びト

50

リエチルアミン（0.080 mL、0.574 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.250 g、1.019 mmol）、並びにエタノール（2.5 mL）中のN-（イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチレン）-3-メトキシアニリン（0.843 mmol）の溶液から60℃で72時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの結晶化によって、白色固体として0.055 g（16%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：398（M+H）。ESI/APCI（-）：396（M-H）。

【0629】

実施例205：2-（6-（ジメチルアミノ）ピリジン-3-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンの調製

10

工程1：5-（（（3-メトキシフェニル）イミノ）メチル）-N,N-ジメチルピリジン-2-アミンを、一般手順Iに従って6-（ジメチルアミノ）ニコチンアルデヒド（0.150 g、0.999 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.112 mL、1.001 mmol）から定量的に調製した。

【0630】

工程2：2-（6-（ジメチルアミノ）ピリジン-3-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の5-（（（3-メトキシフェニル）イミノ）メチル）-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの析出によって、白色固体として0.026 g（6%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：401（M+H）。ESI/APCI（-）：399（M+H）。

20

【0631】

実施例206：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（2-メトキシピリミジン-5-イル）エタノンの調製

30

工程1：3-メトキシ-N-（（2-メトキシピリミジン-5-イル）メチレン）アニリンを、一般手順Iに従って2-メトキシピリミジン-5-カルバルデヒド（0.138 g、0.999 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.112 mL、1.001 mmol）から定量的に調製した。

【0632】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（2-メトキシピリミジン-5-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（（2-メトキシピリミジン-5-イル）メチレン）アニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの析出によって、白色固体として0.093 g（24%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：389（M+H）。ESI/APCI（-）：387（M-H）。

40

【0633】

実施例207：1-（5-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（6-メトキ

50

シピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンの調製

工程1: エタノール中の5-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)ピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール(0.25 mL)中の6-メトキシニコチンアルデヒド(0.137 g、0.999 mmol)及び5-メトキシピリジン-3-アミン(0.124 g、0.999 mmol)の溶液を45℃で24時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 244 (M+H); 487 (2M+H)。

【0634】

工程2: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.263 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の5-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)ピリジン-3-アミン(0.999 mmol)の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.095 g(23%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 407 (M+H)。ESI/APCI(-): 405 (M-H)。

【0635】

実施例208: 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.263 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の5-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)ピリジン-3-アミン(0.999 mmol)の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.053 g(13%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 407 (M+H)。ESI/APCI(-): 405 (M+H)。

【0636】

実施例209: 2-((3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 0℃で冷却したジエチルエーテル(100 mL)中のN,N-ジメチルエタノールアミン(2.000 g、22.44 mmol)の溶液に、塩化メタンスルホニル(1.910 mL、24.68 mmol)を滴加した。反応混合物を室温で65時間攪拌した。得られた白色固体を濾過して、ジエチルエーテルで洗浄して真空下で乾燥させ、4.460 g(97%)の2-(ジメチルアミノ)エチルメタンスルホネート塩酸塩を得た。

【0637】

工程2: NMP(12 mL)中の3,5-ジメトキシアニリン(2.500 g、16.32 mmol)の溶液にナトリウムメタンチオレート(2.290 g、32.64 mmol)

）を添加して、反応混合物を140℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和リン酸二水素ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色の油として1.400g（62%）の3-アミノ-5-メトキシフェノールを得た。ESI/APCI（+）：140（M+H）。

【0638】

工程3：0℃で冷却したDMF（25mL）中の3-アミノ-5-メトキシフェノール（0.500g、3.593mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中、60%分散液；0.316g、7.925mmol）、その後の2-（ジメチルアミノ）エチルメタンスルホネート塩酸塩（0.731g、3.593mmol）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で60時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノール／25%水酸化アンモニウム（9／1）の勾配（2%→20%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として0.264g（35%）の3-（2-（ジメチルアミノ）エトキシ）-5-メトキシアニリンを得た。ESI/APCI（+）：211（M+H）。

【0639】

工程4：アセトニトリル（1mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.150g、0.556mmol）及び3-（2-（ジメチルアミノ）エトキシ）-5-メトキシアニリン（0.117g、0.556mmol）の混合物に、マイクロ波オーブンにおいて150℃で30分間マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノール／25%水酸化アンモニウム（9／1）の勾配（2%→20%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の溶離液としてジクロロメタン中のメタノール（10%）を用いた分取TLCによる精製によって、ベージュ色の固体として0.005g（18%）の2-（（3-（2-（ジメチルアミノ）エトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：444（M+H）。ESI/APCI（-）：442（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.14（1H, br s）；8.90（1H, br s）；8.16（1H, d）；7.63（2H, d）；7.46（1H, d）；7.27（2H, m）；7.19（3H, m）；6.33（1H, d）；5.97～6.17（3H, m）；5.71（1H, br s）；3.89（2H, m）；3.61（3H, s）；2.55（2H, m）；2.18（6H, s）。

【0640】

実施例210：1-（1-（2-（tert-ブトキシ）エチル）-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：0℃で冷却したジクロロメタン（50mL）中の2-（tert-ブトキシ）エタノール（2.220mL、16.92mmol）の溶液に、トリエチルアミン（2.820mL、20.31mmol）、塩化トシル（3.870g、20.31mmol）及びDMAP（0.413g、3.381mmol）を添加した。反応混合物を室温まで加熱して、一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（2%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色油として3.930g（85%）の2-（tert-ブトキシ）エチル4-メチルベンゼンスルホネートを得た。ESI/APCI（+）：295（M+Na）。

【0641】

工程2：0℃で冷却したTHF（4mL）中の2-クロロ-1-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.139g、0.483mmol）

10

20

30

40

50

の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の60%分散液；0.035 g、0.870 mmol）を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。2-（tert-ブトキシ）エチル 4-メチルベンゼンスルホネート（0.263 g、0.966 mmol）を添加して、反応混合物を室温で60時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム溶液とで分配した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色の油として0.085 g（45%）の1-（1-（2-（tert-ブトキシ）エチル）-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-クロロ-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：388（M+H）。ESI/APCI（-）：386（M-H）。

10

【0642】

工程3：1-（1-（2-（tert-ブトキシ）エチル）-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル（1 mL）中の1-（1-（2-（tert-ブトキシ）エチル）-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-クロロ-2-フェニルエタノン（0.085 g、0.219 mmol）及びm-アニシジン（0.245 mL、2.188 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて150℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色固体として0.066 g（64%）の1-（1-（2-（tert-ブトキシ）エチル）-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：475（M+H）；497（M+Na）。ESI/APCI（-）：473（M-H）。

20

【0643】

実施例211：1-（6-フルオロ-1-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製
1-（1-（2-（tert-ブトキシ）エチル）-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノン（0.066 g、0.139 mmol）を、ジオキサン（3.000 mL、12.00 mmol）中の4 N塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を炭酸カリウムで中和して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法1）によって、白色固体として0.007 g（11%）の1-（6-フルオロ-1-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：419（M+H）。ESI/APCI（-）：417（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.95（1H, br s）；8.14（1H, m）；7.63（2H, d）；7.51（1H, d）；7.23~7.35（2H, m）；7.19（1H, m）；7.07（1H, t）；6.91（1H, t）；6.31~6.46（3H, m）；6.11（1H, d）；6.04（1H, d）；4.99（1H, br s）；4.30（2H, m）；3.78（2H, m）；3.62（3H, s）。

30

40

【0644】

実施例212：2-（（5-エトキシピリジン-3-イル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：0℃で冷却したDMF（15 mL）中の水素化ナトリウム（鉱油中、60%分散液；1.690 g、42.21 mmol）の懸濁液に、エタノール（2.460 mL、42.21 mmol）を滴加した。混合物を0℃で30分間攪拌して、3,5-ジブロモピリジン（5.000 g、21.11 mmol）を添加した。反応混合物を室温まで加温して、室温で60時間攪拌した。反応混合物を水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。

50

有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として1.920 g（45%）の3-ブロモ-5-エトキシピリジンを得た。ESI/APCI（+）：202、204（M+H）。

【0645】

工程2：3-ブロモ-5-エトキシピリジン（1.000 g、4.949 mmol）、硫酸銅（II）五水和物（pentahydrate）（0.238 g、0.990 mmol）及び25%水酸化アンモニウム溶液（7.620 mL、49.49 mmol）の混合物を封止容器に入れ、140℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム溶液を添加して、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色の油として0.357 g（52%）の5-エトキシピリジン-3-アミンを得た。ESI/APCI（+）：139（M+H）。ESI/APCI（-）：137（M-H）。

10

【0646】

工程3：N-ベンジリデン-5-エトキシピリジン-3-アミンを、一般手順Iに従ってベンズアルデヒド（0.102 mL、1.004 mmol）及び5-エトキシピリジン-3-アミン（0.138 g、0.999 mmol）から定量的に調製した。

【0647】

工程4：2-（（5-エトキシピリジン-3-イル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1.5 mL）中のN-ベンジリデン-5-エトキシピリジン-3-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの析出によって、緑色固体として0.090 g（24%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：372（M+H）。ESI/APCI（-）：370（M-H）。

20

30

【0648】

実施例213：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（5-イソプロポキシピリジン-3-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：0℃で冷却したDMF（15 mL）中の水素化ナトリウム（鉱油中、60%分散液；1.690 g、42.21 mmol）の懸濁液にイソプロパノール（3.230 mL、42.21 mmol）を滴加した。0℃で30分後、3,5-ジブロモピリジン（5.000 g、21.11 mmol）を添加した。反応混合物を室温まで加温して、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として1.210 g（26%）の3-ブロモ-5-イソプロポキシピリジンを得た。ESI/APCI（+）：216、218（M+H）。

40

【0649】

工程2：3-ブロモ-5-イソプロポキシピリジン（1.000 g、4.628 mmol）、硫酸銅（II）五水和物（0.223 g、0.926 mmol）及び25%水酸化アンモニウム溶液（7.130 mL、46.28 mmol）の混合物を封止容器に入れ、140℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー

50

ーによる精製によって、橙色の油として0.243 g (34%) の5-イソプロポキシピリジン-3-アミンを得た。ESI/APCI (+): 153 (M+H)。

【0650】

工程3: N-ベンジリデン-5-イソプロポキシピリジン-3-アミンを、一般手順Iに従ってベンズアルデヒド (0.102 mL、1.004 mmol) 及び5-イソプロポキシピリジン-3-アミン (0.152 g、0.999 mmol) から定量的に調製した。

【0651】

工程4: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-イソプロポキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中のN-ベンジリデン-5-イソプロポキシピリジン-3-アミン (0.999 mmol) の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの析出によって、ベージュ色の固体として0.045 g (12%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 386 (M+H)。ESI/APCI (-): 384 (M-H)。

【0652】

実施例214: 2-((5-エチルピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: エタノール中のN-ベンジリデン-5-エチルピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール (0.5 mL) 中のベンズアルデヒド (0.102 mL、1.008 mmol) 及び3-アミノ-5-エチルピリジン (0.117 g、0.958 mmol) の溶液を60℃で16時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 211 (M+H)。

【0653】

工程2: 2-((5-エチルピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (0.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.126 g、0.467 mmol) 及びトリエチルアミン (0.090 mL、0.646 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.250 g、1.019 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中のN-ベンジリデン-5-エチルピリジン-3-アミン (0.958 mmol) の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。水中のアセトニトリルの勾配 (0%→100%) を用いたC18逆相カラムでの固相抽出による精製によって、黄色固体として0.051 g (15%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 356 (M+H)。ESI/APCI (-): 354 (M-H)。

【0654】

実施例215: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンの調製

工程1: 3-メトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アニリンを、一般手順Iに従って5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒド (0.138 g、0.999 mmol) 及び3-メトキシアニリン (0.112 mL、1.001 mmol) から定量的に調製した。

【0655】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノ

ール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（（5-メトキシピラジン-2-イル）メチレン）アニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.142 g（36%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：389（M+H）。ESI/APCI（-）：387（M-H）。 10

【0656】

実施例216：2-（6-エトキシピリジン-3-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンの調製

工程1：エタノール中のN-（（6-エトキシピリジン-3-イル）メチレン）-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール（0.5 mL）中の6-エトキシニコチンアルデヒド（0.153 g、1.012 mmol）及び3-メトキシアニリン（0.114 mL、1.012 mmol）の溶液を60℃で16時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：257（M+H）。 20

【0657】

工程2：2-（6-エトキシピリジン-3-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.143 g、0.530 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.273 g、1.113 mmol）、並びにエタノール（1.5 mL）中のN-（（6-エトキシピリジン-3-イル）メチレン）-3-メトキシアニリン（1.012 mmol）の溶液から60℃で72時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→45%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgeカラム、方法2）によって、白色固体として0.058 g（14%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：402（M+H）。ESI/APCI（-）：400（M-H）。 30

【0658】

実施例217：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（4-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：3-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル（4 mL）中の4-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド（0.250 g、1.571 mmol）、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート（0.445 g、2.039 mmol）及びDMAP（0.030 g、0.246 mmol）から調製し、黄色固体として0.392 g（96%）の所望の化合物を得た。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.06（1H, s）；8.59（1H, s）；8.01（1H, d）；7.33（1H, t）；7.17（1H, s）；2.76（3H, s）；1.66（9H, s）。 40

【0659】

工程2：2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（4-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.137 g、0.508 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、3-ホルミル-4-メチル-1H-インドール- 50

1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.277 g、1.068 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の *N*-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.989 mmol) の溶液から 60℃で 48 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 1) によって、白色固体として 0.046 g (13%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 371 (M+H)。ESI/APCI (-): 369 (M-H)。

【0660】

実施例 218: 1-(1*H*-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

10

工程 1: *N*-ベンジリデン-6-メトキシピラジン-2-アミンを、一般手順 I に従ってベンズアルデヒド (0.102 mL、1.004 mmol) 及び 6-メトキシピラジン-2-アミン (0.125 g、0.999 mmol) から定量的に調製した。

【0661】

工程 2: 1-(1*H*-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (1.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1*H*-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の *N*-ベンジリデン-6-メトキシピラジン-2-アミン (0.999 mmol) の溶液から 70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、ベージュ色の固体として 0.048 g (13%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 359 (M+H)。ESI/APCI (-): 357 (M-H)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.02 (1H, br s); 8.72 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.78 (1H, d); 7.76 (1H, s); 7.67 (2H, d); 7.45 (1H, d); 7.31~7.38 (2H, m); 7.30 (1H, s); 7.13~7.28 (3H, m); 6.39 (1H, d); 3.60 (3H, s)。

20

30

【0662】

実施例 219: 2-((3-(2-(*tert*-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1*H*-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン及び 2-((3-エトキシ-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1*H*-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: 0℃で冷却した DMF (20 mL) 中の 3-アミノ-5-メトキシフェノール (0.447 g、3.214 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中、60%分散液; 0.282 g、7.050 mmol) を少量ずつ添加した。DMF (3 mL) 中の 2-(*tert*-ブトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (0.875 g、3.213 mmol) の溶液を添加した後、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として 0.241 g の 3-(2-(*tert*-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシアニリン (3-エトキシ-5-メトキシアニリンが混入している) を得た。ESI/APCI (+): 240 (M+H)。

40

【0663】

工程 2: 2-((3-(2-(*tert*-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1*H*-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順 C に従って、アセトニトリル (0.5 mL) 中の 2-クロロ-1-(1*H*-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.120 g、0.445 mmol)、3-(2-

50

(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシアニリン(0.106g、0.445mmol)及びトリエチルアミン(0.124mL、0.890mmol)からマイクロ波オーブンにおいて150℃で30分間マイクロ波を照射して調製した。溶離液としてジクロロメタンを用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.054g(26%)の2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):473(M+H);495(M+Na)。ESI/APCI(-):471(M-H)。

【0664】

2-((3-エトキシ-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンは、上記のシリカゲルでのフラッシュカラムによる精製後にも単離された。分取HPLCによる更なる精製(XBridgeカラム、方法5)によって、白色固体として0.008gの純化合物を得た。ESI/APCI(+):401(M+H)。ESI/APCI(-):399(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.14(1H, br s); 8.90(1H, s); 8.16(1H, d); 7.63(2H, d); 7.46(1H, d); 7.25~7.35(2H, m); 7.11~7.24(3H, m); 6.32(1H, d); 5.97~6.13(3H, m); 5.69(1H, s); 3.87(2H, q); 3.60(3H, s); 1.24(4H, t)。

【0665】

実施例220: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.054g、0.114mmol)を、ジオキサン(3.000mL、12.00mmol)中の4N塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を混合氷水に注ぎ、炭酸カリウムで中和して、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、ベージュ色の固体として0.009g(19%)の2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):417(M+H)。ESI/APCI(-):415(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.13(1H, br s); 8.89(1H, s); 8.17(1H, d); 7.63(2H, d); 7.47(1H, d); 7.25~7.33(2H, m); 7.14~7.25(3H, m); 6.32(1H, d); 6.07(1H, d); 6.05(2H, br s); 5.72(1H, s); 4.77(1H, t); 3.78~3.90(2H, m); 3.63~3.69(2H, m); 3.62(3H, s)。

【0666】

実施例221: 2-((5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: メタノール(13mL)中のナトリウムメトキシド(0.215g、3.980mmol)の溶液に、2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(0.500g、2.652mmol)を添加した。室温で5.5時間後、ナトリウムメトキシド(0.215g、3.980mmol)を添加して、反応混合物を室温で一晩攪拌した。ナトリウムメトキシド(0.215g、3.980mmol)を更に添加した。室温で4.5時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水とで分配した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色粉末として0.467g(96%)の2

10

20

30

40

50

、3-ジメトキシ-5-ニトロピリジンを得た。ESI/APCI (+) : 185 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.69 (1H, s) ; 7.94 (1H, s) ; 4.02 (3H, s) ; 3.93 (3H, s)。

【0667】

工程2：水(9mL)中の2, 3-ジメトキシ-5-ニトロピリジン(0.463g、2.514mmol)の懸濁液に、酢酸(0.500mL、8.734mmol)を添加した。亜ジチオン酸ナトリウム(1.670g、9.562mmol)を少量ずつ添加した後、懸濁液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を混合氷/1N水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の固体として0.111g(29%)の5, 6-ジメトキシピリジン-3-アミンを得た。ESI/APCI (+) : 155 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.03 (1H, s) ; 6.65 (1H, s) ; 4.72 (2H, br s) ; 3.70 (6H, m)。

【0668】

工程3：エタノール中のN-ベンジリデン-5, 6-ジメトキシピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール(1.3mL)中のベンズアルデヒド(0.067mL、0.661mmol)及び5, 6-ジメトキシピリジン-3-アミン(0.101g、0.655mmol)の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+) : 243 (M+H)。

【0669】

工程4：2-((5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.090g、0.334mmol)及びトリエチルアミン(0.045mL、0.325mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.193g、0.787mmol)、並びにエタノール(1.3mL)中のN-ベンジリデン-5, 6-ジメトキシピリジン-3-アミン(0.655mmol)の溶液から70℃で65時間加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製(XBridgeカラム、方法5)、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、ピンク色の粉末として0.006g(2%)の所望の産物を得た。ESI/APCI (+) : 388 (M+H) ; 410 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 386 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.16 (1H, br s) ; 8.87 (1H, s) ; 8.16 (1H, d) ; 7.63 (2H, m) ; 7.30 (1H, d) ; 7.17~7.26 (6H, m) ; 7.05 (1H, s) ; 6.11 (2H, m) ; 3.67 (6H, d)。

【0670】

実施例222：2-((6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：THF(6.250mL、12.50mmol)中の2Mジメチルアミン溶液に、2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(0.471g、2.500mmol)を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。明黄色の粗残渣をメタノール(20mL)に溶解した。パラジウム炭素(0.030g、0.282mmol)を添加して、反応混合物を水素雰囲気下において室温で16時間攪拌した。反応混合物を珪藻土で濾過して、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.337g(81%)の3-メトキシ-N², N²-ジメチルピリジン-2, 5-ジアミンを得た。ESI/APCI (+) :

168 (M+H)。

【0671】

工程2：メタノール (0.25 mL) 中のベンズアルデヒド (0.102 mL、1.004 mmol) 及び3-メトキシ-N², N²-ジメチルピリジン-2, 5-ジアミン (0.167 g、0.999 mmol) の混合物を45℃で24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を減圧下で乾燥させて、N⁵-ベンジリデン-3-メトキシ-N², N²-ジメチルピリジン-2, 5-ジアミンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 256 (M+H)。

【0672】

工程3：2-((6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN⁵-ベンジリデン-3-メトキシ-N², N²-ジメチルピリジン-2, 5-ジアミン (0.999 mmol) の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの結晶化によって、明褐色固体として0.046 g (12%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 401 (M+H)。ESI/APCI (-): 399 (M+H)。

【0673】

実施例223：2-((6-エトキシ-5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：エタノール (2.000 mL、5.357 mmol) 中の21%ナトリウムエトキシド溶液に、2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン (0.500 g、2.652 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水とで分配した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、褐色発泡体として0.476 gの2-エトキシ-3-メトキシ-5-ニトロピリジンを得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI (+): 199 (M+H)。

【0674】

工程2：0℃で冷却したエタノール (8.5 mL) 中の2-エトキシ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン (0.250 g、1.261 mmol) の懸濁液に、2N塩酸溶液 (6.600 mL、13.20 mmol) を添加した。亜鉛 (1.800 g、27.53 mmol) を添加した後、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を混合氷/1N水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.168 g (2工程で72%) の6-エトキシ-5-メトキシピリジン-3-アミンを得た。ESI/APCI (+): 169 (M+H); 191 (M+Na)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.02 (1H, s); 6.65 (1H, s); 4.68 (2H, br s); 4.15 (2H, q); 3.69 (3H, s); 1.25 (3H, t)。

【0675】

工程3：エタノール中のN-ベンジリデン-6-エトキシ-5-メトキシピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール (2 mL) 中のベンズアルデヒド (0.100 mL、0.942 mmol) 及び6-エトキシ-5-メトキシピリジン-3-アミン (0.164 g、0.975 mmol) の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APC

I (+) : 257 (M+H)。

【0676】

工程4: 2-((6-エトキシ-5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.7mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.134g、0.497mmol)及びトリエチルアミン(0.067mL、0.483mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.287g、1.170mmol)、並びにエタノール(2mL)中のN-ベンジリデン-6-エトキシ-5-メトキシピリジン-3-アミン(0.942mmol)の溶液から70℃で65時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、ピンク色の粉末として0.018g(5%)の所望の産物を得た。ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na)。ESI/APCI(-): 400 (M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.16(1H, br s); 8.87(1H, s); 8.15(1H, d); 7.63(2H, m); 7.46(1H, d); 7.20~7.29(6H, m); 7.04(1H, s); 6.10(2H, s); 4.09(2H, q); 3.69(3H, s); 1.22(3H, t)。

10

【0677】

実施例224: 2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

20

2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.505mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.160g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-5-メトキシピリジン-3-アミン(0.999mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のエタノール及びジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.092g(24%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 373 (M+H)。ESI/APCI(-): 371 (M-H)。

30

【0678】

実施例225: 4-(1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルの調製

4-(1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-オキソエチル)ベンゾニトリルを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.505mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.160g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の4-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ベンゾニトリル(0.999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のエタノールからの析出によって、白色固体として0.176g(43%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 397 (M+H)。ESI/APCI(-): 395 (M-H)。

40

【0679】

実施例226: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシ-6-(メ

50

チルアミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) -2-フェニルエタノンの調製

工程1:

THF (6.250 mL、12.500 mmol) 中の2 Mメチルアミン溶液に、2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン (0.471 g、2.500 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌して減圧下で濃縮した。明黄色の粗残渣をメタノール (20 mL) に溶解して、パラジウム炭素 (0.030 g、0.282 mmol) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下において室温で16時間攪拌した。反応混合物を珪藻土で濾過して、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.172 g (45%) の3-メトキシ-N²-メチルピリジン-2, 5-ジアミンを得た。ESI/APCI (+): 154 (M+H)。

10

【0680】

工程2: メタノール (0.25 mL) 中のベンズアルデヒド (0.114 mL、1.123 mmol) 及び3-メトキシ-N²-メチルピリジン-2, 5-ジアミン (0.172 g、1.123 mmol) の混合物を45℃で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N⁵-ベンジリデン-3-メトキシ-N²-メチルピリジン-2, 5-ジアミンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 242 (M+H)。

【0681】

20

工程3: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.151 g、0.562 mmol) 及びトリエチルアミン (0.079 mL、0.562 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル (0.275 g、1.121 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN⁵-ベンジリデン-3-メトキシ-N²-メチルピリジン-2, 5-ジアミン (1.123 mmol) の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの結晶化によって、白色固体として0.008 g (2%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 387 (M+H)。ESI/APCI (-): 385 (M-H)。

30

【0682】

実施例227: 2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 0℃で冷却したエタノール (30 mL) 中の3-アミノ-5-メトキシ安息香酸 (2.500 g、14.96 mmol) の溶液に、塩化チオニル (1.500 mL、20.68 mmol) を15分かけて滴加した。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌して2時間還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、褐色油として粗5-アミノ-2-クロロ安息香酸エチルを得た。0℃で冷却したTHF (15 mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (2.200 g、57.99 mmol) の懸濁液に、THF (30 mL) 中の5-アミノ-2-クロロ安息香酸エチル (14.50 mmol) の溶液をゆっくり添加した。反応混合物を0℃で30分、及び室温で2時間攪拌した。0℃まで冷却した後、1 Nロッシェル塩溶液をゆっくり添加することによって反応を停止させた。反応混合物を2時間攪拌してジクロロメタンで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として1.670 g (75%) の(3-アミノ-5-メトキシフェニル)メタノールを得た。ESI/APCI (+): 154 (M+H)。

40

50

【0683】

工程2：エタノール中の3-（ベンジリデンアミノ）-5-メトキシフェニル）メタノールの溶液を、エタノール（1 mL）中のベンズアルデヒド（0.102 mL、1.004 mmol）及び（3-アミノ-5-メトキシフェニル）メタノール（0.153 g、0.999 mmol）の溶液を60℃で一晩加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：342（M+H）。

【0684】

工程3：2-（（3-（ヒドロキシメチル）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の（3-（ベンジリデンアミノ）-5-メトキシフェニル）メタノール（0.999 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.060 g（15%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：387（M+H）。ESI/APCI（-）：385（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.10（1H, br s）；8.87（1H, s）；8.17（1H, d）；7.64（2H, d）；7.47（1H, d）；7.29（2H, t）；7.12~7.25（3H, m）；6.41（1H, s）；6.22~6.32（2H, m）；6.12（1H, s）；6.09（1H, d）；4.97（1H, br s）；4.30（2H, d）；3.63（3H, s）。

【0685】

実施例228：2-（（3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：ジクロロメタン（30 mL）中の（3-アミノ-5-メトキシフェニル）メタノール（0.500 g、3.264 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.635 mL、4.581 mmol）、その後の塩化メシル（0.278 mL、3.592 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。THF（2.000 mL、4.000 mmol）中の2Mジメチルアミン溶液を添加して、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、水で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノール/25%水酸化アンモニウム（9/1）の勾配（2%→15%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.192 g（32%）の3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-メトキシアニリンを得た。ESI/APCI（+）：180（M+H）。

【0686】

工程2：アセトニトリル（1 mL）中の2-クロロ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.170 g、0.630 mmol）及び3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-メトキシアニリン（0.102 g、0.567 mmol）の混合物に、マイクロ波オーブンにおいて150℃で15分間マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノール/25%水酸化アンモニウム（9/1）の勾配（2%→20%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.032 g（13%）の2-（（3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：414（M+H）。ESI/APCI（-）：412（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.14（1H, br s）；8.89（1H, d）；8.16（1H, d）；7.64（2H, s）；7.47（1H, d）；7.29（2H, t）；7.12~7.25（3H, m）；6.41（1H, s）；6.22~6.32（2H, m）；6.12（1H, s）；6.09（1H, d）；4.97（1H, br s）；4.30（2H, d）；3.63（3H, s）。

d) ; 7. 46 (1H, d) ; 7. 24~7. 24 (5H, m) ; 6. 39 (1H, s) ; 6. 24~6. 34 (2H, m) ; 6. 03~6. 13 (2H, m) ; 3. 61 (3H, s) ; 3. 21 (2H, s) ; 2. 09 (6H, s)。

【0687】

実施例229：2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エタノンの調製

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0. 135g、0. 500mmol)及びトリエチルアミン(0. 070mL、0. 505mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0. 160g、0. 999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の3-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)アニリン(0. 999mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。析出物を濾過して、エタノールで洗浄して減圧下で乾燥させ、白色固体として0. 249g(61%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 403(M+H)。ESI/APCI(-): 401(M-H)。

10

【0688】

実施例230：2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0. 135g、0. 500mmol)及びトリエチルアミン(0. 070mL、0. 505mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0. 160g、0. 999mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-3, 5-ジメトキシアニリン(0. 999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、その後の水中のアセトニトリルの勾配(30%→100%)を用いたC18逆相カラムでの固相抽出による精製によって精製した。アセトニトリルからの結晶化による更なる精製によって、透明な結晶として0. 008g(2%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 402(M+H)。

20

30

【0689】

実施例231：1-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：DMSO(2. 5mL)中の6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0. 088g、0. 500mmol)及び炭酸セシウム(0. 652g、0. 000mmol)の溶液にヨードメタン(0. 062mL、1. 000mmol)を添加して、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を析出物が形成されるまで水で希釈した。固体を濾過して、水で洗浄して、減圧下において酸化リン(V)で乾燥させ、灰色固体として0. 063g(66%)の6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI(+): 191(M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10. 07(1H, s) ; 7. 97(1H, d) ; 7. 29(1H, s) ; 7. 01(1H, d) ; 4. 17(3H, s) ; 3. 89(3H, s)。

40

【0690】

工程2：1-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0. 35mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0. 042g、0. 158mmol)及びトリエチルアミン(0. 022mL、0. 158mmol)の混合物、6-メトキシ-1-メチル-

50

1 H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.060 g、0.315 mmol)、並びにエタノール (0.35 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.315 mmol) の溶液から 70 °C で 24 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0% → 80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として 0.042 g (32%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 402 (M+H)。

【0691】

実施例 232: 2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程 1: エタノール中の N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチレン)-3-メトキシアニリンを、エタノール (0.5 mL) 中の 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (0.127 g、1.023 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.119 mL、1.056 mmol) の溶液を 60 °C で 18 時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 230 (M+H); 252 (M+Na); 481 (2M+Na)。

【0692】

工程 2: 2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.141 g、0.523 mmol) 及び トリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.263 g、1.072 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチレン)-3-メトキシアニリン (1.023 mmol) の溶液から 60 °C で 24 時間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (50% → 100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。酢酸エチルからの析出による更なる精製、その後のアセトニトリル、水及び DMF の混合物からの析出によって、白色固体として 0.085 g (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 375 (M+H)。ESI/APCI (-): 373 (M-H)。

【0693】

実施例 233: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程 1: エタノール中の N-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)メチレン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール (0.5 mL) 中の 6-イソプロポキシニコチンアルデヒド (0.156 g、0.944 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.109 mL、0.966 mmol) の溶液を 60 °C で 18 時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0694】

工程 2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般プロトコル K に従って、エタノール (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.136 g、0.504 mmol) 及び トリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.267 g、1.089 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の N-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)メチレン)-3-メトキシアニリン (0.944 mmol) の溶液から 60 °C で 120 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10% → 60%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製

(X B r i d g eカラム、方法2)によって、黄色固体として0.084 g (21%)の所望の化合物を得た。E S I / A P C I (+) : 416 (M+H)。E S I / A P C I (-) : 414 (M-H)。

【0695】

実施例234: 2-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: アセトニトリル(50 mL)中の6-ブロモピリジノール(2.000 g、11.49 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム(2.630 g、17.24 mmol)及び炭酸カリウム(3.180 g、22.99 mmol)の混合物を封管内に入れ、110℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をジエチルエーテルで希釈して飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。溶離液としてジクロロメタンを用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.393 g (15%)の3-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジンを得た。E S I / A P C I (+) : 224、226 (M+H)。

【0696】

工程2: 3-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(0.500 g、2.232 mmol)、硫酸銅(II)五水和物(0.107 g、0.446 mmol)及び25%水酸化アンモニウム溶液(3.440 mL、22.32 mmol)の混合物を封管に入れ、150℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.291 g (81%)の5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミンを得た。E S I / A P C I (+) : 161 (M+H)。E S I / A P C I (-) : 159 (M-H)。

【0697】

工程3: エタノール中のN-ベンジリデン-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール(1 mL)中のベンズアルデヒド(0.102 mL、1.004 mmol)及び5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン(0.160 g、0.999 mmol)の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0698】

工程4: 2-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.018 g (6%)の所望の化合物を得た。E S I / A P C I (+) : 394 (M+H)。E S I / A P C I (-) : 392 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.20 (1H, br s); 8.89 (1H, s); 8.17 (1H, d); 8.11 (1H, d); 7.65 (3H, d); 7.48 (1H, d); 7.41 (1H, t); 7.26~7.37 (2H, m); 7.17~7.26 (3H, m); 7.08 (1H, d); 7.02 (1H, s); 6.21 (1H, d)。

【0699】

実施例 235: 1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: DMSO (2.5 mL) 中の 5-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.050 g, 0.305 mmol)、炭酸セシウム (0.397 g, 1.218 mmol) 及びヨウ化メチル (0.038 mL, 0.609 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。水を添加した。得られた析出物を濾過して、水で洗浄して乾燥させ、ベージュ色の固体として 0.027 g (50%) の 5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI (+): 179 (M+H)。

【0700】

工程2: 1-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.020 g, 0.076 mmol) 及びトリエチルアミン (0.011 mL, 0.076 mmol) の混合物、5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.027 g, 0.152 mmol)、並びにエタノール (0.5 mL) 中の N-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.152 mmol) の溶液から 70℃ で 60 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの析出によって、黄色固体として 0.010 g (17%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 390 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.92 (1H, dd); 7.80 (1H, d); 7.61 (2H, d); 7.42~7.52 (1H, m); 7.29~7.39 (2H, m); 7.18~7.29 (1H, m); 6.95 (1H, t); 6.52~6.60 (1H, m); 6.39~6.48 (1H, m); 6.34 (2H, br s); 6.15 (1H, d); 4.29 (3H, s); 3.56 (3H, s)。

【0701】

実施例 236: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1: 5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル-N-メチルピリジン-2-アミンを、一般手順Iに従って 6-(メチルアミノ)ニコチンアルデヒド (0.136 g, 0.999 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.112 mL, 1.001 mmol) から定量的に調製した。

【0702】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g, 0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL, 0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g, 0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の 5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル-N-メチルピリジン-2-アミン (0.999 mmol) の溶液から 70℃ で 4 日間加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→12%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→12%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後のエタノールからの析出によって、0.006 g (2%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 387 (M+H)。ESI/APCI (-): 385 (M-H)。

【0703】

実施例 237: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エタノンの調製

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.160 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の3-メトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。析出物を濾過して、エタノールで洗浄して乾燥させ、白色固体として0.312 g(76%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):404(M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.55(1H, s); 8.21(1H, s); 8.15(1H, d); 7.81(1H, d); 7.53(1H, t); 7.33~7.43(1H, m); 6.96(1H, t); 6.62(1H, d); 6.46(1H, d); 6.33~6.42(2H, m); 6.14~6.22(1H, m); 4.22(3H, s); 3.87(3H, s); 3.63(3H, s)。

10

【0704】

実施例238: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.118 g、0.438 mmol)及びトリエチルアミン(0.062 mL、0.438 mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.140 g、0.874 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の3-メトキシ-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチレン)アニリン(0.876 mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.209 g(56%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):412(M+H)。

20

30

【0705】

実施例239: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラジン-2-イル)エタノンの調製

工程1: 3-メトキシ-N-(ピラジン-2-イル)メチレン)アニリンを、一般手順Iに従ってピラジン-2-カルバルデヒド(0.108 g、0.999 mmol)及び3-メトキシアニリン(0.112 mL、1.001 mmol)から定量的に調製した。ESI/APCI(+):214(M+H)。

【0706】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラジン-2-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の3-メトキシ-N-(ピラジン-2-イル)メチレン)アニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.046 g(13%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):359(M+H)。ESI/APCI(-):

40

50

357 (M-H)。

【0707】

実施例240：3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルの調製

工程1：DMSO (3 mL) 中の3-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル (0.100 g、0.584 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.330 g、2.388 mmol) 及びヨウ化メチル (0.073 mL、1.167 mmol) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。水を添加して、析出物を濾過した。ピンク色の固体をジクロロメタンに溶解し、ブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、橙色固体として0.083 g (77%) の3-ホルミル-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルを得た。ESI/APCI (+) : 186 (M+H)。

10

【0708】

工程2：3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルを、一般手順Lに従って、エタノール (0.7 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.133 g、0.493 mmol) 及びトリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル (0.179 g、0.987 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.985 mmol) の溶液から60℃で24時間加熱して調製した。反応中に形成された析出物を濾過した。固体をジエチルエーテルから再結晶化させ、メタノールで洗浄して、明黄色固体として0.230 g (59%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 397 (M+H)。ESI/APCI (-) : 395 (M-H)。

20

【0709】

実施例241：2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.160 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-6-メトキシピラジン-2-アミン (0.999 mmol) の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.049 g (13%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 374 (M+H)。

30

【0710】

実施例242：1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (0.6 mL) 中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.045 g、0.143 mmol) 及び2-アミノ-6-メトキシピリジン (0.089 g、0.717 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて120℃で20分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→60%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶化によって、白色粉末として0.020 g (39%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+) : 358 (M+H) ; 380 (M+Na)。ESI/APCI (-)

40

50

: 3.56 (M-H). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.99 (1H, br s); 8.71 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.65 (2H, m); 7.44 (1H, d); 7.1~7.35 (7H, m); 6.41 (1H, d); 6.30 (1H, d); 5.86 (1H, d); 3.54 (3H, s).

【0711】

実施例243: 2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.505mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.160g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の(3-(ベンジリデンアミノ)-5-メトキシフェニル)メタノール(0.999mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、明黄色固体として0.187g(45%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 402 (M+H)。

【0712】

実施例244: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.505mmol)の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.160g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の3,5-ジメトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン)アニリン(0.999mmol)の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.077g(18%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 403 (M+H)。ESI/APCI(-): 401 (M-H)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.83 (1H, d); 8.38~8.50 (1H, m); 8.14 (1H, d); 7.96 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.53 (1H, t); 7.30~7.44 (2H, m); 6.68 (1H, d); 6.49 (1H, d); 5.97 (2H, d); 5.77 (1H, s); 4.26 (3H, s); 3.60 (6H, s)。

【0713】

実施例245: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1: エタノール中の6-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン)ピラジン-2-アミンの溶液を、エタノール(1mL)中のニコチンアルデヒド(0.107g、0.999mmol)及び6-メトキシピラジン-2-アミン(0.125g、0.999mmol)の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0714】

工程2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.07

10

20

30

40

50

0 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の6-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチレン)ピラジン-2-アミン (0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法5)によって、黄色固体として0.005 g (1%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 360 (M+H)。ESI/APCI (-): 358 (M-H)。

【0715】

実施例246: 1-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製 10

工程1: 0℃で冷却したTHF (20 mL)中の水素化リチウムアルミニウム (0.210 g、5.553 mmol)の懸濁液に、THF (5 mL)中の6-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (0.500 g、2.776 mmol)の溶液を滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。0℃まで冷却した後、飽和ロッシェル塩溶液を添加した。反応混合物を激しく攪拌して、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、白色固体として粗(6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)メタノールを得た。ESI/APCI (+): 167 (M+H)。

【0716】

ジクロロメタン (15 mL)中の(6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)メタノール (0.207 g、1.25 mmol)の溶液に酸化マンガン(IV) (1.080 g、12.46 mmol)を添加した。得られた懸濁液を室温で3時間攪拌して、セライトのパッドで濾過した。固体をジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.153 g (2工程で34%)の6-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI (+): 165 (M+H)。ESI/APCI (-): 163 (M-H)。

【0717】

工程2: DMSO (7.5 mL)中の6-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.150 g、0.914 mmol)、炭酸セシウム (1.190 g、3.652 mmol)及びヨウ化メチル (0.114 mL、1.831 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。水を添加して、析出物を濾過し、水で洗浄して乾燥させ、ベージュ色の固体として0.105 g (65%)の6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI (+): 179 (M+H)。

【0718】

工程3: 1-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.079 g、0.295 mmol)及びトリエチルアミン (0.041 mL、0.295 mmol)の混合物、6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.105 g、0.589 mmol)、並びにエタノール (1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン (0.589 mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの析出によって、黄色固体として0.054 g (23%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 390 (M+H)。ESI/APCI (-): 388 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.13 (1H, dd); 7.74 (1H, d); 7.59 (2H, d); 7.18~7.40 (4H, m); 6.93 (1H, t); 6.49~6.60 (1H, m); 6.42 (1H, d); 6.26~6.37 (2H, m); 6.14 (1H, d); 4.22 (3H, s); 3.61 (3H, s)。

10

20

30

40

50

【0719】

実施例247：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製
工程1：エタノール中の(3-メトキシ-5-((ピリジン-3-イルメチレン)アミノ)フェニル)メタノールの溶液を、エタノール(1 mL)中のニコチンアルデヒド(0.107 g、0.999 mmol)及び(3-アミノ-5-メトキシフェニル)メタノール(0.153 g、0.999 mmol)の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0720】

工程2：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の(3-メトキシ-5-((ピリジン-3-イルメチレン)アミノ)フェニル)メタノール(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテル及びジクロロメタンからの析出によって、黄色固体として0.150 g(39%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):388(M+H)。ESI/APCI(-):386(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.23(1H, br s); 8.85~8.98(2H, m); 8.41(1H, d); 8.18(1H, d); 7.98(1H, d); 7.50(1H, d); 7.34(1H, dd); 7.15~7.29(2H, m); 6.38~6.50(2H, m); 6.31(1H, br s); 6.20(1H, d); 6.16(1H, s); 5.02(1H, t); 4.32(2H, d); 3.65(3H, s)。

【0721】

実施例248：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンの調製
工程1：エタノール中の(3-メトキシ-5-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)アミノ)フェニル)メタノールの溶液を、エタノール(1 mL)中の6-メトキシニコチンアルデヒド(0.137 g、0.999 mmol)及び(3-アミノ-5-メトキシフェニル)メタノール(0.153 g、0.999 mmol)の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0722】

工程2：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の(3-メトキシ-5-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)アミノ)フェニル)メタノール(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、黄色固体として0.081 g(19%)の所望の化合物を

得た。ESI/APCI (+) : 418 (M+H)。ESI/APCI (-) : 416 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.17 (1H, br s); 8.88 (1H, s); 8.47 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.85 (1H, dd); 7.48 (1H, d); 7.20 (2H, m); 6.74 (1H, d); 6.41 (1H, s); 6.23~6.37 (2H, m); 6.05~6.18 (2H, m); 5.00 (1H, t); 4.31 (2H, d); 3.77 (3H, s); 3.63 (3H, s)。

【0723】

実施例249: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンの調製

10

工程1: エタノール中の6-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)ピラジン-2-アミンの溶液を、エタノール(1mL)中の6-メトキシニコチンアルデヒド(0.137g、0.999mmol)及び6-メトキシピラジン-2-アミン(0.125g、0.999mmol)の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+) : 245 (M+H)。

【0724】

工程1: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.505mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の6-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)ピラジン-2-アミン(0.999mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.137g(30%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 390 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.08 (1H, br s); 8.76 (1H, s); 8.50 (1H, d); 8.17 (1H, d); 7.80~7.94 (2H, m); 7.73 (1H, s); 7.46 (1H, d); 7.32 (1H, s); 7.12~7.26 (2H, m); 6.80 (1H, d); 6.39 (1H, d); 3.79 (3H, s); 3.60 (3H, s)。

20

30

【0725】

実施例250: 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.132g、0.489mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.717mmol)の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.262g、0.995mmol)、並びにエタノール(1mL)中の(3-(ベンジリデンアミノ)-5-メトキシフェニル)メタノール(0.974mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(40%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の水中のアセトニトリルの勾配(0%→90%)を用いたC18逆相カラムでの固相抽出による精製によって、黄色固体として0.032g(8%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 405 (M+H)。ESI/APCI (-) : 403 (M

40

50

ーH)。

【0726】

実施例251：3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニトリルの調製

工程1：DMSO(7mL)中の3-ホルミル-1H-イミダゾール-6-カルボニトリル(0.250g、1.461mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.817g、5.911mmol)及びヨウ化メチル(0.185mL、2.958mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。水を添加して、析出物を濾過した。ピンク色の固体をジクロロメタンに溶解し、ブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、0.247gの粗3-ホルミル-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニトリル(3-ホルミル-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボニトリルが混入している)を得た。ESI/APCI(+):186(M+H)。

10

【0727】

工程2：3-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニトリルを、一般手順Lに従って、エタノール(0.3mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.070g、0.259mmol)及びトリエチルアミン(0.050mL、0.359mmol)の混合物、3-ホルミル-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニトリル(0.095g、粗製)、並びにエタノール(0.5mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.488mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。反応中に形成された析出物を濾過して、エタノール及び水で洗浄して乾燥させた。固体を分取HPLC(XBridgeカラム、方法2)によって精製して、黄色固体として0.064g(2工程で11%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):397(M+H)。ESI/APCI(-):395(M-H)。

20

【0728】

実施例252：1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.100mL、0.717mmol)の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.268g、1.018mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-ベンジリデン-6-メトキシピラジン-2-アミン(0.999mmol)の溶液から60℃で72時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法2)によって、ピンク色の固体として0.056g(15%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):377(M+H)。ESI/APCI(-):375(M-H)。

30

40

【0729】

実施例253：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンの調製

工程1：エタノール中の(3-メトキシ-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アミノ)フェニル)メタノールの溶液を、エタノール(1mL)中の5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒド(0.138g、0.999mmol)及び(3-アミノ-5-メトキシフェニル)メタノール(0.153g、0.999mmol)の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、

50

この溶液を更に精製することなく使用した。

【0730】

工程2：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g, 0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL, 0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g, 0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の(3-メトキシ-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アミノ)フェニル)メタノール(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法5)によって、白色固体として0.089 g(21%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):419(M+H)。ESI/APCI(-):417(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.14(1H, br s); 8.75(1H, s); 8.49(1H, s); 8.23(1H, s); 8.15(1H, d); 7.47(1H, d); 7.12~7.28(2H, m); 6.40(1H, s); 6.26~6.36(2H, m); 6.18~6.25(1H, m); 6.15(1H, s); 5.01(1H, t); 4.31(2H, d); 3.84(3H, s); 3.64(3H, s)。

【0731】

実施例254：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

工程1：エタノール(0.4 mL)中のピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.066 g, 0.452 mmol)及び(3-アミノ-5-メトキシフェニル)メタノール(0.069 g, 0.451 mmol)の混合物を60℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を減圧下において酸化リン(V)で乾燥させ、3-メトキシ-5-((ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)アミノ)フェニル)メタノールを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。

【0732】

工程2：2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.061 g, 0.226 mmol)及びトリエチルアミン(0.032 mL, 0.231 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.111 g, 0.453 mmol)、並びにエタノール(0.5 mL)中の(3-メトキシ-5-((ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)アミノ)フェニル)メタノール(0.451 mmol)の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)、その後のジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.019 g(10%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):427(M+H)。ESI/APCI(-):425(M-H)。

【0733】

実施例255：1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

工程1：エタノール（0.4 mL）中のピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルバルデヒド（0.066 g、0.452 mmol）及び6-メトキシピラジン-2-アミン（0.057 g、0.456 mmol）の混合物を60℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を減圧下において酸化リン（V）で乾燥させ、6-メトキシ-N-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチレン）ピラジン-2-アミンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。

【0734】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（6-メトキシピラジン-2-イル）アミノ）-2-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル）エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.061 g、0.226 mmol）及びトリエチルアミン（0.032 mL、0.231 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.111 g、0.453 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の6-メトキシ-N-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチレン）ピラジン-2-アミン（0.452 mmol）の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→100%）、その後のジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→12%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、白色固体として0.004 g（2%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：399（M+H）。ESI/APCI（-）：397（M-H）。

【0735】

実施例256：2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

工程1：DMF（40 mL）中の3-アミノ-5-メトキシフェノール（1.860 g、13.37 mmol）、炭酸セシウム（8.710 g、26.73 mmol）及び2-ブロモエタノール（1.040 mL、14.70 mmol）の混合物を60℃で3日間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（15%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.749 g（30%）の2-（3-アミノ-5-メトキシフェノキシ）エタノールを得た。ESI/APCI（+）：184（M+H）。

【0736】

工程2：2-（3-メトキシ-5-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アミノ）フェノキシ）エタノールを、一般手順Iに従って6-メトキシニコチンアルデヒド（0.069 g、0.503 mmol）及び2-（3-アミノ-5-メトキシフェノキシ）エタノール（0.092 g、0.502 mmol）から定量的に調製した。

【0737】

工程3：2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.067 g、0.248 mmol）及びトリエチルアミン（0.035 mL、0.252 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.123 g、0.501 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の2-（3-メトキシ-5-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アミノ）フェノキシ）エタノール（0.502 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製（XBridgカラム、方法5）によって、白色固体と

して0.011g (5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 448 (M+H)。ESI/APCI (-): 446 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.17 (1H, br s); 8.90 (1H, s); 8.46 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.84 (1H, d); 7.47 (1H, d); 7.13~7.28 (2H, m); 6.75 (1H, d); 6.37 (1H, d); 6.09 (1H, d); 6.05 (2H, br s); 5.73 (1H, s); 4.79 (1H, t); 3.84 (2H, br s); 3.77 (3H, s); 3.65 (2H, br s); 3.62 (3H, s)。

【0738】

実施例257: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノールの調製

10

工程1: 2-(3-メトキシ-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アミノ)フェノキシエタノールを、一般手順Iに従って5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒド(0.069g、0.500mmol)及び2-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)エタノール(0.092g、0.502mmol)から定量的に調製した。

【0739】

工程2: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノールを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.067g、0.248mmol)及びトリエチルアミン(0.035mL、0.252mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.123g、0.501mmol)、並びにエタノール(1mL)中の2-(3-メトキシ-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アミノ)フェノキシエタノール(0.500mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgカラム、方法5)によって、ベージュ色の固体として0.008g(3%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 449 (M+H)。ESI/APCI (-): 447 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.14 (1H, br s); 8.76 (1H, s); 8.48 (1H, s); 8.23 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.47 (1H, d); 7.20 (2H, br s); 6.36 (1H, d); 6.21 (1H, d); 6.05 (2H, br s); 5.75 (1H, s); 4.79 (1H, t); 3.84 (5H, m); 3.55~3.71 (5H, m)。

20

30

【0740】

実施例258: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノールの調製

40

工程1: エタノール(0.4mL)中のピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.066g、0.452mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.069g、0.450mmol)の混合物を60℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を減圧下において酸化リン(V)で乾燥させ、3,5-ジメトキシ-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)アニリンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。

【0741】

工程2: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノールを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4

50

ーメチルチアゾールー3-イウムクロリド (0.061 g、0.226 mmol) 及びトリエチルアミン (0.032 mL、0.231 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.111 g、0.453 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の3,5-ジメトキシ-N- (ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-2-イルメチレン) アニリン (0.450 mmol) の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法4) によって、0.003 g (1%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 427 (M+H)。ESI/APCI (-): 425 (M-H)。

10

【0742】

実施例259: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンの調製

工程1: エタノール (1 mL) 中の5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒド (0.138 g、0.999 mmol) 及び3,5-ジメトキシアニリン (0.153 g、0.999 mmol) の混合物を60℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を減圧下において酸化リン (V) で乾燥させ、3,5-ジメトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アニリンを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。

20

【0743】

工程2: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の3,5-ジメトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アニリン (0.999 mmol) の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (25%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶離液として酢酸エチル/ジクロロメタン/ヘプタン (3/3/4) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法4) によって、0.009 g (2%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 419 (M+H)。ESI/APCI (-): 417 (M-H)。

30

【0744】

実施例260: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンの調製

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (0.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.101 g、0.374 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.502 mmol) の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.194 g、0.737 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の3-メトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アニリン (0.724 mmol) の溶液から60℃で96時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法2) によって、黄色固体として0.120 g (41%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 407 (M+H)。ESI/APCI (-):

40

50

: 405 (M-H)。

【0745】

実施例261: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.084 g、0.311 mmol)及びトリエチルアミン(0.065 mL、0.466 mmol)の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.177 g、0.672 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の(3-(ベンジリデンアミノ)-5-メトキシフェニル)メタノール(0.655 mmol)の溶液から60℃で96時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の水中のアセトニトリルの勾配(20%→80%)を用いたC18逆相カラムでの固相抽出による精製によって、褐色固体として0.053 g(20%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 405 (M+H)。ESI/APCI(-): 403 (M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.25(1H, br s); 8.93(1H, s); 7.82(1H, dd); 7.63(1H, d); 7.48(1H, dd); 7.29(1H, t); 7.16(1H, t); 7.05(1H, dt); 6.40(1H, s); 6.29(1H, d); 6.26(1H, s); 6.11(1H, s); 6.07(1H, d); 4.98(1H, t); 4.29(2H, d); 3.62(3H, s)。

【0746】

実施例262: 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.133 g、0.493 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.253 g、0.961 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の3-メトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)アニリン(0.933 mmol)の溶液から60℃で96時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.146 g(39%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 407 (M+H)。ESI/APCI(-): 405 (M-H)。

【0747】

実施例263: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-((3-(ベンジリデンアミノ)-5-メトキシフェノキシ)エタノールを、一般手順Iに従ってベンズアルデヒド(0.102 mL、1.004 mmol)及び2-((3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)エタノール(0.183 g、0.999 mmol)から定量的に調製した。

【0748】

工程2: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリ

10

20

30

40

50

エチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.160 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1.5 mL) 中の 2-(3-(ベンジリデンアミノ)-5-メトキシフェノキシ)エタノール (0.999 mmol) の溶液から 70 °C で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (2% → 40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取 HPLC による精製 (XBridge カラム、方法 1) によって、ベージュ色の固体として 0.031 g (7%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 432 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.14 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.59 (2H, d); 7.46~7.56 (1H, m); 7.16~7.43 (5H, m); 6.54 (1H, d); 6.44 (1H, d); 5.95 (2H, br s); 5.74 (1H, s); 4.78 (1H, br s); 4.27 (3H, s); 3.81 (2H, m); 3.53~3.70 (5H, m)。

10

【0749】

実施例 264: (−)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンと (+)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンとをもちあわせて、1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンのエナンチオマー分離。

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノン (0.054 g) をそのエナンチオマーに分離して、分取 HPLC (Chiral Pak カラム、方法 6) によって精製した。これらの条件下で、0.021 g のより早く溶出するエナンチオマー (t_r = 6.7 分; ee > 98%) 及び 0.020 g のより遅く溶出するエナンチオマー (t_r = 12.1 分; ee = 96%) が得られた。

20

【0750】

実施例 265: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)エタノンの調製

工程 1: 3-メトキシ-N-(ピリジン-2-イルメチレン)アニリンを、一般手順 I に従ってピコリンアルデヒド (0.107 g、0.999 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.112 mL、1.001 mmol) から定量的に調製した。

30

【0751】

工程 2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イルウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の 3-メトキシ-N-(ピリジン-2-イルメチレン)アニリン (0.999 mmol) の溶液から 70 °C で 3 日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0% → 100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの結晶化によって、白色固体として 0.013 g (4%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 358 (M+H)。ESI/APCI (−): 356 (M−H)。

40

【0752】

実施例 266: 1-(1H-インドール-4-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: 4-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順 F に従って、アセトニトリル (7.5 mL) 中の 1H-インドール-4-カルバルデヒド (0.435 g、2.997 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.

50

786 g、3.601 mmol) 及び DMAP (0.037 g、0.303 mmol) から調製し、褐色油として 0.654 g (89%) の所望の化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.26 (1H, s); 8.41 (1H, d); 7.92 (1H, d); 7.88 (1H, d); 7.57 (1H, t); 7.34 (1H, d); 1.65 (9H, s)。

【0753】

工程2: 1-(1H-インドール-4-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、4-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で3日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法4)によって、0.051 g (14%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 357 (M+H)。ESI/APCI(-): 355 (M-H)。

【0754】

実施例267: 1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: NMP(3 mL)中の1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.201 g、1.375 mmol)、炭酸カリウム(0.218 g、1.577 mmol) 及びヨウ化リチウム(0.095 g、0.710 mmol)の溶液に、2-(2-クロロエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.210 mL、1.422 mmol)を添加した。反応混合物を80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→35%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、淡黄色油として0.145 g (38%) の1-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒドを得た。

【0755】

工程2: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.7 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.067 g、0.248 mmol) 及びトリエチルアミン(0.050 mL、0.359 mmol)の混合物、1-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(0.145 g、0.529 mmol)、並びにエタノール(1.2 mL)中のN-ベンジリデン-3-メトキシアニリン(0.483 mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→30%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.138 g (59%) の所望の産物を得た(80%純度)。ESI/APCI(+): 486 (M+H)。

【0756】

工程2: アセトニトリル(3 mL)中の2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニル-1-(1-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-インダゾール-3-イル)エタノン(0.138 g、0.284 mmol)の溶液に、1N塩酸溶液(0.150 mL、0.150 mmol)を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。分取HPLC(XBridgeカラム、方法2)による精製によって、黄色油として0.022 g (36%) の所

望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 402 (M+H)。

【0757】

実施例268: 2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(1mL)中の2-クロロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.100g、0.352mmol)、トリエチルアミン(0.057mL、0.423mmol)及び3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシアニリン(0.107g、0.423mmol)からマイクロ波オーブンにおいて130℃で15分間、及び150℃で1時間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.151g(88%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 487 (M+H)、509 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 485 (M-H)。

10

【0758】

実施例269: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.150g、0.308mmol)をジオキサン(10.00mL、40.00mmol)中の4N塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、白色固体として0.032g(24%)の2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+) : 431 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.94 (1H, br s) ; 8.17 (1H, d) ; 7.63 (2H, d) ; 7.55 (1H, d) ; 7.11~7.37 (5H, m) ; 6.35 (1H, d) ; 5.91~6.08 (3H, m) ; 5.72 (1H, br s) ; 4.79 (1H, br s) ; 3.90 (3H, s) ; 3.83 (2H, m) ; 3.61 (5H, m)。

20

30

【0759】

実施例270: 3-メトキシ-5-((2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)ベンジルアセテートの調製

工程1: ジクロロメタン(10mL)中の(3-アミノ-5-メトキシフェニル)メタノール(0.300g、1.958mmol)、トリエチルアミン(0.817mL、5.894mmol)及びDMA P(0.024g、0.196mmol)の溶液に、無水酢酸(0.184mL、1.965mmol)を滴加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌して、反応混合物を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.314g(82%)の3-アミノ-5-メトキシベンジルアセテートを得た。ESI/APCI (+) : 196 (M+H)。

40

【0760】

工程2: 3-メトキシ-5-((2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)ベンジルアセテートを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(1mL)中の2-クロロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-

50

イル) - 2 - フェニルエタノン (0.080 g、0.282 mmol)、トリエチルアミン (0.078 mL、0.564 mmol) 及び 3 - アミノ - 5 - メトキシベンジルアセテート (0.110 g、0.564 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて 150 °C で 1 時間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5 % → 50 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色固体として 0.057 g (46 %) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 443 (M+H) ; 465 (M+Na)。

【0761】

実施例 271 : 2 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノンの調製

THF (1.5 mL) 及びメタノール (1.5 mL) の混合物中の 3 - メトキシ - 5 - ((2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ベンジルアセテート (0.057 g、0.129 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.036 g、0.258 mmol) を添加した。室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈してセライトのプラグによって濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30 % → 100 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、ベージュ色の固体として 0.020 g (38 %) の 2 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+) : 401 (M+H)。ESI/APCI (-) : 399 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.92 (1H, s) ; 8.17 (1H, d) ; 7.63 (2H, d) ; 7.54 (1H, d) ; 7.11 ~ 7.35 (5H, m) ; 6.39 (1H, s) ; 6.29 (1H, d) ; 6.24 (1H, s) ; 6.12 (1H, s) ; 5.99 (1H, d) ; 4.99 (1H, t) ; 4.29 (2H, d) ; 3.90 (3H, s) ; 3.62 (3H, s)。

【0762】

実施例 272 : 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノンの調製

1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - フェニルエタノンを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルチアゾール - 3 - イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、イソキノリン - 4 - カルバルデヒド (0.157 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N - ベンジリデン - 3 - メトキシアニリン (0.999 mmol) の溶液から 70 °C で 24 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20 % → 100 %) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として 0.002 g (1 %) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 369 (M+H)。ESI/APCI (-) : 367 (M-H)。

【0763】

実施例 273 : 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) エタノンの調製

工程 1 : エタノール中の 3 - メトキシ - N - ((5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチレン) アニリンの溶液を、エタノール (0.5 mL) 中の 5 - メチルニコチンアルデヒド (0.105 g、0.867 mmol) 及び 3 - メトキシアニリン (0.111 mL、0.983 mmol) の溶液を 60 °C で 24 時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0764】

工程 2 : 1 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール

10

20

30

40

50

ル (0.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.130 g、0.482 mmol) 及びトリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.230 g、0.938 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の 3-メトキシ-N-((5-メチルピリジン-3-イル)メチレン)アニリン (0.867 mmol) の溶液から 60℃ で 96 時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (50%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として 0.029 g (9%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 372 (M+H)。ESI/APCI (-): 370 (M-H)。

10

【0765】

実施例 274: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピリジン-2-イル)エタノンの調製

工程 1: エタノール中の 3-メトキシ-N-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチレン)アニリンの溶液を、エタノール (1 mL) 中の 5-メトキシピコリンアルデヒド (0.137 g、0.999 mmol) 及び m-アニシジン (0.112 mL、1.000 mmol) の溶液を 60℃ で一晩加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 243 (M+H); 265 (M+Na)。

【0766】

20

工程 2: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(5-メトキシピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順 K に従って、エタノール (1.5 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の 3-メトキシ-N-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチレン)アニリン (0.999 mmol) の溶液から 70℃ で一晩加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後のジエチルエーテル及びヘプタンからの析出によって、ベージュ色の固体として 0.139 g (36%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 388 (M+H)。ESI/APCI (-): 386 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.07 (1H, br s); 8.71 (1H, d); 8.22 (1H, d); 8.15 (1H, d); 7.53 (1H, d); 7.46 (1H, d); 7.33 (1H, dd); 7.12~7.25 (2H, m); 6.92 (1H, t); 6.28~6.45 (3H, m); 6.01~6.17 (2H, m); 3.75 (3H, s); 3.63 (3H, s)。

30

【0767】

実施例 275: 2-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

40

工程 1: 0℃ で冷却した水 (3 mL) 中のモルホリン-3-カルボン酸塩酸塩 (1.000 g、5.967 mmol) の溶液に、亜硝酸ナトリウム (0.553 g、8.015 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をアセトン中に取りった。固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を THF と同時に蒸発させ、淡黄色発泡体として 4-ニトロソモルホリン-3-カルボン酸を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI (-): 159 (M-H)。

【0768】

50

工程2：0℃で冷却したTHF（25mL）中の4-ニトロソモルホリン-3-カルボン酸（5.967mmol）の溶液に、THF（2mL）中のトリフルオロ無水酢酸（0.850mL、6.018mmol）の溶液を滴加した。反応混合物を0℃で5時間、及び室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（25mL）に溶解し、炭酸カリウムとともに攪拌した。固体をセライト（celite）によって濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、淡褐色のワックスとして6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]オキサジアゾロ[4,3-c][1,4]オキサジン-8-イウム-3-オレートを得て、これを精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI（+）：143（M+H）。

【0769】

工程3：キシレン（20mL）中の6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]オキサジアゾロ[4,3-c][1,4]オキサジン-8-イウム-3-オレート（5.967mmol）の溶液に、プロピオール酸エチル（0.650mL、6.414mmol）を添加した。反応混合物を140℃で5時間加熱した。プロピオール酸エチル（0.500mL、4.934mmol）を更に添加して、反応混合物を140℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。溶離液としてヘプタン中の酢酸エチル（50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色固体として0.638g（3工程で55%）の6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボン酸エチルを得た。ESI/APCI（+）：197（M+H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ6.55（1H, s）；4.80（1H, s）、4.28（2H, q）；4.18（1H, t）；4.08（2H, t）；1.27（3H, t）。

【0770】

工程4：-78℃まで冷却したTHF（5mL）中の6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボン酸エチル（0.327g、1.667mmol）の溶液に、水素化リチウムアルミニウム（0.100g、2.635mmol）を添加した。反応混合物を室温まで加温して、室温で一晩攪拌した。水を添加して、反応混合物を10分間攪拌した。硫酸マグネシウムを添加した後、攪拌を5分間継続した。反応混合物を濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、黄色油として0.245g（95%）の（6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル）メタノールを得た。ESI/APCI（+）：155（M+H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ5.97（1H, s）；4.99（1H, t）；4.75（2H, s）；4.36（1H, d）；4.02（4H, s）。

【0771】

工程5：ジクロロエタン（12mL）中の（6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル）メタノール（0.237g、1.537mmol）の溶液に、二酸化マンガン（1.210g、13.92mmol）を添加した。反応混合物を60℃で1時間、及び室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライトによって濾過した。固体をジクロロメタン及び酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、橙色固体として0.201g（86%）の6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI（+）：153（M+H）。

【0772】

工程6：エタノール中のN-（（6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル）メチレン）-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール（0.5mL）中の6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルバルデヒド（0.102g、0.670mmol）及び3-メトキシアニリン（0.078mL、0.690mmol）の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0773】

工程7：2-（6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5，1-c][1，4]オキサジン-2-イル）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.5mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.089g、0.330mmol）及びトリエチルアミン（0.070mL、0.502mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.193g、0.787mmol）、並びにエタノール（1mL）中のN-（（6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5，1-c][1，4]オキサジン-2-イル）メチレン）-3-メトキシアニリン（0.670mmol）の溶液から60℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.087g（32%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：403（M+H）。ESI/APCI（-）：401（M-H）。

10

【0774】

実施例276：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（5-メトキシピリジン-3-イル）エタノールの調製

工程1：エタノール中の3-メトキシ-N-（（5-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリンの溶液を、エタノール（1mL）中の5-メトキシニコチンアルデヒド（0.137g、0.999mmol）及び3-メトキシアニリン（0.119mL、1.056mmol）の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：243（M+H）。

20

【0775】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（5-メトキシピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.5mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.138g、0.512mmol）及びトリエチルアミン（0.100mL、0.717mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.260g、1.060mmol）、並びにエタノール（1mL）中の3-メトキシ-N-（（5-メトキシピリジン-3-イル）メチレン）アニリン（0.999mmol）の溶液から60℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノールからの析出によって、白色固体として0.065g（17%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：388（M+H）。ESI/APCI（-）：386（M-H）。

30

【0776】

実施例277：2-（4-フルオロフェニル）-2-（（3-（ヒドロキシメチル）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノールの調製

工程1：エタノール中の（3-（（4-フルオロベンジリデン）アミノ）-5-メトキシフェニル）メタノールの溶液を、エタノール（0.5mL）中の4-フルオロベンズアルデヒド（0.114g、0.919mmol）及び（3-アミノ-5-メトキシフェニル）メタノール（0.130g、0.849mmol）の溶液を60℃で18時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：260（M+H）。

40

【0777】

工程2：2-（4-フルオロフェニル）-2-（（3-（ヒドロキシメチル）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（0.5mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.130g、0.482mmol）及

50

びトリエチルアミン (0.085 mL、0.610 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.220 g、0.897 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の (3-((4-フルオロベンジリデン)アミノ)-5-メトキシフェニル)メタノール (0.849 mmol) の溶液から 60℃で 24 時間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (40%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶離液としてジクロロメタン中のイソプロパノール (2.5%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、黄色発泡体として 0.051 g (15%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 405 (M+H)。ESI/APCI (-): 403 (M-H)。

10

【0778】

実施例 278: 5-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピコリノニトリルの調製

工程 1: DMF (5 mL) 中の 6-ブロモニコチンアルデヒド (0.500 g、2.688 mmol) の溶液にシアン化銅 (I) (0.361 g、4.031 mmol) を添加し、混合物を 120℃まで加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して、セライトのパッドで濾過した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ピンク色の固体として 0.161 g (45%) の 5-ホルミルピコリノニトリルを得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.21 (1H, s); 9.19 (1H, s); 8.33 (1H, dd); 7.90 (1H, d); 7.27 (1H, s)。

20

【0779】

工程 2: 5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ピコリノニトリルを、一般手順 I に従って 5-ホルミルピコリノニトリル (0.132 g、0.999 mmol) 及び 3-メトキシアニリン (0.112 mL、1.001 mmol) から定量的に調製した。

【0780】

工程 3: 5-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピコリノニトリルを、一般手順 L に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の 5-((3-メトキシフェニル)イミノ)メチル)ピコリノニトリル (0.999 mmol) の溶液から 70℃で 3 日間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶離液としてヘプタン中の酢酸エチル (42%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、黄色固体として 0.049 g (12%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 383 (M+H)。ESI/APCI (-): 381 (M-H)。

30

40

【0781】

実施例 279: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程 1: エタノール中の 3-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチレン)アニリンの溶液を、エタノール (1 mL) 中の 6-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (0.175 g、0.999 mmol) 及び m-アニシジン (0.112 mL、1.000 mmol) の溶液を 60℃で一晩加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 281 (M+H)。

50

【0782】

工程2：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチレン）アニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタン及びヘプタンからの析出によって、ベージュ色の固体として0.125 g（29%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：426（M+H）。ESI/APCI（-）：424（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.28（1H, br s）；9.07（1H, s）；8.96（1H, s）；8.27（1H, d）；8.17（1H, d）；7.89（1H, d）；7.50（1H, d）；7.16～7.29（2H, m）；6.96（1H, t）；6.67（1H, d）；6.41～6.52（2H, m）；6.36（1H, d）；6.16（1H, d）；3.65（3H, s）。

10

【0783】

実施例280：1-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製

20

1-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（0.263 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の2-（3-（ベンジリデンアミノ）-5-メトキシフェノキシ）エタノール（0.999 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、ベージュ色の固体として0.025 g（6%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：435（M+H）。ESI/APCI（-）：433（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.19（1H, br s）；8.90（1H, s）；8.13（1H, dd）；7.62（2H, d）；7.12～7.35（5H, m）；7.05（1H, t）；6.34（1H, d）；5.96～6.11（3H, m）；5.71（1H, s）；4.78（1H, t）；3.83（2H, m）；3.64（2H, m）；3.60（3H, s）。

30

【0784】

実施例281：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリダジン-3-イル）エタノンの調製

40

工程1：3-メチルピリダジン（1.830 mL、20.03 mmol）、ベンズアルデヒド（4.080 mL、40.08 mmol）及び塩化亜鉛（0.546 g、4.006 mmol）の混合物を封管内において150℃で2.5時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈して、1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、淡褐色固体として2.820 g（77%）の3-スチリルピリダジンを得た。ESI/APCI（+）：183（M+H）。

50

【0785】

工程2：アセトン（6 mL）、tert-ブタノール（6 mL）及び水（6 mL）の混合物中の3-スチリルピリダジン（0.600 g、3.293 mmol）、過ヨウ素酸ナトリウム（1.410 g、6.592 mmol）及びtert-ブタノール（4.500 mL、0.494 mmol）中の2.5%四酸化オスミウム溶液の混合物を室温で2日間撹拌した。反応混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、明褐色固体として0.264 g（74%）のピリダジン-3-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI（+）：109（M+H）。

【0786】

工程3：エタノール中の3-メトキシ-N-（ピリダジン-3-イルメチレン）アニリンの溶液を、エタノール（1 mL）中のピリダジン-3-カルバルデヒド（0.108 g、0.999 mmol）及びm-アニシジン（0.112 mL、1.000 mmol）の溶液を60℃で一晩加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：214（M+H）。

【0787】

工程4：1-（1H-インドール-3-イル）-2-（（3-メトキシフェニル）アミノ）-2-（ピリダジン-3-イル）エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.245 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の3-メトキシ-N-（ピリダジン-3-イルメチレン）アニリン（0.999 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの析出によって、ベージュ色の固体として0.080 g（22%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：359（M+H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.22（1H, br s）；9.11（1H, d）；8.83（1H, s）；8.12（1H, m）；7.78（1H, m）；7.66（1H, dd）；7.50（1H, d）；7.16~7.30（2H, m）；6.96（1H, t）；6.68（1H, d）；6.39（3H, m）；6.17（1H, d）；3.65（3H, s）。

【0788】

実施例282：2-（（3-（ヒドロキシメチル）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（7-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

2-（（3-（ヒドロキシメチル）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（7-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール（1.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾリウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.505 mmol）の混合物、3-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.259 g、0.999 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中の（3-（ベンジリデンアミノ）-5-メトキシフェニル）メタノール（0.999 mmol）の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の酢酸エチルからの析出によって、ベージュ色の固体として0.080 g（20%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：401（M+H）。ESI/APCI（-）：399（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.08（1H, br s）；8.87（1H, d）；7.98（1H, d）；7.63（2H, d）；7.22~7.33（2H, m）；7.12~7.22（1H, m）；7.03~7.11（1H, m）；6.96~7.03（1H, m）；6.41（1

10

20

30

40

50

H, s) ; 6. 22 ~ 6. 32 (2H, m) ; 6. 07 ~ 6. 17 (2H, m) ; 4. 97 (1H, t) ; 4. 30 (2H, d) ; 3. 62 (3H, s) ; 2. 47 (3H, s)。

【0789】

実施例283 : 2-((2, 6-ジメトキシピリジン-4-イル) アミノ) -1-(1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノンの調製

2-((2, 6-ジメトキシピリジン-4-イル) アミノ) -1-(1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(0. 6 mL)中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル) -2-フェニルエタノン(0. 042 g、0. 134 mmol)及び2, 6-ジメトキシ-4-ピリジンアミン(0. 103 g、0. 668 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で30分間、120℃で15分間、及び130℃で35分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→60%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色粉末として0. 021 g(41%)の所望の産物を得た。ESI/APCI(+): 388 (M+H)。ESI/APCI(-): 386 (M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12. 16(1H, br s); 8. 88(1H, d); 8. 15(1H, d); 7. 61(2H, m); 7. 45(1H, d); 7. 1~7. 35(7H, m); 6. 13(1H, d); 5. 85(2H, s); 3. 69(6H, s)。

【0790】

実施例284 : 2-((3-(ヒドロキシメチル) -5-メトキシフェニル) アミノ) -1-(1H-インドール-3-イル) -2-(6-メチルピリジン-3-イル) エタノンの調製

工程1 : エタノール中の(3-メトキシ-5-((6-メチルピリジン-3-イル) メチレン) アミノ) フェニル) メタノールの溶液を、エタノール(0. 7 mL)中の6-フルオロニコチンアルデヒド(0. 098 g、0. 809 mmol)及び(3-アミノ-5-メトキシフェニル) メタノール(0. 124 g、0. 810 mmol)の溶液を60℃で24時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 257 (M+H)。

【0791】

工程2 : 2-((3-(ヒドロキシメチル) -5-メトキシフェニル) アミノ) -1-(1H-インドール-3-イル) -2-(6-メチルピリジン-3-イル) エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0. 5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル) -4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0. 110 g、0. 408 mmol)及びトリエチルアミン(0. 080 mL、0. 574 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0. 210 g、0. 856 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の(3-メトキシ-5-((6-メチルピリジン-3-イル) メチレン) アミノ) フェニル) メタノール(0. 809 mmol)の溶液から60℃で96時間加熱して調製した。残渣を、酢酸エチル中のメタノールの勾配(1%→15%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。酢酸エチル中のメタノールの勾配(0%→5%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、0. 056 g(17%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 402 (M+H)。ESI/APCI(-): 400 (M-H)。

【0792】

実施例285 : 2-(5-フルオロピリジン-3-イル) -1-(1H-インドール-3-イル) -2-((3-メトキシフェニル) アミノ) エタノンの調製

工程1 : エタノール中のN-((5-フルオロピリジン-3-イル) メチレン) -3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール(1 mL)中の5-フルオロニコチンアルデヒド(0. 125 g、0. 999 mmol)及びm-アニシジン(0. 112 mL、1. 000

mmol) の溶液を 60℃で一晩加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 231 (M+H)。

【0793】

工程2: 2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-(5-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)-3-メトキシアニリン(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、ベージュ色の固体として0.161 g(43%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 376 (M+H)。ESI/APCI (-): 374 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.26 (1H, br s); 8.95 (1H, d); 8.78 (1H, s); 8.43 (1H, d); 8.17 (1H, d); 7.91 (1H, d); 7.50 (1H, d); 7.15~7.29 (2H, m); 6.96 (1H, t); 6.58 (1H, d); 6.40~6.50 (2H, m); 6.27 (1H, d); 6.16 (1H, d); 3.65 (3H, s)。

【0794】

実施例286: (-)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンと、(+)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンとをもちあわせて、1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンのエナンチオマー分離

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノン(0.064 g)をそのエナンチオマーに分離して、分取HPLC(Chiral Pakカラム、方法6)によって精製した。これらの条件下で、0.015 gのより早く溶出するエナンチオマー(t_r=9.7分; ee=90%)及び0.013 gのより遅く溶出するエナンチオマー(t_r=12.5分; ee=96%)が得られた。

【0795】

実施例287: (-)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンと、(+)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンとをもちあわせて、1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンのエナンチオマー分離

1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノン(0.029 g)をそのエナンチオマーに分離して、分取HPLC(Chiral Pakカラム、方法7)によって精製した。これらの条件下で、0.008 gのより早く溶出するエナンチオマー(t_r=9.3分; ee=98%)及び0.008 gのより遅く溶出するエナンチオマー(t_r=12.9分; ee=94%)が得られた。

【0796】

実施例288: (-)-2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-

インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンと、(+)-2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンとをもたらす、2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンのエナンチオマー分離

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.050g)をそのエナンチオマーに分離して、分取HPLC(Chiral Pakカラム、方法7)によって精製した。これらの条件下で、0.016gのより早く溶出するエナンチオマー(t_r = 8.1分; ee = 96%)及び0.012gのより遅く溶出するエナンチオマー(t_r = 17.9分; ee = 96%)が得られた。

10

【0797】

実施例289: 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンの調製

工程1: DMF(8mL)中の2-メチルベンゾ[d]オキサゾール(1.020g、7.661mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.230g、10.32mmol)の溶液を140℃で18時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、褐色固体として1.170g(81%)の2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N,N-ジメチルエテンアミンを得た。ESI/APCI(+): 189(M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.64(1H, d); 7.42(1H, d); 7.38(1H, d); 7.19(1H, t); 7.09(1H, t); 5.00(1H, d); 2.95(6H, s)。

20

【0798】

工程2: 45℃で加熱したTHF(3.8mL)中の2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N,N-ジメチルエテンアミン(0.233g、1.238mmol)の溶液に水(3.800mL、3.800mmol)中の1M過ヨウ素酸ナトリウム溶液を添加した。反応混合物を45℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、析出物を濾過して、酢酸エチルで洗浄した。濾液を1M重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→25%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.079g(43%)のベンゾ[d]オキサゾール-2-カルバルデヒドを得た。ESI/APCI(+): 148(M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.92(1H, s); 8.02(1H, d); 7.93(1H, d); 7.67(1H, t); 7.56(1H, t)。

30

【0799】

工程3: エタノール中のN-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメチレン)-3-メトキシアニリンの溶液を、エタノール(0.5mL)中のベンゾ[d]オキサゾール-2-カルバルデヒド(0.100g、0.680mmol)及び3-メトキシアニリン(0.078mL、0.698mmol)の溶液を60℃で5時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+): 253(M+H)。

40

【0800】

工程4: 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.095g、0.352mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.502mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.189g、0.771mmol)、並びにエタノール(1mL)中のN-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメチレン)-3-メトキシアニリン(0.680mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(50%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュ

50

ュクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノールからの析出によって、黄色固体として0.028 g (10%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 398 (M+H)。ESI/APCI (-): 396 (M-H)。

【0801】

実施例290: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.095 g, 0.352 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL, 0.502 mmol)の混合物、3-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.195 g, 0.752 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の3-メトキシ-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)アニリン(0.704 mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→60%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.034 g (12%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 411 (M+H)。ESI/APCI (-): 409 (M-H)。

【0802】

実施例291: 1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: THF(20 mL)中のベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボン酸(0.500 g, 3.065 mmol)の溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.359 g, 3.680 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.180 g, 6.155 mmol)及びピリジン(0.500 mL, 6.195 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで分配した。相が分離された。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.225 g (36%)のN-メトキシ-N-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキサミドを得た。ESI/APCI (+): 207 (M+H)。

【0803】

工程2: 0℃で冷却したTHF(5 mL)中のN-メトキシ-N-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキサミド(0.100 g, 0.485 mmol)の溶液に、THF(1.450 mL, 1.450 mmol)中の1M塩化ベンジルマグネシウムの溶液を添加した。反応混合物を0℃で2時間、及び室温で一晩攪拌した。0℃まで冷却した後、水を添加することによって反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→20%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.052 g (45%)の1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 238 (M+H)。ESI/APCI (+): 236 (M-H)。

【0804】

工程3: 1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-ブロモ-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF(3.5 mL)中の1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.080 g, 0.337 mmol)の溶液及びTHF(4.5 mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.140 g, 0.371 mmol)の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→20%)を用いたシリカゲル

上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色固体として0.092 g (86%)の1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-ブロモ-2-フェニルエタノンを得た。

【0805】

工程4: 1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(0.5 mL)中の1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-2-ブロモ-2-フェニルエタノン(0.044 g、0.114 mmol)及びm-アニシジン(0.127 mL、1.134 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、黄色固体として0.004 g(9%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 359 (M+H)。

【0806】

実施例292: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製
2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、3-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.259 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の2-(3-(ベンジリデンアミノ)-5-メトキシフェノキシ)エタノール(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法1)によって、白色固体として0.012 g(3%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 431 (M+H)。ESI/APCI(-): 429 (M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.09(1H, br s); 8.89(1H, d); 7.98(1H, d); 7.62(2H, d); 7.22~7.36(2H, m); 7.13~7.22(1H, m); 7.03~7.11(1H, m); 6.95~7.03(1H, m); 6.32(1H, d); 6.10(1H, d); 6.05(2H, br s); 5.71(1H, s); 4.78(1H, t); 3.83(2H, m); 3.62~3.71(2H, m); 3.61(3H, s); 2.48(3H, s)。

【0807】

実施例293: 2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノンの調製
2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.126 g、0.467 mmol)及びトリエチルアミン(0.090 mL、0.646 mmol)の混合物、3-ホルミル-7-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.241 g、0.929 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の3-メトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)アニリン(0.875 mmol)の溶液から60℃で98時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.055 g(16%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 402 (M+H)。ESI/A

PCI (−) : 400 (M−H)。

【0808】

実施例294：2-((6-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

工程1：エタノール中の((6-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)アミノ)-5-メトキシフェニル)メタノールの溶液を、エタノール(0.5 mL)中の6-フルオロニコチンアルデヒド(0.110 g、0.879 mmol)及び(3-アミノ-5-メトキシフェニル)メタノール(0.140 g、0.914 mmol)の溶液を60℃で5時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+) : 261 (M+H)。

【0809】

工程2：2-((6-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.121 g、0.448 mmol)及びトリエチルアミン(0.090 mL、0.646 mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.235 g、0.958 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)アミノ)-5-メトキシフェニル)メタノール(0.879 mmol)の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→4%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、黄色油として0.038 g (11%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 406 (M+H)。ESI/APCI (−) : 404 (M−H)。

【0810】

実施例295：1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.126 g、0.467 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.259 g、0.984 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の(3-メトキシ-5-((ピリジン-3-イル)メチレン)アミノ)フェニル)メタノール(0.953 mmol)の溶液から60℃で96時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.100 g (26%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 406 (M+H)。ESI/APCI (−) : 404 (M−H)。

【0811】

実施例296：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンの調製

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((6-メトキシピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.125 g、0.463 mmol)及びトリエチルアミ

ン (0.090 mL、0.646 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.260 g、1.060 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の3,5-ジメトキシ-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチレン)アニリン (0.912 mmol) の溶液から60℃で16時間加熱して調製した。3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.127 g、0.518 mmol) を添加して、反応混合物を60℃で24時間加熱した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→60%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法2) によって、褐色固体として0.008 g (2%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 418 (M+H)。ESI/APCI (-): 416 (M-H)。

10

【0812】

実施例297: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

工程1: エタノール中の2-(3-メトキシ-5-((ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)アミノ)フェノキシ)エタノールの溶液を、エタノール (1 mL) 中のピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (0.073 g、0.499 mmol) 及び2-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)エタノール (0.092 g、0.502 mmol) の溶液を60℃で6時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 312 (M+H)。

20

【0813】

工程2: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順Kに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.067 g、0.248 mmol) 及びトリエチルアミン (0.035 mL、0.252 mmol) の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.123 g、0.501 mmol)、並びにエタノール (0.5 mL) 中の2-(3-メトキシ-5-((ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)アミノ)フェノキシ)エタノール (0.499 mmol) の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製 (XBridgeカラム、方法5)、その後のジエチルエーテルからの析出によって、明褐色固体として0.010 g (4%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 457 (M+H)。ESI/APCI (-): 455 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.10 (1H, br s); 8.80 (1H, br s); 8.61 (1H, d); 8.19 (1H, d); 7.61 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.08~7.29 (3H, m); 6.82 (1H, t); 6.65 (1H, s); 6.29 (2H, s); 6.10 (2H, s); 5.75 (1H, s); 4.81 (1H, t); 3.85 (2H, m); 3.67 (2H, m); 3.63 (3H, s)。

30

40

【0814】

実施例298: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン (16 mL) 中の7-メチルインドール (0.500 g、3.811 mmol) の溶液、ヘキサン (5.790 mL、5.790 mmol) 中の1M塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及びジクロロメタン (16 mL) 中の塩化フェニルアセチル (0.762 mL、5.718 mmol) の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラ

50

フィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.320 g (34%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 250 (M+H)。ESI/APCI (-): 248 (M-H)。

【0815】

工程2: 2-ブromo-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF (5.5 mL) 中の1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.200 g、0.802 mmol) の溶液、及びTHF (7 mL) 中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.332 g、0.882 mmol) の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.314 g (99%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 328、330 (M+H)。ESI/APCI (-): 326、328 (M-H)。

【0816】

工程3: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (1.5 mL) 中の2-ブromo-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.120 g、0.366 mmol) 及び3,5-ジメトキシアニリン (0.280 g、1.828 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて100℃で5分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.042 g (29%)の2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 401 (M+Na)。ESI/APCI (-): 399 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.08 (1H, br s); 8.88 (1H, d); 7.98 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.23~7.34 (2H, m); 7.18 (1H, d); 7.03~7.12 (1H, m); 6.96~7.03 (1H, m); 6.34 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.06 (2H, d); 5.71 (1H, m); 3.61 (6H, s); 2.48 (3H, s)。

【0817】

実施例299: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: ジクロロメタン (7 mL) 中のフェニル酢酸 (0.500 g、3.672 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (7 mL) 中の1H-ベンゾトリアゾール (1.360 g、11.42 mmol) 及び塩化チオニル (0.294 mL、4.053 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。白色析出物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、黄色固体として0.812 g (93%)の1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタノンを得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (1H, d); 8.12 (1H, d); 7.65 (1H, t); 7.25~7.5 (6H, m); 4.74 (2H, s)。

【0818】

工程2: 1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを以下で方法A及び方法Bと示される2つの異なる手順に従って調製している。

【0819】

方法A: 0℃で冷却したジクロロメタン (19 mL) 中のN-メチルインドール (0.300 g、2.287 mmol) 及び1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタノン (0.434 g、1.829 mmol) の溶液に、三塩化アルミニウム (0.381 g、2.857 mmol) を少量ずつ添加した。反応

混合物を室温で3時間攪拌した。メタノールを添加して反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の油として0.266 g（58%）の1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：250（M+H）；272（M+Na）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.56（1H, s）；8.18（1H, d）；7.54（1H, d）；7.2~7.4（7H, m）；4.11（2H, s）；3.89（3H, s）。

10

【0820】

方法B：1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン（11.5 mL）中のN-メチルインドール（0.300 g、2.287 mmol）の溶液、ヘキサン（3.960 mL、3.960 mmol）中の1M塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及びジクロロメタン（11.5 mL）中の塩化フェニルアセチル（0.518 mL、3.887 mmol）の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→60%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の粉末として0.350 g（76%）の所望の産物を得た。

【0821】

20

工程3：2-ブロモ-1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF（11 mL）中の1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.256 g、1.027 mmol）の溶液及びTHF（13.5 mL）中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物（0.448 g、1.192 mmol）の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で2時間攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の固体として、0.302 g（90%）の所望の産物を得た。ESI/APCI（+）：328、330（M+H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.69（1H, s）；8.20（1H, d）；7.67（2H, m）；7.57（1H, d）；7.0~7.4（5H, m）；6.73（1H, s）；3.88（3H, s）。

30

【0822】

工程4：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル（0.7 mL）中の2-ブロモ-1-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.050 g、0.152 mmol）及び3,5-ジメトキシアニリン（0.116 g、0.757 mmol）からマイクロ波オーブンにおいて100℃で10分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（20%→60%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色粉末として0.051 g（84%）の所望の産物を得た。ESI/APCI（+）：401（M+H）；423（M+Na）。ESI/APCI（-）：399（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.93（1H, s）；8.17（1H, d）；7.61（2H, m）；7.55（1H, d）；7.1~7.3（4H, m）；6.36（1H, d）；3.88（3H, s）。

40

【0823】

実施例300：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（7-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：0℃で冷却したTHF（40 mL）中の1H-インドール-7-カルボキシアルデヒド（1.000 g、6.889 mmol）及びメチルトリフェニルホスホニウム臭化物（2.960 g、8.286 mmol）の懸濁液に、THF（10 mL）中のカリウム

50

tert-ブトキシド (1.170 g、10.43 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を混合水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の油として 0.914 g の 7-ビニル-1H-インドールを得た。ESI/APCI (+): 144 (M+H)。

【0824】

工程 2: 0℃で冷却した THF (37 mL) 中の 7-ビニル-1H-インドール (0.914 g、6.383 mmol) の溶液に、THF (6.400 mL; 6.400 mmol) 中の 1M ボラン-テトラヒドロフラン複合体溶液を滴加した。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。10% 水酸化ナトリウム溶液 (3.100 mL、7.750 mmol) を滴加した後、水 (0.869 mL、9.837 mmol) 中の 30% 過酸化水素溶液を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加した。室温で 5 分後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として 0.490 g (2 工程で 44%) の 2-(1H-インドール-7-イル) エタノールを得た。ESI/APCI (+): 162 (M+H)。ESI/APCI (-): 160 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.00 (1H, br s); 7.35 (1H, m); 7.28 (1H, t); 6.90 (2H, m); 6.40 (1H, m); 4.67 (1H, t); 3.70 (2H, q); 2.98 (2H, t)。

【0825】

工程 3: 7-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル-1H-インドールを、一般手順 N に従って、THF (4.6 mL) 中の 2-(1H-インドール-7-イル) エタノール (0.200 g、1.241 mmol)、DBU (0.280 mL、1.876 mmol) 及び TBDMSCl (0.412 g、2.734 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色の油として 0.288 g (84%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 276 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.12 (1H, br s); 7.48 (1H, m); 7.39 (1H, t); 7.00 (2H, m); 6.51 (1H, m); 3.97 (2H, t); 3.14 (2H, t); 0.91 (9H, s); 0.00 (6H, s)。

【0826】

工程 3: 1-(7-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順 O に従って、ジクロロメタン (3.5 mL) 中の 7-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル-1H-インドール (0.193 g、0.701 mmol) の溶液、ヘキサン (1.200 mL、1.200 mmol) 中の 1M 塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及びジクロロメタン (3.5 mL) 中の塩化フェニルアセチル (0.156 mL、1.171 mmol) の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の粉末として 0.179 g (65%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 394 (M+H); 416 (M+Na)。ESI/APCI (-): 392 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.11 (1H, br s); 8.64 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.3~7.5 (5H, m); 7.17~7.26 (2H, m); 4.30 (2H, s); 4.01 (2H, t); 3.21 (2H, t); 0.93 (9H, s); 0.00 (6H, s)。

【0827】

工程 4: 2-ブロモ-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イ

10

20

30

40

50

ル) - 2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF (2 mL) 中の1-(7-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.064 g, 0.163 mmol) の溶液及びTHF (2.4 mL) 中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.074 g, 0.197 mmol) の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で3時間撹拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.045 g (77%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 358、360 (M+H)。ESI/APCI (-): 356、358 (M-H)。

【0828】

工程5: 2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (0.8 mL) 中の2-ブロモ-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.045 g, 0.126 mmol) 及び3, 5-ジメトキシアニリン (0.194 g, 1.266 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて100℃で5分間マイクロ波を照射して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、緑色粉末として0.033 g (61%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 431 (M+H); 453 (M+Na)。ESI/APCI (-): 429 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.06 (1H, br s); 8.86 (1H, s); 8.01 (1H, d); 7.63 (2H, m); 7.28 (2H, m); 7.0~7.2 (3H, m); 6.33 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.05 (2H, d); 5.71 (1H, s); 4.69 (1H, br s); 3.69 (2H, t); 3.61 (6H, s); 3.00 (2H, t)。

【0829】

実施例301: 2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エタノンの調製

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g, 0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL, 0.505 mmol) の混合物、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (0.160 g, 0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-(4-フルオロベンジリデン)-3, 5-ジメトキシアニリン (0.999 mmol) の溶液から70℃で24時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの結晶化によって、白色固体として0.062 g (15%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 420 (M+H)。ESI/APCI (-): 418 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.14 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.63 (2H, dd); 7.53 (1H, t); 7.33~7.44 (1H, m); 7.16 (2H, t); 6.57 (1H, d); 6.43 (1H, d); 5.95 (2H, br s); 5.75 (1H, s); 4.26 (3H, s); 3.60 (6H, s)。

【0830】

実施例302: 2-(3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

工程1: ジクロロメタン (5 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)酢酸 (0.500 g, 3.244 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.550 mL, 6.282 mmol) 及びDMF (1滴) を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をトルエンと同時に蒸発させ、2-(4-フルオロフェニル)アセチルクロリ

10

20

30

40

50

ドを定量的に得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0831】

工程2：2-（4-フルオロフェニル）-1-（7-メチル-1H-インドール-3-イル）エタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン（8.5 mL）中の7-メチル-1H-インドール（0.280 g、2.135 mmol）の溶液、ヘキサン（4.300 mL、4.300 mmol）中の1 M塩化ジエチルアルミニウム溶液、及びジクロロメタン（8.5 mL）中の4-（2-フルオロフェニル）アセチルクロリド（3.244 mmol）の溶液から調製した。ジエチルエーテルからの析出による精製によって、ベージュ色の固体として0.188 g（33%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：268（M+H）。ESI/APCI（-）：266（M-H）。 10

【0832】

工程3：2-ブロモ-2-（4-フルオロフェニル）-1-（7-メチル-1H-インドール-3-イル）エタノンを、一般手順Pに従って、THF（5 mL）中の2-（4-フルオロフェニル）-1-（7-メチル-1H-インドール-3-イル）エタノン（0.186 g、0.696 mmol）の溶液及びTHF（6 mL）中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物（0.296 g、0.787 mmol）の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で4時間撹拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→30%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.225 g（93%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：346、348（M+H）。ESI/APCI（-）：344、346（M-H）。 20

【0833】

工程4：アセトニトリル（1 mL）中の2-ブロモ-2-（4-フルオロフェニル）-1-（7-メチル-1H-インドール-3-イル）エタノン（0.050 g、0.144 mmol）及び3,5-ジメトキシアニリン（0.047 g、0.307 mmol）の混合物を室温で72時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、1 M重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.054 g（89%）の2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-2-（4-フルオロフェニル）-1-（7-メチル-1H-インドール-3-イル）エタノンを得た。ESI/APCI（+）：419（M+H）。ESI/APCI（-）：417（M-H）。 30

【0834】

実施例303：2-（（3-（2-（tert-ブトキシ）エトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンの調製

工程1：（ピリジン-3-イル）酢酸塩酸塩（1.850 g、10.67 mmol）及び無水酢酸（1.000 mL、10.68 mmol）の混合物を封管内において85℃で1時間加熱した。インドール（1.250 g、10.7 mmol）を添加した。反応混合物を85℃で20分間、及び105℃で30分間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化して、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（1%→10%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.674 g（27%）の1-（1H-インドール-3-イル）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンを得た。ESI/APCI（+）：237（M+H）。ESI/APCI（-）：235（M-H）。 40

【0835】

工程2：2-ブロモ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（ピリジン-3-イル）エタノンを、一般手順Pに従って、THF（17 mL）中の1-（1H-インドール-3-イル）-2-（ピリジン-3-イル）エタノン（0.570 g、2.412 mmol）の溶液及びTHF（22 mL）中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物（0.9 50

97 g、2.652 mmol) の溶液から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.275 g (36%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 315、317 (M+H)。

【0836】

工程3: アセトニトリル (1 mL) 中の2-ブromo-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノン (0.060 g、0.190 mmol) 及び3-(2-(tert-ブトキシ) エトキシ)-5-メトキシアニリン (0.091 g、0.381 mmol) の混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.041 gの2-(3-(2-(tert-ブトキシ) エトキシ)-5-メトキシフェニル) アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 474 (M+H)、496 (M+Na)。ESI/APCI (-): 472 (M-H)。

【0837】

実施例304: 2-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル) アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンの調製

2-(3-(2-(tert-ブトキシ) エトキシ)-5-メトキシフェニル) アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノン (0.040 g、0.084 mmol) をジオキサン (3.000 mL、12.00 mmol) 中の4N塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下で部分的に濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→15%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法5) によって、ベージュ色の固体として0.015 g (42%) の2-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル) アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 418 (M+H)。ESI/APCI (-): 416 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.22 (1H, br s); 8.94 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.40 (1H, d); 8.16 (1H, d); 7.95 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.32 (1H, dd); 7.14~7.27 (2H, m); 6.47 (1H, d); 6.17 (1H, d); 6.06 (2H, s); 5.70~5.79 (1H, m); 4.79 (1H, t); 3.76~3.93 (2H, m); 3.62~3.71 (2H, m); 3.61 (3H, s)。

【0838】

実施例305: 1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル) アミノ-2-(ピリジン-3-イル) エタノンの調製

1-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル) アミノ-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール (1 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、6-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.263 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の(3-メトキシ-5-(ピリジン-3-イルメチレン) アミノ) フェニル) メタノール (0.999 mmol) の溶液から70℃で4日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→1

10

20

30

40

50

2%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の溶離液としてジクロロメタン中のメタノール(10%)を用いた分取TLCによる精製によって、0.029g(7%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):406(M+H)。ESI/APCI(-):404(M-H)。

【0839】

実施例306:2-((2-フルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1:ジクロロメタン(5mL)中の3,5-ジメトキシアニリン(0.200g、1.306mmol)の溶液に、N-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウムトリフレート(0.377g、1.303mmol)を添加して、反応混合物を100℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.068g(30%)の2-フルオロ-3,5-ジメトキシアニリンを得た。ESI/APCI(+):172(M+Na)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 5.94(1H, dd); 5.89(1H, dd); 3.73(3H, s); 3.63(3H, s)。

【0840】

工程2:2-((2-フルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(0.5mL)中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.120g、0.382mmol)、2-フルオロ-3,5-ジメトキシアニリン(0.065g、0.382mmol)及びトリエチルアミン(0.106mL、0.764mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で15分間、及び120℃で10分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法2)によって、白色固体として0.058g(37%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):405(M+H)。ESI/APCI(-):403(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.20(1H, br s); 8.87(1H, s); 8.15(1H, d); 7.62(2H, d); 7.47(1H, d); 7.24~7.34(2H, m); 7.13~7.23(3H, m); 6.21(1H, d); 6.13(1H, dd); 5.98(1H, dd); 5.72~5.81(1H, m); 3.75(3H, s); 3.63(3H, s)。

【0841】

実施例307:2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1:無水酢酸(0.094mL、0.996mmol)中の2-(6-メチルピリジン-3-イル)酢酸(0.150g、0.992mmol)の混合物に、マイクロ波オーブンにおいて85℃で1時間マイクロ波を照射した。1H-インドール(0.116g、0.990mmol)を添加して、反応混合物にマイクロ波オーブンにおいて85℃で60分間マイクロ波を照射した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、1M重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.057g(23%)の1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノンを得た。ESI/APCI(+):251(M+H)。ESI/APCI(-):249(M-H)。

【0842】

工程2:2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノンを、一般手順Pに従って、THF(5mL)中の1-(1H-イン

10

20

30

40

50

ドール-3-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノン(0.084g、0.336mmol)の溶液及びTHF(2mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.145g、0.386mmol)の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間及び室温で4時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→5%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.039g(35%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):329、331(M+H)。ESI/APCI(-):327、329(M-H)。

【0843】

工程3:アセトニトリル(0.8mL)中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノン(0.038g、0.115mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.036g、0.235mmol)の混合物を室温で96時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→5%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法2)によって、黄色固体として0.020g(43%)の2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノンを得た。ESI/APCI(+):402(M+H)。ESI/APCI(-):400(M-H)。

【0844】

実施例308:2-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

アセトニトリル(0.5mL)中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.050g、0.159mmol)の溶液に、4,6-ジメトキシピリミジン-2-アミン(0.123g、0.793mmol)を添加して、混合物にマイクロ波オーブンにおいて130℃まで20分間マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣をヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。水中のアセトニトリルの勾配(30%→100%)を用いたC18逆相カラムでの固相抽出による更なる精製によって、0.010g(16%)の2-((4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):389(M+H)。ESI/APCI(-):387(M-H)。

【0845】

実施例309:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(o-トリル)エタノンの調製

工程1:3-メトキシ-N-(2-メチルベンジリデン)アニリンを、一般手順Iに従って2-メチルベンズアルデヒド(0.116mL、1.003mmol)及び3-メトキシアニリン(0.112mL、1.001mmol)から定量的に調製した。ESI/APCI(+):226(M+H)。

【0846】

工程2:1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-(o-トリル)エタノンを、一般手順Lに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.505mmol)の混合物、3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.245g、0.999mmol)、並びにエタノール(1mL)中の3-メトキシ-N-(2-メチルベンジリデン)アニリン(1.001mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.056g(15%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):371(M+H)。ESI/APCI(-):369(M-

H)。

【0847】

実施例310：2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

工程1：2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン(10mL)中の1H-インドール(0.234g、1.997mmol)の溶液、ヘキサン(3.000mL、3.000mmol)中の1M塩化ジエチルアルミニウム溶液、及びジクロロメタン(1mL)中の2-(4-フルオロフェニル)アセチルクロリド(0.411mL、3.001mmol)の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.324g(64%)の所望の産物を得た。ESI/APCI(+):254(M+H)。ESI/APCI(-):252(M-H)。

10

【0848】

工程2：2-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Pに従って、THF(8.5mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン(0.320g、1.263mmol)の溶液及びTHF(5mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.522g、1.389mmol)の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間及び室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、粗褐色固体として所望の産物を定量的に得た。ESI/APCI(-):330、332(M-H)。

20

【0849】

工程3：2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル(1mL)中の2-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン(0.200g、0.602mmol)、3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシアニリン(0.200g、0.836mmol)及びトリエチルアミン(0.168mL、1.212mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.153g(52%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):491(M+H)。ESI/APCI(-):489(M-H)。

30

【0850】

実施例311：2-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン(0.150g、0.306mmol)を、ジオキサン(3.000mL、12.00mmol)中の4N塩化水素溶液に溶解し、室温で16時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(30%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.052g(39%)の2-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)エタノンを得た。ESI/APCI(+):435(M+H)。ESI/APCI(-):433(M-H)。

40

50

【0851】

実施例312：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル-1H-インドールを、一般手順Nに従って、THF(25mL)中の(1H-インドール-5-イル)メタノール(1.000g、6.785mmol)、DBU(1.520mL、10.18mmol)及びTBDMSCl(2.250g、14.93mmol)から調製した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として1.540g(86%)の所望の化合物を得た。

10

【0852】

工程2：1-(5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン(2mL)中の5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル-1H-インドール(0.700g、2.675mmol)、ピリジン(0.210mL、2.602mmol)及び α -クロロフェニルアセチルクロリド(0.386mL、2.678mmol)から調製した。抽出後に得られた残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として0.550g(50%)の所望の化合物を得た。

20

【0853】

工程3：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(3mL)中の1-(5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノン(0.300g、0.724mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(1.110g、7.246mmol)からマイクロ波オーブンにおいて130℃で30分間マイクロ波を照射して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgカラム、方法2)によって、白色固体として0.019g(5%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):417(M+H)。ESI/APCI(-):415(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.08(1H, br s);8.87(1H, s);8.15(1H, s);7.64(2H, d);7.41(1H, d);7.25~7.35(2H, m);7.12~7.24(2H, m);6.33(1H, d);5.98~6.15(3H, m);5.73(1H, s);5.11(1H, t);4.56(2H, d);3.63(6H, s)。

30

【0854】

実施例313：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

40

工程1：4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル-1H-インドールを、一般手順Nに従って、THF(25mL)中の(1H-インドール-4-イル)メタノール(1.000g、6.785mmol)、DBU(1.520mL、10.18mmol)及びTBDMSCl(2.250g、14.93mmol)から調製した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として1.650g(93%)の所望の化合物を得た。

【0855】

工程2：55℃で加熱したトルエン(10mL)中の4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル-1H-インドール(1.000g、3.825mmol)

50

及びピリジン (0.300 mL、3.717 mmol) に、 α -クロロフェニルアセチルクロリド (0.552 mL、3.825 mmol) を滴加した。反応混合物は 55℃ で 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、水及びメタノールを添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として 0.648 g (41%) の 1-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノン及び 0.317 g (28%) の 2-クロロ-1-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。

10

【0856】

工程 3: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順 E に従って、アセトニトリル (3 mL) 中の 2-クロロ-1-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.150 g、0.500 mmol) 及び 3,5-ジメトキシアニリン (0.767 g、5.007 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて 130℃ で 15 分間マイクロ波を照射して調製した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取 HPLC による更なる精製 (XBridge カラム、方法 2)、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として 0.028 g (14%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 417 (M+H)。ESI/APCI (-): 415 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.24 (1H, br s); 8.96 (1H, s); 7.60 (3H, d); 7.25~7.43 (4H, m); 7.20 (2H, m); 6.36 (1H, d); 6.17 (1H, d); 6.08 (2H, s); 4.94~5.15 (2H, m); 4.65 (1H, dd); 3.64 (6H, s)。

20

【0857】

実施例 314: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程 1: THF (90 mL) 中の 1H-インドール-5-カルボキシアルデヒド (4.790 g、33.00 mmol) 及び炭酸カリウム (11.40 g、82.48 mmol) の混合物に、ジエチルホスホ酢酸メチル (8.700 mL、47.40 mmol) を添加した。反応混合物を還流下で 24 時間加熱し、減圧下で濃縮した。残渣を水、1N 塩酸溶液及びジエチルエーテル中に取った。橙色の析出物を濾過した。濾液の相を分離した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として 2.350 g (35%) の 3-(1H-インドール-5-イル)アクリル酸メチルを得た。ESI/APCI (-): 200 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.32 (1H, br s); 7.85 (1H, d); 7.81 (1H, s); 7.43 (1H, dd); 7.38 (1H, d); 7.24 (1H, t); 6.59 (1H, br s); 6.42 (1H, d); 3.81 (3H, s)。

30

40

【0858】

工程 2: メタノール (20 mL) 中の 3-(1H-インドール-5-イル)アクリル酸メチル (2.000 g、9.939 mmol) の溶液に、10%パラジウム炭素 (0.530 g、0.489 mmol) を添加した。懸濁液を水素雰囲気下において室温で 24 時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過して、濾液を減圧下で濃縮し、白色固体として 1.820 g (90%) の 3-(1H-インドール-5-イル)プロパン酸メチルを得た。ESI/APCI (+): 204 (M+H)。

【0859】

工程 3: THF (30 mL) 及びエタノール (7.5 mL) の混合物中の 3-(1H-イ

50

ンドール-5-イル)プロパン酸メチル(1.820g、8.955mmol)の溶液に、THF(5.000mL、20.00mmol)中の4M水素化ホウ素リチウム溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。0℃まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→40%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色油として1.400g(89%)の3-(1H-インドール-5-イル)プロパン-1-オールを得た。ESI/APCI(+):176(M+H)。

【0860】

工程4:5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル-1H-インドールを、一般手順Nに従って、THF(4mL)中の3-(1H-インドール-5-イル)プロパン-1-オール(0.200g、1.141mmol)、DBU(0.255mL、1.708mmol)及びTBDMSCl(0.378g、2.508mmol)から調製した。ヘプタン中のジクロロメタンの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.313g(95%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):290(M+H)。

【0861】

工程5:0℃で冷却したジクロロメタン(4mL)中の5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル-1H-インドール(0.310g、1.071mmol)の溶液に、THF(1.630mL、1.630mmol)中の1M塩化ジエチルアルミニウム溶液を添加した。混合物を0℃で30分間撹拌して、ジクロロメタン(4mL)中の塩化フェニルアセチル(0.214mL、1.606mmol)の溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で2時間撹拌した。水及び飽和重炭酸ナトリウム溶液の混合物を添加することによって反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.071g(23%)の1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):294(M+H);316(M+Na)。ESI/APCI(-):292(M-H)。

【0862】

工程6:2-ブロモ-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF(2.5mL)中の1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.088g、0.300mmol)の溶液及びTHF(2.5mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.124g、0.330mmol)の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間及び室温で一晩撹拌した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.096g(86%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):372、374(M+H);394、396(M+Na)。ESI/APCI(-):370、372(M-H)。

【0863】

工程7:アセトニトリル(2mL)中の2-ブロモ-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.100g、0.269mmol)、3,5-ジメトキシアニリン(0.205g、1.345mmol)及びトリエチルアミン(0.075mL、0.541mmol)の混合物を室温で2日間撹拌した。1N塩酸溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.071g(59%)の2-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。E

ESI/APCI (+) : 445 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 443 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.06 (1H, br s); 8.86 (1H, br s); 8.01 (1H, s); 7.65 (2H, d); 7.38 (1H, d); 7.31 (2H, t); 7.16~7.25 (1H, m); 7.08 (1H, d); 6.32 (1H, br s); 6.06 (3H, br s); 5.74 (1H, br s); 4.45 (1H, br s); 3.63 (6H, s); 3.43 (2H, m); 2.69 (2H, t); 1.65~1.85 (2H, m)。

【0864】

実施例315: 2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン(20mL)中の5-フルオロ-1H-インドール(0.680g、5.032mmol)の溶液、ヘキサン(7.600mL、7.600mmol)中の1M塩化ジエチルアルミニウム溶液、及びジクロロメタン(20mL)中の塩化フェニルアセチル(1.000mL、7.504mmol)の溶液から調製した。酢酸エチルからの析出による精製によって、白色固体として0.820g(64%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 254 (M+H)。ESI/APCI (-) : 252 (M-H)。

【0865】

工程2: 2-ブロモ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF(22mL)中の1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.800g、3.159mmol)の溶液及びTHF(25mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(1.310g、3.485mmol)の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で4時間攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として1.040g(99%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 332、334 (M+H)。ESI/APCI (-) : 330、332 (M-H)。

【0866】

工程3: アセトニトリル(0.45mL)中の2-ブロモ-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.100g、0.301mmol)、3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシアニリン(0.075g、0.313mmol)及びトリエチルアミン(0.085mL、0.610mmol)の溶液を室温で7日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.101g(68%)の2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+) : 491 (M+H)。ESI/APCI (-) : 489 (M-H)。

【0867】

実施例316: 1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

2-((3-(2-tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.101g、0.206mmol)をジオキサン(2.000mL、8.000mmol)中の4N塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと1M重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチル

10

20

30

40

50

の勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.060g（67%）の1-（5-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：435（M+H）。ESI/APCI（-）：433（M-H）。

【0868】

実施例317：2-（（4-フルオロ-3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

アセトニトリル（0.5mL）中の2-ブロモ-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノン（0.048g、0.153mmol）、4-フルオロ-3-メトキシアニリン（0.026g、0.184mmol）及びトリエチルアミン（0.030mL、0.215mmol）の溶液を50℃で16時間、及び室温で96時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→40%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の発泡体として0.054g（94%）の2-（（4-フルオロ-3-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI（+）：375（M+H）。ESI/APCI（-）：373（M-H）。

【0869】

実施例318：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（4-（3-ヒドロキシプロピル）-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：THF（15mL）中の1H-インドール-4-カルバルデヒド（1.000g、6.889mmol）及び2-（ジエトキシホスホリル）酢酸メチル（1.511mL、8.268mmol）の溶液に、炭酸カリウム（2.380g、17.22mmol）を添加した。反応混合物を還流下で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルと水とで分配した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→60%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として1.059g（76%）の3-（1H-インドール-4-イル）アクリル酸メチルを得た。ESI/APCI（-）：200（M-H）。

【0870】

工程2：メタノール中の3-（1H-インドール-4-イル）アクリル酸メチル（1.059g、5.263mmol）の溶液に、10%パラジウム炭素（0.560g、5.262mmol）を添加した。懸濁液を水素雰囲気下において室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトのプラグで濾過した。固体をエタノールで洗浄して、濾液を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（0%→60%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.936g（88%）の3-（1H-インドール-4-イル）プロパン酸メチルを得た。ESI/APCI（+）：204（M+H）。

【0871】

工程3：THF（15mL）及びエタノール（4mL）の混合物中の3-（1H-インドール-4-イル）プロパン酸メチル（0.935g、4.601mmol）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（0.230g、10.58mmol）を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、乳白色の油として0.730g（91%）の3-（1H-インドール-4-イル）プロパン-1-オールを得た。ESI/APCI（+）：176（M+H）。ESI/APCI（-）：174（M-H）。

【0872】

工程4：4-（3-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル-1H-インドールを、一般手順Nに従って、THF（6mL）中の3-（1H-インドール-4

10

20

30

40

50

ーイル) プロパン-1-オール (0.300 g、1.712 mmol)、TBDMSCl (0.568 g、3.769 mmol) 及び DBU (0.387 mL、2.568 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→60%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.388 g (78%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 290 (M+H)。ESI/APCI (-): 288 (M-H)。

【0873】

工程5: 1-(4-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン (7 mL) 中の4-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1H-インドール (0.385 g、1.330 mmol) の溶液、ヘキサン (1.995 mL、1.995 mmol) 中の1M塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及び塩化フェニルアセチル (0.266 mL、1.996 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→60%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.090 g (17%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 408 (M+H); 430 (M+Na)。ESI/APCI (-): 406 (M-H)。

【0874】

工程6: 2-ブロモ-1-(4-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF (2 mL) 中の1-(4-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.090 g、0.221 mmol) の溶液及びTHF (2 mL) 中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.091 g、0.243 mmol) の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.040 g (49%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 372、374 (M+H)。ESI/APCI (-): 370、372 (M-H)。

【0875】

工程7: アセトニトリル (0.5 mL) 中の2-ブロモ-1-(4-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.040 g、0.107 mmol) の溶液に、3,5-ジメトキシアニリン (0.049 g、0.322 mmol) を添加して、混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。分取HPLCによる更なる精製 (XBridgeカラム、方法2) によって、白色非晶質固体として0.009 g (18%) の2-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1-(4-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 445 (M+H)。ESI/APCI (-): 443 (M-H)。

【0876】

実施例319: 2-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: 2-(1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを、一般手順Qに従って、ジクロロメタン (30 mL) 中の2-(1H-インドール-7-イル)エタノール (0.200 g、1.241 mmol)、DMAP (0.310 g、2.537 mmol) 及び無水酢酸 (0.310 mL、3.285 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色油として0.218 g (86%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 204 (M+H); 226 (M+Na)。¹H NMR (DMSO-d

10

20

30

40

50

δ 1.1 (1H, br s); 7.4 (1H, m); 7.3 (1H, t); 6.9 (2H, m); 6.4 (1H, m); 4.2 (2H, t); 3.1 (2H, t); 1.9 (3H, s)。

【0877】

工程2: DMF (4 mL) 中の2-(1H-インドール-7-イル)エチルアセテート (0.118 g, 0.581 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.483 g, 2.965 mmol) 及びヨウ化メチル (0.055 mL, 1.767 mmol) を添加した。室温で7時間後、炭酸セシウム (0.483 g, 2.965 mmol) 及びヨウ化メチル (0.055 mL, 1.767 mmol) を更に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→60%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.094 g (75%) の2-(1-メチル-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを得た。ESI/APCI (+): 218 (M+H); 240 (M+Na)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.4 (1H, m); 7.2 (1H, t); 6.9 (2H, m); 6.4 (1H, m); 4.3 (2H, t); 4.0 (3H, s); 3.3 (2H, t); 2.0 (3H, s)。

10

【0878】

工程3: 2-(1-メチル-3-(2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン (2.2 mL) 中の2-(1-メチル-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート (0.094 g, 0.433 mmol) の溶液、ヘキサン (0.750 mL, 0.750 mmol) 中の1M塩化ジエチルアルミニウム溶液、及びジクロロメタン (2.2 mL) 中の塩化フェニルアセチル (0.098 mL, 0.735 mmol) の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、紫色の粉末として0.071 g (49%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 336 (M+H); 358 (M+Na)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.5 (1H, m); 8.1 (1H, d); 7.1~7.4 (7H, m); 4.3 (2H, t); 4.1 (3H, s); 4.1 (2H, s); 3.4 (2H, t); 2.0 (3H, s)。

20

30

【0879】

工程4: ジオキサン (1.4 mL) 及び水 (1.4 mL) の混合物中の2-(1-メチル-3-(2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート (0.090 g, 0.268 mmol) の懸濁液に、1N酸化リチウム溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を1N塩酸溶液、水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色発泡体として0.069 g (88%) の1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 294 (M+H); 316 (M+Na)。

40

【0880】

工程4: 2-ブロモ-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF (2.9 mL) 中の1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.069 g, 0.235 mmol) の溶液及びTHF (3.5 mL) 中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.131 g, 0.348 mmol) の溶液から調製した。反応混合物を0℃で1時間及び室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.057 g (65%) の所望の

50

産物を得た。ESI/APCI (+) : 372、374 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.62 (1H, m); 8.12 (1H, d); 7.67 (2H, m); 7.35 (3H, m); 7.16 (1H, m); 7.08 (1H, m); 6.70 (1H, s); 4.11 (3H, s); 3.67 (2H, t); 3.19 (2H, t)。

【0881】

工程5: 2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(0.8 mL)中の2-ブロモ-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.052 g、0.140 mmol)及び3, 5-ジメトキシアニリン(0.216 g、1.410 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で10分間マイクロ波を照射して調製した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(40%→95%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、ベージュ色の粉末として0.042 g(68%)の所望の産物を得た。ESI/APCI (+) : 445 (M+H); 467 (M+Na)。ESI/APCI (-) : 443 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.85 (1H, s); 8.09 (1H, d); 7.62 (2H, m); 7.29 (2H, m); 7.0~7.2 (3H, m); 6.34 (1H, d); 6.01 (1H, s); 5.96 (2H, d); 5.72 (1H, s); 4.80 (1H, t); 4.15 (3H, s); 3.68 (2H, q); 3.61 (6H, s); 3.20 (2H, m)。

【0882】

実施例320: 2-((3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

アセトニトリル(0.75 mL)中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.065 g、0.207 mmol)、3-アミノ-5-メトキシフェノール(0.115 g、0.828 mmol)及びトリエチルアミン(0.058 mL、0.418 mmol)の混合物を室温で65時間攪拌した。1N塩酸溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(2%→20%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、白色固体として0.033 g(43%)の2-((3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+) : 373 (M+H)。ESI/APCI (-) : 371 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.12 (1H, br s); 8.93 (1H, br s); 8.85 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.61 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.24~7.35 (2H, m); 7.19 (3H, m); 6.17 (1H, d); 6.00 (1H, d); 5.90 (1H, s); 5.84 (1H, s); 5.58 (1H, s); 3.56 (3H, s)。

【0883】

実施例321: 2-((3, 5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル)エタノンの調製

工程1: 0℃で冷却したDMF(26 mL)中の3-アセチルインドール(2.000 g、12.56 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中、60%分散液; 0.552 g、13.80 mmol)を少量ずつ添加した。0℃で10分後、ヨウ化メチル(0.939 mL、15.08 mmol)を添加して、反応混合物を室温で23時間攪拌した。反応混合物を混合氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によ

って、白色粉末として1.732 g (80%) の1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 174 (M+H); 196 (M+Na)。

【0884】

工程2: THF (3.9 mL) 中のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.030 g、0.033 mmol)、(±)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) ビナフチル (0.051 g: 0.082 mmol) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド (0.211 g、2.300 mmol) の混合物を15分間アルゴンで脱気した。1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル) エタノン (0.200 g、1.155 mmol)、3-ブロモピリジン (0.094 mL、0.862 mmol) 及びTHF (1.9 mL) を添加した。反応混合物を80℃で39時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄した。有機相を1N塩酸溶液で洗浄した。水相を2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性化して、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.093 g (39%) の1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 251 (M+H); 273 (M+Na)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.60 (1H, s); 8.55 (1H, d); 8.44 (1H, dd); 8.17 (1H, d); 7.74 (1H, d); 7.56 (1H, d); 7.2~7.35 (3H, m); 4.20 (2H, s); 3.91 (3H, s)。

【0885】

工程3: THF (5 mL) 中の1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノン (0.051 g、0.204 mmol) の溶液に、ピリジニウム三臭化物 (0.130 g、0.406 mmol) を添加した。反応混合物を60℃で6時間加熱した。3, 5-ジメトキシアニリン (0.312 g、2.037 mmol) を添加して、反応混合物を2時間還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→90%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色固体として0.043 g (53%) の2-((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-(ピリジン-3-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 402 (M+H); 424 (M+Na)。ESI/APCI (-): 400 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.02 (1H, s); 8.94 (1H, d); 8.46 (1H, dd); 8.22 (1H, d); 8.02 (1H, d); 7.62 (1H, d); 7.27~7.41 (3H, m); 6.55 (1H, d); 6.14 (1H, d); 6.10 (2H, d); 5.80 (1H, s); 3.97 (3H, s); 3.68 (6H, s)。

【0886】

実施例322: 2-((3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル) アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1: DMF (24 mL) 中の3-アミノ-5-メトキシフェノール (1.000 g、7.186 mmol) 及び炭酸セシウム (4.680 g、14.37 mmol) の混合物に、3-ブロモプロパン-1-オール (1.100 g、7.914 mmol) を添加した。反応混合物を60℃で20時間攪拌した。0℃に冷却した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.758 g (53%) の3-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ) プロパン-1-オールを得た。ESI/APCI (+): 1

98 (M+H)。

【0887】

工程2：アセトニトリル(2 mL)中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.100 g、0.318 mmol)、3-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)プロパン-1-オール(0.063 g、0.319 mmol)及びトリエチルアミン(0.088 mL、0.635 mmol)の混合物を室温で2日間攪拌した。3-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)プロパン-1-オール(0.063 g、0.319 mmol)を更に添加して、攪拌を室温で2日間継続した。混合物を酢酸エチルで希釈して、1 N塩酸溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法5)によって、白色固体として0.036 g(26%)の2-((3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+): 431 (M+H)。ESI/APCI(-): 429 (M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.14 (1H, br s); 8.90 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.07~7.36 (5H, m); 6.32 (1H, d); 5.93~6.15 (3H, m); 5.71 (1H, s); 4.51 (1H, t); 3.89 (2H, t); 3.61 (3H, s); 3.51 (2H, m); 1.78 (2H, m)。

10

20

【0888】

実施例323：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

工程1：THF(8 mL)中の(1H-インドール-7-イル)メタノール(0.251 g、1.705 mmol)、イミダゾール(0.287 g、4.216 mmol)及びTBDMSCl(0.300 g、1.990 mmol)の溶液を室温で4日間攪拌した。固体を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色油として0.344 g(77%)の7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドールを得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.83 (1H, s); 7.35 (1H, d); 7.23 (1H, t); 7.01 (1H, d); 6.89 (1H, t); 6.35 (1H, dd); 4.91 (2H, s); 0.83 (9H, s); 0.00 (6H, s)。

30

【0889】

工程2：1-(7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノンを、一般手順Aに従って、トルエン(1.5 mL)中の7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール(0.173 g、0.662 mmol)、ピリジン(0.060 mL、0.742 mmol)及びα-クロロフェニルアセチルクロリド(0.095 mL、0.662 mmol)から調製した。抽出後に得られた残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0%→25%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、赤褐色固体として0.060 g(22%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 414、416 (M+H)。ESI/APCI(-): 412、414 (M-H)。

40

【0890】

工程3：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(0.5 mL)中の1-(7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-クロロ-2-フェニルエタノン(0.060 g、0.145 mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.220 g

50

、1.436 mmol) から100℃で15分間、及び150℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。分取HPLC (XBridgeカラム、方法2) による精製によって、ベージュ色の固体として0.006 g (10%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 417 (M+H)。ESI/APCI (-): 415 (M-H)。

【0891】

実施例324: 2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートの調製

工程1: 2-(3-ホルミル-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを、一般手順Rに従って、ジクロロメタン(30 mL)中の塩化オキサリル(0.806 mL、9.207 mmol)の溶液、DMF(0.773 mL、9.984 mmol)、及びジクロロメタン(5 mL)中の2-(1H-インドール-7-イル)エチルアセテート(1.560 g、7.676 mmol)の溶液から調製した。減圧下での有機相の濃縮後に得られた残渣を乾燥させ、ベージュ色の固体として粗2-(3-ホルミル-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 232 (M+H)。ESI/APCI (-): 230 (M-H)。

【0892】

工程2: 7-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(40 mL)中の2-(3-ホルミル-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート(1.776 g、7.680 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.011 g、9.214 mmol)及びDMAP(0.094 g、0.768 mmol)から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%→60%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色固体として1.770 g (70%) の所望の化合物を得た。

【0893】

工程3: 2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.120 g、0.445 mmol)及びトリエチルアミン(0.090 mL、0.646 mmol)の混合物、7-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.273 g、0.824 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-ベンジリデン-5-メトキシピリジン-3-アミン(0.857 mmol)の溶液から60℃で72時間加熱して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.148 g (41%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 444 (M+H)。ESI/APCI (-): 442 (M-H)。

【0894】

実施例325: 1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Sに従って、THF(2 mL)及びメタノール(2 mL)の混合物中の2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート(0.148 g、0.334 mmol)の溶液、並びに炭酸カリウム(0.095 g、0.689 mmol)から調製した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→6%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、褐色粉末として0.037 g (28%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 402 (M+H)。

【0895】

実施例326：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製工程1：ジクロロメタン(7mL)中の1-(7-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.178g、0.452mmol)の溶液に、ジオキサン(1.600mL、6.400mmol)中の4N塩化水素溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、水で洗浄した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(40%→80%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.102g(81%)の1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):280(M+H);302(M+Na)。ESI/APCI(-):278(M-H)。

10

【0896】

工程2：ジクロロメタン(4.9mL)中の1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.102g、0.365mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.074mL、0.534mmol)及び塩化メシル(0.032mL、0.413mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。THF(2.100mL、4.200mmol)中の2Nジメチルアミン溶液を室温で4日間かけて段階的に添加した。次いで反応混合物を減圧下で部分的に濃縮し、ジクロロメタンを除去した。THF(1.000mL、2.000mmol)中の2Nジメチルアミン溶液を添加して、反応混合物を60℃で6時間加熱した。THF(1.000mL、2.000mmol)中の2Nジメチルアミン溶液を添加して、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を2N塩酸溶液で数回洗浄した。酸性水相を合わせて、2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性化して、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、橙色の油として0.064g(57%)の1-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI(+):307(M+H);329(M+Na)。ESI/APCI(-):305(M-H)。

20

30

【0897】

工程3：0℃で冷却したTHF(2.5mL)中の1-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.063g、0.206mmol)の溶液に、THF(3mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.110g、0.292mmol)の溶液を添加した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で5時間攪拌した。3,5-ジメトキシアニリン(0.154g、1.005mmol)を添加した。反応混合物を2時間還流して、室温で一晩攪拌した。3,5-ジメトキシアニリン(0.051g、0.553mmol)を添加して、反応混合物を室温で65時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(2%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の溶離液としてジクロロメタン中のメタノール(10%)を用いた分取TLCによる精製によって、ベージュ色の粉末として0.029g(31%)の2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI(+):458(M+H)。ESI/APCI(-):456(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.24(1H, br s); 8.89(1H, s); 8.04(1H, d)

40

50

; 7.64 (2H, m); 7.29 (1H, t); 7.05~7.2 (4H, m); 6.34 (1H, d); 6.10 (1H, d); 6.06 (2H, d); 5.72 (1H, s); 3.68 (6H, s); 3.08 (2H, m); 2.79 (2H, m); 2.43 (6H, m)。

【0898】

実施例327: 2-((3-ヒドロキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンの調製

アセトニトリル (1 mL) 中の 2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.098 g、0.312 mmol) 及び 3-アミノフェノール (0.068 g、0.623 mmol) の懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (0%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として 0.065 g (61%) の 2-((3-ヒドロキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 343 (M+H)。ESI/APCI (-): 341 (M-H)。

【0899】

実施例328: 4-(3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸エチルの調製

工程1: THF (10 mL) 中の 3-アミノ-5-メトキシフェノール (0.500 g、3.593 mmol) の溶液に、THF (2 mL) 中の ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.863 g、3.954 mmol) を添加した。反応混合物を一晩還流させた。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として 0.427 g (50%) の (3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)カルバミン酸 tert-ブチルを得た。ESI/APCI (+): 240 (M+H)。

【0900】

工程2: アセトン (5 mL) 中の (3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.200 g、0.836 mmol)、炭酸カリウム (0.231 g、1.671 mmol)、4-ブロモ酪酸エチル (0.245 g、1.256 mmol) 及びヨウ化カリウム (0.014 g、0.084 mmol) の混合物を 60℃で 65 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (2%→40%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として 0.189 g (64%) の 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸エチルを得た。ESI/APCI (+): 354 (M+H); 376 (M+Na)。

【0901】

工程3: 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸エチル (0.104 g、0.294 mmol) をジオキサン (3.000 mL、12.00 mmol) 中の 4N 塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮した。残渣を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分配した。相が分離された。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、橙色の油として 0.054 g (72%) の 4-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸エチルを得た。

【0902】

工程3: 4-(3-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸エチルを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (2 mL) 中の 2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2

10

20

30

40

50

ーフェニルエタノン (0.102 g、0.324 mmol)、4-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)ブタン酸エチル (0.082 g、0.324 mmol) 及びトリエチルアミン (0.090 mL、0.647 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて100℃で20分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジエチルエーテルからの析出によって、白色固体として0.057 g (36%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 487 (M+H)。ESI/APCI (-): 485 (M-H)。

【0903】

実施例329: 2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノンの調製

工程1: 1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン (15 mL) 中の1H-インドール (0.350 g、2.988 mmol) の溶液、ヘキサン (3.880 mL、3.880 mmol) 中の1M塩化ジエチルアルミニウム溶液、及びジクロロメタン (2 mL) 中の2-(p-トリル)アセチルクロリド (0.655 g、3.884 mmol) の溶液から調製した。抽出後に得られた残渣を、ジクロロメタンからの析出によって精製して、白色固体として0.417 g (56%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 250 (M+H)。ESI/APCI (-): 248 (M-H)

【0904】

工程2: 2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノンを、一般手順Pに従って、THF (11 mL) 中の1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノン (0.417 g、1.673 mmol) の溶液及びフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.692 g、1.840 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ピンク色の固体として0.642 gの粗2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノンを得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI/APCI (+): 328、330 (M+H)。ESI/APCI (-): 326、328 (M-H)

【0905】

工程3: 2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノンを、一般手順Cに従って、アセトニトリル (0.5 mL) 中の2-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノン (0.075 g、0.228 mmol)、3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシアニリン (0.060 g、0.251 mmol) 及びトリエチルアミン (0.064 mL、0.456 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて100℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.058 g (52%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 487 (M+H)。ESI/APCI (-): 485 (M-H)

【0906】

実施例330: 2-((3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノンの調製

2-((3-(2-(tert-ブトキシ)エトキシ)-5-メトキシフェニル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-(p-トリル)エタノン (0.058 g、0.119 mmol) を、ジオキサン (1.5 mL、6.000 mmol) 中の4N塩化水素溶液に溶解した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭

10

20

30

40

50

酸ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（50%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.030g（58%）の2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）-2-（p-トリル）エタノンを得た。ESI/APCI（+）：431（M+H）。ESI/APCI（-）：429（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.85（1H, s）；8.15（1H, d）；7.40~7.56（3H, m）；7.12~7.27（2H, m）；7.08（2H, d）；6.27（1H, d）；6.03（3H, br s）；5.70（1H, s）；4.79（1H, t）；3.83（2H, d）；3.58~3.68（5H, m）；2.20（3H, s）。 10

【0907】

実施例331：2-（（3,5-ジメトキシフェニル）アミノ）-1-（5-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンの調製

工程1：0℃で冷却したTHF（200mL）中の1H-インドール-5-カルバルデヒド（5.000g、34.45mmol）の溶液に、メチルトリフェニルホスホニウム臭化物（14.77g、41.33mmol）及びTHF（50mL）中のカリウムtert-ブトキシド（5.800g、51.67mmol）の溶液を添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧下で部分的に濃縮した。残渣を混合氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（5%→50%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として3.110g（63%）の5-ビニル-1H-インドールを得た。ESI/APCI（+）：144（M+H）。ESI/APCI（-）：142（M-H）。 20

【0908】

工程2：THF（100mL）中の5-ビニル-1H-インドール（2.960g、20.67mmol）の溶液に、THF（20.70mL、20.70mmol）中の1Mボラン-テトラヒドロフラン複合溶液を滴加して、反応混合物を2.5時間撹拌した。10%水酸化ナトリウム溶液（8.240mL、24.83mmol）及び30%過酸化水素溶液（2.350mL、24.83mmol）を連続添加して、反応混合物を室温で3.5時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応を停止させた。反応混合物を5分間、激しく撹拌して、酢酸エチルと水とで分配した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（30%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として2.310g（66%）の2-（1H-インドール-5-イル）エタノールを得た。ESI/APCI（+）：162（M+H）；184（M+Na）。 30

【0909】

工程3：5-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）-1H-インドールを、一般手順Nに従って、THF（10mL）中の2-（1H-インドール-5-イル）エタノール（0.464g、2.878mmol）、TBDMSCl（0.954g、6.330mmol）及びDBU（0.651mL、4.319mmol）から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→16%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.582g（73%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：276（M+H）。 40

【0910】

工程4：1-（5-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）-1H-インドール-3-イル）-2-フェニルエタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン（15mL）中の5-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）-1H-インドール（0.580g、2.106mmol）の溶液、ヘキサン（2.740mL、2.740mmol）中の1M塩化ジエチルアルミニウム溶液、及びジクロ 50

ロメタン (2 mL) 中の塩化フェニルアセチル (0.365 mL、2.739 mmol) の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→80%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.182 (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 394 (M+H)。ESI/APCI (-): 392 (M-H)

【0911】

工程5: 2-ブromo-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Pに従って、THF (3 mL) 中の1-(5-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.182 g、0.462 mmol) の溶液、及びフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.191 g、0.509 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (20%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.083 g (50%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 358、360 (M+H)。ESI/APCI (-): 356、358 (M-H)。

【0912】

工程6: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル (0.5 mL) 中の2-ブromo-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン (0.040 g、0.112 mmol) 及び3,5-ジメトキシアニリン (0.086 g、0.558 mmol) からマイクロ波オーブンにおいて100℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、灰色固体として0.032 g (65%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 431 (M+H)。ESI/APCI (-): 429 (M-H)

【0913】

実施例332: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

工程1: 1-(7-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)エタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン (9 mL) 中の7-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-インドール (0.434 g、1.576 mmol) の溶液、ヘキサン (2.048 mL、2.048 mmol) 中の1M塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及びジクロロメタン (1 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)アセチルクロリド (0.353 g、2.048 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (10%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.149 g (23%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 412 (M+H)。ESI/APCI (-): 410 (M-H)。0.137 g (29%) の2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノンも単離された。

【0914】

工程2: 2-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Pに従って、THF (3 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノン (0.137 g、0.461 mmol) の溶液、及びフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物 (0.203 g、0.540 mmol) から調製した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.0

97 g (56%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 376、378 (M+H)。ESI/APCI (-): 374、376 (M-H)。

【0915】

工程3: 2-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(0.5 mL)中の2-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノン(0.050 g、0.133 mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.102 g、0.665 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.036 g (58%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 449 (M+H)。ESI/APCI (-): 447 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.86 (1H, s); 8.01 (1H, d); 7.66 (2H, dd); 6.99~7.20 (4H, m); 6.35 (1H, d); 6.12 (1H, d); 6.05 (2H, d); 5.72 (1H, s); 3.69 (2H, t); 3.62 (6H, s); 3.02 (2H, t)。

10

【0916】

実施例333: 3-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテートの調製

20

工程1: 3-(1H-インドール-5-イル)プロピルアセテートを、一般手順Qに従って、ジクロロメタン(150 mL)中の3-(1H-インドール-5-イル)プロパン-1-オール(1.400 g、7.989 mmol)、DMAP(0.976 g、8.185 mmol)及び無水酢酸(1.900 mL、20.14 mmol)から調製した。溶液としてジクロロメタンを用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色油として1.590 g (92%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 218 (M+H)

【0917】

工程2: 3-(3-ホルミル-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテートを、一般手順Rに従って、ジクロロメタン(40 mL)中の塩化オキサリル(0.800 mL、9.139 mmol)の溶液、DMF(0.750 mL、9.687 mmol)、及びジクロロメタン(15 mL)中の3-(1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート(1.590 g、7.318 mmol)の溶液から調製した。減圧下での有機相の濃縮後に得られた残渣を乾燥させ、ベージュ色の固体として1.700 g (95%) の所望の化合物を得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI (+): 246 (M+H)。ESI/APCI (-): 244 (M-H)。

30

【0918】

工程3: 5-(3-アセトキシプロピル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル(35 mL)中の3-(3-ホルミル-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート(1.710 g、6.931 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート(1.820 g、8.339 mmol)及びDMAP(0.090 g、0.737 mmol)から調製し、淡黄色固体として2.350 g (98%) の所望の産物を得た。ESI/APCI (+): 346 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.06 (1H, s); 8.63 (1H, s); 8.02 (1H, d); 7.98 (1H, s); 7.31 (1H, dd); 3.99 (2H, t); 2.76 (2H, t); 2.01 (3H, s); 1.92 (2H, m); 1.66 (9H, s)。

40

【0919】

工程4: 3-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテートを、一般手順Kに従っ

50

て、エタノール（0.5 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.132 g、0.489 mmol）及びトリエチルアミン（0.100 mL、0.717 mmol）の混合物、5-（3-アセトキシプロピル）-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.340 g、0.984 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-ベンジリデン-5-メトキシピリジン-3-アミン（0.980 mmol）の溶液から60℃で72時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→5%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色油として0.224 g（50%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：458（M+H）。ESI/APCI（-）：456（M-H）。

10

【0920】

実施例334：1-（5-（3-ヒドロキシプロピル）-1H-インドール-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンの調製
1-（5-（3-ヒドロキシプロピル）-1H-インドール-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）-2-フェニルエタノンを、一般手順Sに従って、THF（3 mL）及びメタノール（3 mL）中の3-（3-（2-（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-5-イル）プロピルアセテート（0.224 g、0.490 mmol）の溶液、及び炭酸カリウム（0.135 g、0.977 mmol）から調製した。反応混合物を45℃で3時間加熱した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→7%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.072 g（35%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：416（M+H）。ESI/APCI（-）：414（M-H）

20

【0921】

実施例335：2-（3-フルオロフェニル）-2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノンの調製
工程1：2-（3-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン（15 mL）中の1H-インドール（0.292 g、2.492 mmol）の溶液、ヘキサン（3.240 mL、3.240 mmol）中の1M塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及びジクロロメタン（2 mL）中の2-（3-フルオロフェニル）アセチルクロリド（0.559 g、3.184 mmol）の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→80%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.459 g（73%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：254（M+H）。ESI/APCI（-）：252（M-H）。

30

【0922】

工程2：2-ブロモ-2-（3-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノンを、一般手順Pに従って、THF（12 mL）中の2-（3-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノン（0.459 g、1.812 mmol）の溶液、及びフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物（0.749 g、1.994 mmol）から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→80%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.466 g（77%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：332、334（M+H）。ESI/APCI（-）：330、332（M-H）。

40

【0923】

工程3：アセトニトリル（0.3 mL）中の2-ブロモ-2-（3-フルオロフェニル）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノン（0.054 g、0.164 mmol）及びトリエチルアミン（0.046 mL、0.328 mmol）の溶液に、2-（3-アミノ-5-メトキシフェノキシ）エタノール（0.030 g、0.164 mmol）を添

50

加した。反応混合物を室温で4日間、攪拌して、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（10%→100%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（2%→8%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製によって、黄色固体として0.030g（42%）の2-（3-フルオロフェニル）-2-（（3-（2-ヒドロキシエトキシ）-5-メトキシフェニル）アミノ）-1-（1H-インドール-3-イル）エタノンを得た。ESI/APCI（+）：435（M+H）。ESI/APCI（-）：433（M-H）。

【0924】

実施例336：2-（3-（2-（5-メトキシピラジン-2-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）アセチル）-1H-インドール-7-イル）エチルアセテートの調製

10

工程1：エタノール中の5-メトキシ-N-（（5-メトキシピラジン-2-イル）メチレン）ピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール（0.5mL）中の5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒド（0.130g、0.941mmol）及び5-メトキシピリジン-3-アミン（0.133g、1.071mmol）の溶液を60℃で16時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI（+）：245（M+H）。

【0925】

工程2：2-（3-（2-（5-メトキシピラジン-2-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）アセチル）-1H-インドール-7-イル）エチルアセテートを、一般手順Lに従って、エタノール（1mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135g、0.500mmol）及びトリエチルアミン（0.717mL、0.500mmol）の混合物、7-（2-アセトキシエチル）-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル（0.331g、0.998mmol）、並びにエタノール（1mL）中の5-メトキシ-N-（（5-メトキシピラジン-2-イル）メチレン）ピリジン-3-アミン（0.999mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（0%→7%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.281g（59%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：476（M+H）。ESI/APCI（-）：474（M-H）。

20

30

【0926】

実施例337：1-（7-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-（5-メトキシピラジン-2-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）エタノンの調製

1-（7-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-（5-メトキシピラジン-2-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）エタノンを、一般手順Sに従って、THF（4mL）及びメタノール（4mL）の混合物中の2-（3-（2-（5-メトキシピラジン-2-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）アセチル）-1H-インドール-7-イル）エチルアセテート（0.280g、0.589mmol）の溶液、並びに炭酸カリウム（0.163g、1.178mmol）から調製した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（1%→10%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.084g（33%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：434（M+H）。ESI/APCI（-）：432（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.76（1H, s）；8.53（1H, s）；8.26（1H, s）；8.02（1H, d）；7.87（1H, d）；7.55（1H, d）；7.04～7.19（2H, m）；6.85（1H, s）；6.69（1H, d）；6.37（1H, d）；3.86（3H, s）；3.66～3.77（5H, m）；3

40

50

. 03 (2H, t)。

【0927】

実施例338：2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートの調製

工程1：エタノール中の5-メトキシ-N-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イルメチレン)ピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール(0.5mL)中のピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.139g、0.951mmol)及び5-メトキシピリジン-3-アミン(0.121g、0.975mmol)の溶液を60℃で5.5時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+):253(M+H)。

【0928】

工程2：2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール(1mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135g、0.500mmol)及びトリエチルアミン(0.070mL、0.550mmol)の混合物、7-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.331g、0.998mmol)、並びにエタノール(1mL)中の5-メトキシ-N-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イルメチレン)ピリジン-3-アミン(0.999mmol)の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→7%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、赤色の油として0.130g(27%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):484(M+H)。ESI/APCI(-):482(M-H)。

【0929】

実施例339：1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順Sに従って、THF(2mL)及びメタノール(2mL)中の2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテート(0.130g、0.269mmol)の溶液、並びに炭酸カリウム(0.074g、0.538mmol)から調製した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.053g(44%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):442(M+H)。ESI/APCI(-):440(M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.05(1H, br s); 8.77(1H, s); 8.60(1H, d); 8.03(1H, d); 7.89(1H, d); 7.59(1H, d); 7.51(1H, d); 7.00~7.23(3H, m); 6.76~6.91(2H, m); 6.55~6.68(2H, m); 6.42(1H, d); 4.70(1H, br s); 3.61~3.79(5H, m); 3.01(2H, t)。

【0930】

実施例340：2-(3-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートの調製

工程1：エタノール中のN-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)-5-メ

10

20

30

40

50

トキシピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール（0.5 mL）中の5-フルオロニコチンアルデヒド（0.125 g、0.999 mmol）及び5-メトキシピリジン-3-アミン（0.124 g、0.999 mmol）の溶液を60℃で4時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0931】

工程2：2-（3-（2-（5-フルオロピリジン-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）アセチル）-1H-インドール-7-イル）エチルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール（1 mL）中の3-ベンジル-5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド（0.135 g、0.500 mmol）及びトリエチルアミン（0.070 mL、0.500 mmol）の混合物、7-（2-アセトキシエチル）-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.331 g、0.998 mmol）、並びにエタノール（1 mL）中のN-（（5-フルオロピリジン-3-イル）メチレン）-5-メトキシピリジン-3-アミン（0.999 mmol）の溶液から70℃で2日間加熱して調製した。ジクロロメタンからの析出による精製によって、白色固体として0.254 g（55%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：463（M+H）。ESI/APCI（-）：461（M-H）。

【0932】

実施例341：2-（5-フルオロピリジン-3-イル）-1-（7-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）エタノンの調製

2-（5-フルオロピリジン-3-イル）-1-（7-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）エタノンを、一般手順Sに従って、THF（3 mL）及びメタノール（3 mL）の混合物中の2-（3-（2-（5-フルオロピリジン-3-イル）-2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）アセチル）-1H-インドール-7-イル）エチルアセテート（0.190 g、0.411 mmol）の溶液、並びに炭酸カリウム（0.114 g、0.822 mmol）から調製した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配（1%→10%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として0.074 g（43%）の所望の化合物を得た。ESI/APCI（+）：421（M+H）。ESI/APCI（-）：419（M-H）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 8.93（1H, s）；8.79（1H, s）；8.44（1H, d）；8.02（1H, d）；7.83~7.96（2H, m）；7.55（1H, d）；7.03~7.21（2H, m）；6.79~6.93（2H, m）；6.36（1H, d）；3.65~3.79（5H, m）；3.03（2H, t）。

【0933】

実施例342：2-（3-（2-（（5-メトキシピリジン-3-イル）アミノ）-2-フェニルアセチル）-1H-インドール-5-イル）エチルアセテートの調製

工程1：2-（1H-インドール-5-イル）エチルアセテートを、一般手順Qに従って、ジクロロメタン（250 mL）中の2-（1H-インドール-5-イル）エタノール（2.310 g、14.33 mmol）、DMAP（3.500 g、28.66 mmol）及び無水酢酸（3.500 mL、37.26 mmol）から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配（15%→70%）を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として2.580 g（89%）の所望の化合物を得た。

【0934】

工程2：2-（3-ホルミル-1H-インドール-5-イル）エチルアセテートを、一般手順Rに従って、ジクロロメタン（8 mL）中の塩化オキサリル（1.330 mL、15.23 mmol）の溶液、DMF（1.180 mL、15.23 mmol）、並びにジクロロメタン（20 mL）中の2-（1H-インドール-5-イル）エチルアセテート（2

． 580 g、12.69 mmol) の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (30%→100%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として2.780 g (95%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 232 (M+H); 254 (M+Na)。ESI/APCI (-): 230 (M-H)。

【0935】

工程3: 5-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルを、一般手順Fに従って、アセトニトリル (50 mL) 中の2-(3-ホルミル-1H-インドール-5-イル) エチルアセテート (2.780 g、12.02 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.150 g、14.43 mmol) 及びDMA P (0.294 g、2.406 mmol) から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配 (5%→50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として3.940 g (99%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 354 (M+Na)。

【0936】

工程4: 2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-イル) エチルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール (1.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、5-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.331 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中のN-ベンジリデン-5-メトキシピリジン-3-アミン (0.996 mmol) の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.216 g (49%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 444 (M+H)。ESI/APCI (-): 442 (M-H)。

【0937】

実施例343: 1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-フェニルエタノンの調製

1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-フェニルエタノンを、一般手順Sに従って、THF (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-フェニルアセチル)-1H-インドール-5-イル) エチルアセテート (0.216 g、0.487 mmol) の溶液、並びに炭酸カリウム (0.135 g、0.977 mmol) から調製した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの析出によって、0.075 g (38%) のベージュ色の固体を得た。ESI/APCI (+): 402 (M+H)。ESI/APCI (-): 400 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.10 (1H, br s); 8.86 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.85 (1H, d); 7.66 (2H, d); 7.51 (1H, d); 7.38 (1H, d); 7.26~7.35 (2H, m); 7.17~7.25 (1H, m); 7.09 (1H, d); 6.79 (1H, s); 6.68 (1H, d); 6.17 (1H, d); 4.62 (1H, t); 3.72 (3H, s); 3.54~3.66 (2H, m); 2.80 (2H, t)。

【0938】

実施例344: 2-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) アセチル)-1H-インドール-5-イル) エチルアセテートの調製

2-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、5-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.331 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の5-メトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)ピリジン-3-アミン(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.311 g(65%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 476 (M+H)。ESI/APCI(-): 474 (M-H)。

10

【0939】

実施例345: 1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンの調製

1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Sに従って、THF(7.5 mL)及びメタノール(7.5 mL)中の2-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテート(0.311 g、0.654 mmol)の溶液、並びに炭酸カリウム(0.181 g、1.210 mmol)から調製した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のアセトニトリルからの析出によって、ベージュ色の固体として0.165 g(58%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 434 (M+H)。ESI/APCI(-): 432 (M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.10(1H, br s); 8.75(1H, s); 8.52(1H, s); 8.26(1H, s); 8.01(1H, s); 7.86(1H, d); 7.56(1H, d); 7.40(1H, d); 7.11(1H, d); 6.84(1H, br s); 6.68(1H, d); 6.33(1H, d); 4.64(1H, t); 3.86(3H, s); 3.74(3H, s); 3.55~3.67(2H, m); 2.81(2H, t)。

20

30

【0940】

実施例346: 2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテートの調製

2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール(1.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.070 mL、0.505 mmol)の混合物、5-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.331 g、0.999 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の5-メトキシ-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)ピリジン-3-アミン(0.999 mmol)の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.218 g(45%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 484 (M+H)。ESI/APCI(-): 482 (M-H)。

40

【0941】

50

実施例 347: 1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンの調製

1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノンを、一般手順 S に従って、THF (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の 2-(3-(2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アセチル)-1H-インドール-5-イル)エチルアセテート (0.218 g, 0.451 mmol) の溶液、並びに炭酸カリウム (0.124 g, 0.904 mmol) から調製した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1%→10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のエタノールからの析出によって、ピンク色の固体として 0.077 g (39%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 442 (M+H)。ESI/APCI (-): 440 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.95 (1H, br s); 8.68 (1H, s); 8.52 (1H, d); 7.94 (1H, s); 7.81 (1H, d); 7.52 (1H, d); 7.44 (1H, d); 7.29 (1H, d); 7.04~7.15 (1H, m); 7.01 (1H, d); 6.68~6.83 (2H, m); 6.58 (1H, s); 6.52 (1H, d); 6.31 (1H, d); 4.55 (1H, t); 3.64 (3H, s); 3.46~3.58 (2H, m); 2.72 (2H, t)。

【0942】

実施例 348: 2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートの調製

工程 1: エタノール中の N-(4-フルオロベンジリデン)-5-メトキシピリジン-3-アミンの溶液を、エタノール (0.5 mL) 中の 4-フルオロベンズアルデヒド (0.120 g, 0.967 mmol) 及び 5-メトキシピリジン-3-アミン (0.121 g, 0.975 mmol) の溶液を 60℃ で 20 時間加熱することによって調製した。イミンの形成は定量的なものであり、この溶液を更に精製することなく使用した。

【0943】

工程 2: 2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルアセテートを、一般手順 K に従って、エタノール (1 mL) 中の 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g, 0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL, 0.505 mmol) の混合物、7-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.331 g, 0.998 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の N-(4-フルオロベンジリデン)-5-メトキシピリジン-3-アミン (0.999 mmol) の溶液から 70℃ で 2 日間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→7%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として 0.191 g (41%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 462 (M+H)。ESI/APCI (-): 460 (M-H)。

【0944】

実施例 349: 2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンの調製

2-(4-フルオロフェニル)-1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンを、一般手順 S に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (3 mL) の混合物中の 2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)

アセチル) - 1H-インドール-7-イル) エチルアセテート (0.190 g、0.412 mmol) の溶液、並びに炭酸カリウム (0.114 g、0.823 mmol) から調製した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1% → 10%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法5) によって、黄色粉末として0.038 g (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 420 (M+H)。ESI/APCI (-): 418 (M-H)。

【0945】

実施例350: 4-(3-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ)-5-メトキシフェノキシ) ブタン酸の調製

ジオキサン (3 mL) 中の4-(3-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ)-5-メトキシフェノキシ) ブタン酸エチル (0.050 g、0.103 mmol) の溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液 (0.308 mL、0.308 mmol) を添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌した。1N塩酸溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。分取HPLC (XBridgeカラム、方法2) による精製、その後のジクロロメタン中のメタノールの勾配 (1% → 7%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の固体として0.009 g (19%) の4-(3-(2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル) アミノ)-5-メトキシフェノキシ) ブタン酸を得た。ESI/APCI (+): 459 (M+H)。ESI/APCI (-): 457 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.14 (1H, br s); 8.89 (1H, s); 8.16 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.25~7.35 (2H, m); 7.12~7.24 (3H, m); 6.31 (1H, d); 5.99~6.12 (3H, m); 5.71 (1H, s); 3.84 (2H, t); 3.61 (3H, s); 2.73 (1H, br s); 2.32 (2H, t); 1.86 (2H, m)。

【0946】

実施例351: 2-(3-(2-(3,5-ジメトキシフェニル) アミノ)-2-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) アセチル)-1H-インドール-5-イル) エチルアセテートの調製

2-(3-(2-(3,5-ジメトキシフェニル) アミノ)-2-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) アセチル)-1H-インドール-5-イル) エチルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール (1.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.070 mL、0.505 mmol) の混合物、5-(2-アセトキシエチル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.331 g、0.999 mmol)、並びにエタノール (1 mL) 中の3,5-ジメトキシ-N-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチレン) アニリン (0.999 mmol) の溶液から70℃で一晩加熱して調製した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (5% → 50%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、油として0.250 g (50%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 513 (M+H)。ESI/APCI (-): 511 (M-H)。

【0947】

実施例352: 2-(3-(2-(3,5-ジメトキシフェニル) アミノ)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタノンの調製

2-(3-(2-(3,5-ジメトキシフェニル) アミノ)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタノンを、一般手順Sに従って、THF (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の2-(3-(2-(3,5-ジメトキシフェニル) アミノ)-2-(ピラゾロ [1, 5-

10

20

30

40

50

a] ピリジン-2-イル) アセチル) -1H-インドール-5-イル) エチルアセテート (0.250 g、0.488 mmol) の溶液、並びに炭酸カリウム (0.135 g、0.977 mmol) から調製した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配 (15%→70%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のエタノールからの析出によって、ベージュ色の固体として 0.086 g (37%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 471 (M+H)。ESI/APCI (-): 469 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.99 (1H, br s); 8.74 (1H, s); 8.58 (1H, d); 8.01 (1H, s); 7.59 (1H, d); 7.36 (1H, d); 7.00~7.20 (2H, m); 6.80 (1H, t); 6.64 (1H, s); 6.26 (2H, s); 6.09 (2H, s); 5.74 (1H, s); 4.62 (1H, t); 3.62 (6H, s); 3.58 (2H, m); 2.79 (2H, t)。

10

【0948】

実施例353: 3-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル) アセチル)-1H-インドール-5-イル) プロピルアセテートの調製

3-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル) アセチル)-1H-インドール-5-イル) プロピルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール (0.5 mL) 中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド (0.135 g、0.500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) の混合物、5-(3-アセトキシプロピル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.353 g、1.022 mmol)、並びにエタノール (2 mL) 中の5-メトキシ-N-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イルメチレン)ピリジン-3-アミン (0.951 mmol) の溶液から60℃で72時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→5%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.233 g (46%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 498 (M+H)。ESI/APCI (-): 496 (M-H)。

20

【0949】

実施例354: 1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル) エタノンの調製

メタノール (3 mL)、THF (3 mL) 及び水 (0.5 mL) の混合物中の3-(3-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル) アセチル)-1H-インドール-5-イル) プロピルアセテート (0.233 g、0.468 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.135 g、0.977 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解して、クエン酸バッファー (pH 5) 溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配 (0%→7%) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製 (XBridgeカラム、方法3) によって、ベージュ色の固体として0.040 g (19%) の1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ)-2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル) エタノンを得た。ESI/APCI (+): 456 (M+H)。ESI/APCI (-): 454 (M-H)。

40

【0950】

実施例355: 3-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) アセチル)-1H-インドール-5-イル) プロピ

50

ルアセテートの調製

3-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.135 g、0.500 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、5-(3-アセトキシプロピル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.340 g、0.984 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中の5-メトキシ-N-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチレン)ピリジン-3-アミン(0.941 mmol)の溶液から60℃で48時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→5%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色固体として0.397 g(64%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+):490(M+H)。ESI/APCI(-):488(M-H)。

10

【0951】

実施例356:1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノールの調製

1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノールを、一般手順Sに従って、THF(4 mL)及びメタノール(4 mL)中の3-(3-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート(0.297 g、0.607 mmol)の溶液、並びに炭酸カリウム(0.171 g、1.237 mmol)から調製した。反応混合物を45℃で5時間加熱した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、淡黄色固体として0.090 g(33%)の所望の産物を得た。ESI/APCI(+):448(M+H)。

20

【0952】

実施例357:2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノールの調製

30

工程1:ジクロロメタン(4.3 mL)中の1-(7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノール(0.089 g、0.319 mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.065 mL、0.498 mmol)及び塩化メシル(0.028 mL、0.468 mmol)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。水を添加して、相を分離した。有機相を水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、2-(3-(2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルメタンスルホネートを定量的に得て、これを更に精製することなく使用した。ESI/APCI(+):358(M+H)。

40

【0953】

メタノール(3.6 mL)中の2-(3-(2-フェニルアセチル)-1H-インドール-7-イル)エチルメタンスルホネート(0.319 mmol)の溶液に、ナトリウムチオメトキシド(0.045 g、0.642 mmol)を添加した。室温で18時間後、ナトリウムチオメトキシド(0.045 g、0.642 mmol)を更に添加した。反応混合物を室温で8.5時間攪拌した。ナトリウムチオメトキシド(0.018 g、0.257 mmol)を添加した後、室温での攪拌を18時間継続した。反応混合物を酢酸エチルと水とで分配した。相が分離された。有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(15%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色粉末

50

として0.041 g (42%) の1-(7-(2-(メチルチオ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 310 (M+H)。ESI/APCI (-): 308 (M-H)。

【0954】

工程2: 0℃で冷却したジクロロメタン(1 mL)中の1-(7-(2-(メチルチオ)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.087 g、0.236 mmol)の溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(0.125 g、0.507 mmol)を少量ずつ添加した。室温で2時間後、3-クロロペルオキシ安息香酸(0.040 g、0.174 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(40%→90%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色粉末として0.037 g (46%) の1-(7-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 342 (M+H); 364 (M+Na)。ESI/APCI (-): 340 (M-H)。

【0955】

工程3: 0℃で冷却したTHF(1.3 mL)中の1-(7-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノン(0.037 g、0.108 mmol)の溶液に、THF(1.6 mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.058 g、0.154 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で4時間攪拌した。3,5-ジメトキシアニリン(0.167 g、1.090 mmol)を添加した。反応混合物を3時間還流して、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと1N塩酸溶液とで分配した。相が分離された。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(40%→90%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の粉末として0.035 g (66%) の2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(7-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-フェニルエタノンを得た。ESI/APCI (+): 493 (M+H); 515 (M+Na)。ESI/APCI (-): 491 (M-H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.22 (1H, br s); 8.93 (1H, s); 8.06 (1H, t); 7.63 (2H, m); 7.26 (2H, m); 7.13~7.20 (3H, m); 6.35 (1H, d); 6.11 (1H, d); 6.06 (2H, s); 5.71 (1H, s); 3.61 (6H, s); 3.47 (2H, m); 3.33 (2H, m); 3.02 (3H, s)。

【0956】

実施例358: 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)エタノンの調製

工程1: 1-(5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)エタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン(2.5 mL)中の5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1H-インドール(0.130 g、0.449 mmol)の溶液、ヘキサン(0.584 mL、0.584 mmol)中の1M塩化ジエチルアルミニウム溶液、及びジクロロメタン(1 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)アセチルクロリド(0.101 g、0.584 mmol)の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(5%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.042 g (22%) の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+): 426 (M+H)。ESI/APCI (-): 424 (M-H)。

【0957】

工程2：2-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Pに従って、THF(1 mL)中の1-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)エタノン(0.042 g、0.099 mmol)の溶液、及びフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.045 g、0.118 mmol)から調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(1%→10%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.020 g(52%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 390、392 (M+H)。ESI/APCI(-): 388、390 (M-H)。

10

【0958】

工程3：2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Eに従って、アセトニトリル(0.5 mL)中の2-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)エタノン(0.020 g、0.051 mmol)及び3,5-ジメトキシアニリン(0.039 g、0.256 mmol)からマイクロ波オーブンにおいて100℃で15分間マイクロ波を照射して調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(20%→100%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、固体として0.008 g(34%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 463 (M+H)。ESI/APCI(-): 461 (M-H)。

20

【0959】

実施例359：3-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテートの調製

3-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテートを、一般手順Kに従って、エタノール(0.5 mL)中の3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-3-イウムクロリド(0.133 g、0.486 mmol)及びトリエチルアミン(0.100 mL、0.717 mmol)の混合物、5-(3-アセトキシプロピル)-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.350 g、1.013 mmol)、並びにエタノール(1 mL)中のN-(4-フルオロベンジリデン)-5-メトキシピリジン-3-アミン(0.967 mmol)の溶液から60℃で24時間加熱して調製した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→5%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、褐色油として0.193 g(40%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI(+): 476 (M+H)。ESI/APCI(-): 474 (M-H)。

30

【0960】

実施例360：2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンの調製

40

2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)エタノンを、一般手順Sに従って、THF(3 mL)及びメタノール(3 mL)の混合物中の3-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)アセチル)-1H-インドール-5-イル)プロピルアセテート(0.193 g、0.406 mmol)、並びに炭酸カリウム(0.117 g、0.847 mmol)から調製した。反応混合物を45℃で5時間加熱した。ジクロロメタン中のメタノールの勾配(0%→5%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後のジクロロメタンからの析出によって、白色固体として0.027 g(15%)の所望の産

50

物を得た。ESI/APCI (+) : 434 (M+H)。ESI/APCI (-) : 432 (M-H)。

【0961】

実施例361 : 2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノールの調製

工程1 : 2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノンを、一般手順Oに従って、ジクロロメタン(5 mL)中の5-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-インドール(0.430 g, 1.561 mmol)、ヘキサン(0.322 mL, 0.322 mmol)中の1 M塩化ジエチルアルミニウムの溶液、及びジクロロメタン(5 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)アセチルクロリド(0.322 mL, 2.351 mmol)の溶液から調製した。ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(2%→70%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、0.062 (13%)の所望の化合物を得た。ESI/APCI (+) : 298 (M+H)。ESI/APCI (-) : 296 (M-H)。

【0962】

工程2 : 0℃で冷却したTHF(2.5 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノール(0.060 g, 0.202 mmol)の溶液に、THF(2.5 mL)中のフェニルトリメチルアンモニウム三臭化物(0.106 g, 0.282 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を0℃で1時間、及び室温で5時間撹拌した。3,5-ジメトキシアニリン(0.309 g, 2.021 mmol)を添加して、反応混合物を2時間還流した。室温まで冷却した後、1 N塩酸溶液を添加して、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(5%→50%)を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製、その後の分取HPLCによる精製(XBridgeカラム、方法2)によって、白色固体として0.025 g (28%)の2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)エタノールを得た。ESI/APCI (+) : 449 (M+H)。ESI/APCI (-) : 447 (M-H)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.07 (1H, br s); 8.84 (1H, d); 7.99 (1H, s); 7.59~7.72 (2H, m); 7.36 (1H, d); 7.02~7.19 (3H, m); 5.98~6.13 (3H, m); 5.74 (1H, s); 3.62 (6H, s); 3.52~3.60 (2H, m); 2.78 (2H, t)。

【0963】

限定されるものではないが、本明細書に記載されるものと同様のプロトコルを用いることによって調製することができる本発明の化合物の幾つかの更なる例は以下のとおりである：

4-((3-((1-(4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ブタン酸；

2-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-インドール-3-イル)-2-((3-メトキシ-5-(2-(メチルスルホニル)エチル)フェニル)アミノ)エタノール；

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-フルオロ-7-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)エタノール；

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-((メチルスルホニル)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール；

2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-1-(5-(3-(ジメチルアミノ)

10

20

30

40

50

プロピル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) エタノン;

2 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) - 1 - (7 - (3-アミノプロピル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) エタノン;

2 - (ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) - 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (7 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1H-インドール-3-イル) エタノン;

3 - (3 - (2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (5-フェニルイソオキサゾール-3-イル) アセチル) - 1H-インドール-5-イル) プロパン酸;

1 - (5 - (2-アミノエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) エタノン;

1-メチル-4 - ((2 - (5 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソ-1-フェニルエチル) アミノ) ピロリジン-2-オン;

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシ-5 - ((メチルアミノ) メチル) フェニル) アミノ) - 2 - (3-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) エタノン;

2 - (6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [3, 4-d] チアゾール-2-イル) - 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエチル) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) エタノン;

2 - ((3 - (2-アミノエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) エタノン;

2 - (ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシ-5 - (2 - (ピロリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) エタノン;

2 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル) エタノン;

2 - (3 - ((1 - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 5-メトキシフェニル) 酢酸;

2 - ((3 - (3-アミノプロポキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) エタノン;

1 - (5 - (アミノメチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) エタノン;

1 - (7 - (アミノメチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) エタノン;

1 - (5 - (2-アミノエチル) - 1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) エタノン;

1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシ-5 - (2 - (メチルスルホニル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 2 - (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) エタノン;

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) エタノン;

2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (7 - (2-ヒドロキシエチル)

10

20

30

40

50

- 1 H-インドール-3-イル) - 2 - (p-トリル) エタノン;
 2 - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (7 - (2-ヒドロキシエチル) - 1 H-インドール-3-イル) エタノン;
 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5 - (2-ヒドロキシエチル) - 1 H-インドール-3-イル) - 2 - フェニルエタノン;
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H-インドール-3-イル) - 2 - (4-フルオロフェニル) エタノン;
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (5 - (2-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1 H-インダゾール-3-イル) エタノン;
 2 - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メトキシフェニル) アミノ) - 1 - (1-メチル-1 H-インダゾール-3-イル) エタノン;
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 1 - (5 - (2-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1 H-インダゾール-3-イル) - 2 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタノン;
 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1 H-インドール-3-イル) - 2 - ((3-メトキシ-5 - (メチルスルホニル) メチル) フェニル) アミノ) エタノン;
 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) - 2 - (3-メチルピリジン-2-イル) - 1 - (7 - ((メチルスルホニル) メチル) - 1 H-インドール-3-イル) エタノン;
 及び、
 3 - (3 - (2 - (6-シアノピリジン-2-イル) - 2 - ((3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) アセチル) - 1 H-インドール-5-イル) プロパン酸。

【0964】

Bパート

実施例362：本発明の化合物の抗ウイルス活性

デングウイルスについて、Ver o-B細胞 (5×10^4) を96ウェルプレートに播種した。翌日 (One day later)、培養培地を二段階希釈の化合物 (濃度範囲: $50 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 0.004 \mu\text{g}/\text{mL}$) と、 $100 \mu\text{L}$ のデングウイルス接種材料 (DENV) とを含む $100 \mu\text{L}$ のアッセイ培地に交換した。2時間のインキュベーション期間後、細胞単層をアッセイ培地で3回洗浄して、付着しなかった残存ウイルスを取り除き、培養物を阻害剤の存在下において4日間 (DENV-2 NGC)、5日間 (DENV-4株 Dak HD 34 460) 又は7日間若しくは8日間 (DENV-1ジブチ株 D1/H/IMTSSA/98/606 及び DENV-3株 H87プロトタイプ) 更にインキュベートした。上清を回収して、ウイルスRNAの負荷量 (load) をリアルタイム定量的 RT-PCRによって決定した。ウイルスRNAの複製を50%阻害するのに必要となる化合物の濃度として定義される50%有効濃度 (EC_{50}) を、対数補間 (logarithmic interpolation) を用いて決定した。

【0965】

DENV-2 NGCに対する化合物の抗ウイルス活性を、1ウェル当たりより少ない細胞を播種した (2×10^4 細胞/ウェル) ことを除き上記のプロトコルを用いて、腺癌性のヒト肺基底上皮細胞 (A549細胞) でも試験した。

【0966】

黄熱病ウイルスについて、Ver o-B細胞 (5×10^4) を96ウェルプレートに播種した。翌日、培養培地を二段階希釈の化合物 (濃度範囲 $50 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 0.004 \mu\text{g}/\text{mL}$) と、 $100 \mu\text{L}$ の黄熱病ウイルス接種材料 (YFV-17D) とを含む $100 \mu\text{L}$ のアッセイ培地に交換した。2時間のインキュベーション期間後、細胞単層をアッセイ培地で3回洗浄して、付着しなかった残存ウイルスを取り除き、培養物を阻害剤の存在下において4日間更にインキュベートした。上清を回収して、ウイルスRNAの負荷量をリアルタイム定量的 RT-PCRによって決定した。ウイルスRNAの複製を50%阻害

するのに必要となる化合物の濃度として定義される50%有効濃度（EC₅₀）を、対数補間を用いて決定した。

【0967】

定量的逆転写酵素－PCR（RT-qPCR）

RNAを、NucleoSpin 96 Virusキット（Macherey-Nagel、ドイツ、デュレン）をメーカーによって説明されたとおりに用いて100μL（又は場合によっては150μL）の上清から単離した。TaqManプライマー（DENV-For、DENV-Rev、YFV-For、YFV-Rev；表2）及びTaqManプローブ（DENV-Probe及びYFV-Probe；表2）の配列は、Primer Expressソフトウェア（バージョン2.0；Applied Biosystems、ベルギー、レニク）を用いて各フラビウイルス非構造遺伝子3（NS3）又はNS5から選択した。TaqManプローブの5'末端をレポーター色素として6-カルボキシフルオレセイン（FAM）で、また3'末端をクエンチャーとして小溝結合剤（MGB）で蛍光標識した（表2）。一工程定量的RT-PCRを、13.9375μLのH₂O、6.25μLのマスターミックス（Eurogentec、ベルギー、スラン）、0.375μLのフォワードプライマー、0.375μLのリバースプライマー、1μLのプローブ、0.0625μLの逆転写酵素（Eurogentec）及び3μLのサンプルを含む総量25μLで実施した。RT-PCRを、下記条件を用いたABI 7500 Fast Real-Time PCR System（Applied Biosystems、米国、ニュージャージー州、Branchburg）を用いて実施した：48℃で30分及び95℃で10分、その後の95℃で15秒と60℃で1分とを40サイクル。データを、ABI PRISM 7500 SDSソフトウェア（バージョン1.3.1；Applied Biosystems）を用いて分析した。絶対的定量化について、検量線を、既知濃度のテンプレート調製物の10倍希釈物を用いて作成した。

【0968】

表2：リアルタイム定量的RT-PCRに使用されるプライマー及びプローブ。

【表2】

プライマー／プローブ	配列（5'→3'） ^a	ソース	標的
Primer/Probe	Sequence (5'→3') ^a	Source ^b	Target
DENV-For	TCGGAGCCGGAGTTTACAAA (SEQ ID N.1)	DENV 2 NGC	NS3
DENV-Rev	TCTTAACGTCGCGCCATGAT (SEQ ID N.2)		
DENV-Probe	FAM -ATTCCACACAATGTGGCAT- MGB (SEQ ID N.3)		
DenS	GGATAGACCAGAGATCCTGCTGT (SEQ ID N.4)	DENV-1, -3, -4	NS5
DenAS1-3	CATTCCATTTCTGGCGTTC (SEQ ID N.5)	DENV-1, -3	
DenAS4	CAATCCATCTTGGCGGCTC (SEQ ID N.6)	DENV-4	
DEN_1-3 probe	FAM -CAGCATCATTCCAGGCACAG- MGB (SEQ ID N.7)	DENV-1, -3	
DEN_4 probe	FAM -CAACATCAATCCAGGCACAG- MGB (SEQ ID N.8)	DENV-4	
YFV-For	TGGCATATTCCAGTCAACCTTCT (SEQ ID N.9)	YFV-17D	NS3
YFV-Rev	GAAGCCCAAGATGGAATCAACT (SEQ ID N.10)		
YFV-Probe	FAM -TTCCACACAATGTGGCATG- MGB (SEQ ID N.11)		

^a レポーター色素（FAM）及びクエンチャー（MGB／TAMRA）要素は太字及び斜体で示す。

^b ゲノム内のプライマー及びプローブのヌクレオチド配列及び位置を、DENV 2 NGC（GenBankアクセッション番号M29095；Irie et al., 1989）、デングウイルス血清型1ジブチ株D1／H／IMTSSA／98／606（GenBankアクセッション番号AF298808）、デングウイルス血清型3 H87株プロトタイプ（c93130）、デングウイルス血清型4 Dak株HD34460（一部のみ、未公開配列が利用可能）、及びYFV-17D（GenBankアクセッション番号X03700；Rice et al., 1985）のヌクレオチド配列から推測した。

【0969】

細胞毒性アッセイ

化合物の潜在的な細胞毒性効果を感染していない静止状態のVero-B細胞において評価した。細胞を二段階希釈（ $50 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 0.004 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲）の化合物の存在下で96ウェルプレートにおいて 5×10^4 細胞/ウェルで播種し、4日間インキュベートした。培養培地を廃棄し、PBS中の3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-5-（3-カルボキシメトキシフェニル）-2-（4-スルホフェニル）-2H-テトラゾリウム/フェナジンメトスルフェート（MTS/PM S；Promega、オランダ、ライデン） $100 \mu\text{L}$ を各ウェルに加えた。 37°C で2時間のインキュベーション期間後、光学密度を 498 nm で決定した。細胞毒性活性を、下記式を用いて算出した：細胞生存（%） $= 100 \times (\text{OD}_{\text{化合物}} / \text{OD}_{\text{CC}})$ （式中、 $\text{OD}_{\text{化合物}}$ 及び OD_{CC} はそれぞれ、化合物で処理した感染していない細胞培養物、及び感染していない未処理細胞培養物の 498 nm での光学密度に対応する）。50%細胞毒性濃度（すなわち総細胞数を50%低減する濃度； CC_{50} ）を、線形補間を用いて算出した。

10

【0970】

細胞を 2×10^4 細胞/ウェルで播種したことを除き同様のプロトコルを用いて、A549細胞における細胞毒性を評価した。

【0971】

表3に、幾つかの例示的な本発明の化合物のVero-B細胞におけるDENV-2に対する活性及び細胞毒性を示す。

20

【0972】

【表 3 - 1】

Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-001	0.08	29	380	CPD-036	0.04	14	333
CPD-002	0.01	16	2307	CPD-037	1.20	19	16
CPD-003	0.11	13	114	CPD-039	2.48	15	6
CPD-004	0.19	11	57	CPD-040	4.24	> 129	> 30
CPD-005	0.93	5	6	CPD-041	0.50	14	29
CPD-006	0.75	6	8	CPD-042	12.51	> 138	> 11
CPD-007	2.53	5	2	CPD-043	0.29	> 126	> 440
CPD-008	2.42	12	5	CPD-044	6.48	65	10
CPD-009	0.66	4	7	CPD-045	0.06	> 139	> 2183
CPD-010	0.07	18	244	CPD-046	0.65	17	26
CPD-011	1.66	23	14	CPD-047	0.42	16	39
CPD-012	0.05	14	297	CPD-048	2.09	> 115	> 54
CPD-013	0.002	9	5726	CPD-049	0.08	> 134	> 1642
CPD-014	0.02	8	354	CPD-050	2.40	87	36
CPD-015	0.02	22	1065	CPD-051	2.47	> 125	> 51
CPD-016	5.01	54	11	CPD-052	3.72	52	14
CPD-018	0.37	19	52	CPD-053	0.02	18	774
CPD-019	0.14	71	514	CPD-054	2.09	> 115	> 54
CPD-020	0.14	16	114	CPD-055	0.07	50	759
CPD-021	1.62	> 115	> 70	CPD-056	0.45	> 139	> 312
CPD-022	12.80	77	6	CPD-057	6.05	15	2
CPD-023	0.30	16	53	CPD-058	2.85	64	22
CPD-024	0.50	14	27	CPD-059	1.25	16	13
CPD-025	0.68	48	69	CPD-060	10.33	> 113	> 10
CPD-026	17.19	> 138	> 8	CPD-061	1.71	59	34
CPD-027	0.13	15	111	CPD-062	0.58	> 134	> 230
CPD-028	135.17	> 144	> 1	CPD-063	14.33	> 134	> 9
CPD-029	0.84	65	78	CPD-064	8.75	72	8
CPD-030	0.09	> 126	> 1412	CPD-065	12.10	90	7
CPD-031	50.19	> 145	> 2	CPD-066	6.32	95	15
CPD-032	55.53	> 146	> 2	CPD-067	0.04	20	546
CPD-033	9.15	71	8	CPD-068	1.32	12	9
CPD-034	46.49	> 151	> 3	CPD-069	2.13	71	33
CPD-035	2.11	14	7	CPD-070	3.27	90	27

10

20

30

【表 3 - 2】

Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-071	60.85	135	2	CPD-109	0.53	84	159
CPD-072	6.84	68	10	CPD-110	0.58	73	127
CPD-073	2.35	76	32	CPD-111	0.44	> 115	> 263
CPD-074	0.81	77	95	CPD-112	3.27	12	4
CPD-075	1.52	102	67	CPD-113	0.49	> 112	> 232
CPD-076	3.77	115	31	CPD-114	1.10	52	48
CPD-077	0.04	13	313	CPD-115	10.58	49	5
CPD-078	11.64	109	9	CPD-116	0.14	13	88
CPD-080	0.99	> 124	> 125	CPD-117	3.57	> 133	> 37
CPD-081	10.76	50	5	CPD-118	0.01	13	943
CPD-082	61.85	109	2	CPD-119	0.03	13	372
CPD-083	0.03	26	941	CPD-120	0.02	11	674
CPD-084	0.03	> 127	> 4185	CPD-121	5.76	60	10
CPD-085	0.07	16	227	CPD-122	0.02	16	785
CPD-086	0.04	12	329	CPD-123	0.05	15	337
CPD-087	0.80	> 128	> 161	CPD-124	0.56	3	5
CPD-088	2.53	> 121	> 48	CPD-125	7.19	> 138	> 19
CPD-089	0.67	> 139	> 208	CPD-126	0.07	16	241
CPD-090	2.90	13	5	CPD-127	2.15	72	33
CPD-092	0.10	19	184	CPD-128	0.56	63	113
CPD-093	16.79	87	5	CPD-129	1.09	> 108	> 99
CPD-094	0.14	11	77	CPD-130	0.03	15	749
CPD-096	2.90	> 121	> 42	CPD-131	0.01	13	1779
CPD-097	2.32	12	5	CPD-132	0.05	12	235
CPD-098	10.69	> 121	> 11	CPD-133	0.04	19	499
CPD-099	1.76	12	7	CPD-134	0.46	49	106
CPD-100	12.03	42	3	CPD-135	40.66	> 124	> 3
CPD-101	4.90	11	2	CPD-136	0.22	> 120	> 545
CPD-102	0.62	65	105	CPD-137	0.05	> 128	> 2762
CPD-103	12.43	> 138	> 11	CPD-138	0.27	20	74
CPD-104	0.35	65	186	CPD-139	0.02	20	915
CPD-105	1.23	14	11	CPD-140	2.15	53	24
CPD-106	8.93	> 120	> 13	CPD-141	1.63	44	27
CPD-107	7.88	20	3	CPD-142	0.10	13	137

10

20

30

【表 3 - 3】

Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-144	0.06	20	320	CPD-198	0.14	16	119
CPD-146	0.05	25	498	CPD-199	24.90	> 120	> 4
CPD-148	0.07	44	594	CPD-200	2.24	54	24
CPD-149	0.03	14	554	CPD-201	12.23	74	6
CPD-150	0.03	105	3956	CPD-202	8.33	104	12
CPD-151	0.09	> 133	> 1443	CPD-203	0.73	> 134	> 185
CPD-152	0.09	75	814	CPD-205	0.06	14	244
CPD-153	0.29	> 133	> 454	CPD-206	0.02	12	625
CPD-154	0.06	44	778	CPD-207	3.83	16	4
CPD-155	0.08	15	191	CPD-208	0.37	> 102	> 279
CPD-156	0.02	11	865	CPD-209	1.12	> 100	> 89
CPD-157	0.05	15	299	CPD-210	0.20	13	68
CPD-158	0.09	63	746	CPD-211	2.83	> 111	> 39
CPD-159	0.11	67	624	CPD-212	0.42	> 110	> 260
CPD-170	0.44	26	58	CPD-213	0.06	15	256
CPD-173	0.02	69	3693	CPD-214	0.03	16	469
CPD-174	10.07	61	6	CPD-215	0.16	14	90
CPD-179	5.30	135	26	CPD-216	0.84	> 106	> 127
CPD-180	56.97	> 145	> 2	CPD-217	0.25	11	44
CPD-181	4.22	> 122	> 28	CPD-218	2.39	13	6
CPD-182	3.01	12	4	CPD-219	0.52	86	166
CPD-183	15.20	86	6	CPD-221	29.28	80	3
CPD-184	22.42	70	3	CPD-222	0.13	> 129	> 1003
CPD-186	4.35	40	9	CPD-223	57.95	> 128	> 2
CPD-187	3.18	58	18	CPD-224	0.05	> 134	> 2622
CPD-189	0.93	> 145	> 156	CPD-225	0.38	> 134	> 357
CPD-190	1.71	11	7	CPD-226	0.07	73	1005
CPD-191	2.58	13	5	CPD-227	0.27	> 124	> 454
CPD-192	5.62	50	9	CPD-228	1.62	13	8
CPD-193	0.72	> 133	> 185	CPD-229	2.40	> 115	> 48
CPD-194	0.94	61	65	CPD-230	0.12	21	176
CPD-195	12.73	65	5	CPD-231	1.22	18	15
CPD-196	62.56	> 139	> 2	CPD-232	0.10	> 125	> 1206
CPD-197	3.30	> 139	> 42	CPD-233	0.01	11	817

10

20

30

【表 3 - 4】

Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-234	0.05	15	319	CPD-270	0.13	> 128	> 1001
CPD-235	0.004	13	3701	CPD-272	0.47	> 124	> 263
CPD-236	0.02	69	4562	CPD-273	0.32	> 122	> 382
CPD-237	1.35	> 113	> 84	CPD-274	0.39	100	257
CPD-238	0.04	> 125	> 3548	CPD-275	9.96	> 126	> 13
CPD-239	22.65	> 125	> 6	CPD-276	2.62	23	9
CPD-240	0.11	63	578	CPD-277	0.29	16	54
CPD-241	0.04	58	1531	CPD-278	0.27	> 125	> 455
CPD-242	0.04	59	1340	CPD-279	0.18	> 124	> 682
CPD-243	1.69	13	8	CPD-280	0.78	> 139	> 179
CPD-245	0.08	16	192	CPD-281	0.21	> 128	> 612
CPD-246	0.32	16	51	CPD-282	0.26	> 128	> 490
CPD-247	0.42	15	37	CPD-283	0.17	56	323
CPD-248	0.56	15	27	CPD-284	0.62	74	120
CPD-249	0.10	53	553	CPD-285	0.04	50	1327
CPD-250	0.22	15	65	CPD-286	1.05	> 126	> 120
CPD-251	0.07	14	195	CPD-287	0.44	> 132	> 303
CPD-252	0.48	68	140	CPD-288	0.12	77	620
CPD-254	0.02	13	743	CPD-289	0.06	68	1150
CPD-255	0.04	63	1535	CPD-290	0.88	> 125	> 142
CPD-256	0.19	93	433	CPD-291	0.06	53	872
CPD-257	0.45	17	37	CPD-292	0.06	68	1043
CPD-258	1.47	72	49	CPD-293	0.001	65	50498
CPD-259	0.54	14	26	CPD-294	0.02	41	2598
CPD-260	0.08	> 126	> 1681	CPD-295	0.03	18	679
CPD-261	0.39	15	40	CPD-296	0.05	31	605
CPD-262	0.06	71	1099	CPD-297	0.03	22	668
CPD-263	2.18	13	6	CPD-298	0.42	> 116	> 278
CPD-264	0.51	> 124	> 244	CPD-299	0.02	62	3136
CPD-265	0.02	> 124	> 5816	CPD-300	1.29	50	39
CPD-266	0.06	> 124	> 2222	CPD-301	0.08	89	1097
CPD-267	1.30	79	61	CPD-302	0.65	15	23
CPD-268	0.46	15	34	CPD-303	0.52	71	135
CPD-269	0.48	13	28	CPD-305	0.09	> 116	> 1263

10

20

30

【表 3 - 5】

Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-307	0.18	> 124	> 702	CPD-338	0.01	> 124	> 16618
CPD-309	0.54	74	138	CPD-339	0.09	19	205
CPD-310	0.06	25	454	CPD-340	0.02	> 119	> 6223
CPD-311	2.58	77	30	CPD-341	0.002	12	6121
CPD-312	4.67	69	15	CPD-343	0.19	> 119	> 637
CPD-313	0.04	58	1464	CPD-344	0.09	94	1054
CPD-314	0.21	50	240	CPD-345	0.21	106	493
CPD-315	0.05	13	265	CPD-346	0.01	54	9945
CPD-316	0.02	29	1180	CPD-347	0.98	6	6
CPD-317	0.58	88	153	CPD-348	0.10	14	151
CPD-318	0.06	54	987	CPD-350	0.01	46	3462
CPD-319	0.12	20	172	CPD-351	0.11	65	605
CPD-320	0.07	> 124	> 1781	CPD-352	0.29	71	247
CPD-321	0.11	33	310	CPD-353	0.10	56	582
CPD-322	0.02	51	2855	CPD-355	0.03	44	1511
CPD-323	0.35	58	166	CPD-356	0.12	13	113
CPD-324	0.01	30	3306	CPD-357	1.35	55	40
CPD-325	0.09	68	731	CPD-358	0.18	63	345
CPD-326	0.001	13	9127	CPD-359	0.10	52	501
CPD-327	0.35	11	33	CPD-360	0.04	> 124	> 3541
CPD-328	0.01	13	1231	CPD-361	0.09	50	586
CPD-329	0.01	41	2980	CPD-362	0.09	41	470
CPD-330	4.63	> 139	> 30	CPD-364	1.12	62	55
CPD-331	0.02	14	736	CPD-365	2.03	12	6
CPD-332	0.04	20	527	CPD-366	0.26	78	293
CPD-333	0.04	90	2078	CPD-367	0.04	> 103	> 2863
CPD-334	0.07	122	1746	CPD-369	0.01	11	1306
CPD-335	0.02	18	909	CPD-370	0.06	66	1152
CPD-336	0.01	> 123	> 8498	CPD-371	0.03	12	389
CPD-337	0.005	15	3237				

【0 9 7 3】

表 4 に、幾つかの例示的な本発明の化合物の V e r o - B 細胞における D E N V - 1、D E N V - 3 及び D E N V - 4 に対する効果を示す。

【0 9 7 4】

【表 4 - 1】

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Code	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	Code	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
CPD-001	1.60	29.40	4.45	CPD-128	7.50	18.37	ND
CPD-002	0.54	< 0.5	27.20	CPD-130	0.35	1.70	7.42
CPD-004	4.53	8.55	ND	CPD-131	0.25	0.68	4.77
CPD-010	1.29	3.54	5.43	CPD-132	2.45	3.47	ND
CPD-012	4.42	< 0.5	ND	CPD-133	2.25	4.17	ND
CPD-013	0.09	< 0.5	1.81	CPD-137	0.67	3.81	2.78
CPD-019	0.67	2.18	8.38	CPD-138	3.21	6.52	ND
CPD-020	15.08	ND	ND	CPD-139	0.65	0.46	3.81
CPD-025	7.89	12.95	11.76	CPD-142	1.71	3.97	ND
CPD-027	2.10	9.90	3.70	CPD-144	2.89	3.08	ND
CPD-029	2.82	ND	ND	CPD-146	0.69	2.72	4.25
CPD-030	4.80	6.24	13.15	CPD-148	1.65	5.54	2.87
CPD-036	2.43	3.42	5.85	CPD-149	2.88	4.01	5.72
CPD-043	3.38	5.88	4.76	CPD-150	1.28	1.07	8.87
CPD-045	0.64	0.87	11.05	CPD-151	0.53	2.10	4.87
CPD-049	2.21	10.54	2.27	CPD-152	2.05	0.99	5.62
CPD-051	5.76	24.23	32.63	CPD-153	6.26	2.26	3.68
CPD-053	1.64	11.18	7.11	CPD-154	3.92	4.40	9.87
CPD-055	1.86	3.38	4.44	CPD-155	2.94	ND	ND
CPD-056	10.57	69.18	5.92	CPD-156	0.61	2.12	3.37
CPD-067	< 0.5	1.20	ND	CPD-157	1.31	0.85	5.10
CPD-077	1.42	2.07	4.27	CPD-158	2.50	2.19	7.20
CPD-083	0.54	0.71	2.52	CPD-159	1.48	3.16	6.86
CPD-084	< 0.5	2.38	3.09	CPD-173	30.71	ND	ND
CPD-086	0.97	1.05	3.57	CPD-193	23.67	18.93	5.44
CPD-087	6.05	ND	ND	CPD-194	ND	ND	18.69
CPD-092	ND	0.93	6.73	CPD-203	5.09	5.06	5.32
CPD-104	3.85	24.02	14.88	CPD-206	0.37	0.67	1.52
CPD-116	4.19	9.30	ND	CPD-208	ND	6.65	6.95
CPD-118	0.44	3.68	ND	CPD-210	1.03	ND	ND
CPD-119	0.69	1.74	2.91	CPD-212	ND	5.90	2.64
CPD-120	2.31	5.18	ND	CPD-213	0.81	2.54	2.85
CPD-122	3.64	8.25	ND	CPD-214	0.15	0.99	4.16
CPD-123	1.60	2.56	2.64	CPD-219	ND	22.07	ND
CPD-126	2.99	8.50	6.29	CPD-222	1.81	3.27	3.14

10

20

30

【表 4 - 2】

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Code	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	Code	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
CPD-225	ND	2.99	1.16	CPD-289	0.80	0.91	10.22
CPD-226	0.92	0.81	8.64	CPD-291	0.80	0.80	8.67
CPD-227	ND	2.91	7.45	CPD-292	0.83	1.11	7.08
CPD-229	2.81	42.99	7.55	CPD-293	0.06	0.04	1.15
CPD-230	0.35	3.53	2.56	CPD-294	0.23	0.67	7.21
CPD-232	0.85	2.69	1.15	CPD-295	0.34	1.38	6.29
CPD-233	0.22	1.29	3.09	CPD-296	0.99	1.83	3.31
CPD-234	0.76	2.00	4.19	CPD-297	ND	0.57	6.68
CPD-235	0.09	0.27	3.02	CPD-298	2.02	5.79	4.52
CPD-236	0.17	0.31	2.45	CPD-299	0.50	0.78	3.65
CPD-237	ND	ND	8.31	CPD-300	5.29	21.12	4.13
CPD-238	0.54	1.65	10.17	CPD-301	1.12	0.50	4.25
CPD-240	1.20	2.38	8.73	CPD-303	3.26	ND	ND
CPD-241	0.62	0.62	5.69	CPD-305	0.44	1.02	2.56
CPD-242	0.40	0.57	7.87	CPD-307	2.43	ND	11.49
CPD-245	0.70	2.38	3.01	CPD-309	0.62	0.70	2.80
CPD-249	1.13	4.57	1.98	CPD-310	1.11	0.65	9.37
CPD-252	ND	12.56	2.29	CPD-313	0.72	1.11	5.84
CPD-254	0.67	0.80	1.15	CPD-314	1.70	2.80	8.76
CPD-255	0.75	1.66	3.36	CPD-315	0.38	1.01	1.97
CPD-256	6.76	4.49	19.90	CPD-316	0.39	0.32	4.42
CPD-258	ND	ND	9.42	CPD-317	4.13	12.84	10.63
CPD-260	6.63	22.63	5.44	CPD-318	0.22	2.32	10.84
CPD-262	2.33	6.73	8.49	CPD-319	2.84	1.70	2.27
CPD-265	0.29	1.64	4.88	CPD-320	0.96	1.17	9.44
CPD-266	0.70	4.32	3.51	CPD-321	0.40	0.32	2.74
CPD-270	1.57	1.87	ND	CPD-322	0.30	0.32	3.00
CPD-273	0.58	7.66	8.41	CPD-323	3.62	4.99	ND
CPD-278	2.84	13.20	5.80	CPD-324	0.27	0.19	5.32
CPD-279	0.62	0.89	8.66	CPD-325	0.87	1.84	7.16
CPD-281	0.85	5.57	1.12	CPD-326	0.05	0.09	1.89
CPD-282	1.24	3.12	13.13	CPD-327	1.42	4.61	2.25
CPD-283	2.83	7.14	7.89	CPD-328	0.20	0.13	2.84
CPD-285	0.84	2.20	2.31	CPD-329	0.27	0.32	2.92
CPD-288	1.90	2.70	6.33	CPD-331	0.39	0.39	3.28

10

20

30

【表 4－3】

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Code	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	Code	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
CPD-332	0.72	1.35	2.84	CPD-344	ND	0.79	25.90
CPD-333	0.39	0.49	5.92	CPD-345	ND	1.73	2.94
CPD-334	1.29	0.81	16.77	CPD-346	ND	0.04	1.27
CPD-335	0.32	0.42	2.38	CPD-348	ND	ND	3.75
CPD-336	0.26	0.35	5.77	CPD-350	ND	0.28	3.11
CPD-337	0.09	0.23	0.95	CPD-351	ND	2.02	9.58
CPD-338	0.35	0.25	1.82	CPD-352	ND	3.03	8.60
CPD-339	0.81	0.82	2.93	CPD-353	ND	0.17	7.18
CPD-340	0.18	0.24	6.39	CPD-355	ND	0.30	6.17
CPD-341	ND	0.05	3.36	CPD-359	ND	ND	5.48
CPD-343	ND	3.11	ND	CPD-360	ND	ND	5.78

ND：未決定

【0975】

表5に、幾つかの例示的な本発明の化合物のVerob細胞におけるYFVに対する効果を示す。

【0976】

【表5】

Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-001	9.16	43	5
CPD-002	2.81	25	9
CPD-010	<0.6	12	>22
CPD-012	<0.5	12	>23
CPD-013	0.52	11	20
CPD-019	6.18	56	9
CPD-193	<0.5	>133	>250

【0977】

表6に幾つかの例示的な本発明の化合物のA549細胞におけるDENV-2に対する効果を示す。

【0978】

【表6】

Code	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
CPD-010	0.066	16	242
CPD-131	0.008	11	1447
CPD-236	0.019	65	3428
CPD-242	0.010	47	4642
CPD-255	0.029	59	2030
CPD-293	0.003	>117	>43103
CPD-294	0.015	61	4048
CPD-320	0.008	>124	>22522
CPD-328	0.006	12	2140
CPD-334	0.024	85	3536
CPD-336	0.005	>123	>22523
CPD-338	0.026	>124	>4808
CPD-340	0.027	>119	>4425
CPD-346	0.008	60	7559
CPD-350	0.008	63	7758
CPD-360	0.027	>124	>4630

10

20

30

40

50

【0979】

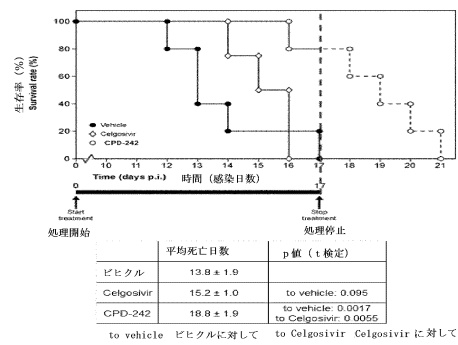
実施例363：デング感染に対する本発明の化合物の *in vivo* 活性

Schul W, Liu W, Xu HY, Flamand M, Vasudevan SG. J. Infect Dis. 2007;95 (5) :65-74) (引用することにより本明細書の一部をなすものとする)に記載のマウスにおけるデングウイルス血症モデルを用いて、化合物の *in vivo* 有効性を調べることができる。このモデルでは、0日目にAG129マウス (α/β インターフェロン受容体及び γ インターフェロン受容体を欠いている)に、 2×10^6 プラーク形成単位 (PFU) の DENV-2 (TSV01株)を腹腔内接種した。感染マウス (1群当たり動物6匹又は8匹)を、IP注射、IV注射若しくはSC注射によって、又は経口投与によって1つ又は複数の選択用量の試験対象の化合物、及び対照としてビヒクルで連続3日間速やかに処理した。4日目に、血液サンプルを採取し、ウイルス力価を、プラークアッセイを用いて決定する。Tan et al (PLoS Negl Trop Dis 2010; 4 (4) 及び Ann Acad Med Singapore 2011;40:523-32) (引用することにより本明細書の一部をなすものとする)に記載されるようなAG129マウス (α/β インターフェロン受容体及び γ インターフェロン受容体を欠いている)におけるデング死亡モデルは、化合物CPD-242の *in vivo* 有効性を調べるのに確立されたものであった。7週齢～9週齢の雌AG129マウス (B&K Universal、英国)をランダムに3つの試験群 ($n=1$ 群当たり4匹又は5匹)に分けた：ビヒクルのみを投与した1つの感染群、及び試験化合物CPD-242 (60mg/kg/日、sc、1日2回、生理食塩水 (0.9%) 中の10% DMSO、5% Solutionに溶解) 又は参照化合物Celgosivir (100mg/kg/日; ip、1日2回、0.9% NaClに溶解)で処理した2つの感染群。0日目にマウスにAG129マウスにおける高感染株であるマウス非適合DENV-2 D2Y98P株を 1×10^7 プラーク形成単位 (PFU) 皮下接種し、それにより2週間以内に重度疾患及び最終的には致死が起こる。その後感染マウスを連続17日間、1日2回、ビヒクル、Celgosivir又はCPD-242のいずれかで処理した。ウイルス誘導性の麻痺の兆候があり、及び/又は体重の30%以上が失われ次第、マウスを安楽死させた。この *in vivo* 実験で得られた結果を図1に示し、この結果からデングに感染したAG129マウスのCPD-242による処理によって、ウイルス誘導性の致死 (安楽死させた日が提示される) が極めて有意に遅延したことが明らかに示される ($p: 0.0017$)。

10

20

【図 1】



【配列表】

0006266521000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 409/06 (2006.01)
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 C 0 7 D 403/06 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 333/58 (2006.01)
 C 0 7 D 231/56 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 261/20 (2006.01)
 C 0 7 D 217/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4045 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4365 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)

F I

C 0 7 D 409/06
 C 0 7 D 413/06
 C 0 7 D 403/06
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 A
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 333/58
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 231/56 B
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 261/20
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z
 C 0 7 D 217/18
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/498
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/416
 A 6 1 K 31/4365
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/5025
 A 6 1 K 31/497

A 6 1 P 31/14 ZNA

- (72)発明者 バルディオット, ドロシー
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 カルレンス, ギュンター
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 ダルマイヤー, カイ
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 カプテイン, スザンヌ
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 マクノートン, ミハエル
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 マルシャン, アルノー
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 ネイツ, ヨハン
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 スメッツ, ヴィム
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, セー/オー ワーイストラート 6
- (72)発明者 コークニ, モハメド
ベルギー, ベー-3000 ルーヴェン, ツェー/オー ワーイストラート 6

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第2010/021878 (WO, A1)
特表2009-506979 (JP, A)
特表2003-523345 (JP, A)
特表2008-543897 (JP, A)
国際公開第2011/009084 (WO, A2)
特表2010-500413 (JP, A)
国際公開第2010/091413 (WO, A1)
Bergman, J. et al., Synthesis and reactions of some 3-(2-haloacyl)indoles, Tetrahedron, 1973年, 29(7), pp. 971-976
Naziroglu, Hayriye Nevin et al., Synthesis and application of L-proline and R-phenylglycine derived organocatalysts for direct asymmetric Michael addition of cyclohexanone to nitroalkenes, Turkish Journal of Chemistry, 2012年, 36(5), pp. 659-670
STN International, RN 1316109-81-5, 1297049-96-7, 1297011-10-9, 1296377-78-0, 1295540-00-9, 1295460-37-5, 1294813-77-6, 1294288-37-1, 1293697-77-4, 1287503-18-7, 1287040-60-1, 1286579-37-0, 1277962-26-1, 1252467-88-1, 1181884-55-8, 1134766-19-0, 1118870-48-6, 1062132-16-4, 1030212-41-9, 1015662-06-2, 1014535-82-0, 1014493-63-0, 1012956-97-6, 1011162-23-4, 1011120-58-3, 1011119-79-1, 1011113-94-2, 931000-99-6, 920834-07-7, 878619-92-2, File REGISTRY [online], 2011年 8月11日, ED 2006.3.30-2011.8.11
DATABASE PUBCHEM [ONLINE], NCBI, 2005年 9月17日

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
Caplus/REGISTRY (STN)