

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-515971

(P2008-515971A)

(43) 公表日 平成20年5月15日 (2008.5.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/08 (2006.01)	C O 7 D 209/08 C S P	2 G O 4 5
C O 7 D 409/12 (2006.01)	C O 7 D 409/12	4 C O 5 0
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	4 C O 6 3
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4	4 C O 6 5
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	4 C O 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 206 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-536680 (P2007-536680)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月27日 (2005. 6. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年6月12日 (2007. 6. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/023009
 (87) 国際公開番号 W02006/044000
 (87) 国際公開日 平成18年4月27日 (2006. 4. 27)
 (31) 優先権主張番号 60/618, 172
 (32) 優先日 平成16年10月12日 (2004. 10. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

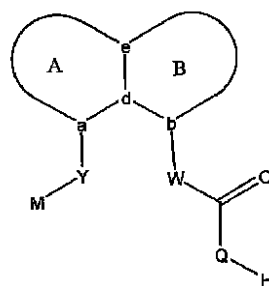
(71) 出願人 307047494
 デコード ジェネティクス イーエイチエフ
 アイスランド国, レイキャビク 101,
 ストゥルルガータ 8
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (72) 発明者 シング ジャスバー
 アメリカ合衆国, イリノイ州 60517
 , ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2
 501, デコード ジェネティクス イン
 コーポレーテッド内

最終頁に続く

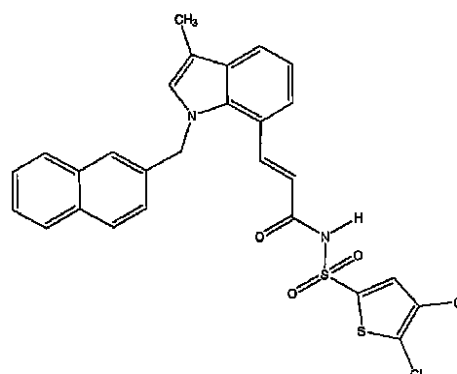
(54) 【発明の名称】 閉塞性動脈疾患のためのスルホンアミドペリ置換二環式化合物

(57) 【要約】

プロスタグランジン媒介疾患又は病態の治療又は予防のために有用なアシルスルホンアミドペリ置換縮合二環式環状化合物を開示する。化合物は一般式 (I) で表されるものである。代表例は一般式 (II) である。



(I)

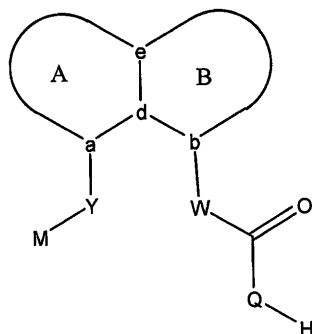


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式：

【化 1】



10

(式中、

A 及び B は、一对の縮合 5、6 又は 7 員環を表し、前記縮合 A/B 環系は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される 0～4 個のヘテロ原子を含有し、前記両環は更に、ハロゲン原子、 $-OH$ 、低級アルキル基、 $-O-$ 低級アルキル、フルオロ低級アルキル基、 $-O-$ 低級フルオロアルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、アルコキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、オキシ基、オキシド基、 $-CN$ 、ニトロ基、 $-S-$ 低級アルキル、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、オルトエステル基、アシル基、アシルアルキル基、カルボキサミド基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキルスルホン基、アシルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、スピロチアゾリジニル基、フェノキシ基及びベンジルオキシ基から独立に選択される 0～4 個の置換基で置換され；

20

a 及び b は、それぞれ残基 Y 及び W の結合点を表し、a 及び b は、前記縮合 A/B 環系で互いにペリ位の関係にあり；

d 及び e は、前記縮合 A/B 環系における A 環と B 環の間の縮合点を表し；

W 及び Y は、鎖に 0～8 個の原子を含むリンカーであり；

30

M は、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、置換されたヘテロシクリル基、 $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基及び置換された $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基から選択され；

Q は、 $-N(SO_2 R^1)-$ 、 $-N(COR^1)-$ 、 $-N(CO_2 R^1)-$ 、 $-N[PO(O-アルキル)_2]-$ 、 $-NHN R^{10}(SO_2 R^1)$ から選択され、W が $-CF_2-$ 又は $-CH_2CF_2-$ である場合、Q は更に、 $-NH-$ であることができ；

R^1 は、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル基及びフルオロアルキル基から選択され；並びに

R^{10} は、アルキル基、アリール基及びヘテロアリール基から選択される)

で表される化合物。

【請求項 2】

40

W 及び Y が $C_1 \sim C_8$ アルキル基から独立に選択され、そこで 1 又は 2 個の $-CH_2-$ を、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(アルキル)-$ により置き換えることができる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W 及び Y が鎖に 1 原子又は 2 原子を含むリンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

W が、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCF_2-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及び $-NHCH_2-$ から選択され；

50

Yが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $=\text{NSO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 及び $-\text{SO}_2-$ から選択され；並びに左手の結合が、A環又はB環への結合点を示す、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

Qが $-\text{N}[\text{PO}(\text{O-アルキル})_2]-$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Qが $-\text{N}(\text{COR}^1)-$ 、 $-\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^1)-$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 がフェニル基、置換されたフェニル基、5員環ヘテロアリール基、置換された5員環ヘテロアリール基、 CF_2CF_3 及び CF_3 から選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Qが $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^1)-$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 がフェニル基、置換されたフェニル基、5員環ヘテロアリール基、置換された5員環ヘテロアリール基及び CF_3 から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 がフルオロフェニル基である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

Mがアリール基、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基及び置換されたヘテロアリール基から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

Mがフェニル基、置換されたフェニル基、ナフチル基、置換されたナフチル基、ヘテロアリール基及び置換されたヘテロアリール基から選択される、請求項11に記載の化合物。

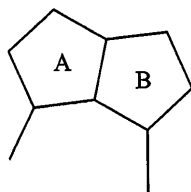
【請求項13】

Mがフルオロフェニル基である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

A/B環系が一对の縮合5員環：

【化2】

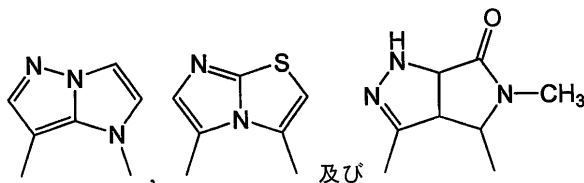


である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

A/B環系が：

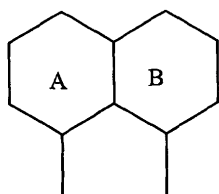
【化3】



から選択される、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

A/B環系が一对の縮合6員環：
【化4】



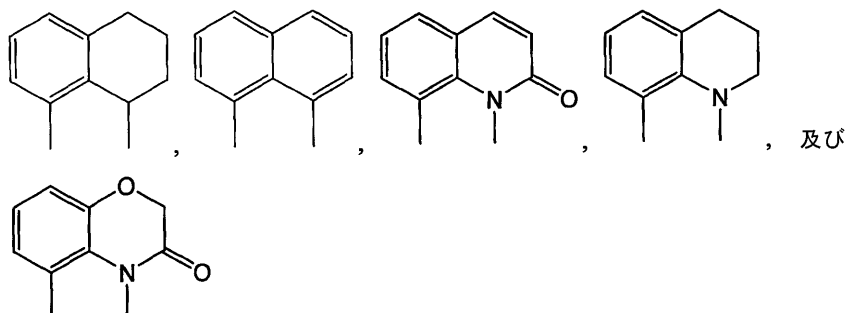
である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項17】

A/B環系が：

【化5】



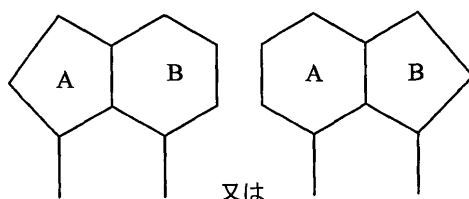
20

から選択される、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

A/B環系が縮合5及び6員環の対：

【化6】



又は

30

である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

A/B環系がインドール、インドリン、インドロン、テトラヒドロインドロン、ペルヒドロインドロン、イサチン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾリノン、ベンゾフラン及びインダゾールから選択される、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

40

A/B環系がインドール又はインドロンである、請求項4に記載の化合物。

【請求項21】

A/B環系がインドールである、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

Qが $-N(SO_2R^1)-$ であり、 R^1 がフェニル基、置換されたフェニル基、5員環ヘテロアリール基、置換された5員環ヘテロアリール基、フルオロフェニル基及び CF_3 から選択される、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

Mが置換されたフェニル基、ナフチル基及び二環式窒素ヘテロアリール基から選択される、請求項22に記載の化合物。

50

【請求項 24】

R¹ 及び M のうち少なくとも一つがフルオロフェニル基である、請求項 23 に記載の化合物。

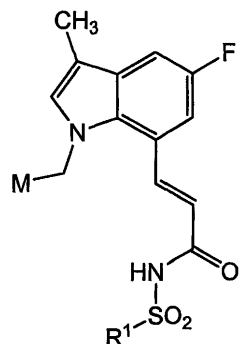
【請求項 25】

Y が $-\text{CH}_2-$ であり、W が $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

A/B 環系が一般式：

【化 7】



10

で表される二置換のインドールである、請求項 25 に記載の化合物。

20

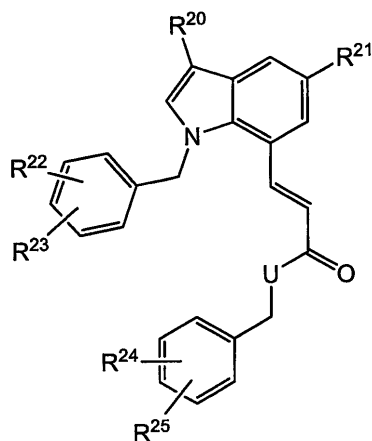
【請求項 27】

M が 2,4-ジクロロフェニル基であり、R¹ が 4,5-ジクロロチエン-2-イル基である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

一般式：

【化 8】



30

(式中、

40

U は、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{NH}-$ から選択され；並びに

R²⁰ ~ R²⁵ は、水素原子、ハロゲン原子及びメチル基から独立に選択される)

で表される化合物。

【請求項 29】

プロスタグランジン媒介疾患又は病態の治療的治療及び／又は予防的治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 4 又は 20 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステル、薬学的に許容可能な塩若しくは水和物の使用。

【請求項 30】

前記疾患又は病態が、

痛み、リウマチ熱・インフルエンザ若しくは他のウイルス感染と関連する発熱又は炎症、

50

風邪、腰痛及び頸痛、骨の痛み、分娩後の痛み、月経困難症、頭痛、片頭痛、歯痛、捻挫及び挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、慢性関節リウマチ・変形性関節疾患（変形性関節症）を含む関節炎、痛風及び強直性脊椎炎、滑液囊炎、放射線及び腐食性薬品傷害を含むやけど、日焼け、外科手術及び歯科処置後の痛み、免疫及び自己免疫疾患；

細胞性悪性形質転換又は転移性腫瘍増殖；

糖尿病性網膜症、腫瘍脈管形成；

月経困難症、早期分娩、喘息又は好酸球関連障害と関連するプロスタノイド誘発性平滑筋収縮；

アルツハイマー病；

緑内障；

骨量減少；

骨粗鬆症；

パジェット病；

消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎又は他の胃腸障害；胃腸出血；

低プロトロンビン血症、血友病及び他の出血問題から選択される凝固障害；

腎臓疾患；

血栓症、心筋梗塞、脳卒中；並びに

閉塞性血管疾患

から選択される、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

前記疾患が閉塞性血管疾患である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 32】

アテローム性動脈硬化症の治療において斑を減少させるための医薬の製造における、請求項 1～4 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステル、薬学的に許容可能な塩若しくは水和物の使用。

【請求項 33】

骨形成の促進のための又は細胞保護のための医薬の製造における、請求項 1～4 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステル、薬学的に許容可能な塩若しくは水和物の使用。

【請求項 34】

痛み、炎症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中又は血管閉塞性障害の治療又は予防のための医薬の製造における、請求項 1～4 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステル、薬学的に許容可能な塩若しくは水和物の使用。

【請求項 35】

薬学的に許容可能な担体、及び、請求項 1～4 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物又は前記化合物のエステル、薬学的に許容可能な塩若しくは水和物を含む医薬製剤。

【請求項 36】

血小板凝集阻害剤、HMG-C o A レダクターゼ阻害剤、抗高脂血症剤、及びシクロオキシゲナーゼ阻害剤から選択される追加の治療剤を含む、請求項 35 に記載の医薬製剤。

【請求項 37】

前記血小板凝集阻害剤が、チロフィバン、ジピリダモール、クロピドグレル、及びチクロピジンから選択される、請求項 36 に記載の医薬製剤。

【請求項 38】

前記 HMG-C o A レダクターゼ阻害剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、メバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、及びフルバスタチンから選択される、請求項 36 に記載の医薬製剤。

【請求項 39】

前記シクロオキシゲナーゼ阻害剤が、

ロフェコキシブ、メロキシカム、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、バル

10

20

30

40

50

デコキシブ、パレコキシブ、シミコキシブ、ジクロフェナク、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ケトプロフェン、ピロキシカム、及びLAS-34475から選択される、請求項36に記載の医薬製剤。

【請求項40】

標識した請求項1～4又は20～28のいずれか一項に記載の化合物を、プロスタノイド受容体と接触させること、及び、試験化合物によりその置換を測定することを含む、選択的プロスタノイド受容体リガンドのためのインビトロでのスクリーニング方法。

【請求項41】

前記標識した化合物をクローン化されたヒトEP3受容体と接触させること、及び、試験化合物によりその置換を測定することを含む、選択的EP3リガンドのためのインビトロでの請求項40に記載のスクリーニング方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、閉塞性動脈疾患及び関連するプロスタグランジン媒介障害の治療及び予防のためのペリ置換二環式アシルスルホンアミドの化学的属 (chemical genus) に関する。

【発明の背景】

【0002】

アテローム性動脈硬化症は、人類の大多数の致死性疾患（例えば、心筋梗塞及び末梢動脈閉塞性疾患 (PAOD)）のいくつかの基盤となる病理である。PAODは、四肢大動脈及び中動脈、特に下肢大動脈のアテローム性動脈硬化症を代表し、大動脈及び腸骨動脈を含む。それは、多くの場合、冠動脈疾患及び脳血管疾患と共存する。PAODを有する人々は、心筋梗塞や脳卒中などの他の血管イベントのリスクが増大する [Waters, RE, Terjung RL, Peters KG & Annex BH. J. Appl. Physiol. 2004; Ouriel K. Lancet, 2001, 258: 1257-64; Kroger, K. Angiology, 2004, 55: 135-138]。臨床的に重大な病変部は、末梢血管を次第に狭くし、休息により通常軽減する歩行時の痛み（跛行）、虚血性潰瘍、壊疽、及び時には手足の切断の原因となることがある。医薬による治療は一般に効果が無いが、バイパス形成手術又は病変部を人工移植若しくは静脈移植で置き換える手術は、少なくとも再狭窄になるまでは、末梢血流を改善する [Haustein, K. O., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 35: 266 (1997)]。最近、ヒトの遺伝子連鎖研究により、プロスタグランジンE₂受容体サブタイプ3 (EP3として知られる) をコードするPTGER3遺伝子のDNA変異体が、PAODになっている個人のリスクを増大することが発見されている (米国出願公開2003/0157599参照)。従って、EP3受容体に結合するプロスタグランジンE₂ (PGE₂) アンタゴニストは、PAODのための有効な治療又は予防を提供することができる。

20

30

【0003】

多様な細胞外刺激に応答して、シクロオキシゲナーゼ及びシンターゼの連続的作用によって、アラキドン酸からプロスタグランジン類が速やかに生成される。プロスタグランジン類はそれらの合成部位のごく近傍で作用を及ぼす。これまで、8種類のプロスタノイド受容体がクローニングされ、特徴づけられている。これらの受容体は、増大しつつあるGタンパク質共役型受容体クラスの構成員である。PGE₂は、優先的にEP1、EP2、EP3、及びEP4受容体に結合する。PGD₂はDP及びFP受容体に、PGF_{2α}はFP及びEP3受容体に、PGI₂はIP受容体に、そしてTXA₂はTP受容体に優先的に結合する。EP3受容体に結合するPGE₂は、イオン輸送の調節、胃腸管の平滑筋収縮、酸分泌、受精及び着床における子宮収縮、発熱並びに感覚過敏において重要な役割を果たすことが見出されている。EP3受容体は、多くの器官（例えば、腎臓、胃腸管、子宮及び脳）で検出されている。心臓血管系において、EP3は、血管内皮細胞及び平滑筋によって発現され、少なくとも4種のEP3イソ型がヒトの血小板に発現される [Pa

40

50

ul, B. Z., B. Ashby, and S. B. Sheth, Distribution of prostaglandin IP and EP receptor subtypes and isoforms in platelets and human umbilical artery smooth muscle cells. British Journal of Haematology, 1998. 102 (5): p. 1204-11]。

【0004】

プロスタノイドは、Gタンパク質共役型受容体（GPCRs）のスーパーファミリーに属する特異的膜受容体を介して作用するが、血小板機能調節を含む血管ホメオスタシスにおいて本質的役割を有している。プロスタノイドのうちで、トロンボキサンA₂（TxA₂）は、血小板凝集の強力な刺激物質であり、一方プロスタグランジン（PG）I₂は、その活性化を阻害する。それに対して、プロスタグランジンE₂（PGE₂）は、低濃度では血小板凝集を増強し、高濃度ではそれを阻害するという、血小板応答に二相性の効果を有することが報告されている。血小板凝集に対するPGE₂の刺激効果は主に、PGE₂によって活性化される受容体の4種類のサブタイプのうちの一つであるEP₃受容体を介して及ぼされることが示されている。

【0005】

動脈血管壁におけるプロスタグランジン類の局所合成は、アテローム性動脈硬化症において深い役割を果たすことがある。健康な血管壁にはCOX-1のみが存在するのに対して、アテローム硬化斑にはCOX-1及びCOX-2の両方が存在する [Schonbeck, U., et al., Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. Am J Pathol, 1999. 155 (4): p. 1281-91; Cipollone, F., et al., Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of PGE₂-dependent plaque instability. Circulation, 2001. 104 (8): p. 921-7]。それらの発現増大は、プロスタグランジンEシンターゼの発現増大と一緒に、前記PGE₂産生増大を説明することができる。低密度リポタンパク質受容体（LDL-R）を欠く遺伝子組み換えマウスにおいて、COX-2の選択的阻害剤であるロフェコキシブを用いる治療により、PGE₂及び他のプロスタグランジン類の産生を減少させることによって、アテローム硬化斑形成を減少させることができる [Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, Marnett LJ, Morrow JD, Fazio S, Linton MF. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. Circulation. 2002 Apr 16; 105 (15): 1816-23]。

【0006】

アテローム硬化斑の内部において、血管平滑筋細胞がEP₃受容体を発現することが示されており、PGE₂がアテローム硬化斑形成の目印である血管平滑筋細胞の増殖及び遊走を促進する [Blindt R, Bosserhoff AK, vom Dahl J, Hanrath P, Schror K, Hohlfeld T, Meyer-Kirchrath J. Activation of IP and EP (3) receptors alters cAMP-dependent cell migration. Eur J Pharmacol. 2002 May 24; 444 (1-2): 31-7]。従って、慢性的に炎症を起こした血管が十分な量のPGE₂を産生し、血管平滑筋細胞（アテローム硬化性病変部形成に寄与する）及び血小板（血栓症に寄与する）のEP

3 受容体を活性化することはもっともらしく思われる。局所的に産生される PGE_2 （血小板自体、血管壁成分、及び炎症細胞からの）は、それ自体では凝集を引き起こさないかもしれない最適下限量のプロトロンビン組織因子により、プロテインキナーゼCのプライミングを介して、血小板凝集を増強する。 EP_3 受容体の活性化により引き起こされる細胞内イベントは、 PGI_2 の効果を妨害すること、及び、一次凝集因子（例えば、コラーゲン）の効果を高めることにより、血小板凝集を高めることができる。従って、 EP_3 受容体の活性化は、アテローム性動脈硬化症に寄与し、そして、例えば、血管炎及び PAOD の病理状態において観察される血栓症のリスクに寄与する。

【0007】

現行の PAOD 治療は、心臓血管イベント（例えば、心筋梗塞及び脳卒中）のリスク増大に焦点をあてるか又は跛行の症状軽減を与える。これらの治療はすべて血小板機能に影響する。心臓血管イベントのリスクを減少する治療は、低用量アスピリン（血管壁による PGI_2 産生をなお許容しながら血小板凝集を減少させるに十分な）及び血小板アデノシン二リン酸受容体阻害剤（クロピドゲル）の阻害剤を含む。血小板アデノシン二リン酸受容体へのアデノシン二リン酸の結合は、血小板 cAMP の低下を引き起こし、結果的に血小板の活性化及び凝集を引き起こす。跛行からの症状軽減を与える治療は、細胞内 cAMP 濃度を増加するように作用するシロスタゾールなどの血小板ホスホジエステラーゼ3型阻害剤を含む。血小板アデノシン二リン酸受容体阻害剤、又は血小板ホスホジエステラーゼ3型阻害剤は、直接に又は間接に作用して血小板の cAMP 含有量を増加し、それにより、血栓形成を伴う血小板活性化及びその結果生じる凝集を阻害する。 EP_3 に結合する PGE_2 は、 cAMP を減少するように作用する。従って、 EP_3 受容体に結合する PGE_2 のアンタゴニストは、血小板活性化及びその結果生じる凝集を引き起こすのに必要な PGE_2 依存性の cAMP 減少を妨害することにより、又は遊走を刺激するのに必要な PGE_2 依存性の血管平滑筋細胞 cAMP 減少を妨害することにより、 PAOD において治療的（therapeutic）利益を与えることが期待されよう。更に、前記アンタゴニストは、アテローム硬化斑形成を阻害又は減少することにより、疾患を緩和することができる。

【0008】

その上、プロスタグランジン類は、例えば、痛み、リウマチ熱・インフルエンザ若しくは他のウイルス感染と関連する発熱又は炎症、風邪、腰痛及び頸痛、骨の痛み、分娩後の痛み、月経困難症、頭痛、片頭痛、歯痛、捻挫及び挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、慢性関節リウマチ・変形性関節疾患（変形性関節症）を含む関節炎、痛風及び強直性脊椎炎、滑液囊炎、放射線及び腐食性薬品傷害を含むやけど、日焼け、外科手術及び歯科処置後の痛み、免疫及び自己免疫疾患；細胞性悪性形質転換又は転移性腫瘍増殖；糖尿病性網膜症、腫瘍脈管形成；月経困難症、早期分娩、喘息又は好酸球関連障害と関連するプロスタノイド誘発性平滑筋収縮；アルツハイマー病；緑内障；骨量減少；骨粗鬆症；パジェット病；消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎又は他の胃腸障害；胃腸出血；低プロトロンビン血症、血友病及び他の出血問題から選択される凝固障害；並びに腎臓疾患の様々な疾患状態に関係している。

【0009】

プロスタノイドの循環濃度は健康な諸個人では極めて低い [FitzGerald G A, Brash AR, Falardeau P & Oates JA. JCI 1981 68:12472-1275] のに対して、局所の PGE_2 濃度は炎症状態では劇的に増加し得る。例えば、局所の PGE_2 産生量は、大動脈腸骨動脈閉塞性疾患においてインビトロで、30倍を超える増加を示した [Reilly J, Miralles M, Wester W & Sicard G. Surgery, 1999, 126:624-628]。従って、慢性的に炎症を起こした血管が十分な量の PGE_2 を産生して、血小板の EP_3 受容体を活性化することはもっともらしく思われる。この環境において、 EP_3 受容体の活性化により引き起こされる細胞内イベントは、 PGI_2 の効果を妨害すること及び ADP などの一次凝集因子の効果を高めることにより、血小板凝集を高めることができる。従って、 EP_3 受容体の活性化は、血管炎及びアテローム性動脈硬化症など

10

20

30

40

50

の病理状態で観察される血栓症に寄与することができる。末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）は、末梢大動脈、主に大腿動脈の管腔の閉塞の結果として主に高齢者を冒すアテローム硬化性の病気であり、心筋梗塞又は脳卒中のような血管イベントのリスク増大と関連する [Waters, RE, Terjung RL, Peters KG & Annex BH. J. Appl. Physiol. 2004; Ouriel K. Lancet, 2001, 258:1257-64; Kroger, K. Angiology, 2004, 55:135-138]。いくつかの臨床研究は、プロスタグランジン類を用いる治療が PAOD の症状を改善することを示しており [Reiter M, Bucek R, Stumpflen A & Minar E. Cochrane Database Syst. Rev. 2004, 1:CD000986; Bandiera G, Forletta M, Di Paola FM, Cirielli C. Int. Angiol. 2003, 22:58-63; Matsui K, Ikeda U, Murakami Y, Yoshioka T, Shimada K. Am. Heart J. 2003, 145:330-333]、PAOD とプロスタノイド受容体機能の間の関連を支持している。

10

【0010】

オルト置換されたフェニルアシルスルホンアミド、及びプロスタグランジン媒介障害を治療するためのその有用性は、米国特許第 6, 242, 493 号明細書並びに 2 件の論文、Juteau et al. [BioOrg. Med. Chem. 9, 1977-1984 (2001)] 及び Gallant et al. [BioOrg. Med. Chem. Lett. 12, 2583-2586 (2002)] に記載されている。前記の開示は参照することによりここに含まれる。

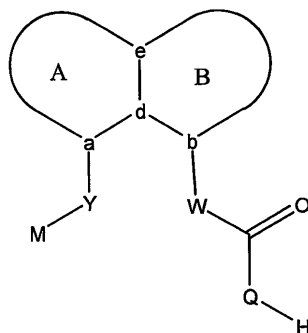
20

【発明の要約】

【0011】

或る観点において、本発明は、一般式 I :

【化 1】



30

I

(式中、A 及び B は、一対の縮合 5、6 又は 7 員環を表す) で表される化合物に関する。縮合 A/B 環系は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される 0~4 個のヘテロ原子を含有することができ、更にハロゲン原子、-OH、低級アルキル基、-O-低級アルキル、フルオロ低級アルキル基、-O-低級フルオロアルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、アルコキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、オキシ基、オキシド基、-CN、ニトロ基、-S-低級アルキル、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、アシル基、アシルアルキル基、カルボキサミド基、低級アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、スピロチアゾリジニル基、フェノキシ基及びベンジルオキシ基から独立に選択される 0~4 個の置換基で置換することができる。a 及び b により表される結節点は、それぞれ残基 Y 及び W の結合点であり、a 及び b は、縮合 A/B 環系で互いにペリ位の関係にある。d 及び e により表される結節点は、縮合 A/B 環系における A 環と B 環の間の縮合点である。各結節点 a、b、d 及び e は炭素原

40

50

子又は窒素原子のいずれかであることができる。

W及びYは、鎖に0～8個の原子を含むリンカーである。

Mは、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、置換されたヘテロシクリル基、 $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基及び置換された $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基から選択される。

【0012】

一つの亜属 (subgenus ; I a) において、Qは、 $-N(SO_2R^1)-$ 、 $-N(COR^1)-$ 、 $-N[PO(O\text{-アルキル})_2]-$ 、 $-NHN(R^{10})(SO_2R^1)$ から選択され、Wが $-CF_2-$ 又は $-CH_2CF_2-$ である場合、Qは更に、 $-NH-$ であることができ； R^1 は、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル基及びフルオロアルキル基から選択され；並びに R^{10} は、アルキル基、アリール基及びヘテロアリール基から選択される。もう一つの亜属 (I b) において、Qは $-O-$ であり、化合物はカルボン酸である。下記のクレームは亜属 (I a) に関する。本出願を出願したあとに出願される、発明の名称 “Carboxylic Acid Peri-substituted Bicyclics for Occlusive Artery Disease” を有する関連出願におけるクレームは、亜属 I b に関するものである。

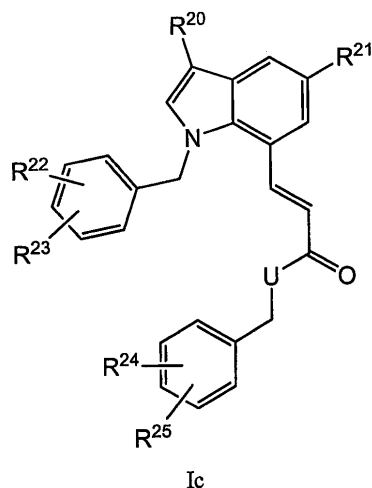
10

【0013】

閉塞性動脈疾患及び関連プロスタグランジン媒介障害を治療することに有用性を有するその他の関連化合物は、一般式 I c :

【化2】

20



30

(式中、Uは、 $-O-$ 及び $-NH-$ から選択され；並びに $R^{20} \sim R^{25}$ は、水素原子、ハロゲン原子及びメチル基から独立に選択される) で表される化合物を含む。

【0014】

第2の観点において、本発明は、薬学的に許容可能な担体及び前記化合物又は前記化合物のエステル、薬学的に許容可能な塩若しくは水和物を含む医薬製剤に関する。

【0015】

40

第3の観点において、本発明はプロスタグランジン媒介疾患又は病態の治療又は予防 (prophylaxis) のための方法に関する。前記方法は、ここに記載の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む。

【0016】

前記疾患又は病態は、例えば、痛み、リウマチ熱・インフルエンザ若しくは他のウイルス感染と関連する発熱又は炎症、風邪、腰痛及び頸痛、骨の痛み、分娩後の痛み、月経困難症、頭痛、片頭痛、歯痛、捻挫及び挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、慢性関節リウマチ・変形性関節疾患 (変形性関節症) を含む関節炎、痛風及び強直性脊椎炎、滑液囊炎、放射線及び腐食性薬品傷害を含むやけど、日焼け、外科手術及び歯科処置後の痛み、免疫及び自己免疫疾患であることができる。中枢神経系に浸透する本発明のEP3アンタゴニスト

50

化合物は、特に痛みの治療技術に適している。

【0017】

血小板凝集を阻害し及び局所血流を増加させる本発明の化合物は、一次血栓塞栓症、血栓症及び閉塞性血管疾患の治療に有用である。前記化合物は有利に、他の血小板凝集阻害剤と組み合わせて及びコレステロールの生合成又は取り込みの阻害剤と組み合わせて使用することができる。更に前記化合物を有利に、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤と組み合わせて使用し、炎症病態を治療することもできる。

【0018】

更に他の疾患又は病態、例えば、細胞性悪性形質転換又は転移性腫瘍増殖；糖尿病性網膜症、腫瘍脈管形成；月経困難症、早期分娩、喘息又は好酸球関連障害と関連するプロスタノイド誘発性平滑筋収縮；アルツハイマー病；緑内障；骨量減少；骨粗鬆症又はパジェット病；消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎又は他の胃腸障害；胃腸出血；低プロトロンビン血症、血友病及び他の出血問題から選択される凝固障害並びに腎臓疾患を治療することもできる。更に本発明の方法態様は、骨形成の促進方法、細胞保護方法及びアテローム性動脈硬化症の治療における斑（plaque）を減少する方法を含む。

【0019】

第4の観点において、本発明は、選択的プロスタノイド受容体（特に、EP3リガンド）のためのスクリーニング方法に関する。前記スクリーニング方法はインビトロのスクリーニングであることができる。

【発明の詳細な説明】

【0020】

前記一般式Ia及びIcにより表される諸属の化合物は、EP3受容体のアンタゴニストである。それ故に、前記化合物は、上記のように、プロスタグランジン媒介病態（特に、閉塞性血管疾患）の治療及び予防（preventing）において有用性を有する。

【0021】

本発明の組成物は、前記化合物の有効用量即ち医薬的有效量又は治療的有效量を含み、更に他の治療剤、例えば血小板凝集阻害剤（チロフィバン、ジピリダモール、クロピドグレル、チクロピジンなど）；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、メバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチンなど）；及びシクロオキシゲナーゼ阻害剤を含むことができる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる抗高脂血症剤の非限定例の更なるリストは米国特許第6,498,156号明細書の第5～6欄に見出すことができる。前記米国特許明細書の開示は参照することによりここに含まれる。好ましいシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤は、シクロオキシゲナーゼ-1と比較してシクロオキシゲナーゼ-2に選択的な阻害剤である。本発明の好ましいシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤は、以下これらの又は他の既知のシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤に限定されるものではないが、ロフェコキシブ、メロキシカム、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、シミコキシブ（cimicoxib）、ジクロフェナク、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ケトプロフェン、ピロキシカム及びLAS-34475を含む。

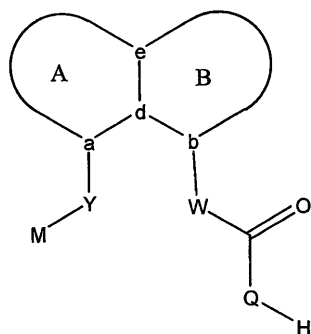
【0022】

本発明の方法は、組成物及び製剤に対応する。この方法は、本発明によるペリ置換された縮合A/B環状化合物の治療的有效量を、治療に必要な患者に投与することを含む。更に本発明は、選択的プロスタノイド受容体アゴニスト及びアンタゴニストのインビトロでのスクリーニング方法も対象にしている。プロスタノイド受容体は、EP1、EP2、EP3、EP4、IP及びFP受容体を含む。選択的EP3リガンドは、大いに興味がある。前記リガンドに対して、この方法は、本発明の標識した化合物をクロニングしたヒトEP3受容体と接触させること及び試験化合物によるその置換を測定することを含む。

【0023】

本発明の属は、次の一般式Ia：

【化 3】



Ia

10

(式中、Qは、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^1)-$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^1)-$ 及び $-\text{N}[\text{PO}(\text{O}-\text{アルキル})_2]-$ から選択され、Wが $-\text{CF}_2-$ であるとき、Qは更に、 $-\text{NH}-$ であることができる)で表される化合物を含む。Qに付く置換基は、Qが結合している水素原子を酸性にするために選択される。一つの垂属において、Qは $-\text{N}[\text{PO}(\text{O}-\text{アルキル})_2]-$ である。もう一つの垂属において、Qは $-\text{N}(\text{COR}^1)-$ である。第3の垂属において、Qは $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^1)-$ である。R¹は、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基及び CF_3 から選択される。或る実施態様において、R¹は、フェニル基、置換されたフェニル基、5員環ヘテロアリール基、置換された5員環ヘテロアリール基及び CF_3 から選択される。

20

【0024】

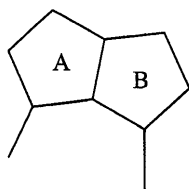
A及びBの各々は独立に、5、6又は7員環を表す。縮合A/B環系は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される0～4個のヘテロ原子を含有し、両方の環は更に、0～4個の置換基で置換される。適当な置換基は、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、低級アルキル基、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、フルオロ低級アルキル基、 $-\text{O}-$ 低級フルオロアルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、アルコキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、オキシ基、オキシド基、 $-\text{CN}$ 、ニトロ基、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、オルトエステル基、アシル基、カルボキサミド基、低級アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、スピロチアゾリジニル基、フェノキシ基及びベンジロキシ基を含む。縮合A/B環系が窒素原子又は硫黄原子を含むことができるので、置換基は、酸化物、例えば $\text{N} \rightarrow \text{O}$ 及び $\text{S} \rightarrow \text{O}$ を含むことができる。

30

【0025】

一つの垂属において、A/B環系は一对の縮合5員環である：

【化 4】

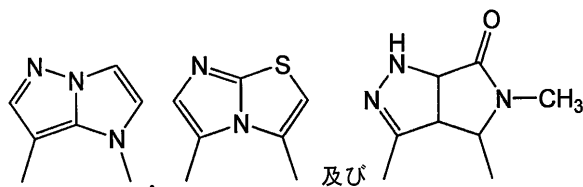


40

【0026】

前記5/5環系の例は：

【化 5】



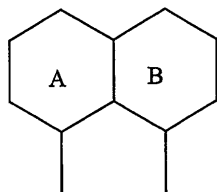
50

である。

【0027】

もう一つの垂属において、A/B環系は一对の縮合6員環である：

【化6】

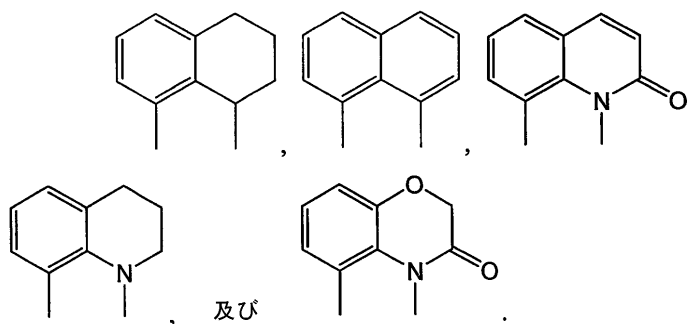


10

【0028】

前記6/6環系の例は：

【化7】

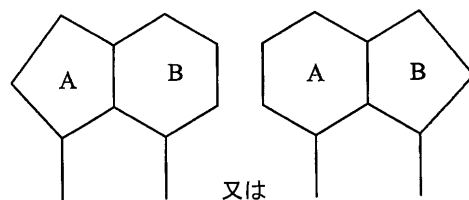


20

である。

もう一つの垂属において、A/B環系は5及び6員環の対である：

【化8】

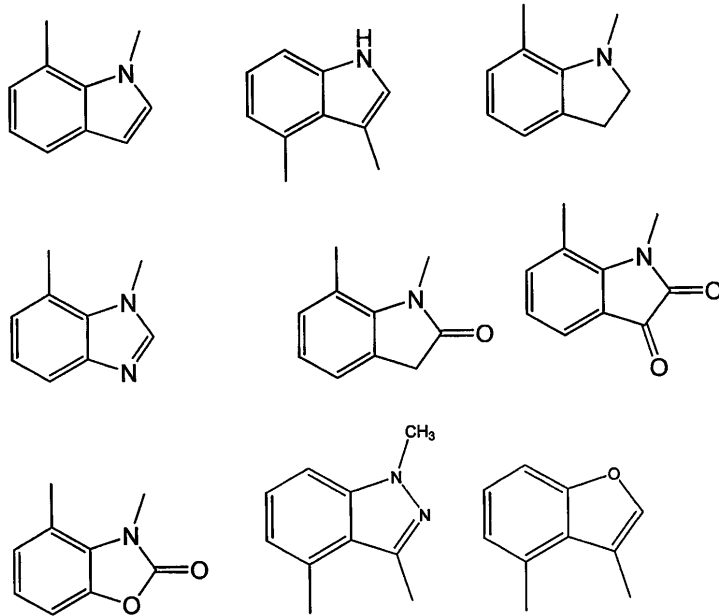


30

【0029】

前記5/6環系の例は、インドール、インドリン、インドロン、イサチン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾリノン、ベンゾフラン及びインダゾールである：

【化 9】

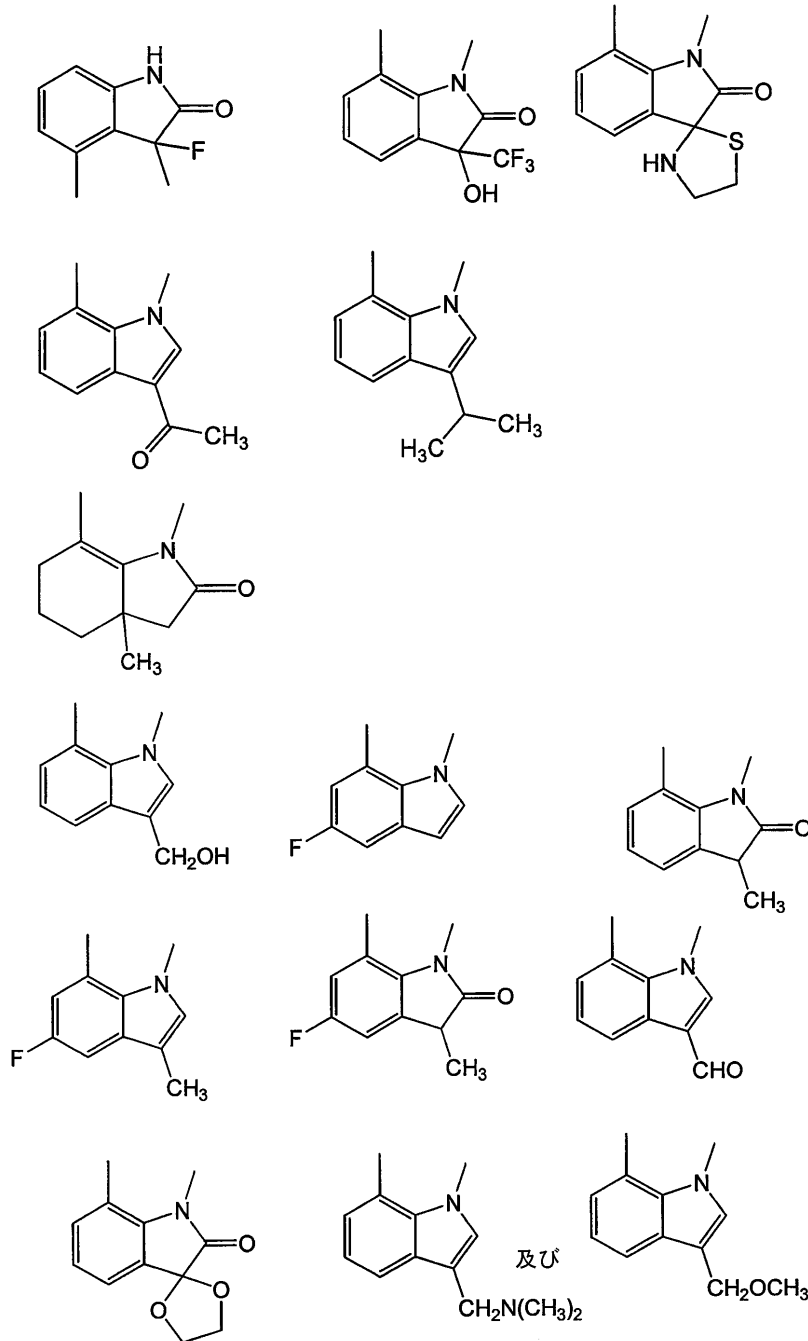


10

【 0 0 3 0 】

先に示したように、環系を置換することができる。例えば：

【化 10】



10

20

30

【0031】

W及びYは、鎖に0～8個の原子を含むリンカーである。好ましくは、リンカーはC₁～C₈アルキル基であり、そこで1又は2個の-CH₂-を、-O-、-C(=O)-、-CH=CH-、-CF₂-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-又は-N(アルキル)-により置き換えることができる。より好ましくは、W及びYは2原子鎖、即ちC₁又はC₂アルキル基であり、その一方又は両方の-CH₂-を前記指定の基によって置き換えることができる。或る実施態様において、Wは、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、-C(=O)-、-CH₂O-、-OCF₂-、-OC(CH₃)₂-、-OCH(CH₃)-、-CH=CH-、-NHC(=O)-及び-NHCH₂-から選択され；並びにYは、-CH₂-、-O-、-OCH₂-、=N-、-S-、-SO-、及び-SO₂-から選択される。左手の結合は、A環又はB環への結合点を示す。

40

【0032】

Mは、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、置換されたヘテロシク

50

リル基、 $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基及び置換された $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基から選択される。或る好ましい実施態様において、Mは、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基及び置換されたヘテロシクリル基から選択され、より好ましくは、フェニル基、置換されたフェニル基、ナフチル基、置換されたナフチル基、ヘテロアリール基及び置換されたヘテロアリール基から選択される。

【0033】

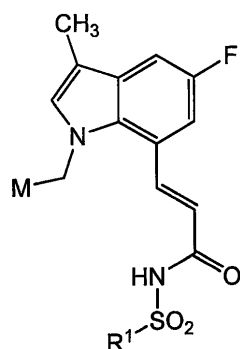
或る実施態様において、A/B環系はインドールである。更なる実施態様において、Qは $-N(SO_2R^1)-$ であり、 R^1 は、フェニル基、置換されたフェニル基、5員環ヘテロアリール基、置換された5員環ヘテロアリール基及び CF_3 から選択される。更なる実施態様において、Mは、置換されたフェニル基、ナフチル基及び二環式窒素ヘテロアリール基から選択される。更なる実施態様において、Yは $-CH_2-$ であり、Wは $-CH=CH-$ である。

10

【0034】

以上の要素をすべて組み込んだ一つの亜属は、一般式：

【化11】



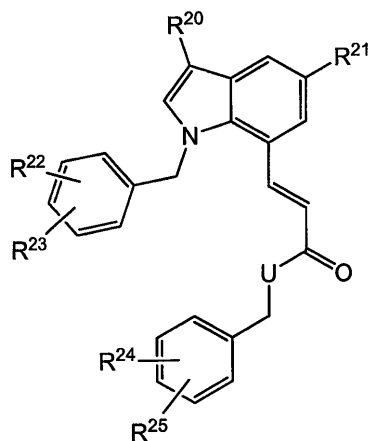
20

で表される2基置換のインドールの亜属である。

【0035】

前記亜属における好ましい化合物は、Mが2,4-ジクロロフェニル基であり、 R^1 が4,5-ジクロロチエン-2-イル基である化合物（例P067）：

【化12】



30

40

（式中、Uは、 $-O-$ 及び $-NH-$ から選択され；並びに $R^{20} \sim R^{25}$ は独立に、水素原子、ハロゲン原子及びメチル基から選択される）である。

【0036】

いくつかの実施態様において、UはOである。他の実施態様において、UはOであり、そして、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} はハロゲン原子である。特定の実施態様において、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} はすべて塩素原子である。

【0037】

他の実施態様において、Uは $-NH-$ である。いくつかの実施態様において、Uは $-N$

50

Hーであり、そして、 R^{22} 及び R^{23} はハロゲン原子である。

【0038】

本発明の化合物は、塩として与えられることを可能にする酸である。用語「薬学的に許容可能な塩」は、対イオンが薬学的に許容可能な非毒性の酸及び塩基から由来する塩を指す。本発明の化合物に適合する薬学的に許容可能な塩基付加塩は、以下に限定されないが、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、ナトリウム及び亜鉛からつくられる金属塩、又は、リシン、N, N-ジアルキルアミノ酸誘導体（例えば、N, N-ジメチルグリシン、ペリジン-1-酢酸及びモルホリン-4-酢酸）、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、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（N-メチルグルカミン）及びプロカインからつくられる有機塩を含む。化合物が塩基性の残基を含む場合、本発明の化合物に適合する薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機酸及び有機酸を含む。例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化物、塩化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ムチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などを挙げることができる。

《定義》

【0039】

本明細書の全体にわたり、用語及び置換基はその定義を保持する。

【0040】

アルキル基は、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びそれらの組み合わせを含むことを意味する。低級アルキル基は、炭素原子1～6個のアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-及びt-ブチル基などを挙げることができる。好ましいアルキル基及びアルキレン基は、 C_{20} 以下のアルキル基である。シクロアルキル基はアルキル基の下位集合であり、炭素原子3～8個の環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、ノルボルニル基、アダマンチル基などを挙げることができる。

【0041】

$C_1 \sim C_{20}$ の炭化水素基は、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基及びそれらの組み合わせを含む。例としては、ベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基、カンホリル基及びナフチルエチル基を挙げることができる。

【0042】

アルコキシ基又はアルコキシル基は、親構造に酸素原子を介して結合する炭素原子1～8個の直鎖状、分岐状、環状構造及びそれらの組み合わせの基を指す。例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、イソプロボキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などを挙げることができる。低級アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含む基を指す。

【0043】

オキサアルキル基は、1個以上の炭素原子（及びそれに付属する水素原子）を酸素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例としては、メトキシプロボキシ基、3, 6, 9-トリオキサデシル基などを挙げることができる。用語「オキサアルキル基」は、それが技術的に理解されているとおりの意味である [N a m i n g a n d I n d e x i n g o f C h e m i c a l S u b s t a n c e s f o r C h e m i c a l A b s t r a c t s, p u b l i s h e d b y t h e A m e r i c a n C h e m i c a l S o c i e t y, ¶ 1 9 6 参照。但し ¶ 1 2 7 (a) の限定無し]。即ち化合物中の酸素原子がその隣接する原子に単結合で結合（エーテル結合を形成）している化合物を指す。同様に、チアアルキル基及びアザアルキル基は、1個以上の炭素原子をそれぞれ硫黄原子又

10

20

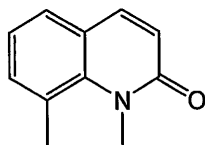
30

40

50

は窒素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例としては、エチルアミノエチル基及びメチルチオプロピル基を挙げることができる。置換基を指す用語「オキシ基」は、二重結合した酸素原子（カルボニル基）を意味する。従って、例えば、本発明の2-オキシキノリン基は次のようである：

【化13】



【0044】

10

アシル基は、親構造にカルボニル官能基を介して結合する炭素原子1～8個の直鎖状、分岐状、環状構造、飽和、不飽和及び芳香族並びにそれらの組み合わせの基を指す。アシル残基の1個以上の炭素原子は、親構造に結合する点がカルボニル基にとどまる限り窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えることができる。例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、 γ -ブトキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などを挙げることができる。低級アシル基は1～4個の炭素原子を含む基を指す。アシルアルキル基は、アシル基が、親構造に結合するアルキル基に結合している残基を指す。例えば、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ である。この種の残基は、「オキシアルキル」残基として特徴づけることもできる。

【0045】

20

アリール基及びヘテロアリール基は、O、N、又はSから選択されるヘテロ原子を0～3個含む5又は6員の芳香環基または複素芳香環基；O、N、又はSから選択されるヘテロ原子を0～3個含む二環式9又は10員の芳香環系基又は複素芳香環系基；あるいは、O、N、又はSから選択されるヘテロ原子を0～3個含む三環式13又は14員の芳香環系基又は複素芳香環系基を意味する。芳香族6～14員の炭素環式環としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、及びフルオレンを挙げることができ、そして、5～10員の芳香族複素環式環としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールを挙げることができる。

30

【0046】

アリールアルキル基は、アリール環に結合するアルキル残基を意味する。例えば、ベンジル基、フェネチル基などである。

【0047】

置換されたアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基などは、アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基の各残基における3個までのH原子を、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基（アルコキシカルボニル基ともいう）、カルボキサミド基（アルキルアミノカルボニル基ともいう）、シアノ基、カルボニル基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、スルホキシド基、スルホン基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基で置き換えているアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基を指す。下記クレームにおいて、メチレンジオキシ基およびエチレンジオキシ基は、置換基として言及される。メチレンジオキシ基が環上の隣接炭素原子に結合するのに対して、エチレンジオキシ基は環上の隣接炭素原子又は同じ炭素原子のいずれかに結合することができ、後者の場合スピロチアゾリジニル基に類似のスピロジオキソール（ケタール）基を形成することができる。多様な選択肢が化合物114、144及び160の実例で説明される。

40

【0048】

50

用語「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を意味する。

【0049】

用語「プロドラッグ」は、インビボでより活性になる化合物を指す。インビボでの活性化は、化学的作用により又は酵素の仲介により実現することができる。胃腸管における微生物叢もインビボでの活性化に寄与できる。

【0050】

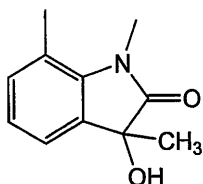
可変構造要素の特性記述において、A及びBが一对の縮合5、6又は7員環を表すこと並びに縮合A/B環系が窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される0～4個のヘテロ原子を含有できることが述べられている。これらの環が完全に飽和した状態から芳香族の状態まで多様な不飽和度を示すことができるということを意味している。芳香族環及び部分的に不飽和な環が好ましい。

10

【0051】

可変構造要素の特性記述において、縮合環が、可変構造要素の定義のリストから選択される0～4個の置換基で更に置換されることができると述べている。次の構造式はその言葉の意味を説明する。この例において、縮合環は、3個の置換基、即ち CH_3 、 OH 及びオキシ基で置換される：

【化14】



20

【0052】

本発明の化合物が放射能標識した形態で存在できること、即ち、前記化合物が通常天然に見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を含有する1個以上の原子を含有することができるということは認識されるであろう。水素原子、炭素原子、リン原子、フッ素原子、及び塩素原子の放射性同位体は、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl を含む。これらの放射性同位体及び／又は他の原子の他の放射性同位体を含有する化合物は本発明の範囲内にある。トリチウム（即ち ^3H ）、及び炭素14（即ち ^{14}C ）放射性同位体は、その製造容易性及び検出可能性のため特に好ましい。放射能標識した本発明の一般式Ia及び一般式Icで表される化合物並びにそれらのプロドラッグは、一般に当業者によく知られた方法によって製造することができる。好都合なことに、前記放射能標識化合物は、放射能標識していない試薬の代わりに容易に入手可能な放射能標識した試薬を用いて、実施例及び反応工程式で開示した手順を実施することにより製造することができる。

30

【0053】

当業者なら理解されるであろうが、ここに使用する「化合物」という記述は、塩、溶媒和物、共結晶、及びその化合物の包接錯体を含むことを意味する。

【0054】

用語「溶媒和物」は、固体状態にある一般式Iの化合物であって、そこで適当な溶媒分子が結晶格子に組み込まれている化合物を指す。治療的投与に適した溶媒は、投与用量において生理学的に許容可能なものである。治療的投与に適した溶媒の例は、エタノール及び水である。水が溶媒のとき、溶媒和物は水和物と呼ばれる。一般に、溶媒和物は化合物を適当な溶媒に溶解し、冷却して又は反溶媒（antisolvent）を用いて溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は典型的には周囲条件下に乾燥されるか又は共沸される。共結晶は、2種以上の別個の分子を組み合わせて独自の結晶形態をつくるようにアレンジしたものであり、その物理的特性はそれの純粋な諸成分の特性とは異なるものである。薬学的共結晶は近年、例えば、イトラコナゾール [Remnar et al., *J. Am. Chem. Soc.* 125, 8456–8457 (2003) 参照] 及びフルオキセ

40

50

チンの薬物の溶解性、製剤及び生体利用率を改良するために重要な興味の対象になってきている。包摂錯体は Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (1995) volume 1, page 176-177 に記載されている。最も一般的に用いられる包摂錯体は、シクロデキストリンとの包摂錯体であり、米国特許第 5, 324, 718 号及び第 5, 472, 954 号明細書に記載のように、添加剤及びポリマー（類）の添加の有無を含めて、天然及び合成のすべてのシクロデキストリン錯体が特にクレームの範囲内に包含される。Remington 並びに '718 及び 954 号特許明細書の開示は、参照することによりここに含まれる。

【0055】

用語「治療 (treating) 又は予防 (preventing) の方法」は、脂質障害と関連する諸症状及び／又は諸影響の改善 (amelioration)、予防 (prevention) 又は軽減 (relief) を意味する。ここに使用する用語「予防」は、急性症状の発現を未然に防ぐため又は緩和するために事前に医薬を投与することを指す。医学技術の当業者（本発明の方法クレームが向けられている）は、用語「予防する」が絶対的用語でないことを認識している。医学技術においては、病態の可能性又は重症度を実質的に少なくするために薬物の予防的 (prophylactic) 投与を指すことが理解されており、これが出願人のクレームにおいて意図する意味である。本明細書中に使用する、患者の「治療」への言及は、予防 (prophylaxis) を含むことを意味している。本明細書の全体にわたり、様々な引用文献に言及している。これらの刊行物の開示はその全体が、あたかもここに書いたかのように、参照することによりここに含まれる。

【0056】

用語「哺乳動物」は、その辞書的意味で使用される。ヒトは哺乳動物の群に含まれ、ヒトは治療方法の好ましい対象である。

《立体異性体》

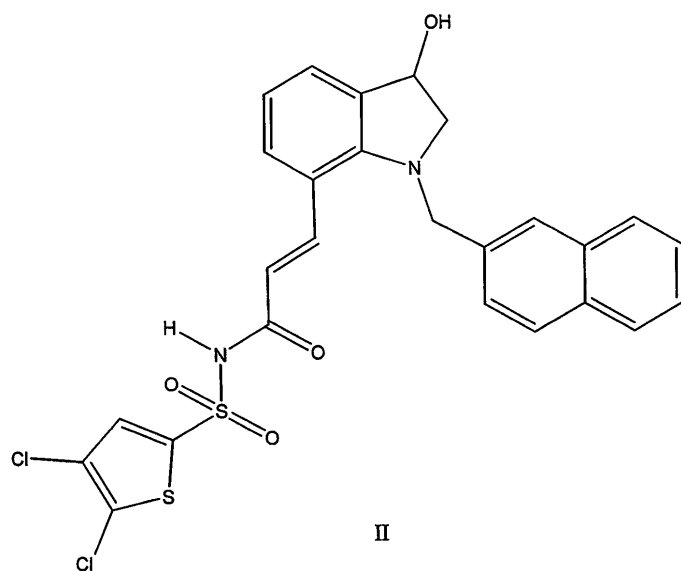
【0057】

ここに記載する化合物は、不斉中心を含むことができるので、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じさせることができる。それぞれのキラル中心は、絶対立体化学の用語で (R) - 又は (S) - と定義することができる。本発明は、すべてのそのような可能な異性体並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な (R) - 及び (S) -、又は (D) - 及び (L) - 異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を用いて製造することができるし、又は従来技術を用いて分割することができる。ここに記載する化合物が、オレフィンの二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含む場合で他に特に指定されない場合、化合物は E 及び Z 幾何異性体の両方を含むことを意味する。同じように、すべての互変異性体が含まれることも意味する。

【0058】

ここに使用するラセミ体化合物、アンビスケールミック (ambiscalemic) 化合物及びスケールミック (scalemic) 化合物つまり鏡像異性体的に純粋な化合物の図式的表現は、Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985) から引き出している。楔形の実線及び破線は、キラルな元素の絶対配置を示すために使用され；波線及び単一の細線は、それが表す結合が生み出す立体化学的意味合いを何も示さず；実線及び破線の太線は、ラセミ体の性格を示すほかは図示されている相対配置を示す幾何学的記述子であり；楔形の輪郭線及び点線又は破線は不定の絶対配置の鏡像異性体的に純粋な化合物を示す。従って、式 I I は、純粋な鏡像異性体並びにラセミ混合物及び両鏡像異性体のいずれかの中間にある混合物を包含することを意味する：

【化 1 5】

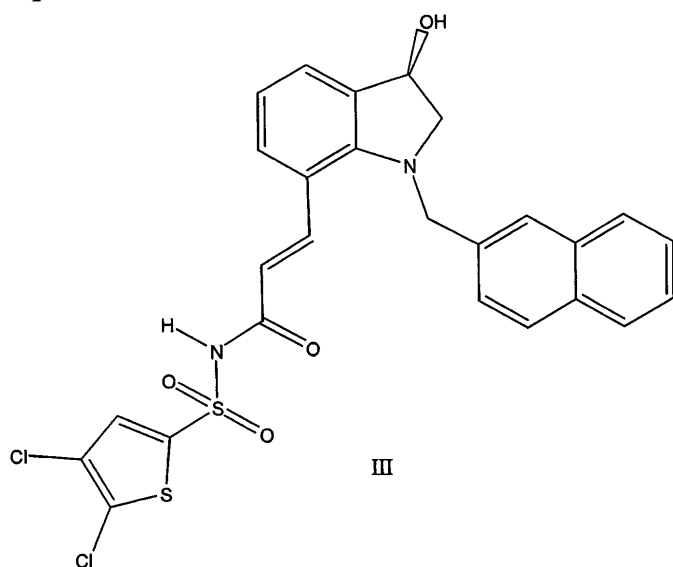


10

【0059】

一方、式 I I I は、その構造の純粋な鏡像異性体のいずれかを包含することを意味する：

【化 1 6】



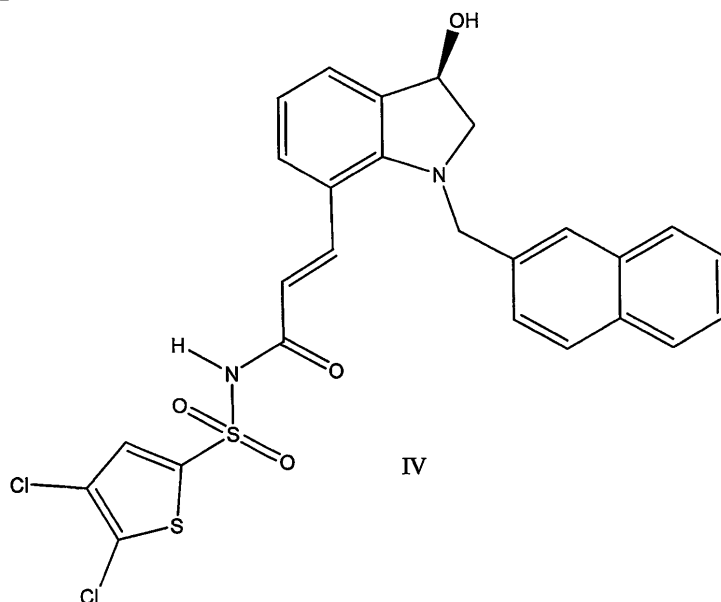
20

30

【0060】

そして式 I V は、純粋な、単一の、特定の (S) - 鏡像異性体を表す：

【化 17】



10

【0061】

本明細書中の任意の炭素－炭素二重結合の立体配置は、便宜のためにのみ選択され、明示的に述べない場合は、特定の立体配置を示すことを意味しない。従って、上で任意に E として描いた炭素－炭素二重結合は、Z、E、又はいずれかの割合の二者の混合物であることができる。

20

【0062】

「保護」、「脱保護」及び「保護した」官能基に関する用語は、本明細書中の至る所に出現する。前記用語は、当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含む工程の文脈において使用される。その文脈において、保護基は、保護しないと反応してしまいその反応が望ましくないような工程段階において、官能基をマスクするために使用する。保護基は、その段階での反応を防ぐ、その後で除去して元の官能基を露出することができる。その除去つまり「脱保護」は、その反応（つまり、官能基が妨害となる反応）の完結後に行なわれる。従って、本発明の工程におけるように一続きの試薬を指定する場合、当業者は「保護基」としてふさわしい基を容易に想定することができる。その目的にふさわしい基は、化学のその分野の標準的教科書、例えば T. W. Greene による Protective Groups in Organic Synthesis [John Wiley & Sons, New York, 1991] において議論されている。前記教科書は参照することによりここに含まれる。“Protection for the Hydroxyl Group, Including 1, 2- and 1, 3-Diols” (10～86 頁) に特別の注意が引かれる。

30

【0063】

Me、Et、Ph、Tf、Ts 及び Ms という略語は、それぞれメチル基、エチル基、フェニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、トルエンスルホニル基及びメタンスルホニル基を表す。有機化学者（即ち当業者）により使用される略語の包括的なリストは Journal of Organic Chemistry の各巻の第 1 号に出ている。“Standard List of Abbreviations” という表題の表に典型的に与えられているリストは、参照することによりここに含まれる。

40

《医薬製剤》

【0064】

一般式 I 又は一般式 Ic で表される化合物をそのまま化学物質として投与することは可能であるが、それらを医薬組成物として与えるのが好ましい。更なる観点によれば、本発明は、一般式 I で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物を、1 種以上の薬学的に許容可能な担体及び場合により 1 種以上の他の治療成分と一緒に

50

含む医薬組成物を提供する。なお更なる観点によれば、本発明は、一般式 I c で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物を、1 種以上の薬学的に許容可能な担体及び場合により 1 種以上の他の治療成分と一緒に含む医薬組成物を提供する。担体（類）は、他の製剤成分と適合性がよくその受容者に有害でないという意味で「許容可能な」ものでなければならない。

【0065】

製剤は、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、及び関節内を含む）、直腸及び局所（皮膚、頬側、舌下及び眼内を含む）投与に適した製剤を含む。もっとも適した経路は、受容者の病態と障害によって決めることができる。製剤は、単位投与形態で便利に提供することができ、薬学の技術においてよく知られている方法のいずれかで調製することができる。すべての方法は、一般式 I 若しくは一般式 I c の化合物又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物（「活性成分」）を、1 種以上の補助的な成分を構成する担体とともに配合する段階を含む。一般に、製剤は、活性成分を液状担体若しくは細粒状固体担体又は両者とともに、均等に十分に配合し、次いで、必要な場合に、その生成物を望ましい製剤に成形することにより調製される。

【0066】

経口投与に適した本発明の製剤は、各々あらかじめ決めた量の活性成分を含むカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤のような個別単位として；散剤（微粉化散剤及びナノ粒子状散剤を含む）若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は水中油型の液体乳剤若しくは油中水型の液体乳剤として提供することができる。活性成分はまた、巨丸剤、舐剤又はパスタ剤として提供することができる。

【0067】

錠剤は、任意に 1 種以上の補助的な成分とともに、圧縮又は成形により製造することができる。圧縮錠剤は、散剤又は顆粒剤のような流動性の形態にある活性成分を、場合により、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤とともに混合し、適当な機械の中で圧縮することにより調製することができる。成形錠剤は、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末コンパウンドの混合物を適当な機械の中で成形することにより製造することができる。錠剤は、場合により、コーティングしたり印をつけたりすることができ、錠剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように製剤化することができる。

【0068】

医薬組成物は「薬学的に許容可能な不活性担体」を含むことができ、この表現は、デンプン、ポリオール、顆粒化剤、微結晶セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を含む 1 種以上の不活性賦形剤を含むことを意味する。必要に応じて、開示した組成物の投薬錠剤は、標準的な水性又は非水性手法によりコーティングすることができる。「薬学的に許容可能な担体」は、制御放出手段も包含する。

【0069】

本発明の組成物はまた更に、場合により、他の治療成分、アンチケーキング剤、保存剤、甘味剤、着色剤、芳香剤、乾燥剤、可塑剤、染料等を含むこともできる。もちろん、前記任意の成分はいずれも、製剤の安定性を保証するために本発明の化合物と適合性がよくなければならない。

【0070】

成人に対する用量範囲は、一般に $0.1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ / 日である。錠剤又は個別単位で供給される他の体裁の形態は、そのような用量で、又は例えば $0.5 \text{mg} \sim 500 \text{mg}$ 、通常およそ $5 \text{mg} \sim 200 \text{mg}$ を含む複数の個別単位として、有効な量の本発明の化合物を含むことができる。患者に投与される化合物の正確な量は、付き添う医師の責任であろう。しかしながら、採用する用量は、患者の年齢及び性、治療される正確な障害、及びその重症度を含む多数の因子に依存するであろう。投与頻度は個々の化合物及び投与形態の製剤の薬力学に依存するであろう。そしてそれは技術的によく知られた方法（例えば、制御又は持続放出錠剤、腸溶コーティングなど）により最適化することができる。

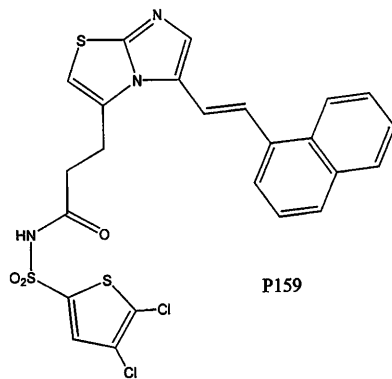
【0071】

併用療法は、それぞれ別々に製剤化して投与する2種以上の薬剤を投与することにより、又は2種以上の薬剤を単一製剤にして投与することにより達成できる。他の組み合わせもまた、併用療法に包含される。例えば、2種の薬剤と一緒に製剤化して、第3の薬剤を含む別の製剤と併せて投与することができる。併用療法において2種以上の薬剤を同時に投与することができるが、必要というわけではない。

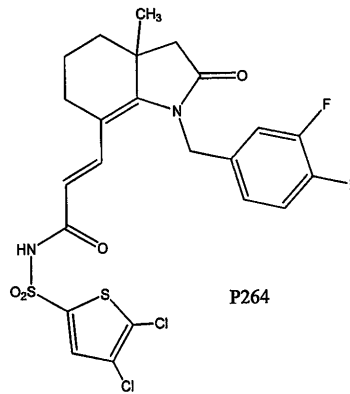
【0072】

本発明の代表的な約300個の化合物を合成した。それらの構造を以下の表1～2に示す。これらの表において、ダッシュ記号は直接結合である。従って、例えば、X2及びX6が直接結合である化合物P159は、イミダゾロチアゾール（即ち一对の縮合5員環）である。飽和又は不飽和は水素カウントにより指示する；従って、化合物P264は、ヘキサヒドロインドール-2-オンである：

10



P159



P264

20

【化18】

【表 1】

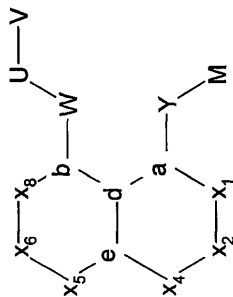


表1の化合物は、'd' = [C] 及びU=-NH₂SO₂-を有する；但し、P159については、U=-HNSO₂-であるが 'd' =Nであり、P153については、'd' = [C] 及びU=NH₂である。

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P001	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	2-Napth	N	C	C	2-チオフェン
P002	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	Ph	N	C	C	2-チオフェン
P003	CH ₂	-	CH ₂	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	2-Napth	N	C	C	2-チオフェン
P004	C(=O)	CH	CH	CH	CH	CH	CH ₂	OCH ₂ C(=O)	2-Napth	N	C	C	2-チオフェン
P005	CH	-	CH	CH	CH	CH	C(=O)	CH=CHC(=O)	2-Napth	N	C	C	2-チオフェン
P006	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	(2-CF ₃)Ph	N	C	C	2-チオフェン
P007	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	(3-CF ₃)Ph	N	C	C	2-チオフェン
P008	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	[2,5-(CH ₃) ₂]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P009	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	[3,4-(CH ₃) ₂]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P010	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH=CHC(=O)	[2,6-Cl ₂]Ph	N	C	C	2-チオフェン

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P011	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P012	CH	CH	CH	CH	CH	C(=O)	OCH2	CH2C(=O)	2-Naph	C	N	C	2-チオフェン
P015	CH	CH	CH	CH2	CH2	CH2	OCH2	CH2C(=O)	2-Naph	C	N	C	2-チオフェン
P016	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naph	N	C	C	CF3
P017	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	(4-OCH3)Ph	N	C	C	2-チオフェン
P018	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naph	N	C	C	2-チオフェン
P019	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	NC(=O)C(=O)	2-Naph	N	C	C	2-チオフェン
P020	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3,4-(CH3)2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P021	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[2,5-(CH3)2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P022	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	Ph	N	C	C	2-チオフェン
P023	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[4-CH3]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P024	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[4-F]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P025	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[4-Cl]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P026	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[4-OCF2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P027	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[4-OCF3]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P028	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3-OCF3]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P029	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3-CF3]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P030	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3-OCH3]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P031	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[2-CF3]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P034	CH	-	CH	N	-	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	N	2-チオフェン
P035	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-OCH2O]Ph	N	C	C	2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P036	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[(3,5-OCH3)2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P037	C(CH3)	-	N	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P038	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH2-OC(=O)	2-Naphth	N	C	C	[4-Me]Ph
P039	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P040	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P041	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3,5-(OCH3)2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P042	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3,4-(=N-O-N=)]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P043	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	(2-Ph)Ph	N	C	C	2-チオフェン
P045	CH2	-	CH2	CH	CH	CH	SO2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P046	C(=O)	-	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P047	C(=O)	-	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	[2-MeO-5-Br]Ph
P048	C(=O)	-	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	CF3
P049	C(=O)	CH2	O	CH	CH	CH	CH2	NHCH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P050	C(=O)	-	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3,4-OCH2O-]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P051	C(=O)	-	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[3,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P052	C(=O)	-	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P053	C(=O)	-	O	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[2,5-Me2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P054	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	3-ピリジル	N	C	C	2-チオフェン
P055	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-[3,5-Me2-4-OMe]ピリジル	N	C	C	2-チオフェン
P056	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P057	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P058	C(=O)	-	CH(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P059	C(=O)	-	CH(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P060	CH	-	CH	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P061	CH	-	CH	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P062	CH	-	C(CH2OH)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P063	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P064	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P065	C(=O)	-	CH(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P066	C(=O)	-	CH(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P067	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P068	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P069	CH	-	C(CH=O)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P070	CH	-	C(CH2OC H3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P071	CH	-	NH	CH	CH	CH	C(=O)	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	2-チオフェン
P072	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P073	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P074	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P075	CH	-	NH	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P077	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P079	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P083	C(=O)	-	C(OCH2C H2O)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P084	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	フェニル	N	C	C	2-チオフェン
P085	CH	-	C(CH3)= O	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P086	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2-Cl]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P087	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P088	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,5-F2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P089	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2-Cl-4,5-OCH2O-]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P090	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	フェニル
P091	CH	-	C(CH(CH3) ₂)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P092	CH	-	C(CH(CH3) ₂)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P093	C(=O)	-	CH(CH(CH3) ₃) ₂	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P094	CH	-	NH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P095	CH	-	NH	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P096	C(=O)	-	C(=O)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P097	C(=O)	-	C(OCH2C H2O)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P098	CH	-	N(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P099	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-キノリニル	N	C	C	2-チオフェン
P100	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-ピリジニル	N	C	C	2-チオフェン
P101	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-OCH2O-]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P102	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[(2,3-OCH2OCH2)-5 F]Ph	N	C	C	2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P103	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P104	C(=O)	-	C(OH)CF3	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P105	C(=O)	-	NH	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P106	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P107	C(=O)	-	CH(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P108	C(=O)	-	C(OCH2CH2O)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P109	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	3-ピリジニル	N	C	C	2-チオフェン
P110	C(=O)	-	C(Br)CH3	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P111	C(=O)	-	C(OH)CH3	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P112	C(=O)	-	CHCH3	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P113	C(=O)	-	C(=O)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P114	C(=O)	-	C(OCH2CH2O)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P115	C(=O)	-	C(=O)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P116	N	-	NH	C(=O)	-	N(CH3)	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P117	N	-	NH	C(=O)	-	N(CH3)	CH2	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P118	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P119	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3-CF3]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P120	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P121	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	{2-[5,6-(OCH3)2]- ピリジニル}	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P122	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	フェニル	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P123	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2-Cl]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P124	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,6-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P125	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2-Ph]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P126	C(=O)	-	C(NHCH2 CH2S)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P127	C(=O)	-	CH2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P128	C(=O)	-	C(OH)CH2 C(=O)CH3	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P129	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P130	C(=O)	-	CH(OH)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P131	C(=O)	-	C(CH3)2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P132	C(=O)	-	CF2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P133	C(=O)	-	C(OH)CH3	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P134	C(=O)	-	C(OH)CH2 NO2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P135	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P136	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,5-F2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P137	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-C]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P138	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,5-Me2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P139	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-OCCH2O-]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P140	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3-OCF3]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P141	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,5-(OCH3)2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P142	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3-OCCH3]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P143	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-OCF3]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P144	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	4-テトロヒドロピラニル	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P145	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-OCF2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P146	CH	-	C(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-キノリニル	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P147	CH	-	N(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphthyl	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P148	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphthyl	C(CH3)	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P149	CH	-	N	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P150	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P151	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P152	CH	-	N	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P154	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P155	C(=O)	-	NH	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P156	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	C(CH3) 3)	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P157	C(=O)	-	NH	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	CF	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P158	C(=O)	-	NH	CH	CH	CH	CH2	OCH2C(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P159	CH	-	N	S	-	CH	CH=CH	CH2CH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P160	C(=O)	-	CF(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P161	C(=O)	-	CF(CH3)	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P162	CH	-	NH	CH	CH	CH	CH2	OCH(CH3)C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P163	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P164	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-キノリニル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P165	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[2,4-(CH3)2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P166	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	2-チオフェン
P167	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[3,4-(OCH3)2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P168	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[2-Cl-4-F]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P169	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-キノリニル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P170	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[3,4-(OCH3)2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P171	CH	-	NH	CH	CH	CH	CH2	OC(CH3)2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P172	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[2,4-(CH3)2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P173	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[4-Cl]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P174	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	5-クロロ-2-チオフェン
P175	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	フェニル
P176	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[(2,5-OCH3)2]Ph
P177	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3,5-Cl2]Ph
P178	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P179	C(=O)	-	CH2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P180	C(=O)	-	CF2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P181	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-ベンゾオキサゾール	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P182	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-ベンゾチアゾール	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P183	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[2-Cl]Ph
P184	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3-Cl]Ph
P185	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[4-OCH3]Ph
P186	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3,5-Cl2]Ph
P187	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	5-クロロ-2-チオフェン
P188	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	フェニル
P190	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[4-Cl]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P191	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[2-Cl]Ph
P192	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3-Cl]Ph
P193	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[4-OCH3]Ph
P194	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[2,5-(OCH3)2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P195	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-(1-メチルベンゾイミダゾール)	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P196	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-ベンゾチアゾール	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P197	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[2,4-F2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P198	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	フェニル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P199	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4-[3,5-(CH3)2]ベンゾチアゾール

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P200	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[4-OCH3]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P201	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-ピリジニル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P202	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[2,5-(OCH3)2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P203	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4-[3,5-(CH3)2]ピリジン
P204	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[3,4-Ci2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P205	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[2,4-Ci2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P206	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[2,4-F2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P207	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	フェニル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P208	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[3-OMe]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P209	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[3,4-F2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P210	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[4-OMe]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P211	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-ピリミジニル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P212	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[2-OMe]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P213	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[2-Ci]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P214	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3,5-F2]Ph
P215	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P216	C(=O)	-	CF2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Ci2]Ph	N	C	C	2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P217	C(=O)	-	CH2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P218	C(=O)	-	CF2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C	2-チオフェン
P219	C(=O)	-	CH2	CH	CH	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	2-チオフェン
P220	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-イミダゾリル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P221	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-ピリジニル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P222	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[2-OMe]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P223	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3,5-F2]Ph
P224	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P225	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[4-F]Ph
P226	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P227	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	5-[1-メチルテトラゾリル]	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P228	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	3-[1,2,4-トリアゾリル]	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P229	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P230	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-[5-メチル-1,3,4-チアジアゾリル]	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P231	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-[5-メチル-1,3,4-チアジアゾリル]	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P232	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[2-C]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P233	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	[4-NHC(=O)CH3]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P234	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[2-CI-4-F]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P235	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[4-NHC(=O)CH3]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P236	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[4-F]Ph
P237	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P238	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	[2,4-CI2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P239	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	5-[1-メチルテトラゾリル]	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P240	CH	-	NH	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	3-[1,2,4-トリアゾリル]	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P241	C(=O)	-	NH	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P242	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P243	CH	-	NH	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	CF3
P244	C(=O)	-	NH	CH	CH	CH	N	CH=CHC(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P245	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	N	CH=CHC(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P246	CH	-	O	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P247	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NHC(=O)	CH=CHC(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P248	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P249	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NSO2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P250	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	N	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P251	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NHSO2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P252	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P253	C(=O)	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N	C	C(CH ₃)	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P254	CH	-	O	CH	CH	CH	SO2	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P255	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NHC(=O)	OCH2C(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P256	CH	-	O	CH	CH	CH	SO	OCH2C(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P257	N	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NHC(=O)	CH=CHC(=O)	2-Naphth	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P258	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	NH	OCH2C(=O)	[3,4-Cl2]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P259	CH	-	O	CH	CH	CH	S	OCH2C(=O)	2-[1'-エチルベンゾイミダゾール]	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P260	C(=O)	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3-OMe]Ph	N	C	C(CH ₃)	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P262	C(=O)	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3-F]Ph	N	C	C(CH ₃)	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P263	C(=O)	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C(CH ₃)	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P264	C(=O)	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C(CH ₃)	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P265	C(=O)	-	N(CH3)	CH	CH	CH	O	CH=CHC(=O)	2-Naphth	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P266	C(=O)	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,5-Cl2]Ph
P267	C(=O)	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C(CH ₃)	[2,4,5-F3]Ph
P268	C(=O)	-	NH	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl2]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P269	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	N	C	C(CH ₃)	[4-OCF ₃]Ph
P270	C=O	-	N(CH ₃)	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[2,4-F ₂]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P271	C=O	-	N(CH ₃)	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl ₂]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P272	C=O	-	N(CH ₃)	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[3,4-F ₂]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P273	CH2	CH2	CH2	CH	CH	CH	C=O	OCH ₂ C(=O)	OC(CH ₃) ₃	N	C	C	2-チオフェン
P274	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl ₂]Ph	N	C	C(CH ₃)	[4-F]Ph
P275	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl ₂]Ph	N	C	C(CH ₃)	[2,4,5-F ₃]Ph
P276	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl ₂]Ph	N	C	C(CH ₃)	2-チオフェン
P277	CH	-	N(CH ₃)	CH	CH	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P278	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl ₂]Ph	N	C	C(CH ₃)	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P279	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl ₂]Ph	N	C	C(CH ₃)	5-クロロ-2-チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P280	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C(CH3)	[3,5-Cl2]Ph
P281	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C(CH3)	[3-Cl]Ph
P282	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C(CH3)	[3,5-F2]Ph
P283	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C(CH3)	[3,4-F2]Ph
P284	CH	CH	CH	N(CH3)		N	O		2-ナフチル	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P285	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3-Cl]Ph	N	C	C(CH3)	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P286	C=O	-	NH	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[3,5-Cl2]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P287	C=O	-	NH	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P288	C=O	-	NH	CH	CH	CH	NH	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	CH	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P290	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P291	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2,3-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P292	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P293	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P294	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C(CH3)	[3,4-F2]Ph

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P295	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,5-F2]Ph
P296	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,3-Cl2]Ph	N	C	C(CH ₃)	[2,4,5-F3]Ph
P297	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,3-Cl2]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,4-F2]Ph
P298	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,3-Cl2]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,5-F2]Ph
P299	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,3-Cl2]Ph	N	C	C(CH ₃)	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P300	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C(CH ₃)	[2,4,5-F3]Ph
P301	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P302	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P303	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P304	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,4-F2]Ph
P305	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,5-F2]Ph
P306	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3-MeO]Ph	N	C	C(CH ₃)	[2,4,5-F3]Ph
P307	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3-MeO]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,5-F2]Ph
P308	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[3-MeO]Ph	N	C	C(CH ₃)	[3,4-F2]Ph

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P309	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-C]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P310	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-C]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P311	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-C]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P312	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P313	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P314	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C	[3,4-F2]Ph
P315	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C	[3,4-F2]Ph
P316	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C	[3,5-F2]Ph
P317	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C	[3,5-F2]Ph
P318	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P319	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P320	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P321	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,4-F2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P322	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-F]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P323	CH		C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-C]Ph	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P324	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2,4-F2]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P325	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2,4-F2]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P326	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2,4-F2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P327	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	OD2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P328	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3-Cl-4-F]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P329	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3-Cl-4-F]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P330	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3-Cl-4-F]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P331	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-Cl-3-F]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P332	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-Cl-3-F]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P333	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-Cl-3-F]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P334	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P335	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	[3,4-F2]Ph
P336	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	[3,5-F2]Ph
P337	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-Cl-2-F]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P338	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-Cl-2-F]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P339	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[4-Cl-2-F]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P340	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2-Cl-4-F]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P341	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2-Cl-4-F]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P342	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[2-Cl-4-F]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P343	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P344	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C(CO 2Et)	[2,4,5-F3]Ph
P345	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C(CO 2Et)	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P346	C=O	-	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C(CO 2Et)	[3,4-F2]Ph
P347	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P348	CH	-	C(CH3)	CH	N	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P349	CH	-	C(CD3)	CH	CF	CH	CD2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P350	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P351	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[4-F]Ph
P352	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2-Cl]Ph
P353	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[3-Cl]Ph
P354	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	C(=O)-C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P355	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[3,4-CI2]Ph
P356	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2,4-CI2]Ph
P357	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[3,5-CI2]Ph
P358	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2,4-F2]Ph
P359	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2,5-F2]Ph
P360	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2,6-F2]Ph
P361	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[3,5-F2]Ph
P362	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P363	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[3-F]Ph
P364	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2-F]Ph
P365	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[4-O]Ph
P366	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[4-OCH3]Ph
P367	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3-OCH3]Ph	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P368	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3-OCH3]Ph	N	C	C	[3,4-F2]Ph
P369	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	4-[3,5-(CH3)2]イソオキサゾール	N	C	C	[3,4-F2]Ph
P370	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	4-[3,5-(CH3)2]イソオキサゾール	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P371	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3-OCH3]Ph	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P372	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	[3-OCH3]Ph	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P373	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-ナフチル	C	C	C	[2,3,4,5,6-F5]Ph

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P374	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,5-(OCH3)2]Ph	N	C	C	[3,4-F2]Ph
P375	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3,5-(OCH3)2]Ph	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P376	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	6-キノリニル	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P377	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	6-キノリニル	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P378	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	2-ナフチル	C	N	C	[2,4,5-F3]Ph
P379	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	2-ナフチル	C	N	C	[3,4-F2]Ph
P380	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	2-ナフチル	C	N	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P381	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	2-ナフチル	C	N	C	[3-C]Ph
P382	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	N	C	[2,4,5-F3]Ph
P383	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	N	C	[3,4-F2]Ph
P384	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	N	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P385	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	[2,4-Cl2]Ph	C	N	C	[3-C]Ph
P386	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	N	C	[2,4,5-F3]Ph
P387	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	N	C	[3,4-F2]Ph
P388	CH	CF	CH	C(CH3)	-	CH	O	CH2CH2C(=O)	[3,4-Cl2]Ph	C	N	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P389	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2-CN]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P390	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[3-CN]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン

10

20

30

化合物番号	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	a	b	e	V
P391	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[4-CN]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P393	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-キノキサニル	C	C	C	[3,4-F2]Ph
P394	CH	CH	CH	N(CH3)	-	CH	O	CH=CHC(=O)	2-キノキサニル	C	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P395	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P396	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P397	CH	-	C(CH2OH)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P398	CH	-	C(CO2H)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	[2,4-Cl2]Ph	N	C	C	4,5-ジクロロ-2- チオフェン
P399	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[3,4-F2]Ph
P400	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[3-Cl]Ph
P401	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[3-F]Ph
P402	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[2,4,5-F3]Ph
P403	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[4-F]Ph
P404	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[3,5-F2]Ph
P405	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[4-Cl]Ph
P406	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2- イミダゾ[1,2a]ピリジニル	N	C	C	[3,4-Cl2]Ph

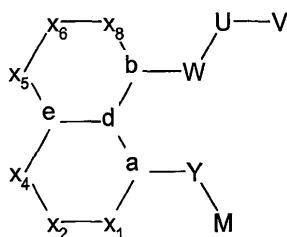
10

20

30

30

40



【 0 0 7 3 】

【表 2】

表2において、'a' = [N] 及び 'b' = 'c' = 'd' = [C] である。

化合物番号 P(x)	X1	X2	X4	X5	X6	X8	Y	-W(C=O)-	M	U	V
P76	CH	-	C(CH3)	CH	CF	CH	CH2	CH=CHC(=O)	2-Naphth	N(CH3)SO2	4,5-ジクロロ-2-チオフェン
P44	CH	-	CH	CH	CH	CH	CH2	CH2-OC(=O)	2-Naphth	NH(P=O)(OEt)2	-

【0074】

本発明の化合物を、Abramovitz et al. [Bioch. Biophys. Acta, 1473, 285-293 (2000)] の方法に従い、プロスタノイド EP3 受容体への結合についてアッセイを行なった。図表1は第2列に活性を示す。IC₅₀ < 1 μMを有する化合物を++++で示し；IC₅₀ 1~10 μMを有する化合物を+++で示し；及びIC₅₀ > 10 μMを有する化合物を++で示す。表1及び2にある全実施例を合成し、キャラクタリゼーションし、EP3 受容体結合について試験した。

【0075】

本発明の化合物を、インビトロで血小板凝集に対する効果についてアッセイを行なった。ヒト血小板を用いる実験においては、一晚絶食した複数のヒトドナーから全血を採取した。各実験を一人の個人からの血液を用いて行なった。げっ歯類動物を用いる実験においては、イソフルラン (Abbott) 麻酔下に、複数の雌マウス又は雄ラットの心臓から全血を集めた。それぞれラット及びマウス実験の場合、各実験に対して、2又は10匹の

げっ歯類動物から血液をプールした。全例において、血液を3.8%クエン酸ナトリウム試験管 (Greiner Bio-one) 中に集めた。多血小板血漿 (PRP) は、ヒトについては25℃で100xgで15分間の遠心分離により、ラットについては150xgでの遠心分離により、マウスについては80xgで10分間の遠心分離により得た。貧血小板血漿は、残った血液について25℃で2,400xgで10分間の遠心分離により得た。オートカウンター (Model 920EO, Swelab) でカウント後、血小板を必要に応じて、0.9%NaCl等張液 (Braun) を用いて、望ましい貯蔵濃度 (200,000~300,000個の血小板/μl) まで希釈した。

【0076】

血小板凝集は、定速電磁攪拌を備えた血小板アグリゴメーター (Model 490, Chronolog Cop., Havertown, Pennsylvania, USA) を用いて、キュベット当たり容量500μlを用いて、吸光度により測定した。実験遂行中、血小板溶液を軽い水平振盪により連続的に攪拌した。コラーゲン (Sigma) 及びPGE₂又はスルプロストン (Cayman Chemicals) を血小板凝集促進剤として使用した。このアッセイに用いる化合物を、100%DMSO溶液に溶解し保存した。希釈後、アッセイにおける最終DMSO濃度は0.1%v/vよりも低かった。この濃度のDMSOはアッセイにおいて血小板凝集を抑制しないことが測定された。促進剤及びEP₃試験化合物を所望濃度の等張液に希釈した。S字状非線形回帰を用いて、血小板凝集を50%だけ抑制するのに必要な試験化合物濃度 (IC₅₀) を計算した。試験化合物のIC₅₀値を、Windows (登録商標) 用GraphPad Prism 3.02 (GraphPad Software, San Diego California USA) を用いて計算した。データを表3に示す。

【表3】

			試験化合物のIC ₅₀ (nM) 値		
種	アゴニスト	血清 %	P67	P75	P253
ヒト	スルプロストン	50	9.21	14.1	15.88
	PGE ₂	50	5.15		
ラット	スルプロストン	20	87.85	78.54	
	PGE ₂	20	304.35		

【0077】

複数の化合物を、ヒトについて、PGE₂ (940nM) 又はスルプロストン (100nM) 及びコラーゲン (0.125ug/mL) に対して試験し、90%凝集を生じた。

【0078】

複数の化合物を、ラットについて、PGE₂ (940nM) 又はスルプロストン (100nM) 及びコラーゲン (2.0ug/mL) に対して試験し、60%凝集を生じた。

【0079】

更に本発明の化合物を、インビボで血小板凝集に対する効果についてアッセイを行なった。血小板活性化のインビボ試験は、プロスタグランジン形成の前駆体であるアラキドン酸による肺血栓性塞栓症の誘導である。例えば、COX-1阻害剤 (例えば、アスピリン) のプロスタグランジン合成阻害剤は、アッセイにおける保護剤である。肺血栓性塞栓症アッセイのために、意識下雌C57BL/6マウスに試験化合物を経口投与して、30分後に、アラキドン酸を30mg/kg体重の用量で尾静脈内に注射して、血栓塞栓症を誘導した。生存をアラキドン酸投与後1時間で評価した。その長さの時間生存するマウスは通常完全に回復するからである。アラキドン酸注射は、赤外線灯下に短時間加温したマウスの側尾静脈を経由して与えた (熱による尾静脈の膨張が注射を容易にする)。投与には0.5mLのインスリン注射筒 (Becton Dickinson提供) を用いた。試験化合物及びアラキドン酸の両方について与える投与用量は、マウスの体重に適応させた (試験化合物に対する経口投与用量及びアラキドン酸溶液に対する静脈内投与用量は、そ

れぞれ体重グラム当たり 10 μ L 及び 5 μ L であった)。アラキドン酸のみで処理したマウスの生存率は、評価したマウス 10 匹につき 1 匹、即ち 10 % であった。試験化合物 (100 mg / kg、経口) 及びそのあとアラキドン酸で処理したマウスの生存率は、次の表 4 に示す。

【表 4】

化合物番号	マウスの生存数 / 評価されるマウスの全体数	生存率
P67	15/22	68%
P68	4 / 14	28%
P75	20 / 43	46%
P150	4 / 8	50%

10

【0080】

一般に、本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手順を用いて、例えば下記のような一般的な反応工程式で説明される方法か、又は、その修正方法により調製することができる。これらの反応において、それ自体既知であるがここに言及していない変形方法を使用することも可能である。出発物質は、適当に置換された縮合 A / B 環化合物の場合、市販品として入手可能であるか又は当業者によく知られた方法により得ることができる。

20

《図表 1》

化合物番号	活性
P001	++++
P002	++++
P003	++++
P004	++++
P005	++++
P006	++++
P007	++++
P008	++++
P009	++++
P010	++++
P011	++++
P012	++
P015	+++
P016	++++
P017	++++
P018	++++
P019	+++
P020	+++
P021	+++
P022	+++
P023	+++
P024	++
P025	++
P026	+++
P027	+++
P028	+++
P029	+++
P030	+++
P031	+++
P034	++++
P035	++++
P036	++++
P037	+++

P039	++++
P040	++++
P041	+++
P042	+++
P043	++++
P044	+++
P045	++++
P046	++++
P047	++++
P048	+++
P049	+++
P050	+++
P051	++++
P052	++++
P053	+++
P054	+++
P055	+++
P056	++++
P057	++++
P058	++++
P059	++++
P060	++++
P061	++++
P062	++++
P063	++++
P064	++++
P065	++++
P066	++++
P067	++++
P068	++++
P069	++++
P070	++++
P071	++++
P072	++++

P074	++++
P075	++++
P076	++++
P077	++++
P078	+++
P079	++++
P080	+++
P083	++++
P084	++++
P085	++++
P086	++++
P087	++++
P088	++++
P089	++++
P090	++++
P091	+++
P092	++++
P093	+++
P094	++++
P095	++++
P096	++++
P097	++++
P098	++++
P099	++++
P100	++
P101	++++
P102	++++
P103	++++
P104	++++
P105	++++
P106	++++
P107	++++
P108	++++
P109	+++

10

20

30

P038	++++
P111	++++
P112	++++
P113	++++
P114	++++
P115	++++
P116	+++
P117	+++
P118	++++
P119	++++
P120	++++
P121	++++
P122	++++
P123	++++
P124	++++
P125	++++
P126	++++
P127	++++
P128	++++
P129	++++
P130	++++
P131	++++
P132	++++
P133	++++
P134	++++
P135	++++
P136	++++
P137	++++
P138	++++
P139	++++
P140	++++
P141	++++
P142	++++
P143	++++
P144	++++
P145	++++
P146	++++

P073	++++
P147	++++
P148	++++
P149	++++
P150	++++
P151	++++
P154	++++
P155	++++
P156	++++
P157	++++
P158	++++
P159	++++
P160	++++
P161	++++
P161	++++
P162	++++
P163	++++
P164	++++
P165	++++
P166	++++
P167	++++
P168	++++
P169	++++
P170	++++
P171	++++
P172	++++
P173	++++
P174	++++
P175	++++
P176	++++
P177	++++
P178	++++
P179	++++
P180	++++
P181	++++
P182	++++
P183	++++

P110	++++
P184	++++
P185	++++
P186	++++
P187	++++
P188	++++
P190	++++
P191	++++
P192	++++
P193	++++
P194	++++
P195	++++
P196	++++
P197	++++
P198	++++
P199	++++
P200	++++
P201	++++
P202	++++
P203	++++
P204	++++
P205	++++
P206	++++
P207	++++
P208	++++
P209	++++
P210	++++
P211	++++
P212	++++
P213	++++
P214	++++
P215	++++
P216	++++
P217	++++
P218	++++
P219	++++
P220	++++

10

20

30

P221	++++
P222	++++
P223	++++
P224	++++
P225	++++
P226	++++
P227	++++
P228	++++
P229	++++
P230	++++
P231	++++
P232	++++
P233	++++
P234	++++
P235	++++
P236	++++
P237	++++
P238	++++
P239	++++
P240	++++
P241	++++
P242	++++
P243	++++
P244	++++
P245	++++
P246	++++
P247	++++
P248	++++
P249	++++
P250	++++
P251	++
P252	++++
P253	++++
P254	++++
P255	++++
P256	++++

P257	++++
P258	++++
P259	++++
P260	++++
P262	++++
P263	++++
P264	++++
P265	++++
P266	++++
P267	++++
P268	++++
P269	++++
P270	++++
P271	++++
P272	++++
P273	++++
P274	++++
P275	++++
P276	++++
P277	++++
P278	++++
P279	++++
P280	++++
P281	++++
P282	++++
P283	++++
P284	+++
P285	++++
P286	++++
P287	++++
P288	++++
P290	++++
P291	++++
P292	++++
P293	++++
P294	++++

P295	++++
P296	++++
P297	++++
P298	++++
P299	++++
P300	++++
P301	++++
P302	++++
P303	++++
P304	++++
P305	++++
P306	++++
P307	++++
P308	++++
P309	++++
P310	++++
P311	++++
P312	++++
P313	++++
P314	++++
P315	++++
P316	++++
P317	++++
P318	++++
P319	++++
P320	++++
P321	++++
P322	++++
P323	++++
P324	++++
P325	++++
P326	++++
P327	++++
P328	++++
P330	++++
P331	++++

10

20

30

P332	++++
P333	++++
P334	++++
P335	++++
P336	++++
P337	++++
P338	++++
P339	++++
P340	++++
P341	++++
P342	++++
P343	++++
P344	++++
P345	++++
P346	++++
P347	++++
P348	++++
P349	++++
P350	++++
P351	++++
P352	++++
P353	++++
P354	+++
P355	++++
P356	++++
P357	++++
P358	++++
P359	++++
P360	++++
P361	++++
P362	++++
P363	++++
P364	++++
P365	++++
P366	++++
P367	++++

P368	++++
P369	++++
P370	++++
P371	++++
P372	++++
P373	++++
P374	++++
P375	++++
P376	++++
P377	++++
P378	++++
P379	++++
P380	++++
P381	++++
P382	++++
P383	++++
P384	++++
P385	++++
P386	++++
P387	++++
P388	++++
P389	++++
P390	++++
P391	++++
P393	++++
P394	++++
P395	++++
P396	++++
P397	++++
P398	++++
P399	++++
P400	++++
P401	++++
P402	++++
P403	++++
P404	++++

P405	++++
P406	++++
P407	++++
P408	++++
P409	++++
P410	++++
P411	++++
P412	++++
P413	++++
P414	++++
P415	++++
P416	++++
P417	++++

10

20

30

【0081】

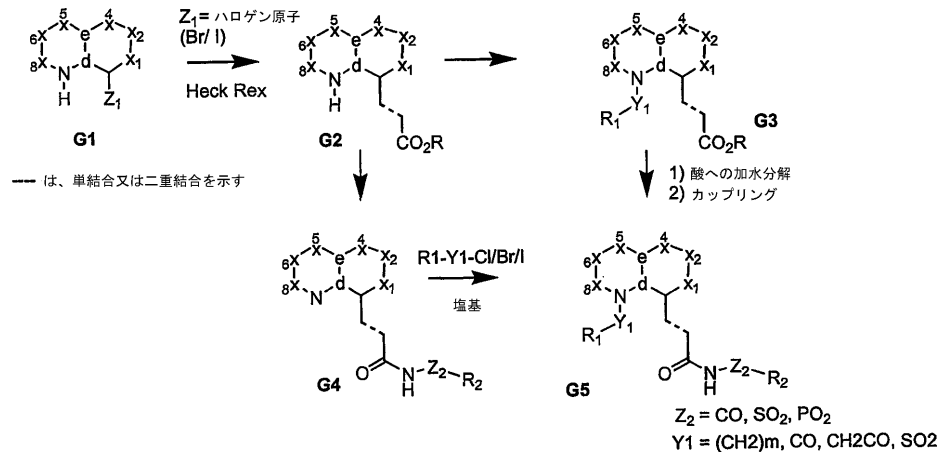
《化学合成》

一般に、一般式 I で表される化合物は、反応工程式 1 ～ 17 に示すように、適当に官能化され置換されたビシクロ核から調製することができる。特に、結節点 “a” が窒素原子である場合、最初にビシクロ核 G 1 の結節点 “b” の炭素原子を官能化して（反応工程式 1 ではハロゲン原子である）、パラジウムを介した H e c k カップリング反応により炭素に結合したエステル（G 2）又はアミド（G 4）を得ることができる。さもないければ、結節点 b = C における結合は、反応工程式 2 に示すようにヘテロ原子を介することができる（G 6）。次いで、中間体 G 2 及び G 6 を、結節点 “a”（ビシクロ核の窒素原子）で官能化して、ペリ位に置換されたエステル G 3 及び G 7（それぞれ反応工程式 1 及び 2）を得ることができる。窒素原子への置換基の導入を、カルボン酸の官能化の前か（G 3 若しくは G 7）、又は、カルボン酸の官能化の後に（G 4 若しくは G 8）達成して、一般式 I に包含されるアシルアミド／アシルスルホンアミド G 5 及び G 9 を得ることができる。

40

【化 2 0】

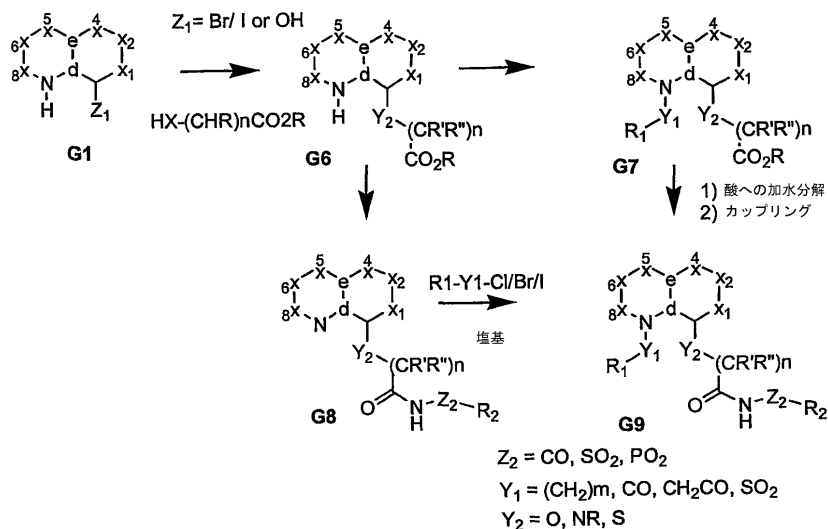
反応工程式 1.



10

【化 2 1】

反応工程式 2.



20

30

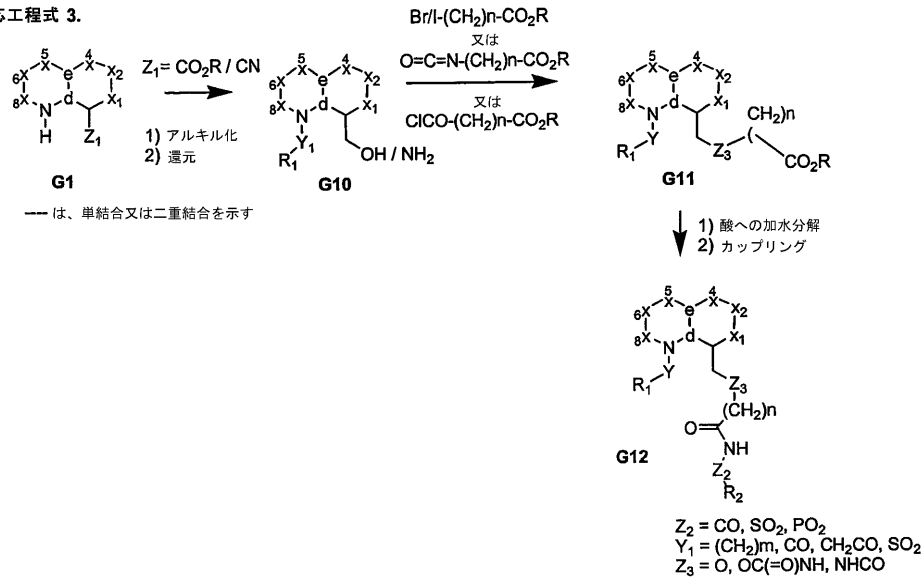
【0082】

結節点“b”の炭素原子がエステル又はニトリル官能基を有する場合、反応工程式 3 及び 4 のように、相当するアルコール又はアミン G 1 0 が還元により生じる。前記アルコール又はアミンを、そのあとアルキル化、アシル化又はイソシアネートと反応させることにより、ペリ置換二環式中間体 G 1 1 を得ることができ、それを今度は、G 1 2 に描くような一般式 I で表される化合物（式中、アシルスルホンアミドなどは多様なつなぎ鎖を含有する）に転化することができる。あるいは、アミン G 1 0 を、カルボキシレートエステルを有する環状（飽和又はアリアル／ヘテロアリアル）イソシアネートと反応させて、G 1 4（反応工程式 4）のように、二環式核とアシルスルホンアミド官能基とを隔てる比較的剛性の環状リンカーを得ることができる。同様にして、二環式核の炭素原子が直接に窒素原子（例えばニトロ基／アミン基、G 1 5／G 1 6）を有する誘導体は、反応工程式 5 に示すように、アシルスルホンアミド G 1 8 に対するスペーサとして、相当するアミド又は尿素を与える。

40

【化 2 2】

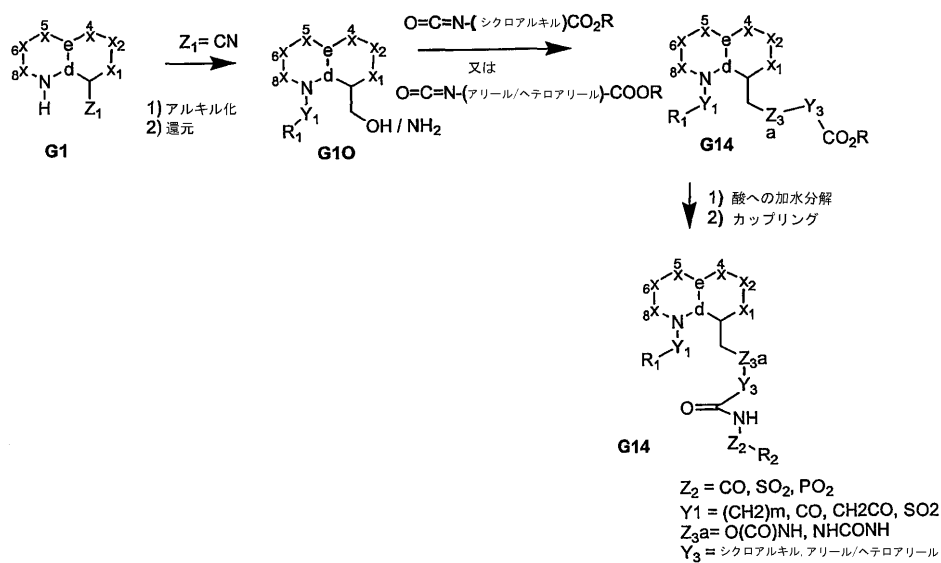
反応工程式 3.



10

【化 2 3】

反応工程式 4.

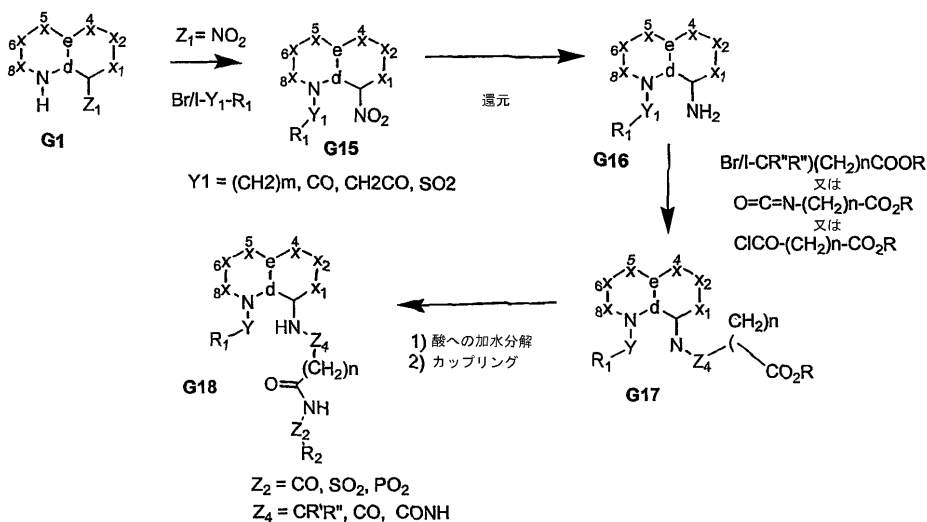


20

30

【化 2 4】

反応工程式 5.



40

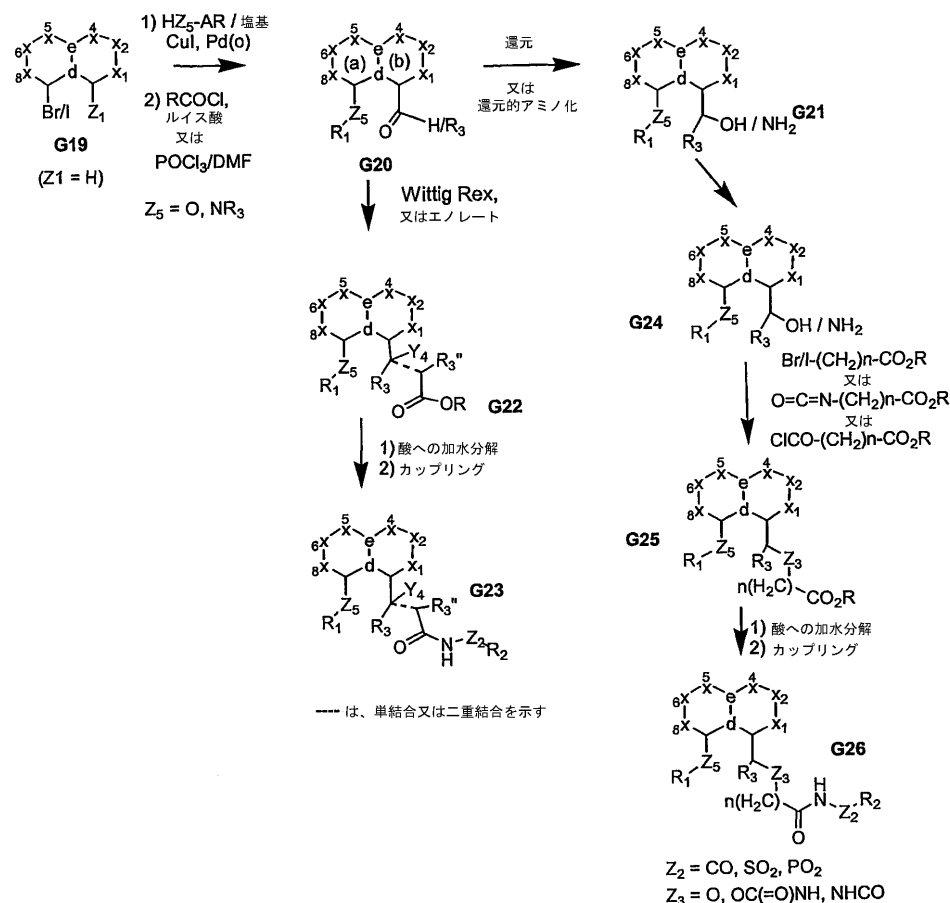
50

【0083】

結節点“a”及び“b”が両方とも炭素原子である二環式核は、G19のような出発物質から得ることができる。Buchwald化学反応によってパラジウム触媒によるエーテル又はアミン形成を経由して、炭素原子を有するハロゲン原子を官能化した後に、求電子反応によってアシル基又はホルミル基を導入して、ペリ位を官能化した重要中間体G20を得る。後者の反応は、二環式核の環(b)が電子過剰である場合、特に適用可能である。Wittig試薬によるケトン又はアルデヒドの反応は、望ましいオレフィンに結合したエステルを生じる。必要に応じて前記エステルを還元して、相当する飽和リンカーを得ることができる。あるいは、ケトン又はアルデヒドを適当なエノレート(又はホモエノレートでさえも)と反応させて、リンカー部分に付加的官能基(例えば、Y4=OH)を得て、G22を得ることができる。官能基Y4を更に誘導体化又は脱離して、オレフィン結合を得ることができる。加えて、G21のベンジル型アルコールをハロゲン化物に転化して、それにより、ベンジル型ハロゲン化物をHeckカップリング反応により転化するか、又は、代わりにICH₂CH₂COORと反応させるかして[Higuchi K. et. Al. Org. Letters 2003 3704-3704]、生成物G24を得ることができる。アルデヒド/ケトンG20をホモエノレートと反応させて、エステルG22を得る。そのあとにG22又はG24を誘導体化して、それぞれ、生成物G23及びG26を得る。

【化25】

反応工程式6.



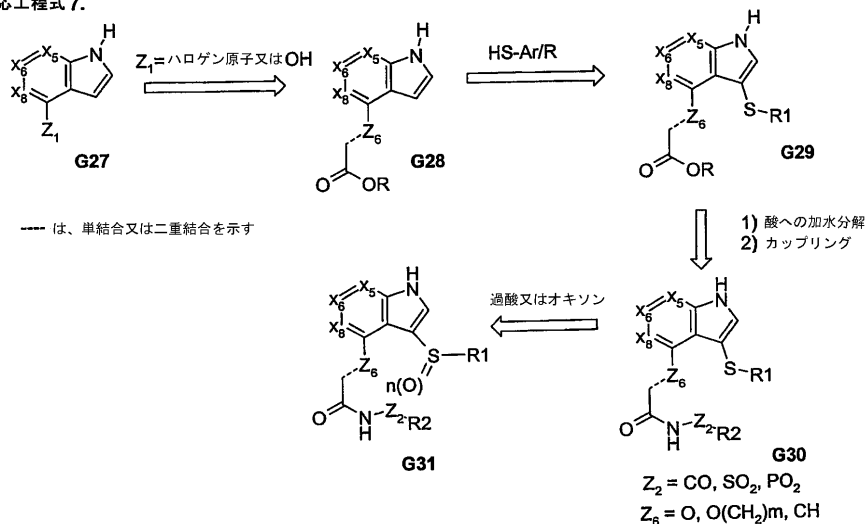
【0084】

高度に反応性/求電子性である二環式核の追加例であって、ヘテロ原子に結合した官能基が、両方とも炭素原子に結合したペリ位の官能基へのアクセスを可能にする例を、反応工程式7及び8に示す。これらの合成経路は、様々なリンカーを含有するフラグメントのアシル基部分を導入する方法を提供する。これらの化学反応は、硫黄原子に結合したアリール基及びヘテロアリール基の導入を可能にし、その上、硫黄原子の酸化状態の調整を可

能にし、それにより、G 3 1 及び G 3 6 で表される類縁化合物へのアクセスが可能になる。
あるいは、ケトン G 3 7 を用いて、G 3 1 / G 3 6 に関連する化合物を製造することができ、それにより、ベンゾフラン及びベンゾチオフェンのような核 G 4 0 へのアクセスが可能になる。

【化 2 6】

反応工程式 7.

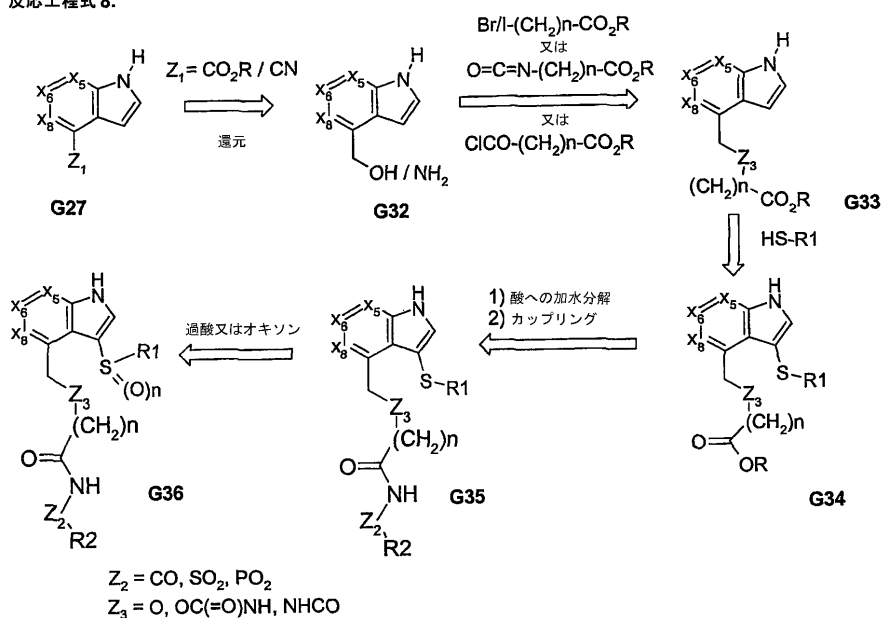


10

20

【化 2 7】

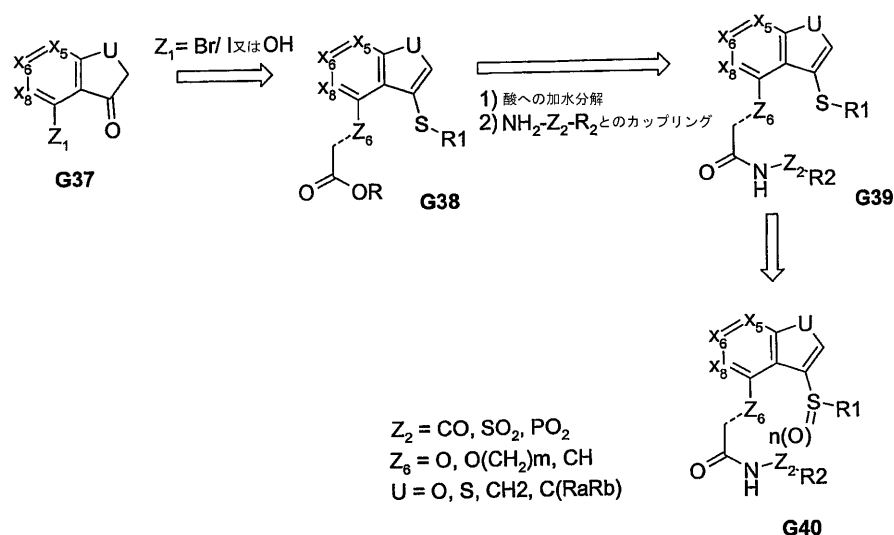
反応工程式 8.



30

【化 2 8】

反応工程 9.



10

【0085】

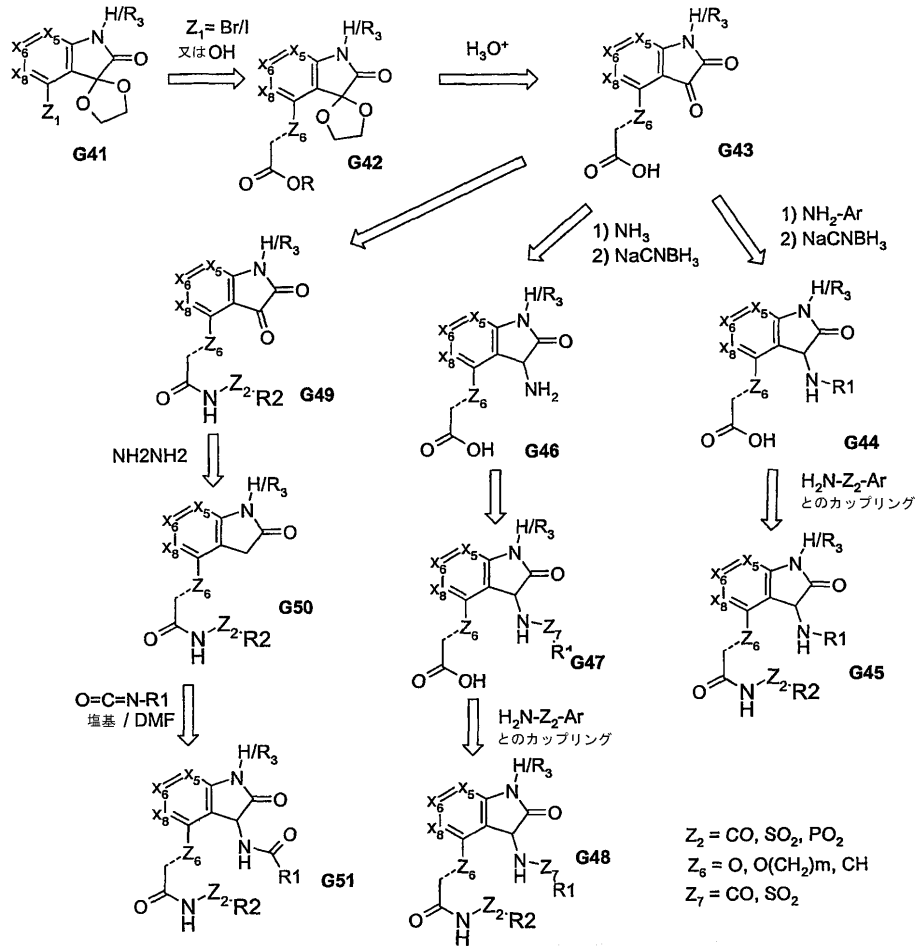
チオールの高い求核性は、反応工程 8 において G 3 3 から G 3 4 への転化に示されるように、G 2 7 のような核の使用を可能にする。相当するアザ（又はオキサ）結合したアリール／ヘテロアリール／アルキル基（R 1）を製造するために、反応工程 1 0 の G 4 1 から得られる G 4 3 によって示されるように、イサチン関連の反応性中間体を使用することができる。反応工程 1 0 に示されるように、中間体 G 4 3 は、多様なアザ結合した化合物へのアクセスを可能にする。前記化合物はすべて二環式核への炭素原子に結合した結合により誘導される。もう一つのイサチンベースの中間体（反応工程 1 1 に示す）は、ペリ置換二環式化合物を与える；この経路は、核になる二環式系の炭素原子及び窒素原子を介して結合する官能基へのアクセスを可能にする。加えて、R 1 及び R 2 で終わるペリ位の置換基から遠位にある反応性カルボニル基を含有する重要な中間体 G 5 6 へのアクセスは、反応工程 1 1 に概説される様々な化学反応の応用を可能にする。これらの化学反応（例えば、ケタール形成、カルボニル基への付加、及び、D A S T との反応）は、G 5 6 ～ G 6 0 に示される多様な官能基を有する類縁化合物へのアクセスを可能にする。更に、反応工程 1 0 及び 1 1 にある類縁化合物は、一方又は両方の環が非芳香族性の環を含有する二環式核へのアクセスを可能にする。

20

30

【化 29】

反応工程式 10



10

20

反応工程式 11.

20

30

反應工程式 12.

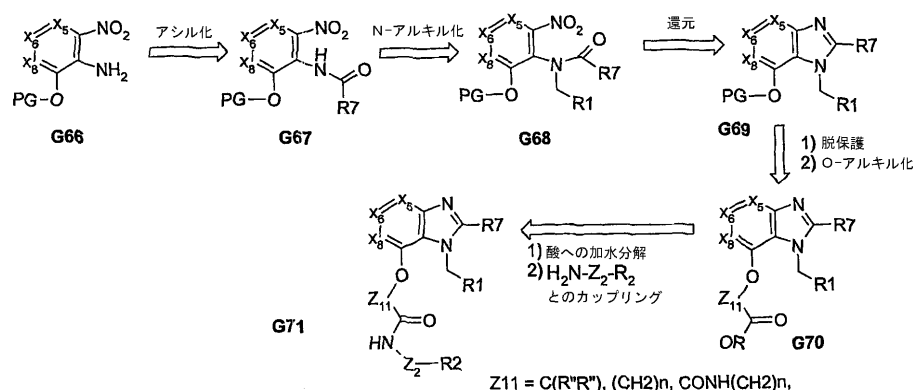


50

る反応工程式 13 及び 14 で概説される。ペリ置換系を製造するために、G 67 ~ G 68 の工程で、R 1 基を位置特異的に導入し、そのあとに閉環して、望ましいペリ置換誘導体 G 69 を得る。反応工程式 14 において、望ましい位置特異的 R 1 基の導入は、O から N へのアシル基移動に続くアミドの第二級アミンへの還元によって達成される。この場合、閉環もまた、G 77 のように、望ましいペリ置換基を与える。

【化 3 2】

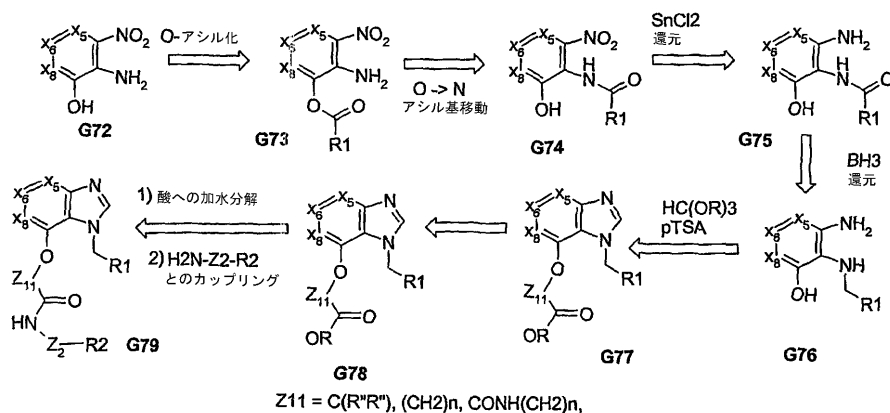
反応工程式 13.



10

【化 3 3】

反応工程式 14.



20

30

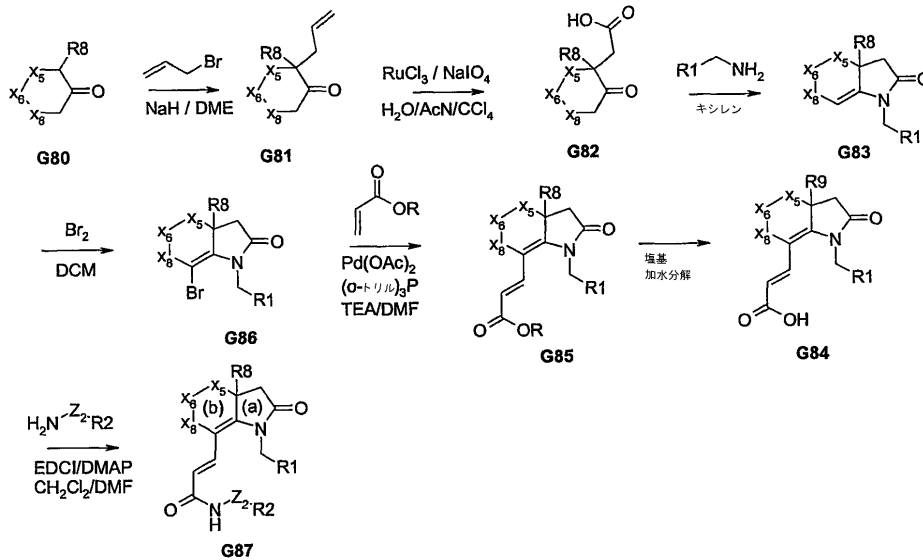
【0088】

望ましいペリ位官能基を有する二環式核形成に関する化学反応のもう一つの例を反応工程式 15 に示す。ここで、環状配置 γ-ケト酸 G 82 とアミンとの熱環化反応が、所要の二環式中間体 G 83 を与える。臭素化後の例えば H e c k 反応は、望ましいペリ二環式誘導体 G 85 を与え、これが更に誘導体化して、化合物 G 87 を与える。この化学反応は、本質的に非芳香族環系の合成を可能にし、更に、(a) 環が 5 員環である、二環式環系の形成を与える。(a) 環は環化反応間で生じるが、(b) 環のサイズが合成の最初の工程で環状ケトンを用いて制御され、こうして“5-N”二環式系の形成が可能になる。サイズに加えて、環状ケトンにおけるヘテロ原子の存在及び置換基が、柔軟性をも与える。更に、第三級基の種類を変えることもでき、これを環状ケトンの工程で導入し、その位置化学を支配して著しい制御が可能になる。X 5 / X 6 の位置はヘテロ原子であることができ、及び / 又はなお追加の置換基を含有することができる。

40

【化 3 4】

反応工程式 15.



10

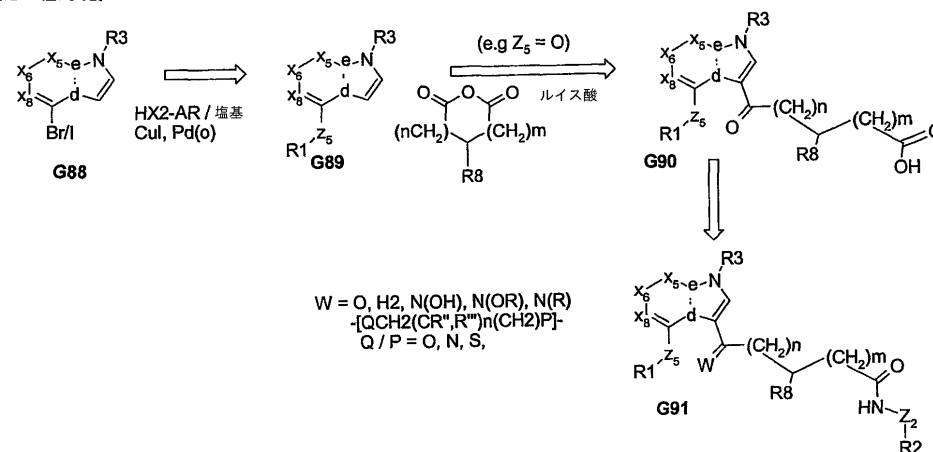
【0089】

求電子反応によりアシルフラグメント (R^2 を有する) の導入を可能にする例を反応工程式 16 に示す。これは G 90 及び G 91 で表される類縁化合物の調製を導く。G 90 及び G 91 に存在するベンジル型カルボニル基は、更に、例えばアルコール又は CH_2 への還元、オキシム、イミン若しくはヒドラジド、ケタールなどの形成などにより誘導体化することができる。後期の還元は更に、放射能標識した炭素原子 (^{14}C) 又はトリチウム (^3H) を導入することを可能にして、多様なインビトロ及び又はインビボ研究用の類縁化合物を与える。

20

【化 3 5】

反応工程式 16.



30

【0090】

一般構造 G 92 (下に示す) で表される化合物は、市販品として入手可能であるか又は文献記載の手順により市販品として入手可能な物質から容易にアクセス可能である。G 92 の Y (ハロゲン原子/トリフレート) の置換を達成して、それぞれアリールエーテル、スルフィド又はアニリン (G 93) を得ることができる。W が NH である G 93 において、N-アルキル化又はアクリレート (又はプロピオネート) への Michael 付加のいずれかにより、N-誘導体化生成物 G 94 を得ることができる。エステル G 94 はそのあと、上の諸反応工程式に記載されるようにして化合物 G 95 に合成される。しかしながら、G 93 が、W = CH の二環式複素環を表す場合、エステル官能基を有する側鎖の導入により G 97 を得る。G 93 からの誘導体化は、ホルミル化 (G 96, X = CHO) に続く Wittig 又は派生化学反応により、相当するエステル G 97 を与えることができる。

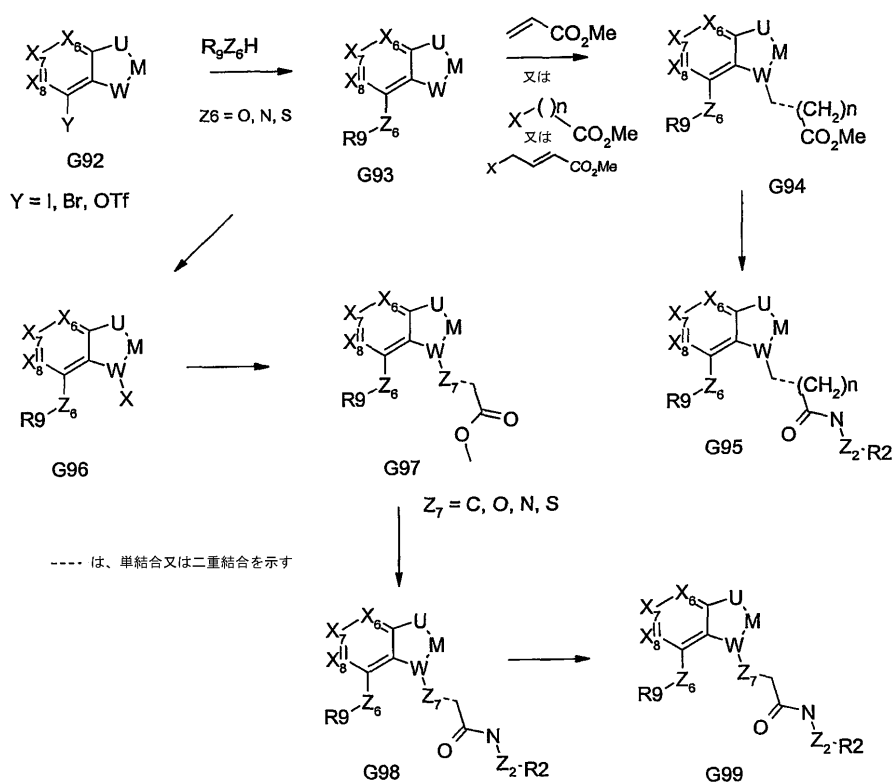
40

50

あるいは、G 9 3 をハロゲン化して、G 9 6 (X = ハロゲン原子) を得る。このハロゲン原子をヘテロ原子型求核試薬 (ヒドロキシル基、メルカプト基又はアミノエステル基) で置換することにより、エーテル、チオエーテル又はアミン由来の生成物 G 9 7 (式中、Z₇ = O、N、又は S) を得る。次いでこれらの化合物を、上記のように、望ましいアシルスルホンアミド又は関連生成物 G 9 8 に合成する。G 9 8 を更に誘導体化して、化合物 G 9 9 を得る。加えて、G 9 4 及び/又は G 9 7 由来のカルボン酸を、H 2 N - Z 3 (式中、Z 3 = NH 2 - Z 2 - R 2 (Z 2 = NH S O 2、NH C O 又は NH P O の場合)) とカップリングして、それぞれ、アシルヒドラジド (R C (=O) N H N H C (=O) R)、アシルスルフヒドラジド (acylsulphhydrazide; R C (=O) N H N H S (=O) 2 R)、又はアシルホスホルヒドラジド (acyl phosphorhydrazide; R C (=O) N H N H P (=O) R 1 R 2) を得る。事実、この種の変換はまた、前記の反応工程式 1 ~ 1 6 に記載した化学反応由来のカルボン酸に対しても実施することができる。

【化 3 6】

反応工程式 17



【0091】

最後に、いくつかの適当に官能化した二環式核は市販品として入手可能であるか、又は、その合成法が公表された文献に記載されているか若しくは当業者により推測することができるかいずれかである。これらのうちのいくつかの例は、具体的な実施例の一部として記載される。これらのいくつかを以下に要約する。

【0092】

結節点の一つが窒素原子である二環式系に対して、インドール誘導体は、容易にアクセス可能な有用な核として役立つ。4-プロモ及び4-ヒドロキシインドールは、市販品として入手可能である。7位を置換されたインドール (例えば、7-CO₂R、7-アルコキシ、7-ベンジルオキシなど) は、適当に置換された2-ニトロトルエンから、Bat cho-Leimg ruber 化学反応により製造することができる (Org Synt hesis Co, Vol. 7)。このアプローチは、官能基操作により、7-Me、7-CHO、7-CN、及び7-OHインドールへのアクセスをも与える。あるいは、7-ハロインドールは、2-ハロアニリンから、Bart oli 化学反応 (Bart oli, G. et. al. Tett. Letters, 1989, 30, 2129-2132) に

よりアクセス可能である。更に様々な7-置換インドールを、Snieckusの手順 [Snieckus V. et. al. Org Letters 2003, 1899-1902] に従って、オルトメタル化 (directed ortho metalation) によるインドールの選択的官能化によって調製することもできる。これらの多様なアプローチは、他の置換インドール誘導体へのアクセスをも与える。[6:6] ベースの核である8-ヒドロキシテトラヒドロキノリンは、市販品として入手可能な8-ヒドロキシキノリンから還元により得ることができる。8-OH-1H-キノリン-2-オン、8-OH-3, 4ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン、2, 6-ジヒドロキシアニリン又は関連複素環は、5-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン、5-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-2, 3-ジオン、4-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン、二環式誘導体に変換することができる。インドールベースの1, 7-二置換又は3, 4-二置換ビシクロ類縁化合物の酸化は、相当するオキシインドール誘導体を与える。様々なアニリンを、文献の手順を用いてイサチン類縁化合物に変換することができ、これらの例は、以下の具体的な実施例の項に記載される。一連の [5:5] ビシクロ核 (例えば、イミダゾチアゾール及びピロロピラズロン) の合成は、具体的な実施例に記載される。[6:5] ビシクロ核の多様な群はまた、核の合成の文献、例えばイミダゾピリジン及びイミダゾピリミジン [Katrityzky A. R. et. al. JOC 2003, 68, 4935-37]、ピロロピリミド (pyrrolopyrimides) [Norman M. et. al. JMC 2000, 43, 4288-4312] に類似の方法で得ることもできる。次いで、これらの様々なビシクロ核を誘導体化して、一般式 I で表される類縁化合物を得ることができる。

10

20

【0093】

全体として、前記化学反応の範囲は、効力のあるプロスタノイドアンタゴニスト／アゴニストの製造を可能にする。この化学反応は、核構造の操作と最適官能基の導入を可能にし、望ましい疎水性／親水性バランスを与える；それは、望ましい位相学での、水素結合ドナー及びアクセプターの導入を可能にし；そして、それは、望ましい医薬特性及びADME特性 (例えば、膜透過性、低血漿タンパク質結合、望ましい代謝プロフィールなど) を達成するのに適した望ましい物理的特性の調整を可能にする。生理化学的特性を調整する能力は、経口生体利用率に適した製剤を可能にし、それが今度は、望ましい薬理学的応答を達成するために哺乳動物に投与する投与量のサイズと頻度とを支配する制御を可能にする。代謝プロフィールを調整する能力は、薬物-薬物相互作用の可能性を最小限に抑えることを可能にする。従って、本発明の範囲は、研究のための有用なツールである適切なアイソザイム選択性を有する効力のあるプロスタノイドアンタゴニストの製造を提供するだけでなく、治療において価値のある化合物をも提供するものである。

30

《実施例》

【0094】

以下の具体的非限定的な実施例は、本発明の例証となる。

【0095】

実施例1. P001の製造

インドール-7カルボキサリデヒド (I-1) : インドール-7mカルボン酸エチルを文献の手順 (Batcho B. and Leimgruber, K., Org. Syn. Vol I IV, page 34-40) に従って製造した。7-インドールカルボン酸メチル (13 g, 74.2 mmol) / 250 ml 無水THF溶液に、LiAlH₄ (10.9 g, 0.288 mol) を少しずつ添加して、反応混合物を2時間加熱還流した。室温まで冷却後、過剰の水素化物を、水 (12 mL)、15% NaOH (12 mL) 及び水 (26 mL) の添加によりクエンチした。固体を、セライトパッドを通して濾過により除去し、濾液を真空下に蒸発させて、(1H-インドール-7-イル)-メタノール (10.7 g, 98%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) . 前記アルコール、即ち (1H-インドール-7-イル)-メタノール (8.0 g, 54.3 mmol) / 400 mL 塩化メチレン溶液に、活性酸化マンガン (IV) (85%, 41.0 g, 0.40 mol) を添

40

50

加して、周囲温度で72時間攪拌した。反応混合物に200 mL塩化メチレン及び400 mLメタノールを添加後、全混合物をシリカゲルパッドを通して濾過して、固体物質を除去した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1H-インドール-7-カルバルデヒド、I-1 (6.55 g, 83%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) .

【0096】

3-(1H-インドール-7-イル)-アクリル酸エチルエステル (I-2) : NaH (鉱油中60%, 320 mg, 8 mmol) / THF (20 mL) 懸濁液を含有した丸底フラスコ (100 mL) に、0℃で、トリエチルホスホノアセテート (1.5 g, 6.6 mmol) を添加した。生じた混合物を室温まで温まるままにし2時間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。この溶液に、インドール-7-カルボキサルデヒド I-1 (450 mg, 3 mmol) を0℃で添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし2時間攪拌しておき、次いで78℃まで加熱して、78℃で14時間攪拌した。反応混合物を5℃まで冷却して、NH₄Cl水溶液 (飽和, 15 mL) の添加でクエンチした後、EtOAc (3 x 30 mL) 抽出を行なった。合わせた有機層をブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して、溶媒を減圧下に除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc / ヘキサン = 1 : 20 ~ 1 : 8) により精製して、所望の3-(1H-インドール-7-イル)-アクリル酸エチルエステル I-2 (450 mg, 68%) を白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z (216.3, 100%) . ¹H NMR (CDCl₃) , ¹³C NMR (CDCl₃) .

10

20

【0097】

3-(1H-インドール-7-イル)-アクリル酸 (I-3) : EtOH (100 mL) 及びH₂O (30 mL) 中のNaOH (1.2 g, 30 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (500 mL) に、5℃で、3-(1H-インドール-7-イル)-アクリル酸エチルエステル 2 (3.2 g, 15 mmol) を添加した。生じた混合物を室温まで温まるままにし10分間攪拌しておき、次いで78℃まで加熱して、4時間攪拌した。反応混合物を5℃まで冷却して、HCl水溶液 (10%) 添加でpH=1まで酸性にし、次いでCH₂Cl₂ / MeOH (95 / 5, 3 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをアセトン / EtOAc / ヘキサンからの再結晶により精製して、所望の3-(1H-インドール-7-イル)-アクリル酸 I-3 (2.4 g, 86%) を白色固体として得た。MS (APCI⁻) m/z (186.2, 100%) . LCMS (APCI⁻) > 95% .

30

【0098】

チオフェン-2-スルホン酸 ((E)-3-(1H-インドール-7-イル)-アクリロイル)-アミド (I-4) : CH₂Cl₂ (150 mL) 中のチオフェンスルホンアミド (1.05 g, 6 mmol) 、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP, 1.56 g, 13 mmol) 及び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 (EDCI, 2.4 g, 13 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (500 mL) に、室温で、3-(1H-インドール-7-イル)-アクリル酸 I-3 (1.2 g, 6 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で72時間攪拌しておき、次いで5℃まで冷却して、HCl水溶液 (10%) 添加でpH=1まで酸性にし、次いでCH₂Cl₂ / MeOH (9 / 1, 3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂ ; CH₂Cl₂ / EtOAc / ヘキサン = 1 : 10 : 20 ~ 1 : 20 : 10) により精製して、所望のチオフェン-2-スルホン酸 (3-(1H-インドール-7-イル)-アクリロイル)-アミド I-4 (1.2 g, 56%) を白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z (331.1, 100%) . LCMS (ESI⁻) > 95% .

40

【0099】

50

チオフェン-2-スルホン酸(3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミドのN-アルキル化のための一般手順(A-1): NaH(鉱油中60%, 5mg, 0.11mmol)/DMF(5mL)懸濁液に、0℃で、チオフェン-2-スルホン酸(3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミドI-4(20mg, 0.066mmol)を添加した。[但し、用いたAr/R-CH₂Br(Cl)が塩、例えばHCl塩の形態にある場合は、追加の当量のNaHを使用した]。生じた混合物を室温まで温まるままにし2時間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。この溶液に、ArCH₂Br(又はCl)(0.072mmol, 1.1当量)を0℃で添加して、生じた反応混合物を室温まで温まるままにし16~48時間攪拌しておいた。反応混合物を5℃まで冷却して、HCl水溶液(10%)添加でpH=1まで酸性にし、次いでCH₂Cl₂/MeOH(9/1, 3x10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, CH₂Cl₂; EtOAc/ヘキサン, =1:8~1:2)、エーテルからの再結晶又は摩砕により精製して、所望のN-アルキル化チオフェン-2-スルホン酸(3[CH₂R]-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミドを得た。

10

【0100】

実施例2. P002の製造

一般手順(A-1)を用い、チオフェン-2-スルホン酸(3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド(I-4)を臭化ベンジルでアルキル化して、化合物P002を得た。MS(ESI⁻)m/z 421.2, (100%). LCMS(ESI⁻)>80%.

20

【0101】

実施例3. P006の製造

一般手順(A-1)を用い、チオフェン-2-スルホン酸(3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド(I-4)を2-トリフルオロメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P006を得た。MS(ESI⁻)m/z = 489.4, (100%), LCMS(ESI⁻)>85%.

【0102】

実施例4. P007の製造

一般手順(A-1)を用い、チオフェン-2-スルホン酸(3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド(I-4)を3-トリフルオロメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P007を得た。

30

【0103】

¹H NMR(500MHz, アセトン-d₆); 5.75(2H, s), 6.47(d, J=15Hz, 1H), 6.65(d, J=3.0Hz, 1H), 7.08(t, J=7.5Hz, 1H), 7.24-7.34(m, 4H), 7.45(t, J=8.0Hz, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92(m, 1H), 8.00(m, 1H), 8.23(d, J=15Hz, 1H). LC/MS(86%)ESI⁻計算値: 490.5m/z, 実測値: 489.4m/z(M-1).

40

【0104】

実施例5. P008の製造

一般手順(A-1)を用い、チオフェン-2-スルホン酸(3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド(I-4)を2, 5-ジメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P008を得た。MS(ESI⁻)m/z 449.3, (100%), LCMS(ESI⁻)>70%.

【0105】

実施例6. P009の製造

一般手順(A-1)を用い、チオフェン-2-スルホン酸(3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド(I-4)を3, 4-ジメチルベンジルブロミドでアル

50

キル化して、化合物 P 0 0 9 を得た。MS (ESI⁻) m/z = 449.4, (100%), LCMS (ESI⁻) > 91%.

【0106】

実施例 7. P 0 1 0 の製造

一般手順 (A-1) を用い、チオフェン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) を 2, 6-ジクロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P 0 1 0 を得た。MS (ESI⁻) m/z = 489.3, (100%), LCMS (ESI⁻) > 70%.

【0107】

実施例 8. P 0 1 1 の製造

10

【0108】

一般手順 (A-1) を用い、チオフェン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) (100mg, 0.3mmol) を 3, 4-ジクロロベンジルブロミド (50mg, 0.33mmol) でアルキル化して、粗生成物 (75mg, 51%) を得、これを更にエーテルからの再結晶により精製して、53mg (>90%) の化合物 P 0 1 1 を淡黄色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z = 489.4, (100%). LCMS (ESI⁻) > 90%. ¹H NMR (CDCl₃),

【0109】

実施例 9. P 0 1 7 の製造

一般手順 (A-1) を用い、チオフェン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) を 4-メトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P 0 1 7 を得た。

20

【0110】

¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄); 6.62 (d, J=16Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.80 (1H, br), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.0Hz, 1H). LC/MS (65%) ESI⁻ 計算値: 524.6 m/z, 実測値: 523.5 m/z (M-1).

30

【0111】

実施例 10. P 0 3 5 の製造

一般手順 (A-1) を用い、チオフェン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) を 5-ブロモメチル-ベンゾ [1, 3] ジオキソールでアルキル化して、化合物 P 0 3 5 を得た。MS (ESI⁻) m/z = 465.3, (100%), LCMS (ESI⁻) > 81%.

【0112】

実施例 11. P 3 6 の製造

一般手順 (A-1) を用い、チオフェン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) を 3, 5-ジメトキシ-ベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P 3 6 を得た。MS (ESI⁻) m/z = 481.2, (100%), LCMS (ESI⁻) > 77%.

40

【0113】

実施例 12. P 0 4 3 の製造

一般手順 (A-1) を用い、チオフェン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) を (2-フェニル) ベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P 0 4 3 を得た。MS (ESI⁻) m/z = 497.6 (100%), LCMS (ESI⁻) > 85%.

【0114】

50

実施例 13. P054 の製造

一般手順 (A-1) を用い、チオフエン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) を 3-ピリジルメチルブロミド臭化水素酸塩でアルキル化して、化合物 P054 を得た。MS (ESI⁻) m/z =, 422.3, (100%), LCMS (ESI⁻) > 95%.

【0115】

実施例 14. P055 の製造

一般手順 (A-1) を用い、チオフエン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド (I-4) を 2-(3, 5-ジメチル-4-メトキシ)ピリジルメチルブロミド臭化水素酸塩でアルキル化して、化合物 P055 を得た。MS (ESI⁻) m/z = 480.3, (100%), LCMS (ESI⁻) > 80%.

10

【0116】

実施例 15. P056 の製造

7-ブロモ-3-メチル-1H-インドール (I-5) の製造: 文献の手順 (Dobbs A. J. Org Chem. 2001, 66, 638-641) に従って、2-ブロモニトロベンゼンを臭化アリルマグネシウムと反応させて、7-ブロモ-3-メチル-1H-インドールを得た。

【0117】

(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸メチルエステル (I-6) の製造: トリエチルアミン (1 ml) 中の化合物 I-5 (300 mg, 1.42 mmol) 及びアクリル酸メチル (183 mg, 2.13 mmol) の混合物に、アルゴン下に室温で、酢酸パラジウム (II) (31 mg, 0.14 mmol) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (129 mg, 0.42 mmol) を添加した。反応混合物を、密封加圧管中、100℃で4時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を塩化メチレン (50 ml) で希釈し、水 (3 x 30 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液として EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、250 mg の化合物 I-6 を黄色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) MS (ESI⁻). 214.5 (M-1).

20

【0118】

(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸 (I-7) の製造: THF (5 ml) 及びメタノール (4 ml) 中の (E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸メチルエステル (2, 180 mg, 0.84 mmol) の溶液に、NaOH 水溶液 (4 ml) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性に調整した。反応混合物を EtOAc (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、170 mg の I-7 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆).

30

【0119】

チオフエン-2-スルホン酸 [(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)アクリロイル]-アミド (I-8) の製造: ジクロロメタン (20 ml) 及び DMSO (0.5 ml) 中の酸 I-7 (170 mg, 0.84 mmol)、2-チオフエンスルホンアミド (163 mg, 1 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (207 mg, 1.7 mmol) 及び EDCI (325 mg, 1.7 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液として メタノール/CH₂Cl₂ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、170 mg の化合物 I-8 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

40

【0120】

I-8 の N-アルキル化のための一般手順 (A-2): アシルスルホンアミド (I-8

50

)/DMF溶液(室温)に、2.8当量のNaH(鉱油中60%懸濁液)を添加した。[但し、Ar/R-CH₂Br(Cl)を塩、例えばHCl塩の形態で用いる場合、追加の当量のNaHを使用した]。相当するハロゲン化アリールを添加して、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈して、10%HClで酸性にした。有機層を水(3x)、ブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶液を濾過し、真空中に濃縮して、残渣を、溶離液としてジクロロメタンを用いるSiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製するか又は再結晶して、表題化合物を得た。

【0121】

実施例16. P057の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を2-(ブロモメチル)ナフタレンでアルキル化して、化合物P057を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆)。MS(ESI⁻):485.5(M-1), LC-MS:97%純度。

10

【0122】

実施例17. P084の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を臭化ベンジルでアルキル化して、化合物P084を得た。ESIM.S.実測値(M-1):435.4(91%)¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

20

【0123】

実施例18. P086の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を2-クロロフェニルクロリドでアルキル化して、化合物P086を得た。

【0124】

実施例19. P087の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を3,4-ジクロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P087を得た。ESIM.S.実測値(M-1):503.3, LCMS=84%¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

30

【0125】

実施例20. P088の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を3,5-ジフルオロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P088を得た。ESIM.S.実測値(M-1):471.4, LCMS84%¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

【0126】

実施例21. P089の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を5-クロロ-6-クロロメチル-ベンゾ[1,3]ジオキソールでアルキル化して、化合物P089を得た。ESI-M.S.実測値(M-1):513.6, LCMS=80%¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

40

【0127】

実施例22. P099の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を2-クロロメチルキノリンでアルキル化して、化合物P099を得た。ESIM.S.実測値(M-1):486.5, LCMS=92%

50

【0128】

実施例23. P100の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を2-ピリジニルメチルプロミド臭化水素酸塩でアルキル化して、化合物P100を得た。ESIM. S. 実測値(M-1)=436.4, LCMS=86%

【0129】

実施例24. P101の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を5-ブロモメチル-ベンゾ[1,3]ジオキソールでアルキル化して、化合物P101を得た。ESIM. S. 実測値(M-1):479.3, LCMS=87%, ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

10

【0130】

実施例25. P102の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を5-ブロモメチル-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシンでアルキル化して、化合物P102を得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)2.35(s, 3H), 4.93(s, 2H), 5.34(s, 2H), 5.40(s, 2H), 5.98(d, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.15(d, J=15.0Hz, 1H), 6.57(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 7.12(m, 2H), 7.23(d, J=7.5Hz, 1H), 7.66(d, J=7.5Hz, 1H), 7.70(dd, J=5.0, 1.5Hz, 1H), 7.90(dd, J=4.0, 1.5Hz, 1H), 7.96(d, J=15.0Hz, 1H), 7.97(br s, 1H). LC/MS=85%純度, MS(ESI-)計算値(M-H)511.6;実測値:511.5.

20

【0131】

実施例26. P103の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を3,4-ジフルオロベンジルプロミドでアルキル化して、化合物P103を得た。ESIM. S(M-1)=471.4, LCMS=84%. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

30

【0132】

実施例27. P109の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を3-ピリジニルメチルプロミドでアルキル化して、化合物P109を得た。ESIM. S(M-1)=436.4, LCMS=88%, ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

【0133】

4,5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)の製造:CH₂Cl₂(30mL)中の(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸(I-7)(1mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP, 2mmol)及び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(EDCI, 2mmol)の溶液に、4,5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸アミド(1.1mmol)を添加した。反応混合物を室温で24~40時間攪拌した。反応混合物を更に30mLのジクロロメタンで希釈し、次いで10%HCl水溶液でpH~1~2(pHストリップ)まで酸性にした。有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下に濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル

40

50

, CH_2Cl_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1:10:20\sim 1:20:10$)により精製して、所望の生成物, I-9を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ESI MS. S. 実測値 (M-1): 436.4 (88%).

実施例 28. P118の製造

【0134】

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を3, 4-ジクロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P118を得た。ESI MS (M-1) = 573.1, LCMS = 97%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) で構造を確認する。

10

【0135】

実施例 29. P119の製造

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を3-トリフルオロメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P119を得た。ESI MS (M-1) = 573.0 LCMS = 96%. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

【0136】

実施例 30. P120の製造

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(1, 3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を4-フルオロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P120を得た。ESI MS (M-1) = 523.1 LCMS = 88%. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

20

【0137】

実施例 31. P121の製造

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(1, 3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を3, 4-ジメトキシ-2-ピリジルメチルブロミドでアルキル化して、化合物 P121を得た。ESI MS (M-1) = 568.3 LCMS = 96%. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

30

【0138】

実施例 32. P122の製造

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(1, 3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を臭化ベンジルでアルキル化して、化合物 P122を得た。ESI MS (M-1) = 505.0, LCMS = 91%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) で構造を確認する。

【0139】

実施例 33. P123の製造

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(1, 3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を2-クロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P123を得た。ESI MS (M-1) = 539.3, LCMS = 94%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) で構造を確認する。

40

【0140】

実施例 34. P124の製造

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を2, 6-ジクロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P124を得た。ESI MS (M-1) = 573.2, LCMS = 99%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) で構

50

造を確認する。

【0141】

実施例35. P125の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を2-ブロモメチル-ビフェニルでアルキル化して、化合物P125を得た。ESIMS(M-1)=579.5, LCMS=88%. ¹H NMR(DMSO-d₆)で構造を確認する。

【0142】

実施例36. P135の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を3, 4-ジフルオロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P135を得た。ESIMS(M-1)=541.2, LCMS=96%. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

10

【0143】

実施例37. P136の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を3, 5-ジフルオロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P136を得た。ESIMS(M-1)=541.2, LCMS=96%. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)

20

【0144】

実施例38. P137の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を4-クロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P137を得た。ESIMS. 実測値(M-1): 539.2, (99%)

【0145】

¹H NMR(DMSO-d₆)で構造を確認する。

30

【0146】

実施例39. P138の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を2, 5-ジメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P138. ESIMS(M-1)=531.3, LCMS=99%. ¹H NMR(DMSO-d₆)で構造を確認する。

【0147】

実施例40. P139の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を5-ブロモメチル-ベンゾ[1,3]ジオキソールでアルキル化して、化合物P139を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.27(s, 3H), 5.40(s, 2H), 5.93(s, 2H), 6.33(d, J=15.0Hz, 1H), 6.42(d, J=7.5Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 6.68(d, J=8.0Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.0, 7.5Hz, 1H), 7.24(d, J=7.5Hz, 1H), 7.29s, 1H), 7.61(d, J=7.5Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 8.17(d, J=15.0Hz, 1H), 12.6(br s, 1H). LC/MS=95%純度, MS(ESI-)計算値(M-H+2)549; 実測値: 549.

40

50

【0148】

実施例41. P140の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を3-トリフルオロメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P140を得た。ESIMS(M-1)=587.3, LCMS=98%. ¹HNMR(DMSO-d₆)で構造を確認する。

【0149】

実施例42. P141の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を3, 5-ジメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P141を得た。ESIMS(M-1)=563.3, LCMS=93%. ¹HNMR(DMSO-d₆)で構造を確認する。

【0150】

実施例43. P142の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を3-メトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P142を得た。ESIMS(M-1)=535.2, LCMS=86%. ¹HNMR(DMSO-d₆)で構造を確認する。

【0151】

実施例44. P143の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を4-トリフルオロメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P143を得た。ESIMS(M-1)=587.5, LCMS=99%. ¹HNMR(DMSO-d₆)で構造を確認する。

【0152】

実施例45. P144の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を4-ブロモメチル-テトラヒドロ-ピランでアルキル化して、化合物P144を得た。¹HNMR(DMSO-d₆) 1.02(m, 2H), 1.39(m, 2H), 1.89(m, 1H), 2.21(s, 3H), 3.10(m, 2H), 3.77(m, 2H), 4.10(d, J=5.6Hz, 2H), 6.39(d, J=12.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=6.4, 6.0Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.28(d, J=5.6Hz, 1H), 7.55(d, J=6.4Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 8.27(d, J=12Hz, 1H). LC/MS(96%)ESI-計算値513.5m/z, 実測値:511.5m/z

【0153】

実施例46. P145の製造

一般手順(A-2)を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-9)を4-ジフルオロメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P145を得た。¹HNMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.28(s, 3H), 5.51(s, 2H), 6.28(d, J=15.0Hz, 1H), 6.99(m, 4H), 7.08(t, J=7.5Hz, 1H), 7.19(t, J=7.4Hz, 1H), 7.22(d, J=7.5Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.62(d, J=7.5Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 8.12(d, J=15.0Hz). LC/MS=95%純度, M

10

20

30

40

50

S (ESI-) 計算値 (M-H) 569 ; 実測値 : 569 .

【0154】

実施例 47 . P146 の製造

一般手順 (A-2) を用い、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド (I-9) を 2-ブロモメチル-キノリンでアルキル化して、化合物 P146 を得た。ESI MS (M-1) = 556.0, LCMS = 96%. ¹H NMR (DMSO-d₆) で構造を確認する。

【0155】

実施例 48 . P072 の製造

(3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-プロピオン酸メチルエステル), (I-10) : メタノール (15 ml) 及び EtOAc (5 ml) 中の (E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸メチルエステル (I-6a) (190 mg, 0.88 mmol) 及び Pd/C (5%, 100 mg) の混合物を、40 psi の水素圧で室温で一晩水素化した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過して、パッドを EtOAc 及びメタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、170 mg の生成物 I-10 (3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-プロピオン酸メチルエステル) を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

【0156】

3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-プロピオン酸, (I-11) : THF (8 ml) 及びメタノール (8 ml) 中のエステル I-10 (170 mg, 0.78 mmol) の溶液に、2 N NaOH 水溶液 (3 ml) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液の添加により pH を酸性にした。反応混合物を EtOAc (2 x 40 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣をエーテル/ヘキサンで洗浄して、75 mg の 3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-プロピオン酸 (I-11) を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0157】

4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-プロピオニル]-アミド, I-12 : ジクロロメタン (10 ml) 中の酸 I-11 (75 mg, 0.37 mmol)、4, 5-ジクロロ-2-チオフェンスルホンアミド (103 mg, 0.44 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (90 mg, 0.74 mmol) 及び EDCI (141 mg, 0.74 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、60 mg のアシルスルホンアミド I-12 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0158】

化合物 P072 の合成 : スルホンアミド I-12 (35 mg, 0.084 mmol) / DMF (3 ml) 溶液に、0 °C で、NaH (油中 60%, 15 mg, 0.37 mmol) を添加した。室温で 20 分間攪拌後、2, 4-ジクロロ-ベンジルクロリド (47 mg, 0.24 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで塩化メチレン (12 ml) で希釈した。反応混合物を希 HCl 水溶液 (2 x 8 ml)、水 (4 x 8 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣をエーテル/ヘキサンで洗浄して、33 mg の P072 を得た。MS (ESI-) = 575.2 (M-1), LCMS : 86%. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0159】

実施例 49 . P073 の製造

スルホンアミド I-12 (35 mg, 0.084 mmol) / DMF (3 ml) 溶液に、0 °C で、NaH (油中 60%, 15 mg, 0.37 mmol) を添加した。室温で 20 分間攪拌後、2-(ブロモメチル)ナフタレン (53 mg, 0.24 mmol) を添加し

10

20

30

40

50

た。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで塩化メチレン（12 ml）で希釈した。反応混合物希HCl水溶液（2 x 8 ml）、水（4 x 8 ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣をエーテル／ヘキサンで洗浄して、35 mgの化合物P073を得た。MS（ESI⁻）= 557.0（M-1），LCMS：70%．¹H-NMR（500 MHz，DMSO-d₆）．

【0160】

実施例50．P078及びP079の製造

（E）-3-[1-（2，4-ジクロロベンジル）-3-メチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル，（I-13）の合成：メチルエステル（I-6a）（730 mg，3.4 mmol）／DMF（15 ml）溶液に、0℃で、NaH（油中60%，272 mg，6.8 mmol）を添加した。室温で30分間攪拌後、2，4-ジクロロベンジルクロリド（1326 mg，6.8 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで塩化メチレン（150 ml）で希釈した。反応混合物を希HCl水溶液（2 x 50 ml）、水（4 x 100 ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣を、溶離液としてヘキサン及びEtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、60 mgのメチルエステル，I-13及び470 mgのエステルI-14（3-[1-（2，4-ジクロロベンジル）-3-メチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸2，4-ジクロロベンジルエステル）を得た。¹H-NMR（500 MHz，DMSO-d₆）．

【0161】

（E）-3-[1-（2，4-ジクロロベンジル）-3-メチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸，I-15の合成：THF（6 ml）及びメタノール（6 ml）中のエステルI-13（300 mg，0.8 mmol）の溶液に、室温で、2N NaOH水溶液（3 ml）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで2N HCl水溶液を添加してpHを酸性にした。反応混合物をEtOAc（2 x 40 ml）で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、280 mgの酸I-15を得た。¹H-NMR（500 MHz，DMSO-d₆）．

【0162】

P079の合成：ジクロロメタン（5 ml）中の酸I-15（54 mg，0.15 mmol）、4，5-ジクロロ-2-チオフェンスルホンアミド（42 mg，0.18 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（37 mg，0.3 mmol）及びEDCI（57 mg，0.3 mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液（2 x 10 ml）、水（4 x 10 ml）、及びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、45 mgの化合物P079を得た。MS（ESI⁻）= 573.1（M-1），LCMS：93%．¹H-NMR（500 MHz，DMSO-d₆）．

【0163】

実施例51．P090の製造

ジクロロメタン（5 ml）中の酸I-15（54 mg，0.15 mmol）、ベンゼンスルホンアミド（28 mg，0.18 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（37 mg，0.3 mmol）及びEDCI（57 mg，0.3 mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液（2 x 10 ml）、水（4 x 10 ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、40 mgの化合物P090を得た。MS（ESI⁻）= 499.3（M-1），LCMS：92%．¹H-NMR（500 MHz，DMSO-d₆）．

【0164】

実施例 52. P074 の製造

P001 (40 mg, 0.8 mmol) / EtOH (5 mL) 溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、室温で、Pd/C (60 mg) を添加した。フラスコを真空にし、 H_2 (3 x) を充填して、生じた反応混合物を、 H_2 圧下に室温で 72 時間攪拌した。触媒を濾別し、EtOH (3 x 10 mL) で洗浄した。溶媒を真空下に除去して、残渣を得、これをアセトン / EtOAc / ヘキサンを用いる再結晶により精製して所望の P074 (25 mg, 60% 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI⁻) = 473.4 (M-1), LCMS (ESI⁻) > 90%. ¹H-NMR (500 MHz).

【0165】

実施例 53. P005 の製造

NaH (鉱油中 60%, 5 mg, 0.122 mmol) / 無水 DMF (1 mL) 懸濁液に、0℃で、チオフェン-2-スルホン酸 (3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド, I-8 (20 mg, 0.061 mmol) / DMF (1 mL) 溶液を添加した。この混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、0℃まで冷却して、2-ナフトイルクロリド (13 mg, 0.067 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いで飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 mL) を添加して、混合物をエーテル / EtOAc 8:2 (2 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、混合物を濾過して、溶媒を除去して、粗生成物を塩化メチレン、2% MeOH / 塩化メチレンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、4.5 mg の化合物 P005 を得た。

【0166】

実施例 54. P016 の製造

トリフルオロ-N-(3-1H-インドール-7-イル-プロピオニル)-メタンスルホンアミド, I-17 の合成: NaH (鉱油中 60%, 360 mg, 9.0 mmol) / DMF (30 mL) 懸濁液に、0℃で、3-(1H-インドール-7-イル)-アクリル酸、I-7 (560 mg, 3.0 mmol) を添加した。生じた混合物を室温まで温まるままにし 2 時間攪拌しておき、次いで 0℃まで再冷却した。この溶液に、2-ブロモメチルナフタレン (680 mg, 3.1 mmol) を、0℃で添加して、生じた反応混合物を室温まで温まるままにし 16 時間攪拌しておいた。反応混合物を 5℃まで冷却して、10% HCl 水溶液の添加により pH 1 に達するまで酸性にした。この混合物を CH_2Cl_2 / MeOH (9/1, 3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過して、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH_2Cl_2 ; / EtOAc / ヘキサン, = 1:8 ~ 1:2) により精製して、所望のアクリル酸, I-17 (400 mg, 41%) を白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z (326, 100%), LCMS (ESI⁻) > 95%. ¹H NMR ($CDCl_3$), ¹³C NMR ($CDCl_3$).

【0167】

P016 の合成: 攪拌している CH_2Cl_2 (5 mL) 中のトリフルオロメチルスルホンアミド (17 mg, 0.11 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P, 20 mg, 0.18 mmol) 及び 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 (EDCI, 32 mg, 0.18 mmol) の溶液に、室温で、中間体 I-17 (33 mg, 0.1 mmol) を添加した。生じた反応混合物を室温で 72 時間攪拌しておき、次いで 5℃まで冷却して、HCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと CH_2Cl_2 / MeOH (9/1, 3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) して、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH_2Cl_2 ; EtOAc / ヘキサン = 1:4 ~ 2:1) により精製して、淡黄色固体の P016 (26 mg, 56%) を得た。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$); 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 3H), 8.4

10

20

30

40

50

5 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H). LC/MS (99%) ESI⁻ 計算値: 458.5 m/z, 実測値: 457.4 m/z (M-1).

【0168】

実施例55. P003の製造

チオフェン-2-スルホン酸 ((E)-3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド I-8 (20 mg, 0.062 mmol) / 氷酢酸 (1 ml) 懸濁液に、0℃で少しずつシアノ水素化ホウ素ナトリウム (95%, 8 mg, 0.124 mmol) を添加した。混合物を室温まで温まるままにし4時間攪拌しておいた。反応混合物を濃縮し、次いで水 (1 ml) でクエンチした。混合物に5% NaHCO₃ 水溶液を添加して pH = 5 に調整し、塩化メチレン (2 X 5 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄して、乾燥 (MgSO₄) した。溶液を濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物, I-18 を得た。これを更に精製することなく使用した。炭酸カリウム (17 mg, 0.123 mmol) / 無水DMF (1 ml) 懸濁液に、インドリン I-18 (20 mg, 0.061 mmol)、2-ブロモメチルナフタレン (13.5 mg, 0.061 mmol) 及びヨウ化カリウム (10 mg, 0.061 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。水 (6 ml) を添加して、混合物をエーテル (2 X 10 ml) で抽出した。合わせた有機層を、水 (2 ml)、ブライン (2 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、真空中で濃縮した。粗製物を分取用クロマトグラフィーにより精製して、生成物 P003 を得た。

【0169】

実施例56. P045の製造

チオフェン-2-スルホン酸 ((E)-3-1H-インドール-7-イル-アクリロイル)-アミド I-4 (120 mg, 0.39 mmol) / 氷酢酸 (10 mL) 懸濁液に、室温で少しずつシアノ水素化ホウ素ナトリウム (95%, 150 mg, 2.5 mmol) を添加した。生じた混合物を加熱しておき70℃で4時間攪拌しておいた。反応混合物を0℃まで冷却して、0℃で水 (10 mL) を添加して反応をクエンチした。混合物をHCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、次いでCH₂Cl₂ / MeOH (20 : 1, 3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc / ヘキサン = 1 : 5 ~ 1 : 1) により精製して、所望のインドリン I-18 (80 mg, 65%) を白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z = 335.2. インドリン I-18 (37 mg, 0.11 mmol) / CH₂Cl₂ (7 mL) 攪拌溶液に、0℃で、トリエチルアミン (21 mg, 0.22 mmol) 及び次いで2-ナフタレンスルホニルクロリド (25 mg, 0.11 mmol) を添加した。生じた混合物を室温まで温まるままにし室温で24時間攪拌しておいた。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでHCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあとCH₂Cl₂ / MeOH (10 : 1, 3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc / ヘキサン = 1 : 5 ~ 1 : 1) により精製して、所望の生成物 P045 (12 mg, 21%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z = 523.5, 100%, LCMS (ESI⁻) > 70%. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 2.11 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.62 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.5, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.0, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 5.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 3.5, 0.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H).

【0170】

実施例 57. P085 の製造

(E) - 3 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 7 - イル) - アクリル酸メチルエステル, I - 19 : 予め乾燥した丸底フラスコ (100 mL) であってメチルエステル I - 2a (645 mg, 3 mmol) / DMA (5 mL) 溶液を含有した丸底フラスコに、0 ~ 5 °C で、POCl₃ (330 μ L) を滴下した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし室温で 20 分間攪拌しておき、次いで 40 °C まで加熱して、40 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却して、水 - 水懸濁液 (50 mL) に注ぎ入れ、次いで NaOH 水溶液 (0.5 g / 10 mL 水) を添加した。混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (3 x 50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、所望の I - 19 (450 mg, 58 % 収率) を黄色固体として得た。MS (ESI⁻) = 256.3 (M - 1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

10

【0171】

(E) - 3 - [3 - アセチル - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - アクリル酸メチルエステル, I - 20 : DMF (40 mL) 中の I - 19 (400 mg, 1.6 mmol)、KI (300 mg) 及び CsCO₃ (600 mg) の攪拌懸濁液を含有した丸底フラスコ (250 mL) に、室温で、2, 4 - ジクロロベンジルクロリド (350 mg, 1.8 mmol) を添加した。生じた反応混合物を室温で 72 時間攪拌した。混合物を 0 °C まで冷却して、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) を添加し、次いで EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂ ; EtOAc / ヘキサン = 1 : 8 ~ 1 : 2) により精製して、I - 20 (480 mg, 74 % 収率) を黄色固体として得た。MS (ESI⁺) = 416.7 (M). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

20

【0172】

(E) - 3 - [3 - アセチル - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - アクリル酸, I - 21 : EtOH (20 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の NaOH (300 mg, 7.5 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、5 °C で I - 20 (300 mg, 0.7 mmol) を添加した。生じた反応混合物を 50 °C まで加熱して、50 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、HCl 水溶液 (10 %) 添加で pH = 1 まで酸性にして、そのあと水 (100 mL) を添加し、次いでジクロロメタン - MeOH (10 : 1, 3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥して、溶媒を真空下に除去して、粗製物を得、これをアセトン / EtOAc / Hex を用いる再結晶により精製して、酸 I - 21 (260 mg, 90 % 収率) を黄色固体として得た。MS (ESI⁻) = 386.4 (M - 2). LCMS (ESI⁻) > 90 %. ¹H-NMR (500 MHz) .

30

【0173】

P085 の合成 : c (5 mL) 中の 2 - チオフェンスルホンアミド (28 mg, 0.17 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P, 23 mg, 0.3 mmol) 及び 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 (EDCI, 40 mg, 0.4 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、室温でアクリル酸 I - 21 (60 mg, 0.16 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 72 時間攪拌しておき、次いで 0 °C まで冷却した。MeOH (1 mL) 及び水 (5 mL) の添加後、反応混合物を HCl 水溶液 (10 %) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと CH₂Cl₂ / MeOH (9 / 1, 3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂ / EtOAc / ヘキサン = 1 : 1 : 4, EtOAc) により精製して、所望の生成物 P085 (35 mg, 40 % 収率) を淡黄色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ; 2.53 (s, 3H), 5.53 (s

40

50

, 2 H), 6.20 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1 H), 7.16 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.26–7.30 (m, 2 H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.74 (dd, $J = 5.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.91–7.94 (m, 2 H), 8.57 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1 H). LC/MS (78%) ESI⁺ 計算値: 533.5 m/z, 実測値: 535.1 m/z (M).

【0174】

実施例 58. P091 の製造

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-イソプロペニル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-22: 予め乾燥した丸底フラスコ (250 mL) であって $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (1300 mg, 0.6 mmol) / THF (55 mL) 攪拌溶液を含有した丸底フラスコに、0℃で BuLi (2.0 mL, 1.6 M/エーテル) を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし、次いで 40℃まで加熱して 40℃で 2 時間攪拌した。混合物を 0℃まで冷却して、0℃で I-20 (460 mg, 1.1 mmol) を添加した。混合物を室温まで加温し、次いで 40℃まで加熱して、40℃で 3 時間攪拌した。0℃まで冷却後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) で反応をクエンチし、そのあと EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を減圧下に除去して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc/ヘキサン = 1:8 ~ 1:4) により精製して、所望の I-22 (380 mg, 85% 収率) を淡黄色固体として得た。MS (ESI⁺): 414.8 (M). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3).

【0175】

3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-イソプロピル-1H-インドール-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル, I-23: I-22 (260 mg, 0.6 mmol) / EtOH (55 mL) 溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、室温で含水 Pd/C (30 mg) を添加した。それを真空にし H_2 を充填することを 3 回繰り返した後、生じた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。触媒を濾別し、EtOAc (3 x 50 mL) で洗浄して、濾液を水 (3 x 50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を真空下に除去して、I-23 (240 mg, 95% 収率) を灰白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz).

【0176】

3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-イソプロピル-1H-インドール-7-イル]-プロピオン酸, I-24: EtOH (30 mL) 及び H_2O (20 mL) 中の NaOH (200 mg, 5 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、5℃で I-23 (180 mg, 0.4 mmol) を添加した。生じた反応混合物を 50℃まで加熱して、50℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を 0℃まで冷却し、HCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと水 (100 mL) を添加し、次いでジクロロメタン-MeOH (10:1, 3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、粗製物を得、これをアセトン/EtOAc/Hex を用いる再結晶により精製して、所望の I-24 (150 mg, 90% 収率) を黄色固体として得た。MS (ESI⁻) = 388.3 (M-1). LCMS (ESI⁻) > 85%. ¹H-NMR (500 MHz).

【0177】

P091 の合成: CH_2Cl_2 (12 mL) 中の 2-チオフェンスルホンアミド (28 mg, 0.16 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI, 30 mg, 0.3 mmol) 及び 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 (EDCI, 40 mg, 0.4 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、室温でプロピオン酸 I-24 (60 mg, 0.15 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 48 時間攪拌しておき、次いで 0℃まで冷却した。MeOH (1 mL) 及

び水 (5 mL) の添加後、反応混合物を HCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂, EtOAc / ヘキサン = 1 : 1, EtOAc) により精製して、所望の目的物 P091 (40 mg, 40% 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z = 535. 2, (M+); LCMS (ESI⁻) > 95%. ¹H-NMR (500 MHz).

【0178】

実施例 59. P092 の製造

CH₂Cl₂ (7 mL) 中の 4, 5-ジクロロチオフェンスルホンアミド (21 mg, 0.09 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P, 15 mg, 0.2 mmol) 及び 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 (EDCI, 20 mg, 0.2 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、室温でアクリル酸 I-24 (30 mg, 0.08 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 48 時間攪拌しておき、次いで 0℃ まで冷却した。MeOH (1 mL) 及び水 (5 mL) の添加後、反応混合物を HCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂, EtOAc / ヘキサン = 1 : 1, EtOAc) により精製して、所望の目的物 P092 (15 mg, 32% 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z = 603. 2, (M-1); LCMS (ESI⁻) > 95%. ¹H-NMR (500 MHz).

【0179】

実施例 60. P093 の製造

P091 (3 mg, 0.05 mmol) / DMSO-d₆ (1 mL) 攪拌溶液を含有したバイアル (10 mL) に、0℃ でゆっくり濃 HCl (3 mL) を添加した。生じた混合物を、室温まで温まるままにし室温で 4 時間攪拌しておき、次いで 0℃ まで冷却し、水 (10 mL) を添加した。生じた固体を濾別し、水で洗浄し、空気で乾燥し次いで真空下に乾燥して、オキシインドール誘導体 P093 (1.5 mg, 48% 収率) を灰白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, アセトン-d₆); 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H). LC/MS (97%) ESI⁻ 計算値: 551. 5 m/z, 実測値: 551. 2 m/z (M).

【0180】

実施例 61. P069 の製造

(E)-3-(3-ホルミル-1-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸エチルエステル, I-23: 予め乾燥した丸底フラスコ (100 mL) であって I-2 (2.6 g, 13 mmol) / DMF (5.2 mL) 溶液を含有した丸底フラスコに、0 ~ 5℃ で POCl₃ (1250 µL) を滴下した。生じた反応混合物を、室温まで温まるままにし室温で 20 分間攪拌しておき、次いで 40℃ まで加熱して 40℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却して、水-水懸濁液 (50 mL) に注ぎ入れ、そのあと NaOH 水溶液 (1.5 g / 20 mL 水) を添加した。混合物を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (3 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、所望の I-23 (2.0 g, 75%) を黄色固体として得た。MS (ESI⁻): 242. 2 (M-1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

3) .

【0181】

(E) - 3 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - ベンジル) - 3 - ホルミル - 1 H - インドール - 7 - イル] - アクリル酸エチルエステル, I - 24. : DMF (40 mL) 中の I - 23 (480 mg, 2 mmol)、KI (500 mg) 及び CsCO₃ (1 g) の攪拌懸濁液を含有した丸底フラスコ (250 mL) に、室温で 2, 4 - ジクロロ - ベンジルクロリド (440 mg, 2.4 mmol) を添加した。生じた反応混合物を室温で 72 時間攪拌した。混合物を 0 °C まで冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) を添加し、そのあと EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂ ; EtOAc / ヘキサン = 1 : 4 ~ 1 : 2) により精製して、所望の I - 24 (400 mg, 50 %) を黄色固体として得た。MS (ESI⁺) : 402.3 (M + 1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

10

【0182】

(E) - 3 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - ベンジル) - 3 - ホルミル - 1 H - インドール - 7 - イル] - アクリル酸, I - 25 : EtOH (5 mL) 及び H₂O (3 mL) 中の NaOH (80 mg, 2 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、5 °C で I - 24 (80 mg, 0.2 mmol) を添加した。生じた反応混合物を 50 °C まで加熱して、50 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、HCl 水溶液 (10 %) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと水 (20 mL) を添加し、次いでジクロロメタン - MeOH (10 : 1, 3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、粗製物を得、これをアセトン / EtOAc / Hex を用いる再結晶により精製して、所望の I - 25 (60 mg, 80 % 収率) を黄色固体として得た。MS (ESI⁻) : 372.1 (M - 2). ¹H-NMR (500 MHz) .

20

【0183】

P069 の合成 : c (5 mL) 中の 2 - チオフェンスルホンアミド (9 mg, 0.05 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP, 20 mg, 0.2 mmol) 及び 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 (EDCI, 25 mg, 0.3 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、室温でアクリル酸 I - 25 (9 mg, 0.03 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 72 時間攪拌しておき、次いで 0 °C まで冷却した。MeOH (1 mL) 及び水 (5 mL) の添加後、反応混合物を HCl 水溶液 (10 %) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと CH₂Cl₂ / MeOH (9 / 1, 3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂ / EtOAc / ヘキサン = 1 : 1 : 4, EtOAc) により精製して、所望の目的物 P069 (6.3 mg, 45 % 収率) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) ; 5.70 (s, 2H), 6.13 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.11 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.89 - 7.94 (m, 2H), 8.34 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 9.95 (s, 1H). LC / MS (71 %) ESI⁻ 計算値 : 519.4 m/z, 実測値 : 517.4 m/z (M - 2) .

30

40

【0184】

実施例 62. P062 の製造

(E) - 3 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - ベンジル) - 3 - ヒドロキシメチル - 1 H - インドール - 7 - イル] - アクリル酸エチルエステル, I - 26 : I - 24 (100 mg, 0.25 mmol) / EtOH (5 mL) 攪拌懸濁液を含有した丸底フラスコ (100 mL) に、0 °C で NaBH₄ (100 mg, 過剰) を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし室温で 4 時間攪拌した。混合物を 0 °C まで冷却し、飽和 NH₄Cl 水

50

溶液 (5 mL) を添加し、そのあと CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 30 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を減圧下に除去して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH_2Cl_2 ; EtOAc / ヘキサン (1 : 4 ~ 1 : 1 勾配)) により精製して、アルコール I-26 (85 mg, 84% 収率) を灰白色固体として得た。MS (APCI+) : 406.2 (M+2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3).

【0185】

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-ヒドロキシメチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-27 : I-26 (80 mg, 0.2 mmol) / MeOH (15 mL) 溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、室温で NaOH 水溶液 (2 N, 0.5 mL) を添加した。生じた反応混合物を 80 °C まで加熱し、80 °C で 48 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、 HCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと水 (20 mL) を添加し、次いでジクロロメタン- MeOH (10 : 1, 3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH_2Cl_2 ; EtOAc / ヘキサン = 1 : 4 ~ 1 : 1, EtOAc) により精製して、酸 I-27 (65 mg, 80% 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI^-) = 374.3 (M-2). LCMS (ESI^-) > 90%. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz).

【0186】

P062 の合成 : CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 2-チオフエンスルホンアミド (35 mg, 0.15 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P, 45 mg, 0.5 mmol) 及び 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 (EDCI, 60 mg, 0.6 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、室温でアクリル酸 I-27 (25 mg, 0.07 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 48 時間攪拌しておき、次いで 0 °C まで冷却した。 MeOH (1 mL) 及び水 (5 mL) の添加後、反応混合物を HCl 水溶液 (10%) 添加で pH = 1 まで酸性にし、そのあと CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH_2Cl_2 , EtOAc / ヘキサン = 1 : 1, EtOAc) により精製して、P062 (16 mg, 35% 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI^-) m/z = 519.3, (M-2); LCMS (ESI^-) > 85%. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz).

【0187】

実施例 63. P070 の製造

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メトキシメチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-28 : NaH (15 mg, 0.25 mmol) / DMF (5 mL) 攪拌懸濁液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、0 °C で I-26 (30 mg, 0.08 mmol) を添加した。生じた混合物を、室温まで温まるままにし室温で 90 分間攪拌しておき、次いで 0 °C まで冷却して、 MeI (1 mL) を添加した。この反応混合物を、室温まで温まるままにし室温で 72 時間攪拌しておき、次いで 0 °C まで冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 mL) を添加し、そのあと EtOAc (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 5 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を減圧下に除去して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc / ヘキサン = 1 : 8) により精製して、I-28 (17 mg, 50% 収率) を灰白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

【0188】

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メトキシメチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-29 : MeOH (1 mL) 及び水 (2 mL) 中の NaOH (50 mg, 1.2 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に

、室温でエステル I-28 (17 mg, 0.04 mmol) を添加した。生じた反応混合物を 50℃まで加熱し、50℃で4時間攪拌し、次いで5℃まで冷却して、HCl 水溶液 (10%) 添加で pH=1 まで酸性にした。水 (10 mL) で希釈後、混合物をジクロロメタン-MeOH (10:1, 3x5 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂; EtOAc/ヘキサン=1:4~1:1, EtOAc) により精製して、酸 I-29 (15 mg, 90% 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI⁻) = 388.3 (M-2). ¹H-NMR (500 MHz).

【0189】

P070 の合成: CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 2-チオフエンスルホンアミド (15 mg, 0.09 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P, 20 mg, 0.2 mmol) 及び 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 (EDCI, 25 mg, 0.25 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、室温でアクリル酸 I-29 (10 mg, 0.025 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で48時間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。MeOH (1 mL) 及び水 (5 mL) の添加後、反応混合物を HCl 水溶液 (10%) 添加で pH=1 まで酸性にし、そのあと CH₂Cl₂ (3x5 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂, EtOAc/ヘキサン=1:1) により精製して、P070 (1.5 mg, 10% 収率) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ; 3.39 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.16 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.74 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.91 (d, J=15.0 Hz, 1H). LC/MS (78%) ESI⁻ 計算値: 535.5 m/z, 実測値: 535.0 m/z (M-1).

【0190】

実施例 64. P060 の製造

(E)-3-(5-フルオロ-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸メチルエステル, I-30 の合成: トリエチルアミン (1.5 mL) 中の 7-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール [既知の方法 (Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641 (2001)) に従って製造した] (400 mg, 1.87 mmol) 及びアクリル酸メチル (241 mg, 2.8 mmol) の混合物に、アルゴン下に室温で酢酸パラジウム (II) (43 mg, 0.19 mmol) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (170 mg, 0.56 mmol) を添加した。反応混合物を、密封加圧管中 100℃で4時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、水 (3x30 mL)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液として EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、300 mg の化合物 I-30 を黄色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

【0191】

(E)-3-(5-フルオロ-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸, I-31 の合成: THF (5 mL) 及びメタノール (4 mL) 中の化合物 I-30 (219 mg, 1 mmol) の溶液に、室温で NaOH 水溶液 (4 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性に調整した。反応混合物を EtOAc (2x30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、180 mg の酸 I-31 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), MS (ESI⁻): 204.2 (M-1).

【0192】

チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(5-フルオロ-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド, I-32の合成: ジクロロメタン (20 ml) 及び DMSO (0.5 ml) 中の酸 I-31 (180 mg, 0.88 mmol)、2-チオフェンスルホンアミド (172 mg, 1.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (215 mg, 1.77 mmol) 及び EDCI (336 mg, 1.77 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/CH₂Cl₂ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、150 mg のスルホンアミド I-32 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

【0193】

P060の合成: I-32 (45 mg, 0.13 mmol) / DMF (2 ml) 溶液に、0℃で NaH (油中60%, 16 mg, 0.4 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌して、次いで2-(ブロモメチル)ナフタレン (57 mg, 0.26 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、CH₂Cl₂ (10 ml) で希釈した。反応混合物を希 HCl 水溶液 (2 x 8 ml)、水 (4 x 8 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/CH₂Cl₂ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、30 mg の化合物 P060 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) MS (ESI⁻): 489.4 (M-1), LC-MS: 80%.

【0194】

実施例65. P061の製造

I-32 (45 mg, 0.13 mmol) / DMF (2 ml) 溶液に、0℃で NaH (油中60%, 16 mg, 0.4 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌し、次いで2,4-ジクロロベンジルクロリド (51 mg, 0.26 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、CH₂Cl₂ (10 ml) で希釈した。反応混合物を希 HCl 水溶液 (2 x 8 ml)、水 (4 x 8 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/CH₂Cl₂ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、55 mg の化合物 P061 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) MS (ESI⁻): 509.3 (M-1), LC-MS: 93%.

【0195】

実施例66. P063の製造

(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸メチルエステル, I-33の合成: トリエチルアミン (4 ml) 中の7-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール [Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641 (2001)] の方法に従って, I-30と同様にして製造した] (870 mg, 3.8 mmol) 及びアクリル酸メチル (819 mg, 9.5 mmol) の混合物に、アルゴン下に室温で酢酸パラジウム (II) (112 mg, 0.5 mmol) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (428 mg, 1.42 mmol) を添加した。反応混合物を、密封加圧管中100℃で3時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物をCH₂Cl₂ (70 ml) で希釈し、水 (3 x 40 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、690 mg の化合物 I-33 を固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃).

【0196】

(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸, I-34の合成: THF (5 ml) 及びメタノール (5 ml) 中の化合物 I-33 (233 mg, 1 mmol) の溶液に、室温で NaOH 水溶液 (3 ml) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性に調整した。反応混合物を EtOAc (2 x 40 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで

洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、210mgの酸I-34を得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) .

【0197】

チオフエン-2-スルホン酸 [(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド, I-35の合成: ジクロロメタン (10ml) 中の酸I-34 (100mg, 0.46mmol)、2-チオフエンスルホンアミド (90mg, 0.55mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (112mg, 0.92mmol) 及びEDCI (176mg, 0.92mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈して、希HCl水溶液及び水で洗浄した。生じた固体を濾過し、固体を水、ジクロロメタンで洗浄して、55mgの化合物4を得た。残りのジクロロメタン母液を、溶離液としてメタノール/CH₂Cl₂を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、45mgのアシルスルホンアミドI-35を得た。全量100mgの化合物I-35を得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) .

【0198】

P063の製造:

【0199】

化合物I-35 (45mg, 0.12mmol) / DMF (3ml) 溶液に、0℃でNaH (油中60%, 15mg, 0.37mmol) を添加し、室温で1時間攪拌し、次いで2, 4-ジクロロベンジルクロリド (47mg, 0.24mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌してCH₂Cl₂ (12ml) で希釈した。反応混合物を希HCl水溶液 (2 x 8ml)、水 (4 x 8ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、55mgの化合物P063を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.25 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (dd, J=10, 2.0Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.66 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.01 (d, J=5.0Hz, 1H), 12.4 (bs, 1H). LC/MS (94%) ESI-計算値521.4m/z, 実測値: 521.6m/z

【0200】

実施例67. P065の製造

化合物P063 (10mg, 0.02mmol) / DMSO (1ml) 溶液に、濃塩酸塩 (3ml) を滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いでCH₂Cl₂で希釈し、水 (4 x 10ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4mgの化合物P065を得た。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃), MS (ESI⁻): 537.3 (M-1), LC-MS: 77%.

【0201】

実施例68. P064の製造

化合物I-35 (45mg, 0.12mmol) / DMF (3ml) 溶液に、0℃でNaH (油中60%, 15mg, 0.37mmol) を添加し、室温で1時間攪拌し、次いで2-(ブロモメチル)ナフタレン (53mg, 0.24mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、CH₂Cl₂ (12ml) で希釈した。反応混合物を希HCl水溶液 (2 x 8ml)、水 (4 x 8ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテル/ヘキサンで洗浄して、55mgの化合物P064を得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) MS (ESI⁻): 503.4 (M-1), LC-MS: 95%.

【0202】

実施例69. P066の製造

化合物 P 0 6 4 (10 mg, 0.02 mmol) / DMSO (1 ml) 溶液に、濃塩酸塩 (3 ml) を滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで CH₂Cl₂ で希釈し、水 (4 x 10 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液として EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 mg の化合物 P 0 6 6 を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.61 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.62 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.01 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 10, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.01 (d, J = 15.0 Hz, 1H). LC / MS (80%) ESI - 計算値 519.6 m/z, 実測値: 519.4 m/z.

10

【0203】

実施例 70. P 0 6 7 の製造

4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド, I-36 の合成: ジクロロメタン (10 ml) 中の酸 I-34 (100 mg, 0.46 mmol)、4, 5-ジクロロ-2-チオフェンスルホンアミド (128 mg, 0.55 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (112 mg, 0.92 mmol) 及び EDCI (176 mg, 0.92 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液及び水で洗浄した。生じた固体を濾過し、固体を水、ジクロロメタンで洗浄して、140 mg の化合物 I-36 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) MS (ESI⁻): 433.1 (M-1) LC-MS: 97

20

【0204】

【0205】

P 0 6 7 の合成: スルホンアミド I-36 (52 mg, 0.12 mmol) / DMF (3 ml) 溶液に、0℃で NaH (油中 60%, 15 mg, 0.37 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌し、次いで 2, 4-ジクロロベンジルクロリド (47 mg, 0.24 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、CH₂Cl₂ (12 ml) で希釈した。反応混合物を希 HCl 水溶液 (2 x 8 ml)、水 (4 x 8 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール / ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、35 mg の化合物 P 0 6 7 を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 10, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.74 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.5 (br s, 1H). LC / MS (98%) ESI - 計算値 591.3 m/z, 実測値: 591.1 m/z

30

【0206】

実施例 71. P 0 6 8 の製造

化合物 I-36 (52 mg, 0.12 mmol) / DMF (3 ml) 溶液に、0℃で NaH (油中 60%, 15 mg, 0.37 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌し、次いで 2-(プロモメチル)ナフタレン (53 mg, 0.24 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、CH₂Cl₂ (12 ml) で希釈した。反応混合物を希 HCl 水溶液 (2 x 8 ml)、水 (4 x 8 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール / ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、44 mg の化合物 P 0 6 8 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) MS (ESI⁻): 571.3 (M-1) LC-MS: 97%.

40

【0207】

実施例 72. P 0 7 7 の製造

50

メタノール (5 ml) 及び THF (5 ml) 中の化合物 P064 (25 mg, 0.05 mmol) 及び Pd/C (5%, 50 mg) の混合物を、40 psi の水素圧で、室温で一晩水素化した。反応混合物をセライトで濾過して、メタノールで洗浄した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、16 mg の化合物 P077 を固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), MS (ESI⁻): 505.4 (M-1), LC-MS: 86%.

【0208】

実施例 73. P076 の製造

DMSO (1 ml) 中の化合物 P068 (10 mg, 0.017 mmol) 及び Cs₂CO₃ (17 mg, 0.052 mmol) の混合物に、ヨードメタン (2 滴) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈し、次いで希 HCl 水溶液 (2 x 8 ml)、水 (4 x 8 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 mg の化合物 P076 を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.33 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.89 (d, 15.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.27 (d, J=15.0 Hz, 1H).

【0209】

実施例 74. P058 の製造

化合物 P056 (7 mg, 0.014 mmol) / DMSO (1 ml) 溶液に、濃塩酸塩 (3 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いでジクロロメタン (10 ml) で希釈し、水 (4 x 6 ml) で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/CH₂Cl₂ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、6 mg の化合物 P058 を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) MS (ESI⁻): 519.4 (M-1), LC-MS: 76%.

【0210】

実施例 75. P059 の製造

化合物 P057 (33 mg, 0.067 mmol) / DMSO (5 ml) 溶液に、濃塩酸塩 (2 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで EtOAc (40 ml) で希釈し、水 (3 x 30 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/CH₂Cl₂ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、15 mg の化合物 P059 を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.49 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.79 (q, J=7.5 Hz, 1H), 5.22 (m, 2H), 6.18 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.97 (d, J=15.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 12.3 (bs, 1H). LC/MS (99%) ESI-計算値 501.6 m/z, 実測値: 501.4 m/z

【0211】

実施例 76. P107 の製造

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸 (I-37) の合成: 化合物 I-15 (135 mg, 0.375 mmol) / DMSO (3 ml) 溶液に、40 ml の AcOH/濃 HCl (4:1) 混合物を室温でゆっくり添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、次いで水 (4 x 200 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、105 mg の化合物 I-37 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆).

【0212】

P107の合成：ジクロロメタン（8ml）中の酸I-37（56mg，0.15mmol）、4，5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド（42mg，0.18mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（37mg，0.3mmol）及びEDCI（57mg，0.3mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液（2x10ml）、水（4x10ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、40mgの化合物P107を得た。¹H-NMR（500MHz，DMSO-d₆），MS（ESI⁻）：589.0（M-1），LC-MS：87%.

10

【0213】

実施例77．P112の製造

化合物（E）-3-（3-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-7-イル）-アクリル酸（I-39）の合成：I-39の加水分解：酸I-7（300mg，1.5mmol）／DMF（15ml）溶液に、0℃でNaH（油中60%，180mg，4.5mmol）を添加し、室温で20分間攪拌し、次いで0℃で2-（ブromoメチル）ナフタレン（365mg，1.65mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、CH₂Cl₂（100ml）で希釈した。反応混合物を希HCl水溶液（2x100ml）、水（4x100ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体をCH₂Cl₂で洗浄して、165mgの化合物I-39を得た。収率：32%。¹H-NMR（500MHz，DMSO-d₆）.

20

【0214】

（E）-3-（3-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル）-アクリル酸、（I-40）の合成：化合物I-39（102mg，0.3mmol）／DMSO（3ml）溶液に、40mlのAcOH／濃HCl（4：1）混合物を室温でゆっくり添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、EtOAcで希釈し、次いで水（4x200ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、80mgの化合物I-40を得た。¹H-NMR（500MHz，DMSO-d₆）.

30

【0215】

P112の合成：ジクロロメタン（8ml）中の酸I-40（53mg，0.15mmol）、4，5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド（42mg，0.18mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（37mg，0.3mmol）及びEDCI（57mg，0.3mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液（2x10ml）、水（4x10ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、40mgの化合物P112を得た。¹H-NMR（500MHz，DMSO-d₆），MS（ESI⁻）：569.4（M-1），LC-MS：82%.

40

【0216】

実施例78．P110の製造

THF（15ml）及び95% t-BuOH／H₂O（30ml）中の化合物P057（160mg，0.33mmol）の混合物に、室温で、95% t-BuOH／H₂O（4ml）及びTHF（2ml）中の、NBS（125mg，0.7mmol）を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、NBS（125mg，0.7mmol）を添加して、室温で一晩攪拌した。溶媒除去後、残渣をEtOAcに溶解し、水（3x50ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、135mgの化合物P110を得た。MS（ESI⁻）：581.1（M-1），LC-MS：82%，¹H-NMR（500MHz，DMSO-d₆）.

【0217】

50

実施例 79. P 1 1 1 の製造

THF (6 ml) 及び水 (3 ml) 中の化合物 P 0 5 7 (58 mg, 0.1 mmol) の溶液に、室温で NaOH 水溶液 (2 N, 0.15 ml) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性に調整した。反応混合物を EtOAc で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、6 mg の化合物 P 1 1 1 を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.73 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.71 (m, 5H), 7.91 (m, 1H), 8.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H). LC/MS (81%) ESI + 計算値 517.6 m/z, 実測値: 517.4 m/z

10

【0218】

実施例 80. の製造 P 1 6 1

(E) - 3 - (3 - フルオロ - 3 - メチル - 1 - ナフタレン - 2 - イルメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 7 - イル) - アクリル酸、(I - 41) の合成: アセトニトリル (8 ml) 及び水 (3 ml) 中の化合物 I - 39 (160 mg, 0.47 mmol) の混合物に、セレクトフルオル (Selectfluor) (500 mg, 1.41 mmol) を添加して、室温で一晩攪拌した。溶液を EtOAc で希釈し、次いで希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、65 mg の化合物 I - 41 を得た。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃), ¹⁹F - NMR (400 MHz, CDCl₃).

20

【0219】

P 1 6 1 の合成: ジクロロメタン (5 ml) 中の酸 I - 41 (32 mg, 0.085 mmol)、4, 5 - ジクロロ - 2 - チオフェンスルホンアミド (23 mg, 0.1 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (21 mg, 0.17 mmol) 及び EDCI (33 mg, 0.17 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液 (2 x 10 ml)、水 (4 x 10 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、12 mg の化合物 P 1 6 1 を得た。MS (ESI⁻): 589.0 (M - 1), LC - MS: 91%. ¹H - NMR (500 MHz, アセトン - d₆).

30

【0220】

実施例 81. P 1 6 0 の製造

ジクロロメタン (5 ml) 中の酸 I - 41 (32 mg, 0.085 mmol)、2 - チオフェンスルホンアミド (16 mg, 0.1 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (21 mg, 0.17 mmol) 及び EDCI (33 mg, 0.17 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液 (2 x 10 ml)、水 (4 x 10 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、20 mg の化合物 P 1 6 0 を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.90 (d, J = 22 Hz, 3H), 5.20 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H). LC/MS (93%) ESI - 計算値 519.6 m/z

40

50

、実測値：519.3 m/z

【0221】

実施例82. P044の製造

1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-7-カルボン酸メチルエステル、(I-41)の合成：文献の手順[Batcho B. and Leimgruber, K., Org. Syn. Vol. IIV, page 34-40]に従って、1H-インドール-7-カルボン酸メチルエステルを製造し、前記エステル(1 g, 5.7 mmol) / DMF (10 ml) 溶液に、0℃でNaH (油中60%, 275 mg, 6.9 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌し、次いで2-(プロモメチル)ナフタレン(1.26 g, 5.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。DMFを除去して、EtOAc (25 mL) で希釈した。反応混合物を水(2 x 15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、溶媒を除去した。反応により1.59 gの化合物I-41を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

10

【0222】

(1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-7-イル)-メタノール、(I-42)の合成：LiAlH₄ (216 mg, 5.7 mmol) / 15 ml 無水THF 氷冷懸濁液に、N₂下に、エステルI-41 (940 mg, 2.85 mmol) / 8 mL 無水THF 溶液を滴下した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで室温まで温まるままにしておいた。TLC (25% EtOAc / ヘキサン) は出発物質を示さなかった。0℃で1 mlの水、1 mlの1N NaOH、1.5 mlの水をゆっくり添加して混合物をクエンチした。混合物を室温で10分間攪拌した。懸濁液を濾別して、固体をTHF及びEtOAcで数回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、800 mgの粗製物を得た。5%~15% EtOAc / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、450 mgのアルコールI-42を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

20

【0223】

P044の合成：アルコールI-42 (57.8 mg, 0.2 mmol) / 1 ml 無水塩化メチレン溶液に、0℃でジエトキシホスフィニルイソシアネート (34 mg, 0.191 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで室温で更に3時間攪拌した。水性処理 (aqueous workup) 後、CH₂Cl₂ ~ 2% MeOH / CH₂Cl₂ を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、79 mgの化合物P044を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.21-1.24 (t, J=7.2 Hz, 6H), 4.01-4.10 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.67 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.2 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.72 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.8 (d, J=8.0 Hz, 2H) LC-MS (93%) : ESI⁻ 計算値 466 m/z, 実測値 : 465.

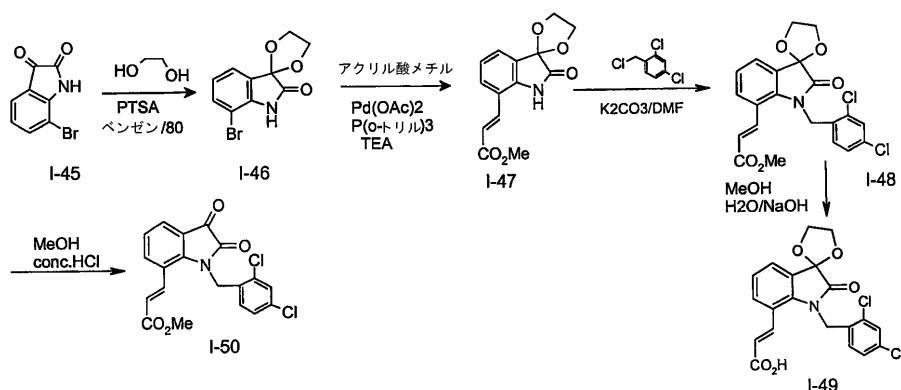
30

【0224】

実施例83. P108の製造

40

【化 37】



10

7-ブロモ-1H-インドール-2,3-ジオン, I-45の合成: 抱水クロラル (12 g, 66 mmol) / 水 (150 mL) 攪拌溶液を含有した丸底フラスコ (500 mL) に、室温で Na_2SO_4 (14 g 100 mmol) 及び 2-ブロモアニリン (9 g, 50 mmol) / 2 N HCl 水溶液 (60 mL) 懸濁液を添加した。生じた反応混合物を 30 分間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。生じた固体を濾別し、水 (3 x 100 mL) で洗浄し、真空下に 50 °C で乾燥して、粗製の N-(2-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド、(I-44) (9 g) を得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。濃 H_2SO_4 (80 mL) の予熱した (50 °C まで) 攪拌溶液を含有した丸底フラスコ (500 mL) に、50 °C で中間体 I-44 を少しずつ添加した。生じた反応混合物を 80 °C まで加熱し、80 °C で 30 分間攪拌し、次いで室温まで冷却し、600 mL の攪拌している水-水溶液に注ぎ入れた。生じた固体を濾別し、水 (3 x 100 mL) で洗浄し、真空下に 50 °C で乾燥して、所望の I-45 (5.2 g, 2 工程に対して 44 %) を得た。MS (ESI⁺): 227 (M+1). ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl_3)

20

【0225】

I-46の合成: 乾燥ベンゼン (200 mL) 中の 7-ブロモ-インドール-2,3-ジオン I-45 (5 g, 22 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸-水和物 (500 mg, 10 mmol, %) の溶液を含有した丸底フラスコ (500 mL) に、エチレングリコール (5 g, 82 mmol, 3.8 当量) を添加した。水を共沸除去 (ディーンスタークトラップ) しながら、生じた反応混合物を 23 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、10 % NaHCO_3 水溶液 (100 mL) で洗浄し次いで水 (100 mL) で洗浄した。溶媒除去後、6 g の粗製物を得、これを CH_2Cl_2 / EtOAc / Hex を用いる再結晶により精製して、所望のアセタール, I-46 (5.4 g, 90 % 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI⁺): 270 (M+1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3).

30

【0226】

I-47の合成: トリエチルアミン (20 mL) 中の I-46 (5.4 g, 20 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (2.2, 7 mmol, 0.3 当量) 及び酢酸パラジウム (500 mg, 2 mmol, 0.1 当量) の溶液を含有した管に、室温でアクリル酸メチル (5 g, 70 mmol, 3.5 当量) を添加した。管を密封して、反応混合物を加熱し、100 °C で 6 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、600 mL の攪拌している水-水溶液に注ぎ入れて、 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄して、乾燥 (Na_2SO_4) した。溶媒除去後、6 g の粗製物を得、これを CH_2Cl_2 / EtOAc / Hex を用いる再結晶及びフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH_2Cl_2 ; CH_2Cl_2 / EtOAc / ヘキサン, v/v/v = 1:10:20 ~ 1:20:10; EtOAc) の組み合わせにより精製して、所望の I-47 (全量 4.5 g, 81 %) を灰白色固体として得た。MS (APCI⁻): 274 (M-1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3).

40

50

【0227】

I-48の合成：DMF（40 mL）中のI-47（3 g，11 mmol）及び K_2CO_3 （10 g，55 mmol，5当量）の攪拌懸濁液を含有した丸底フラスコ（250 mL）に、2，4-ジクロロベンジルクロリド（2.4 g，12 mmol，1.05当量）を添加した。生じた反応混合物を50℃まで加熱し、50℃で3時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を600 mLの攪拌している水-水溶液に注ぎ入れた。生じた固体を濾別し、水（3 x 100 mL）で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望のI-48（2.8 g）を灰白色固体として得た。EtOAc（2 x 100 mL）抽出及び次いでフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル， CH_2Cl_2 ； CH_2Cl_2 /EtOAc/ヘキサン，v/v/v=1：10：20～1：20：10；EtOAc）後に、残渣から追加の1 gのI-48を得た。生成物I-48の全量，3.8 g，（80%）。MS（APCI⁺）：434.3（M），436.3（M+2）。¹H-NMR（500 MHz， $CDCl_3$ ）。

10

【0228】

(E)-3-[1-(2，4-ジクロロベンジル)-2，3-ジオキソ-2，3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸，I-49の合成：MeOH（40 mL）及び H_2O （40 mL）中のNaOH（500 mg，12 mmol）の溶液を含有した丸底フラスコ（200 mL）に、5℃でI-48（450 mg，10.3 mmol）を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし10分間攪拌し、加熱し、50℃で2時間攪拌し、次いで75℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、HCl水溶液（2 N）添加でpH=1まで酸性にし、そのあと水（150 mL）を添加した。生じた固体を濾別し、水（3 x 60 mL）で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望のI-49（430 mg，95%）を灰白色固体として得た。MS（APCI⁻）：418.2（M-2）。¹H-NMR（500 MHz， $CDCl_3$ ）。

20

【0229】

P108の合成： CH_2Cl_2 （50 mL）中の4，5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド（243 mg，1.1 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（DMA P，350 mg，3 mmol）及び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（EDCI，450 mg，3 mmol）の溶液を含有した丸底フラスコ（200 mL）に、室温でアクリル酸I-49（420 mg，1.0 mmol）を添加した。生じた混合物を室温で4日間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却し、HCl水溶液（10%）添加でpH=1まで酸性にし、 CH_2Cl_2 /MeOH（9/1，3 x 100 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル， CH_2Cl_2 ；EtOAc/ヘキサン=1：2～1：0）により精製して、所望の目的物P108（350 mg，55%）を白色固体として得た。¹H-NMR（500 MHz，アセトン- d_6 ）：4.36-4.38（m，2H），4.48-4.51（m，2H），5.05（s，2H），6.17（d，J=15.5 Hz，1H），6.97（d，J=8.0 Hz，1H），7.11（t，J=8.0 Hz，1H），7.25（dd，J=8.0，2.0 Hz，1H），7.35-7.45（m，2H），7.45（dd，J=7.5，1.0 Hz，1H），7.53（d，J=15.5 Hz，1H），7.63（s，1H）。LC/MS（99.5%）ESI⁻計算値：634.3 m/z，実測値：633.2 m/z（M-1）。

30

40

【0230】

実施例84．P113の製造

(E)-3-[1-(2，4-ジクロロベンジル)-2，3-ジオキソ-2，3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル，I-50の合成：I-48（2.1 g，5 mmol）/MeOH（50 mL）攪拌懸濁液に、室温で濃HCl（50 mL）を添加した。生じた反応混合物を90℃まで加熱し、90℃で3時間攪拌し、室温まで冷却して、200 mLの攪拌している水-水溶液に注ぎ入れた。生じた固体

50

を濾別し、水（3 x 100 mL）で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、1.7 g（83%）の所望のイサチン誘導体、I-50を橙色固体として得た。MS（APCI⁺）：390.3（M），392.2（M+2）。¹H-NMR（500 MHz，CDCl₃）。

【0231】

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸、I-51の合成：MeOH（50 mL）及びH₂O（50 mL）中のNaOH（1 g，25 mmol）溶液を含有した丸底フラスコ（500 mL）に、5℃でI-50（1.6 g，15 mmol）を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままに室温で10分間攪拌し、次いで50℃まで加熱して、50℃で4時間攪拌した。反応混合物を5℃まで冷却し、HCl水溶液（10%）添加でpH=1まで酸性にし、そのあと水（250 mL）を添加した。生じた固体を濾別し、水（3 x 100 mL）で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望の酸I-51（1.34 g，85%）を橙色固体として得た。MS（APCI⁻）：374.1（M-2），376.2（M）。¹H-NMR（500 MHz，CDCl₃）。

【0232】

P113の合成：

【0233】

CH₂Cl₂（150 mL）中の4,5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド（1.28 g，5.5 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（DMA P，1.5 g，15 mmol）及び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（EDCI，1.8 g，15 mmol）の溶液を含有した丸底フラスコ（250 mL）に、室温でアクリル酸I-51（1.9 g，5 mmol）を添加した。生じた混合物を室温で72時間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却し、HCl水溶液（10%）添加でpH=1まで酸性にした。150 mLの水-水を添加した後、混合物を30分間激しく攪拌しておいた。生じた固体を濾別し、水（3 x 150 mL）で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望の生成物P113（2.3 g，77%）を橙色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆）；4.96（s，2H），6.16（d，J=15.5 Hz，1H），7.22（t，J=7.5 Hz，1H），7.30-7.33（m，3H），7.55（d，J=8.5 Hz，1H），7.58（d，J=8.0 Hz，1H），7.70（d，J=7.5 Hz，1H），7.90（s，1H）。LC/MS（99%）ESI⁻計算値：590.3 m/z，実測値：589.1 m/z（M-1）。

【0234】

実施例85．P128の製造

P113（50 mg，0.09 mmol）／アセトン（5 mL）溶液を含有した丸底フラスコ（25 mL）に、0℃でEt₂NH（0.5 mL）を添加した。生じた混合物を室温で72時間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却して、HCl水溶液（2 N）添加でpH=1まで酸性にした。200 mLの水-水を添加した後、生じた固体を濾別し、水（3 x 20 mL）で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望の生成物P128（30 mg，55%）を淡黄色固体として得た。MS（ESI⁻）m/z（647，M-1）。LCMS（ESI⁻）>95%。HNMR。

【0235】

実施例86．P134の製造

P113（50 mg，0.09 mmol）／CH₃NO₂（5 mL）溶液を含有した丸底フラスコ（25 mL）に、0℃でEt₂NH（0.5 mL）を添加した。生じた混合物を室温で72時間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却して、HCl水溶液（2 N）添加でpH=1まで酸性にした。200 mLの水-水を添加した後、生じた固体を濾別し、水（3 x 20 mL）で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望の生成物P134（30 mg，55%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，アセトン-d₆）；5.08-5.20（m，2H），5.25-5.32（m，2H），6.33（d，J=15.0 Hz，1H），7.17-7.21（m，2H），7.28（dd，J=8.0

5, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.0 Hz, 1H). LC/MS (99%) ESI⁻ 計算値: 651.3 m/z, 実測値: 650.2 m/z (M-1).

【0236】

実施例87. P129の製造

P113 (50 mg, 0.09 mmol) / EtOH (10 mL) 溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、0℃でNaBH₄ (50 mg) を添加した。生じた混合物を室温まで温まるままにし室温で2時間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却し、20 mLの水でクエンチして、HCl水溶液 (2 N) 添加でpH=1まで酸性にした。混合物をジクロロメタン (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、混合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ / EtOAc / ヘキサン, v/v/v=1:10:20~1:20:10; EtOAc) により分離して、6 mgのP129 (10%) を白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z (559, M-1). LCMS (ESI⁻) > 95%. ¹H NMR.

10

【0237】

実施例88. P130の製造

P113 (50 mg, 0.09 mmol) / EtOH (10 mL) 溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、-78℃でNaBH₄ (50 mg) を添加した。生じた混合物を-78℃で6時間攪拌しておき、次いでHCl水溶液 (2 N) 添加でpH=1にしてクエンチした。100 mLで希釈後、混合物をEtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を真空下に除去して、混合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ / EtOAc / ヘキサン, v/v/v=1:10:20~1:20:10; EtOAc) により精製して、20 mgのP130 (70%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) ; 5.02-5.14 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 6.33 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H). LC/MS (96%) ESI⁻ 計算値: 592.3 m/z, 実測値: 591.0 m/z (M-1).

20

30

【0238】

実施例89. P133の製造

P113 (50 mg, 0.09 mmol) / THF (10 mL) 懸濁液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、-78℃でMeMgBr (3 N / エーテル, 0.5 mL) を滴下した。生じた混合物を室温まで温まるままにし室温で30分間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却し、HCl水溶液 (2 N) 添加でpH=1にしてクエンチした。100 mLの水で希釈後、混合物をジクロロメタン (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、混合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂; CH₂Cl₂ / EtOAc / ヘキサン, v/v/v=1:10:20~1:20:10; EtOAc) により分離して、P133 (20 mg, 40%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ; 1.51 (s, 3H), 4.99 (d, J=5.0 Hz, 2H), 6.13 (d, J=15.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H). LC/MS (95%) ESI⁻ 計算値: 606.3 m/z, 実測値: 605.3 m/z (

40

50

M-1) .

【0239】

実施例90. P132の製造

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-52の合成: I-50 (200 mg, 0.5 mmol) / CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液を含有した丸底フラスコ (25 mL) に、5℃でジエチルアミノサルファトリフルオリド (DAST, 0.5 mL, 過剰) を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし3日間攪拌しておき、次いで5℃まで冷却した。0℃でMeOH (1 mL) 添加で反応をクエンチして、0℃で20分間攪拌し、次いで室温で10分間攪拌した。反応容器を5℃まで冷却し、5℃で水 (10 mL) を添加して、生じた混合物を室温まで温まるままにし室温で30分間攪拌しておき、そのあとジクロロメタン (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を真空下に除去して、粗製のI-52 (200 mg, 95%) を淡黄色固体として得、これを次の工程に直接使用した。MS (APCI⁻): (410.3, M-2). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

10

【0240】

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-53の合成: MeOH (7.5 mL) 及びH₂O (7.5 mL) 中のNaOH (120 mg, 3 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (50 mL) に、5℃でI-52 (120 mg, 0.3 mmol) を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし室温で2時間攪拌しておき、次いで50℃まで加熱して、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却して、HCl水溶液 (10%) 添加でpH=1まで酸性にし、そのあと水 (50 mL) を添加し、次いでジクロロメタン-MeOH (10:1, 5 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、粗製物を得、これをアセトン/EtOAc/Hexを用いる再結晶により精製して、所望の酸I-53 (90 mg, 75%収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI⁻): (396.1, M-2; 398.0, M). LCMS (ESI⁻) 95%. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

20

30

【0241】

P132の合成: CH₂Cl₂ (20 mL) 中の4,5-ジクロロチオフエン-2-スルホンアミド (60 mg, 0.26 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P, 60 mg, 0.6 mmol) 及び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 (EDCI, 70 mg, 0.6 mmol) の溶液を含有した丸底フラスコ (100 mL) に、室温でアクリル酸I-53 (80 mg, 0.21 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で2日間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。MeOH (5 mL) 及び水 (20 mL) の添加後、反応混合物をHCl水溶液 (10%) 添加でpH=1まで酸性にして、室温で30分間攪拌した。生じた固体を濾別し、水 (3 x 20 mL) で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、粗製の19 (80 mg) を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂; EtOAc/ヘキサン=1:4~1:2) により精製して、所望の目的物P132 (55 mg, 45%) を白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆); 5.05 (s, 2H), 6.13 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.41 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H). LC/MS (99%) ESI⁻ 計算値: 612.3 m/z, 実測値: 611.0 m/z (M-1) .

40

【0242】

実施例92. P216の製造

CH₂Cl₂ (2 mL) 中のチオフエン-2-スルホンアミド (17 mg, 0.11 m

50

mol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP, 20mg, 0.2mmol)及び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(EDCI, 23mg, 0.3mmol)の溶液を含有した丸底フラスコ(25mL)に、室温でアクリル酸I-53(40mg, 0.1mmol)を添加した。生じた混合物を室温で2日間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。MeOH(2mL)及び水(10mL)の添加後、反応混合物をHCl(10%)添加でpH=1まで酸性にし、そのあとCH₂Cl₂/MeOH(9/1, 3x10mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, CH₂Cl₂/EtOAc/ヘキサン=1:1:4, EtOAc)により精製して、所望のアシルスルホンアミドP216(15mg, 25%)を白色固体として得た。¹H-NMR(500MHz, アセトン-d₆); 5.04(s, 2H), 6.15(d, J=15.0Hz, 1H), 7.01(d, J=8.5Hz, 1H), 7.25-7.27(m, 2H), 7.33(t, J=8.6Hz, 1H), 7.38(d, J=15.5Hz, 1H), 7.41(d, J=2.0Hz, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.81(d, J=4.0Hz, 1H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H), 8.10(d, J=4.0Hz, 1H). LC/MS(92%)ESI⁻計算値: 543.4m/z, 実測値: 541.4m/z(M-2).

10

【0243】

実施例93. P127の製造

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-54の合成: I-51(430mg, 1.2mmol)を含有した耐圧フラスコ(350mL)に、室温でNH₂NH₂·H₂O(20mL)を添加した。生じた混合物を密封し、130℃まで加熱して、130℃で1時間攪拌し、次いで0℃まで冷却した。水-水(300mL)の添加後、反応混合物をHCl(10%)添加でpH=1まで酸性にして、室温で30分間攪拌した。生じた固体を濾別し、水(3x50mL)で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望のオキシインドール誘導体, I-54(300mg, 73%)を白色固体として得た。MS(ESI⁻)m/z=360.1, (M-2); ¹H-NMR(500MHz, アセトン-d₆)

20

【0244】

P127の合成: CH₂Cl₂(20mL)中の4,5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド(130mg, 0.55mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP, 150mg, 1.5mmol)及び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(EDCI, 180mg, 1.5mmol)の溶液を含有した丸底フラスコ(100mL)に、室温でアクリル酸P-54(180mg, 0.5mmol)を添加した。生じた混合物を室温で2日間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。MeOH(5mL)及び水(120mL)の添加後、反応混合物をHCl(10%)添加でpH=1まで酸性にして、室温で30分間攪拌した。生じた固体を濾別し、水(3x50mL)で洗浄し、真空下に50℃で乾燥して、所望の生成物P127(143mg, 40%)を白色固体として得た。MS(APCI⁻)m/z=574.9(M-1); LCMS(ESI⁻)>95%. HPLC>95%. ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆).

30

40

【0245】

実施例94. P219の製造

CH₂Cl₂(2mL)中のチオフェンスルホンアミド(17mg, 0.11mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP, 20mg, 0.2mmol)及び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(EDCI, 23mg, 0.3mmol)の溶液を含有した丸底フラスコ(25mL)に、室温でアクリル酸I-54(26mg, 0.1mmol)を添加した。生じた混合物を室温で2日間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。MeOH(2mL)及び水(10mL)の添加後、反

50

応混合物をHCl (10%) 添加でpH=1まで酸性にし、そのあとCH₂Cl₂/MeOH (9/1, 3x10mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄) し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, CH₂Cl₂/EtOAc/ヘキサン=1:1:4, EtOAc)により精製して、所望の生成物P219 (23mg, 45%)を白色固体として得た。MS (ESI⁻) m/z (505.2, M-2); LCMS (ESI⁻) >95%. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0246】

実施例95. P131の製造

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-55の合成: I-54 (100mg, 0.3mmol)/MeOH (15mL) 攪拌懸濁液を含有した耐圧フラスコ(50mL)に、室温で濃HCl (0.5mL)を添加した。生じた反応混合物を密封し、85℃まで加熱し、85℃で5時間攪拌し、0℃まで冷却して、飽和NH₄Cl水溶液(2mL)の添加で中和し、水(30mL)で希釈して、EtOAc (3x20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2x20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、溶媒を減圧下に除去して、I-55 (103mg, 99%)を白色固体として得た。MS (ESI⁻): (374.2, M-2). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

10

【0247】

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-56の合成: DMF (2mL)中のI-55 (45mg, 0.12mmol)及びK₂CO₃ (45mg)の攪拌懸濁液を含有した丸底フラスコ(20mL)に、0℃でヨウ化メチル(0.5mL, 過剰)を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし室温で3日間攪拌しておいた。混合物を30mLの攪拌している水-水溶液に注ぎ入れて、EtOAc (3x20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2x20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)して、溶媒を減圧下に除去して、粗製の25を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, CH₂Cl₂; EtOAc/ヘキサン=1:5)により精製して、所望の生成物I-56 (35mg, 75%)を白色固体として得た。MS (APCI⁻): (404.2, M). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

20

30

【0248】

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-57: MeOH (5mL)及びH₂O (5mL)中のNaOH (25mg, 0.6mmol)の溶液を含有した丸底フラスコ(50mL)に、5℃でI-56 (25mg, 0.05mmol)を添加した。生じた反応混合物を室温まで温まるままにし室温で16時間攪拌しておいた。反応混合物を0℃まで冷却し、HCl水溶液(10%)添加でpH=1まで酸性にし、そのあと水(10mL)を添加し、次いでジクロロメタン(3x20mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、粗製のI-57 (20mg, 80%収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI⁻): (388, 3, M-2). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

40

【0249】

P131の合成: CH₂Cl₂ (3mL)中の4,5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド(7mg, 0.03mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP, 9mg, 0.09mmol)及び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(EDCI, 12mg, 0.09mmol)の溶液を含有した丸底フラスコ(25mL)に、室温でアクリル酸I-57 (10mg, 0.025mmol)を添加した。生じた混合物を室温で2日間攪拌しておき、次いで0℃まで冷却した。MeOH (5mL)及び水(20mL)の添加後、反応混合物をHCl水溶液(10%)添加で

50

pH = 1 まで酸性にし、そのあと $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1, 3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) して、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{ヘキサン} = 1:1:4$, EtOAc) により精製して、P131 (6.5 mg, 45%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) ; 1.40 (s, 6H), 5.03 (s, 2H), 6.12 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.12–7.16 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H). LC/MS (85%) ESI⁺ 計算値 : 604.4 m/z, 実測値 : 603.0 m/z (M-1).

10

【0250】

実施例 96. P019 の製造

5-ニトロ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-58 の合成 : 2-アミノ-3-ニトロフェノール (1.54 g, 10 mmol)、プロモ酢酸エチル (1.67 g, 10 mmol)、炭酸カリウム (1.54 g, 11 mmol) 及び DMF (5.0 mL) の混合物を、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈して、 EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。あわせた EtOAc 層を水 (50 mL x 2) で洗浄し、乾燥 (ブライン, 硫酸ナトリウム) し、濃縮し、高真空中で乾燥して、5-ニトロ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-58 (1.6 g) を得た。

20

【0251】

4-ナフタレン-2-イルメチル-5-ニトロ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-59 の合成 : 水素化ナトリウム (94 mg, 3.0 mmol) を、5-ニトロ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-58 (388 mg, 2 mmol) / DMF 溶液に少しずつ添加した。30 分後、2-ブロモメチルナフタレン (442 mg, 2 mmol) を添加して、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈して、 EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。合わせた EtOAc 層を水 (50 mL x 2) で洗浄し、乾燥 (ブライン, 硫酸ナトリウム) し、濃縮し、高真空中で乾燥して、4-ナフタレン-2-イルメチル-5-ニトロ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-59 (653 mg) を得た。

30

【0252】

5-アミノ-4-ナフタレン-2-イルメチル-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-60 の合成 : メタノール (30 mL) 及びジオキサン (7.0 mL) 中の 4-ナフタレン-2-イルメチル-5-ニトロ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-59 (0.65 g) の溶液を、10% Pd-C 存在下に、45 psi で 22 時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、5-アミノ-4-ナフタレン-2-イルメチル-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-60 (620 mg) を得た。

【0253】

N-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イル)-オキサリアミド酸 (oxalamic acid) メチルエステル, I-61 の合成 : THF (3.0 mL) 中の 5-アミノ-4-ナフタレン-2-イルメチル-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン, I-60 (120 mg, 0.4 mmol) 及びエチルグリオキシリクロリド (52 mg, 0.4 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.1 mL, 1.0 mmol) を室温で滴下して、18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、溶離液としてクロロホルム : メタノール (97:3) を用いてシリカゲルで精製して、N-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イル)-オキサリアミド酸 (oxalamic acid) メチルエステル, I-61 (102 mg) を得た。

40

【0254】

50

N-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イル)-オキササルアミド酸(oxalamic acid), I-62の合成: N-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イル)-オキササルアミド酸(oxalamic acid)メチルエステル, I-61(95mg)/メタノール(2.0mL)懸濁液に、1.0M NaOH(0.5mL)を添加し、そのあとTHF(2.0mL)を添加して透明な溶液を得た。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、水(2.0mL)中に取り込み、1.0M HClで酸性にして、EtOAc(5.0mL x 4)で抽出した。合わせた抽出層を水(5.0mL)で洗浄し、乾燥(ブライン, Na₂SO₄)し、濃縮して、N-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イル)-オキササルアミド酸(oxalamic acid), I-62(69mg)を得た。APCI m/z 375 (M-H)⁺.

【0255】

N-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イル)-2-オキソ-2-(チフェン-2-スルホニルアミノ)-アセトアミド、P019の合成: 塩化メチレン中のN-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イル)-オキササルアミド酸(oxalamic acid), I-62(52mg, 0.14mmol)、チオフエンスルホンアミド(28mg, 0.17mmol)、EDCI(33mg, 0.17mmol)、DMAP(22mg, 0.17mmol)の混合物を、室温で24時間攪拌した。反応物をクロロホルム(10mL)で希釈して、6.0M HCl(3.0mL x 4)、水(3.0mL)で洗浄した。クロロホルム層を濃縮し、残渣を、溶離液としてクロロホルム:メタノール(90:10)を用いてシリカゲルで精製して、N-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イル)-2-オキソ-2-(チオフエン-2-スルホニルアミノ)-アセトアミド、P019(7.0mg)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 4.59(s, 2H), 5.35(s, 2H), 6.84(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 6.90(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.02(m, 2H), 7.06(dd, J=5.0, 3.5Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.61(dd, J=3.5, 1.5Hz, 1H), 7.71-7.65(m, 3H), 7.78(m, 1H), 10.05(s, 1H). MS(ESI-) 計算値(M+): 521.6; 実測値: 520.7 (M-1).

【0256】

実施例97. P049の製造

(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルアミノ)-酢酸エチルエステル, I-63の合成: トルエン(4.0mL)中の5-アミノ-4-ナフタレン-2-イルメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン, I-60(152mg, 0.5mmol)、グリオキシル酸エチル(50%/トルエン, 370mg)、無水Na₂SO₄(520mg)の混合物を、110℃で4時間加熱した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣を、メタノール(4.0mL)中に取り込み、室温でホウ水素化ナトリウム(40mg)を添加した。18時間攪拌後、メタノールを蒸発させた。残渣に水(10mL)を添加して、クロロホルム(10.0mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(ブライン, Na₂SO₄)し、濃縮し、乾燥して、(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルアミノ)-酢酸エチルエステル, I-63(105mg)を得た。

【0257】

(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルアミノ)-酢酸, I-64の合成: (4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5

ーイルアミノ)ー酢酸エチルエステル, I-63 (105 mg)、メタノール (3.0 mL)、THF (2.0 mL) 及び 2.0 M NaOH (0.5 mL) の混合物を、室温で 18 時間攪拌した。メタノールを蒸発させ、残渣を水 (3.0 mL) 中に取り込み、2.0 M HCl で pH 1 まで酸性にして、白色固体の沈殿を得た。固体をクロロホルム (10 mL x 2) で抽出し、合わせた抽出層を乾燥 (ブライン, 無水硫酸ナトリウム) し、濃縮し、高真空で乾燥して、(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルアミノ)ー酢酸, I-64 (102 mg) を得た。

【0258】

P049 の合成: チオフェン-2-スルホン酸 [2-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルアミノ)ーアセチル]ーアミド: CH₂Cl₂ 中の (4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルアミノ)ー酢酸, I-64 (102 mg, 0.281 mmol)、チオフェン-2-スルホンアミド (46 mg, 0.281 mmol)、EDCI (40 mg, 0.33 mmol)、DMA P (40 mg, 0.33 mmol) の溶液を、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ (30.0 mL) で希釈し、6 N HCl (5 mL x 3)、水 (5 mL) で洗浄し、乾燥 (ブライン, Na₂SO₄) し、濃縮して、得られた残渣を、溶離液としてクロロホルム:メタノール (95:5) を用いてシリカゲルで精製して、チオフェン-2-スルホン酸 [2-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルアミノ)ーアセチル]ーアミド、P049 (16 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.76 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.52 (br s, 1H), 6.11 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.90 (d, J=4.5 Hz, 1H), 12.45 (br s, 1H). LC/MS = 93.8% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M+) 511.6; 実測値: 511.5 (M-1).

【0259】

実施例 98. P018 の製造

(3-メトキシカルボニルメトキシ-2-ニトロフェノキシ)ー酢酸メチルエステル, I-65 の合成: プロモ酢酸メチル (23 g, 150 mmol) を、室温で、アセトン (250 mL) 及び水 (5 mL) 中の 2-ニトロベンゼン-1, 3-ジオール (9.3 g, 60 mmol)、K₂CO₃ (24.8 g, 180 mmol) の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で週末の間攪拌した。溶媒を真空下に除去し、次いで EtOAc (200 mL) と水 (200 mL) に分配した。固体を濾過して、水、EtOAc 及びエーテルで洗浄した。乾燥後、9.5 g の化合物 2 を白色固体として得た。水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を EtOAc で洗浄して、4 g の化合物 I-65 を得た。全量 13.5 g の化合物 2 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

【0260】

2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルオキシ)ープロピオン酸メチルエステル, I-66 の合成: THF (300 mL) 及びメタノール (100 mL) 中の化合物 I-65 (3.9 g, 13 mmol) 及び 1.4 g の Pd/C (5%) の混合物を、室温で 2 日間にわたり水素化した。反応混合物をセライトで濾過して、セライトを EtOAc、及びメタノールで洗浄した。溶媒を真空下に除去後、固体をエーテルで洗浄して、3.07 g の化合物 I-66 を白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃).

【0261】

2-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-プロピオン酸メチルエステル, I-67の合成: DMF (8 ml) 及び水 (10 滴) 中の化合物 I-66 (350 mg, 1.5 mmol)、2-(ブロモメチル)ナフタレン (500 mg, 2.25 mmol)、KI (374 mg, 2.25 mmol) 及び K_2CO_3 (310 mg, 2.25 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いでジクロロメタンと水に分配した。水層をジクロロメタン (3 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (4 x 30 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液として EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、300 mg の化合物 I-67 を得た。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) .

10

【0262】

2-(4-ナフタレン-2-イルメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-プロピオン酸, I-68の合成: EtOH (5 ml) 及び THF (5 ml) 中の化合物 I-67 (300 mg, 0.8 mmol) の溶液に、室温で NaOH 水溶液 (2 N, 5 ml) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性に調整した。反応混合物を EtOAc (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルに溶解して、固体を濾別した。エーテル除去後、140 mg の化合物 I-68 を得た。 ^1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) .

20

【0263】

P018の合成: ジクロロメタン (8 ml) 中の酸 I-68 (140 mg, 0.38 mmol)、2-チオフエンスルホンアミド (76 mg, 0.45 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (94 mg, 0.77 mmol) の混合物に、EDCI (147 mg, 0.77 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体をエーテルで洗浄して、135 mg の化合物 P018 を得た。MS (ESI⁻): 507.5 (M-1), LC-MS: 83%, ^1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) .

30

【0264】

実施例 99. P020の製造

3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-酢酸, I-69の合成: EtOH (15 ml) 及び THF (35 ml) 中の化合物 I-66 (1.5 g, 6.3 mmol) の溶液に、室温で NaOH 水溶液 (2 N, 10 ml) を添加した。反応混合物を室温で週末の間攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性に調整した。生じた固体を濾過して、水、EtOAc 及びエーテルで洗浄した。乾燥後、1.3 g の化合物 I-69 を白色固体として得た。 ^1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) .

【0265】

チオフエン-2-スルホン酸 [2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70の合成: ジクロロメタン (200 ml) 中の酸 I-69 (1.11 g, 5 mmol)、2-チオフエンスルホンアミド (913 mg, 5.5 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1.22 g, 10 mmol) の混合物に、EDCI (1.91 g, 10 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を水で希釈し、HCl 水溶液 (2 N) を添加して pH を酸性に調整した。生じた固体を濾過して、希 HCl 水溶液、水、 CH_2Cl_2 及びエーテルで洗浄した。乾燥後、1.6 g の化合物 I-70 を白色固体として得た。 ^1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) . MS (ESI⁻): 367.2 (M-1), LC-MS: 96% .

40

50

【0266】

I-70のN-アルキル化のための一般合成手順(A-3)：

【0267】

DMF (3 ml) 及び水 (3 滴) 中の化合物 I-70 (50 mg, 0.136 mmol)、置換した臭化 (又は塩化) ベンジル (0.27 mmol)、KI (45 mg, 0.27 mmol) 及び K_2CO_3 (38 mg, 0.27 mmol) の混合物を、室温で5日間攪拌した。溶液を水で希釈し、HCl 水溶液 (2 N) を添加して pH を酸性に調整した。生じた固体を濾過して、希 HCl 水溶液及び水で洗浄した。固体を CH_2Cl_2 に溶解して、不溶固体を濾別した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、生成物を得た。

【0268】

P020の合成：一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸 [2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を3, 4-ジメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P020を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$), $MS (ESI^-)$: 485.4 (M-1) LC-MS: 85%.

【0269】

実施例100. P021の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸 [2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を2, 5-ジメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P021を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) $MS (ESI^-)$: 485.4 (M-1), LC-MS: 95%

【0270】

実施例101. P022の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸 [2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を臭化ベンジルでアルキル化して、化合物 P022を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$), $MS (ESI^-)$: 457.4 (M-1), LC-MS: 93%.

【0271】

実施例102. P023の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸 [2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を4-メチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P023を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) $MS (ESI^-)$: 471.4 (M-1), LC-MS: 87%.

【0272】

実施例103. P024の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸 [2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を4-フルオロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物 P024を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) $MS (ESI^-)$: 475.2 (M-1), LC-MS: 87%.

【0273】

実施例104. P025の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸 [2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を4-クロロベンジルクロリドでアルキル化して、化合物 P025を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$), $MS (ESI^-)$: 491.3 (M-1), LC-MS: 90%.

【0274】

実施例105. P026の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を1-ブロモメチル-4-ジフルオロメトキシ-ベンゼンでアルキル化して、化合物P026を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 4.57(s, 2H), 4.59(s, 2H), 5.35(s, 2H), 6.45(d, J=8.5Hz, 1H), 6.67(d, J=.5Hz, 1H), 6.91(t, J=8.0Hz, 1H), 6.99(m, 2H), 7.02(m, 2H), 7.14(s, 1H), 7.20(m, 1H), 7.79(s, 1H), 8.02(s, 1H), 12.5(bs, 1H). LC/MS(91%)ESI-計算値523.5m/z, 実測値523.4m/z

10

【0275】

実施例106. P027の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を4-トリフルオロメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P027を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆), MS(ESI-): 541.5(M-1), LC-MS: 90%.

【0276】

実施例107. P028の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を3-トリフルオロメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P028を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆), MS(ESI-): 542.9(M-1), LC-MS: 81%.

20

【0277】

実施例108. P029の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を3-トリフルオロメチルベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P029を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆), MS(ESI-): 526.9(M-1), LC-MS: 83%.

30

【0278】

実施例109. P030の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を3-メトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P030を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆), MS(ESI-): 487.4(M-1), LC-MS: 83%

40

【0279】

実施例110. P031の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-70を2-トリフルオロメチルベンジルブロミドでアルキル化して化合物P301を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆), MS(ESI-): 525.5(M-1), LC-MS: 90%.

【0280】

実施例111. P032の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミ

50

ド、I-70を4-メチルスルホンベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P032を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.15 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.04 (m, 1H). LC/MS (98%) ESI-計算値 535.6 m/z, 実測値: 535.3 m/z

【0281】

実施例112. P039の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド、I-70を3,4-ジクロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P039を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), MS (ESI⁻): 525.5 (M-1), LC-MS: 90%.

10

【0282】

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド、I-70を2,4-ジクロロベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P040を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), MS (ESI⁻): 525.4 (M-1), LC-MS: 78%.

20

【0283】

実施例114. P041の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド、I-70を3,5-ジメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、化合物P041を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), MS (ESI⁻): 517.5 (M-1), LC-MS: 94%.

【0284】

実施例115. P042の製造

一般手順(A-3)を用い、チオフエン-2-スルホン酸[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-アセチル]-アミド、I-70を5-ブロモメチル-ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾールでアルキル化して、化合物P042を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 4.55 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J=4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.0 Hz, 1H), 12.5 (bs, 1H). LC/MS (92%) ESI-計算値 499.5 m/z, 実測値: 499.8 m/z

30

【0285】

実施例116. P004の製造

(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-8-イルオキシ)-酢酸メチルエステル、I-71の合成: ブロモ酢酸メチル (367 mg, 2.4 mmol) を、DMF (10 ml) 中の8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン[文献の手順(Wang, T. C. et al, Synthesis, 1997, 87-90)に従って製造した] (322 mg, 2 mmol)、K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) の攪拌した混合物に、室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでジクロロメタンと水に分配した。水層をジクロロメタン (2 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (3 x 50 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、250 mg の化合物 I-71 を得た。

40

50

【0286】

(1-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-8-イルオキシ)-酢酸メチルエステル, I-72の合成: DMF (8 ml) 及び水 (2 滴) 中の化合物 I-71 (233 mg, 1 mmol)、2-(ブロモメチル)ナフタレン (332 mg, 1.5 mmol)、KI (250 mg, 1.5 mmol) 及び K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol) の混合物を、室温で週末の間攪拌し、次いでジクロロメタンと水に分配した。水層をジクロロメタン (2 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (4 x 50 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液として2%メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、120 mgの化合物 I-72、及び50 mgのオー

10

20

30

40

50

【0287】

(1-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-8-イルオキシ)-酢酸, I-73の合成: 化合物 I-72 (120 mg, 0.32 mmol) / EtOH (8 ml) 溶液に、室温でNaOH水溶液 (2 N, 5 ml) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで2 N HCl水溶液を添加してpHを酸性に調整した。反応混合物をEtOAc (2 x 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、100 mgの化合物 I-73を得た。 ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

【0288】

P004の合成: ジクロロメタン (5 ml) 中の酸 I-73 (36 mg, 0.1 mmol)、2-チオフエンスルホンアミド (20 mg, 0.12 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (25 mg, 0.2 mmol) の混合物に、EDCI (38 mg, 0.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体をエーテルで洗浄して、35 mgの化合物 P004を得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 4.36 (s, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.74 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.34 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.95 (m, 2H). LC/MS (90%) ESI-計算値 503.6 m/z, 実測値: 503.4 m/z

【0289】

実施例117. P012の製造

8-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-1H-キノリン-2-オン, I-74の合成: 2-(ブロモメチル)ナフタレン (530 mg, 2.4 mmol) を、室温で、DMF (10 ml) 中の8-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-1H-キノリン-2-オン (322 mg, 2 mmol)、 K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol) の攪拌した混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでジクロロメタンと水に分配した。水層をジクロロメタン (2 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (3 x 50 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、470 mgの化合物 I-74を得た。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl₃).

【0290】

[8-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-キノリン-1-イル]-酢酸メチルエステル, I-75の合成: DMF (8 ml) 及び水 (2 滴) 中の化合物 I-74 (210 mg, 0.7 mmol)、プロモ酢酸メチル (230 mg, 1.5 mmol)、KI (250 mg, 1.5 mmol) 及び K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いでジクロロメタンと水に分配した。水層をジク

ロロメタン（2 x 50 ml）で抽出した。合わせた有機相を水（4 x 50 ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてヘキサン、ヘキサン／ジクロロメタン（1：1）、ジクロロメタン、1%メタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、160 mgの化合物I-75、及び30 mgのO-アルキル副生成物〔8-（ナフタレン-2-イルメトキシ）-キノリン-2-イルオキシ〕-酢酸メチルエステルを得た。化合物I-75について：¹H-NMR（500 MHz, CDCl₃）；¹³C-NMR（125 MHz, CDCl₃）。

【0291】

〔8-（ナフタレン-2-イルメトキシ）-2-オキソ-2H-キノリン-1-イル〕-酢酸，I-76の合成：THF（3 ml）及びMeOH（3 ml）中の化合物I-75（30 mg, 0.08 mmol）の溶液に、室温でNaOH水溶液（2 N, 3 ml）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで2 N HCl水溶液を添加してpHを酸性に調整した。反応混合物をEtOAc（2 x 15 ml）で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、エーテルで洗浄して、25 mgの酸I-76を得た。¹H-NMR（500 MHz, DMSO-d₆）。

10

【0292】

P012の合成：ジクロロメタン（5 ml）及びDMSO（0.5 ml）中の酸I-76（25 mg, 0.07 mmol）、2-チオフエンスルホンアミド（14 mg, 0.084 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（18 mg, 0.15 mmol）の混合物に、EDCI（29 mg, 0.15 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体をエーテルで洗浄して、30 mgの化合物P-12を得た。¹H-NMR（500 MHz, DMSO-d₆），MS（ESI⁻）：503.3（M-1），LC-MS：91%。

20

【0293】

実施例119．P015の製造

8-（ナフタレン-2-イルメトキシ）-キノリン，I-81の合成：2-（ブロモメチル）ナフタレン（663 mg, 3 mmol）を、室温で、アセトン（20 ml）中の8-ヒドロキシキノリン（435 mg, 3 mmol）、K₂CO₃（621 mg, 4.5 mmol）の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で週末の間攪拌し、次いでEtOAcと水に分配した。水層をEtOAc（2 x 100 ml）で抽出した。合わせた有機相を水（2 x 100 ml）、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、エーテルで洗浄して、650 mgの化合物I-81を得た。¹H-NMR（500 MHz, CDCl₃）。

30

【0294】

8-（ナフタレン-2-イルメトキシ）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン，I-82の合成：化合物I-81（285 mg, 1 mmol）／AcOH（15 ml）溶液に、室温でNaCNBH₃（252 mg, 4 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をジクロロメタンと水に分配し、NH₄OH水溶液を添加してpHを8-8に調整した。水相をジクロロメタン（3 x 50 ml）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び2%メタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、200 mgの化合物I-82を得た。¹H-NMR（500 MHz, CDCl₃）。

40

【0295】

〔8-（ナフタレン-2-イルメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-酢酸メチルエステル，I-83の合成：DMF（10 ml）及び水（0.2 ml

50

）中の化合物 I-82 (200 mg, 0.7 mmol)、ブromo酢酸メチル (153 mg, 1 mmol)、KI (233 mg, 1.4 mmol) 及び K_2CO_3 (193 mg, 1.4 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いでジクロロメタンと水に分配した。水層をジクロロメタン (2 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (4 x 50 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、250 mg の粗製化合物 I-83 を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) .

【0296】

[8-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-酢酸, I-84 の合成: THF (3 ml) 及び EtOH (6 ml) 中の化合物 I-83 (250 mg, 0.7 mmol) の溶液に、室温で NaOH 水溶液 (2 N, 4 ml) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性に調整した。反応混合物を EtOAc (2 x 15 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をエーテルで洗浄して、120 mg の化合物 I-84 を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) .

10

【0297】

化合物 P015 の合成: ジクロロメタン (6 ml) 及び DMSO (0.5 ml) 中の酸 I-84 (25 mg, 0.07 mmol)、2-チオフエンスルホンアミド (16 mg, 0.1 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (24 mg, 0.2 mmol) の混合物に、EDCI (38 mg, 0.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び 2% メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7 mg の P015 を得た。 ^1HNMR ($DMSO-d_6$) 1.81 (m, 2H), 2.78 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.82 (m, 3H). LC/MS (97%) ESI-計算値 491.6 m/z, 実測値: 491.2 m/z

20

30

【0298】

実施例 120. P046 の製造

【0299】

2-アミノ-ベンゼン-1,3-ジオール, I-85 の合成: メタノール (100 ml) 中の 2-ニトロベンゼン-1,3-ジオール (3.1 g, 20 mmol) 及び 1 g の Pd/C (5%) の混合物を、室温で、30 psi の H_2 で 2 日間水素化した。反応混合物をセライトで濾過して、セライトをエタノール、水及びメタノールで洗浄した。真空中に溶媒除去後、2.6 g の化合物 I-85 を白色固体として得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) .

40

【0300】

2-[(ナフタレン-2-イルメチル)-アミノ]-ベンゼン-1,3-ジオール, I-86 の合成: メタノール (20 ml) 中の化合物 I-85 (250 mg, 2 mmol) 及び 2-ナフトアルデヒド (343 mg, 2.2 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌し、次いで $-10^\circ C$ まで冷却した。NaBH₄ (304 mg, 8 mmol) を、 $-10 \sim 0^\circ C$ で、反応混合物にゆっくり添加した。 $0^\circ C$ で 30 分間そして室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を $0^\circ C$ まで冷却して、水でクエンチした。反応混合物を pH ~ 4 まで調整して、EtOAc (2 x 100 ml) で抽出した。塩化ナトリウムを水層に添加して、ジクロロメタンで抽出した。固体を水/ CH_2Cl_2 から生じさせた。固体を濾過し、水及び CH_2Cl_2 で洗浄して、140 mg の化合物 I-86 を得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) .

50

【0301】

4-ヒドロキシ-3-ナフタレン-2-イルメチル-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン, I-87の合成: THF (20 ml) 中の化合物 I-86 (140 mg, 0.46 mmol)、トリエチルアミン (46 mg, 0.46 mmol) 及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (80 mg, 0.5 mmol) の混合物を、一晚還流し、次いで EtOAc と水に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、140 mg の化合物 I-87 を白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)、¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆)。

【0302】

(3-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-4-イルオキシ)-酢酸 tert-ブチルエステル, I-88の合成: アセトン (10 ml) 及び DMF (5 ml) 中の化合物 I-87 (140 mg, 0.48 mmol)、プロモ酢酸 tert-ブチル (136 mg, 0.7 mmol) 及び K₂CO₃ (95 mg, 0.7 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc と水に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、160 mg の化合物 I-88 を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)。

【0303】

(3-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-4-イルオキシ)-酢酸, I-89の合成: 化合物 I-88 (150 mg, 0.37 mmol) / ジクロロメタン (5 ml) 溶液に、室温で TFA (10 ml) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣を、エーテルで洗浄して、130 mg の化合物 I-89 を得た。MS (ESI): 348.2 (M-1), LC-MS: 99%, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)。

【0304】

化合物 P046 の合成: ジクロロメタン (5 ml) 及び DMSO (0.5 ml) 中の酸 I-89 (35 mg, 0.1 mmol)、2-チオフエンスルホンアミド (20 mg, 0.12 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (25 mg, 0.2 mmol) 及び EDCI (38 mg, 0.2 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体をエーテルで洗浄して、30 mg の化合物 P046 を得た。MS (ESI): 493.4 (M-1), LC-MS: 81%, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)。

【0305】

実施例 121. P047 の製造

ジクロロメタン (5 ml) 及び DMSO (0.5 ml) 中の酸 I-89 (35 mg, 0.1 mmol)、2-メトキシ-5-プロモフェニルスルホンアミド (32 mg, 0.12 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (25 mg, 0.2 mmol) 及び EDCI (38 mg, 0.2 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、24 mg の化合物 P047 を得た。MS (ESI): 597.2 (M-1), LC-MS: 94%, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)。

【0306】

実施例 122. P048 の製造

ジクロロメタン (5 ml) 及び DMSO (0.5 ml) 中の酸 I-89 (35 mg, 0.1 mmol)、トリフルオロメチルスルホンアミド (18 mg, 0.12 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (25 mg, 0.2 mmol) 及び EDCI (38 mg, 0

10

20

30

40

50

． 2 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、30 mg の化合物 P048 を DMA P 塩として得た。MS (ESI-) : 479.3 (M-1), LC-MS : 96%, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0307】

実施例 123. P050 の製造

【0308】

4-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン, I-90 の合成: THF (200 ml) 中の 2-アミノベンゼン-1, 3-ジオール (2.03 g, 16.2 mmol) 及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (2.63 g, 16.2 mmol) の混合物を、一晩還流した。真空下に THF 除去後、残渣を、EtOAc に溶解し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体をエーテルで洗浄して、1.9 g の化合物 I-90 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0309】

炭酸 tert-ブチルエステル 2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルエステル, I-91 の合成: THF (20 ml)、水 (8 ml) 及び NaOH 水溶液 (2 N, 13 ml) 中の化合物 I-90 (1 g, 6.6 mmol) の溶液に、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル (3.16 g, 14.5 mmol) / THF (15 ml) を添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水及び EtOAc で希釈し、氷で冷却し、次いで HCl 水溶液 (2 N) 添加により pH を約 2~3 に調整した。水層を EtOAc (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、2.3 g の化合物 I-91 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0310】

3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン, I-92 の合成: アセトン (10 ml) 及び水 (5 滴) 中の化合物 I-91 (251 mg, 1 mmol)、3, 4-メチレンジオキシベンジルクロリド (255 mg, 1.5 mmol)、K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol) 及び KI (249 mg, 1.5 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc と水に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、中間体 O-BOC 化合物 (炭酸 3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルエステル tert-ブチルエステル) をジクロロメタン (6 ml) に溶解し、次いで室温で TFA (3 ml) を添加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、100 mg の化合物 I-92 を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0311】

(3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ)-酢酸 tert-ブチルエステル, I-93 の合成: アセトン (8 ml) 及び DMSO (2 ml) 中の化合物 I-92 (100 mg, 0.35 mmol)、プロモ酢酸 tert-ブチル (136 mg, 0.7 mmol) 及び K₂CO₃ (95 mg, 0.7 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc と水に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、100 mg の化合物 I-93 を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) .

【0312】

(3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ)-酢酸, I-94 の合成: 化合物 I-93 (100 mg, 0.25 mmol) / ジクロロメタン (4 ml) 溶液に、室温で TFA (8

10

20

30

40

50

ml) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、80mg の化合物 I-94 を得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) , MS (ESI⁻) : 342. 2 (M-1) , LC-MS : >90 %

【0313】

P050 の合成：ジクロロメタン (5ml) 及び DMSO (0. 5ml) 中の酸 I-94 (35mg, 0. 1mmol) 、2-チオフエンスルホンアミド (20mg, 0. 12mmol) 、4-ジメチルアミノピリジン (25mg, 0. 2mmol) 及び EDCI (38mg, 0. 2mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、35mg の P050 を得た。MS (ESI⁻) : 487. 4 (M-1) , LC-MS : 87% , ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)

【0314】

実施例 124. P051 の製造

3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン, I-95 の合成：アセトン (10ml) 及び水 (5 滴) 中の化合物 I-91 (251mg, 1mmol) 、3, 4-ジクロロベンジルクロリド (292mg, 1. 5mmol) 、K₂CO₃ (207mg, 1. 5mmol) 及び KI (249mg, 1. 5mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc と水に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、O-BOC 生成物 (炭酸 tert-ブチルエステル 3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルエステル) をジクロロメタン (6ml) に溶解し、次いで室温で TFA (3ml) を添加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、80mg の化合物 I-95 を得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)

【0315】

[3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ]-酢酸 tert-ブチルエステル, I-96 の合成：アセトン (8ml) 及び DMSO (2ml) 中の化合物 I-95 (80mg, 0. 26mmol) 、プロモ酢酸 tert-ブチル (136mg, 0. 7mmol) 及び K₂CO₃ (95mg, 0. 7mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc と水に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、90mg の化合物 I-96 を得た。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

【0316】

[3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ]-酢酸, I-97 : 20 の合成：化合物 I-96 (90mg, 0. 21mmol) /ジクロロメタン (4ml) 溶液に、室温で TFA (8ml) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、70mg の酸 I-97 を得た。MS (ESI⁻) : 367. 9 (M-1) , LC-MS : >90% , ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)

【0317】

P051 の合成：ジクロロメタン (5ml) 及び DMSO (0. 5ml) 中の酸 I-97 (37mg, 0. 1mmol) 、2-チオフエンスルホンアミド (20mg, 0. 12mmol) 、4-ジメチルアミノピリジン (25mg, 0. 2mmol) 及び EDCI (38mg, 0. 2mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希 HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除

去後、残渣を、溶離液としてメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、32 mgの化合物P051を得た。MS (ESI⁻): 511.4 (M-1), LC-MS: 89%, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0318】

実施例125. P052の製造

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン, I-98の合成: アセトン(10 ml)及び水(5滴)中の化合物I-91(251 mg, 1 mmol)、2, 4-ジクロロベンジルクロリド(292 mg, 1.5 mmol)、K₂CO₃(207 mg, 1.5 mmol)及びKI(249 mg, 1.5 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いでEtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、O-BOC誘導体(炭酸tert-ブチルエステル3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルエステル)を、ジクロロメタン(6 ml)に溶解し、次いで室温でTFA(3 ml)を添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、110 mgの化合物I-98を得た。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) .

10

【0319】

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ]-酢酸tert-ブチルエステル, I-99の合成: アセトン(8 ml)及びDMSO(2 ml)中の化合物I-98(80 mg, 0.26 mmol)、プロモ酢酸tert-ブチル(136 mg, 0.7 mmol)及びK₂CO₃(95 mg, 0.7 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いでEtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、140 mgの化合物I-99を得た。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) .

20

【0320】

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ]-酢酸, I-100の合成: 化合物I-99(90 mg, 0.33 mmol)／ジクロロメタン(4 ml)溶液に、室温でTFA(8 ml)を添加した。反応混合物を室温で時間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、105 mgの化合物I-100を得た。MS (ESI⁻): 366.2 (M-1), LC-MS: >90%, ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) .

30

【0321】

P052の合成: ジクロロメタン(5 ml)及びDMSO(0.5 ml)中の酸I-100(37 mg, 0.1 mmol)、2-チオフエンスルホンアミド(20 mg, 0.12 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(25 mg, 0.2 mmol)及びEDCI(38 mg, 0.2 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、34 mgの化合物P052を得た。MS (ESI⁻): 511.4 (M-1), LC-MS: 89%, ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) .

40

実施例126. P053の製造

3-(2, 5-ジメチルベンジル)-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン, I-101の合成: アセトン(10 ml)及び水(5滴)中の化合物I-91(251 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメチルベンジルクロリド(233 mg, 1.5 mmol)、K₂CO₃(207 mg, 1.5 mmol)及びKI(249 mg, 1.5 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いでEtOAcと水に分配した。水層をE

50

t O A cで抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、O-B O C誘導体（炭酸t e r t -ブチルエステル3-（2, 5-ジメチルーベンジル）-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルエステル）を、ジクロロメタン（6 m l）に溶解し、次いで室温でT F A（3 m l）を添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、110 m gの化合物I-101を得た。

【0322】

3-（2, 5-ジメチルーベンジル）-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ]-酢酸t e r t -ブチルエステル, I-102の合成：アセトン（8 m l）及びDMSO（2 m l）中の化合物I-101（110 m g, 0.4 m m o l）、プロモ酢酸t e r t -ブチル（136 m g, 0.7 m m o l）及びK₂CO₃（95 m g, 0.7 m m o l）の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いでE t O A cと水に分配した。水層をE t O A cで抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、150 m gの化合物I-102を得た。¹H-NMR（500 M H z, C D C l₃）.

10

【0323】

[3-（2, 5-ジメチルーベンジル）-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-イルオキシ]-酢酸, I-103の合成：化合物I-102（150 m g, 0.39 m m o l）／ジクロロメタン（4 m l）溶液に、室温でT F A（8 m l）を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌して、溶媒を真空下に除去した。残渣をエーテルで洗浄して、120 m gの化合物I-103を得た。MS（E S I⁻）：326.4（M-1），LC-MS：>90%，¹H-NMR（500 M H z, DMSO-d₆）.

20

【0324】

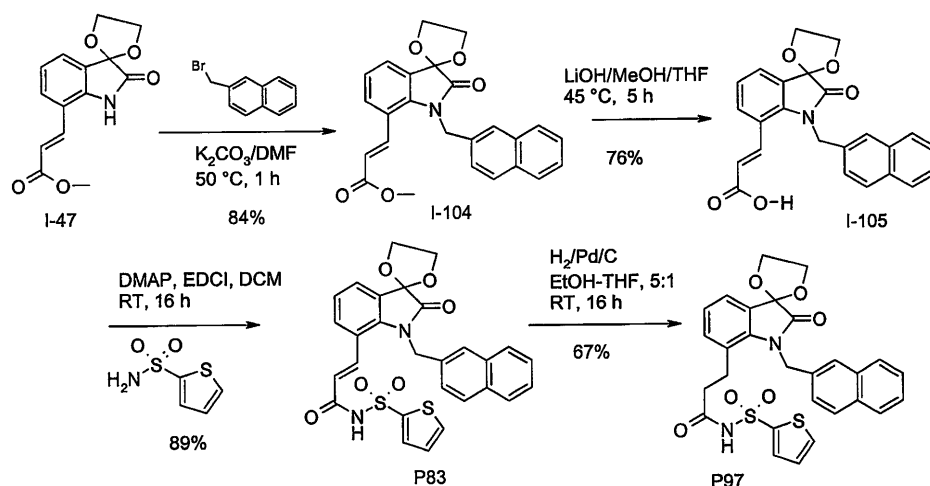
P053の合成：ジクロロメタン（5 m l）及びDMSO（0.5 m l）中の酸I-103（33 m g, 0.1 m m o l）、2-チオフエンスルホンアミド（20 m g, 0.12 m m o l）、4-ジメチルアミノピリジン（25 m g, 0.2 m m o l）及びEDCI（38 m g, 0.2 m m o l）の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、37 m gの化合物P053を得た。¹H NMR（DM S O-d₆）2.11（s, 3H），2.24（s, 3H），4.58（s, 2H），5.13（s, 2H），6.69（m, 2H），6.92（d, J=8.0 H z, 1H），7.01（d, J=8.0 H z, 1H），7.04（m, 2H），7.18（m, 1H），7.73（m, 1H），8.01（m, 1H），12.5（b s, 1H）。LC／MS（88%）E S I-計算値471.5 m/z, 実測値：471.4 m/z

30

【0325】

実施例127. P083の製造

【化 3 8】



10

I-104の合成：DMF（10 mL）中のI-47（0.7 g, 2.54 mmol, 1当量）、2-ブロモメチルナフタレン（0.59 g, 2.67 mmol, 1.05当量）及び K_2CO_3 （1.76 g, 12.72 mmol, 5当量）の混合物を、 $50^\circ C$ で1時間加熱した。懸濁液を濾過し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して、0.89 g（84%）の生成物I-104を黄色固体として得た。MS（ESI⁺）：416（M+1）。 ^1H -NMR（500 MHz, $CDCl_3$ ）で構造を確認した。

20

【0326】

I-105の合成：THF/MeOH/ H_2O （3：1：1, 22 mL）中のエステルI-104（600 mg, 1.44 mmol, 1当量）、LiOH· H_2O （70 mg, 1.66 mmol, 1.15当量）溶液を、 $45^\circ C$ で5時間撹拌した。反応物を真空下に濃縮して、残渣に飽和 NH_4Cl （10 mL）を添加した。沈殿を CH_2Cl_2 で抽出した。溶液を飽和 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して、真空下に濃縮した。残渣をエーテル（8 mL）とともに摩砕して、酸I-105〔362 mg（62%）〕を白色固体として得た。MS（ESI⁻）：400（M-1）。 ^1H -NMR（500 MHz, $CDCl_3$ ）で構造を確認した。

【0327】

30

P083の合成：酸I-105（71 mg, 0.177 mmol, 1当量）／2 mLジクロロメタン混合物に、DMAP（43 mg, 0.354 mmol, 2当量）、2-チオフェンスルホンアミド（37 mg, 0.225 mmol）及びEDCI（82 mg, 0.425 mmol）を添加した。混合物を室温で16時間撹拌し、次いで NH_4Cl （6 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（6 mL）で抽出した。抽出層をブラインで洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を真空下に除去した。エーテル（2 mL）とともに残渣を摩砕して、86 mg（86%）のスルホンアミドP083を灰白色固体として得た。LC-MS（ESI⁻）：545（M-1）（81%）。 ^1H -NMR（500 MHz, $CDCl_3$ ）で構造を確認した。

【0328】

40

実施例128．P097の製造

スルホンアミドP083（57 mg, 0.104 mmol）をEtOH-THF（24 mL, 5：1）に溶解して、溶液を水素で飽和させた。水素を有するバルーンを装置に取り付け、反応混合物を室温で20時間撹拌し、そのあと $60^\circ C$ で22時間撹拌した。生じた溶液を、Whatmanの0.45 mmフィルターを通して濾過した。溶媒を真空下に除去した。エーテル（2×2 mL）とともに残渣を摩砕して、44 mg（67%）のスルホンアミドP097を灰白色固体として得た。LC-MS（ESI⁻）：547（M-1）（95%）。 ^1H -NMR（500 MHz, $CDCl_3$ ）で構造を確認した。

【0329】

実施例129．P096の製造

50

(E) - 3 - (1 - ナフタレン - 2 - イルメチル - 2, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 7 - イル) - アクリル酸, I - 106 の合成: 濃 HCl 及び i - PrOH の混合物 (1 : 1, 4 mL) 中の I - 105 (48 mg, 0.12 mmol) の溶液を、100 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、水で洗浄して、28 mg (66%) のイサチン誘導体 I - 106 を、エーテル、EtOAc 又は CH₂Cl₂ に不溶の鮮橙色固体として得た。MS (ESI-) 356 (M-1)。

【0330】

P096 の合成: I - 106 (21 mg, 0.059 mmol, 1 当量) / 0.5 mL ジクロロメタン混合物に、DMAP (19 mg, 0.157 mmol, 2.6 当量)、2 - チオフェンスルホンアミド (13 mg, 0.078 mmol, 1.3 当量)、及び ED C I (30 mg, 0.157 mmol, 2.6 当量) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで 10% HCl でクエンチして、EtOAc - CH₂Cl₂ で抽出した。抽出層を水、ブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥した。溶媒を真空中に除去した。残渣を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解して、濾過した。EtOAc / Hex (1 : 1) を用いる SiO₂ (5 g) クロマトグラフィーにより、10 mg (33%) のスルホンアミド P096 を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI-) : 501 (M-1) (98%)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0331】

実施例 130. P126 の製造

AcOH (1 mL) 中のイサチン類縁化合物 P113 (64 mg, 0.108 mmol, 1 当量)、2 - メルカプトエチレンアミン (8.3 mg, 0.108 mmol, 1 当量) の溶液を、100 °C で 20 分間加熱した。別量の 2 - メルカプトエチレンアミン (4.3 mg, 0.056 mmol, 0.5 当量) を添加して、更に 10 分間加熱を継続した。反応混合物を蒸発させて、生じた油状物を THF - エーテル 1 : 3 とともに摩砕し、溶液を濾別して、チアゾリジン誘導体 P126 (28.3 mg, 40%) を赤色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 3.5 - 3.7 (m, 3H), 3.99 (dd, J = 11, 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H)。LC-MS (99%) : ESI- 計算値 547 m/z, 実測値 : 547

【0332】

実施例 131. P037 の製造

2 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロフェニルアミン, I - 107 の合成: DMF (5.0 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - ニトロフェノール (1.54 g, 0.01 mol)、臭化ベンジル (1.71 g, 0.01 mol) 及び K₂CO₃ (1.54 g, 0.011 mol) の混合物を、室温で攪拌した。20 時間後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈して、EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を 2 N NaOH (20 mL x 3)、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロフェニルアミン, I - 107 (2.01 g) を得た。

【0333】

N - (2 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロフェニル) アセトアミド, I - 108 の合成: 2 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロフェニルアミン (I - 107, 1.52 g, 0.0062 mol) / 無水酢酸 (1.27 g, 0.0125 mol) 溶液に、室温で 4 滴の濃 H₂SO₄ を添加し、1 分間攪拌し、次いで反応フラスコを 90 °C に維持した油浴に浸した。2 分後、固化した反応混合物を水 (20 mL) に取り込み、固体を濾過した。固体を更に水 (20 mL x 2) で洗浄し、高真空中に乾燥して、N - (2 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロフェニル) アセトアミド, I - 108 (1.59 g) を得た。

【0334】

N-(2-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)-N-ナフタレン-2-イルメチルーアセトアミド, I-109の合成: N-(2-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)アセトアミド(0.576 g, 2.0 mmol) / DMF (2.0 mL) 溶液に、鉱油中のNaHの60%分散液(160 mg, 4.0 mmol)を、室温で10分間にわたり少しずつ添加した。2-(ブロモメチル)ナフタレン(442 mg, 2.0 mmol)を反応混合物に添加して、室温で1.5時間撹拌した。DMFを高真空下に除去して、残渣をCH₂Cl₂(60 mL)に取り込み、水(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。得られた暗褐色油状シロップに、40 mLのエーテル/ヘキサン(1:1)を添加し、1時間撹拌して、固体沈殿を得、これを濾過し、乾燥して、N-(2-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)-N-ナフタレン-2-イルメチルーアセトアミド, I-109(478 mg)を得た。

10

【0335】

7-ベンジルオキシ-2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール, I-110の合成: MeOH(15 mL)及び濃HCl(1.5 mL)中のN-(2-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)-N-ナフタレン-2-イルメチルーアセトアミド(517 mg)の撹拌した懸濁液に、少しずつFe(470 mg)を添加した。反応混合物を17時間加熱還流し、次いで濾過して、固体を除去した。濾液を濃縮し、得られた残渣を水(5 mL)に取り込み、6 N NaOHでpHを14まで調整し、次いで塩化メチレン(10 mL x 3)で抽出した。合わせた画分を水(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上でクロロホルム/メタノール(97:3 v/v)で溶離して精製し、7-ベンジルオキシ-2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール, I-110(212 mg)を得た。

20

【0336】

2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール-4-オール, I-111の合成: メタノール(12 mL)及び酢酸(1.0 mL)中の7-ベンジルオキシ-2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール(211 mg)を、10% Pd-C存在下に、45 psiで20時間水素化した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して、2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール-4-オール, I-111(211 mg)を得た。

30

【0337】

2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ)-酢酸, I-112の合成: 2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール-4-オール(200 mg)、ブロモ酢酸メチル(162 mg)、炭酸カリウム(530 mg)及びアセトン(20 mL)の混合物を、36時間加熱還流した。反応混合物を濾過した。得られた濾液を濃縮して、得られた残渣をメタノール(1.0 mL)、THF(10 mL)及び2 N NaOH(1.0 mL)に取り込み、室温で48時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水(5.0 mL)に取り込み、1.0 N HClでpH-1まで酸性にした。これを酢酸エチル(10 mL x 4)で抽出して、合わせた有機層を乾燥(ブライン, 硫酸ナトリウム)し、濃縮し、乾燥して、2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ)-酢酸, I-112(77 mg)を得た。

40

【0338】

チオフェン-2-スルホン酸[2-(2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチルー3H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ)-アセチル]アミド, P037の合成: 塩化メチレン(2.0 mL)中の2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチルー1H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ)-酢酸(77 mg, 2.2 mmol)、チオフェン-2-スルホンアミド(36 mg, 2.2 mmol)、EDCI(47 mg, 0.25

50

mmol)、DMAP (30 mg, 2.5 mmol) を、室温で48時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上で溶離液としてクロロホルム：メタノール (97:3) を用いて精製して、チオフェン-2-スルホン酸 [2-(2-メチル-3-ナフタレン-2-イルメチル-3H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ)-アセチル] アミド, P037 (5.2 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 2.47 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.0, 4.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.5, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.51 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H). LC/MS=95.7% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M+) 491.5; 実測値: 490.5 (M-1).

10

【0339】

実施例 132. P149 の製造

2,4-ジクロロ安息香酸 2-アミノ-3-ニトロフェニルエステル, I-113 の合成: 電磁攪拌子と隔膜を備えた500 mLの丸底一口フラスコに、2-アミノ-3-ニトロフェノール (4.25 g, 27.6 mmol)、無水CH₂Cl₂ (140 mL)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (3.37 g, 27.6 mmol) 及び2,4-ジクロロベンゾイルクロリド (5.78 g, 3.87 mL, 27.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩しておいた。TLC分析は出発物質の完全消費を示した。反応混合物をCH₂Cl₂ (300 mL) で希釈し、混合物をH₂O (2 x 200 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、8.91 g (98.7%) の黄橙色固体を得た。¹H NMR分析は、物質 I-113 が次の工程まで続けるのに十分純粋であることを示した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃).

20

【0340】

2,4-ジクロロ-N-(2-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル)-ベンズアミド, I-114 の合成: I-113 (8.91 g, 27.2 mmol) を含有する500 mLの丸底一口フラスコに、電磁攪拌子及び無水THF (300 mL) を添加して、反応容器をN₂ 雰囲気下に置いた。水素化ナトリウム (1.08 g, 44.9 mmol, 油中60%分散液) を、攪拌している反応混合物に少しずつ注意深く2分間にわたり添加した。更に2分後に、H₂ ガス発生が起こり (かなり速やかに)、わずかな発熱が観察された。混合物を室温で1時間攪拌した。この時点でのTLC分析は反応完結を示す。混合物を室温で一晩攪拌しておいた。水 (50 mL) を1滴ずつ次いで少しずつゆっくり添加して、混合物を注意深くクエンチした。混合物をEtOAc (1 L) 及び水 (200 mL) に注ぎ入れた。水層を1 N HCl で pH ~ 1 まで酸性にして、抽出した。層を分離して、水層をEtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して、I-114 (9.36 g) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃).

30

【0341】

N-(2-アミノ-6-ヒドロキシフェニル)-2,4-ジクロロベンズアミド I-115 の合成: 250 mLの水素化容器に、ラネーニッケル (700 mg) の水性スラリーを添加し、それをEtOH (60 mL) で注意深く希釈した。化合物 I-114 (700 mg, 2.14 mmol) を固体のまま添加した。容器の内側をEtOH (10 mL) ですすぎ洗いし、混合物を、Parrシェーカー中、50 psiのH₂ ガスで、室温で一晩水素化にかけた。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、パッドをEtOH (400 mL) ですすぎ洗った。濾液を濃縮して、定量的収率の暗褐色固体の I-115 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆).

40

【0342】

3-アミノ-2-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-フェノール, I-116 の合成: 電磁攪拌子、還流冷却器を備え、N₂ 雰囲気下に置かれた250 mLの丸底一口フ

50

ラスコに、化合物 I-115 (635 mg, 2.14 mmol) を添加した。無水 THF (31 mL) を添加し、そのあと 1 MBH₃/THF (8.6 mL, 8.6 mmol) を滴下した。反応混合物を一晩加熱還流した。冷却した反応混合物を、メタノール (50 mL) の滴下により注意深くクエンチした。生じた混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を、再びメタノール (50 mL) に溶解して、再濃縮した。この残渣のメタノールへの再溶解と再濃縮を更に 2 回繰り返して、定量的収率の褐色油状物の I-116 を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0343】

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-3H-ベンゾイミダゾール-4-オール, I-117 の合成: 電磁攪拌子を含む 20 mL のバイアルに、化合物 I-116 (980 mg, 3.46 mmol) 及び無水 EtOH (8 mL) を添加した。この攪拌している懸濁液に、オルトギ酸トリエチル (0.634 mL, 3.81 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (33 mg, 0.173 mmol) を添加した。バイアルに蓋をして、75 °C で 1 時間油浴中に置いた。この時点でバイアルから蓋を外し、油浴の温度を 95 ~ 100 °C に上げて、溶媒を沸騰させて取り除いた。最後の微量の溶媒を高真空下に除去した。残渣を 1:1 ヘキサン/アセトン (各回 6 mL) とともに 2 回摩砕し、生じた暗褐色固体を濾過し、乾燥して、570 mg (56%) の I-117 を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) .

【0344】

[3-(2, 4-ジクロロベンジル)-3H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ] -酢酸メチルエステル, I-118 の合成: 電磁攪拌子及び化合物 I-117 (60 mg, 0.204 mmol) を含む 5 mL のバイアルに、無水 DMF (0.8 mL)、無水炭酸カリウム (34 mg, 0.246 mmol) 及びプロモ酢酸メチル (24 µL, 0.246 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得、これを 1:1 ヘキサン/アセトン (1 mL) に溶解し、溶離液として 4:1 ヘキサン/アセトン次いで 7:3 ヘキサン/アセトンを用いるフラッシュシリカゲル (6 g) カラムクロマトグラフィーにより精製して、40 mg (54%) の I-118 を半固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) .

【0345】

[3-(2, 4-ジクロロベンジル)-3H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ] -酢酸, I-119 の合成: 化合物 I-118 (32 mg, 0.088 mmol) を含む 50 mL の丸底一口フラスコに、無水エタノール (0.5 mL)、水 (0.5 mL) 及び 15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.025 mL, 0.093 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌しておいた。混合物を濃縮して固体を得た。固体を水 (3 mL) に溶解して、1 N HCl (0.25 mL) 添加により酸性にした。溶液の pH はリトマス試験紙により 2 ~ 3 であった。生じた沈殿を濾過して乾燥した。濾液水溶液を EtOAc (3 x 1 mL) で抽出し、有機抽出層を濃縮して固体を得た。この固体を単離した沈殿と合わせて、28 mg (91%) の I-119 を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) , LC/MS = 96% , ESI/-349.2 .

【0346】

P149 の合成: 電磁攪拌子及び化合物 I-119 (21 mg, 0.060 mmol) を含む 3 mL バイアルに、無水 CH₂Cl₂ (2 mL) を添加し、そのあと DMAP (14.7 mg, 0.120 mmol) を添加して、溶液を均一にした。4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド (15.5 mg, 0.66 mmol) を添加し、そのあと EDCI (23 mg, 0.12 mmol) を添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌し、次いで CH₂Cl₂ 及び水 (各 5 mL) で希釈した。水層を 1 N HCl 添加で pH 2 ~ 3 に達するまで (リトマス試験紙) 酸性にした。層を分離して、水層を CH₂Cl₂ (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して真空下に乾燥した。生じた固体を熱 CH₂Cl₂ (3 mL) とともに摩砕して、冷却した溶液を濾過し、乾燥して、26 mg (

10

20

30

40

50

71%)のP149を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 4.59 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H). LC/MS=97.8%純度, MS (ESI+) 計算値 (M+H) 564.4; 実測値: 564.4.

【0347】

実施例133. P152の製造

ナフタレン-2-カルボン酸2-アミノ-3-ニトロフェニルエステル, I-120の合成: 化合物I-113を合成する方法に類似した方法で、2-アミノ-3-ニトロフェノールから化合物I-119を合成した(99%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

10

【0348】

ナフタレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル)-アミド, I-121の合成: 化合物I-113から化合物I-114を合成する方法に類似した方法で、化合物I-120から化合物I-121を合成した(定量的収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃).

【0349】

ナフタレン-2-カルボン酸(2-アミノ-6-ヒドロキシフェニル)-アミド, I-122の合成: 電磁攪拌子、冷却器及びN₂入口/出口アダプターを備えた50 mLの丸底一口フラスコに、化合物I-121 (100.7 mg, 0.327 mmol) 及び無水エタノール(5 mL)を添加した。反応混合物を、70℃でN₂雰囲気下に油浴中に置いた。塩化スズ(II)二水和物(738 mg, 3.27 mmol)を添加し、そのあと6 N HCl (2.18 mL, 13.1 mmol)を滴下した。70℃に1時間加熱後、反応混合物を室温まで冷却し、水及びEtOAc (各50 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を注意深く添加して塩基性(pH~8)にした。溶液を濾過し、沈殿したスズ塩を除去して、有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮して、81 mg (89%)のI-122を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), MS; AP-277.0.

20

30

【0350】

3-アミノ-2-[(ナフタレン-2-イルメチル)-アミノ]-フェノール, I-123の合成: 化合物I-115から化合物I-116を合成する方法に類似した方法で、化合物I-121から化合物I-122を合成した(定量的収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆).

【0351】

3-ナフタレン-2-イルメチル-3H-ベンゾイミダゾール-4-オール, I-124の合成: 化合物I-116から化合物I-117を合成する方法に類似した方法で、化合物I-123から化合物I-124を合成した(35%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆).

40

【0352】

(3-ナフタレン-2-イルメチル-3H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ)-酢酸メチルエステル, I-125の合成: 化合物I-117から化合物I-118を合成する方法に類似した方法で、化合物I-124から化合物I-125を合成した(55%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆).

【0353】

(3-ナフタレン-2-イルメチル-3H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ)-酢酸, I-126の合成: 化合物I-118から化合物I-119を合成する方法に類似した方法で、化合物I-125から化合物I-126を合成した(55%)。LC/MS=95.7%, ESI/-331.1, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆).

50

【0354】

P152の合成：化合物I-119から化合物P149を合成する方法に類似した方法で、化合物I-126から化合物P152を合成した（52%）。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）4.65（s, 2H）, 6.00（s, 2H）, 6.86（m, 1H）, 7.31（m, 2H）, 7.54-7.44（m, 3H）, 7.60（dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H）, 7.79（dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H）, 7.88-7.82（m, 2H）, 8.09（s, 1H）, 9.36（br s, 1H）。LC/MS = 96%純度, MS（ESI+）計算値（M+H）546.5；実測値：546.7。

【0355】

10

実施例134. P253の製造

ヘキサヒドロ2-オキシインドール誘導体の一般合成：

【0356】

2-メチル-2-アリルシクロヘキサノン, I-127の合成：5℃で窒素雰囲気下にある水素化ナトリウム（1当量；鉱油中60%分散液）/ジメトキシエチレングリコール溶液に、2-メチルシクロヘキサノンを滴下する。溶液を室温まで温まるままにし、そのあと80℃まで1.5時間加熱した。そのあと溶液を室温まで冷却し、次いで5℃まで冷却した。アリルブロミド（1当量）を滴下し、そのあと反応混合物を80℃まで1.5時間加熱した。反応物を室温まで冷却して、水（～14当量）を滴下した。水層をエチルエーテルで2回抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、粗生成物を、2.5%エチルエーテル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物I-127を35%収率で得た。¹H NMR（CDCl₃）で構造を確認する。

20

【0357】

（1-メチル-2-オキソシクロヘキシル）-酢酸, I-128の合成：窒素雰囲気下にあるH₂O/AcN/CCl₄中の1-メチル-1-アリルシクロヘキサノン, I-127の二相溶液に、NaIO₄（20当量）を添加し、そのあとRuCl₃・H₂Oを添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。2-プロパノール（～88当量）を滴下したところ、反応混合物が黒くなった。混合物を水及びエチルエーテルで希釈し、セライトパッドを通して濾過して、エチルエーテルで洗浄した。水層をジクロロメタン及びEtOAcで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、化合物I-128を定量的収率で得た。¹H NMR（CDCl₃）で構造を確認する。

30

【0358】

ヘキサヒドロインドール-2-オン類, I-129xの製造のための一般手順（A-4）：m-キシレン中の（1-メチル-2-オキソシクロヘキシル）-酢酸, I-128（1当量）、及び適当なアリールアミン（1当量）の溶液を、145℃で3時間加熱還流した。反応物を真空下に濃縮し、残渣を、粗製のまま取り出すか、又は溶離液としてヘキサン/ジクロロメタン（10～20%）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製するかして、所望の生成物, I-129xを得た。生成物の構造を¹H NMRにより確認した。

【0359】

40

ヘキサヒドロインドール-2-オン類, I-129xの臭素化によりビニルブロミド類I-130xを得るための一般手順（A-5）：0℃にある適当なヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129/ジクロロメタン溶液に、臭素（1当量）を滴下した。反応混合物を臭素の色が消失するまで攪拌し、次いで更に5分間攪拌した。トリエチルアミン（3当量）を一度に添加して、室温で10分間攪拌した。反応物を水（3x）で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタン溶液を真空下に濃縮した。残渣を、次の工程のために粗製のまま取り出すか、又は溶離液としてジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製するかして、適当なビニルブロミド, I-130xを得た。生成物の構造を¹H NMRにより確認した。

【0360】

50

1-130xのHeckカップリング反応によりアクリル酸エステルI-131xを得るための一般手順(A-6): 還流冷却器及び窒素ガスの入口/出口を備えた丸底フラスコに、DMF中の適当な7-ブロモヘキサヒドロインドール-2-オン及びトリエチルアミン(10当量)の溶液を入れた。この溶液に、順々に、アクリル酸メチル(1.1当量)、酢酸パラジウム(II)(0.1当量)、及びトリ-*o*-トリルホスフィン(0.3当量)を添加した。反応物を100℃で16時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、次いでジクロロメタン及び水で希釈して、層を分離した。有機層を水(2x)及びブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで有機層を真空下に濃縮した。残渣を、粗製のまま取り出すか、又は溶離液として15%ヘキサン/ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製するかして、アクリル酸エステルI-131xを得た。生成物の構造を¹H NMRにより確認した。

10

【0361】

メチルエステルの加水分解によりアクリル酸, I-132xを得るための一般手順(A-7): 適当なメチルエステル, I-131x/THF/MeOH(2:1)溶液に、NaOH水溶液(3当量)を添加して、反応物を室温で24~72時間攪拌した。混合物をジエチルエーテルで2回洗浄し、EtOAcで希釈し、1N HClでpHを2~3に調整した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、酸I-132-x化合物を得た。生成物の構造を¹H NMRにより確認した。

【0362】

20

1-132xのカップリング反応によりアシルスルホンアミドを得るための一般手順(A-8): CH₂Cl₂中の適当な酸I-132x、適当なスルホンアミド(1.2当量)及びDMAc(2.4当量)の溶液に、EDCI(2当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を1N HCl水溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空下に濃縮した。残渣を、溶離液としてメタノール(0~3%)/ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、又はジクロロメタン/ヘキサンとともに摩砕により精製して、所望のアシルスルホンアミド生成物を得た。生成物の構造を¹H NMRにより確認し、純度をESI-MSにより測定した。

【0363】

P253の合成、3a-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Aの合成: 一般手順A-4に従い、(1-メチル-2-オキソシクロヘキシル)-酢酸, I-128を、I-129Aに変換した。¹H-NMRと一致した。

30

【0364】

7-ブロモ-3a-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Aの合成: 一般手順A-5に従い、3a-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Aを、I-130Aに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0365】

40

(E)-3-(3a-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸メチルエステル, I-131Aの合成: 一般手順A-6に従い、7-ブロモ-3a-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Aを、I-131Aに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0366】

(E)-3-(3a-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル)-アクリル酸, I-132Aの合成: 一般手順A-7に従い、(E)-3-(3a-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-イン

50

ドールー７－イル)－アクリル酸メチルエステル， I－131Aを、 I－132Aに変換した。¹H-NMRと一致した； LCMS (M－1 = 362.6)

【0367】

P253の合成：

【0368】

一般手順A－8に従い、(E)－3－(3a－メチル－1－ナフタレン－2－イルメチル－2－オキソ－2,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－1H－インドール－7－イル)－アクリル酸， I－132Aを、 P253に変換した。¹H-NMRと一致した； LCMS (M－1 = 575.2)

【0369】

実施例135. P269の製造

窒素保護下にピリジン(1当量)及びジクロロメタンに溶解したI－132Aを含有している丸底フラスコに、フッ化シアヌル(8当量)を添加した。生じた混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を冷水(0℃)で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過して、真空下に濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解して、それに4－ジメチルアミノピリジン(1.4当量)及び4－トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド(1.7当量)を添加し、その結果できた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を1NHCl、水、及びブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を濾過し、濃縮し、残渣を、溶離液としてメタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、残渣を得、これを酢酸に溶解し、水で沈殿させ、濾過して、P269を得た。¹H-NMRと一致した； LCMS (M－1 = 583.5)

【0370】

実施例136. P262の製造

1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－1,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－インドール－2－オン， I－129Bの合成：一般手順A－4に従い、(1－メチル－2－オキソ－シクロヘキシル)－酢酸， I－128を、 I－129Bに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0371】

7－ブロモ－1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－1,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－インドール－2－オン， I－130Bの合成：一般手順A－5に従い、1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－1,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－インドール－2－オン， I－129Bを、 I－130Bに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0372】

(E)－3－[1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－2－オキソ－2,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－1H－インドール－7－イル]－アクリル酸メチルエステル， I－131Bの合成：一般手順A－6に従い、7－ブロモ－1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－1,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－インドール－2－オン， I－130Bを、 I－131Bに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0373】

(E)－3－[1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－2－オキソ－2,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－1H－インドール－7－イル]－アクリル酸， I－132Bの合成：一般手順A－7に従い、(E)－3－[1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－2－オキソ－2,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－1H－インドール－7－イル]－アクリル酸メチルエステル， I－131Bを、 I－132Bに変換した。¹H-NMRと一致した； LCMS (M－1 = 330.6)。

【0374】

P262の合成：一般手順A－8に従い、(E)－3－[1－(3－フルオロ－ベンジル)－3a－メチル－2－オキソ－2,3,3a,4,5,6－ヘキサヒドロ－1H－インドール－7－イル]－アクリル酸， I－132Bを、 P262に変換した。¹H-NM

10

20

30

40

50

Rと一致した；LC-MS (M-1 = 541.5) .

【0375】

実施例137. P263の製造

1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Cの合成：一般手順A-4に従い、(1-メチル-2-オキソシクロヘキシル)-酢酸, I-128を、I-129Cに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0376】

7-プロモ-1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Cの合成：一般手順A-5に従い、1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Cを、I-130Cに変換した。¹H-NMRと一致した。

10

【0377】

(E)-3-[1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131Cの合成：一般手順A-6に従い、7-プロモ-1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Cを、I-131Cに変換した。¹H-NMRと一致した。

20

【0378】

(E)-3-[1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Cの合成：一般手順A-7に従い、(E)-3-[1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131Cを、I-132Cに変換した。¹H-NMRと一致した；LCMS (M-1 = 330.5) .

【0379】

P263の合成：一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Cを、P263に変換した。¹H-NMRと一致した；LC-MS (M-1 = 543.3) .

30

【0380】

実施例138. P294の製造

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Cを、P294に変換した。¹H-NMRと一致した；LC-MS (M-1 = 503.7) .

【0381】

実施例139. P295の製造

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Cを、P295に変換した。¹H-NMR (CDCl₃) 1.18 (s, 3H), 1.84 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.44 (s, 2H), 4.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.77 (d, J = 15.2 Hz, 1H). LC/MS (98%) ES I-計算値 504.5 m/z, 実測値：503.7 m/z

40

【0382】

実施例140. P300の製造

50

一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(4-フルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132C を、P300 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M-1 = 521.8)。

【0383】

実施例 141. P264 の製造

1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129D の合成: 一般手順 A-4 に従い、(1-メチル-2-オキソシクロヘキシル)-酢酸, I-128 を、I-129D に変換した。¹H-NMR と一致した。

10

【0384】

7-ブロモ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130D の合成: 一般手順 A-5 に従い、1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129D を、I-130D に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0385】

(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131D の合成: 一般手順 A-6 に従い、7-ブロモ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130D を、I-131D に変換した。¹H-NMR と一致した。

20

【0386】

(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132D の合成: 一般手順 A-7 に従い、(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131D を、I-132D に変換した。¹H-NMR と一致した; LCMS (M-1 = 348.5)。

30

【0387】

P264 の合成: 一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132D を、P264 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M-1 = 561.3)。

【0388】

実施例 142. P266 の製造

一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132D を、P266 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M+1 = 557.0)。

40

【0389】

実施例 143. P267 の製造

一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132D を、P267 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M+1 = 541.9)。

【0390】

実施例 144. P304 の製造

一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a

50

ーメチルー2ーオキソー2, 3, 3a, 4, 5, 6ーヘキサヒドロー1Hーインドールー7ーイル]ーアクリル酸, I-132Dを、P304に変換した。¹H-NMR (CDCl₃) 1.19 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 2.19 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.44 (d, J=1.2 Hz, 2H), 4.75 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J=16.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J=14.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.35 (ddd, J=16.8, 9.2, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J=14.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.93 (ddd, J=9.2, 7.2, 2.4 Hz, 1H). LC/MS (95%) ESI-計算値522.5 m/z, 実測値: 521.6 m/z

【0391】

10

実施例145. P305の製造

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]ーアクリル酸, I-132Dを、P305に変換した。¹H-NMRと一致した。

【0392】

実施例146. P274の製造

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Eの合成: 一般手順A-4に従い、(1-メチル-2-オキソシクロヘキシル)-酢酸, I-128を、I-129Eに変換した。¹H-NMRと一致した。

20

【0393】

7-ブロモ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Eの合成: 一般手順A-5に従い、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Eを、I-130Eに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0394】

(E)-3-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]ーアクリル酸メチルエステル, I-131Eの合成: 一般手順A-6に従い、7-ブロモ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Eを、I-131Eに変換した。¹H-NMRと一致した。

30

【0395】

(E)-3-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]ーアクリル酸, I-132Eの合成: 一般手順A-7に従い、(E)-3-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]ーアクリル酸メチルエステル, I-131Eを、I-132Eに変換した。¹H-NMRと一致した; LC-MS (M-1=380.3).

40

【0396】

P274の合成: 一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]ーアクリル酸, I-132Eを、P274に変換した。¹H-NMRと一致した; LC-MS (M-1=536.4).

【0397】

実施例147. P275の製造

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7

50

－イル]－アクリル酸，I－132Eを、P275に変換した。¹H－NMRと一致した；LC－MS (M－1 = 573.3)。

【0398】

実施例148. P276の製造

一般手順A-8に従い、(E)－3－[1－(2,4-ジクロロベンジル)－3-ア
メチル－2-オキソ－2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ－1H-インドール－7
－イル]－アクリル酸，I－132Eを、P276に変換した。¹H NMR (DMSO-
d6) 1.20 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 2.11
(m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.34 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.
65 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.
91 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.
01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.19 (
dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1
H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz
z, 1H), 8.03 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 12.0 (s, 1H)
. LC/MS (93%) ESI－計算値525.5 m/z, 実測値：525.5 m/z

10

【0399】

実施例149. P278の製造

一般手順A-8に従い、(E)－3－[1－(2,4-ジクロロベンジル)－3-ア
メチル－2-オキソ－2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ－1H-インドール－7
－イル]－アクリル酸，I－132Eを、P278に変換した。

20

【0400】

実施例150. P279の製造

一般手順A-8に従い、(E)－3－[1－(2,4-ジクロロベンジル)－3-ア
メチル－2-オキソ－2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ－1H-インドール－7
－イル]－アクリル酸，I－132Eを、P279変換した。¹H NMR (CDCl₃)
1.26 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.89 (dd
, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.29 (m, 1H),
2.45 (s, 2H), 4.99 (d, J = 4 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 14.
8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 4.0, 0.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J
= 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (
d, J = 14.8, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J
= 4.0 Hz, 1H). LC/MS (96%) ESI－計算値559.9 m/z, 実測値
：559.3 m/z

30

【0401】

実施例151. P280の製造

一般手順A-8に従い、(E)－3－[1－(2,4-ジクロロベンジル)－3-ア
メチル－2-オキソ－2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ－1H-インドール－7
－イル]－アクリル酸，I－132Eを、P280に変換した。¹H－NMRと一致した
；LC－MS (M－1 = 587.1)。

40

【0402】

実施例152. P281の製造

一般手順A-8に従い、(E)－3－[1－(2,4-ジクロロベンジル)－3-ア
メチル－2-オキソ－2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ－1H-インドール－7
－イル]－アクリル酸，I－132Eを、P281に変換した。¹H－NMRと一致した
；LC－MS (M－1 = 553.3)。

【0403】

実施例153. P282の製造

一般手順A-8に従い、(E)－3－[1－(2,4-ジクロロベンジル)－3-ア
メチル－2-オキソ－2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ－1H-インドール－7

50

－イル]－アクリル酸，I－132Eを、P282に変換した。

【0404】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.26 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 4.95 (m, 2H), 5.58 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.58 (m, 2H). LC/MS = 99%純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 555; 実測値: 555.

【0405】

実施例154. P283の製造

10

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]－アクリル酸，I－132Eを、P283に変換した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した; LC-MS (M-1 = 555.3).

【0406】

実施例155. P285の製造

1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン，I-129Fの合成：一般手順A-4に従い、(1-メチル-2-オキソシクロヘキシル)－酢酸，I-128を、I-129Fに変換した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

20

【0407】

7-ブロモ-1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン，I-130Fの合成：一般手順A-5に従い、1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン，I-129Fを、I-130Fに変換した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0408】

(E)-3-[1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]－アクリル酸メチルエステル，I-131Fの合成：一般手順A-6に従い、7-ブロモ-1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン，I-130Fを、I-131Fに変換した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

30

【0409】

(E)-3-[1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]－アクリル酸，I-132Fの合成：一般手順A-7に従い、(E)-3-[1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]－アクリル酸メチルエステル，I-131Fを、I-132Fに変換した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した; LC-MS

【0410】

40

P285の合成：一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(3-クロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]－アクリル酸，I-132Fを、P285に変換した。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 1.24 (s, 1H), 1.7 (m, 5H), 2.14 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 4.73 (d, $J=16.4$, 1H), 5.12 (d, $J=41.6$, 1H), 5.65 (d, $J=14.8$, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.57 (d, $J=15.5$, 1H), 7.65 (s, 1H). LC/MS (96%) ESI- 計算値: 559.91, 実測値: 559.3 m/z

【0411】

50

実施例 156. P296 の製造

1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129G の合成: 一般手順 A-4 に従い、(1-メチル-2-オキソシクロヘキシル)-酢酸, I-128 を、I-129G に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0412】

7-ブロモ-1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130G の合成: 一般手順 A-5 に従い、1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129G を、I-130G に変換した。¹H-NMR と一致した。

10

【0413】

(E)-3-[1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131G の合成: 一般手順 A-6 に従い、7-ブロモ-1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-1,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130G を、I-131G に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0414】

(E)-3-[1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132G の合成: 一般手順 A-7 に従い、(E)-3-[1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131G を、I-132G に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS

20

【0415】

P296 の合成: 一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132G を、P296 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M-1 = 573.3)。

30

【0416】

実施例 157. P297 の製造

一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132G を、P297 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M-1 = 553.4)

【0417】

実施例 158. P298 の製造

一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132G を、P298 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M-1 = 553.4)。

40

【0418】

実施例 159. P299 の製造

一般手順 A-8 に従い、(E)-3-[1-(2,3-ジクロロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132G を、P299 に変換した。¹H-NMR と一致した; LC-MS (M-1 = 593.3)

【0419】

実施例 160. P306 の製造

50

1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Hの合成: 一般手順A-4に従い、(1-メチル-2-オキソシクロヘキシル)-酢酸, I-128を、I-129Hに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0420】

7-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Hの合成: 一般手順A-5に従い、1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-129Hを、I-130Hに変換した。¹H-NMRと一致した。

10

【0421】

(E)-3-[1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131Hの合成: 一般手順A-6に従い、7-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-1, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロインドール-2-オン, I-130Hを、I-131Hに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0422】

(E)-3-[1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Hの合成: 一般手順A-7に従い、(E)-3-[1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-131Hを、I-132Hに変換した。¹H-NMRと一致した。

20

【0423】

P306の合成: 一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Hを、P306に変換した。¹H-NMRと一致した。

【0424】

実施例161. P307の製造

30

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Hを、P307に変換した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.23 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.79 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (d, J = 15.2 Hz, 1H). LC/MS = 96% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 516; 実測値: 515.

【0425】

40

実施例162. P308の製造

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Hを、P308に変換した。¹H-NMRと一致した。

【0426】

実施例163. P260の製造

一般手順A-8に従い、(E)-3-[1-(3-メトキシベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-132Hを、P260に変換した。¹H-NMRと一致した; LC-MS (M-1 = 553.4).

50

【0427】

実施例164. P151の製造

(1H-インドール-4-イルオキシ)-酢酸メチルエステル, I-138の合成: アセトン(50ml)中の4-ヒドロキシ-インドール(1.33g, 10mmol)及び K_2CO_3 (2.07g, 15mmol)の混合物に、室温でプロモ酢酸メチル(1.84g, 12mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、固体を濾過により除去した。溶媒を真空下に除去後、残渣をEtOAcに溶解し、希HCl水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体をエーテル/ヘキサンで洗浄して、2.02gのI-138を得た。 ^1H -NMRと一致した。

【0428】

(1H-インドール-4-イルオキシ)-酢酸, I-139の合成: THF(6ml)及びメタノール(6ml)中のI-138(410mg, 2mmol)の溶液に、室温でNaOH水溶液(2N, 3ml)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで2NHCl水溶液を添加してpHを酸性に調整した。反応混合物をEtOAc(2x30ml)で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、370mgのI-139を得た。 ^1H -NMRと一致した。

【0429】

I-139のスルホンアミドとのカップリング反応のための一般手順(A-9):

【0430】

ジクロロメタン(20ml)及びDMSO(8ml)中の酸I-139(250mg, 1.3mmol)、適当なスルホンアミド(1.57mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(317mg, 2.6mmol)及びEDCI(497mg, 2.6mmol)の混合物を、室温で週末の間攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl水溶液、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物I-140xを得た。

【0431】

スルフィド製造のための一般手順(A-10):

【0432】

エタノール(5ml)及び水(2ml)中の化合物140x(0.12mmol)及び適当なチオール(0.18mmol)の混合物に、0.25mlのヨウ素-ヨウ化カリウム(1N/エタノール/ H_2O , 1:1)を添加して、室温で週末の間攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、希HCl水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、固体を CH_2Cl_2 /ヘキサン(1:1)で洗浄して、所望のスルフィドを得た。

【0433】

スルホン製造のため一般手順(A-11):

【0434】

メタノール(2ml)及びエタノール(2ml)中のスルフィド[一般手順(A-10)から](0.07mmol)の混合物に、オキソン(44mg, 0.07mmol/0.5ml水)を添加して、室温で6時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、希HCl水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてジクロロメタン、EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的のスルホン化合物を得た。

【0435】

4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-140Aの合成: 一般手順A-9に従い、I-139を、スルホンアミド4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物I-140Aを得た。 ^1H -NMRと一致した。

【0436】

10

20

30

40

50

P 1 5 1 の合成：一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物 P 1 5 1 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 4 3 7】

実施例 1 6 5. P 1 5 0 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 5 1 を、スルホン P 1 5 0 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

【0 4 3 8】

実施例 1 6 6. P 1 6 4 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、キノリン-2-チオールと反応させて、化合物 P 1 6 4 を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 4.26 (s, 2H), 6.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 11.74 (s, 1H). LC/MS=95% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 564; 実測値: 562.

10

【0 4 3 9】

実施例 1 6 7. P 1 6 9 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 6 4 を、スルホン P 1 6 9 に酸化した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 4.31 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 12.21 (s, 1H). LC/MS=95% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 596; 実測値: 594.

20

【0 4 4 0】

実施例 1 6 8. P 1 6 5 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、2, 4-ジメチルルーベンチオールと反応させて、化合物 P 1 6 5 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 4 4 1】

実施例 1 6 9. P 1 7 2 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 6 5 を、スルホン P 1 7 2 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

30

【0 4 4 2】

実施例 1 7 0. P 1 6 7 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、3, 4-ジメトキシーベンゼンチオールと反応させて、化合物 P 1 6 7 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 4 4 3】

実施例 1 7 1. P 1 7 0 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 6 7 を、スルホン P 1 7 0 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

【0 4 4 4】

実施例 1 7 2. P 1 6 8 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、2-クロロ-4-フルオロベンゼンチオールと反応させて、化合物 P 1 6 8 を得た。¹H-NMR と一致した。

40

【0 4 4 5】

実施例 1 7 3. P 2 3 4 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 6 8 を、スルホン P 2 3 4 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

【0 4 4 6】

実施例 1 7 4. P 1 7 3 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、4-クロロベンゼンチオール

50

ールと反応させて、化合物 P 1 7 3 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 4 7】

実施例 1 7 5. P 1 9 0 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 7 3 を、スルホン P 1 9 0 に酸化した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 4 8】

実施例 1 7 6. P 1 7 8 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、3, 4-ジクロロベンゼンチオールと反応させて、化合物 P 1 7 8 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 4 9】

実施例 1 7 7. P 2 0 4 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 7 8 を、スルホン P 2 0 4 に酸化した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 5 0】

実施例 1 7 8. P 1 8 1 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、ベンゾオキサゾール-2-チオールと反応させて、化合物 P 1 8 1 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 5 1】

実施例 1 7 9. P 1 8 2 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、ベンゾチアゾール-2-チオールと反応させて、化合物 P 1 8 2 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 5 2】

実施例 1 8 0. P 1 9 6 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 8 2 を、スルホン P 1 9 6 に酸化した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) 4. 54 (s, 2H), 6. 51 (d, J=7. 0, 1H), 7. 14 (m, J=7. 52H), 7. 58 (m, J=6. 0, 3H), 7. 96 (m, J=3. 5, 1H), 8. 35 (d, J=5. 0, 1H), 12. 58 LC/MS (80%) ESI-計算値: 602. 52, 実測値: 602. 0m/z

【0 4 5 3】

実施例 1 8 1. P 1 9 4 の製造

一般手順 A-1 0 に従いスルホンアミド I-1 4 0 A を、2, 5-ジメトキシベンゼンチオールと反応させて、化合物 P 1 9 4 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 5 4】

実施例 1 8 2. P 2 0 2 の製造

一般手順 A-1 1 に従い、スルフィド P 1 9 4 を、スルホン P 2 0 2 に酸化した。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) 3. 60 (s, 3H), 3. 69 (s, 3H), 4. 67 (s, 2H), 6. 46 (d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 98 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 06 (m, 2H), 7. 11 (d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 48 (d, J=3. 0Hz, 1H), 7. 83 (s, 1H), 8. 07 (d, J=3. 0Hz, 1H), 12. 19 (s, 1H). LC/MS=97%純度, MS (ESI-) 計算値 (M+) 605. 5; 実測値: 605. 2.

【0 4 5 5】

実施例 1 8 3. P 1 9 5 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオールと反応させて、化合物 P 1 9 5 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0 4 5 6】

実施例 1 8 4. P 1 9 7 の製造

一般手順 A-1 0 に従い、スルホンアミド I-1 4 0 A を、2, 4-ジフルオロベンゼンチオールと反応させて、化合物 P 1 9 7 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

10

20

30

40

50

【0457】

実施例185. P206の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP197を、スルホンP206に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0458】

実施例186. P198の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、ベンゼンチオールと反応させて、化合物P198を得た。¹H-NMRと一致した。

【0459】

実施例187. P207の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP198を、スルホンP207に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0460】

実施例188. P200の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、4-メトキシベンゼンチオールと反応させて、化合物P200を得た。¹H-NMRと一致した。

【0461】

実施例189. P210の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP200を、スルホンP210に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0462】

実施例190. P201の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、ピリジン-2-チオールと反応させて、化合物P201を得た。¹H-NMRと一致した。

【0463】

実施例191. P221の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP201を、スルホンP221に酸化した。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 4.58 (s, 2H), 6.48 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 12.35 (s, 1H). LC/MS=96%純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 546; 実測値: 544.

【0464】

実施例192. P205の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、2,4-ジクロロベンゼンチオールと反応させて、化合物P205を得た。¹H-NMRと一致した。

【0465】

実施例193. P238の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP205を、スルホンP238に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0466】

実施例194. P208の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、3-メトキシベンゼンチオールと反応させて、化合物P208を得た。¹H-NMRと一致した。

【0467】

実施例195. P209の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、3,4-ジフルオロベンゼンチオールと反応させて、化合物P209を得た。¹H-NMRと一致した。

【0468】

実施例196. P211の製造

一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140A を、ピリミジン-2-チオールと反応させて、化合物 P211 を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 4.45 (s, 2H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 11.59 (s, 1H). LC/MS = 95% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 515; 実測値: 513.

【0469】

実施例 197. P212 の製造

一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140A を、2-メトキシベンゼンチオールと反応させて、化合物 P212 を得た。¹H-NMR と一致した。

10

【0470】

実施例 198. P222 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P212 を、スルホン P222 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

【0471】

実施例 199. P213 の製造

一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140A を、2-クロロベンゼンチオールと反応させて、化合物 P213 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0472】

実施例 200. P232 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P213 を、スルホン P232 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

20

【0473】

実施例 201. P233 の製造

一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140A を、N-(4-メルカプトフェニル)-アセトアミドと反応させて、化合物 P233 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0474】

実施例 202. P235 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P233 を、スルホン P235 に酸化した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.05 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 10.25 (s, 1H), 12.24 (s, 1H). LC/MS = 90% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 602; 実測値: 600.

30

【0475】

実施例 203. P220 の製造

一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140A を、1H-イミダゾール-2-チオールと反応させて、化合物 P220 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0476】

実施例 204. P227 の製造

一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140A を、1-メチル-1H-テトラゾール-5-チオールと反応させて、化合物 P227 を得た。¹H-NMR と一致した。

40

【0477】

実施例 205. P239 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P227 を、スルホン P239 に酸化した。¹H NMR (DMSO-d₆) 4.26 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.53 (d, J = 7.5, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.74 (s, 1H) LC/MS (89%) ESI- 計算値: 551.41, 実測値: 549.2 m/z

50

【0478】

実施例206. P228の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオールと反応させて、化合物P228を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 4.65 (s, 2H), 6.34 (d, J=8.0), 6.97 (t, J=8.0, 1H), 7.05 (d, J=3.0, 1H), 7.58 (d, J=3.0, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 及び11.60 (s, 1H). LC/MS (94%) ESI+ 計算値: 504.40, 実測値: 506.1 m/z.

【0479】

実施例207. P240の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP228を、スルホンP240に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0480】

実施例208. P230の製造

一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Aを、5-メチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-チオールと反応させて、化合物P230を得た。¹H-NMRと一致した。

【0481】

実施例209. P231の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP230を、スルホンP231に酸化した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.71 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.53 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.35 (d, J=3.5 Hz, 1H), 12.62 (s, 1H). LC/MS = 96% 純度, MS (ESI-) 計算値 (M/Z) 567; 実測値: 567.

【0482】

実施例210. P166の製造

チオフエン-2-スルホン酸 [2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-140Bの合成: 一般手順A-9に従い、I-139を、チオフエン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物I-140Bを得た。¹H-NMRと一致した。

【0483】

P166の合成: 一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Bを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P166を得た。¹H-NMRと一致した。

【0484】

実施例211. P163の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP166を、スルホンP163に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0485】

実施例212. P174の製造

5-クロロ-チオフエン-2-スルホン酸 [2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-140Cの合成: 一般手順A-9に従い、I-139を、5-クロロ-チオフエン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物I-140Cを得た。¹H-NMRと一致した。

【0486】

P174の合成: 一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Cを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P174を得た。¹H-NMRと一致した。

【0487】

実施例213. P187の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP174を、スルホンP187に酸化した。¹H-NMRと一致した。

10

20

30

40

50

【0488】

実施例214. P175の製造

N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-ベンゼンスルホンアミド, I-140Dの合成: 一般手順A-9に従い、I-139を、ベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物I-140Dを得た。¹H-NMRと一致した。

【0489】

P175の合成: 一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Dを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P175を得た。¹H-NMRと一致した。

【0490】

実施例215. P188の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP175を、スルホンP188に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0491】

実施例216. P176の製造

N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-2,5-ジメトキシベンゼンスルホンアミド, I-140Eの合成: 一般手順A-9に従い、I-139を、2,5-ジメトキシベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物I-140Eを得た。¹H-NMRと一致した。

【0492】

P176の合成: 一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Eを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P176を得た。¹H-NMRと一致した。

【0493】

実施例217. P189の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP176を、スルホンP189に酸化した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.29 (s, 1H). LC/MS (95%) ESI-計算値 579.6 m/z, 実測値: 579.5 m/z

【0494】

実施例218. P177の製造

3,5-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-ベンゼンスルホンアミド, I-140Fの合成: 一般手順A-9に従い、I-139を、3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物I-140F。¹H-NMRと一致した。

【0495】

P177の合成: 一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Fを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P177を得た。¹H-NMRと一致した。

【0496】

実施例219. P186の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP177を、スルホンP186に酸化した。¹H-NMRと一致した。

【0497】

実施例220. P183の製造

2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-ベンゼンスルホンアミド, I-140Gの合成: 一般手順A-9に従い、I-139を、スルホンアミド2-クロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物I-140Gを得た

10

20

30

40

50

。 ^1H -NMR と一致した。

【0498】

P183の合成：一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Gを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P183を得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0499】

実施例221. P191の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP183を、スルホンP191に酸化した。 ^1H -NMR と一致した。

【0500】

実施例222. P184の製造

3-クロロ-N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]ベンゼンスルホンアミド, I-140Hの合成：一般手順A-9に従い、I-139を、3-クロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物I-140Hを得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0501】

P184の合成：一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Hを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P184を得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0502】

実施例223. P192の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP184を、スルホンP192に酸化した。 ^1H -NMR と一致した。

【0503】

実施例224. P185の製造

N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド, I-140Iの合成：一般手順A-9に従い、I-139を、4-メトキシベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物I-140Iを得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0504】

P185の合成：一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Iを、ナフタレン-2-チオールを反応させて、化合物P185を得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0505】

実施例225. P193の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP185を、スルホンP193に酸化した。 ^1H -NMR と一致した。

【0506】

実施例226. P199の製造

3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-スルホン酸[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-140Jの合成：一般手順A-9に従い、I-139を、3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-スルホン酸アミドと反応させて、化合物I-140Jを得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0507】

P199の合成：一般手順A-10に従い、スルホンアミドI-140Jを、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物P199を得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0508】

実施例227. P203の製造

一般手順A-11に従い、スルフィドP199を、スルホンP203に酸化した。 ^1H -NMR と一致した

【0509】

実施例228. P214の製造

3, 5-ジフルオロ-N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]

10

20

30

40

50

ーベンゼンスルホンアミド， I-140K の合成：一般手順 A-9 に従い、I-139 を、スルホンアミド 3， 5-ジフルオローベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 I-140K を得た。¹H-NMR と一致した。

【0510】

P214 の合成：一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140K を、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物 P214 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0511】

実施例 229. P223 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P214 を、スルホン P223 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

10

【0512】

実施例 230. P215 の製造

3， 4-ジフルオロ-N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-ベンゼンスルホンアミド， I-140L の合成：一般手順 A-9 に従い、I-139 を、3， 4-ジフルオローベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 I-140L を得た。¹H-NMR と一致した。

【0513】

P215 の合成：一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140L を、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物 P215 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0514】

20

実施例 231. P224 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P215 を、スルホン P224 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

【0515】

実施例 232. P225 の製造

4-フルオロ-N-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-ベンゼンスルホンアミド， I-140M の合成：一般手順 A-9 に従い、I-139 を、4-フルオローベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 I-140M を得た。¹H-NMR と一致した。

【0516】

30

P225 の合成：一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140M を、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物 P225 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0517】

実施例 233. P236 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P225 を、スルホン P236 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

【0518】

実施例 234. P226 の製造

2， 4， 5-トリフルオロN-[2-(1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-ベンゼンスルホンアミド， I-140N の合成：一般手順 A-9 に従い、I-139 を、2， 4， 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 I-140N を得た。¹H-NMR と一致した。

40

【0519】

P226 の合成：一般手順 A-10 に従い、スルホンアミド I-140N を、ナフタレン-2-チオールと反応させて、化合物 P226 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0520】

実施例 235. P237 の製造

一般手順 A-11 に従い、スルフィド P226 を、スルホン P237 に酸化した。¹H-NMR と一致した。

【0521】

50

実施例 236. P243 の製造

[3-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-1H-インドール-4-イルオキシ]-
一酢酸メチルエステル, I-141 の合成: エタノール (10 ml) 及び水 (5 ml) 中
の I-138 (102 mg, 0.5 mmol) 及びナフタレン-2-チオール (160 mg,
1 mmol) の混合物に、1 ml のヨウ素-ヨウ化カリウム (1 N/エタノール/ H_2O ,
1:1) を添加して、室温で週末の間攪拌した。水 (~5 ml) を反応混合物に添
加して、室温で30分間攪拌した。固体を濾過し、水、水/エタノール (1:1)、 CH_2Cl_2 /
ヘキサン (5 ml/5 ml) で洗浄して、50 mg の化合物 I-141 を得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0522】

[3-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-1H-インドール-4-イルオキシ]-
一酢酸, I-142 の合成: THF (3 ml) 及びメタノール (3 ml) 中の I-141
(50 mg, 1.3 mmol) の溶液に、室温で NaOH 水溶液 (2 N, 1.5 ml) を添
加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 2 N HCl 水溶液を添加して pH を酸性
に調整した。反応混合物を EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を水
、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、35 mg の化合物 I-
142 を得た。 ^1H -NMR と一致した。

【0523】

P243 の合成: ジクロロメタン (5 ml) 及び DMSO (1 ml) 中の酸 I-142
(35 mg, 0.1 mmol)、トリフルオロメチルスルホンアミド (30 mg, 0.2
mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (25 mg, 0.2 mmol) 及び EDCI (38 mg,
0.2 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで
希釈し、希 HCl 水溶液、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣
を、溶離液として EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
より精製して、23 mg の化合物 P243 を得た。MS (ESI⁻): 479.2 (M-
1), LC-MS: 94% 純度, ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d₆) R_P-
HPLC: 92% 純度。

【0524】

実施例 237. P277 の製造

4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール, I-133 の合成: NaH (油中 60%
, 600 mg, 15 mmol)/DMF (20 ml) 溶液に、-10°C で 4-ブロモイン
ドール (1.96 g, 10 mmol) を添加し、室温で10分間攪拌し、次いで -10°C
でヨードメタン (6.7 g, 50 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌
して、 CH_2Cl_2 (200 ml) で希釈した。反応混合物を水 (3 x 200 ml)、ブ
ラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、3 g の粗製の I-133 を
得た。更に精製することなく、I-133 を次の工程の反応に直接使用した。 ^1H -NMR
と一致した。

【0525】

一般手順 (A-12)、4-ブロモインドールのフェノールとのカップリング反応:

【0526】

ジオキサン (4 ml) 中の I-133 (420 mg, 2 mmol)、CuI (38 mg,
0.2 mmol, 0.1 当量)、N,N-ジメチルグリシン HCl 塩 (84 mg, 0.
6 mmol, 0.3 当量)、フェノール (3 mmol, 1.5 当量) 及び Cs_2CO_3 (1.
3 g, 4 mmol, 2 当量) の混合物を、Ar 下に 105°C で3日間攪拌した。反応
混合物を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶
媒除去後、残渣を、溶離液として EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーにより精製して、I-134 を得た。

【0527】

1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インドール, I-134A
の合成: 一般手順 A-12 に従い、I-133 を、ナフタレン-2-オールと反応させて

10

20

30

40

50

、化合物 I-134A を得た。¹H-NMR と一致した。

【0528】

1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルバルデヒド、I-135A の合成：一般手順 (A-13)、インドールの 3-ホルムアルデヒドインドールへの変換：I-134 (1.6 mmol) / DMF (8 ml) 溶液に、室温で POCl_3 (1.8 mmol, 1.1 当量) を滴下した。反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌し、氷-水に注ぎ入れた。生じた混合物の pH を、NaOH 水溶液 (2N) 添加により 8~9 に調整し、次いで室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc (2 x 40 ml) で抽出した。有機相を水 (3 x 50 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、I-135 を固体として得た。

10

【0529】

一般手順 A-13 に従い、I-134A を、ホルムアルデヒド I-135A に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0530】

(E)-3-[1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル、I-136A の合成：一般手順 (A-14)、3-ホルムアルデヒドインドールの 3-アクリル酸エチルエステルインドールへの変換： NaH (油中 60%, 100 mg, 2.5 mmol, 2.5 当量) / THF (20 ml) 溶液に、-10℃ でホスホノ酢酸トリエチル (493 mg, 2.2 mmol, 2.2 当量) を添加し、室温で 10 分間攪拌し、次いで THF (10 ml) に溶解した I-135 (1 mmol) を、-10℃ で添加した。反応混合物を 60℃ で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、 NH_4Cl 水溶液水 (2 x 100 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、粗生成物 I-136 を得た。更に精製することなく、I-136 を次の工程反応で直接に使用した。

20

【0531】

一般手順 A-14 に従い、I-135A を、アクリル酸エチルエステル I-136A に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0532】

(E)-3-[1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸、I-137A の合成：

30

【0533】

一般手順 (A-7A)、3-アクリル酸エチルエステルの 3-アクリル酸への加水分解：THF (10 ml)、MeOH (10 ml) 及び NaOH 水溶液 (2N, 10 ml) 中の粗製の I-136 (1 mmol) の混合物を、50℃ で 3 時間攪拌した。THF 及び MeOH の除去後、反応混合物を水 (~20 ml) で希釈し、HCl 水溶液 (2N) 添加により pH を酸性に調整し、EtOAc (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 x 30 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、エーテルで洗浄して、I-137 を得た。

【0534】

一般手順 A-7A に従い、I-136A を、アクリル酸 I-137A に加水分解した。¹H-NMR と一致した。

40

【0535】

一般手順 (A-8A)、酸のアリールスルホンアミドへの変換：ジクロロメタン (10 ml) 中の酸 I-137 (0.16 mmol)、スルホンアミド (0.20 mmol, 1.2 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (41 mg, 0.33 mmol, 2 当量) 及び EDCI (63 mg, 0.33 mmol, 2 当量) の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を希 HCl 水溶液、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣を、溶離液としてメタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。

【0536】

50

P 2 7 7 の合成：一般手順 A-8 A に従い、アクリル酸 I-1 3 7 A を、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物 P 2 7 7 を得た。¹H-NMR と一致した。

実施例 2 3 8. P 3 4 3 の製造

一般手順 A-8 A に従い、アクリル酸 I-1 3 7 A を、2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 4 3 を得た。¹H NMR (DMSO-d 6) 3. 8 9 (s, 3H), 6. 4 3 (d, J=15. 0 Hz, 1H), 6. 7 0 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 2 3 (t, J=8. 0 Hz, 1H), 7. 2 7 (m, 1H), 7. 3 5-7. 4 8 (m, 4H), 7. 7 3 (d, J=8. 0 Hz, 1H), 7. 8 3-7. 9 8 (m, 5H), 7. 9 7 (d, J=15. 0 Hz, 1H), 12. 6 (s, 1H). HPLC (97%) MS ESI-計算値 535. 5 m/z, 実測値: 535. 7 m/z.

10

実施例 2 3 9. P 3 3 4 の製造

一般手順 A-8 A に従い、アクリル酸 I-1 3 7 A を、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 3 4 を得た。¹H NMR (DMSO-d 6) 3. 8 9 (s, 3H), 6. 3 9 (d, J=15. 0 Hz, 1H), 6. 7 0 (d, J=7 Hz, 1H), 7. 2 3 (t, J=8. 0 Hz, 1H), 7. 3 0 (m, 1H), 7. 3 5 (m, 1H), 7. 3 7 (d, J=8. 0 Hz, 1H), 7. 4 4 (m, 2H), 7. 6-7. 8 (m, 3H), 7. 8 9-7. 9 7 (m, 4H), 7. 9 6 (d, J=15. 0 Hz, 1H), 12. 2 (s, 1H).

20

HPLC (99%) MS ESI-計算値 517. 5 m/z, 実測値: 517. 7 m/z.

【0 5 3 7】

実施例 2 4 0. P 2 9 0 の製造

4-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-1 3 4 B の合成：一般手順 A-1 2 に従い、I-1 3 3 を、3, 4-ジクロロフェノールと反応させて、化合物 I-1 3 4 B を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 5 3 8】

4-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-1 3 5 B の合成：一般手順 A-1 3 に従い、I-1 3 4 B を、ホルムアルデヒド I-1 3 5 B に変換した。¹H-NMR と一致した。

30

【0 5 3 9】

(E)-3-[4-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-1 3 6 B の合成：一般手順 A-1 4 に従い、I-1 3 5 B を、アクリル酸エチルエステル I-1 3 6 B に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0 5 4 0】

(E)-3-[4-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-1 3 7 B の合成：一般手順 A-7 A に従い、I-1 3 6 B を、アクリル酸 I-1 3 7 B に加水分解した。¹H-NMR と一致した。

【0 5 4 1】

P 2 9 0 の合成：一般手順 A-8 A に従い、アクリル酸 I-1 3 7 B を、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物 P 2 9 0 を得た。¹H-NMR と一致した。

40

【0 5 4 2】

実施例 2 4 1. P 2 9 2 の製造

一般手順 A-8 A に従い、アクリル酸 I-1 3 7 B を、2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 2 9 2 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 5 4 3】

実施例 2 4 2. P 2 9 3 の製造

一般手順 A-8 A に従い、アクリル酸 I-1 3 7 B を、3, 4-ジフルオロベンゼン

50

スルホンアミドと反応させて、化合物 P 2 9 3 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0544】

実施例 2 4 3. P 2 9 1 の製造

4-(2, 3-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134C の合成: 一般手順 A-12 に従い、I-133 を、2, 3-ジクロロフェノールと反応させて、化合物 I-134C を得た。¹H-NMR と一致した。

【0545】

4-(2, 3-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135C の合成: 一般手順 A-13 に従い、I-134C を、ホルムアルデヒド I-135C に変換した。¹H-NMR と一致した。

10

【0546】

(E)-3-[4-(2, 3-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136C の合成: 一般手順 A-14 に従い、I-135C を、アクリル酸エチルエステル I-136C に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0547】

(E)-3-[4-(2, 3-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137C の合成: 一般手順 A-7A に従い、I-136C を、アクリル酸 I-137C に加水分解した。¹H-NMR と一致した。

【0548】

20

P 2 9 1 の合成: 一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137C を、4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物 P 2 9 1 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0549】

実施例 2 4 4. P 3 0 3 の製造

4-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134D の合成: 一般手順 A-12 に従い、I-133 を、2, 4-ジクロロフェノールと反応させて、化合物 I-134D を得た。¹H-NMR と一致した。

【0550】

4-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135D の合成: 一般手順 A-13 に従い、I-134D を、ホルムアルデヒド I-135D に変換した。¹H-NMR と一致した。

30

【0551】

(E)-3-[4-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136D の合成: 一般手順 A-14 に従い、I-135D を、アクリル酸エチルエステル I-136D に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0552】

(E)-3-[4-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137D の合成: 一般手順 A-7A に従い、I-136D を、アクリル酸 I-137D に加水分解した。¹H-NMR と一致した。

40

【0553】

P 3 0 3 の合成: 一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137D を、4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物 P 3 0 3 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0554】

実施例 2 4 5. P 3 0 1 の製造

一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137D を、2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 0 1 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0555】

50

実施例 246. P302 の製造

一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137D を、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P302 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0556】

実施例 247. P311 の製造

4-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134E の合成: 一般手順 A-12 に従い、I-133 を、4-クロロフェノールと反応させて、化合物 I-134E を得た。¹H-NMR と一致した。

【0557】

4-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135E の合成: 一般手順 A-13 に従い、I-134E を、ホルムアルデヒド I-135E に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0558】

(E)-3-[4-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136E の合成: 一般手順 A-14 に従い、I-135E を、アクリル酸エチルエステル I-136E に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0559】

(E)-3-[4-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137E の合成: 一般手順 A-7A に従い、I-136E を、アクリル酸 I-137E に加水分解した。¹H-NMR と一致した。

P311 の合成: 一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137E を、4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物 P311 を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.87 (s, 3H), 6.36 (d, J=15.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7 Hz, 2H), 7.23 (d, J=7 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.39 (d, J=7 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.5 (bs, 1H). HPLC (97%) MS ESI-計算値 541.8 m/z, 実測値: 541.4 m/z

【0560】

実施例 248. P309 の製造

【0561】

一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137E を、2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P309 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0562】

実施例 249. P310 の製造

一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137E を、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P310 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0563】

実施例 250. P320 の製造

4-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134F の合成: 一般手順 A-12 に従い、I-133 を、3, 4-ジフルオロフェノールと反応させて、化合物 I-134F を得た。¹H-NMR と一致した。

【0564】

4-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135F の合成: 一般手順 A-13 に従い、I-134F を、ホルムアルデヒド I-135F に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0565】

(E)-3-[4-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136F の合成: 一般手順 A-14

10

20

30

40

50

に従い、I-135Fを、アクリル酸エチルエステルI-136Fに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0566】

(E)-3-[4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137Fの合成: 一般手順A-7Aに従い、I-136Fを、アクリル酸I-137Fに加水分解した。¹H-NMRと一致した。

【0567】

P320の合成: 一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-37Fを、4,5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物P320を得た。¹H-NMRと一致した。

10

【0568】

実施例251. P318の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Fを、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P318を得た。¹H-NMRと一致した。

【0569】

実施例252. P319の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Fを、3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P319を得た。¹H-NMRと一致した。

【0570】

実施例253. P326の製造

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134Gの合成: 一般手順A-12に従い、I-133を、2,4-ジフルオロフェノールと反応させて、化合物I-134Gを得た。¹H-NMRと一致した。

20

【0571】

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135Gの合成: 一般手順A-13に従い、I-134Gを、ホルムアルデヒドI-135Gに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0572】

(E)-3-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136Gの合成: 一般手順A-14に従い、I-135Gを、アクリル酸エチルエステルI-136Gに変換した。¹H-NMRと一致した。

30

【0573】

(E)-3-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137Gの合成: 一般手順A-7Aに従い、I-136Gを、アクリル酸I-137Gに加水分解した。¹H-NMRと一致した。

【0574】

P326の合成: 一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Gを、4,5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物P326を得た。¹H-NMRと一致した。

40

【0575】

実施例254. P324の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Gを、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P324を得た。¹H-NMRと一致した。

【0576】

実施例255. P325の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Gを、3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P325を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 6.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 2.4

50

H z, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.4 H z, 1 H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.4 H z, 1 H), 7.72 (d, J = 15.2 H z, 1 H), 7.88 (s, 1 H) LC/MS (96%) (ESI-) 計算値 594.34 m/z, 実測値 593.3 m/z.

【0577】

実施例 256. P330 の製造

4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134H の合成: 一般手順 A-12 に従い、I-133 を、3-クロロ-4-フルオロフェノールと反応させて、化合物 I-134H を得た。¹H-NMR と一致した。

【0578】

4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135H の合成: 一般手順 A-13 に従い、I-134H を、ホルムアルデヒド I-135H に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0579】

(E)-3-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136H の合成: 一般手順 A-14 に従い、I-135H を、アクリル酸エチルエステル I-136H に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0580】

(E)-3-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137H の合成: 一般手順 A-7A に従い、I-136H を、アクリル酸 I-137H に加水分解した。¹H-NMR と一致した。

【0581】

P330 の合成: 一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137H を、4,5-ジクロロ-チオフエン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物 P330 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0582】

実施例 257. P328 の製造

一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137H を、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P328 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0583】

実施例 258. P329 の製造

一般手順 A-8A に従い、アクリル酸 I-137H を、3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P329 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0584】

実施例 259. P333 の製造

4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134I の合成: 一般手順 A-12 に従い、I-133 を、4-クロロ-3-フルオロフェノールと反応させて、化合物 I-134I を得た。¹H-NMR と一致した。

【0585】

4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135I の合成: 一般手順 A-13 に従い、I-134I を、ホルムアルデヒド I-135I に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0586】

(E)-3-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136I の合成: 一般手順 A-14 に従い、I-135I を、アクリル酸エチルエステル I-136I に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0587】

(E)-3-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-

10

20

30

40

50

インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137Iの合成: 一般手順A-7Aに従い、I-136Iを、アクリル酸I-137Iに加水分解した。¹H-NMRと一致した。

【0588】

P333の合成: 一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Iを、4,5-ジクロロチオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物P333を得た。¹H-NMRと一致した。

【0589】

実施例260. P331の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Iを、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P331を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.88 (s, 3H), 6.38 (d, J=15.0 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.78 (d, J=7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=10及び3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J=9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 12.6 (s, 1H). HPLC (93%) MS ESI-計算値537.9 m/z, 実測値: 537.4 m/z

【0590】

実施例261. P332の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Iを、3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P332を得た。¹H-NMRと一致した。

【0591】

実施例262. P339の製造

4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134Jの合成: 一般手順A-12に従い、I-133を、4-クロロ-2-フルオロフェノールと反応させて、化合物I-134Jを得た。¹H-NMRと一致した。

【0592】

4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135Jの合成: 一般手順A-13に従い、I-134Jを、ホルムアルデヒドI-135Jに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0593】

(E)-3-[4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136Jの合成: 一般手順A-14に従い、I-135Jを、アクリル酸エチルエステルI-136Jに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0594】

(E)-3-[4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137Jの合成: 一般手順A-7Aに従い、I-136Jを、アクリル酸I-137Jに加水分解した。¹H-NMRと一致した。

【0595】

P339の合成: 一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Jを、4,5-ジクロロチオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物P339を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.87 (s, 3H), 6.40 (d, J=15.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.65 (dd, J=10及び2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.04 (d, J=15.0 Hz, 1H), 12.5 (bs, 1H). HPLC (89%) MS ESI-計算値558.8 m/z, 実測値: 559.1 m/z

【0596】

実施例263. P337の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Jを、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P337を得た。¹H-NMRと一致した。

【0597】

実施例264. P338の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Jを、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P338を得た。¹H-NMRと一致した。

【0598】

実施例265. P342の製造

4-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134Kの合成: 一般手順A-12に従い、I-133を、2-クロロ-4-フルオロフェノールと反応させて、化合物I-134Kを得た。¹H-NMRと一致した。

【0599】

4-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135Kの合成: 一般手順A-13に従い、I-134Kを、ホルムアルデヒドI-135Kに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0600】

(E)-3-[4-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136Kの合成: 一般手順A-14に従い、I-135Kを、アクリル酸エチルエステルI-136Kに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0601】

(E)-3-[4-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137Kの合成: 一般手順A-7Aに従い、I-136Kを、アクリル酸I-137Kに加水分解した。¹H-NMRと一致した。

【0602】

P342の合成: 一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Kを、4, 5-ジクロロチオフエン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物P342を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.87 (s, 3H), 6.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.64 (dd, J=8及び2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.11 (d, J=15.0 Hz, 1H), 12.5 (bs, 1H). HPLC (86%) MS ESI-計算値558.8 m/z, 実測値: 559.1 m/z

【0603】

実施例266. P340の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Kを、2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P340を得た。¹H-NMRと一致した。

【0604】

実施例267. P341の製造

一般手順A-8Aに従い、アクリル酸I-137Kを、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P341を得た。¹H-NMRと一致した。

【0605】

実施例268. P034の製造

5-アミノ-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル, I-141の合成: 還流温度で攪拌したヒドラジン水和物(17.5 ml, 0.355 moles) / 60 ml 無水エタノール溶液に、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール(20 g, 0.101 moles)を滴下した。混合物を一晩還流した。冷却した反応混合物を真空下に濃縮し、3 g NaClと混合した25 mlの3% NaOH溶液を添加して、これをエーテル(2 X 100 ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、真空で濃縮して、12.3 gの油状物(I-138)を得た。これを精製することなく次の工程に使用した。I-138(2, 2-ジエトキシエチル)-ヒドラジン, 12.3 g, 0.0831 moles / 25 ml 無水エタノール溶液

10

20

30

40

50

に、エチルエトキシメチレンシアノアセテート（14 g, 0.0831 mol）／75 ml 無水エタノール溶液を添加した。混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を除去して、油状残渣（5-アミノ-1-（2, 2-ジエトキシ-エチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル, I-141）を得、これを精製することなく次の工程に使用した。

【0606】

1H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾール-7-カルボン酸エチルエステル, I-142の合成：粗製のI-141（2 g／10 ml 無水エタノール）の溶液に、20%硫酸水溶液（12 ml）を添加した。混合物を1時間還流した。反応混合物を冷却し、溶媒を除去し、混合物を氷に注ぎ入れて、重炭酸ナトリウムでpH=8に調整した。不溶物質を濾別して、濾液を塩化メチレン（2 X 60 ml）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥した。混合物を濾過し、溶媒を蒸発させて、1.2 gの残渣を得た。この残渣を、CH₂Cl₂～2% MeOH／CH₂Cl₂を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、280 mg 生成物I-142を得た。Hnmr.

【0607】

1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾール-7-カルボン酸, I-143の合成：0℃にあるNaH（鉱油中60%, 65 mg, 1.6 mmol）／5 ml DMF懸濁液に、化合物I-142（240 mg, 1.34 mmol）を添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却して、2-ブロモメチルナフタレンを添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物にNH₄Cl飽和溶液（10 ml）を添加して反応をクエンチし、この溶液をCH₂Cl₂（2 X 50 ml）で抽出した。合わせた有機抽出層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒蒸発後、300 mgの粗製物を得た。5%～20%酢酸エチル／ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、208 mgの化合物I-143を得た。Hnmr.

【0608】

（1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾール-7-イル）-メタノール, I-144の合成：-70℃まで冷却して攪拌した化合物I-143（100 mg, 0.313 mmol）／無水塩化メチレン（5 ml）溶液に、DIBAL（CH₂Cl₂中1M溶液, 0.94 ml, 3当量）を滴下した。反応混合物をこの温度で4時間攪拌した。混合物をMeOHでクエンチし次いで酒石酸カリウムナトリウムの50%飽和溶液でクエンチして、室温まで温まるままにした。混合物をCH₂Cl₂（2 X 20 ml）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥した。溶媒除去後、70 mgの粗製のアルコール, I-144を得た。これを精製することなく次の工程に使用した。

【0609】

1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾール-7-カルバルデヒド, I-145の合成：活性MnO₂（110 mg, 1.26 mmol）を、アルコール（70 mg, 0.25 mmol）／10 ml 無水塩化メチレン懸濁液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCが少しの未反応アルコールを示したので反応をもう1日継続した。処理後、混合物を、CH₂Cl₂～5% MeOH／CH₂Cl₂を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、70 mgの化合物I-145を得た。

【0610】

3-（1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾール-7-イル）-アクリル酸エチルエステル, I-146の合成：NaH（鉱油中60%, 21 mg, 0.525 mmol）／無水THF（3 ml）懸濁液に、0℃でトリエチルホスホアセテート（92 ml, 0.462 mmol）を添加した。反応混合物を室温まで加温した。室温で1時間後、混合物を0℃まで冷却し、化合物I-145（60 mg, 0.21 mmol）／2 ml 無水THF溶液を添加した。混合物を室温まで温まるままにし1

時間攪拌し、次いで70℃まで加熱してこの温度で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を除去し、10mlのCH₂Cl₂を添加し、混合物を1mlのNH₄Cl飽和溶液でクエンチした。有機層をブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥した。溶媒を除去して、70mgの粗製の化合物I-146を得、¹H NMRで確認した。これを精製することなく加水分解に使用した。

【0611】

3-(1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-イル)-アクリル酸, I-147の合成: 化合物I-146 (70mg, 0.2mmol) / MeOH / THF (2mL / 1mL) 溶液に、1mlの1N NaOH溶液を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を除去し、残渣に1mlの10% HCl 10
水溶液を添加し、混合物をEtOAc (3 x 10ml) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥した。溶媒を除去した後、50mgの粗製の酸を得た。短いシリカゲルプラグを通して、化合物I-147 (25mg) を精製した。

【0612】

3-(1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-イル)-アクリル酸, P034の合成: 酸I-147 (18.6mg, 0.0586mmol) / 無水塩化メチレン (1.5mL) 懸濁液に、DMAP (14.3mg, 0.117mmol)、2-チオフエンスルホニルアミド (9.6mg, 0.0586mmol) 及びEDCI (22.5mg, 0.117mmol) を添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を10% HCl 水溶液 (1mL) 添加によりクエンチして、混 20
合物をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を除去した後、10mgの粗製の残渣を、CH₂Cl₂ ~ 3% MeOH / CH₂Cl₂ を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、5mgの化合物P034を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 5.4 (s, 2H), 5.98 (d, J=14.5Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.30 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.5-7.53 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.76 (d, J=14.5Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.89 (s, 1H). LC-MS (92%): APCI-計算値462m/z, 実測値: 461 (M-1).

【0613】

実施例269. P013の製造

1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボン酸, I-148の合成: 化合物I-145 (24mg, 0.075mmol) / 1,4-ジオキサン (1mL) 溶液に、1MLiOH水溶液 (0.4ml) を添加した。反応混合物を80℃まで加熱し、この温度で出発物質が消失するまで (約5時間) 攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAc (10mL) に溶解した。10% HCl 水溶液を添加して、pH=3にした。懸濁液を濾別し、固体をエーテルとともに摩砕して、20mgの酸I-148を得た。LCMS (95%).

【0614】

P013の合成: 酸I-148 (20mg, 0.068mmol) / 塩化メチレン (2mL) 懸濁液に、DMAP (17mg, 0.137mmol) を添加した。懸濁液が変化して均一な溶液になった。この溶液に、チオフエン-5-スルホニルアミド (11mg, 0.068mmol) を添加し、次いでEDCI (26mg, 0.137mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAc (5mL) に溶解して、10% HCl 水溶液 (1mL) で洗浄した。有機層をブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥した。溶媒蒸発後、20mgの粗生成物を得た。塩化メチレン ~ 3% メタノール / 塩化メチレンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、10mgの化合物P013を得た。 40

実施例270. P033の製造

p-トルエンスルホニルイソシアネート (27mg, 0.135mmol) / 無水TH 50

F (1 mL) 溶液に、0 °C でアルコール I-144 (25 mg, 0.09 mmol) / THF (1 mL) 溶液を添加した。混合物を 20 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、CH₂Cl₂ 及び 3% MeOH / CH₂Cl₂ を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 mg の P033 を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.38 (s, 3H), 3.96 (d, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 3H), 7.80-7.84 (m, 3H). LC-MS (95%) : APCI⁺ 計算値 430 m/z, 実測値 : 429 (M-1).

【0615】

実施例 271. P116 の製造

5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 4-ジオキソペンタン酸メチルエステル, I-149 : 25 wt. % ナトリウムメトキシド / メタノール溶液 (11 mL, 48 mmol, 2 当量) を、メタノール (55 mL) 中の 2, 4-ジクロロフェニルアセトン (4.88 g, 24 mmol, 1 当量) 及びシュウ酸ジメチル (4.8 g, 40 mmol, 1.7 当量) の溶液に徐々に (4 分で) 添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。10% HCl 水溶液を添加し、沈殿した油状物を分離して、水で洗浄した。ヘキサンの添加により油状物が結晶化した。沈殿を濾過し、MTBE (12 mL) から再結晶して、0.78 g (11%) の I-149 を得た。MS (AP⁺) : 288 (M-1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0616】

(E)-3-{3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-アセチル]-4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル}-アクリル酸エチルエステル, I-150 : メチルアミン (28 mg, 0.363 mmol, 1.1 当量) の 40% 水溶液を、AcOH-ジオキサン, 1 : 1 (0.4 mL) 中のピルベート I-149 (96 mg, 0.33 mmol, 1 当量) 及び (E)-4-オキソブテン酸エチルエステル (45 mg, 0.35 mmol, 1.05 当量) の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。エーテルを添加し、生じた混合物を濾過した。母液を真空下に濃縮して、粗製のピロールジオン I-150 (117 mg, 87%) を油状物として得た。LC-MS (ESI⁻) : 397 (M-1) (87%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0617】

(E)-3-[3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-4-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-151 : ヒドラジン水和物 (18 mg, 0.35 mmol, 1.2 当量) を、ピロールジオン I-150 (117 mg, 0.294 mmol, 1 当量) / AcOH (1.2 mL) 溶液に一度に添加し、反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、そのあと EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣 (120 mg) を得た。この残渣を、溶離液として EtOAc を用いて SiO₂ (5 g) でクロマトグラフを行ない、ピラゾールピロールジオン I-151 (20 mg, 17%) を黄色油状物として得た。MS (ESI⁻) : 392 (M-1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0618】

(E)-3-[3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-4-イル]-アクリル酸, I-152 : LiOH · H₂O (6.2 mg, 0.146 mmol, 1.2 当量) を、ピラゾールピロールジオン I-151 (48 mg, 0.122 mmol, 1 当量) / MeOH-水-THF, 1 : 1 : 1 (1.2 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (4 mL) を添加し、反応混合物を CH₂Cl₂ で抽出

した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、酸 I-152 (18.5 mg, 42%) を油状物として得た。MS (ESI+): 367 (M+1)

【0619】

P116の合成：酸 I-152 (18.5 mg, 0.0505 mmol, 1当量) / ジクロロメタン (0.5 mL) 混合物に、DMAP (12.4 mg, 0.01010 mmol, 2当量)、4,5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド (11.7 mg, 0.0505 mmol, 1当量)、及び EDCI (19.4 mg, 0.1010 mmol, 2当量) を添加した。混合物を室温で3日間攪拌し、次いで10% HCl 水溶液でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。抽出層をブラインで洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥した。溶媒を真空下に除去し、残渣を、MeOH-EtOAc, 19:1 を用いて SiO_2 (1 g) でクロマトグラフを行い、2 mg (7%) のスルホンアミド P116 を油状物として得た。LC-MS (ESI-): 579 (M-1) (86%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) で構造を確認した。

【0620】

実施例 272. P117の製造

3-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセチル]-4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル}-プロピオン酸, I-153: 2.0 M メチルアミン THF 溶液 (0.2 mL, 0.4 mmol, 1.1 当量) を、AcOH (0.5 mL) 中のピルベート I-149 (100 mg, 0.35 mmol, 1 当量) 及び 15% スクシンセミアルデヒド水溶液 (250 mg, 2.42 mmol, 7 当量) の溶液に添加した。反応混合物を 80°C で 30 分間攪拌し、次いで別量のメチルアミン (0.1 mL, 0.2 mmol, 0.55 当量) を添加して、反応混合物を 80°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を EtOAc に溶解し、溶液を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、ピロールジオン I-153 (147 mg, 114%) を黄色油状物として得た。この油状物を、MTBE-ヘキサン 1:1 とともに摩砕して、ベージュ色固体 (104 mg, 81%) に変換した。MS (ESI-): 371 (M-1)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) で構造を確認した。

【0621】

3-[3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-4-イル]-プロピオン酸, I-154: ヒドラジン水和物 (23 mg, 0.46 mmol, 3.4 当量) を、ピロールジオン I-153 (50 mg, 0.134 mmol, 1 当量) / AcOH (0.5 mL) 溶液に一度に添加して、反応混合物を 80°C で 2.5 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、そのあと EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 (60 mg) を油状物として得た。これをエーテルとともに摩砕して、ピラゾールピロールジオン I-154 (40 mg, 80%) を黄色固体として得た。MS (AP-): 366 (M-1)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) で構造を確認した。

【0622】

P117の合成：ピラゾールピロールジオン I-154 (30 mg, 0.0815 mmol, 1 当量) / ジクロロメタン (0.8 mL) 混合物に、DMAP (20 mg, 0.163 mmol, 2 当量)、2-チオフエンスルホンアミド (19 mg, 0.0815 mmol, 1 当量)、及び EDCI (31 mg, 0.163 mmol, 2 当量) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで10% HCl 水溶液でクエンチした。次いで混合物を EtOAc で抽出した。抽出層をブラインで洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、6.5 mg (14%) のスルホンアミド P117 を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 1.4-2.0 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.49 (s, 1

H), 7.81 (s, 1H), 12.4 (bs, 1H), 13.3 (bs, 1H). LC-MS (89%): ESI⁺ 計算値 580 m/z, 実測値: 580.

【0623】

実施例 273. P344 の製造

1-アリル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル, I-155: 冷却器、電磁攪拌子を備え窒素雰囲気下にある 1 L の丸底フラスコに、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (19.0 g, 112 mmol)、アリルブロミド (14.2 g, 117 mmol)、THF (223 mL) 及びカリウム *tert*-ブトキシド (13.2 g, 117 mmol) を添加した。混合物を油浴 (67°C) 中還流させ、18 時間反応させた。反応物を冷却して、溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。混合物が糊状物から濁った溶液に変わるまで 1 M HCl 水溶液を添加した。混合物を CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 250 mL) 及びブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に濃縮して、21.8 g (93%) の I-155 を淡黄色油状物として得た。¹H NMR 分析は、物質が次の工程まで続けるのに十分純粋であることを示した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

10

【0624】

1-カルボキシメチル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル, I-156: オーバーヘッド式攪拌機及び 2 個のゆるい蓋を備えた 2 L の三口丸底フラスコに、化合物 I-155 (21.8 g, 104 mmol) を入れた。攪拌子を備えた 1 L のエルレンマイヤーフラスコに、室温で過ヨウ素酸ナトリウム (182 g, 850 mmol)、過マンガン酸カリウム (3.28 g, 20.7 mmol)、炭酸カリウム (10.9 g, 78.8 mmol) 及び水 (430 mL) を添加した。この酸化混合物を 5 分間攪拌し、次いでオレフィン I-155 を含有しているフラスコに一度に添加した。混合物を室温で 24 時間の間攪拌しておいた。この反応時間の後、反応混合物に、追加の過マンガン酸カリウム (0.820 g, 5.19 mmol) を添加した。フラスコ内容物を更に 2.5 時間攪拌した。混合物が暗褐色混合物から透明黄色溶液に変わるまで、亜硫酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり添加して反応をクエンチした。含水混合物を CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 250 mL) 及びブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に濃縮して、18.6 g (79%) の I-156 を淡黄色油状物として得た。¹H NMR 分析は、物質が次の工程まで続けるのに十分純粋であることを示した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

20

30

【0625】

1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-3-α-カルボン酸エチルエステル, I-157: 冷却器及び攪拌子を備えた 250 mL の丸底フラスコに、化合物 I-156 (5.00 g, 21.9 mmol)、*m*-キシレン (45 mL) 及び 2,4-ジクロロベンジルアミン (2.95 mL, 21.9 mmol) を入れた。混合物を油浴 (138°C) において還流させ、6 時間反応させた。次いで反応物を室温まで冷却した。溶媒を蒸発により除去して、7.92 g (98%) の化合物 I-157 を、赤味を帯びた橙色油状物として得た。¹H NMR 分析は、物質が次の工程まで続けるのに十分純粋であることを示した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

40

【0626】

7-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-3-α-カルボン酸エチルエステル, I-158: 攪拌子及び蓋を備えた 40 mL のバイアルに、CH₂Cl₂ (16 mL) に溶解した化合物 I-157 (600 mg, 1.63 mmol) を入れた。溶液を氷浴中 0°C まで冷却して、臭素 (416 mL, 8.15 mmol) を添加した。徐々に室温まで加温しながら、混合物を 2 時間攪拌し、次いでトリエチルアミン (750 mL, 5.38 mmol) を添加した。混合物を更に 45 分間攪拌しておき、次いで水 (15 mL) で反応をクエンチした。

50

30分間攪拌後、有機成分を抽出し、次いでMgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、褐色油状物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。用いた溶媒系は、20% EtOAc/Hexからなっていた。精製後、431mgの化合物I-158を黄褐色固体として単離した(59%)。¹H NMR分析は、物質が次の工程まで続けるのに十分純粋であることを示した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

【0627】

7-((E)-2-カルボキシビニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロインドール-3-α-カルボン酸エチルエステルI-159: 攪拌子及び蓋を備えた18mLのバイアルに、化合物I-158 (431mg, 0.964mmol)、無水DMF (4.8mL) 及びトリエチルアミン (1.34mL, 9.64mmol) を入れた。混合物を攪拌しながら、10分間窒素で脱気した。脱気後、アクリル酸tert-ブチル (423mL, 2.89mmol)、酢酸パラジウム (21.6mg, 0.0964mmol) 及びトリ(オートリル)ホスフィン (88.0mg, 0.289mmol) を添加した。添加後、混合物を更に3分間窒素で脱気し、次いでバイアルを蓋で密封した。バイアルを油浴中22時間の間100℃まで加熱した。次いで反応物を冷却して、セライトを通して濾過した。混合物をCH₂Cl₂ (75mL) で希釈し、次いで水 (2x75mL) 及びブライン (75mL) で洗浄した。有機層部分をMgSO₄で乾燥し、減圧下に濃縮して、tert-ブチルエステル生成物を褐色油状物として得た。粗製物質をCH₂Cl₂ (4.4mL) に溶解して、0℃まで冷却した。この溶液に、トリフルオロ酢酸 (440mL, 5.9当量) を添加して、混合物を室温で攪拌しておいた。4.5時間攪拌後、追加量のトリフルオロ酢酸 (440mL, 5.9当量) を入れて、混合物を20分間攪拌した。溶媒を窒素気流により除去し、物質をエーテルに溶解して、飽和NaHCO₃水溶液 (4x30mL) で洗浄した。NaHCO₃での2回目の洗浄において、層をよりよく分離するために少量の3M NaOH (20mL) を添加した。水層を合わせて、3M HCl水溶液でpH1まで酸性にした。水層をCH₂Cl₂ (3x100mL) で抽出した。有機成分を合わせて、乾燥(MgSO₄)し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して、182mgのI-159を淡黄色固体として得た(I-158からI-159への収率43%)。¹H NMR分析は、物質が次の工程まで続けるのに十分純粋であることを示した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) LC/MS純度=81.0%

【0628】

P344の合成: 攪拌子を備えた8mLのバイアルに、酸I-159 (50.0mg, 0.114mmol)、CH₂Cl₂ (2.4mL)、2,4,5-トリフルオロフェニルスルホンアミド (28.9mg, 0.137mmol)、DMAP (33.5mg, 0.274mmol) 及びEDCI (54.6mg, 0.285mmol) を入れた。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (30mL) で希釈し、有機成分を1M HCl水溶液 (30mL)、水 (3x30mL) 及びブライン (30mL) で洗浄した。有機成分を乾燥(MgSO₄)し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して、淡黄色固体を得た。乾燥後、反応では40.2mgのP344を淡黄色固体として得た(56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.78 (ABq, J=16.8 Hz, 2H), 4.19 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.95 (ABq, J=17.2, 17.6 Hz, 2H), 5.68 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.94 (m, 1H). LC/MS (95%), MS (ESI-) 計算値: 630.5 m/z, 実測値: 631.3 m/z

【0629】

実施例274. P345の製造

P 3 4 5 の合成：P 3 4 4 の合成について概説した手順に従い、酸 I - 1 5 9 (50.0 mg, 0.114 mmol)、CH₂Cl₂ (2.4 mL)、4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド (31.8 mg, 0.137 mmol)、DMA P (33.5 mg, 0.274 mmol)、及び E D C I (54.6 mg, 0.285 mmol) は、49.0 mg の P 3 4 5 を淡黄色固体として生じた (66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.79 (ABq, J = 16.8 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.99 (ABq, J = 17.2, 17.6 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H)。スルホンアミドのプロトンは観察されなかった。LC/MS (95%), MS (ESI-) 計算値：651.4 m/z, 実測値：651.4 m/z
【0630】

実施例 275. P 3 4 6 の製造

P 3 4 6 の合成：P 3 4 4 の合成について概説した手順に従い、酸 I - 1 5 9 (35.0 mg, 0.0799 mmol)、CH₂Cl₂ (1.7 mL)、3, 4-ジフルオロフェニルスルホンアミド (18.5 mg, 0.0959 mmol)、DMA P (23.5 mg, 0.192 mmol)、及び E D C I (38.3 mg, 0.200 mmol) は、30.8 mg の P 3 4 6 を淡黄色固体として生じた (63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) LC/MS 純度 = 86.5%。
【0631】

実施例 276. P 0 7 5 の製造

酢酸 1 H - インドール-4-イルエステル, I - 1 6 0 : 無水酢酸 (16.75 mL, 169 mmol, 1.5 当量) を、室温で 4-ヒドロキシインドール (15 g, 113 mmol, 1 当量) / ピリジン (113 mL) 溶液にゆっくり (7 分間にわたり) 添加した (温度は 25 から 32 °C まで上昇した)。更に 5 分間攪拌後、反応混合物を氷-水により冷却し、10% HCl 水溶液 (340 mL) を添加し、そのあと EtOAc (565 mL) を添加した。有機溶液を分離し、水層を EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を 10% HCl 水溶液 (2 x 50 mL)、水 (2 x 300 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄して、MgSO₄ で乾燥した。濾過及び溶媒蒸発により、19.3 g (98%) の I - 1 6 0 を淡褐色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.39 ppm (s, 3H), 6.43 ppm (br. s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.14 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 8.20 (br. s, 1H)
【0632】

酢酸 3-(ナフタレン-2-カルボニル)-1 H - インドール-4-イルエステル, I - 1 6 1 : 臭化メチルマグネシウム (26 mL, 78 mmol, 1.05 当量, エーテル中 3.0 M 溶液) を、室温で注射器により、アセテート I - 1 6 0 (13 g, 74 mmol, 1 当量) / 無水 CH₂Cl₂ (260 mL) 溶液にゆっくり (10 分間にわたり) 添加した。室温で 5 分間攪拌後、塩化亜鉛 (223 mL, 3.0 当量, エーテル中 1.0 M 溶液) を、室温で注射器により、5 分間で添加した。室温で 10 分間攪拌後、2-ナフトイルクロリド (14.85 g, 1.05 当量) / 無水 CH₂Cl₂ (87 mL) 溶液を、3 分間にわたり添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl 水溶液 (866 mL) に注ぎ入れ、混合物を CH₂Cl₂ (200 mL) で希釈した。水層を CH₂Cl₂ (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (500 mL '2)、ブライン (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、24.4 g (100%) を褐色固体として得た。MTBE (100 mL) を固体に添加し、加熱還流し、30~40 °C まで冷却し、濾過し、残渣をフィルター上で、MTBE (50 mL, 25 mL, 5 mL '2) で洗浄し、次いでエーテル (5 mL '2) で洗浄して、16.0 g (65

10

20

30

40

50

%) の I-161 を淡褐色固体として得た。MS (ESI-) : 329. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.41 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H, J = 16.5 Hz), 7.09 (m, 2H), 7.52 (t, J = 15.0 Hz, 1H), 7.56 (t, 1H, J = 15.0 Hz), 7.79 (m, 3H), 7.88 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 8.12 (br. s, 1H), 9.35 (br. s, 1H)

【0633】

3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-オール, I-162 : BH₃・THF (1M/THF, 120 mL, 120 mmol, 3.3 当量) を、0℃で窒素雰囲気下に、I-161 (12.0 g, 36.4 mmol, 1 当量) の溶液にゆっくり添加した。反応混合物を室温まで温まるままにして、一晚攪拌した。反応混合物にメタノール (120 mL) をゆっくり添加してクエンチし、蒸発させ、MeOH (3' 120 mL) と一緒に蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (150 g, CH₂Cl₂) により精製して、I-162 (6.2 g, 62%) を得た。MS (ESI-) : 271 (M-1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0634】

(3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-イルオキシ)-酢酸メチルエステル, I-163 : プロモ酢酸メチル (3.10 g, 1.9 mL, 20.3 mmol, 1.05 当量) / DMF (20 mL) 溶液を、DMF (51 mL) 中の I-162 (5.29 g, 19.4 mmol, 1 当量) 及び K₂CO₃ (3.21 g, 23.2 mmol, 1.2 当量) の混合物にゆっくり添加した。反応混合物を室温で一晩 (17 時間) 攪拌した。水-ブライン (5:1, 180 mL) を添加して、生じた溶液を EtOAc (180 mL, 140 mL, 70 mL) で抽出した。有機層をブライン (2' 210 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、7.8 g を固体として得た。この残渣をエーテル (20 mL) で洗浄し、濾過して、5.0 g (75%) の I-163 を灰白色固体として得た。MS (ESI+) : 346 (M+1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0635】

(3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-イルオキシ)-酢酸, I-164 : 2N NaOH 溶液 (9.5 mL, 19 mmol, 2 当量) を、I-163 (3.3 g, 9.55 mmol, 1 当量) / THF-MeOH, 2:1 (132 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を ~20 mL まで濃縮し、10% HCl 水溶液 (10 mL) を添加し、そのあと水 (50 mL) を添加した。混合物を EtOAc (250 mL) で抽出し、有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、I-164 (2.95 g, 92%) を灰白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) で構造を確認した。

【0636】

P075 の合成 : I-164 (2.87 g, 8.65 mmol, 1 当量) / ジクロロメタン (80 mL) 溶液に、DMAP (2.11 g, 17.30 mmol, 2 当量)、4,5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド (2.11 mg, 9.08 mmol, 1.05 当量)、及び EDCI (3.22 g, 17.30 mmol, 2 当量) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで10% HCl 水溶液 (5 mL) でクエンチし、そのあと EtOAc (100 mL) でクエンチした。水層を EtOAc (2' 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL)、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣 (3.31 g, 63%) を得た。この残渣を MeOH (12 mL) とともに摩砕し、加熱還流し、次いで 0℃まで冷却し、濾別して、2.97 g (71%) の半粗製物としてスルホンアミド4を得た。HPLC : 96.2% : ESI- 計算値 544 m/z, 実測値 : 544. ¹H-NMR (DMSO-d₆) で構造を確認した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 4.32 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (

10

20

30

40

50

t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79–7.81 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H).

【0637】

実施例 277. P162 の製造

2-(3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-イルオキシ)-プロピオン酸メチルエステル, I-165: DMF (1.7 mL) 中のインドール I-162 (125 mg, 0.46 mmol, 1 当量)、プロモプロピオン酸メチル (80 mg, 0.48 mmol, 1.05 当量)、及び K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol, 1.2 当量) の溶液を、50℃で16時間加熱撹拌した。水-ブライン 5:1 を添加し、懸濁液を EtOAc で抽出し、有機層を水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮して、エステル I-165 (150 mg, 91%) を緑色油状物として得た。MS (AP⁺): 360 (M+1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0638】

2-(3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-イルオキシ)-プロピオン酸, I-166: 2N NaOH (0.44 mL, 0.88 mmol, 2.1 当量) 溶液を、エステル I-165 (150 mg, 0.42 mmol, 1 当量) / THF-MeOH (2:1, 6 mL) 溶液に滴下した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を真空下に濃縮し、残渣に10% HCl 水溶液 (4 mL) を添加しそのあと水 (6 mL) を添加した。沈殿を EtOAc (6 mL, 4 mL) で抽出した。溶液をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して、酸 I-166 (149 mg) を油状物として得た。MS (ESI⁻): 344 (M-1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0639】

P162 の合成: 酸 I-166 (134 mg, 0.39 mmol, 1 当量) / ジクロロメタン (4 mL) に、DMA P (95 mg, 0.77 mmol, 2 当量)、4,5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド (94 mg, 0.41 mmol, 1.05 当量)、及び EDCI (148 mg, 0.77 mmol, 2 当量) を添加した。混合物を室温で2時間撹拌し、次いで10% HCl 水溶液 (1 mL) でクエンチしそのあと水 (4 mL) でクエンチした。水層を EtOAc (4 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥した。生じた残渣の CH_2Cl_2 を用いる SiO_2 (5 g) クロマトグラフィーにより、スルホンアミド P162 (101 mg, 47%) を、緑色を帯びた固体として得た。LC-MS (ESI⁻): 558 (M-1) (99%). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) で構造を確認した。

【0640】

実施例 278. P171 の製造

2-メチル-2-(3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-イルオキシ)-プロピオン酸メチルエステル, I-167: DMF (13.3 mL) 中のインドール I-162 (300 mg, 1.1 mmol, 1 当量)、プロモイソ酪酸メチル (609 mg, 3.29 mmol, 3 当量)、 K_2CO_3 (607 mg, 4.39 mmol, 4 当量)、及び $MgSO_4$ (132 mg, 1.1 当量) の溶液を、75℃で24時間加熱撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、~0.4 g を得た。EtOAc/Hex, 1:4 を用いる SiO_2 (20 g) クロマトグラフィーにより、I-167 (96 mg, 23%) を油状物として得た。R_f = 0.31 (EtOAc/Hex, 1:3). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0641】

2-メチル-2-(3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-イルオキシ)-プロピオン酸, I-168: 2N NaOH (0.53 mL, 1.06 mmol, 1.05 当量)

4. 1当量) 溶液を、エステル I-167 (96 mg, 0.26 mmol, 1当量) / THF-MeOH (2:1, 3 mL) 溶液に滴下した。反応混合物を75℃で1.5時間攪拌した。反応物を真空下に濃縮し、残渣に10% HCl (0.5 mL) を添加した。混合物を EtOAc (6 mL) で抽出した。溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、酸 I-168 (92 mg, 100%) を油状物として得た。R_f = 0.61 (MeOH/CH₂Cl₂, 1:7)。MS (ESI⁺) : 358 (M+1)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0642】

P171の合成：酸 I-168 (88 mg, 0.24 mmol, 1当量) / 4 mL ジクロロメタンに、DMAP (60 mg, 0.49 mmol, 2当量)、4, 5-ジクロロ-2-チオフェンスルホンアミド (60 mg, 0.26 mmol, 1.05当量)、及び EDCI (94 mg, 0.49 mmol, 2当量) を添加した。混合物を室温で3日間攪拌し、次いで10% HCl (1 mL) でクエンチしそのあと水 (4 mL) でクエンチした。水層を EtOAc (4 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥した。溶液を濃縮し、残渣を、エーテルで抽出して、スルホンアミド P171 (120 mg, 87%) を黄色固体として得た。R_f = 0.56 (MeOH/CH₂Cl₂, 1:7)。¹H-NMR (CDCl₃) 1.34 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.70-7.83 (m, 2H), 7.79 (d, 8.5 Hz, 1H), 8.09 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H)。LC-MS (99%) : ESI⁻ 計算値 572 m/z, 実測値 : 572

【0643】

実施例 279. P259の製造

3-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニル)-ベンゾフラン-4-オール, I-169 : 2.0 MHC l / エーテル (3.75 mL, 7.5 mmol, 5当量) 溶液を、エタノール (3.75 mL) 中の4-ヒドロキシベンゾフラン (225 mg, 1.5 mmol, 1当量) 及び1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオール (Aldrich, 246 mg, 1.5 mmol, 1当量) の予熱した (40℃) 懸濁液に添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、次いで~0.5 mL まで濃縮した。EtOAc / ジクロロメタン (8 mL, 1:1) を添加し、水 (8 mL x 2)、ブライン (6 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、濃縮した。エーテル (4 mL) を添加し、固体を濾別し、母液を濃縮して、277 mg の粗製物質を赤色油状物として得た。この物質を MTBE (メチルト-ブチルエーテル) とともに摩砕し、濾別して260 mg を得た。油状物を、3:7 ジクロロメタン/Hex、1:1 ジクロロメタン/Hex、100% ジクロロメタンを用い SiO₂ (10 g) でクロマトグラフを行なって、スルフィド I-169 (52 mg, 11%) を黄色油状物として得た。R_f 0.28 (ジクロロメタン)。MS (AP⁻) : 309 (M-1)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0644】

[3-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニル)-ベンゾフラン-4-イルオキシ]-酢酸メチルエステル, I-170 : プロモ酢酸メチル (27 mg, 0.173 mmol, 1.2当量) / アセトン (0.2 mL) 溶液を、アセトン (0.2 mL) 中のスルフィド I-169 (45 mg, 0.1445 mmol, 1当量) 及び K₂CO₃ (30 mg, 0.217 mmol, 1.5当量) の懸濁液に添加した。反応混合物を4 mL バイアル中に密封し、50℃で5時間加熱した。水を添加しそのあと EtOAc を添加し、乳濁液を10% HCl でクエンチして pH = 2 とした。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、50 mg を橙色油状物として得、これを放置して一部結晶化した。この物質を MTBE とともに摩砕しそのあと MTBE/Hex,

1 : 1 とともに摩砕して、エステル I-170 (36 mg, 65%) を橙色固体として得た。R_f 0.49 (ジクロロメタン)。MS (ESI⁻) : 381 (M-1)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0645】

[3-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾル-2-イルスルファニル)-ベンゾフラン-4-イルオキシ]-酢酸, I-171 : 2N NaOH (0.1 mL, 0.21 mmol, 2.5 当量) 溶液を、エステル I-170 (32 mg, 0.084 mmol, 1 当量) / THF-MeOH (1 : 1, 0.5 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応物を真空下に濃縮し、水を添加しそのあと EtOAc を添加した。懸濁液を10% HCl でクエンチした。有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、酸 I-171 (27 mg, 88%) を灰白色固体として得た。R_f = 0.37 (MeOH/ジクロロメタン, 1 : 4)。MS (ESI⁻) : 367 (M-1)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0646】

P259 の合成 : 酸 I-171 (24 mg, 0.065 mmol, 1 当量) / 0.5 mL ジクロロメタンに、DMAP (16 mg, 0.130 mmol, 2 当量)、4,5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド (15 mg, 0.065 mmol, 1.05 当量)、及び EDCI (25 mg, 0.130 mmol, 2 当量) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで10% HCl でクエンチしそのあと水でクエンチした。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥した。溶液を濃縮し、固体残渣を MTBE/ヘキサン, 1 : 1 で、次いでエーテルで抽出した。溶液を濃縮して、24.5 mg を黄色油状物として得た。油状物を SiO₂-(with EtOAc/Hex, 1 : 3, 2 : 3) でクロマトグラフを行なって、スルホンアミド P259 (10 mg, 26%) を黄色油状物として得た。R_f = 0.28 (EtOAc)。¹H-NMR (CDCl₃) 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.71 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.6, 0.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.6, 0.4 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H)。LC-MS (94%) : ESI⁻ 計算値 581 m/z, 実測値 : 581。

【0647】

実施例 280. P153 の製造

化合物 I-162 (0.50 g, 0.0018 mol) を DMF (8 mL) に溶解した。炭酸カリウム (1.00 g, 0.0072 mol) を添加し、混合物を15分間攪拌した。プロモジフルオロ酢酸エチル (2.5 mL, 0.087 mol) を添加し、生じた混合物を70℃で一晩攪拌し、濃縮し、CH₂Cl₂ と水に分配した。CH₂Cl₂ 層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル (EtOAc/ヘキサン勾配) でクロマトグラフを行ない、ジフルオロ-(3-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-4-イルオキシ)-酢酸エチルエステル (約30%, H-NMR, LC-MS) に富む画分を得、これをそのまま次の工程に使用した。約30 mg の実含量を有するジフルオロエステルを、密閉バイアル中で、7M NH₃/MeOH (2 mL) とともに室温で一晩処理した。RP-クロマトグラフィー (C18 シリカゲル; MeCN/水の勾配) により、5.8 mg の化合物 P153 を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.29 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.76-7.86 (m, 3H), 8.24 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 11.15 (bs, 1H)。LC/MS (86.3%) ESI⁻ 計算値 M = 366.4, 実測値 : 365.3 m/z

【0648】

実施例 281. P159の製造

5-ブロモ-4-オキソ-ペンタン酸エチルエステル, I-171の合成: 臭素 (22 g, 7.2 mmol, 138.8 mmol) を、室温でN₂ 気流下に1/2時間の間、レブリン酸エチル (20 g, 138.8 mmol) / 250 ml EtOH 溶液に添加した。添加完了後、反応混合物を室温で更に1/2時間攪拌し、次いで1.5時間還流した。HNMR サンプル分析で、比率 SM:モノプロモ:ジプロモ=1:2.5:0.5を示した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下に濃縮した。残渣を、エーテルに溶解し、NaHCO₃ 飽和溶液 (3 x 50 ml)、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、20.3 g の I-171 を暗褐色油状物として得た。これを精製することなく次の工程に使用した。¹HNMR

10

【0649】

エチル2-アミノ-4-チアゾリル-3-プロピオネート, I-172の合成: 粗製のブロミド I-171 (8 g, 35.8 mmol) / 50 ml エタノール溶液を、チオ尿素 (2.85 g, 37.59 mmol) / 20 ml エタノール溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで4時間還流した。溶媒を除去し、残渣を、100 ml EtOAc に溶解し、水、NaHCO₃ 飽和溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、油状粗製物を得た。粗製物を、塩化メチレン~5% MeOH / 塩化メチレンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、3.75 g の生成物 I-172 を得た。¹HNMR, MS

20

【0650】

3-イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-3-イル-プロピオン酸エチルエステル, I-173の合成: プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (8 g, 40.31 mmol) / 60 ml の 3NHCl 水溶液を、1時間還流した。溶液を室温まで冷却し、エーテル (3 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥し、次いで還流している3.75 g エチル2-アミノ-4-チアゾリル-3-プロピオネート, I-172 / 100 ml EtOH 溶液に滴下した。蒸留エーテルを採取した。エーテル採取終了後、反応混合物を8時間還流した。溶媒を除去し、残渣をNaHCO₃ 飽和溶液で洗浄した。混合物を塩化メチレン (3 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、3 g の粗製物を得た。20%~50% EtOAc / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより、1 g の純粋な生成物 I-173 を得た。¹HNMR

30

【0651】

3-(5-ホルミル-イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル, I-174: 攪拌した0.1 ml DMF 溶液中にPOCl₃ (0.085 ml, 0.892 mmol) を滴下することにより、フィルスマイヤー試薬を0℃~5℃で調製した。混合物を0℃で1/2時間攪拌し、次いでイミダゾチアゾール I-173 (100 mg, 0.446 mmol) / 2 ml CHCl₃ を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで24時間還流した。混合物を室温まで冷却し、水でクエンチし、1/2時間攪拌し、次いで塩化メチレンで抽出した。有機層をMgSO₄ で乾燥し、濃縮して、30 mg の生成物, I-174 を得た。¹HNMR.

40

【0652】

3-[5-((E)-2-ナフタレン-2-イル-ビニル)-イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル, I-175: NaH (鈹油中60%分散液, 10 mg, 0.25 mmol) / 3 ml 無水THF 懸濁液に、(2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (80 mg, 0.158 mmol) を添加した。混合物を60℃で1時間加熱し、次いでアルデヒド, I-174 (40 mg, 0.158 mmol) / 2 ml THF を添加した。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、NH₄Cl 飽和溶液でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機層をMgSO₄ で乾燥し、濃縮し、粗製物を20%~50% EtOAc / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、30 mg の純粋な生成物, I-175 を得

50

た。 $^1\text{H NMR}$.

【0653】

3-[5-((E)-2-ナフタレン-2-イル-ビニル)-イミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル]-プロピオン酸, I-176: THF: MeOH (1.5 ml / 0.5 ml) 混合物中のエチルエステル, I-175 (30 mg, 0.079 mmol) の溶液に、0.16 ml の 1 N LiOH を添加した。混合物を 40℃ で 2 時間攪拌した。TLC (5% MeOH / CH_2Cl_2) が反応完了を示した。反応混合物を真空下に濃縮し、この残渣に、10% HCl 溶液を添加して pH = 5~6 とした。混合物を CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、20 mg の粗生成物, I-176 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) で構造を確認した。LCMS (ESI^-): 348 (M-1), 90%.

10

【0654】

P159 の合成: 酸 I-176 (10 mg, 0.028 mmol) / CH_2Cl_2 (0.5 ml) 懸濁液に、2, 3-ジクロロチオフエン-5-スルホンアミド (7 mg, 0.028 mmol)、DMAP (7 mg, 0.057 mmol) 及び EDCI (11 mg, 0.057 mmol) を続けて添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を 10% HCl で pH = 5~6 まで酸性にし、EtOAc (2 x 5 ml) で抽出した。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空で濃縮して、20 mg の粗製物を得た。 CH_2Cl_2 を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、7 mg の純粋な生成物, P153 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) で構造を確認した。LCMS (ESI^-): 562 (M-1), 60%.

20

【0655】

実施例 282. P244 の製造

4-ブロモ-1H-インドール-2, 3-ジオン (I-177) 及び 6-ブロモ-1H-インドール-2, 3-ジオン (I-178) (2a) の合成: 抱水クロラル (50.0 g, 0.247 mol) / 水 (237 mL) 溶液に、激しく攪拌しながら、 Na_2SO_4 (69.0 g, 0.486 mol)、並びに 37% HCl (25 ml, 0.302 mol) および水 (632 ml) の混合物中の 3-ブロモアニリン (40.0 g, 0.233 mol) を続けて添加した。添加完了後、生じた反応混合物を 10 分間加熱還流して、室温まで放冷した。生じた沈殿を濾過して集め、水 (3 x 100 ml) で洗浄し、真空下に乾燥して、粗製のイソニトロソアセトアニリドを得た。この生成物を、速やかに攪拌した濃 H_2SO_4 (790 ml) に、反応温度を 50~70℃ に維持する速度で、少しずつ添加した。反応混合物を 80℃ に 20 分間加熱し、室温まで放冷した。冷えた混合物を砕いた水 (約 3200 g) に注ぎ入れた。混合物を 1 時間放置した。橙色沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥して、I-177 と I-178 (40 g, 83%) の混合物を得た。MS (ESI^+): 227 (M+1). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$).

30

【0656】

エチレンケタール I-179 の合成: I-177 と I-178 (25.0 g, 0.111 mol) の混合物に、エチレングリコール (27.5 g, 0.442 mol) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.5 g, 11.3 mmol) / ベンゼン (500 ml) を添加し、発生した水を除去するためにディーンスタークトラップを備えて、加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、10% NaHCO_3 水溶液で洗浄し次いで水で洗浄した。濃縮後、粗生成物 (25 g) を得、EtOAc / Hex 中で再結晶により精製して、4-ブロモイソチン-3-エチレンケタール, I-179 (8.2 g, 27% 収率) を灰白色固体として得た。MS (ESI^+): 270 (M+1). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$).

40

【0657】

エチレンアセタール I-180 (N-H 誘導体) の合成: 封管中にあるトリエチルアミン (20 ml) 及びアクリル酸メチル (5 g, 70 mmol) 中の I-179 (5.4 g, 20 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン (2.2 g, 7 mmol) 及び酢酸パラ

50

ジウム (0.5 g, 2 mmol) の混合物を、100℃まで加熱し、100℃で6時間攪拌し、次いで冷却した。反応混合物を600 ml の攪拌している水-水溶液に注ぎ入れ、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を水、ブライン (100 ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒除去後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、I-180 (全量4.5 g, 81%) を灰白色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

【0658】

エチレンアセタール I-181 (N-CH₃ 誘導体) の合成: DMF (40 ml) 中のケタール I-180 (3 g, 11 mmol)、ヨウ化メチル (g, mmol) 及び K₂CO₃ (10 g, 55 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を600 mLの水-水溶液に攪拌しながら注ぎ入れた。生成物を酢酸エチルで抽出して単離し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-メチル化合物 I-181 を灰白色固体 (2.8 g, 80%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

10

【0659】

I-182 (N-H 誘導体) への加水分解: エステル I-180 (2.0 g, 5.58 mmol) / MeOH (20 ml) 溶液に、NaOH (0.45 g, 11.2 mmol) / 水溶液を添加し、次いで室温で16時間攪拌した。メタノール除去後、残渣水溶液を、-5℃まで冷却して、10% HCl で pH ~ 2 まで酸性にした。沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥して、I-182 (1.8 g, 86%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

20

【0660】

I-183 (N-CH₃ 誘導体) への加水分解: 化合物 I-183 を、化合物 I-182 の製造と同様にして、I-181 から95%収率で製造した。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

【0661】

(E)-3-(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)-アクリル酸, I-184: 攪拌している I-182 (2.1 g, 5 mmol) / MeOH (50 ml) 懸濁液に、室温で濃 HCl (50 ml) を添加した。生じた反応混合物を50℃で3時間加熱し、室温まで冷却し、200 ml の攪拌している水-水溶液に注ぎ入れた。生じた沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥して、I-184 の混合物を橙色固体 (1.6 g, 90%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

30

【0662】

(E)-3-(1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)-アクリル酸, I-185 の製造: 化合物 I-185 を、化合物 I-184 の製造と同様にして、I-183 から90%収率で製造した。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

【0663】

4,5-ジクロロ-チオフエン-2-スルホン酸 [(E)-3-(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)-アクリロイル]-アミド, I-186: 酸 I-184 (1.4 g, 6.06 mmol) / CH₂Cl₂ (28 ml) 混合物に、室温で順次、4-ジメチルアミノピリジン (1.48 g, 12.11 mmol)、3,4-ジクロロチオフエン-2-スルホンアミド (1.56 g, 6.67 mmol) 及び 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 (2.32 g, 12.11 mmol) を添加し、20時間攪拌した。溶媒除去後、残渣を酢酸 (1 g / 1 ml) に溶解し、水 (10 ml) で希釈した。生じた沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、真空中に乾燥して、化合物 I-186 (2.1 g, 78%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

40

【0664】

4,5-ジクロロ-チオフエン-2-スルホン酸 [(E)-3-(1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)-アクリロイル]-アミ

50

ド、I-187の製造：化合物I-187を、化合物I-186の製造と同様にして、I-185から79%収率で製造した。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

【0665】

「3-アミノオキシインドール」類縁化合物の製造のための一般手順：

【0666】

一般手順A-15：MeOH中のI-187（1当量）、アニリン（1.2当量）及びp-TsA-水和物（0.05当量）の混合物を、65℃に6時間加熱し、室温まで放冷した。真空下に濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、イミンを得た。イミン（1当量）／氷酢酸溶液に、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム（3当量）を添加し、2時間攪拌を継続した。生じた反応物を水でクエンチした。混合物を室温で30分間攪拌した。沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥して、3-アミノ-2-オキシインドール誘導体を得た。

10

【0667】

一般手順A-16：トルエン中のI-187（1当量）、アニリン（1.2当量）及びp-TsA-水和物（0.05当量）の混合物を、16時間加熱還流して、室温まで放冷した。反応物を塩化メチレンで希釈した。この混合物に、Na(CN)BH₃を少しずつ添加した。室温で2時間攪拌後、反応物を水でクエンチした。生じた沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥して、3-アミノ-2-オキシインドール誘導体を得た。

【0668】

P244の合成：方法A-15を用いて、I-186を2-ナフチルアミンと反応させて、P244を76%収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 6.78 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=29.0 Hz, 1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.80-7.90 (m, 5H), 8.66 (d, J=16.0 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H) LC/MS (78%) (ESI-) 計算値556.46 m/z, 実測値556.0 m/z.

20

【0669】

実施例283. P241の製造

方法A-16を用いて、I-186を2-ナフチルアミンと反応させて、P241を82%で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 5.40 (s, 1H), 6.54 (d, J=16 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=20.5, 8.0 Hz, 2H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.61 (dd, J=26.5, 8.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.94 (d, J=16.5 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H) LC/MS (82%) (ESI-) 計算値558.46 m/z, 実測値558.0 m/z.

30

【0670】

実施例284. P245の製造

方法A-15を用いて、I-186を2-ナフチルアミンと反応させて、P245を71%で得た。LC/MS 94%. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.17 (s, 3H), 6.77 (d, J=16 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=29.0 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.80-7.90 (m, 5H), 8.68 (d, J=16.0 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H) LC/MS (71%) (ESI-) 計算値570.48 m/z, 実測値568.5 m/z.

40

【0671】

実施例285. P242の製造

方法A-16を用いて、I-187を2-ナフチルアミンと反応させて、P242を94%収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) .

【0672】

実施例286. P252の製造

50

方法A-16を用いて、I-187を2, 4-ジクロロアニリンと反応させて、P252を99%収率で得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 3.18 (s, 3H), 5.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.51 (d, J=15.6 Hz, 2H), 7.01 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J=8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=16 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H) LC/MS (99%) (APCI-) 計算値589 m/z, 実測値588 m/z.

【0673】

実施例287. P268の製造

方法A-16を用いて、I-186を2, 4-ジクロロアニリンと反応させて、P268を99%収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆).

10

【0674】

実施例288. P270の製造

方法A-16を用いて、I-186を3, 4-ジフルオロアニリンと反応させて、P270を99%収率で得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 3.15 (s, 3H), 5.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.24 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.57 (d, J=16 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.07 (q, J=9.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=16 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H) LC/MS (95%) (ESI-) 計算値558.41 m/z, 実測値557 m/z

20

【0675】

実施例289. P247の製造

【0676】

4, 5-ジクロロ-チオフエン-2-スルホン酸 [(E)-3-(3-アミノ-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)-アクリロイル]-アミド, I-188: イサチン誘導体 I-187 (350 mg, 0.8 mmol) / MeOH (8 mL) 溶液に、~5℃でNH₄OH (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌しておき、次いで50 mLの水で希釈した。生じた沈殿を濾過して集め、空気で乾燥し、次いで氷酢酸 (8 mL) に懸濁した。この混合物に、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg) を添加し、2時間攪拌を継続した。生じた反応物を水でクエンチした。混合物を室温で30分間攪拌した。沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥して、アミノ誘導体 I-188 (300 mg, 85%) を得た。¹H-NMR; MS.

30

【0677】

P247の合成: CH₂Cl₂ (5 mL) 中のアミン I-188 (45 mg 0.1 mmol) 及びDMA P (45 mg) の溶液に、0℃でナフタレン-2-カルボニルクロリド (21 mg, 0.12 mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌しておいた。溶媒除去後、残渣を酢酸 (3 mL) に溶解して、氷-水 (50 mL) で希釈した。生じた沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥して、粗製物 (60 mg) を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、P247 (25 mg, 40%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆); 3.20 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.46 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.52 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H). LC/MS (97%) ESI- 計算値: 600.5 m/z, 実測値: 599.3 m/z (M-1).

40

【0678】

実施例290. P265の製造

4, 5-ジクロロ-チオフエン-2-スルホン酸 [(E)-3-(3-アミノ-1-メ

50

チル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-アクリロイル]-アミド I-188 (0.110 g, 0.25 mmol) を、クロロホルム (3 mL) に溶解した。氷酢酸 (0.043 mL, 0.75 mmol) を添加し、そのあと亜硝酸イソアミル (0.34 mL, 0.2525 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 30 分間攪拌して、1 時間にわたり室温まで放冷し、そのあと窒素下に濃縮し、デカント (廃棄せず) により水で 3 回洗浄し、窒素下に乾燥して、ジアゾニウム塩を得た。それをそのまま次の工程に使用した。IR (neat) は、 2100 cm^{-1} に強い吸収を示す。

【0679】

2-ナフトール (0.0540 g, 0.375 mmol) を 3 mL の乾燥トルエンに溶解した。四酢酸二ロジウム (II) (0.0055 g, 0.0125 mmol) を添加し、混合物を窒素下に 65℃ まで加熱した。この時点で、4-[(E)-3-(4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-オキソ-プロペニル]-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-ジアゾニウム (推定 0.250 mmol) / 1 mL 無水トルエン溶液を添加した。生じた混合物を 65℃ でもう 30 分間攪拌し、そのあと 1 時間にわたり室温まで冷却し、濃縮し、シリカゲル (勾配 MeOH / CH₂Cl₂) でクロマトグラフを行なった。画分 81 は、4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 { (E)-3-[1-メチル-3-(ナフタレン-2-イルオキシ)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-アクリロイル} -アミド, P265 を 6.5 mg 含有した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.30 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.23 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.9-7.8 (m, 9H), 8.05 (d, J=16.0 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H). LC/MS (87.3%) ESI-計算値 M=573.5, 実測値: 573.3 m/z

【0680】

実施例 291. P284 の製造

2-フルオロ-6-(ナフタレン-2-イルオキシ)-ベンゾニトリル, I-189 の合成: 電磁攪拌子を含む 20 mL のバイアルに、水素化ナトリウム (103.7 mg, 4.32 mmol, 鉱油中 60%) を添加し、そのあと無水 DMF (2 mL) を添加した。その結果ガスが発生した。この攪拌している反応混合物に、2-ナフトール (623 mg, 4.32 mmol) を固体のまま少しずつ 5 分間にわたり添加した。混合物を室温で 3 分間攪拌し、次いで 2, 6-ジフルオロベンゾニトリル (601 mg, 4.32 mmol) / 無水 DMF を一度に添加した。反応混合物を油浴中 100℃ で全部で 2 時間加熱し、室温まで放冷した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、生じた混合物を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。あわせた有機抽出層を水 (3 x 20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して、その後の工程に使用するのに十分な純度 (2-ナフトールを含有) の I-189 を褐色固体 (1.216 g) として得た。¹H NMR.

【0681】

1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-イルアミン, I-190 の合成: 2-フルオロ-6-(ナフタレン-2-イルオキシ)-ベンゾニトリル (966 mg, 3.67 mmol) 及び電磁攪拌子を含む 20 mL のバイアルに、無水 N, N-ジメチルアセトアミドを添加し、混合物が溶液になるまで攪拌した。メチルヒドラジン (39 µL, 7.34 mmol) を添加し、バイアルに蓋をし、反応混合物を油浴中 120℃ におき、その温度で一晩攪拌した。反応混合物を 130℃ で更に 3 時間加熱した。冷却した反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 15 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して、1.03 g の黄褐色固体を得た。この残渣を、溶離液として CH₂Cl₂ 次いで 9:1 CH₂Cl₂ / EtOAc を用いるシリカゲル (120 g) フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、770 mg の I-190 の灰白色固体を得

た。この物質は、その後の反応に使用するのに十分な純度があると判断された。¹H NMR, MS.

【0682】

4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホン酸[1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-イル]-アミド, P284の合成: 電磁攪拌子を備えた5 mLのバイアルに、I-190 (37 mg, 0.13 mmol)、無水CH₂Cl₂ (1 mL)、N, N-ジメチルアミノピリジン (17.2 mg, 0.141 mmol) 及び4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホニルクロリドを添加した。反応混合物を室温で36時間攪拌し、生じた固体を濾過し、CH₂Cl₂ですすぎ洗いして、乾燥後、18.5 mgのP284を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.16 (s, 3H), 6.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.87 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H). MS (ESI+) 計算値 (M+H) 504.4; 実測値: 504.4

10

【0683】

実施例292. P056の製造

一般手順(A-2)を用い、チオフェン-2-スルホン酸[(E)-3-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-アミド(I-8)を、2, 4-ジクロロベンジルブロミドと反応させて、化合物P056を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆). MS (ESI⁻): 505.1 (M-1), LC-MS: 96% 純度.

20

【0684】

実施例293. P347の製造

一般手順A-8に従い、アクリル酸I-137Bを、4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミドと反応させて、化合物P347を得た。¹H-NMRと一致した。

【0685】

実施例294. P350の製造

7-ブロモ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール, I-191の合成: NaH (油中60%, 526 mg, 13.15 mmol, 1.5当量)を、-10℃で、7-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール[Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641 (2001)]の方法に従い、I-30と同様にして製造した(2 g, 8.77 mmol, 1当量)/DMF (30 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温まで加温して、30分間攪拌した。2, 4-ジクロロベンジルクロリド(2.06 g, 10.52 mmol, 1.2当量)/DMF (10 mL)溶液を、-10℃で2.5分間にわたり徐々に添加した。反応混合物を室温まで温まるままにして1時間攪拌した。反応混合物を10% HCl/水/エーテル(1:1:2, 40 mL)混合物の攪拌した溶液に注ぎ入れて、水層をエーテル(2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3 x 75 mL)、ブライン(75 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を褐色固体として得た。粗生成物にエーテル(4 mL)を添加し、-78℃まで冷却し、濾過して、I-191(2.49 g, 73%)を灰白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)で構造を確認した。

30

40

【0686】

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸エチルエステル, I-192の合成: BuLi (1.6 M/ヘキサン, 0.97 mL, 1.55 mmol, 1.5当量)を、-78℃でAr雰囲気下に7分間にわたりゆっくり、I-191(400 mg, 1.03 mmol, 1当量)/エーテル(7 mL)溶液に添加した。反応混合物を-78℃で更に30分間攪拌した。反応混合物にクロロギ酸エチル(0.2 mL, 2.07 mmol, 2当量)をゆっくり添加し、室温まで

50

温まるままにして、室温で30分間攪拌した。反応混合物を10% HCl水溶液(5 mL)添加によりクエンチした。有機層を水(2 × 10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、I-192 (mg, 98%)を褐色油状物として得た。MS (AP⁺): 380, 382 (M+1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)で構造を確認した。

【0687】

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸, I-193の合成: 2N NaOH水溶液(2.5 mL, 5 mmol, 5当量)を、エステルI-192 (381 mg, 1 mmol, 1当量) / MeOH / THF (1:1, 4 mL)溶液に添加した。反応混合物を75℃で1時間加熱攪拌した。反応混合物を濃縮し、-70℃まで冷却し、10% HCl水溶液(6 mL)添加によりクエンチして、EtOAc (4 mL)で抽出した。有機層を水(2 × 4 mL)、ブライン(4 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して、濃縮した。生じた物質をヘキサン(2 × 2 mL)とともに摩砕し、乾燥して、I-193 (262 mg, 74%)を灰白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)で構造を確認した。

【0688】

P350の合成: 4, 5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド(23.2 mg, 0.1 mmol, 1当量)を、室温で、無水CH₂Cl₂ (0.5 mL)中のI-193 (35 mg, 0.1 mmol, 1当量)及びDMAP (24.5 mg, 0.2 mmol, 2当量)の溶液に添加し、そのあとEDCI (38 mg, 0.2 mmol, 2当量)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで0℃で2日間放置した。反応混合物を室温まで加温し、10% HCl水溶液(1 mL)添加によりクエンチして、EtOAc (1 mL)で抽出した。有機層を水-ブライン, 1:1 (3 × 1 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物(51 mg)を淡褐色固体として得た。粗製物質をヘキサン(2 × 1 mL)とともに摩砕し、そのあとヘキサン-MeOH, 30:1 (1 mL)とともに摩砕して、P350 (45 mg, 79%)を灰白色固体として得た。LC-MS (95%): ESI⁻計算値564 m/z, 実測値: 564. ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.24 (d, J=0.8 Hz, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H).

【0689】

実施例295. P417の製造

P350の製造について記載した手順と同様にして、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(19.3 mg, 0.1 mmol, 1当量)を、室温で、無水CH₂Cl₂ (Aldrich, 0.5 mL)中のI-193 (35 mg, 0.1 mmol, 1当量)及びDMAP (24.5 mg, 0.2 mmol, 2当量)の溶液に添加し、そのあとEDCI (38 mg, 0.2 mmol, 2当量)を添加して、P417 (42 mg, 79%)をベージュ色固体として得た。LC-MS (98%): ESI⁻計算値526 m/z, 実測値: 526. ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.22 (d, J=1.2 Hz, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H).

【0690】

実施例296. P354の製造

[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル]-オキソ酢酸エチルエステル, I-194の合成: n-BuLi (2.

5 M／ヘキサン，0.31 mL，0.78 mmol，1.5 当量）の溶液を、−78℃でアルゴン雰囲気下に7分間にわたりゆっくり、プロミド I-191（200 mg，0.517 mmol，1 当量）／無水 Et₂O（4 mL）溶液に添加した。反応混合物を−78℃で20分間撹拌した。シュウ酸エチル（0.146 mL，1.034 mmol，2.0 当量）を、−78℃で2分間にわたりゆっくり添加し、反応混合物を水-氷浴中0℃まで加温した。反応混合物を室温まで加温し、10% HCl 水溶液（3 mL）添加によりクエンチして、エーテル（3 mL）で抽出した。有機層を水（2 x 6 mL）、ブライン（6 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、I-194（215 mg，100%）を橙色油状物として得た。¹H-NMR（500 MHz，CDCl₃）で構造を確認した。

10

【0691】

[1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル]-オキソ酢酸，I-195の合成：2 N NaOH 水溶液（0.29 mL，0.58 mmol，1.1 当量）を、0℃で2分間にわたりゆっくり、I-194（215 mg，0.53 mmol，1 当量）／THF-MeOH，1：1（4 mL）溶液に添加した。反応混合物を0℃で30分間撹拌し、次いで室温まで加温した。2 N NaOH 水溶液（0.24 mL，0.48 mmol，0.9 当量）を一度に添加し、反応混合物を15分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、10% HCl 水溶液（1 mL）を添加し、そのあとエーテル（2 mL）で抽出した。有機層を水（3 x 2 mL）、ブライン（2 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、I-195（141 mg，95%）を黄色固体として得た。LC-MS（98%）：ESI⁻計算値380.2 m/z，実測値：380.2。¹H-NMR（500 MHz，CDCl₃）で構造を確認した。

20

【0692】

P354の合成：P350の製造について記載した手順と同様にして、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミド（22 mg，0.11 mmol，1 当量）を、室温で、無水CH₂Cl₂（0.6 mL）中のI-195（40 mg，0.11 mmol，1 当量）及びDMA P（26 mg，0.2 mmol，2 当量）の溶液に添加し、そのあとEDCI（40 mg，0.2 mmol，2 当量）を添加して、粗生成物を黄色固体として得た。粗製物質をMTBE（2 mL）とともに摩砕し、1分間沸騰させ、溶液を濾過し、室温でMTBE（2 x 0.5 mL）、ヘキサン（2 mL）で洗浄して、P354（28 mg，46%）を黄色固体として得た。LC-MS（100%）：AP⁻計算値572 m/z，実測値：572。¹H-NMR（DMSO-d₆）2.27（d，J=0.8 Hz，3H），5.57（s，2H），6.14（d，J=8.4 Hz，1H），7.15-7.19（m，2H），7.35（s，1H），7.54（d，J=2.0 Hz，1H），7.73（dd，J=8.6，2.6 Hz，1H），7.76-7.82（m，2H）。

30

【0693】

実施例297．P351の製造

一般手順A-8に従い、アクリル酸 I-137Aを、4-フルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P351を得た。¹H-NMRと一致した。

【0694】

40

実施例298．P352の製造

一般手順A-8に従い、アクリル酸 I-137Aを2-クロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P352を得た。¹H-NMRと一致した。

【0695】

実施例299．P353の製造

一般手順A-8に従い、アクリル酸 I-137Aを、3-クロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物P353を得た。¹H-NMRと一致した。

【0696】

実施例300．P355の製造

一般手順A-8に従い、アクリル酸 I-137Aを、3,4-ジクロロベンゼンスル

50

ホンアミドと反応させて、化合物 P 3 5 5 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0697】

実施例 301. P 3 5 6 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、2, 4-ジクロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 5 6 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0698】

実施例 302. P 3 5 7 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 5 7 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0699】

実施例 303. P 3 5 8 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、2, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 5 8 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0700】

実施例 304. P 3 5 9 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、2, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 5 9 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0701】

実施例 305. P 3 6 0 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 6 0 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0702】

実施例 306. P 3 6 1 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、3, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 6 1 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0703】

実施例 307. P 3 6 3 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、3-フルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 6 3 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0704】

実施例 308. P 3 6 4 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、2-フルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 6 4 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0705】

実施例 309. P 3 6 5 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、4-クロロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 6 5 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0706】

実施例 310. P 3 6 6 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、4-メトキシベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 6 6 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0707】

実施例 311. P 3 7 3 の製造

一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-137A を、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 7 3 を得た。¹H-NMR と一致した。

実施例 312. P 3 6 7 の製造

2, 4, 5-トリフルオロ N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-196 の合成: 攪拌子を備えた 8 mL のバイアルに、室温で酸 I-34 (300 mg, 1.37 mmol)

10

20

30

40

50

)、無水 CH_2Cl_2 (4 mL)、2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミド (346 mg, 1.64 mmol)、DMA P (200 mg, 1.64 mmol) 及び EDCI (314 mg, 1.64 mmol) を入れた。バイアルを蓋で密封し、室温で17時間反応させておいた。バイアル内容物を分液漏斗に移し、 CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈した。次いで、水 (20 mL) 及び1M HCl (20 mL) を漏斗に添加し、有機層を取り出した。水層をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層部分を合わせ、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、褐色油状物を得た。粗生成物を氷冷 CH_2Cl_2 (2 mL) とともに摩砕して、不溶固体を得た。この固体を吸引濾過により集め、氷冷 CH_2Cl_2 (4 mL) で洗浄して、135 mg の I-196 を黄色固体として得た (24%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) LC/MS (87%)

10

【0708】

アシルスルホンアミドのアルキル化のための一般手順 (A-17) :

【0709】

室温にあるアシルスルホンアミド/THF溶液に、3当量のカリウムt-ブトキシドを添加した。相当するハロゲン化アリールを添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、10% HClで酸性にした。有機層を水 (3 x)、ブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮し、残渣を、40℃でジクロロメタンとともに摩砕することにより又は溶離液としてメタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0710】

P367の合成: 一般手順 (A-17) に従い、アシルスルホンアミド I-196 を、3-メトキシベンジルブロミドでアルキル化して、P367を得た (30%)。LC/MS (95%) ESI-計算値 532.5 m/z, 実測値: 531.5 m/z。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

【0711】

実施例 313. P368の製造

3, 4-ジフルオロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-197の合成: I-196について記載した手順に従い、I-34を、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、I-197を得た。濾過後、223 mg の I-197 を黄色固体として単離した (41%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) LC/MS (99%)

30

【0712】

一般手順 (A-17) に従い、アシルスルホンアミド I-197 を、3-メトキシベンジルブロミドでアルキル化して、P368を得た (19%)。LC/MS (97%) ESI-計算値 514.5 m/z, 実測値: 513.7 m/z。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

【0713】

実施例 314. P369の製造

一般手順 (A-17) に従い、アシルスルホンアミド I-197 を、4-(クロロメチル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾールでアルキル化して、P369を得た (31%)。LC/MS (92%) ESI-計算値 503.5 m/z, 実測値: 502.4 m/z。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

40

【0714】

実施例 315. P370の製造

一般手順 (A-17) に従い、アシルスルホンアミド I-196 を、4-(クロロメチル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾールでアルキル化して、P370を得た (18%)。LC/MS (96%) ESI-計算値 521.5 m/z, 実測値: 520.6 m/z。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 1.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.40 (d, $J=15.6$ Hz, 2H), 7.

50

0.9 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (ddd, $J = 10.0, 10.0, 6.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 18.0, 6.4$ Hz, 1H), 12.8 (s, 1H)

【0715】

実施例 316. P374 の製造

一般手順 (A-17) に従い、アシルスルホンアミド I-197 を、3, 5-ジメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、P374 を得た (20%)。LC/MS (97%) ESI-計算値 544.6 m/z, 実測値: 543.6 m/z. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)

10

【0716】

実施例 317. P375 の製造

一般手順 (A-17) に従い、アシルスルホンアミド I-196 を、3, 5-ジメトキシベンジルブロミドでアルキル化して、P375 を得た (37%)。LC/MS (98%) ESI-計算値 562.5 m/z, 実測値: 561.5 m/z. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)

【0717】

実施例 318. P378 の製造

(5-フルオロ-3-メチル-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インドール (I-198A) の合成: 一般方法 A-18: 攪拌子を備えた 40 mL のバイアルに、室温で、7-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール [Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641 (2001)] の方法に従い、I-30 と同様にして製造した] (1.10 g, 4.78 mmol)、無水ジオキサン (9.5 mL)、2-ナフトール (1.03 g, 7.17 mmol)、CuI (91.0 mg, 0.478 mmol)、N, N-ジメチルグリシン塩酸塩 (200 mg, 1.43 mmol) 及び Cs_2CO_3 (3.12 g, 9.56 mmol) を入れた。混合物を 15 分間アルゴンで脱気し、蓋で密封し、次いで 65 時間の間 100 °C で油浴中に置いた。反応を水 (50 mL) でクエンチして、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機層部分を合わせ、水 (2 x 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、暗褐色油状物を得た。油状物を、溶離液として 5% EtOAc/ヘキサンの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、791 mg の I-198A を黄色固体として得た (57%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

20

30

【0718】

3-[5-フルオロ-3-メチル-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-インドール-1-イル]-プロピオン酸 (I-200A) の合成: 一般方法 A-19: 攪拌子を備えた 18 mL のバイアルに、室温で、化合物 Ib-1 (500 mg, 1.72 mmol)、アクリル酸メチル (3.10 mL, 34.4 mmol) 及び DBU (257 μL , 1.72 mmol) を入れた。バイアルを 1 分間 N_2 でパージし、蓋で密封し、室温で 18 時間反応させた。反応を 1 M HCl 水溶液 (8 mL) でクエンチして、10 分間攪拌した。分液漏斗に移した後、更に 1 M HCl 水溶液 (50 mL) を添加し、そのあと CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) で抽出した。有機層部分を合わせ、水 (60 mL) 及びブライン (60 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、749 mg の I-199A を黄色油状物として得た。攪拌子を備えた 40 mL のバイアルに、室温で、粗製の化合物 Ib-2 (600 mg, 1.59 mmol)、THF (7.40 mL)、MeOH (3.70 mL) 及び 50% NaOH 水溶液 (3.34 mL, 1.67 mmol) を入れた。10 分後、反応を飽和 NaHCO_3 溶液 (75 mL) でクエンチして、 Et_2O (100 mL) で抽出した。 Et_2O 層を飽和 NaHCO_3 溶液 (2 x 75 mL) で洗浄した。水層部分をあわせて、3 M HCl で pH 1 まで酸性にして、 CH_2Cl_2 (3 x 80 mL) で抽出した。有機層部分を合わせて、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、338 mg の I-200A を橙色油状物として得た (1-

40

50

198AからI-200Aへの収率54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
【0719】

P378の合成: 2, 4, 5-トリフルオロN- {3- [5-フルオロ-3-メチル-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-インドール-1-イル]-プロピオニル}-ベンゼンスルホンアミド: 一般方法A-20: 攪拌子を備えた8 mLのバイアルに、I-200A (65.0 mg, 0.179 mmol)、CH₂Cl₂ (1.2 mL)、2, 4, 5-トリフルオロフェニルスルホンアミド (45.4 mg, 0.215 mmol)、DMA P (52.5 mg, 0.430 mmol) 及びEDCI (85.9 mg, 0.448 mmol)を入れた。混合物を室温で18時間攪拌した。反応を1 M HCl水溶液 (3 mL) でクエンチして、10分間攪拌した。分液漏斗に移した後、更に1 M HCl水溶液 (30 mL) を添加し、そのあとCH₂Cl₂ (2 x 30 mL) で抽出した。有機層部分を合わせて、水 (35 mL)、ブライン (35 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、78.3 mgのP378を白色固体として得た (79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) LC/MS純度 (92%)

10

【0720】

実施例319. P380の製造

P378の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-200A (65.0 mg, 0.179 mmol) を、無水CH₂Cl₂ (1.2 mL) 中の4, 5-ジクロロチオフエン-2-スルホンアミド (49.9 mg, 0.215 mmol)、DMA P (52.5 mg, 0.430 mmol)、及びEDCI (85.9 mg, 0.448 mmol) と反応させた。粗生成物を、20% EtOAc/ヘキサン、1% AcOHの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、64.5 mgのP380を白色固体として単離した (63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H), 2.78 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.36 (t, J=6.8 Hz, 2H), 6.54 (dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.81 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H). HPLC純度 (99%), MS (ESI-) 計算値: 576.5 m/z, 実測値: 577.1 m/z

20

30

【0721】

実施例320. P379の製造

P378の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-200A (65.0 mg, 0.179 mmol) を、無水CH₂Cl₂ (1.2 mL) 中の3, 4-ジフルオロフェニルスルホンアミド (49.9 mg, 0.215 mmol)、DMA P (52.5 mg, 0.430 mmol)、及びEDCI (85.9 mg, 0.448 mmol) と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOHの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、48.3 mgのP379を白色固体として単離した (50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)、HPLC純度 (97%)。

40

【0722】

実施例321. P381の製造

P378の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-200A (65.0 mg, 0.179 mmol) を、無水CH₂Cl₂ (1.2 mL) 中の3-クロロフェニルスルホンアミド (49.9 mg, 0.215 mmol)、DMA P (52.5 mg, 0.430 mmol)、及びEDCI (85.9 mg, 0.448 mmol) と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOHの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、86.7 mgのP381を白色固体として単離した (90%)。¹H NMR (400 MHz

50

, DMSO-d₆). HPLC 純度 (95%), MS: 理論値 (537.0), 実測値 (535.3)

【0723】

実施例 322. P382 の製造

7-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール, I-198B の合成: 一般方法 A-18 に従い、7-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール (1.60 g, 7.02 mmol) を、無水ジオキサン (14 mL) 中の 2, 4-ジクロロフェノール (1.72 g, 10.5 mmol)、CuI (134 mg, 0.702 mmol)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩 (293 mg, 2.10 mmol)、及び Cs₂CO₃ (4.57 g, 14.0 mmol) と反応させた。粗生成物を、5% EtOAc/ヘキサン の溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、746 mg の I-198B を黄色油状物として得た (34%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

10

【0724】

3-[7-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 (I-200B) の合成: 一般方法 A-19 に従い、I-198B (690 mg, 2.22 mmol) を、アクリル酸メチル (4.00 mL, 44.4 mmol)、及び DBU (348 mL, 2.33 mmol) と反応させた。濃縮後、882 mg の I-199B を橙色油状物として単離した。粗製の I-199B (880 mg, 2.22 mmol) を、THF (10.3 mL)、MeOH (5.17 mL) 及び 50% NaOH 水溶液 (4.66 mL, 2.33 mmol) を用いて鹼化した。最初の処理で、320 mg の I-200B を白色固体として得た。エーテル層の容積を減らし、1M HCl 水溶液 (35 mL) で洗浄して、CH₂Cl₂ (2 x 60 mL) で抽出した。有機層部分を合わせて、水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄して、乾燥 (MgSO₄) した。濃縮後、279 mg の I-200B を淡橙色固体として単離した。化合物 I-200B の二つの部分は ¹H NMR により同一であったので、合わせて、599 mg の I-200B を得た (I-198B から I-200B へ 70%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

20

【0725】

P382 の合成: P378 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-200B (70.0 mg, 0.183 mmol) を、無水 CH₂Cl₂ (1.2 mL) 中の 2, 4, 5-トリフルオロフェニルスルホンアミド (46.5 mg, 0.220 mmol)、DMAP (53.6 mg, 0.439 mmol)、及び EDCI (87.8 mg, 0.458 mmol) と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOH の溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、73.0 mg の P382 を黄色油状物として単離した (70%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) HPLC 純度 (85%)

30

【0726】

実施例 323. P384 の製造

P378 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-200B (70.0 mg, 0.183 mmol) を、無水 CH₂Cl₂ (1.2 mL) 中の 4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド (51.1 mg, 0.220 mmol)、DMAP (53.6 mg, 0.439 mmol)、及び EDCI (87.8 mg, 0.458 mmol) と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOH の溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、84.8 mg の P38 を黄褐色固体として単離した (78%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) HPLC 純度 (94%)

40

【0727】

実施例 324. P383 の製造

P378 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-200B (70.0 m

50

g, 0.183 mmol) を、無水 CH_2Cl_2 (1.2 mL) 中の 3, 4-ジフルオロフェニルスルホンアミド (42.5 mg, 0.220 mmol)、DMA P (53.6 mg, 0.439 mmol)、及び EDCI (87.8 mg, 0.458 mmol) と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOH の溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、66.5 mg の P 383 を白色固体として単離した (65%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 2.13 (s, 3H), 2.74 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J=10.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.67–7.78 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 12.25 (br s, 1H). HPLC 純度 (88%), MS (ESI-) 計算値: 556.4 m/z, 実測値: 555.1 m/z.

10

【0728】

実施例 325. P 385 の製造

P 378 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-200B (70.0 mg, 0.183 mmol) を、無水 CH_2Cl_2 (1.2 mL) 中の 3-クロロフェニルスルホンアミド (42.2 mg, 0.220 mmol)、DMA P (53.6 mg, 0.439 mmol)、及び EDCI (87.8 mg, 0.458 mmol) と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOH の溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、72.2 mg の P 385 を白色固体として単離した (71%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) HPLC 純度 (90%)

20

【0729】

実施例 326. P 386 の製造

7-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール (1-198C) の合成: 一般方法 A-18 に従い、7-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール (727 mg, 3.19 mmol) を、無水ジオキサン (6.4 mL) 中の 3, 4-ジクロロフェノール (779 mg, 4.78 mmol)、CuI (60.8 mg, 0.319 mmol)、N, N-ジメチルグリシン塩酸塩 (134 mg, 0.957 mmol)、及び Cs_2CO_3 (2.07 g, 6.38 mmol) と反応させた。粗生成物を、5% EtOAc/ヘキサンの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、506 mg の I-198C を黄色油状物として得た (34%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3).

30

【0730】

3-[7-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチル-インドール-1-イル]-プロピオン酸 (I-200C) の合成: 一般方法 A-19 に従い、I-198C (450 mg, 1.45 mmol) を、アクリル酸メチル (2.61 mL, 29.0 mmol)、及び DBU (227 mL, 1.52 mmol) と反応させた。濃縮後、584 mg の I-199C を橙色油状物として単離した。粗製の I-199C (580 mg, 1.46 mmol) を、THF (6.80 mL)、MeOH (3.40 mL) 及び 50% NaOH 水溶液 (3.07 mL, 1.53 mmol) を用いて鹼化した。エーテル層の容積を減らし、1M HCl 水溶液 (35 mL) で洗浄して、 CH_2Cl_2 (2 x 60 mL) で抽出した。有機層部分を合わせて、水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄して、乾燥 (MgSO_4) した。濃縮後、240 mg の I-200C を黄色油状物として単離した (I-198C から I-200C への収率 43%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

40

【0731】

P 386 の合成: P 378 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-200C (65.0 mg, 0.170 mmol) を、無水 CH_2Cl_2 (1.2 mL) 中の 2

50

、4, 5-トリフルオロフェニルスルホンアミド (43.1 mg, 0.204 mmol)、DMA P (49.8 mg, 0.408 mmol)、及びEDC I (81.5 mg, 0.425 mmol)と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOHの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、80.6 mgのP386を緑色固体として単離した (82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)。HPLC純度 (93%)

【0732】

実施例327. P388の製造

P378の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-200C (75.0 mg, 0.196 mmol)を、無水CH₂Cl₂ (1.2 mL)中の4, 5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド (54.5 mg, 0.235 mmol)、DMA P (57.4 mg, 0.470 mmol)、及びEDC I (93.9 mg, 0.490 mmol)と反応させた。粗生成物を、20% EtOAc/ヘキサン、1% AcOHの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、93.0 mgのP388を緑色固体として単離した (79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) HPLC純度 (93%)。

【0733】

実施例328. P387の製造

P378の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-200C (65.0 mg, 0.170 mmol)を、無水CH₂Cl₂ (1.2 mL)中の3, 4-ジフルオロフェニルスルホンアミド (39.4 mg, 0.204 mmol)、DMA P (49.8 mg, 0.408 mmol)、及びEDC I (81.5 mg, 0.425 mmol)と反応させた。粗生成物を、30% EtOAc/ヘキサン、1% AcOHの溶媒系を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。濃縮及びトルエン共沸 (3 x 75 mL) 後、62.7 mgのP387を緑色固体として単離した (66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.13 (s, 3H), 2.69 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.27 (t, J=6.8 Hz, 2H), 6.58 (dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 12.24 (br s, 1H)。HPLC純度 (95%)
MS (ESI-) 計算値: 556.4 m/z, 実測値: 556.9 m/z

【0734】

実施例329. P389の製造

攪拌子を備えた8 mLのバイアルに、室温で、I-36 (250 mg, 0.576 mmol)及び無水THF (2.8 mL)を入れた。黄色溶液を、氷浴を用いて0℃まで冷却し、次いでNaH (60%) (69.2 mg, 1.73 mmol)をゆっくり少しずつ添加した。溶液は黄色から鮮紅色に変わった。混合物を室温まで温まるままにし、次いで0℃まで再冷却して、そのあと2-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (192 mg, 0.981 mmol)を添加した。バイアル内容物を18時間の間反応させておいた。反応を水 (1 mL)及び1 M HCl水溶液 (3 mL)で注意深くクエンチして、10分間攪拌しておいた。物質を分液漏斗に移した後、水 (15 mL)及び1 M HCl水溶液 (15 mL)を添加して、EtOAc (3 x 40 mL)で抽出した。有機層部分を合わせて、水 (40 mL)及びブライン (40 mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、濃縮して、黄色固体を得た。粗製物質を氷冷CH₂Cl₂ (30 mL)とともに摩砕し、固体を吸引濾過により集め、そのあと更に氷冷CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)で洗浄した。濾過後、193 mgのP389を淡黄色固体として単離した (61%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO)。HPLC純度 (95%)

【0735】

実施例330. P390の製造

10

20

30

40

50

4, 5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 { (E) - 3 - [1 - (3 - シアノーベンジル) - 5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 7 - イル] - アクリロイル } - アミド : P 3 8 9 の製造に類似した方法で、化合物 I - 3 6 (2 5 0 m g , 0 . 5 7 6 m m o l) を、無水 T H F (2 . 8 m L) 中の N a H (6 0 %) (6 9 . 2 m g , 1 . 7 3 m m o l) 及び 3 - (ブロモメチル) ベンゾニトリル (1 9 2 m g , 0 . 9 8 1 m m o l) を用いてアルキル化した。濾過後、1 8 6 m g の P 3 9 0 を黄緑色固体として単離した (5 9 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) 2 . 2 6 (s , 3 H) , 5 . 5 9 (s , 2 H) , 6 . 3 2 (d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 5 (d d , J = 1 0 . 0 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (b r s , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 4 7 (m , 3 H) , 7 . 6 9 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H) . H P L C 純度 (8 7 %) , M S (E S I -) 計算値 : 5 4 7 . 5 m / z , 実測値 : 5 4 6 . 2 m / z

10

【 0 7 3 6 】

実施例 3 3 1 . P 3 9 1 の製造

P 3 8 9 の製造に類似した方法で、化合物 I - 3 6 (2 5 0 m g , 0 . 5 7 6 m m o l) を、無水 T H F (2 . 8 m L) 中の N a H (6 0 %) (6 9 . 2 m g , 1 . 7 3 m m o l) 及び 4 - (ブロモメチル) ベンゾニトリル (1 9 2 m g , 0 . 9 8 1 m m o l) を用いてアルキル化した。濾過後、9 0 . 8 m g の P 3 9 1 を黄緑色固体として単離した (2 9 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , d_6 - D M S O) . H P L C 純度 (9 5 %)

20

【 0 7 3 7 】

実施例 3 3 2 . P 3 9 6 の製造

P 0 6 7 (4 . 0 g , 6 . 7 5 m m o l) / T H F (3 2 m L) 溶液に、水 (1 . 6 m L) を添加した。2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (4 . 6 g , 2 0 . 3 m m o l) を一度に添加し、生じた溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下に濃縮し、有機溶媒を除去して、エタノール (6 0 m L) を添加した。生じた混合物を 1 時間加熱還流して、一晩室温まで自然に放冷した。生じた懸濁液を濾過して、洗液が無色になるまでエタノールで洗浄した。生じた固体をアセトニトリルとともに還流して、残存 P 0 6 7 を除去し、一晩室温まで放冷した。生じた固体を還流しているエタノールで処理し、室温まで冷却し、濾過し、5 5 °C で真空下に一晩乾燥して、1 . 7 2 g の P 3 9 6 を得た (4 2 %) 。 M S E S I - 計算値 6 0 6 . 3 m / z , 実測値 : 6 0 5 . 1 m / z . $^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6)

30

【 0 7 3 8 】

実施例 3 3 3 . P 3 9 7 の製造

P 3 9 6 (1 . 3 g , 2 . 1 6 m m o l) / T H F (6 6 m L) 溶液に、水 (0 . 5 2 m L) を添加して、溶液を 0 ~ 5 °C まで冷却した。ホウ水素化ナトリウム (4 0 9 m g , 1 0 . 8 m m o l) を 5 分間にわたり少しずつ添加して、混合物を 3 0 分間攪拌した。反応混合物を E t O A c (7 5 m L) で希釈して、半飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 x 8 0 m L) 、水 (2 x 4 0 m L) 、及びブライン (5 0 m L) で洗浄した。溶液を真空下に濃縮し、生じた固体を E t O A c とともに摩砕し、濾過し、真空下に乾燥した。生じた固体をジエチルエーテルとともに 2 回摩砕し、真空下に乾燥して、1 . 0 7 g (8 2 %) の P 3 9 7 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6) .

40

【 0 7 3 9 】

実施例 3 3 4 . P 3 9 8 の製造

T H F (1 5 m L) 中の P 3 9 6 (3 0 0 m g , 0 . 4 9 5 m m o l) 及び 2 - メチル - 2 - ブテン (4 9 5 u L , 0 . 9 9 m m o l) の溶液に、5 分間にわたり、水 (3 . 6 m L) 中の亜塩素酸ナトリウム (2 4 6 m g , 2 . 7 2 m m o l) 及びリン酸二水素ナトリウム (4 1 6 m g , 3 . 4 6 m m o l) の溶液を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、追加量の水 (3 . 6 m L) 中の亜塩素酸ナトリウム (2 4 6 m g , 2 . 7 2 m m o l) 及びリン酸二水素ナトリウム (4 1 6 m g , 3 . 4 6 m m o l) を添加して、反応物を

50

室温で更に2時間攪拌した。層を分離して、有機層を1 N塩酸水溶液(15 mL)、水(2 x 15 mL)、及びブライン(15 mL)で洗浄した。生じた溶液を真空下に濃縮し、生じた固体をジクロロメタンとともに40℃で2時間処理し、一晚室温まで自然に放冷した。生じた懸濁液を濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄し、35℃で真空下に乾燥して、151 mgのP398を得た(50%)。¹H NMR(DMSO-d₆) LC/MS(93%)ESI-計算値622.3 m/z, 実測値: 621.3 m/z

【0740】

実施例335. P402の製造

P402の合成: 攪拌子を備えた8 mLのバイアルに、室温で、化合物I-196(100 mg, 0.243 mmol)及び無水DMF(500 µL)を入れた。黄色溶液を氷浴中0℃まで冷却し、次いでNaH(60%)(29.2 mg, 0.729 mmol)を添加した。赤色混合物を室温まで加温し、次いで0℃まで再冷却し、そのあと2-クロロメチルーイミダゾ[1,2-a]ピリジン(48.7 mg, 0.292 mmol)を添加した。混合物を室温まで加温し、17時間の間反応させておいた。水(2 mL)及び1 M HCl(4 mL)で反応をクエンチした。生じた固体を吸引濾過により集め、氷冷CH₂Cl₂(4 mL)で洗浄し、高真空オープン中70℃で5時間乾燥した。乾燥後、14.3 mgのP402を黄褐色固体として単離した(11%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS(74%)

【0741】

実施例336. P395の製造

P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-36(250 mg, 0.576 mmol)を、無水DMF(2.8 mL)中の2-クロロメチルーイミダゾ[1,2-a]ピリジン(115 mg, 0.692 mmol)及びNaH(60%)(138 mg, 3.46 mmol)と反応させた。乾燥後、233 mgのP395を黄褐色固体として単離した(72%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 2.22(s, 3H), 5.49(s, 2H), 6.24(d, J=15.6 Hz, 1H), 6.87(m, 1H), 7.04(dd, J=10.8, 2.8 Hz, 1H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.36(br s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.48(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.22(d, J=15.2 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.43(d, J=6.8 Hz, 1H). HPLC純度(89%), MS(ESI-)計算値: 562.5 m/z, 実測値: 563.1 m/z

【0742】

実施例337. P399の製造

P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-197(100 mg, 0.254 mmol)を、無水DMF(500 µL)中の2-クロロメチルーイミダゾ[1,2-a]ピリジン(50.8 mg, 0.305 mmol)及びNaH(60%)(30.5 mg, 0.762 mmol)と反応させた。乾燥後、16.2 mgのP399を黄褐色固体として単離した(12%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS(94%)

【0743】

実施例338. P400の製造

3-クロロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチルー1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-201の合成: I-196の製造方法に従い、I-34(300 mg, 1.37 mmol)、無水CH₂Cl₂(4 mL)、3-クロロベンゼンスルホンアミド(314 mg, 1.64 mmol)、DMAP(200 mg, 1.64 mmol)及びEDCI(314 mg, 1.64 mmol)を用いて、I-201を合成した。濾過後、286 mgのI-201を黄色固体として単離した(53%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS(98%)

【0744】

P400の合成: P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-20

10

20

30

40

50

1 (100 mg, 0.255 mmol) を、無水DMF (500 μ L) 中の2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (51.0 mg, 0.306 mmol) 及びNaH (60%) (30.7 mg, 0.765 mmol) と反応させた。乾燥後、83.0 mg のP400を黄色固体として単離した (62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.24 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.40 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=2.4, 10.0 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.10 (d, J=15.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J=6.8 Hz, 1H). LC/MS (95%), MS (ESI-) 計算値: 522.0 m/z, 実測値: 521.5 m/z

10

【0745】

実施例339. P401の製造

3-フルオロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-202の合成: I-196の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水CH₂Cl₂ (4 mL)、3-フルオロベンゼンスルホンアミド (287 mg, 1.64 mmol)、DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 及びEDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-202を合成した。濾過後、212 mg のI-202を黄色固体として単離した (41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (97%)

20

【0746】

P401の合成: P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-202 (100 mg, 0.266 mmol) を、無水DMF (500 μ L) 中の2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (53.1 mg, 0.319 mmol) 及びNaH (60%) (32.0 mg, 0.798 mmol) と反応させた。乾燥後、74.9 mg のP401を黄褐色固体として単離した (55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (97%)

【0747】

実施例340. P413の製造

2, 4-ジフルオロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-203の合成: I-196の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水CH₂Cl₂ (4 mL)、2, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (317 mg, 1.64 mmol)、DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 及びEDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-203を合成した。濾過後、297 mg のI-203を黄色固体として単離した (55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (97%)

30

【0748】

P413の合成: P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-203 (100 mg, 0.254 mmol) を、無水DMF (500 μ L) 中の2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (50.8 mg, 0.305 mmol) 及びNaH (60%) (30.5 mg, 0.762 mmol) と反応させた。乾燥後、103 mg のP413を黄褐色固体として単離した (77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (99%)

40

【0749】

実施例341. P403の製造

4-フルオロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-204の合成: I-196の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水CH₂Cl₂ (4 mL)、4-フルオロベンゼンスルホンアミド (287 mg, 1.64 mmol)、DM

50

AP (200 mg, 1.64 mmol) 及び EDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-204 を合成した。濾過後、273 mg の I-204 を黄色固体として単離した (53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (96%)

【0750】

P403 の合成：P402 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-204 (100 mg, 0.266 mmol) を、無水 DMF (500 μL) 中の 2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (53.1 mg, 0.319 mmol) 及び NaH (60%) (32.0 mg, 0.798 mmol) と反応させた。乾燥後、90.9 mg の P403 を黄褐色固体として単離した (67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (95%)

10

【0751】

実施例 342. P404 の製造

3, 5-ジフルオロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-205 の合成：I-196 の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水 CH₂Cl₂ (4 mL)、3, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (317 mg, 1.64 mmol)、DMA P (200 mg, 1.64 mmol) 及び EDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-205 を合成した。濾過後、278 mg の I-205 を黄色固体として単離した (51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (98%)

20

【0752】

P404 の合成：P402 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-205 (100 mg, 0.254 mmol) を、無水 DMF (500 μL) 中の 2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (50.8 mg, 0.305 mmol) 及び NaH (60%) (30.5 mg, 0.762 mmol) と反応させた。乾燥後、90.2 mg の P404 を黄褐色固体として単離した (68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.24 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.44 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.8, 10.4 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.07 (d, J=14.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J=6.8 Hz, 1H). LC/MS (95%), MS (ESI-) 計算値：523.5 m/z, 実測値：523.6 m/z.

30

【0753】

実施例 343. P405 の製造

4-クロロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-206 の合成：I-196 の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水 CH₂Cl₂ (4 mL)、4-クロロベンゼンスルホンアミド (314 mg, 1.64 mmol)、DMA P (200 mg, 1.64 mmol) 及び EDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-206 を合成した。濾過後、213 mg の I-206 を黄色固体として単離した (40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (98%)

40

【0754】

P405 の合成：P402 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-206 (100 mg, 0.255 mmol) を、無水 DMF (500 μL) 中の 2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (51.0 mg, 0.306 mmol) 及び NaH (60%) (30.7 mg, 0.765 mmol) と反応させた。乾燥後、110 mg の P405 を黄褐色固体として単離した (83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (96%)

【0755】

50

実施例 344. P406 の製造

3, 4-ジクロロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-207: I-196 の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水CH₂Cl₂ (4 mL)、3, 4-ジクロロベンゼンスルホンアミド (371 mg, 1.64 mmol)、DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 及びEDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-207 を合成した。濾過後、321 mg の I-207 を黄色固体として単離した (55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (99%)

【0756】

10

P406 の合成: P402 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-207 (100 mg, 0.234 mmol) を、無水DMF (500 μL) 中の 2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (46.8 mg, 0.281 mmol) 及び NaH (60%) (28.0 mg, 0.702 mmol) と反応させた。乾燥後、95.1 mg の P406 を黄色固体として単離した (73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (95%)

【0757】

実施例 345. P407 の製造

2, 5-ジフルオロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-208 の合成: I-196 の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水CH₂Cl₂ (4 mL)、2, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (317 mg, 1.64 mmol)、DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 及びEDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-208 を合成した。濾過後、284 mg の I-208 を黄色固体として単離した (53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (99%)

20

【0758】

P407 の合成: P402 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-208 (100 mg, 0.254 mmol) を、無水DMF (500 μL) 中の 2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (50.8 mg, 0.305 mmol) 及び NaH (60%) (30.5 mg, 0.762 mmol) と反応させた。乾燥後、106 mg の P407 を黄色固体として単離した (80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (97%)

30

【0759】

実施例 346. P408 の製造

3, 5-ジクロロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-209 の合成: I-196 の製造方法に従い、I-34 (300 mg, 1.37 mmol)、無水CH₂Cl₂ (4 mL)、3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミド (371 mg, 1.64 mmol)、DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 及びEDCI (314 mg, 1.64 mmol) を用いて、I-209 を合成した。濾過後、215 mg の I-209 を黄色固体として単離した (37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (98%)

40

【0760】

P408 の合成: P402 の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-209 (100 mg, 0.234 mmol) を、無水DMF (500 μL) 中の 2-クロロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (46.8 mg, 0.281 mmol) 及び NaH (60%) (28.0 mg, 0.702 mmol) と反応させた。乾燥後、117 mg の P408 を黄褐色固体として単離した (90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) LC/MS (96%)

50

【0761】

実施例347. P409の製造

2-フルオロ-N-[(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル)-アクリロイル]-ベンゼンスルホンアミド, I-210の合成: I-196の製造方法に従い、I-34(300mg, 1.37mmol)、無水CH₂Cl₂(4mL)、2-フルオロベンゼンスルホンアミド(287mg, 1.64mmol)、DMAP(200mg, 1.64mmol)及びEDCI(314mg, 1.64mmol)を用いて、I-210を合成した。濾過後、275mgのI-210を黄色固体として単離した(53%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) LC/MS(99%)

【0762】

P409の合成: P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-210(100mg, 0.266mmol)を、無水DMF(500μL)中の2-クロロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(53.1mg, 0.319mmol)及びNaH(60%)(32.0mg, 0.798mmol)と反応させた。乾燥後、98.1mgのP409を黄褐色固体として単離した(73%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) LC/MS(98%)

【0763】

実施例348. P395の製造

P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物I-36(250mg, 0.576mmol)を、無水DMF(2.8mL)中の2-クロロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(115mg, 0.692mmol)及びNaH(60%)(138mg, 3.46mmol)と反応させた。乾燥後、233mgのP395を黄褐色固体として単離した(72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 2.22(s, 3H), 5.49(s, 2H), 6.24(d, J=15.6Hz, 1H), 6.85-6.89(m, 1H), 7.04(dd, J=2.8, 10.8Hz, 1H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.36(bs, 1H), 7.47(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 8.22(d, J=15.2Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.43(d, J=6.8Hz, 1H). HPLC純度(89%), MS(ESI-) 計算値: 562.5m/z, 実測値: 563.1m/z

【0764】

水素化のための一般手順(A-21):

【0765】

化合物I-131D/エタノール溶液に、10%Pd/C(0.1g/g化合物1)を添加した。生じた混合物を脱気し、雰囲気の水素で3回置き換えた。混合物を周囲圧力にある水素下に5日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、ケーキをエタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。粗製の反応混合物を、溶離液としてジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、そのあと溶離液としてEtOAc/ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物I-211及びI-212を得た。I-211: 3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-ア-メチル-2-オキソ-オクタヒドロインドール-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル, MS ESI+ 計算値 365.4m/z, 実測値: 366.0m/z. ¹H NMR(CDC1₃). I-212: 3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-ア-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル. MS ESI+ 計算値 363.4m/z, 実測値: 364m/z. ¹H NMR(CDC1₃)

【0766】

メチルエステルの加水分解のための一般手順(A-22):

【0767】

適当なメチルエステル/THF/MeOH(2:1)溶液に、NaOH水溶液(3当量)を添加して、反応物を室温で24~72時間攪拌した。混合物を濃縮して、有機層を除

10

20

30

40

50

去し、水で希釈して、ジクロロメタンで2回洗浄した。1 N HCl でpHを2～3（リトマス）に調整して、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、所望の化合物を得た。

【0768】

アシルスルホンアミド生成のための一般手順（A-23）：

【0769】

CH₂Cl₂中の適当な出発酸、適当なスルホンアミド（1.05当量）及びDMAP（2.4当量）の溶液に、EDCI（2.5当量）を添加した。反応混合物を室温で1～5日間攪拌した。反応物を1 N HCl水溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空下に濃縮した。残渣を、溶離液として勾配のメタノール／ジクロロメタン（0～5%）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、又はジクロロメタン／ヘキサンとともに摩砕することにより精製して、表題化合物を得た。

10

【0770】

実施例349. P410の製造

3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-オクタヒドロインドール-7-イル]-プロピオン酸I-213の合成：

【0771】

一般手順（A-22）に従い、化合物I-211を定量的収率でI-213に変換した。LC/MS（100%）APCI-計算値351.4 m/z, 実測値：350.2 m/z. ¹H NMR（CDCl₃）

20

【0772】

P410の合成：一般手順A-23に従い、化合物I-213を2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドとカップリングさせて、P410を46%収率で得た。LC/MS（84%）ESI-計算値, 544.5 m/z 実測値：543.5 m/z. ¹H NMR（CDCl₃）

【0773】

実施例350. P411の製造

3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3a-メチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-インドール-7-イル]-プロピオン酸, I-214の合成：

30

【0774】

一般手順（A-22）に従い、化合物I-212を61%収率でI-214に変換した。LC/MS（98%）ESI+計算値349.4 m/z, 実測値：350.9 m/z. ¹H NMR（CDCl₃）

【0775】

P411の合成：一般手順A-23に従い、化合物I-214を2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドとカップリングさせて、P411を81%収率で得た。LC/MS（81%）ESI-計算値542.5 m/z, 実測値：542.3 m/z. ¹H NMR（CDCl₃）

【0776】

40

実施例351 P415の製造

一般手順A-23に従い、化合物I-213を4,5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミドとカップリングさせて、P415を70%収率で得た。LC/MS（93%）ESI-計算値563.5 m/z, 実測値：563.4 m/z. ¹H NMR（CDCl₃）

【0777】

実施例352 P414の製造

一般手順A-21に従い、P306を水素化条件にかけて、P414を40%収率で得た。LC/MS（98.9%）ESI-計算値537.5 m/z, 実測値：537.5 m/z. ¹H NMR（CDCl₃）

50

【0778】

実施例353. P412の製造

3-[1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1H-インドル-3-イル]-プロピオン酸, I-215の合成: 一般手順A-21に従い、I-137Aを水素化条件にかけて、I-215を40%収率で得た。¹H NMR (CDCl₃)

【0779】

P412の合成: 一般手順A-23に従い、化合物I-215を2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミドとカップリングさせて、P412を46%収率で得た。LC/MS (90%) ESI-計算値538.4 m/z, 実測値: 537.8 m/z. ¹H NMR (CDCl₃)

10

【0780】

実施例354. P362の製造

一般手順A-23に従い、化合物I-215を3, 4, -ジフルオロベンゼンスルホンアミドとカップリングさせて、P362を54%収率で得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), MS (ESI⁻): 519.6 (M-1), RP-HPLC: 94%

【0781】

実施例355. P257の製造

4-ヨード-1-メチル-1H-インダゾール-3-イルアミン, I-216の合成: 電磁攪拌子を備えた330 mLの圧力容器に、2-フルオロ-6-ヨードベンズニトリル (4.5 g, 18.2 mmol)、N, N-ジメチルアセトアミド (45 mL)、及びメチルヒドラジン (1.2 mL, 23.7 mmol) を添加した。容器をN₂ガスで置換し、密封し、87℃で一晩加熱して、120℃で5時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc (300 mL) で希釈して、水で洗浄した。水層を抽出し、合わせたEtOAc抽出層を水 (3 x 150 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して、褐色固体を得た。固体をEtOAc/ヘキサン (1:1, 10 mL) とともに摩砕し、濾過し、EtOAc/ヘキサン (1:1) で洗浄し、乾燥して、4.04 g (81%) のI-216をベージュ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

20

【0782】

ナフタレン-2-カルボン酸 (4-ヨード-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-アミド, I-217の合成: 無水THF (7 mL) に溶解したI-216 (470 mg, 1.71 mmol) に、トリエチルアミン (477 µL, 346 mg, 3.42 mmol) を添加して、攪拌している反応混合物を窒素雰囲気下に0℃まで冷却した。この攪拌している溶液に、2-ナフトイルクロリド (326 mg, 1.71 mmol) を一度に添加して、反応混合物を室温まで温まるままにし一晩攪拌しておいた。反応混合物を濾過し、得られた固体をTHF及びCH₂Cl₂で洗浄した。固体をエタノール (15 mL) とともに攪拌し、濾過し、得られた固体をエタノールで洗浄し、乾燥して、476 mg (65%) のI-217を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

30

40

【0783】

(E)-3-{1-メチル-3-[(ナフタレン-2-カルボニル)-アミノ]-1H-インダゾール-4-イル}-アクリル酸メチルエステル, I-218の合成: 電磁攪拌子を備えた圧力管に、I-217 (200 mg, 0.468 mmol)、トリエチルアミン (10 mL)、酢酸パラジウム (II) (10.5 mg, 0.047 mmol) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (43 mg, 0.14 mmol) を添加した。30分間溶液を通してN₂ガスをバブリングすることにより、溶液を脱気した。アクリル酸メチル (956 mg, 1 mL, 36 mmol) を添加し、溶液を更に5分間脱気し、次いで管を密封し、75℃で30分間次いで100℃で6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、無水DMF (20 mL) 及び追加量の酢酸パラジウム (II) (11 mg, 0.049 mmol)

50

o 1) を添加した。溶液を再び脱気し、密封し、油浴中 105℃ で 6 時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を EtOAc で希釈して、水で洗浄した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出層を水 (3x)、ブラインで洗浄して、乾燥 (Na₂SO₄) した。溶液を濾過し、濃縮して、次の工程まで続けるのに十分な純度であると判断される 210mg の I-218 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

【0784】

(E)-3-{1-メチル-3-[(ナフタレン-2-カルボニル)-アミノ]-1H-インダゾール-4-イル}-アクリル酸, I-219 の合成: 電磁攪拌子を備えた 25 mL の丸底一口フラスコに、I-218 (210 mg, 0.468 mmol)、メタノール及び THF (各 5 mL) を添加した。この攪拌している溶液に 2 M NaOH 水溶液 (0.85 mL, 1.70 mmol) を添加した。2 時間後、追加分量の 2 M NaOH 水溶液 (0.54 mL, 1.08 mmol) を添加して、反応混合物を 40℃ で一晩加熱した。冷却した反応混合物を 1 M HCl 水溶液で酸性にして、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機抽出層をブラインで洗浄して、乾燥 (Na₂SO₄) した。溶媒蒸発から得た残渣を、2:2:1 CH₂Cl₂/THF/ヘキサン及び次いで 6:6:1 CH₂Cl₂/THF/メタノールを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、95 mg の I-219 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

【0785】

P257 の合成: 一般手順 A-8 に従い、アクリル酸 I-219 を、4,5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸アミドと反応させて、化合物 P257 を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 4.06 (s, 3H), 6.61 (d, J=20.0), 7.47 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.16 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.74 (s, 1H) LC/MS (96%) ESI+ 計算値: 585.49, 実測値: 585.4 m/z

【0786】

実施例 356. P246 の製造

1,3-ビス-トリメチルシラニルオキシ-2-(1-トリメチルシラニルオキシ-ビニル)-ベンゼン, I-220 の合成:

【0787】

1 M LiHMDS (52 mL, 51.8 mmol, 3.15 当量)/THF 溶液を、2,6-ジヒドロアセトフェノン (2.5 g, 16.4 mmol, 1 当量)/THF (100 mL) 溶液に徐々に添加し、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。クロロトリメチルシラン (7.3 mL, 57.4 mmol, 3.5 当量) を一度に添加して (発熱)、反応混合物を 5 分間攪拌した。反応混合物を約 11 g まで濃縮した。無水 CH₂Cl₂ (50 mL) を添加し、沈殿を濾別し、CH₂Cl₂ で洗浄し、母液を濃縮して、I-220 (6.04 g, 100%) を褐色液体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) で構造を確認した。

【0788】

4-ヒドロキシ-ベンゾフラン-3-オン, I-221 の合成: N-ブロモスクシンイミド (3.2 g, 18.02 mmol, 1.1 当量)/アセトニトリル (22 mL) 溶液を、I-220 (6.04 g, 16.4 mmol, 1 当量)/アセトニトリル (72 mL) 溶液に徐々に添加し、反応混合物を 20 分間攪拌した。粗製の混合物を濃縮して、CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈した。CH₂Cl₂ 溶液を順次、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL)、1 N NaOH 水溶液 (20 mL × 2)、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄して、濃縮した。MeOH (34 mL) 及び水 (12 mL) を添加した。濃 HCl (2 mL) をゆっくり添加し、溶液を 15 分間攪拌し、次いで水 (50 mL) を添加して、混合物を真空下に濃縮した。水 (50 mL) を添加して、混合物を EtOAc (3x 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、黄色固体 (3.21 g) を得た。アセトン (80 mL) を添加し、そのあと室

温で K_2CO_3 (4.8 g) を添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで濾過して、濃縮した。 CH_2Cl_2 を添加しそのあと10% HCl を添加した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して、粗製のI-221 (2.0 g, 84%粗収率) を橙色固体として得た。MTBE (6 mL) を添加し、懸濁液を0℃まで冷却し、濾別して、純粋なI-221 (1.24 g, 50%) を橙色固体として得た。MS (AP⁺) : 151 (M+1). ¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) で構造を確認した。

【0789】

3-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ベンゾフラン-4-オール, I-222の合成: HCl 溶液 (2.0 M/エーテル, 3.75 mL, 5当量) を、EtOH (3.75 mL) 中のI-221 (225 mg, 1.5 mmol, 1当量) 及び2-ナフタレンチオール (240 mg, 1.5 mmol, 1当量) の40℃に予熱した溶液に添加して、室温で23時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、溶液を水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して、470 mgを黄色固体として得た。固体をヘキサン (4 mL) とともに室温で摩砕し、次いでヘキサン (2 mL) とともに還流で摩砕し、濾過して、I-222 (291 mg, 66%) を黄色固体として得た。

【0790】

[3-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ベンゾフラン-4-イルオキシ]-酢酸メチルエステル, I-123の合成: プロモ酢酸メチル (156 mg, 1.02 mmol, 1.2当量) / アセトン (1 mL) 溶液を、アセトン (2 mL) 中のI-222 (249 mg, 0.85 mmol, 1当量) 及び K_2CO_3 (176 mg, 1.275 mmol, 1.5当量) の懸濁液に添加した。反応混合物を20 mLバイアル中に密封し、70~80℃で3時間加熱した。水 (8 mL) を添加しそのあとEtOAc (4 mL) を添加して、混合物を10% HCl でpH=5まで酸性にした。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して、I-223 (310 mg, 100%) を赤色油状物として得、これを放置して結晶化させた。MS (ESI⁺) : 366 (M+1). ¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) で構造を確認した。

【0791】

[3-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ベンゾフラン-4-イルオキシ]-酢酸, I-224の合成: 2 N NaOH水溶液 (1.05 mL, 2.09 mmol, 2.5当量) を、I-223 (305 mg, 0.834 mmol, 1当量) / THF-MeOH (1:1, 5 mL) 溶液に滴下した。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応物を真空下に濃縮し、水を添加しそのあとEtOAcを添加した。混合物を10% HCl で酸性にした。有機層を水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して、I-224 (293 mg, 100%) を油状物として得た。MS (ESI⁻) : 349 (M-1). ¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) で構造を確認した。

【0792】

P246の合成: I-224 (22 mg, 0.063 mmol, 1当量) / 0.5 mLジクロロメタンに、DMA P (15 mg, 0.126 mmol, 2当量)、4,5-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド (31 mg, 0.132 mmol, 2.1当量)、及びEDCI (24 mg, 0.126 mmol, 2当量) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、10% HCl でそのあと水でクエンチした。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出層を水、ブラインで洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥した。溶液を濃縮し、残渣を、EtOAc/Hex, 3:7そのあと1:1を用い、シリカゲル上でクロマトグラフを行ない、P246 (13 mg, 37%) を、黄色を帯びた油状物として得た。LC-MS (ESI⁻) : 563 (M-1) (92%). ¹H-NMR ($CDCl_3$) 4.53 (s, 2H), 6.55 (m, 1H), 7.33 (bs, 2H), 7.35 (dd, J=11.0, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.64 (bd, J=8.5 Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.85 (bs, 1H), 10.10 (s, 1H). LC-MS (99%) : ESI⁻ 計算値 563 m/z, 実測値: 563

【0793】

実施例357. P256の製造

オキソン (131 mg, 0.21 mmol, 3当量) / 水 (0.7 mL) 溶液を、室温で攪拌している P246 (40 mg, 0.071 mmol, 1当量) / ジオキサン / MeOH (1:1, 2 mL) 溶液に徐々に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水 (5 mL) を添加し、沈殿を濾過し、水 (2 x 1.5 mL) 及びエタノール (2 mL) で洗浄し、乾燥して、P256 (32 mg, 78%) を白色固体として得た。LC-MS (98%) : ESI⁻ 計算値 579 m/z, 実測値: 579. ¹H-NMR (CDCl₃) 4.48 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 4H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)

10

【0794】

実施例358. P254の製造

P254の合成: 過酢酸 (0.45 mL, 32%, 2.13 mmol) を、室温で攪拌している P246 (40 mg, 0.071 mmol, 1当量) / CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に徐々に添加した。反応物を室温で3日間攪拌しておいた。水 / CH₂Cl₂ (各4 mL) の添加で反応をクエンチした。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、P254 (32 mg, 76%) を油状物として得、これを白色固体に結晶化させた。LC-MS (92%) : ESI⁻ 計算値 595 m/z, 実測値: 595. ¹H-NMR (CDCl₃) 4.67 (s, 2H), 6.94 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 3H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)

20

【0795】

実施例359. P317の製造

P402の製造について記載した手順と同様にして、化合物 I-205 (78 mg, 0.15 mmol) を、無水DMF (2 mL) 中の3, 4-ジフルオロベンジルブロミド (37 mg, 0.18 mmol) 及びNaH (60%) (13 mg, 0.33 mmol) と反応させた。乾燥後、57 mgのP317を黄色固体として単離した (73%)。 ¹H-NMR (CDCl₃) 2.29 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.11 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.09 (dd, J = 15.6, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (bs, 1H). LC-MS (95%) : ESI⁻ 計算値 520.5 m/z, 実測値: 520.5.

30

40

【0796】

実施例360. P321の製造

P068の製造に類似した方法で、化合物 I-36 (70 mg, 0.16 mmol) を、無水DMF (2.8 mL) 中のNaH (60%) (8.5 mg, 0.36 mmol) 及び3, 4-ジフルオロベンジルブロミド (50 mg, 0.24 mmol) を用いてアルキル化した。濾過及びカラムクロマトグラフィー後、50 mgのP321を黄色固体として単離した (55%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 5.51 (s, 2H), 6.26 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (m, 1H),

50

7.43 (dd, $J = 12$, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), LC/MS (92%) (ESI-) 計算値 558 m/z, 実測値 557 m/z

【0797】

実施例 361. の製造 P258

4-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン, I-225 の合成: 4-メトキシイサチン (Hewawasam, P. and Meanwell, N. A. Tet. Lett. 1994, 35, 7303-7306 の手順に従い製造, 1.5 g, 8.47 mmol) を、アセトン (30 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.9 g, 21.2 mmol) 及びヨードメタン (1.3 mL, 3.0 g, 21.2 mmol) を添加した。生じた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、固体をアセトンですすぎ洗いして、1.5 g の残渣を得た。この残渣を、エタノール (13 mL) 及び 33% KOH 水溶液 (5 mL) 中、70°C で 1.5 時間加熱した。混合物を濃縮し、次いで希 HCl 水溶液で酸性にした。生じた赤色固体を濾過し、乾燥して、0.8 g の I-225 を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

10

【0798】

4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン, I-226 の合成: 化合物 I-225 (0.446 g, 0.0023 mol) を無水 CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解し、窒素下に 0°C まで冷却した。1 M BBr₃/CH₂Cl₂ (9.2 mL, 0.0092 mol) 溶液を滴下した。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、そのあと濃縮し、THF/EtOAc (2:1) に溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、I-226 (0.300 g) を得た。MS (ESI-) = 176.3 (M-1). LC/MS (ESI-) 91.3%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆).

20

【0799】

(1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ)-酢酸メチルエステル, I-227 の合成: I-226 (0.300 g, 0.0017 mol) を EtCOMe (10 mL) に溶解した。炭酸カリウム (0.2573 g, 0.00186 mol) 及びプロモ酢酸メチル (0.21 mL, 0.0022 mol) を添加した。混合物を室温で 3 日間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、I-227 (0.300 g) を得た。MS (ESI+) = 250.2 (M+1). LC/MS (ESI+) 92.8%.

30

【0800】

(1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ)-酢酸, I-228 の合成:

【0801】

I-227 (0.300 g, 0.0012 mol) を THF (10 mL) に溶解した。1 M LiOH 水溶液 (2.4 mL, 0.0024 mol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。濃縮後、残渣を、2 M HCl 水溶液とともに摩砕し次いで水とともに摩砕し、乾燥して、I-228 (0.280 g) を得た。MS (ESI+) = 236.2 (M+1). LC/MS (ESI+) 86.4%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆).

40

【0802】

4,5-ジクロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [2-(1-メチル-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ)-アセチル]-アミド, I-229 の合成:

【0803】

I-228 (0.280 g, 0.0012 mol) を THF (2 mL) に溶解した。CH₂Cl₂ (1 mL)、EDCI (0.4601 g, 0.0024 mol)、DMAP (

50

0.2928 g, 0.0024 mol)、及び2, 3-ジクロロチオフェン-5-スルホンアミド (0.3062 g, 0.00132 mol) の添加後、混合物を室温で2日間攪拌し、濃縮し、THF/EtOAc (2:1) に溶解して、2 M HCl 水溶液を用いて分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、エーテル/EtOAc (2:1) とともに摩砕して、I-229 (0.140 g) を得た。MS (ESI-) = 447.2 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) .

【0804】

P258の合成: I-229 (0.100 g, 0.223 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解した。3, 4-ジクロロアニリン (0.043 g, 0.267 mmol) を添加し、そのあと p-トルエンスルホン酸水和物 (0.002 g, 0.010 mmol) を添加した。生じた混合物を、閉じたバイアル中、80 °Cで一晩攪拌し、そのあと室温まで冷却し、濃縮し、酢酸 (1 mL) に再溶解して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.100 g, 1.591 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、そのあと濃縮し、水で洗浄し、シリカゲル (MeOH/CH₂Cl₂ 0.5%~20% 勾配) でクロマトグラフを行ない、P258 (9 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.07 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 1H), 4.05-4.40 (m, 2H), 4.98 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.5, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (s, 1H). LC/MS (90.2%) ESI+ 計算値 M=595.3, 実測値: 596.1 m/z

【0805】

実施例362. P249の製造

方法A-15を用い、アニリンの代わりに2-ナフチルスルホンアミドを用いて、I-186を70%でP249に変換した。¹H NMR (DMSO-d₆) 3.15 (s, 3H), 6.81 (d, J=16 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.13 (t, J=9.2 Hz, 2H), 8.22 (d, J=16.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H)

【0806】

実施例363. P251の製造

方法A-16を用い、アニリンの代わりに2-ナフチルスルホンアミドを用いて、I-186を80%収率でP242に変換した。¹H NMR (DMSO-d₆) 3.09 (s, 3H), 6.66 (d, J=16 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J=9.2 Hz, 2H), 8.43 (d, J=1.6 Hz, 1H).

【0807】

実施例364. P323の製造

(E)-3-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸メチルエステル, I-230の合成: I-191 (320 mg, 0.826 mmol) / 無水DMF (2 mL) に、酢酸パラジウム (I) (4.6 mg, 0.0206 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (25.2 mg, 0.0824 mmol)、及びトリエチルアミン (0.574 mL, 4.12 mmol) を添加した。20分間溶液を通してN₂ ガスをバブリングすることにより、混合物を脱気した。アクリル酸メチル (370 μ L, 4.12 mmol) を添加し、溶液を更に5分間脱気し、バイアルに蓋をして、100 °Cで油浴中においた。40時間後、反応混合物

を室温まで冷却し、EtOAc及び水（各4mL）で希釈して、抽出した。水層を抽出（2x4mL）し、合わせた有機抽出層を水（3x10mL）で洗浄して、乾燥（Na₂SO₄）した。溶液を濾過し、濃縮して、次の工程まで続けるのに十分な純度を有する337mgのI-230を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）

【0808】

(E)-3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-7-イル]-アクリル酸, I-231の合成：攪拌子を備えた18mLのバイアルに、室温でエステルI-XXX（337mg, 0.859mmol）、THF（4mL）、MeOH（2mL）及び15%NaOH水溶液（1.28mL, 4.81mmol）を入れた。混合物を室温で24時間攪拌しておいた。反応混合物を濃縮し、Et₂O（3x20mL）で洗浄し、1M HClでpH1の酸性にして、CH₂Cl₂（2x35mL）で抽出した。有機層部分を合わせて、乾燥（MgSO₄）し、濃縮して、259mgの酸I-XXXを黄緑色固体として得た（80%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）

【0809】

P323の合成：攪拌子を備えた8mLのバイアルに、室温でI-231（41mg, 0.108mmol）、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミド（23.2mg, 0.110mmol）、DMAP（31.6mg, 0.259mmol）、無水CH₂Cl₂（2mL）、及びEDCI（51.8mg, 0.270mmol）を入れた。バイアルを蓋で密封し、室温で22時間反応させておいた。バイアル内容物を1M HCl（5mL）、水（3x5mL）及び次いでブライン（5mL）で洗浄した。有機層部分を乾燥（MgSO₄）し、濃縮して、P323を黄緑色固体として得た。この粗製物質を沸騰しているEt₂O（1mL）に溶解し、そのあとヘキサン（1mL）を添加した。生じた固体を吸引濾過により集めて、23.9mgのP323を黄緑色固体として得た（39%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）2.29（s, 3H）, 5.37（s, 2H）, 6.18（d, J=15.2Hz, 1H）, 6.31（d, J=8.4Hz, 1H）, 6.87（s, 1H）, 6.82（dd, J=2.8, 10.0Hz, 1H）, 7.04（dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H）, 7.07-7.13（m, 1H）, 7.31（dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H）, 7.41（d, J=2.4Hz, 1H）, 7.82（d, J=14.8Hz, 1H）, 7.98-8.04（m, 1H）。LC/MS（96%）MS（ESI-）計算値：570.4m/z, 実測値：569.4m/z

【0810】

実施例365. P371の製造

4-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール, I-134Lの合成：一般手順A-12に従い、I-133を、3-メトキシフェノールと反応させて、化合物I-134Lを得た。¹H-NMRと一致した。

【0811】

4-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド, I-135Lの合成：一般手順A-13に従い、I-134Lを、ホルムアルデヒドI-135Lに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0812】

(E)-3-[4-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸エチルエステル, I-136Lの合成：一般手順A-14に従い、I-135Lを、アクリル酸エチルエステルI-136Lに変換した。¹H-NMRと一致した。

【0813】

(E)-3-[4-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-アクリル酸, I-137Lの合成：一般手順A-7に従い、I-136Lを、アクリル酸I-137Lに加水分解した。¹H-NMRと一致した。

【0814】

10

20

30

40

50

P 3 7 1 の合成：一般手順 A - 8 に従い、アクリル酸 I - 1 3 7 L を、2, 4, 5 - トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 7 1 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 8 1 5】

実施例 3 6 6 . P 3 7 2 の製造

P 3 7 2 の合成：一般手順 A - 8 に従い、アクリル酸 I - 1 3 7 L を、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 7 2 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 8 1 6】

実施例 3 6 7 . P 3 7 6 の製造

6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) - キノリン, I - 1 3 4 M の合成：一般手順 A - 1 2 に従い、I - 1 3 3 を、6 - ヒドロキシキノリンと反応させて、化合物 I - 1 3 4 M を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 8 1 7】

1 - メチル - 4 - (キノリン - 6 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド, I - 1 3 5 M の合成：一般手順 A - 1 3 に従い、I - 1 3 4 M を、ホルムアルデヒド I - 1 3 5 M に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0 8 1 8】

(E) - 3 - [1 - メチル - 4 - (キノリン - 6 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アクリル酸エチルエステル, I - 1 3 6 M の合成：一般手順 A - 1 4 に従い、I - 1 3 5 M を、アクリル酸エチルエステル I - 1 3 6 M に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0 8 1 9】

(E) - 3 - [1 - メチル - 4 - (キノリン - 6 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アクリル酸, I - 1 3 7 M の合成：一般手順 A - 7 に従い、I - 1 3 6 M を、アクリル酸 I - 1 3 7 M に加水分解した。¹H-NMR と一致した。

【0 8 2 0】

P 3 7 6 の合成：一般手順 A - 8 に従い、アクリル酸 I - 1 3 7 M を、3, 4 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 7 6 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 8 2 1】

実施例 3 6 7 . P 3 7 7 の製造

P 3 7 7 の合成：一般手順 A - 8 に従い、アクリル酸 I - 1 3 7 M を、2, 4, 5 - トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 7 7 を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 8 2 2】

実施例 3 6 8 . P 3 9 3 の製造

2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) - キノキサリン, I - 1 3 4 N の合成：一般手順 A - 1 2 に従い、I - 1 3 3 を、6 - ヒドロキシキノリンと反応させて、化合物 I - 1 3 4 N を得た。¹H-NMR と一致した。

【0 8 2 3】

1 - メチル - 4 - (キノキサリン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド, I - 1 3 5 N の合成：一般手順 A - 1 3 に従い、I - 1 3 4 N を、ホルムアルデヒド I - 1 3 5 N に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0 8 2 4】

(E) - 3 - [1 - メチル - 4 - (キノキサリン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アクリル酸エチルエステル, I - 1 3 6 N の合成：一般手順 A - 1 4 に従い、I - 1 3 5 N を、アクリル酸エチルエステル I - 1 3 6 N に変換した。¹H-NMR と一致した。

【0 8 2 5】

10

20

30

40

50

(E) - 3 - [1 - メチル - 4 - (キノキサリン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] - アクリル酸, I - 1 3 7 N の合成: 一般手順 A - 7 に従い、I - 1 3 6 N を、アクリル酸 I - 1 3 7 N に加水分解した。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0826】

P 3 9 3 の合成: 一般手順 A - 8 に従い、アクリル酸 I - 1 3 7 N を、3, 4 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 9 3 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0827】

実施例 3 6 9. P 3 9 4 の製造

P 3 7 2 の合成: 一般手順 A - 8 に従い、アクリル酸 I - 1 3 7 N を、2, 4, 5 - トリフルオロベンゼンスルホンアミドと反応させて、化合物 P 3 9 4 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ と一致した。

【0828】

実施例 3 7 1. P 3 4 9 の製造

a, a - ジ - [^2H] - 2, 4 - ジクロロベンジルアルコール, I - 2 3 8 の合成: 2, 4 - ジクロロ安息香酸メチル (2. 0 g, 9. 7 5 mmol) / エーテル (20 mL) 溶液に、 N_2 下に 0°C で LiAlD_4 (0. 41 g, 9. 7 5 mmol) を添加した。 0°C で 1 時間攪拌後、水 - NaOH (15% 水溶液) - 水 (1 : 1 : 3) で反応物をクエンチした。生じた固体を濾別して、濾液を真空下に濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、I - 2 3 8 を得た。(1. 2 g, 69%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

【0829】

a, a - ジ - [^2H] - 2, 4 - ジクロロベンジルブロミド, I - 2 3 9 の合成: CH_2Cl_2 (10 mL) 中の I - 2 3 8 (0. 6 g, 3. 3 5 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0. 97 g, 3. 6 9 mmol) の溶液に、 N_2 下に 0°C で N -プロモスクシンイミド (0. 66 g, 3. 6 9 mmol) を添加した。反応混合物を 0°C で 10 分間攪拌して、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を 10% エーテル / ヘキサンとともに摩砕し、シリカゲルパッドを通して濾過して、I - 2 3 9 (0. 62 g, 77%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

【0830】

I - 2 4 0 の合成: 抱水クロラル (11. 3 g, 68. 4 mmol) / 水 (143 mL) 溶液に、激しく攪拌しながら、37% HCl (1. 2 mL, 57. 9 mmol) 及び水 (54 mL) の混合物中の Na_2SO_4 (15. 7 g, 0. 486 mol)、2 - ブロモ - 4 - フルオロアニリン (10. 0 g, 52. 6 mmol) を添加した。添加が完了した後、得られた反応混合物を 10 分間加熱還流して、室温まで放冷した。生じた沈殿を濾過により集め、水 (3 x 100 mL) で洗浄し、真空下に乾燥して、粗製のイソニトロソアセトアニリドを得た。この生成物を、速やかに攪拌した濃 H_2SO_4 (178 mL) に、50 ~ 70°C に反応温度を維持する速度で少しずつ添加した。反応混合物を 20 分間 80°C まで加熱してから、室温まで放冷した。冷却した混合物を砕いた氷 (約 3200 g) に注ぎ入れた。混合物を 1 時間放置しておいた。生じた固体を濾別し、水層を CH_2Cl_2 で抽出し、ブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥した。真空下に濃縮後、残渣を、20% エーテル / ヘキサンとともに摩砕して、I - 2 4 0 (2 g, 17%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ; MS (APCI^-) : 243 ($\text{M}-1$) .

【0831】

I - 2 4 1 の合成: Mg (0. 44 g - atom) / 無水エーテル (4 mL) 混合物に、室温で 3 時間にわたり、 CD_3I / 無水エーテル (100 mL) を添加した。次いで反応混合物を更に 30 分間攪拌した。

【0832】

I - 2 4 0 (1. 65 g, 6. 76 mmol) / 無水 THF (85 mL) 溶液に、上で調製した CD_3MgI を、 -78°C で 30 分間にわたり添加して、1 時間攪拌した。 - 1

10

20

30

40

50

0℃まで加温後、水で反応をクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、真空下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-241 (1.5 g, 84%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) ; MS (APCI⁻) : 262 (M-1) .

【0833】

I-242の合成：I-241 (1.2 g, 4.61 mmol) / THF (60 mL) 溶液に、0℃で、BH₃ (1 M / THF, 11 mL, 11 mmol) を添加して、室温で5時間攪拌した。1 N HCl 水溶液添加により反応をクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、真空下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-242 (1 g, 95%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆)

10

【0834】

I-243の合成：トリエチルアミン (6 mL) 中のI-242 (1.0 g, 4.33 mmol) 及びアクリル酸メチル (0.75 g, 8.66 mmol) 、並びにDMF (20 mL) 中の酢酸パラジウム (II) (97 mg, 0.43 mmol) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (0.26 g, 0.866 mmol) の混合物を、100℃で4時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物をCH₂Cl₂ (70 mL) で希釈し、水 (3 x 40 mL) 、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-243 (0.9 g, 90%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) ; MS (APCI⁻) : 235 (M-1) .

20

【0835】

I-244の合成：THF (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中のI-243 (1.0 g, 4.23 mmol) の溶液に、室温で1 N NaOH 水溶液 (0.51 g, 12.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで2 N HCl 水溶液を添加してpHを酸性に調整した。反応混合物をEtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、I-244 (0.9 g, 96%)を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

【0836】

I-245の合成：ジクロロメタン (20 mL) 中のI-244 (0.9 g, 4.1 mmol) 、3, 4-ジクロロ-2-チオフエンスルホンアミド (1.0 g, 4.45 mmol) 、4-ジメチルアミノピリジン (0.99 g, 8.1 mmol) 及びEDCI (1.55 g, 8.1 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、希HCl 水溶液および水で洗浄した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、I-245 (1.6 g, 88%)を得た。

30

【0837】

P349の合成：I-245 (0.8 g, 1.83 mmol) / DMF (30 mL) 溶液に、0℃でNaH (鉱油中60%, 97 mg, 4.03 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌後、I-239 (0.43 g, 2.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、CH₂Cl₂ (12 mL) で希釈した。反応混合物を希HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、P349 (0.34 g, 34%)を得た。¹H & ¹³C-NMR (DMSO-d₆) ; HPLC : 99% 純度。元素分析。C₂₃H₁₅Cl₄FN₂O₃S₂ に対する計算値：C, 46.64 ; H, 2.55 ; N, 4.73 ; Cl, 23.94 ; S, 10.83。実測値：C, 46.31 ; H, 2.63 ; N, 4.70 ; Cl, 23.78 ; S, 10.72

40

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月13日(2006.6.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

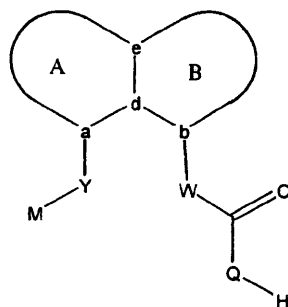
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式：

【化 1】



(式中、

A 及び B は、一対の縮合 5、6 又は 7 員環を表し、前記縮合 A/B 環系は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される 0～4 個のヘテロ原子を含有し、前記両環は更に、ハロゲン原子、 $-OH$ 、低級アルキル基、 $-O-$ 低級アルキル、フルオロ低級アルキル基、 $-O-$ 低級フルオロアルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、アルコキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、オキシ基、オキシド基、 $-CN$ 、ニトロ基、 $-S-$ 低級アルキル、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、オルトエステル基、アシル基、アシルアルキル基、カルボキサミド基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキルスルホン基、アシルアミノ基、フェニル基、ベンジル基、スピロチアゾリジニル基、フェノキシ基及びベンジロキシ基から独立に選択される 0～4 個の置換基で置換され；

a 及び b は、それぞれ残基 Y 及び W の結合点を表し、a 及び b は、前記縮合 A/B 環系で互いにペリ位の関係にあり；

d 及び e は、前記縮合 A/B 環系における A 環と B 環の間の縮合点を表し；

W 及び Y は、鎖に 1 原子又は 2 原子を含むリンカーであり；

M は、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基、置換されたヘテロシクリル基、 $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基及び置換された $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基から選択され；

Q は、 $-N(SO_2R^1)-$ 、 $-N(COR^1)-$ 、 $-N(CO_2R^1)-$ 、 $-N[PO(O-アルキル)_2]-$ 、 $-NHN(R^{10})(SO_2R^1)-$ から選択され、W が $-CF_2-$ 又は $-CH_2CF_2-$ である場合、Q は更に、 $-NH-$ であることができ；

R^1 は、アリール基、置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル基及びフルオロアルキル基から選択され；並びに

R^{10} は、アルキル基、アリール基及びヘテロアリール基から選択される)

で表される化合物。

【請求項 2】

W 及び Y が $C_1 \sim C_2$ アルキル基から独立に選択され、そこで 1 又は 2 個の $-CH_2-$ を、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(アルキル)-$ により置き換えることができる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W が、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCF_2-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及び $-NHCH_2-$ から選択され；

Y が、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $=NSO_2-$ 、 $-NHS$

O_2 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 及び $-SO_2-$ から選択され；並びに左手の結合が、A環又はB環への結合点を示す、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Qが、 $-N[PO(O-アルキル)_2]-$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Qが、 $-N(COR^1)-$ 、 $-N(CO_2R^1)-$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が、フェニル基、置換されたフェニル基、5員環ヘテロアリール基、置換された5員環ヘテロアリール基、 CF_2CF_3 及び CF_3 から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Qが、 $-N(SO_2R^1)-$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 がフェニル基、置換されたフェニル基、5員環ヘテロアリール基、置換された5員環ヘテロアリール基及び CF_3 から選択される、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 がフルオロフェニル基である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

Mがアリール基、置換されたアリール基、ヘテロシクリル基及び置換されたヘテロアリール基から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

Mがフェニル基、置換されたフェニル基、ナフチル基、置換されたナフチル基、ヘテロアリール基及び置換されたヘテロアリール基から選択される、請求項10に記載の化合物。

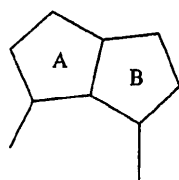
【請求項12】

Mがフルオロフェニル基である、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

A/B環系が一对の縮合5員環：

【化2】

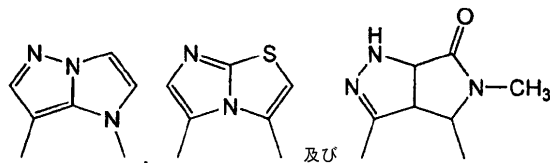


である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

A/B環系が：

【化3】

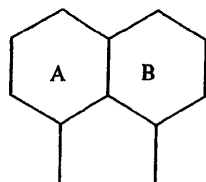


から選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

A/B環系が一对の縮合6員環：

【化 4】

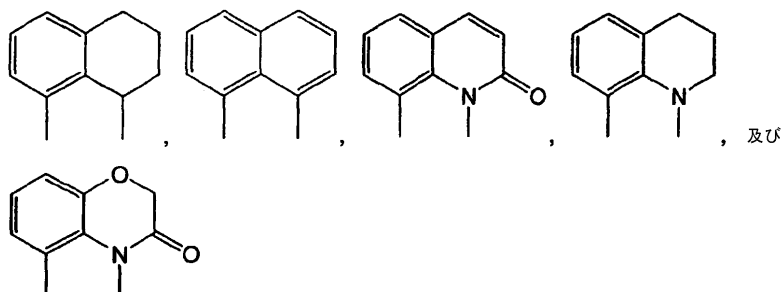


である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

A / B 環系が：

【化 5】

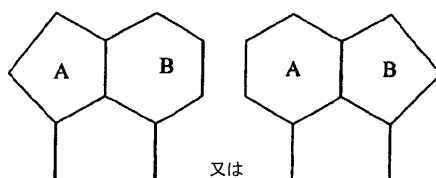


から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

A / B 環系が縮合 5 及び 6 員環の対：

【化 6】



である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

A / B 環系がインドール、インドリン、インドロン、テトラヒドロインドロン、ペルヒドロインドロン、イサチン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾリノン、ベンゾフラン及びインダゾールから選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

A / B 環系がインドール又はインドロンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 20】

A / B 環系がインドールである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

Q が $-N(SO_2R^1)-$ であり、 R^1 がフェニル基、置換されたフェニル基、5 員環ヘテロアリール基、置換された 5 員環ヘテロアリール基、フルオロフェニル基及び CF_3 から選択される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

M が置換されたフェニル基、ナフチル基及び二環式窒素ヘテロアリール基から選択される、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^1 及び M のうち少なくとも一つがフルオロフェニル基である、請求項 22 に記載の化合物。

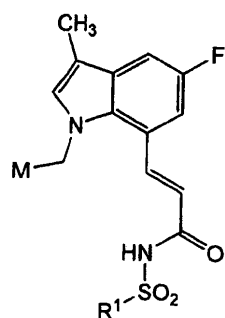
【請求項 24】

Y が $-CH_2-$ であり、W が $-CH=CH-$ である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

式：

【化 7】



で表される、請求項 24 に記載の化合物。

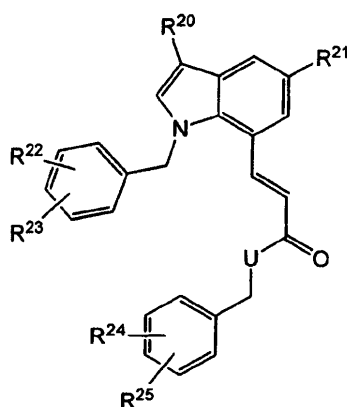
【請求項 26】

M が、2,4-ジクロロフェニル基であり、R¹ が 4,5-ジクロロチエン-2-イル基である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

一般式：

【化 8】



(式中、

U は、-O- 及び -NH- から選択され；並びに

R²⁰ ~ R²⁵ は、水素原子、ハロゲン原子及びメチル基から独立に選択される)

で表される化合物。

【請求項 28】

プロスタグランジン媒介疾患又は病態の治療的治療及び／又は予防的治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 又は 19 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステルの使用。

【請求項 29】

前記疾患又は病態が、

痛み、リウマチ熱・インフルエンザ若しくは他のウイルス感染と関連する発熱又は炎症、風邪、腰痛及び頸痛、骨の痛み、分娩後の痛み、月経困難症、頭痛、片頭痛、歯痛、捻挫及び挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、慢性関節リウマチ・変形性関節疾患（変形性関節症）を含む関節炎、痛風及び強直性脊椎炎、滑液囊炎、放射線及び腐食性薬品傷害を含むやけど、日焼け、外科手術及び歯科処置後の痛み、免疫及び自己免疫疾患；

細胞性悪性形質転換又は転移性腫瘍増殖；

糖尿病性網膜症、腫瘍脈管形成；

月経困難症、早期分娩、喘息又は好酸球関連障害と関連するプロスタノイド誘発性平滑筋収縮；

アルツハイマー病；

緑内障；

骨量減少；

骨粗鬆症；
パジェット病；
消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎又は他の胃腸障害；胃腸出血；
低プロトロンビン血症、血友病及び他の出血問題から選択される凝固障害；
腎臓疾患；
血栓症、心筋梗塞、脳卒中；並びに
閉塞性血管疾患
から選択される、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

前記疾患が閉塞性血管疾患である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

アテローム性動脈硬化症の治療において斑を減少させるための医薬の製造における、請求項 1～3 又は 19～27 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステルの使用。

【請求項 32】

骨形成の促進のための又は細胞保護のための医薬の製造における、請求項 1～3 又は 19～27 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステルの使用。

【請求項 33】

痛み、炎症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中又は血管閉塞性障害の治療又は予防のための医薬の製造における、請求項 1～3 又は 19～27 のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物のエステルの使用。

【請求項 34】

薬学的に許容可能な担体、並びに、請求項 1～3 又は 19～27 のいずれか一項に記載の化合物又は前記化合物のエステルを含む、医薬製剤。

【請求項 35】

血小板凝集阻害剤、HMG-C o A レダクターゼ阻害剤、抗高脂血症剤、及びシクロオキシゲナーゼ阻害剤から選択される追加の治療剤を含む、請求項 34 に記載の医薬製剤。

【請求項 36】

前記血小板凝集阻害剤が、チロフィバン、ジピリダモール、クロピドグレル、及びチクロピジンから選択される、請求項 35 に記載の医薬製剤。

【請求項 37】

前記 HMG-C o A レダクターゼ阻害剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、メバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、及びフルバスタチンから選択される、請求項 35 に記載の医薬製剤。

【請求項 38】

前記シクロオキシゲナーゼ阻害剤が、
ロフェコキシブ、メロキシカム、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、シミコキシブ、ジクロフェナク、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ケトプロフェン、ピロキシカム、及び LAS-34475 から選択される、請求項 35 に記載の医薬製剤。

【請求項 39】

標識した請求項 1～3 又は 19～27 のいずれか一項に記載の化合物を、プロスタノイド受容体と接触させること、及び、試験化合物によりその置換を測定することを含む、選択的プロスタノイド受容体リガンドのためのインビトロでのスクリーニング方法。

【請求項 40】

前記標識した化合物をクローン化されたヒト EP₃ 受容体と接触させること、及び、試験化合物によりその置換を測定することを含む、選択的 EP₃ リガンドのためのインビトロでの請求項 39 に記載のスクリーニング方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/023009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/12 C07D209/30 C07D209/34 C07D263/58 C07D401/12
 C07D409/12 C07D409/14 C07D413/12 C07D471/04 C07D487/04
 C07D513/04 A61K31/4162 A61K31/4188 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 882 718 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 9 December 1998 (1998-12-09) claim 1; example 232; compound 294	1,8,11, 12,18, 19, 29-32, 34,35
X	US 6 348 474 B1 (KAYAKIRI HIROSHI ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) column 1, line 20 - line 54; claim 1; example 51 ----- -/-	1,8,11, 12,14, 29-32, 34,35

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2006

Date of mailing of the international search report

21/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/023009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 348 032 B1 (SPERL GERHARD ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) column 2, line 39 - column 3, line 59; example 224	1,8,11, 12,18, 19,29, 30,33,35
X	EP 0 539 117 A (LILLY INDUSTRIES LIMITED; ELI LILLY AND COMPANY LIMITED) 28 April 1993 (1993-04-28) page 8, line 57 - page 9, line 7; claim 1	1,8,9, 11,12, 18-23, 29-32, 34,35
X	EP 0 620 122 A (NEW OJI PAPER CO., LTD) 19 October 1994 (1994-10-19) 1,8-bis(N'-(p-toluenesulfonyl)ureido)napht halene; claims 1,3	1,2,8,9, 11,12, 16,17
X	EP 1 431 267 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 23 June 2004 (2004-06-23) claims 1,17,18	1-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/023009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0882718	A	09-12-1998	AT 303365 T 15-09-2005
		AU 722514 B2 03-08-2000	
		AU 1209597 A 28-07-1997	
		BR 9612434 A 28-12-1999	
		CA 2241186 A1 28-06-1997	
		CN 1211238 A 17-03-1999	
		DE 69635135 D1 06-10-2005	
		DK 0882718 T3 12-12-2005	
		EA 2357 B1 25-04-2002	
		ES 2244979 T3 16-12-2005	
		HU 9900625 A2 28-06-1999	
		IL 124969 A 12-09-2002	
		WO 9724334 A1 10-07-1997	
		JP 3063162 B2 12-07-2000	
		JP 2000159749 A 13-06-2000	
		NZ 324834 A 30-11-2001	
		TR 9801249 T2 21-10-1998	
		US 6166219 A 26-12-2000	
		US 6352985 B1 05-03-2002	
US 6348474	B1	19-02-2002	AU 745081 B2 14-03-2002
			AU 7934598 A 19-01-1999
			BR 9810456 A 25-09-2001
			CA 2295239 A1 07-01-1999
			CN 1268942 A 04-10-2000
			EP 0995742 A1 26-04-2000
			WO 9900372 A1 07-01-1999
			RU 2199532 C2 27-02-2003
			TW 426666 B 21-03-2001
US 6348032	B1	19-02-2002	US 2002082280 A1 27-06-2002
EP 0539117	A	28-04-1993	AT 163933 T 15-03-1998
			CA 2081133 A1 25-04-1993
			DE 69224697 D1 16-04-1998
			DE 69224697 T2 16-07-1998
			DK 539117 T3 28-09-1998
			ES 2113927 T3 16-05-1998
			JP 5345778 A 27-12-1993
			US 5410061 A 25-04-1995
EP 0620122	A	19-10-1994	DE 69400089 D1 18-04-1996
			DE 69400089 T2 02-10-1996
			JP 6297860 A 25-10-1994
			US 5446010 A 29-08-1995
EP 1431267	A	23-06-2004	BR 0211810 A 24-08-2004
			CA 2457468 A1 27-02-2003
			CN 1551866 A 01-12-2004
			HU 0401963 A2 28-01-2005
			WO 03016254 A1 27-02-2003
			MX PA04001253 A 03-06-2004
			NO 20040564 A 10-05-2004
			NZ 531153 A 28-10-2005
			ZA 200400973 A 04-01-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 3 1	4 C 0 8 4
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14		4 C 0 8 6
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14		4 C 2 0 4
C 0 7 D 209/30	(2006.01)	C 0 7 D 209/30		4 C 2 0 6
C 0 7 D 209/34	(2006.01)	C 0 7 D 209/34		4 H 0 5 0
C 0 7 D 209/14	(2006.01)	C 0 7 D 209/14		
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/06		
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12		
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 2	
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/02		
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12		
A 6 1 P 31/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/16		
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/00		
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/06		
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/02		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/00		
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/06		
A 6 1 P 17/16	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 41/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/16		
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 41/00		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/04		
A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06		
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 21/02		
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 27/06		
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/08		
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 7/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/04		
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/02		
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 K 31/4365	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 K 31/366	(2006.01)	A 6 1 K 31/4465		
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/519		

A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/4365
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/366
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/5415	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/63	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418
A 6 1 K 31/365	(2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/63
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/22	(2006.01)	A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 31/405	(2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/22
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/405
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/429	(2006.01)	A 6 1 K 31/538
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/429
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/675	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
C 0 7 D 333/34	(2006.01)	A 6 1 K 31/498
C 0 7 F 9/60	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
G 0 1 N 33/15	(2006.01)	A 6 1 K 31/675
G 0 1 N 33/50	(2006.01)	C 0 7 D 333/34
		C 0 7 F 9/60
		G 0 1 N 33/15
		G 0 1 N 33/50

Z

Z

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ガーネイ マーク

アメリカ合衆国, イリノイ州 60517, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2501, デコ
ード ジェネティクス インコーポレーテッド内

(72)発明者 ヘートガン ジョルジュタ

アメリカ合衆国, イリノイ州 60517, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2501, デコ

ード ジェネティクス インコーポレーテッド内

(72)発明者 ユーベン

アメリカ合衆国, イリノイ州 60517, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2501, デコ
ード ジェネティクス インコーポレーテッド内

(72)発明者 ゼンボーワー デービット

アメリカ合衆国, イリノイ州 60517, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2501, デコ
ード ジェネティクス インコーポレーテッド内

(72)発明者 ツォーニアン

アメリカ合衆国, イリノイ州 60517, ウッドリッジ, ダーヴェイ ロード 2501, デコ
ード ジェネティクス インコーポレーテッド内

F ターム(参考) 2G045 AA40 DA36 FB03

4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 GG01 HH03

4C063 AA01 AA03 BB03 BB07 CC34 CC51 CC92 DD06 DD14 DD26

DD54 DD76 EE01

4C065 AA03 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK02 PP03 PP18

4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF05 GG01 HH02 HH06 UU01

4C084 AA19 MA17 MA23 MA31 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52

MA57 MA58 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA071 ZA081 ZA161

ZA331 ZA401 ZA451 ZA531 ZA541 ZA542 ZA591 ZA671 ZA681 ZA811

ZA891 ZA941 ZA971 ZB081 ZB111 ZB151 ZB261 ZC121 ZC201 ZC202

ZC311

4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 BB02 BC13 BC17 BC21 BC28 BC36

BC39 BC42 BC52 BC60 BC62 BC67 BC74 BC84 BC85 BC90

CB03 CB05 CB09 CB22 CB27 DA38 GA04 GA08 GA09 GA10

MA01 MA02 MA04 MA09 MA10 NA05 NA14 ZA07 ZA08 ZA16

ZA33 ZA59 ZA67 ZA68 ZA97 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33

ZC12 ZC20

4C204 BB01 CB03 DB03 DB22 DB29 DB30 EB02 FB01 FB03 FB13

FB19 GB15 GB25

4C206 AA01 AA02 DA25 DB03 DB56 FA31 FA44 JA19 KA04 MA01

MA02 MA04 MA13 MA14 MA17 MA24 NA05 NA14 ZA07 ZA08

ZA16 ZA33 ZA53 ZA54 ZA59 ZA67 ZA68 ZA97 ZB08 ZB11

ZB15 ZB26 ZB33 ZC12 ZC20

4H050 AA01 AA03 AB21 AB22 AB23 AB24 AB27