

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6442787号
(P6442787)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/08 (2006.01)

C O 7 D 209/08 C S P

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045

C O 7 D 409/04 (2006.01)

C O 7 D 409/04

C O 7 D 209/30 (2006.01)

C O 7 D 209/30

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56

Z

請求項の数 10 (全 189 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-541689 (P2015-541689)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月8日 (2013.11.8)
 (65) 公表番号 特表2016-503409 (P2016-503409A)
 (43) 公表日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2013/010135
 (87) 国際公開番号 W02014/073904
 (87) 国際公開日 平成26年5月15日 (2014.5.15)
 審査請求日 平成28年11月7日 (2016.11.7)
 (31) 優先権主張番号 10-2012-0127005
 (32) 優先日 平成24年11月9日 (2012.11.9)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

前置審査

(73) 特許権者 500239823
 エルジー・ケム・リミテッド
 大韓民国 07336 ソウル, ヨンドウ
 ンボーグ, ヨイーデロ 128
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100122161
 弁理士 渡部 崇
 (72) 発明者 リ・スンベ
 大韓民国 305-738 デジェン、ユソン
 グ、ムンジロ 188 番、エルジー・ライフ
 ・サイエンシーズ・リミテッド、アール・
 アンド・ディ・パーク

最終頁に続く

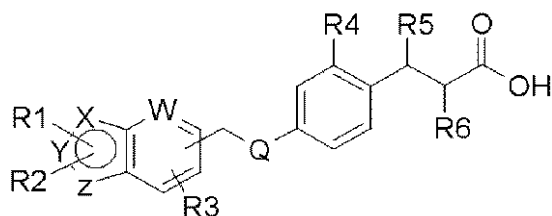
(54) 【発明の名称】 GPR4O 受容体アゴニスト、この製造方法およびこれを活性成分として含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1) の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体：

【化 1】



(式中、

X は、Nであり、Y は、C、N、C=OまたはC-ハロゲンであり、Z は、Cであり、Q は、OまたはNHであり、W は、C、N、C-C₁-C₆アルキルまたはC-ハロゲンであり、

R1 は、C₁-C₆アルコキシ、または無置換もしくは C₁-C₆アルキルで置換されているスルホニル、で適宜置換されていてもよい C₁-C₆アルキル；シクロペンチル；C₃-C₆シクロアルキル-メチル；3~14員複素環；6~10員アリール-C₁-C₆アルキルであって、前記アリールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロ

アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル、または無置換もしくは C_1-C_6 アルキルで置換されているスルホニル、で適宜置換されていてもよいもの；または3～14員複素環- C_1-C_6 アルキルであって、前記複素環は、 C_1-C_6 アルキルもしくはハロゲンで適宜置換されていてもよいものであり、

R 2 は、H、 C_1-C_6 アルコキシもしくはハロゲンで適宜置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；またはハロゲンであり、

R 3 は、H、 C_1-C_6 アルキルまたはハロゲンであり、

R 4 は、H、 C_1-C_6 アルキルまたはハロゲンであるか、あるいはR 4 がR 5 に連結されている場合、 CH_2 またはOであり、

R 5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、CN、3～14員複素環または $C\equiv C-Me$ であり、

R 4 と R 5 は、互いに連結されて、5～6員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

R 6 は、Hまたは C_1-C_6 アルキルであり、ならびに

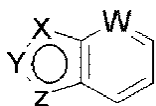
R 5 と R 6 は、互いに連結されて、3員シクロアルキルを形成することができるものであって、

前記複素環およびヘテロシクロアルキルは、N、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有するものであるが、但し、R 4 と R 5 が互いに連結されて、5～6員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成する場合、R 5 と R 6 は、互いに連結されて、3員シクロアルキルを形成することはないものとする。

【請求項 2】

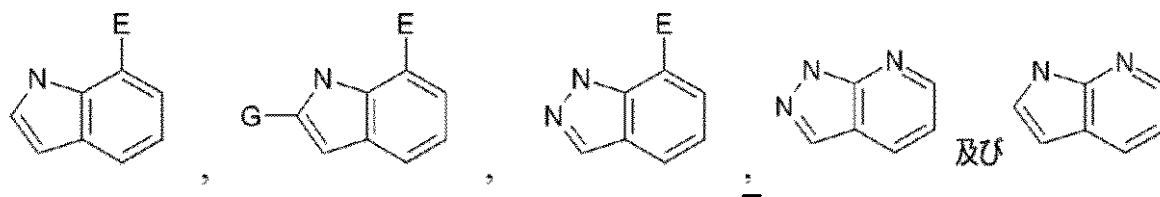
前記

【化 2】



の構造が、下記構造から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体：

【化 3】



(式中、E は、H、 C_1-C_6 アルキルまたはハロゲンであり、G は、 C_1-C_6 アルコキシで適宜置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、またはハロゲンである)。

【請求項 3】

下記化合物から選択される化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体：

3- {4- [(1-イソプロピル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸；

3- {4- [(1-ベンジル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸；

3- {4- [(1-チオフエン-3-イル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸；

3- {4- [(1-フェネチル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸；

3- {4- [(1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸；

3- {4- [(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- {4- [(1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- {4- [(7-クロロ-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- (4- { [7-クロロ-1- (4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-6-イルメチル]-アミノ}-フェニル)-プロパン酸;

3- (4- { [1- (4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-6-イルメチル]-アミノ}-フェニル)-プロパン酸;

3- {4- [(7-クロロ-1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

[6- (1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸;

3- [4- (1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- {4- [1- (4-フルオロ-フェニル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-プロパン酸;

3- [4- (1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (7-メチル-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- {4- [1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-プロパン酸;

3- [4- (1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (3-ベンジル-1-メチル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (1-メチル-3-オトリル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- {4- [3-クロロ-1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル]-プロパン酸;

3- {4- [5-フルオロ-1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル]-プロパン酸;

{6- [1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸;

(S)-3- [4- (1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3- {4- [1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3- {4- [1- (4-メタンスルホニル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3- {4- [1- (4-メトキシ-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3- {4- [7-メチル-1- (4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3- {4- [1- (3-メトキシメチル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシ - エチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (3 - メタンスルホニルメチル - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [7 - メチル - 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (2, 6 - ジメチル - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [7 - メチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [7 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニルメチル - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - ベンジル - 2 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 5 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (3, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (2, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 4 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - フェニル] - プロパン酸 ;

3 - [4 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - フェニル] - プロパン酸 ;

10

20

30

40

50

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - チアゾール - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [7 - メチル - 1 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - ベンジル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - ピラジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

10

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - ピリミジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 3 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [7 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - ピリミジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - (4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - プロパン酸 ;

20

(S) - 3 - {4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [2 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ピリミジン - 2 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - ピリミジン - 2 - イルメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ピラジン - 2 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

30

(S) - 3 - {4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [2 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ピリミジン - 4 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

40

(S) - 3 - [4 - (2 - ピリミジン - 4 - イルメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 2 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - ピリジン - 3 - イルメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

50

(S) - 3 - { 4 - [7 - メチル - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - イソブチル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - ピラジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - 3 - { 4 - [7 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - プロパン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロプロピルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - イソプロピル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

[6 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロペンチルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸 ;

(S) - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - 3 - [4 - (1 - ピラジン - 2 - イルメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - プロパン酸 ;

10

20

30

40

50

酸；

[6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸；

3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2-フルオロ-フェニル]-プロパン酸；

3-[4-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2-フルオロ-フェニル]-プロパン酸；

[6-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸；

[5-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-インダン-1-イル]-酢酸； 10

[6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-酢酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(2-ベンジル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

[6-(2-ベンジル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸；

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸； 20

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-酪酸；

[5-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-インダン-1-イル]-酢酸；

[6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-酢酸； 30

[7-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

[6-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸； 40

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(2-ベンジル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

[6-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸；

[6-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロ 50

マン-4-イル] -酢酸；

(S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

[7-(1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

[7-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

(S)-3-[4-(1-フェネチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸； 10

[7-(1-フェネチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

(S)-3-{4-[1-(3-メチル-ブチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

7-[1-(3-メチル-ブチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-クロマン-4-イル}-酢酸；

(S)-3-[4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

[7-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸； 20

(S)-3-[4-(2-イソブチル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

[7-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸； 30

[7-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

[7-(2-ベンジル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

(S)-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

[7-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸；

7-[1-(2-エトキシ-エチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-クロマン-4-イル}-酢酸； 40

(S)-3-[4-(5-フルオロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-{4-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-{4-[1-(3-メタンスルホニル-プロピル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-{4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-{4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-2H-インダゾ 50

ールー5-イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸；

3 - [4 - (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ) -フェニル] -
3-メトキシ-プロパン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-イソブチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-
イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - {4 - [1 - (2-エトキシ-エチル) - 1H-インダゾール-5-イル
メトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸；

3 - [4 - (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ) -フェニル] -
酪酸；

3 - [4 - (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ) -フェニル] - 10
ペンタン酸；

(S) - 3 - {4 - [2 - (2-エトキシ-エチル) - 2H-インダゾール-5-イル
メトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-ベンジル-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1
H-ベンゾイミダゾール-5-イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

3 - [4 - (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ) -フェニル] -
3-シアノ-プロパン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-5-イルメ
トキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ) 20
-フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-5-イルメ
トキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (3-イソブチル-3H-ベンゾトリアゾール-5-イルメトキシ
) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

2 - [4 - (1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ) -フェニル] -
シクロプロパンカルボン酸

(S) - 3 - [4 - (1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメ
トキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-シクロペンチルメチル-7-メチル-1H-インダゾール- 30
5-イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イルメ
トキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-シクロペンチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イ
ルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)
-フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメ
トキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - {4 - [1 - (2-メタンスルホニル-エチル) - 1H-インダゾール- 40
5-イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - {4 - [1 - (2-メトキシ-エチル) - 1H-インダゾール-5-イル
メトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - {4 - [1 - (3-メトキシ-プロピル) - 1H-インダゾール-5-イ
ルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - {4 - [1 - (3-メチル-オキセタン-3-イルメチル) - 1H-イン
ダゾール-6-イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-6-イルメ
トキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸；

(S) - 3 - [4 - (2-イソブチル-3-メチル-2H-インダゾール-6-イルメ 50

トキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソブチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 6 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 10

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メトキシメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 20

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - エトキシメチル - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - クロロ - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - イソプロポキシメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 30

(S) - 3 - [4 - (3 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メトキシメチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ブチル - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロプロピルメチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 40

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロプロピルメチル - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - メチル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 3 - ピラゾール - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ 50

ルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - ブチル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (3 - ブチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸; 10

(S) - 3 - [4 - (1 - メチル - 3 - プロピル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - エチル - 3 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸; 20

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (7 - クロロ - 1 - イソブチル - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸; 30

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - プロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロメチル - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸; 40

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - {4 - [3 - (3, 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - ピラゾール - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸; 50

(S) - 3 - { 4 - [3 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ; および

(S) - 3 - { 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸。

10

【請求項 4】

糖尿病の治療に使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

有効成分として、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体を含む、インスリン分泌促進剤または血糖降下剤。

20

【請求項 7】

有効成分として、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体を含む、GPR40 受容体アゴニスト。

【請求項 8】

有効成分として、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体を含む、糖尿病、高血糖、耐糖能障害、空腹時血糖障害および糖尿病合併症からなる群から選択される疾患の予防または治療のための医薬組成物。

【請求項 9】

糖尿病合併症が、高脂血症、高血圧、網膜症、腎不全症または肥満である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

哺乳動物における糖尿病、高血糖、耐糖能障害、空腹時血糖障害および糖尿病合併症からなる群から選択される疾患または障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩または立体異性体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インスリン分泌促進作用と糖負荷後の血糖上昇抑制作用を示す糖尿病および糖尿病合併症の治療剤として有用な GPR40 受容体アゴニスト活性を有する新規な化合物、その薬学的に許容される塩または異性体、これらを含む医薬組成物に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、人々の健康に悪影響を及ぼし、様々な合併症を誘発する。糖尿病は、膵臓細胞の破壊によりインスリンが分泌されない 1 型糖尿病と、その他の状態によりインスリンが産生されないか、あるいは、体がインスリンに反応させない 2 型糖尿病とに分類される。2 型糖尿病は、全糖尿病患者の 90% 以上を占めている。

【0003】

現在、使用されている糖尿病治療剤としては、スルホニル尿素（膵臓細胞でのインスリ

50

ン分泌を促進する)、ビッグアニド(肝臓でのグルコース産生を抑制)、 α -グルコシダーゼ抑制剤(腸でのグルコース吸収を抑制する)およびチアゾリジン誘導体(TZD)などがあり、DPP IV阻害剤やエキセナチド(Exenatide)のようにインクレチンに関連した薬物が最近市場に投入された。

【0004】

しかし、これらの医薬は、低血糖症、肝損傷、胃腸疾患、体重増加などの所望しない逆効果を有しているか、弱い血糖降下能、注射剤として使用しなければならない短所などから従来の糖尿病治療剤の副作用と短所を回避することができる新しいメカニズムに基づいた新規治療剤研究が旺盛に行われている。

【0005】

近年、Gタンパク質結合受容体であるGPR40に関する研究を通して遊離脂肪酸によるインスリン分泌促進メカニズムがさらに明らかになった。GPR40受容体は、膵臓で多く発現されており、GPR40受容体のリガンドが炭素12-16を有した飽和遊離脂肪酸または炭素18-22長さの不飽和脂肪酸であることが明らかになった。また、siRNA技術を利用して、膵臓でGPR40受容体の発現を選択的に抑制する実験と遊離脂肪酸の存在下で、膵臓ベータ細胞で血糖によるインスリン分泌がどのように変わるのかを測定する実験を通じて、長鎖遊離脂肪酸(long-chain FFAs)が血糖濃度に依存して、GPR40受容体を活性化することによって、膵臓ベータ細胞からインスリン分泌を促進させることができることが確認された。

【0006】

従って、GPR40アゴニストは、血糖濃度依存的インスリン分泌促進作用を有し、糖尿病および糖尿病合併症などの治療および予防に使用可能である。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、GPR40受容体アゴニストとして新規な式(1)の化合物を提供することを目的とする。

【0008】

本発明は、また、前記式(1)の化合物を製造する方法を提供することを目的とする。

【0009】

本発明は、また、有効成分として、式(1)の化合物を含有する糖尿病および糖尿病合併症などの治療および予防のための医薬組成物およびその製造方法を提供することを目的とする。

【0010】

本発明は、また、有効成分として、式(1)の化合物を使用する糖尿病および糖尿病合併症などの治療および予防のための方法を提供することを目的とする。

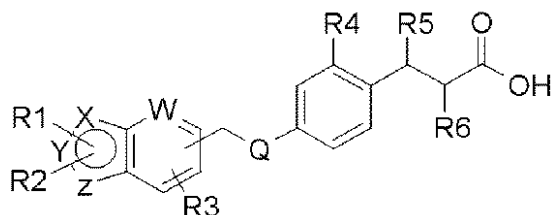
【0011】

本発明の化合物は、GPR40受容体アゴニストである。

【0012】

本発明は、下記式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体：

【化1】



(式中、

Xは、それぞれCまたはNであり、

Yは、C、N、C=OまたはC-ハロゲンであり、

Zは、C、NまたはOであり、

10

20

30

40

50

Qは、OまたはNHであり、

Wは、C、N、C-アルキルまたはC-ハロゲンであり、

R 1は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、複素環、アリールーアルキルまたは複素環-アルキルであり、

R 2は、H、アルキル、ヘテロアルキルまたはハロゲンであり、

R 3は、H、アルキルまたはハロゲンであり、

R 4は、H、O、アルキルまたはハロゲンであり、

R 5は、H、アルキル、アルコキシ、CN、複素環またはC=C-Meであり、

R 4とR 5は、互いに連結されて、5～6員環を形成することができ、

R 6は、Hまたはアルキルであり、

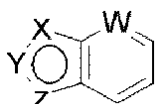
R 5とR 6は、互いに連結されて、3員環を形成することができる。)

10

【0013】

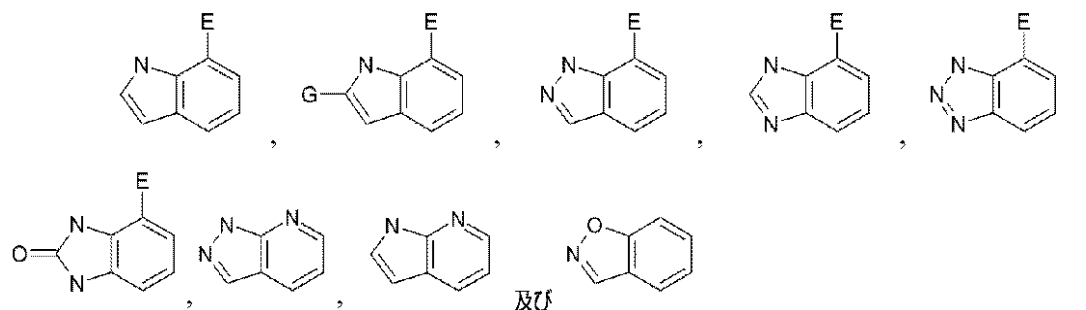
本発明に係る一般式(1)化合物において、

【化2】



の構造は、好ましくは、下記構造から選択される：

【化3】



20

(式中、EはH、アルキルまたはハロゲンであり、Gはアルキル、ヘテロアルキルまたはハロゲンである)。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

本明細書において、式(1)の化合物を定義するに当たって、以下通りに定義された概念が使われる。下記定義は、特に断らない限り、本明細書全体にわたって個別的にまたはさらに大きい群の一部として使用される用語にも適用される。

【0015】

用語「アルキル」は、単独でまたは「ヘテロアルキル」と組み合わせて使用されるとき、それぞれ直鎖、側鎖または環状の炭化水素基を意味し、好ましくは、1～6個の炭素原子を有する直鎖または側鎖飽和炭化水素基；または3～6個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基；または1～6個の炭素原子を有する直鎖および／または側鎖飽和炭化水素基に結合されている3～6個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基である。各炭素原子は、1つまたはそれ以上のシアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、オキシ、ハロゲン、または非置換またはアルキルで置換されたスルホニルなどで任意に置換されてもよい。

40

【0016】

用語「アルコキシ」は、-O-アルキルを意味し、ここで、アルキルは前記定義と同義である。

【0017】

用語「ヘテロアルキル」は、N、O、およびSからなる群から選択されるヘテロ原子を1つまたはそれ以上、好ましくは1～4個を含むアルキルを意味する。

【0018】

50

用語「アリール」は、フェニル、ナフチルなどを含む芳香族基を意味し、好ましく、6～10員芳香族基を意味する。ここで、アリールは、1つまたはそれ以上のハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、または非置換またはアルキルで置換されたスルホニルなどで任意に置換させていてもよい。

【0019】

用語「複素環」は、N、O、およびSよりなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、任意にベンゾまたはC₃～₈シクロアルキルと縮合していてもよい、飽和、部分的に飽和または芳香族の3～14員環を意味する。単環系複素環の例としては、オキセタン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、チアゾール、オキサゾール、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、トリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない、二環系複素環としては、インドール、インダゾール、アザインドール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フロピリジンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ここで、複素環は、アルキル、ハロゲン、ヘテロアルキルなどで任意に置換されていてもよい。

10

【0020】

用語「ハロ（ゲン）」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード基から選択される置換基を意味する。

20

【0021】

この他に、本明細書で使われた用語と略語は、特に定義されない限り、その本来の意味を有する。

【0022】

以下では、便宜上、別段の指示がない限り、式(1)の化合物は、式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体を全て含む。

【0023】

本発明に係る化合物は、薬学的に許容される塩を形成することができる。このような薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容されるアニオンを含有する無毒性酸付加塩を形成する酸、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの無機酸、酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸などの有機カルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸などのスルホン酸などにより形成された酸付加塩、特に好ましくは、硫酸、メタンスルホン酸またはハロゲン化水素酸などにより形成された酸付加塩が含まれる。本発明に係る式(1)の化合物は、通常的な方法によりその塩に転換することができる。

30

【0024】

一方、本発明に係る化合物は、不斉炭素中心を有することができるので、RまたはS異性体、ラセミ体、ジアステレオマー混合物および個々ジアステレオマーとして存在することができ、これらの全ての異性体および混合物は、本発明の範囲に含まれる。即ち、式(1)の構造に不斉炭素が含まれる場合には、特に示されていない限り、全ての立体異性体(stereoisomers)が含まれるものと理解すべきである。

40

【0025】

式(1)の化合物のうち、代表的な化合物は、下記から選択される化合物を含むが、これらに限定されない：

3-〔4-〔(1-イソプロピル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ〕-フェニル〕-プロパン酸；

3-〔4-〔(1-ベンジル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ〕-フェニル〕-プロパン酸；

50

3- {4- [(1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- {4- [(1-フェネチル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- {4- [(1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- {4- [(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- {4- [(1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

10

3- {4- [(7-クロロ-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

3- (4- { [7-クロロ-1- (4-フルオロ-フェニル) -1H-インドール-6-イルメチル]-アミノ}-フェニル)-プロパン酸;

3- (4- { [1- (4-フルオロ-フェニル) -1H-インドール-6-イルメチル]-アミノ}-フェニル)-プロパン酸;

3- {4- [(7-クロロ-1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-プロパン酸;

[6- (1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸;

20

3- [4- (1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- {4- [1- (4-フルオロ-フェニル) -7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-プロパン酸;

3- [4- (1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (7-メチル-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- {4- [1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル) -1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-プロパン酸;

30

3- [4- (1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (3-ベンジル-1-メチル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- [4- (1-メチル-3-オトリル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

3- {4- [3-クロロ-1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル) -1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル]-プロパン酸;

40

3- {4- [5-フルオロ-1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル) -1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル]-プロパン酸;

{6- [1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル) -1H-インドール-6-イルメトキシ] -2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル}-酢酸;

(S)-3- [4- (1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 (ヘキサ-4-イン酸);

(S)-3- {4- [1- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル) -1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸 (ヘキサ-4-イン酸);

(S)-3- {4- [1- (4-メタンシルホニル-ベンジル) -7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸 (ヘキサ-4-イン

50

酸) ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [7 - メチル - 1 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 - メトキシメチル - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 10

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシ - エチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 - メタンスルホニルメチル - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [7 - メチル - 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 20

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 7 - クロロ - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 30

(S) - 3 - { 4 - [7 - メチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [7 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニルメチル - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - ベンジル - 2 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ; 40

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 5 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 1 H - イ 50

- ンドール-6-イルメトキシ}-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-{4-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；
- 3-[4-(1-ベンジル-1H-インドール-4-イルメトキシ)-2-フルオロフェニル]-プロパン酸；
- 3-[4-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-2-フルオロフェニル]-プロパン酸；
- (S)-3-[4-(7-メチル-1-チアゾール-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-{4-[7-メチル-1-(2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸； 10
- (S)-3-[4-(2-ベンジル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(7-メチル-1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(7-メチル-1-ピリミジン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(1-ベンジル-3-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸； 20
- (S)-3-{4-[7-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(7-メチル-1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- 3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-(4,5-ジヒドロ-イソオキサゾール-3-イル)-プロパン酸；
- (S)-3-{4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-{4-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸； 30
- (S)-3-[4-(1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(2-ピリミジン-2-イルメチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-{4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-{4-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸； 40
- (S)-3-{4-[1-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-{4-[2-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-2H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(1-ピリミジン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-[4-(2-ピリミジン-4-イルメチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；
- (S)-3-{4-[1-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1H-インダ 50

ゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-{4-[2-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-2H-インダゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(2-ピリジン-3-イルメチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-{4-[7-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-{4-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸； 10

(S)-3-[4-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-{4-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-{4-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸； 20

(S)-3-[4-(2-イソブチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-イソオキサゾール-3-イル-3-[4-(7-メチル-1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-イソオキサゾール-3-イル-3-{4-[7-メチル-1-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-プロパン酸； 30

(S)-3-{4-[1-(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸；

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-{4-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ]-フェニル}-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-[4-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸； 40

(S)-3-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

(S)-3-[4-(2-イソプロピル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸；

[6-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸；

(S)-3-イソオキサゾール-3-イル-3-[4-(1-メチル-1H-インダゾ 50

ール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

(S)-3-[4-(1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸;

(S)-3-[4-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸;

(S)-3-イソオキサゾール-3-イル-3-[4-(1-ピラジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸;

[6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸;

3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2-フルオロ-フェニル]-プロパン酸;

3-[4-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2-フルオロ-フェニル]-プロパン酸;

[6-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸;

[5-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-インダン-1-イル]-酢酸;

[6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-酢酸;

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3-[4-(2-ベンジル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

[6-(2-ベンジル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸;

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3-[4-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-酪酸;

[5-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-インダン-1-イル]-酢酸;

[6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-酢酸;

[7-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸;

[6-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-3-イル]-酢酸;

(S)-3-[4-(1-ベンジル-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - ベンジル - 7 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[6 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル] - 酢酸 ;

[6 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[7 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[7 - (1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - フェネチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[7 - (1 - フェネチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - {4 - [1 - (3 - メチル - ブチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

7 - [1 - (3 - メチル - ブチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - クロマン - 4 - イル} - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロヘキシルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[7 - (1 - シクロヘキシルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - イソブチル - 7 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[7 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[7 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

[7 - (2 - ベンジル - 7 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

[7 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸 ;

7 - [1 - (2 - エトキシ - エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - クロマン - 4 - イル} - 酢酸 ;

(S) - 3 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

10

20

30

40

50

(S) - 3 - { 4 - [1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 - メタンスルホニル - プロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 2 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - メトキシ - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 - エトキシ - エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 酪酸 ;

3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ペンタン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [2 - (2 - エトキシ - エチル) - 2 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - シアノ - プロパン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロペンチルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロペンチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロプロピルメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソブチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

2 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - シクロプロパンカルボン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロペンチルメチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロペンチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロペンチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロペンチルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

10

20

30

40

50

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 - メトキシ - プロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (2 - イソブチル - 3 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソブチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [1 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 6 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メトキシメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - エトキシメチル - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - クロロ - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - イソプロポキシメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メトキシメチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ブチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ブチル - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロプロピルメチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - シクロプロピルメチル - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

10

20

30

40

50

(S) - 3 - [4 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - メチル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 3 - ピラゾール - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - ブチル - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

10

(S) - 3 - [4 - (3 - ブチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソブチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - メチル - 3 - プロピル - 1 H - インダゾール - 7 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

20

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3, 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - エチル - 3 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

30

(S) - 3 - [4 - (7 - クロロ - 1 - イソブチル - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

40

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - プロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロメチル - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

50

(S) - 3 - [4 - (7 - メチル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - [4 - (1 - イソブチル - 7 - メチル - 3 - ピラゾール - 1 - イルメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [3 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ;

(S) - 3 - { 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸 ; および

(S) - 3 - { 4 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 - イソブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - ヘキサ - 4 - イン酸。

【0026】

また、本発明は、式(1)で示される化合物を製造する方法を提供する。以下では、本発明をより理解するために、式(1)の化合物を製造する方法を、例示的な反応スキームに基づいて説明する。しかしながら、本発明の属する技術分野の当業者であれば、式(1)の化合物を、それらの構造に従って様々な経路で製造する。このような方法は、本発明の範囲内に含まれるものと理解すべきである。すなわち、本明細書に記載され、または、先行技術に開示された様々な合成方法を任意に組み合わせることにより、式(1)で示される化合物を製造することができる。下記反応スキームにおいて、別に指示がない限り、全ての置換基は前記定義と同義である。

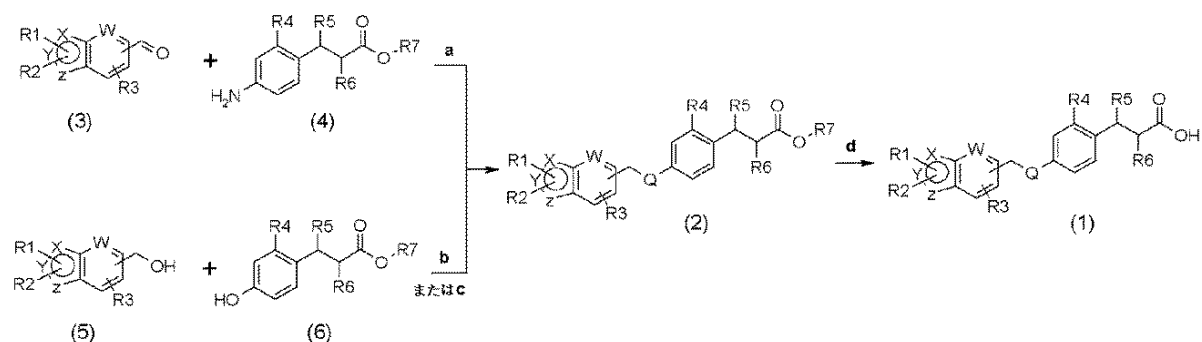
【0027】

本発明に係る式(1)の化合物は、下記反応スキーム1にしたがって、化合物(2)を用いるエステル基の加水分解反応により得てもよい。化合物(2)は、化合物(3)と化合物(4)の結合反応または化合物(5)と化合物(6)のカップリング反応により得てもよい。

【0028】

反応スキーム1

【化4】



前記反応スキーム1において、

aは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム { $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ } などの還元剤であり、

bは、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (ADD) などの結合剤およびトリブチルホスフィン (Bu_3P) などのホスフィンであり、

cは、塩化メタンスルホニルなどの離脱基付与剤および金属カーボネート（例えば、炭酸カリウム）などの塩基であり、

dは、金属ヒドロキシド（例えば、水酸化ナトリウム）などの塩基であり、

R1～R6は、式（1）で定義したものと同義であり、

R7は、H、またはメチル若しくはエチルなどのアルキルである。

【0029】

式（1）の化合物は、化合物（2）を溶媒中で、塩基存在下にて室温または加熱下で反応させることによって得てもよい。塩基は、好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水溶液である。溶媒は、好ましくは、テトラヒドロフラン、メタノールのようなアルコールまたはこれらの混合物である。

10

【0030】

化合物（2）は、溶媒中で、還元剤を用いて化合物（3）のアルデヒド基と化合物（4）のアミン基と間の還元性アルキル化反応により得てもよい。用いられる還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどである。溶媒は、好ましくは、ジクロロエタンまたはクロロホルムである。

【0031】

化合物（2）は、ミツノブ条件下で、化合物（5）と化合物（6）のカップリング反応により得ることができる。ミツノブ条件は、当業界に広く知られており、数多くの方法および試薬がある。この中には、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンなどのホスフィンと1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（ADD）またはジエチルアゾジカルボキシレート（DEAD）を結合剤として用いるアルコール化合物（5）とフェノール化合物（6）のカップリング反応が含まれる。溶媒は、好ましくは、トルエン、テトラヒドロフランなどがある。また、化合物（5）のアルコール基を適切な臭素化剤、塩素化剤またはメタンスルホニル化剤を用いて離脱基に変化させた後、炭酸カリウムのような塩基存在下でフェノール化合物（6）と結合反応させて得ることができる。

20

【0032】

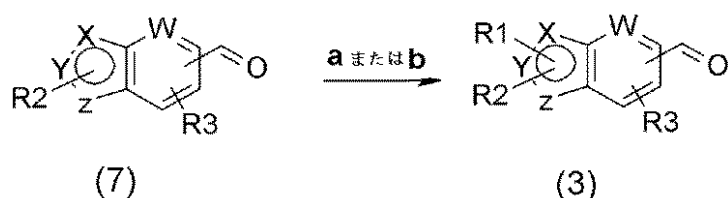
化合物（3）は、下記反応スキーム2に記載された方法で製造することができ、化合物（4）は市販されている化合物である。

【0033】

反応スキーム2

30

【化5】



前記反応スキーム2において、

aは、R1-OSO₂CH₃またはR1-ハロゲンなどのアルキル化剤、および水素化ナトリウムなどの塩基であり、

40

bは、R、1-ハロゲンなどのアリール化剤、シクロヘキサン1, 2-ジアミン、三塩基性リン酸カリウムおよびヨウ化銅であり、

R1～R3は、式（1）で定義したものと同義である。

【0034】

具体的に、化合物（3）は、化合物（7）をアルキル化あるいはアリール化することによって得てもよい。化合物（7）は、市販されている化合物である。アルキル化条件は、当業界に広く知られており、化合物（7）を溶媒中で、水素化ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩基存在下で、ハロゲンやメタンスルホネートのような離脱基を有したアルキル化剤と反応させて得ることが可能である。溶媒は、好ましくは、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物である。

50

【0035】

アリール化条件は、当業界に広く知られており、シクロヘキサン1, 2-ジアミン、三塩基性リン酸カリウム、ヨウ化銅存在下に、化合物(7)とアリールハロゲンの反応を含む。溶媒は、好ましくは、テトラヒドロフランまたはジオキサンである。

【0036】

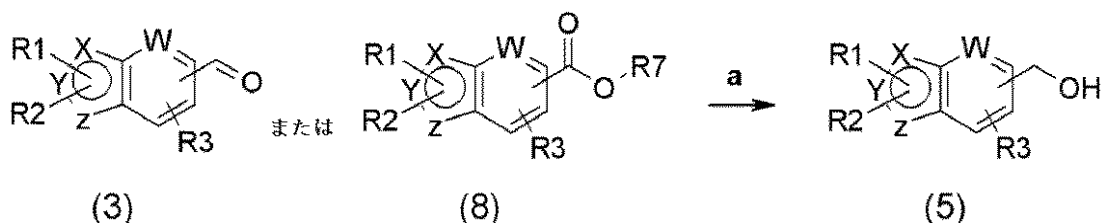
化合物(5)は、下記反応スキーム3～4に記載された方法で製造することができ、化合物(6)は公知の方法で製造していてもよい。

【0037】

反応スキーム3

【化6】

10



前記反応スキーム3において、

aは、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)、水素化ホウ素リチウム(LiBH_4)あるいは水素化アルミニウムリチウム(LiAlH_4)などの還元剤であり、

20

R1～R3は、式(1)で定義したものと同義であり、

R7は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルである。

【0038】

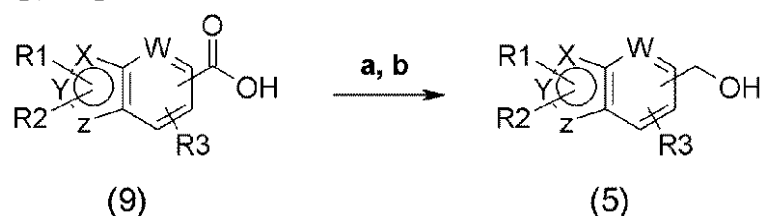
具体的に、化合物(5)は、還元剤を用いて化合物(3)のアルデヒド基または化合物(8)のエステル基を還元して得ていてもよい。還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)、水素化ホウ素リチウム(LiBH_4)または水素化アルミニウムリチウム(LiAlH_4)などを使用してもよい。溶媒は、好ましくは、テトラヒドロフランを使用してもよい。化合物(8)は、下記反応スキーム5～14に記載された方法で製造することができる化合物から選択してもよい。

【0039】

30

反応スキーム4

【化7】



前記反応スキーム4において、

aは、アルキルクロロホルメートであり、

40

bは、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)または水素化ホウ素リチウム(LiBH_4)などの還元剤であり、

R1～R3は、式(1)で定義したものと同義である。

【0040】

具体的に、化合物(5)は、化合物(9)の酸性基を塩基存在下でアルキルクロロホルメートと反応させて、無水物基に変更し、続いて還元剤を用いてアルコール基に還元することによって得ることができる。塩基は、好ましくは、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンである。還元剤は、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)または水素化ホウ素リチウム(LiBH_4)である。溶媒は、好ましくは、テトラヒドロフランである。化合物(9)は、市販されている化合物であるか、下記反応スキーム(5)

50

～(14)に記載された方法で製造することができる化合物から選択することができる。

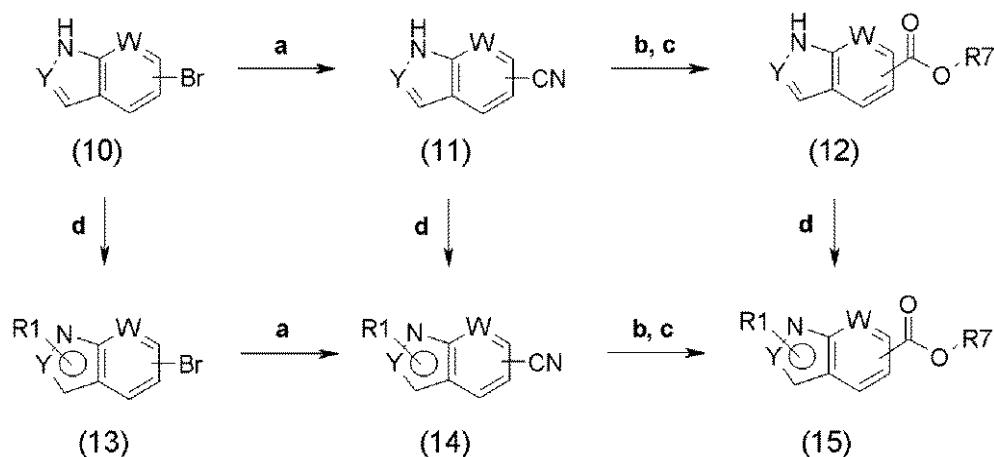
【0041】

化合物(8)および(9)は、下記反応スキーム5～14に記載された方法で製造することができる化合物から選択することができる。

【0042】

反応スキーム5

【化8】



前記反応スキーム(5)において、

aは、シアン化亜鉛(ZnCN_2)などのシアニド、およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン $\{\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\}$ などのパラジウム触媒であり、

bは、水酸化ナトリウムなどの塩基性水溶液であり、

cは、ジアゾメタン(CH_2N_2)であり、

dは、 $\text{R1-OSO}_2\text{CH}_3$ または R1-ハロゲン 、および水素化ナトリウムなどの塩基であり、

R1は、式(1)で定義したものと同義であり、

R7は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルである。

【0043】

化合物(10)は市販されている化合物である。

【0044】

化合物(11)は、化合物(10)のブロミド基をパラジウム触媒下でシアニドと反応させて得ることができる。パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン $\{\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\}$ が最も一般的に用いられるパラジウム触媒であり、溶媒は、好ましくは、ジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリドンである。

【0045】

化合物(12)は、化合物(11)のカルボニトリル基を酸性または塩基性水溶液を用いて酸性基に変更させ、続いて無水硫酸または無水塩酸などの酸触媒下で、メタノールまたはエタノールとのエステル化反応により得ることができる。また、テトラヒドロフランまたはジクロロメタン溶媒下での酸性基とジアゾメタンとのメチルエステル化反応により得ることができる。

【0046】

酸性基を調製するための条件で用いられる酸性水溶液は、好ましくは、硫酸または塩酸水溶液であり、塩基性水溶液として、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウム水溶液が一般的に使用される。

【0047】

化合物(13)は、化合物(3)を調製するアルキル化またはアリール化方法で、化合物(10)を用いて製造することができる。

【0048】

化合物(14)は、化合物(11)を化合物(13)の製造に使用される同じ条件下で製造することができる。

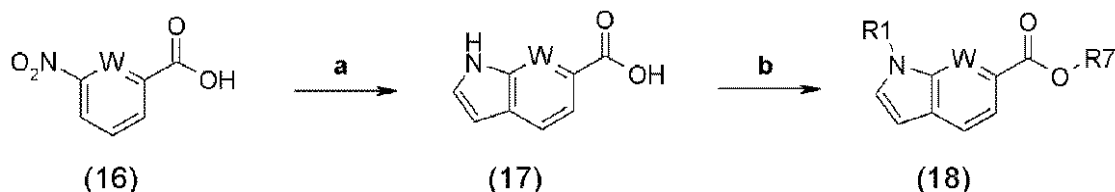
【0049】

化合物(15)は、化合物(3)を調製するために用いられるアルキル化またはアリール化方法によって化合物(12)を用いるか、または化合物(12)が調製される方法によって化合物(14)を用いることによって製造することができる。

【0050】

反応スキーム6

【化9】



前記反応スキーム6において、

aは、ビニルマグネシウムブロミド($\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$)であり、

bは、ジアゾメタン(CH_2N_2)であり、

R1は、式(1)で定義したものと同義であり、

R7は、H、またはメチルもしくはエチルである。

【0051】

化合物(16)は市販されている化合物である。

【0052】

化合物(17)は、WO2008/0221091に記載された方法に従って、ニトロベンゼン化合物(16)とビニルマグネシウムブロミドを反応させて製造することができる。

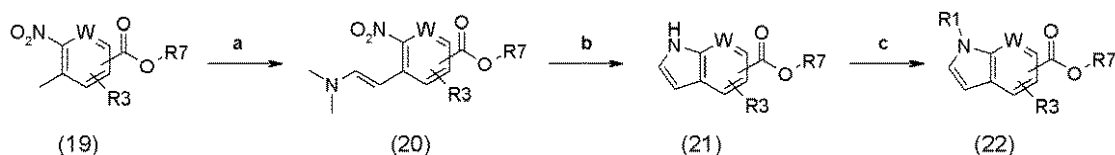
【0053】

化合物(18)は、化合物(17)のエステル化反応により製造することができる。エステル化反応は、無水硫酸または無水塩酸条件下で、メタノールまたはエタノール溶媒を用いて行ってもよい。また、テトラヒドロフランまたはジクロロメタン溶媒下でジアゾメタンを用いて行ってもよい。

【0054】

反応スキーム7

【化10】



前記反応スキーム7において、

aは、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールであり、

bは、パラジウム/炭素(Pd/C)および水素であり、

cは、 $\text{R1-OSO}_2\text{CH}_3$ またはR1-ハロゲン、および水素化ナトリウムなどの塩基であり、

R3は、式(1)で定義したものと同義であり、

R7は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルである。

【0055】

式(19)は、市販されている化合物であるか、WO2010/089127に記載された方法で製造することができる。

【0056】

化合物(20)は、WO2010/054138に記載された方法に従って、化合物(19)のメチル基とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを反応させて製造することができる。

【0057】

化合物(21)は、化合物(20)をPd/C触媒下に、水素ガスと反応させて製造することができる。溶媒は、酢酸エチル、エタノールなどが適切である。

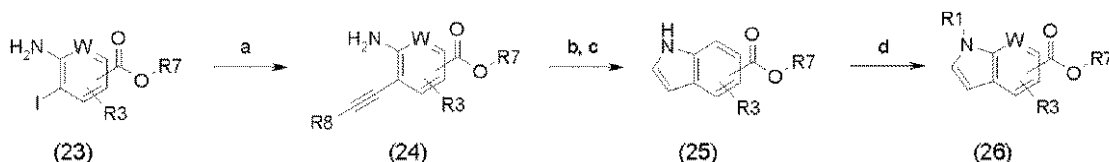
【0058】

化合物(22)は、化合物(3)を調製する方法で、化合物(21)をアルキル化またはアリール化することによって得ることができる。

【0059】

反応スキーム8

【化11】



前記反応スキーム8において、

aは、 $R8-C\equiv CH$ 、ヨウ化銅(I) (CuI) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド $\{Pd(PPh_3)_2Cl_2\}$ であり、

bは、塩化アセチルであり、

cは、テトラブチルアンモニウムフルオリドであり、

dは、 $R1-OSO_2CH_3$ または $R1$ -ハロゲン、および水素化ナトリウムであり、

$R3$ は、式(1)で定義したものと同義であり、

$R7$ は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルであり、

$R8$ は、トリメチルシリル $\{(CH_3)_3Si\}$ 、アルキルまたはヘテロアルキルである。

【0060】

式(23)は、市販されている化合物であるか、Tetrahedron Letters, 38 (14), 2439, 1997に記載された方法で製造することができる。

【0061】

化合物(24)は、Journal of Organic Chemistry, 4 (18), 7052, 2009に記載された方法に従って、ヨウ化銅(I) (CuI)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド $\{Pd(PPh_3)_2Cl_2\}$ と塩基存在下で、 $R8-C\equiv CH$ と化合物(23)を反応させて製造することができる。塩基は、好ましくは、トリエチルアミン、ジエチルアミンであり、溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドとテトラヒドロフランを使用することができる。

【0062】

化合物(25)は、WO2010/123975の実施例58に記載された方法に従って、化合物(24)をテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させて製造することができる。

【0063】

化合物(26)は、化合物(3)を調製する方法で、化合物(25)をアルキル化またはアリール化することによって得ることができる。

【0064】

反応スキーム9

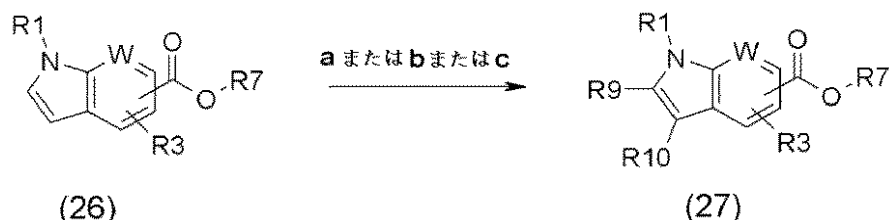
10

20

30

40

【化 1 2】



前記反応スキーム 9 において、

a は、N-フルオロ-2, 4, 6-トリメチルピリジニウムトリプレートなどのハロゲン化剤または塩素 (Cl_2) であり、

b は、 R1-Br 、および臭化亜鉛 (ZnBr_2) などの金属酸触媒であり、

c は、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化剤、 R10-ボロン酸 およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン $\{\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4\}$ であり、

R1 と R3 は、式 (1) で定義したものと同義であり、

R7 は、H、メチルまたはエチルなどのアルキルを示して、

R9 は、H またはハロゲンであり、

R10 は、ハロゲン、アルキル、アリールまたはアリールアルキルである。

【0065】

化合物 (26) は、反応スキーム 8 に開示した条件で製造することができる。

【0066】

化合物 (27) は、a ~ c 反応条件のいずれか 1 つの反応を行って合成することができる。

【0067】

化合物 (26) のハロゲン化反応 (a 反応条件) は、フッ素化試薬 (例えば、N-フルオロ-2, 4, 6-トリメチルピリジニウムトリプレート)、塩素又は臭素化試薬 (例えば、N-ブロモスクシンイミド、ブロミン) を用いて行うことができる。

【0068】

化合物 (26) のアルキル化反応 (b 反応条件) は、金属酸触媒 (例えば、臭化亜鉛) 存在下で、アルキルハロゲン化合物 (例えば、ベンジルブロミド) と反応させて行うことができる。

【0069】

化合物 (26) のアリール化反応 (c 反応条件) は、インドール化合物を臭素化した後に、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン $\{\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4\}$ 触媒下で、 R10-ボロン酸 と塩基 (例えば、三塩基性リン酸カリウム) と反応させて行うことができる。

【0070】

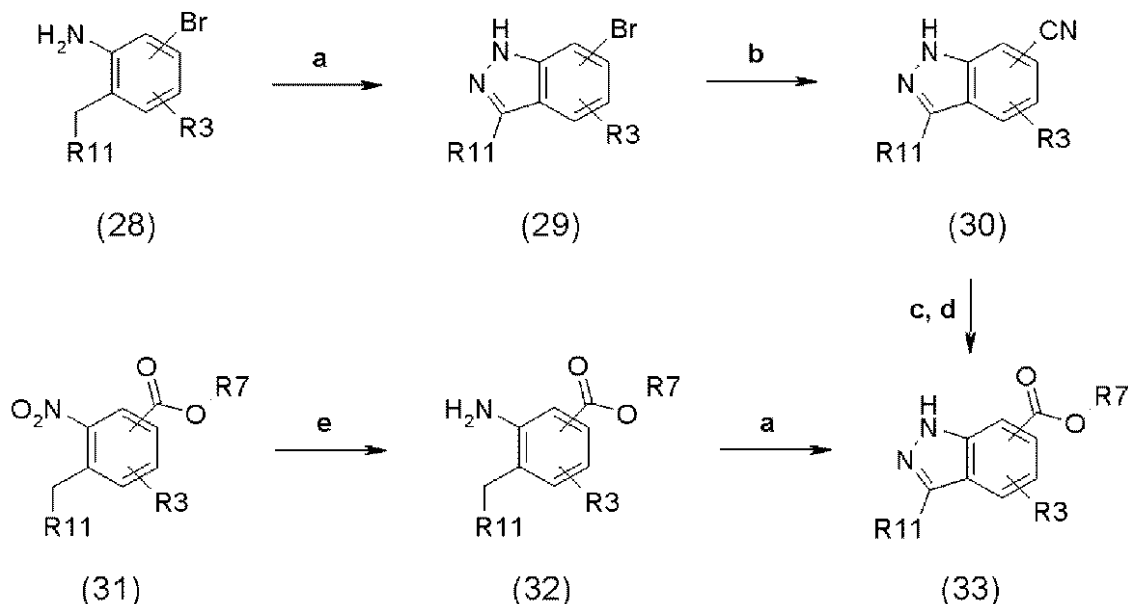
反応スキーム 10

10

20

30

【化 1 3】



10

前記反応スキーム 10 において、

a は、無水酢酸 (Ac₂O)、亜硝酸イソアミルおよび酢酸カリウム (KOAc) であり、

20

b は、シアン化亜鉛 (ZnCN₂) などのシアニド、およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン {Pd(PPh₃)₄} などのパラジウム触媒であり、

c は、水酸化ナトリウムなどの塩基であり、

d は、ジアゾメタン (CH₂N₂) であり、

e は、パラジウム/炭素 (Pd/C) および水素であり、

R₃ は、式 (1) で定義したものと同義であり、

R₇ は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルであり、

R₁₁ は、アルキルまたはアリールアルキルである。

【0071】

30

化合物 (28) は、市販されている化合物であるか、公知の方法で製造することができる。

【0072】

化合物 (29) は、当業界に広く知られたインダゾール合成法を用いて製造することができる。インダゾール合成条件には、酢酸カリウム (KOAc) 存在下で 1-アミノ-2-アルキルフェニル化合物 (28) と無水酢酸 (Ac₂O) を反応させ、亜硝酸イソアミルと反応させる条件を含む。

【0073】

化合物 (30) は、化合物 (29) のブロミド基をパラジウム触媒下でシアニドと反応させて得ることができる。パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン {Pd(PPh₃)₄} が最も一般的に用いられるパラジウム触媒であり、溶媒は、好ましくは、ジメチルホルムアミドまたは N-メチルピロリドンである。

40

【0074】

化合物 (31) は、市販されている化合物であるか、US 2010/0040554 に記載された方法で製造することができる。

【0075】

化合物 (32) は、化合物 (31) を Pd/C 触媒下にて水素ガスで還元反応させて製造することができる。

【0076】

化合物 (33) は、市販されている化合物であるか、化合物 (30) のカルボニトリル

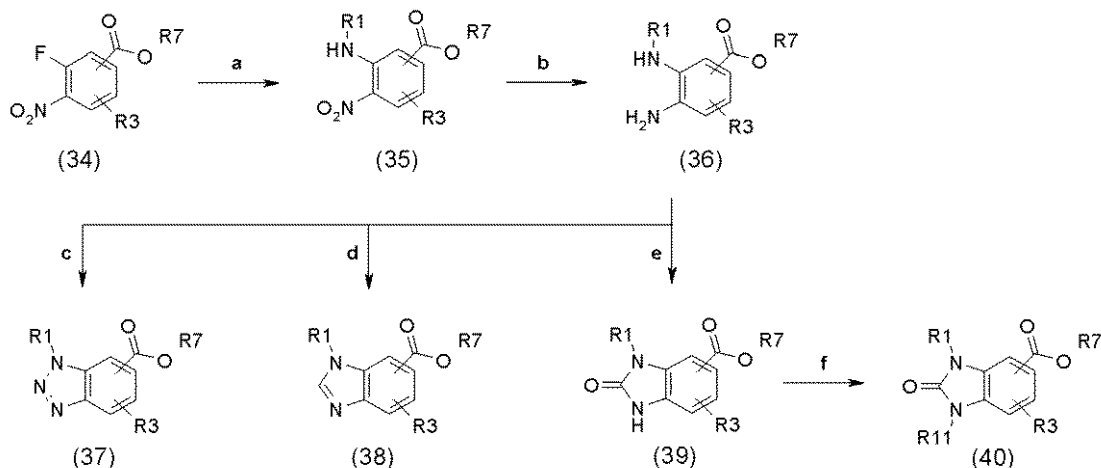
50

基を酸性または塩基性水溶液を用いて酸性基に変更させた後、酸触媒下でアルコールとエステル化反応またはジアゾメタンとエステル化反応により得ることができる。また、化合物(32)を用いて化合物(29)を製造する条件またはWO2008/001883に記載された方法で製造することができる。

【0077】

反応スキーム11

【化14】



前記反応スキーム11において、

aは、R₁-アミンであり、

bは、パラジウム／炭素(Pd/C)および水素であり、

cは、窒化ナトリウム(NaNO₂)、および塩酸などの酸性水溶液であり、

dは、オルトギ酸トリエチル、およびp-トルエンスルホン酸などの酸性水溶液であり、

eは、トリホスゲンであり、

fは、R₁₁-ハロゲン、および水素化ナトリウムなどの塩基であり、

R₁とR₃は、式(1)で定義したものと同義であり、

R₇は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルであり、

R₁₁は、アルキルまたはアリール-アルキルである。

【0078】

化合物(34)は、市販されている化合物であるか、公知の方法で製造することができる。

【0079】

化合物(35)は、WO2007/095340に記載された方法に従って、化合物(34)をアミンと反応させて製造することができる。

【0080】

化合物(36)は、化合物(35)をPd/C触媒下にて水素ガスで還元反応させて製造することができる。

【0081】

化合物(37)は、WO2010/027500に記載された方法に従って、化合物(36)を酸性(例えば、塩酸)条件下で、窒化ナトリウム(NaNO₂)と反応させて製造することができる。

【0082】

化合物(38)は、WO2009/129335に記載された方法に従って、化合物(36)を酸性(例えば、p-トルエンスルホン酸)条件下で、オルトギ酸トリエチルと反応させて製造することができる。

【0083】

化合物(39)は、US2008/0249101に記載された方法に従って、化合物

10

20

30

40

50

(36) をトリホスゲンと反応させて製造することができる。

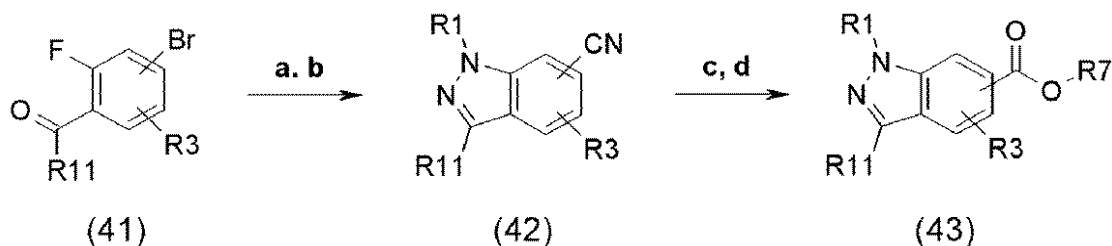
【0084】

化合物(40)は、塩基(例えば、水素化ナトリウム)存在下で、化合物(39)をアルキル化剤(例えば、ヨウ化メチル)と反応させて製造することができる。

【0085】

反応スキーム12

【化15】



10

前記反応スキーム12において、

aは、R1-ヒドラジンであり、

bは、シアン化亜鉛($ZnCN_2$)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン $\{Pd(PPh_3)_4\}$ であり、

cは、水酸化ナトリウムなどの塩基性水溶液であり、

dは、ジアゾメタン(CH_2N_2)であり、

R1とR3は、式(1)で定義したものと同義であり、

R7は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルであり、

R11は、アルキルまたはアリール-アルキルである。

20

【0086】

化合物(41)は、市販されている化合物であるか、US2008/0153813に記載された方法で製造することができる。

【0087】

化合物(42)は、化合物(41)を用いてR1-ヒドラジンと反応させた後、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン触媒下でシアン化亜鉛と反応させて製造するか、まずシアン化亜鉛と反応させた後、R1-ヒドラジンとの反応を進行させて製造することができる。

30

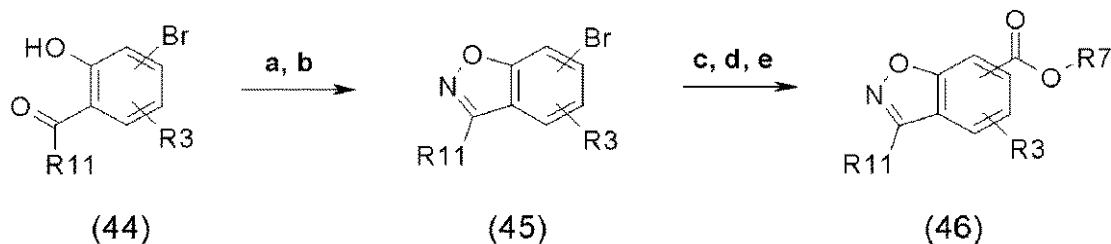
【0088】

化合物(43)は、化合物(42)のカルボニトリル基を酸性または塩基性水溶液を用いて酸性基に変更させた後、酸触媒下でのアルコールとエステル化反応またはジアゾメタンとエステル化反応により得ることができる。

【0089】

反応スキーム13

【化16】



40

前記反応スキーム13において、

aは、アンモニアであり、

bは、N-クロロスクシンイミド(NCS)および炭酸カリウムであり、

cは、シアン化亜鉛($ZnCN_2$)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン $\{Pd(PPh_3)_4\}$ であり、

50

dは、水酸化ナトリウムであり、
eは、ジアゾメタン (CH_2N_2) であり、
R 3は、式 (1) で定義したものと同義であり、
R 7は、H、またはメチルもしくはエチルなどのアルキルであり、
R 11は、アルキルまたはアリールアルキルである。

【0090】

化合物 (44) は、市販されている化合物であるか、WO 95/04739 に記載された方法で製造することができる。

【0091】

化合物 (45) は、Organic Letter, 12(23), 6300, 2011 に記載された方法に従って、化合物 (44) とアンモニア、続いて N-クロロスクシンイミド (NCS) を順に反応させて製造することができる。

10

【0092】

化合物 (46) は、化合物 (12) を製造する方法で、化合物 (45) を用いて製造することができる。

【0093】

前記式 (1) の化合物は、前記反応生成物から再結晶化、イオン泳動法、シリカゲルカラム・クロマトグラフィーまたはイオン交換樹脂クロマトグラフィーなどの種々方法により、分離または精製することができる。

【0094】

上記に記載されるように、本発明の化合物、その製造のための出発物質、中間体などは、様々な方法により得られる。そして、式 (1) の化合物を製造するこのような方法は、本発明の範囲内に含まれるものと解釈すべきである。

20

【0095】

本発明に係る式 (1) の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体は、GPR 40 受容体関連疾患の治療または予防に適している。本発明に係る式 (1) の化合物は、GPR 40 受容体機能調節作用、特に、GPR 40 受容体アゴニストとして有用である。本発明の化合物は、哺乳類、特にヒトにおいて優れた GPR 40 受容体機能調節作用を有している。従って、GPR 40 受容体の効果を調節することによって治療できる疾患、即ち、GPR 40 受容体関連疾患の治療または予防のための治療剤として有用である。具体的に、本発明の化合物はインスリン分泌調節剤、好ましくは、インスリン分泌促進剤、血糖降下剤および膵臓β細胞保護剤として有用である。特に、本発明の化合物は、GPR 40 受容体アゴニスト活性に基づいて血糖濃度依存的インスリン分泌促進作用を示すので、低血糖などの副作用を引き起こさないインスリン分泌促進剤、即ち、糖尿病、高血糖、耐糖能障害および空腹時血糖障害の治療剤として有用な効果を奏する。また、高脂血症、高血圧、網膜症、腎不全症または肥満などの糖尿病合併症の予防または治療に有効である。本発明に係る化合物で予防または治療できる糖尿病合併症は、高脂血症、高血圧、網膜症、腎不全症または肥満などを含むが、これらに限定されるものではない。前記疾患と GPR 40 受容体機能調節との関連性は、例えば、WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2008/001931 などの文献に既に詳細に知られている。

30

40

【0096】

また、本発明は式 (1) の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体の有効量および薬学的に許容される担体を含む、GPR 40 受容体アゴニストとしての医薬組成物を提供する。本発明に係る式 (1) の化合物を含む医薬組成物は、GPR 40 受容体の調節で治療可能な疾患、即ち、糖尿病、高血糖、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病合併症、高脂血症、高血圧、網膜症、腎不全症または肥満などの予防または治療に使用することができ、特に、2型糖尿病の予防または治療に好ましい。

【0097】

また、本発明は、活性成分として、式 (1) の化合物またはその薬学的に許容される塩

50

または異性体を薬学的に許容される担体と混合する工程を含む糖尿病および／または糖尿病合併症予防または治療用組成物を製造する方法を提供する。

【0098】

前記「医薬組成物」は、本発明の化合物と希釈剤、担体などの他の化学成分を含むことができる。従って、前記医薬組成物には、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤、またはこれらの組み合わせが、必要に応じて含まれていてもよい。医薬組成物は、生物体内に化合物の投与を容易にする。化合物を投与する数多くの技術が存在し、それらの技術としては、経口投与、注射、エアロゾル、非経口投与、局所投与などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0099】

10

前記「担体」とは、細胞または組織内への化合物の取り込みを容易にする物質を意味する。例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）は、生体の細胞または組織内への様々な有機化合物の導入を容易にするのに用いられる代表的な担体である。

【0100】

前記「希釈剤」とは、対象化合物の生物学的活性形態を安定化させるだけでなく、化合物を溶解する水に希釈される物質として定義される。緩衝溶液に溶解した塩は、当該技術分野で希釈剤として利用される。通常用いられる緩衝溶液は、ヒト溶液の塩形態を模倣するリン酸塩緩衝食塩水である。緩衝塩は低い濃度で溶液のpHを制御することができるので、緩衝希釈剤が化合物の生物学的活性を変化させることはほとんどない。

【0101】

20

前記「薬学的に許容される」とは、化合物の生物学的活性および物性を損なわない性質を意味する。

【0102】

本発明の化合物は、目的に応じて、様々な薬学的投与形態として製剤化することができる。本発明の医薬組成物を製造する際には、活性成分、具体的には、式（1）の化合物、その薬学的に許容される塩または異性体を、製造すべき製剤に応じて選択することができる様々な薬学的に許容される担体と混合する。例えば、本発明の医薬組成物は、目的に応じて、注射製剤、経口製剤などとして製剤化することができる。

【0103】

本発明の化合物は、当該技術分野で従来公知の医薬担体および賦形剤を利用する従来公知の方法により製剤化し、一回投与形態または複数回投与形態の容器に導入することができる。製剤の形態は、油性または水性の媒体中における溶液、懸濁液または乳化液とすることができ、通常分散剤、懸濁剤または安定化剤を含有していてもよい。さらに、例えば、使用前に、無菌で発熱物質を含まない水に溶解することにより、再構成することを意図した乾燥粉末の形態とすることができ、また、本発明の化合物は、カカオバターまたは他のグリセリドなどの通常の坐剤基剤を利用する坐剤形態に製剤化することもできる。経口投与用の固形投与形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を製造することができ、カプセル剤および錠剤が特に有用である。好ましくは、錠剤および丸剤は、腸溶剤形態として製造される。固形投与形態は、本発明の化合物を、ショ糖、乳糖、デンプンなどの1種またはそれ以上の不活性な希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤、崩壊剤、結合剤などの担体と混合することにより製造することができる。

30

40

【0104】

式（1）の化合物の投与量は、患者の体重または年齢、疾患の特異性および疾患の重篤度などの因子を考慮して、医師の処方依存する。しかしながら、成人の治療に必要な投与量は、投与の強度および頻度に依存して、通常は一日あたり約1～500mgである。筋肉内または静脈内経路で成人に投与する場合には、一回投与量で別々に投与するのであれば、通常は一日あたり約1～300mgの全投与量で充分であるが、患者によっては、より高い一日投与量が望ましいこともある。

【0105】

前記「治療」とは、疾患症状の発現を示す患者に投与される場合に、疾患の進行を中断

50

または遅延させることを意味し、「予防」とは、疾患症状の発現を示さないが、その危険性が高い患者に投与される場合に、発病の兆候を中断または遅延させることを意味する。

【実施例】

【0106】

以下、製造例および実施例により、本発明をより具体的に説明する。しかし、本発明の範疇がこれらにより限定されるものではない。本発明の化合物を製造するとき、反応順序は適宜変更することができる。即ち、任意の工程を、まず行うか、任意の置換基変化工程を挿入することができ、必要に応じて、例示した試薬以外の任意の他の試薬を使用することができる。各工程で得られる化合物は、再結晶化、蒸留、シリカゲルカラムなどの通常的方法により分離または精製され得る。また、各工程で得られた化合物を分離または精製することなく、次の工程に使用することができる。

10

【0107】

試薬と出発物質は、容易に商業的に得ることができる。他のものは公知された構造的に類似した化合物の合成法をはじめとする下記製造例および実施例に記載した合成法で製造することができる。その製法は、特に説明されない限り出発物質として使われた化合物は公知されている化合物であるか、公知されている化合物から公知合成法またはこれと同様の方法で合成できる化合物である。下記において、Mはモル濃度を意味し、Nは規定濃度を意味し、「室温」は1～40℃を意味する。

【0108】

製造例1：1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

20

1-H-インドール-6-カルバルデヒド(320mg、2.2mmol)をジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、0℃で、ヨウ化イソプロピル(0.33mL、3.3mmol)と水素化ナトリウム(104mg、2.6mmol)をゆっくり添加した後、混合物を50℃で8時間攪拌した。1N塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(300mg、73%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 10.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.73-4.84 (m, 1H), 1.57 (d, 6H)

【0109】

30

製造例2：1-ベンジル-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

1-H-インドール-6-カルバルデヒド(320mg、2.2mmol)とベンジルブロミド(0.36mL、3.3mmol)を、製造例1に記載された方法に従って反応させて、表題化合物(400mg、77%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 10.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.12 (dd, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.41 (s, 2H)

【0110】

製造例3：1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

製造例2で得られた1-ベンジル-1H-インドール-6-カルバルデヒド(835mg、3.5mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解した。N-クロロスクシンイミド(NCSS、474mg、3.5mmol)を滴下した後、混合物を70℃で2時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(800mg、76%)を得た。

40

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 10.29 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 5.41 (s, 2H)

【0111】

製造例4：1-ベンジル-2,3-ジクロロ-1H-インドール-6-カルバルデヒド

50

の合成

製造例 3 で得られた 1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-カルバルデヒド (100 mg、0.43 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解した。N-クロロスクシンイミド (NCS、132 mg、1.0 mmol) を滴下した後、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (40 mg、30%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.06 (s, 1H) , 7.86 (s, 1H) , 7.76 (m, 2H) , 7.34 (m, 3H) , 7.14 (m, 1H) , 5.53 (s, 2H)

10

【0112】

製造例 5 : 1-フェネチル-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

1-H-インドール-6-カルバルデヒド (300 mg、2.1 mmol) と (2-ブロモエチル)-ベンゼン (0.34 mL、2.48 mmol) を、製造例 1 に記載された方法に従って反応させて、表題化合物 (80 mg、15%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.08 (s, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 7.74 (m, 1H) , 7.66 (m, 1H) , 7.35 (m, 3H) , 7.14 (d, 1H) , 7.08 (m, 3H) , 6.54 (m, 1H) , 4.50 (t, 2H) , 3.18 (t, 2H)

【0113】

製造例 6-1 : 1-チオフエン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

20

1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (560 mg、3.2 mmol) をキシレン (30 mL) に溶解した。3-ブロモチオフエン (1.0 g、6.4 mmol) 、ヨウ化銅 (II) (122 mg、0.64 mmol) 、炭酸カリウム (890 mg、6.4 mmol) とシクロヘキサン 1, 2-ジアミン (0.08 mL、0.64 mmol) を滴下した後、混合物を 120 °C で 8 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (526 mg、64%) を得た。

【0114】

30

製造例 6-2 : (1-チオフエン-3-イル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 6-1 で得られた化合物 (500 mg、1.9 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、2 M 水素化ホウ素リチウムテトラヒドロフラン溶液 (2.4 mL、4.8 mmol) を滴下した。混合物を 80 °C で 8 時間攪拌し、1 N 塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (400 mg、90%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.65 (d, 1H) , 7.58 (s, 1H) , 7.46 (dd, 1H) , 7.29-7.32 (m, 3H) , 7.17 (dd, 1H) , 6.64 (dd, 1H) , 4.79 (d, 2H) , 1.61 (br s, 1H)

40

【0115】

製造例 6-3 : 1-チオフエン-3-イル-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

製造例 6-2 で得られた化合物 (100 mg、0.44 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC、188 mg、0.87 mmol) を添加した混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、過剰量の酢酸エチルを添加した。混合物をセライトでろ過した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (86 mg、69%) を得た

50

。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 10.05 (s, 1H) , 8.06 (s, 1H) , 7.77 (d, 1H) , 7.70 (dd, 1H) , 7.51-7.53 (m, 2H) , 7.37 (dd, 1H) , 7.31 (dd, 1H) , 6.73 (d, 1H)

【0116】

製造例 7-1 : 7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸の合成

2-クロロ-3-ニトロ-安息香酸 (3.0 g、14.9 mmol) をテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解した。-45℃で、1 M ビニルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 (60 mL、60 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を0℃に昇温しながら攪拌した。反応完結後、飽和塩化アンモニウム溶液と1 N 塩酸溶液を順に添加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (800 mg、28%) を得た。

10

【0117】

製造例 7-2 : 7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 7-1 で得られた化合物 (750 mg、3.8 mmol) をテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解し、0.25 M ジアゾメタンジエチルエーテル溶液 (18.4 mL、4.6 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を室温で30分攪拌し、減圧下で蒸留して、表題化合物 (800 mg、99%) を得た。

【0118】

製造例 7-3 : 1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

20

製造例 7-2 で得られた化合物 (300 mg、1.43 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、0℃で、プロモメチルベンゼン (0.19 mL、1.7 mmol) と水素化ナトリウム (69 mg、1.7 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を室温で8時間攪拌し、1 N 塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (380 mg、89%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.52 (s, 2H) , 7.21-7.28 (m, 3H) , 7.19 (d, 1H) , 6.97 (d, 2H) , 6.56 (d, 1H) , 5.80 (s, 2H) , 3.89 (s, 3H)

30

【0119】

製造例 7-4 : (1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 7-3 で得られた化合物 (380 mg、1.3 mmol) をテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解し、2 M 水素化ホウ素リチウムテトラヒドロフラン溶液 (1.9 mL、3.9 mmol) を滴下した。混合物を80℃で8時間攪拌し、1 N 塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (250 mg、73%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.53 (d, 1H) , 7.21-7.30 (m, 3H) , 7.19 (d, 1H) , 7.11 (d, 1H) , 7.00 (d, 2H) , 6.55 (d, 1H) , 5.79 (s, 2H) , 4.85 (d, 2H) , 1.84 (br t, 1H)

40

【0120】

製造例 7-5 : 1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

製造例 7-4 で得られた化合物 (100 mg、0.44 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC、159 mg、0.74 mmol) を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、過剰量の酢酸エチルを添加し、セライトでろ過した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム

50

・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（100mg、100%）を得た。

【0121】

製造例8-1：7-クロロ-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例6-1に記載された方法で、1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの代りに7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（300mg、1.43mmol）を用いて、表題化合物（33mg、7.5%）を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ 7.60 (d, 1H) , 7.32 (m, 2H) , 7.27 (d, 1H) , 7.14 (dd, 1H) , 6.68 (d, 1H) , 3.92 (s, 3H)

【0122】

10

製造例8-2：7-クロロ-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

製造例7-4～5に記載された方法で、製造例7-3で得られた化合物の代わりに製造例8-1で得られた化合物（33mg、0.11mmol）を用いて、表題化合物（17mg、59%）を得た。

【0123】

製造例9-1：7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例6-1に記載された方法で、7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（100mg、0.48mmol）と1-フルオロ-4-ヨードベンゼンを用いて、表題化合物（15mg、10%）を得た。

20

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ 7.63 (d, 2H) , 7.34 (m, 2H) , 7.24 (d, 1H) , 7.15 (m, 2H) , 6.65 (d, 1H) , 3.90 (s, 3H)

【0124】

製造例9-2：7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

製造例7-4～5に記載された方法で、製造例7-3で得られた化合物の代わりに製造例9-1で得られた化合物（15mg、0.05mmol）を用いて、表題化合物（10mg、74%）を得た。

【0125】

30

製造例10-1：7-クロロ-1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例7-3に記載された方法に従って、製造例7-2で得られた化合物（100mg、0.51mmol）とブロモメチルシクロヘキサン（181mg、1.02mmol）を用いて、表題化合物（57mg、36%）を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ 7.49 (s, 1H) , 7.12 (d, 1H) , 6.46 (s, 1H) , 4.34 (d, 2H) , 3.94 (s, 2H) , 1.87-1.97 (m, 1H) , 1.68-1.70 (m, 3H) , 1.55 (s, 3H) , 1.15-1.19 (m, 3H) , 0.96-1.01 (m, 2H)

【0126】

製造例10-2：7-クロロ-1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

40

製造例7-4～5に記載された方法で、製造例7-3で得られた化合物の代わりに製造例10-1で得られた化合物（57mg、0.19mmol）を用いて、表題化合物（32mg、64%）を得た。

【0127】

製造例11-1：1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（200mg、1.14mmol）をジオキサン（2mL）に溶解した。1-ブromo-4-フルオロ-2-メチルベンゼン（0.3mL、2.28mmol）、ヨウ化銅（II）（22mg、0.11mmol）

50

、三塩基性リン酸カリウム (K_3PO_4 、509 mg、2.40 mmol)、ドデカン (0.2 mL、0.11 mmol) およびシクロヘキサン1, 2-ジアミン (0.03 mL、0.23 mmol) を滴下した後、混合物を110℃で8時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (150 mg、46%) を得た。

【0128】

製造例11-2: [1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例11-1で得られた化合物 (150 mg、0.53 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (200 mg、5.27 mmol) を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した後、水 (1 mL)、6 N水酸化ナトリウム (2 mL) および水 (3 mL) を順に添加した。酢酸エチルを添加した。混合物をセライトでろ過した、減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (135 mg、100%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.66 (d, 1H) , 7.27 (m, 1H) , 7.16 (m, 1H) , 7.12 (d, 1H) , 7.08 (m, 1H) , 7.01 (m, 2H) , 6.65 (d, 1H) , 4.74(d, 2H) , 2.03 (s, 3H)

【0129】

製造例12-1: 3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例11-1で得られた化合物 (70 mg、0.25 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、N-クロロ-スクシンイミド (NCS、40 mg、0.30 mmol) を滴下した。混合物を60℃で4時間攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (70 mg、89%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.91 (dd, 1H) , 7.72 (d, 1H) , 7.70 (dd, 1H) , 7.21-7.24 (m, 2H) , 7.02-7.13 (m, 2H) , 3.89 (s, 3H) , 2.03 (s, 3H)

【0130】

製造例12-2: [3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例12-1で得られた化合物 (70 mg、0.22 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (200 mg、5.27 mmol) を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した後、水 (1 mL)、6 N水酸化ナトリウム (2 mL) と水 (3 mL) を順に添加した。酢酸エチルを添加し、セライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (50 mg、89%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.68 (d, 1H) , 7.23-7.26 (m, 2H) , 7.13-7.06 (m, 2H) , 7.04-6.99 (m, 2H) , 4.75 (s, 2H) , 2.04 (s, 3H)

【0131】

製造例13-1: 2-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸の合成

2-フルオロ-4-メチル安息香酸 (2.0 g、13 mmol) を12 N硫酸溶液 (40 mL) に溶解した。0℃で12 N硫酸溶液 (15.6 mmol) と硝酸溶液 (19.5 mmol) の混合溶液をゆっくり滴下した。0℃で1時間攪拌した後、過剰量の氷水を添加した。生成された固体をろ過し、乾燥して、表題化合物 (2.3 g、88%) を得た。

【0132】

製造例13-2: 2-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

10

20

30

40

50

製造例 13-1 で得られた化合物 (2.3 g、11.5 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、0.25 M ジアゾメタンジエチルエーテル溶液 (50 mL、12.5 mmol) を滴下した。0℃で30分攪拌した後、減圧下で蒸留して、表題化合物 (2.4 g、98%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 8.63 (d, 1H) , 7.12 (d, 1H) , 7.09 (d, 1H) , 3.95 (s, 3H) , 2.66 (s, 3H)

【0133】

製造例 13-3 : 4-((E)-2-ジメチルアミン-ビニル)-2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

製造例 13-2 で得られた化合物 (2.4 g、11.2 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解した。N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.8 mL、13.4 mmol) を添加し、混合物を100℃で1時間攪拌した。過剰量の水を添加した後、生成される固体をろ過し、乾燥して、表題化合物 (2.0 g、67%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 8.54 (d, 1H) , 7.15 (d, 1H) , 7.09 (d, 1H) , 5.97 (dd, 1H) , 3.90 (s, 3H) , 3.01 (s, 6H)

【0134】

製造例 13-4 : 5-フルオロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 13-3 で得られた化合物 (2.0 g、7.5 mmol) を酢酸エチル (100 mL) に溶解した。5%パラジウム/炭素 (100 mg) を添加し、混合物を水素ガス下で2時間攪拌した。反応完結後、混合物をセライトでろ過し、減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (1.3 g、90%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 8.68 (br s, 1H) , 8.04 (d, 1H) , 7.40 (dd, 1H) , 7.34 (d, 1H) , 6.54 (dd, 1H) , 3.95 (s, 3H)

【0135】

製造例 13-5 : [5-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 11-1 ~ 2 に記載された方法で、1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの代りに製造例 13-4 で得られた化合物 (200 mg、1.14 mmol) を用いて、表題化合物 (74 mg、23%) を得た。

【0136】

製造例 14-1 : 1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (300 mg、1.71 mmol) をジメチルホルムアミド (7 mL) に溶解し、0℃でブROMOMETHYLシクロヘキサノール (0.5 mL、3.42 mmol) と水素化ナトリウム (150 mg、3.42 mmol) を滴下した後、混合物を室温で8時間攪拌した。1N塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (150 mg、32%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.29-7.39 (m, 2H) , 7.19 (d, 1H) , 7.13 (m, 1H) , 7.00-7.09 (m, 2H) , 6.66 (m, 1H) , 4.83 (s, 2H) , 2.06 (s, 3H)

【0137】

製造例 14-2 : (1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 14-1 で得られた化合物 (150 mg、0.55 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (200 mg、5.27 mmol) を滴下した。混合物と室温で2時間攪拌した後、水 (1 mL)、6N水酸化ナトリウム (1 mL) と水 (3 mL) を順に添加した。酢酸エチルを添加し、混合物をセライトで

ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（130mg、97%）を得た。

【0138】

製造例15-1：7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例7-1~2に記載された方法で、2-クロロ-3-ニトロ-安息香酸の代りに2-メチル-3-ニトロ-安息香酸（5.0g、27.6mmol）を用いて、表題化合物（1.4g、27%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 8.39 (br s, 1H) , 7.74 (d, 1H) , 7.49 (d, 1H) , 7.35 (dd, 1H) , 6.58 (dd, 1H) , 3.91 (s, 3H) , 2.79 (s, 3H)

10

【0139】

製造例15-2：1-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例15-1で得られた7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（100mg、0.53mmol）をジオキサン（1mL）に溶解した。1-フルオロ-4-ヨードベンゼン（0.12mL、1.06mmol）、ヨウ化銅（II）（10mg、0.05mmol）、三塩基性リン酸カリウム（ K_3PO_4 、236mg、1.11mmol）、ドデカン（0.1mL、0.05mmol）およびシクロヘキサン1,2-ジアミン（0.01mL、0.11mmol）を滴下した後、混合物を110℃で18時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（100mg、67%）を得た。

20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.71 (d, 1H) , 7.57 (d, 1H) , 7.36-7.41 (m, 2H) , 7.18-7.25 (m, 3H) , 6.67 (d, 1H) , 3.93 (s, 3H) , 2.22 (s, 3H)

【0140】

製造例15-3：[1-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例15-2で得られた1-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（100mg、0.35mmol）をテトラヒドロフラン（7mL）に溶解し、水素化アルミニウムリチウム（67mg、1.76mmol）を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した後、水（1mL）、6N水酸化ナトリウム（1mL）および水（3mL）を順に添加した。酢酸エチルを添加し、混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（90mg、100%）を得た。

30

【0141】

製造例16：(7-メチル-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例15-2~3に記載された方法で、1-フルオロ-4-ヨードベンゼンの代りに3-ブロモチオフェンを用いて、表題化合物（30mg、23%）を得た。

40

【0142】

製造例17-1：1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例15-1で得られた7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（100mg、0.53mmol）をジメチルホルムアミド（5mL）に溶解した。ベンジルブロミド（0.13mL、1.06mmol）と水素化ナトリウム（46mg、1.06mmol）を滴下した後、混合物を室温で8時間攪拌した。1N塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（100mg、68%）を得た。

50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.61 (d, 1H) , 7.48 (d, 1H) , 7.21-7.31 (m, 3H) , 7.17 (d, 1H) , 6.90 (d, 2H) , 6.56 (d, 1H) , 5.63 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.73 (s, 3H)

【0143】

製造例17-2: (1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例17-1で得られた1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (100mg、0.36mmol) をテトラヒドロフラン (7mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (100mg、2.63mmol) を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した後、水 (1mL) 、6N水酸化ナトリウム (2mL) および水 (3mL) を順に添加した。酢酸エチルを添加し、混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (92mg、100%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3) ; δ 7.53 (d, 1H) , 7.31 (m, 3H) , 7.11 (m, 2H) , 6.96 (d, 2H) , 6.59 (d, 1H) , 5.60 (s, 1H) , 4.73 (d, 2H) , 2.55 (s, 3H) , 1.89 (t, 1H)

【0144】

製造例18-1: 1-(2-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例17-1に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼンを用いて、表題化合物 (279mg、94%) を得た

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.55 (d, 1H) , 7.40 (d, 1H) , 7.22-7.30 (m, 1H) , 7.20 (d, 1H) , 7.04-7.10 (m, 1H) , 6.91-6.97 (m, 1H) , 6.55 (d, 1H) , 6.33 (dd, 1H) , 5.68 (s, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 2.71 (s, 3H)

【0145】

製造例18-2: [1-(2-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例18-1で得られた化合物 (279mg、1.04mmol) を用いて、表題化合物 (161mg、34%) を得た。

【0146】

製造例19-1: 1-(3-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例17-1に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに3-フルオロベンジルブロミド (270mg、1.45mmol) を用いて、表題化合物 (202mg、94%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.54 (d, 1H) , 7.48 (d, 1H) , 7.23 (dd, 1H) , 7.15 (d, 1H) , 6.86-6.94 (m, 1H) , 6.66 (d, 1H) , 6.56 (d, 1H) , 6.52 (s, 1H) , 5.59 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.71 (s, 3H)

【0147】

製造例19-2: [1-(3-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例19-1で得られた化合物 (202mg、0.682mmol) を用いて、表題化合物 (201mg、100%) を得た。

【0148】

製造例20-1: 1-(4-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例17-1に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに4-フルオロベンジルクロリド (189mg、1.31mmol) を用いて、表題化合物 (152mg、78%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.55 (d, 1H) , 7.47 (d, 1H) , 7.14 (d, 1H) , 6.

92-6.97 (m, 2H) , 6.81-6.86 (m, 2H) , 6.55 (d, 1H) , 5.56 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.71 (s, 3H)

【0149】

製造例20-2: [1-(4-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例20-1で得られた化合物(153mg、0.51mmol)を用いて、表題化合物(124mg、90%)を得た。

【0150】

製造例21-1: 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例17-1に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに3,4-ジフルオロベンジルブロミド(275mg、1.33mmol)を用いて、表題化合物(203mg、97%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ 7.58 (d, 1H) , 7.48 (d, 1H) , 7.14 (d, 1H) , 7.01-7.09 (m, 2H) , 6.63-6.68 (m, 1H) , 6.57 (d, 1H) , 5.53 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.70 (s, 3H)

【0151】

製造例21-2: [1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例21-1で得られた化合物(203mg、0.64mmol)を用いて、表題化合物(162mg、57%)を得た。

【0152】

製造例22: [1-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-1~2に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに2,6-ジフルオロベンジルブロミドを用いて、表題化合物(200mg、100%)を得た。

【0153】

製造例23: [1-(3,5-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-1~2に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに3,5-ジフルオロベンジルブロミド(0.2g、0.99mmol)を用いて、表題化合物(0.13g、91%)を得た。

【0154】

製造例24: [1-(2,4-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-1~2に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに2,4-ジフルオロベンジルブロミド(0.22g、1.05mmol)を用いて、表題化合物(0.14g、94%)を得た。

【0155】

製造例25-1: 1-(2-クロロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例17-1に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに2-クロロベンジルブロミド(437mg、2.13mmol)を用いて、表題化合物(302mg、91%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ 7.56 (d, 1H) , 7.48 (d, 1H) , 7.20 (d, 1H) , 7.17 (dd, 1H) , 7.12 (d, 1H) , 7.10 (dd, 1H) , 6.51 (d, 1H) , 6.27 (d, 1H) , 5.67 (s, 2H) , 5.66 (s, 3H) , 3.84 (s, 3H) , 2.63 (s, 3H)

【0156】

製造例25-2: [1-(2-クロロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 25-1 で得られた化合物 (302 mg、0.96 mmol) を用いて、表題化合物 (275 mg、100%) を得た。

【0157】

製造例 26-1: 7-メチル-1-(2-メチルベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 2-メチルベンジルブロミド (393 mg、2.13 mmol) を用いて、表題化合物 (278 mg、89%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.54 (d, 1H) , 7.47 (d, 1H) , 7.09-7.20 (m, 2H) , 7.04 (d, 1H) , 6.98 (dd, 1H) , 6.53 (d, 1H) , 6.29 (d, 1H) , 5.53 (s, 2H) , 3.83 (s, 3H) , 2.64 (s, 3H) , 2.29 (s, 3H)

10

【0158】

製造例 26-2: [7-メチル-1-(2-メチルベンジル)-1H-インドール-6-イル] -メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 26-1 で得られた化合物 (186 mg、0.63 mmol) を用いて、表題化合物 (125 mg、100%) を得た。

【0159】

製造例 27-1: 7-メチル-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 3-トリフルオロメチルベンジル (359 mg、1.50 mmol) を用いて、表題化合物 (239 mg、92%) を得た。

20

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.69 (d, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 7.51 (d, 1H) , 7.33 (dd, 2H) , 7.12 (d, 1H) , 6.89 (d, 1H) , 6.31 (d, 1H) , 5.79 (s, 2H) , 3.84 (s, 3H) , 2.59 (s, 3H)

【0160】

製造例 27-2: [7-メチル-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-6-イル] -メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 27-1 で得られた化合物 (239 mg、0.69 mmol) を用いて、表題化合物 (203 mg、100%) を得た。

30

【0161】

製造例 28: [7-メチル-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-6-イル] -メタノールの合成

製造例 17-1 ~ 2 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて、表題化合物 (488 mg、100%) を得た。

【0162】

製造例 29-1: 1-(2,6-ジメチルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 2,6-ジメチルベンジルブロミド (210 mg、1.06 mmol) を用いて、表題化合物 (213 mg、91%) を得た。

40

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.62 (d, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 7.20 (dd, 1H) , 7.11 (d, 2H) , 6.62 (d, 1H) , 6.32 (d, 1H) , 5.67 (s, 2H) , 3.92 (s, 3H) , 3.14 (s, 3H) , 2.24 (s, 6H)

【0163】

製造例 29-2: [1-(2,6-ジメチルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル] -メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 29-1 で得られた化合物 (189 mg、0.61 mmol) を用いて、表題化合物 (181 mg、99%) を得た。

【0164】

50

製造例 30 : [1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-1~2 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代りに 4-メトキシベンジルブロミドを用いて、表題化合物を得た。

【0165】

製造例 31-1 : 1-[3-(*t*-ブチルジメチルシランイルオキシメチル)-ベンジル]-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代りに *t*-ブチル-(3-クロロメチルベンジルオキシ)-ジメチルシラン (1.0 g、3.7 mmol) を用いて、表題化合物 (800 mg、51%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.55 (d, 2H) , 7.48 (d, 1H) , 7.23 (d, 2H) , 7.18 (s, 1H) , 7.17 (d, 1H) , 6.87 (s, 1H) , 6.78 (d, 1H) , 6.55 (d, 1H) , 5.62 (s, 2H) , 4.64 (s, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 2.70 (s, 3H) , 1.56 (s, 2H) , 0.86 (s, 9H) , 0.01 (s, 6H)

【0166】

製造例 31-2 : 1-(3-ヒドロキシメチルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルカルボン酸メチルの合成

製造例 31-1 で得られた化合物 (800 mg、1.9 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 (1.7 mL、1.0 M) を添加した後、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (350 mg、67%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 7.56 (d, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 7.26 (m, 2H) , 7.18 (d, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 6.80 (s, 1H) , 6.57 (d, 1H) , 5.64 (s, 2H) , 4.62 (d, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.73 (s, 3H) ,

【0167】

製造例 31-3 : 1-(3-メトキシメチルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルカルボン酸メチルエステルの合成

製造例 31-2 で得られた化合物 (178 mg、0.58 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、0℃でヨウ化メチル (0.11 mL、1.7 mmol) と水素化ナトリウム (69 mg、2.9 mmol) を滴下した。混合物を室温で 8 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (141 mg、75%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.59 (d, 1H) , 7.49 (d, 1H) , 7.19-7.25 (m, 2H) , 7.15 (d, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.76 (d, 1H) , 6.55 (d, 1H) , 5.66 (s, 2H) , 4.37 (s, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 3.34 (s, 3H) , 2.72 (s, 3H)

【0168】

製造例 31-4 : [1-(3-メトキシメチルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 31-3 で得られた化合物 (99.6 mg、0.31 mmol) を用いて、表題化合物 (90.3 mg、98%) を得た。

【0169】

製造例 32 : [1-(4-メタンスルホニルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-1~2 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代りに 1-ブロモメチル-4-メタンスルホニルベンゼンを用いて、表題化合物 (368 mg、100%) を得た

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.91 (t, 2H) , 7.58 (d, 2H) , 7.42 (d, 1H) , 7.

10 (d, 2H) , 6.51 (d, 1H) , 4.62 (d, 2H) , 4.51 (d, 2H) , 2.51 (s, 3H) , 2.38 (s, 3H)

【0170】

製造例 33-1 : 1-(3-メタンスルホニルメチル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにメタンスルホン酸 3-メタンスルホニルメチル-ベンジルエステルを用いて、表題化合物 (150 mg、51%) を得た

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.54 (d, 1H) , 7.49 (d, 1H) , 7.28-7.36 (m, 2H) , 7.20 (d, 1H) , 6.94 (d, 1H) , 6.78 (s, 1H) , 6.59 (d, 1H) , 5.66 (s, 2H) , 4.12 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.68 (s, 3H) , 2.56 (s, 3H) 10

【0171】

製造例 33-2 : [1-(3-メタンスルホニルメチル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 33-1 で得られた化合物 (150 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (130 mg、94%) を得た

【0172】

製造例 34 : 1-(4-メタンスルホニルメチル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにメタンスルホン酸 4-メタンスルホニルメチル-ベンジルエステルを用いて、表題化合物 (250 mg、85%) を得た。 20

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 7.56 (d, 1H) , 7.49 (d, 1H) , 7.32 (dd, 2H) , 7.17 (d, 1H) , 6.93 (d, 2H) , 6.58 (d, 1H) , 5.66 (s, 2H) , 4.20 (s, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 2.74 (s, 3H) , 2.70 (s, 3H)

【0173】

製造例 35 : [1-(4-メタンスルホニルメチル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 34 で得られた化合物 (250 mg、0.67 mmol) を用いて、表題化合物 (230 mg、100%) を得た。 30

【0174】

製造例 36-1 : 7-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにメタンスルホン酸 6-メチル-ピリジン-3-イルメチルエステル (1.20 g、5.96 mmol) を用いて、表題化合物 (0.38 g、41%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 8.22 (s, 1H) , 7.55 (d, 1H) , 7.47 (d, 1H) , 7.10 (d, 1H) , 7.00 (d, 1H) , 6.93 (dd, 1H) , 6.56 (d, 1H) , 5.58 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.73 (s, 3H) , 2.50 (s, 3H)

【0175】

製造例 36-2 : [7-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 36-1 で得られた化合物を用いて、表題化合物 (137 mg、100%) を得た。

【0176】

製造例 37-1 : 1-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 5-ブロモメチル-2-クロロ-ピリジン (223 mg、1.38 mmol) を用いて、表題化合物 (178 mg、82%) を得た 50

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 8.16 (d, 1H) , 7.61 (d, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 7.21 (d, 1H) , 7.18 (d, 1H) , 7.03 (dd, 1H) , 6.62 (d, 1H) , 5.63 (s, 2H) , 3.91 (s, 3H) , 2.74 (s, 3H)

【0177】

製造例 37-2 : [1-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-7-メチル-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 37-1 で得られた化合物を用いて、表題化合物 (148 mg、89%) を得た。

【0178】

製造例 38-1 : 7-メチル-1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

10

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにメタンスルホン酸ピラジン-2-イルメチルエステル (132 mg、0.70 mmol) を用いて、表題化合物 (59 mg、41%) を得た

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 8.54 (d, 1H) , 8.47 (d, 1H) , 7.90 (s, 1H) , 7.57 (d, 1H) , 7.49 (d, 1H) , 7.24 (d, 1H) , 6.62 (d, 1H) , 5.76 (s, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 2.72 (s, 3H)

【0179】

製造例 38-2 : (7-メチル-1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

20

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 38-1 で得られた化合物を用いて、表題化合物 (39.8 mg、75%) を得た。

【0180】

製造例 39 : (7-メチル-1-ピリミジン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 17-1 ~ 2 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに4-ブロモメチル-ピリミジン (0.74 g、4.26 mmol) を用いて、表題化合物 (0.05 g、5%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 9.18 (s, 1H) , 8.55 (d, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 7.13 (d, 1H) , 7.06 (d, 1H) , 6.59 (d, 1H) , 6.44 (d, 1H) , 5.65 (s, 2H) , 4.75 (d, 2H) , 3.87 (t, 1H) , 2.46 (s, 3H)

30

【0181】

製造例 40 : (7-メチル-1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 17-1 ~ 2 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに2-ブロモメチル-ピリミジン (0.39 g、2.22 mmol) を用いて、表題化合物 (0.09 g、18%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 8.62 (d, 2H) , 7.38 (d, 1H) , 7.17 (d, 1H) , 7.12 (t, 1H) , 7.02 (d, 1H) , 6.53 (d, 1H) , 5.73 (s, 2H) , 4.71 (s, 2H) , 2.57 (s, 3H)

40

【0182】

製造例 41 : 7-メチル-1-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 17-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにメタンスルホン酸5-メチルピラジン-2-イルメチルエステル (144 mg、0.71 mmol) を用いて、表題化合物 (96 mg、91%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.76 (s, 1H) , 7.58 (d, 1H) , 7.47 (d, 1H) , 7.22 (d, 1H) , 6.59 (d, 1H) , 5.71 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 2.73 (s, 3H) , 2.46 (s, 3H)

【0183】

50

製造例 4 2 : [7-メチル-1-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 1 7-2 に記載された方法に従って、製造例 4 1 で得られた化合物 (96 mg、0.33 mmol) を用いて、表題化合物 (87 mg、100%) を得た。

【0184】

製造例 4 3-1 : 7-メチル-1-チアゾール-4-イルメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 1 7-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 4-クロロメチル-チアゾール (144 mg、0.85 mmol) を用いて、表題化合物 (159 mg、86%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 8.79 (d, 1H) , 7.55 (d, 1H) , 7.47 (d, 1H) , 7.22 (d, 1H) , 6.56 (d, 1H) , 6.34 (s, 1H) , 5.77 (s, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 2.75 (s, 3H)

【0185】

製造例 4 3-2 : (7-メチル-1-チアゾール-4-イルメチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 1 7-2 に記載された方法に従って、製造例 4 3-1 で得られた化合物 (108 mg、0.38 mmol) を用いて、表題化合物 (93 mg、95%) を得た。

【0186】

製造例 4 4-1 : 7-メチル-1-(2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 1 7-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 4-クロロメチル-2-メチル-チアゾール (152 mg、0.83 mmol) を用いて、表題化合物 (118 mg、62%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.54 (d, 1H) , 7.46 (d, 1H) , 7.20 (s, 1H) , 6.54 (d, 1H) , 6.23 (s, 1H) , 5.62 (s, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 2.76 (s, 3H) , 2.70 (s, 3H)

【0187】

製造例 4 4-2 : [7-メチル-1-(2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 1 7-2 に記載された方法に従って、製造例 4 4-1 で得られた化合物 (118 mg、0.39 mmol) を用いて、表題化合物 (91 mg、85%) を得た。

【0188】

製造例 4 5 : [7-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 1 7-1 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 4-ブロモメチル-ピラゾール-1-カルボン酸-*t*-ブチルエステル (0.75 g、2.89 mmol) を用いて得た化合物を、塩化メチレン (4 mL) に溶解し、4 M 塩酸溶液を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸留して溶媒を除去した。残渣をジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (0.09 g、2.04 mmol) とヨウ化メチル (0.33 g、2.36 mmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離してエステル化合物を得た。製造例 1 7-2 に記載された方法に従って、得られたエステル化合物を用いて、表題化合物 (0.06 g、9%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.44 (d, 1H) , 7.25 (s, 1H) , 7.07 (d, 2H) , 6.91 (s, 1H) , 6.48 (d, 1H) , 5.44 (s, 2H) , 4.77 (s, 2H) , 3.75 (s, 3H) , 2.68 (s, 3H)

【0189】

製造例 4 6 : (1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イル)-メタノール

ルの合成

製造例 17-1~2 に記載された方法で、7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの代りに7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (300mg、1.43mmol) を用いて、表題化合物 (250mg、64%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.53 (d, 1H) , 7.21-7.30 (m, 3H) , 7.19 (d, 1H) , 7.11 (d, 1H) , 7.00 (d, 2H) , 6.55 (d, 1H) , 5.79 (s, 2H) , 4.85 (d, 2H) , 1.84 (br t, 1H)

【0190】

製造例 47-1 : 1-ベンジル-5-フルオロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成 10

製造例 17-1 に記載された方法に従って、製造例 13-4 で得られた化合物 (321mg、1.66mmol) とベンジルブロミド (569mg、3.33mmol) を用いて、表題化合物 (391mg、83%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.92 (d, 1H) , 7.23-7.30 (m, 5H) , 7.08 (d, 2H) , 6.50 (d, 1H) , 5.31 (s, 2H) , 3.90 (s, 3H)

【0191】

製造例 47-2 : (1-ベンジル-5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 47-1 で得られた化合物 (391mg、1.38mmol) を用いて、表題化合物 (352mg、100%) を得た。 20

【0192】

製造例 48-1 : 3-アミノ-6-フルオロ-4-ヨード-2-メチル-安息香酸メチルエステルの合成

3-アミノ-6-フルオロ-2-メチル-安息香酸メチルエステル (2.6g、14.2mmol) を酢酸 (20mL) に溶解した。N-ヨードスクシンイミド (NIS、2.53g、14.2mmol) を滴下し、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸留した。水を添加した後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (4.06g、93%) を得た。 30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.31 (d, 1H) , 3.97 (br s, 2H) , 3.92 (s, 3H) , 2.21 (s, 3H)

【0193】

製造例 48-2 : 3-アミノ-6-フルオロ-2-メチル-4-トリメチルシリルエチニル-安息香酸メチルエステルの合成

製造例 48-1 で得られた化合物 (2.0g、6.47mmol) をテトラヒドロフラン (50mL) に溶解した。トリメチルシリルアセチレン (0.95mL、9.7mmol) 、ヨウ化銅 (I) (25mg、0.13mmol) 、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 、91mg、0.13mmol) とトリエチルアミン (2.7mL、19.4mmol) を滴下した後、混合物を 110℃ で8時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (1.79mg、98%) を得た。 40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 6.94 (d, 1H) , 4.13 (br s, 2H) , 3.92 (s, 3H) , 2.13 (s, 3H) , 0.27 (s, 9H)

【0194】

製造例 48-3 : 5-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 48-2 で得られた化合物 (1.54g、5.51mmol) をピリジン (40 50

mL)に溶解した。−15℃で塩化アセチル(3.9 mL、55.1 mmol)をゆっくり滴下し、混合物をゆっくり0℃まで反応温度を昇温しながら攪拌した。混合物を減圧下で蒸留し、1 N塩酸溶液を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、化合物を得た。得られた化合物に、テトラヒドロフラン(50 mL)と2 Nテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液(5.5 mL、11.0 mmol)を添加した。混合物を80℃で8時間攪拌し、水を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(810 mg、71%)を得た。

10

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.23 (br s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

【0195】

製造例48-4: (1-ベンジル-5-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例17-1~2に記載された方法で、7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの代わりに製造例48-3で得られた化合物(200 mg、1.04 mmol)を用いて、表題化合物(251 mg、96%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.29 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)

20

【0196】

製造例49-1: 1-ベンジル-3-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例17-1で得られた化合物(258 mg、0.92 mmol)とN-フルオロ-2, 4, 6-トリメチルピリジニウムトリプレート(321 mg、1.11 mmol)を用いて、表題化合物(30 mg、11%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.59 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

【0197】

30

製造例49-2: (1-ベンジル-3-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例49-1で得られた化合物(30 mg、0.10 mmol)を用いて、表題化合物(27 mg、100%)を得た。

【0198】

製造例50-1: 1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.0 g、5.71 mmol)をジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、0℃で、ヨウ化メチル(0.53 mL、8.56 mmol)と水素化ナトリウム(374 mg、8.56 mmol)を滴下した。混合物を室温で8時間攪拌した。1 N塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(600 mg、56%)を得た。

40

【0199】

製造例50-2: 3-ベンジル-1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例50-1で得られた化合物(200 mg、1.06 mmol)をジオキサン(7 mL)に溶解した。ベンジルブロミド(0.25 mL、2.11 mmol)と臭化亜鉛(ZnBr₂、140 mg、0.53 mmol)を添加し、混合物を60℃で3時間攪拌し

50

た。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物と2, 3-ジベンジル-1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルの混合物を得た。

【0200】

製造例50-3: (3-ベンジル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例50-2で得られた化合物を用いて、表題化合物と(2, 3-ジベンジル-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノールとの混合物を得た。

10

【0201】

製造例51-1: 3-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例50-1で得られた1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(200mg、1.06mmol)をジメチルホルムアミド(5mL)に溶解した。N-ブロモスクシンイミド(NBS、208mg、1.17mmol)を滴下した後、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(250mg、88%)を得た。

20

【0202】

製造例51-2: 1-メチル-3-オトリル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例51-1で得られた化合物をジメチルホルムアミド(5mL)に溶解した。2-メチルフェニルボロン酸(102mg、0.75mmol)、三塩基性リン酸カリウム(K_3PO_4 、509mg、2.40mmol)とパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン($Pd(PPh_3)_4$ 、86mg、0.07mmol)を滴下した後、混合物を100℃で8時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(85mg、81%)を得た。

30

NMR: ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 8.24 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

【0203】

製造例51-3: (1-メチル-3-オトリル-1H-インドール-5-イル)-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例51-2で得られた化合物(85mg、0.30mmol)を用いて、表題化合物(59mg、78%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$); δ 7.49 (s, 1H), 7.24-7.42 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

40

【0204】

製造例52-1: 2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例48-1~3に記載された方法で、3-アミノ-6-フルオロ-4-ヨード-2-メチル-安息香酸メチルエステルの代わりに3-アミノ-4-ヨード-安息香酸メチルエステル(500mg、1.8mmol)と、トリメチルシリルアセチレンの代わりに2-ブチル-3-イルオキシ-テトラヒドロピランを用いて、表題化合物(200mg、37%)を得た。

【0205】

製造例52-2: 1-ベンジル-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ

50

）－エチル］－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステルの合成

製造例１７－１に記載された方法に従って、製造例５２－１で得られた化合物（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を用いて、表題化合物（２４０ｍｇ、９２％）を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.21-7.24 (m, 3H), 6.93 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.57 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 4H)

【０２０６】

製造例５２－３：１－ベンジル－２－（２－ヒドロキシ－エチル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステルの合成

製造例５２－２で得られた化合物（２４０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）をエタノール（５ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間攪拌した後、過剰量のトリエチルアミンを添加した。混合物を減圧下で蒸留し、残渣をカラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（１６０ｍｇ、８５％）を得た。

【０２０７】

製造例５２－４：１－ベンジル－２－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステルの合成

製造例１７－１に記載された方法で、製造例５２－３で得られた化合物（１６０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）とベンジルブロミドの代りにヨウ化メチルを用いて、表題化合物（１６０ｍｇ、９４％）を得た。

【０２０８】

製造例５２－５：〔１－ベンジル－２－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－インドール－６－イル］－メタノールの合成

製造例１７－２に記載された方法に従って、製造例５２－４で得られた化合物（１６０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を用いて、表題化合物（１３０ｍｇ、９０％）を得た。

【０２０９】

製造例５３－１：１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－６－カルボン酸の合成

１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－６－カルボニトリル（１２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）に溶解した。６Ｎ水酸化ナトリウム（１．４ｍＬ、８．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で１８時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸留した後、１Ｎ塩酸溶液を添加し、反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（１００ｍｇ、７４％）を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, $\text{DMS}-d_6$); δ 12.08(brs, 1H), 8.11(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.70(d, 1H), 6.58(d, 1H)

【０２１０】

製造例５３－２：１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－６－カルボン酸メチルエステルの合成

製造例７－２に記載された方法に従って、製造例５３－１で得られた化合物（１００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を用いて、表題化合物（９０ｍｇ、８２％）を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.06 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.06 (s, 3H)

【０２１１】

製造例５３－３：１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－６－カルボン酸メチルエステルの合成

製造例１７－１に記載された方法に従って、製造例５３－２で得られた化合物（９０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）と４－フルオロベンジルブロミドを用いて、表題化合物（１００ｍｇ、６９％）を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 6

10

20

30

40

50

.98-7.02 (m, 3H), 6.54 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)

【0212】

製造例53-4: [1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル]-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例53-3で得られた化合物(100mg、0.35mmol)を用いて、表題化合物(70mg、77%)を得た。

【0213】

製造例54-1: 1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリルの合成

製造例17-1に記載された方法に従って、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリル(150mg、0.118mmol)とベンジルブロミドを用いて、表題化合物(270mg、97%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.98 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H), 6.56 (d, 1H), 5.50 (s, 2H)

【0214】

製造例54-2: (1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-メタノールの合成

製造例54-1で得られた化合物(270mg、1.15mmol)をエタノール(50mL)に溶解した。6N水酸化ナトリウム(2.0mL、11.57mmol)を添加し、混合物を90℃で18時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸留した後、1N塩酸溶液を添加した。反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸を得た。

【0215】

得られた1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸を塩化メチレン(20mL)に溶解し、0.25Mジアゾメタンジエチルエーテル溶液(5.0mL、1.38mmol)をゆっくり滴下した。混合物を室温で30分攪拌した後、減圧下で蒸留して、1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(310mg、100%)を得た。

【0216】

製造例17-2に記載された方法に従って、前記1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(310mg、1.15mmol)を用いて、表題化合物(275mg、99%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.90 (d, 1H), 7.12-7.37 (m, 6H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 3.92 (t, 1H)

【0217】

製造例55: 1-ベンジル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルと2-ベンジル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(300mg、1.7mmol)をジメチルホルムアミド(7mL)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(82mg、1.87mmol)とベンジルブロミド(0.22mL、1.87mmol)をゆっくり滴下した。混合物を室温で8時間攪拌した。1N塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで混合物を分離した。第1にカラム・クロマトグラフィーを通過する化合物は1-ベンジル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(209mg、46%)であり、第2に通過する化合物は2-ベンジル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(160mg、35%)であった。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (q, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.53 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d 1H), 7.64 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)

【0218】

製造例56: (1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例55で得られた1-ベンジル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(209mg、0.78mmol)を用いて、表題化合物(187mg、100%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 1.80 (t, 1H)

【0219】

製造例57: (2-ベンジル-2H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例55で得られた2-ベンジル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(160mg、0.6mmol)を用いて、表題化合物(143mg、100%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.39 (br s, 1H)

【0220】

製造例58: [1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに4-フルオロベンジルクロリド(1.81g、12.50mmol)を用いて、表題化合物(870mg、30%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12~7.18 (m, 3H), 6.97 (t, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 1.90 (t, 1H)

【0221】

製造例59: [2-(4-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに4-フルオロベンジルクロリド(1.81g、12.50mmol)を用いて、表題化合物(580mg、20%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.10 (t, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 1.75 (t, 1H)

【0222】

製造例60-1: 1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステルと2-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例55に記載された方法で、1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(402mg、2.3mmol)とベンジルブロミドの代わりに2-ブロモメチル-ピリミジンを用いて、第1にカラム・クロマトグラフィーを通過した化合物である1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステル(272mg、44%)と、第2に通過した化合物である2-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステル(110mg、18%)とを得た。

【0223】

製造例60-2: (1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例60-1で得られた1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステル(1.27g、4.75mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)とメタノール(3mL)に溶解した。2N水酸化ナトリウム溶液(3mL)を滴下した後、混合物を2時間攪拌した。混合物を1N塩酸溶液で酸性化した後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で蒸留した。残渣をテトラヒ

10

20

30

40

50

ドロフラン (15 mL) に溶解し、N-メチルモルホリン (0.50 g、4.95 mmol) とイソブチルクロロホルメート (0.62 g、4.54 mmol) を 0°C で滴下した。混合物をろ過して、固形物を除去した。ろ液に水素化ホウ素ナトリウム (0.31 g、8.26 mmol) を添加し、混合物を 3 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液で反応を終結し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで混合物を分離して表題化合物 (0.61 g、62%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.51 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.83 (br s, 1H)

【0224】

10

製造例 61: (2-ピリミジン-2-イルメチル-2H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 60-2 に記載された方法に従って、製造例 60-1 で得られた 2-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステルを用いて、表題化合物 (131 mg、24%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.67 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 2.61 (br t, 1H)

【0225】

20

製造例 62: (1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 2-ブロモメチルピラジン (1.40 g、8.09 mmol) を用いて、表題化合物 (0.40 g、23%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 1.82 (t, 1H)

【0226】

製造例 63: [1-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

30

製造例 55、56 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにメタンスルホン酸 5-メチル-ピラジン-2-イルメチルエステル (2.4 g、12.08 mmol) を用いて、表題化合物 (760 mg、28%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.92 (t, 1H)

【0227】

製造例 64: [2-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-2H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

40

製造例 55、57 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにメタンスルホン酸 5-メチル-ピラジン-2-イルメチルエステル (2.4 g、12.08 mmol) を用いて、表題化合物 (0.78 g、19%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.43 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.84 (t, 1H)

【0228】

製造例 65: (1-ピリミジン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに 4-クロロメチル-ピリミジン (0.66 g、5.12 mmol) を用いて、表題化合物 (0.13 g、22%) を得た。

50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 9.11 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.87 (brs, 1H)

【0229】

製造例66: (2-ピリミジン-4-イルメチル-2H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに4-クロロメチル-ピリミジン(0.66g、5.12mmol)を用いて、表題化合物(0.03g、5%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.09 (brs, 1H)

【0230】

製造例67: (1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに3-ブロモメチル-ピリジンを用いて、表題化合物(406mg、60%)を得た。

【0231】

製造例68: (2-ピリジン-3-イルメチル-2H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに3-ブロモメチル-ピリジンを用いて、表題化合物(237mg、35%)を得た。

【0232】

製造例69: [1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例45に記載された方法で、7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの代わりに1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(0.56g、3.19mmol)を用いて、表題化合物(0.16g、20%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.94 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (brs, 1H)

【0233】

製造例70: (1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(0.18g、0.99mmol)を用いて、表題化合物(0.15g、100%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, MeOD); δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.75 (s, 2H),

【0234】

製造例71: (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにヨウ化メチル(0.93g、6.52mmol)を用いて、表題化合物(0.15g、28%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (brs, 1H)

【0235】

製造例72: (1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに2-ブロモ-プロパン(1.42g、11.55mmol)を用いて、表題化合物(0.19g、17%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (

10

20

30

40

50

d, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.39 (brs, 1H), 1.53 (d, 6H)

【0236】

製造例73：(2-イソプロピル-2H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに2-ブロモプロパン(1.42g、11.55mmol)を用いて、表題化合物(0.14g、12%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 1.59 (d, 6H)

【0237】

10

製造例74：(1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにプロモメチルシクロプロパン(1.46g、10.84mmol)を用いて、表題化合物(0.16g、15%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.50 (br s, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)

【0238】

製造例75-1：(1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

20

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに1-クロロ-2-メチルプロパン(1.16g、12.5mmol)を用いて、表題化合物(0.70g、29%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.81 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.86 (t, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0239】

製造例75-2：(2-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに1-クロロ-2-メチルプロパン(1.16g、12.5mmol)を用いて、表題化合物(0.69g、29%)を得た。

30

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.30 (br s, 1H), 2.39 (m, 1H), 0.90 (d, 6H)

【0240】

製造例76：(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにシクロペンチルブロミド(1.69g、11.36mmol)を用いて、表題化合物(481mg、88%)を得た。

40

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.86 (d, 2H), 2.16-2.21 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H)

【0241】

製造例77：(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにシクロペンチルメチルメタンスルホネート(4.05g、22.7mmol)を用いて、表題化合物(1.13g、67%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (

50

d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.58 (br s, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.60 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)

【0242】

製造例78: [1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりにネオペンチルヨード(844mg、4.26mmol)を用いて、表題化合物(270mg、56%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.16 (s, 2H), 1.76 (t, 1H), 1.03 (s, 9H)

10

【0243】

製造例79-1: [1-(2-メタンスルホニルエチル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.88g、5.0mmol)とメタンスルホン酸2-メタンスルホニルエチルエステル(2.02g、10.0mmol)を用いて、表題化合物(0.20g、16%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.70 (t, 1H)

20

【0244】

製造例79-2: [1-(3-メタンスルホニルプロピル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1.0g、5.15mmol)とメタンスルホン酸3-メタンスルホニルプロピルエステル(1.4g、10.3mmol)を用いて、表題化合物(0.49g、36%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.49 (pent, 2H)

【0245】

製造例80: [1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

30

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.88g、5.0mmol)と1-ブロモ-2-メトキシエタン(0.7mL、7.5mmol)を用いて、表題化合物(0.56g、54%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.99 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.67 (t, 1H)

【0246】

製造例81: [1-(3-メトキシプロピル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.88g、5.0mmol)とメタンスルホン酸3-メトキシプロピルエステル(1.26g、7.5mmol)を用いて、表題化合物(0.60g、54%)を得た。

40

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.49 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.71 (t, 1H)

【0247】

製造例82: [1-(3-メチルオキシタン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法で、ベンジルブロミドの代わりに3-メチル-3-オ

50

キシテインメタンスルホネート (768 mg、4.26 mmol) を用いて、表題化合物 (297 mg、89%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 2.74 (br s, 1H), 1.23 (s, 3H)

【0248】

製造例 83-1: 5-アミノ-2-フルオロ-4-メチル-安息香酸メチルエステルの合成

製造例 13-2 で得られた化合物 (2.4 g、11.3 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解した。10%パラジウム/炭素 (100 mg) を添加し、混合物を水素ガス下で 8 時間攪拌した。反応完結後、混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (2.0 g、97%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.19 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H)

【0249】

製造例 83-2: 1-アセチル-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 83-1 で得られた化合物 (1.83 g、10 mmol) をクロロホルム (50 mL) に溶解し、溶液を 0 °C に冷却した。酢酸無水物 (2.36 mL、25 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。酢酸カリウム (0.29 g、3 mmol) と亜硝酸イソペンチル (2.69 mL、20 mmol) を添加し、70 °C に昇温し、16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却後、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過したろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (0.77 g、33%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 9.00 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)

【0250】

製造例 83-3: 5-フルオロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 83-2 で得られた化合物 (664 mg、2.81 mmol) をテトラヒドロフラン (8 mL) とメタノール (4 mL) に溶解した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 mL) を添加し、反応液を 10 分攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、1 N 塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (484 mg、89%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.30 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 3.98 (s, 3H)

【0251】

製造例 84: (1-ベンジル-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 83-3 で得られた化合物 (388 mg、2.0 mmol) を用いて、表題化合物 (233 mg、45%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.43-7.13 (m, 7H), 5.59 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 1.89 (t, 1H)

【0252】

製造例 85: (5-フルオロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法で、製造例 83-3 で得られた化合物 (243 mg、1.3 mmol) とベンジルブロミドの代わりにイソブチルクロリドを用いて、表題化合物 (78 mg、73%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 0.89 (d, 6H)

【0253】

製造例 86-1: 4-エチル-3-ニトロ-安息香酸の合成

4-エチル-安息香酸 (15 g、100 mmol) を濃硫酸 (80 mL) に溶解し、溶液を 0 °C、硝酸 (40 mL) を滴下しながら、2 時間攪拌した。反応溶液を氷水に添加し、生成された固体をろ過し、乾燥して、表題化合物 (20 g、100%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.62 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.39 (q, 3H)

【0254】

製造例 86-2: 4-エチル-3-ニトロ-安息香酸メチルエステルの合成

製造例 86-1 で得られた化合物を、塩酸を加えたメタノール (200 mL) に溶解し、溶液を 2 時間還流下で攪拌した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸留して、メタノールを除去し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (12.30 g、59%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)

【0255】

製造例 86-3: 3-アミノ-4-エチル-安息香酸メチルエステルの合成

製造例 86-2 で得られた化合物をメタノール (100 mL) に溶解し、溶液をパラジウム (1.25 g) と水素を用いて反応させ、セライトパッドでろ過し、ろ液をカラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (9.75 g、93%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.34 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (brs, 2H), 2.56 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)

【0256】

製造例 86-4: 3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 86-3 で得られた化合物をクロロホルム (50 mL) に溶解し、酢酸カリウム (6.4 g、65.28 mmol) を添加した。混合物を 0 °C に冷却した。無水酢酸 (16.7 g、163.2 mmol) を滴下し、反応溶液をクロロホルム (100 mL) で希釈し、亜硝酸イソアミル (12.8 g、108.8 mmol) を滴下した後、溶液を 18 時間還流下で攪拌した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸留して溶媒を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、残渣をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解した。6 N 水酸化ナトリウム (20 mL) を添加し、溶液を 2 時間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (5.90 g、48%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

【0257】

製造例 87: (1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 86-4 で得られた化合物 (0.50 g、2.63 mmol) と 1-クロロ-2-メチルプロパン (0.48 g、5.26 mmol) を用いて、表題化合物 (0.40 g、60%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.58 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.07 (brs, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 0.88 (d, 6H)

【0258】

製造例 88: (2-イソブチル-3-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-メタ

10

20

30

40

50

ノールの合成

製造例 55、57 に記載された方法で、製造例 86-4 で得られた化合物 (0.50 g、2.63 mmol) とベンジルブロミドの代りに 1-クロロ-2-メチルプロパン (0.48 g、5.26 mmol) を用いて、表題化合物 (0.11 g、18%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.52 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.44 (brs, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0259】

製造例 89-1: 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブタン-1-オールの合成

1-ブロモ-4-メトキシベンゼン (5.0 g、26.7 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、0℃で塩化アルミニウム (5.3 g、40.0 mmol) を添加した。混合物を 5 分間攪拌した後、イソバレリルクロリド (4.9 mL、40.0 mmol) を滴下した。混合物を室温で 8 時間攪拌し、2N 塩酸溶液を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (3.0 g、44%) を得た。

【0260】

製造例 89-2: 5-ブロモ-3-イソブチルベンゾ[d]イソキサゾールの合成

製造例 89-1 で得られた化合物 (2.0 g、7.8 mmol) に 7N アンモニアメタノール溶液 (10 mL) を添加し、溶液を室温で 3 時間攪拌した。生成された固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。得られた黄色化合物 (1.6 g、6.2 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。N-クロロスクシンイミド (NCS、1.3 g、9.7 mmol) と炭酸カリウム (1.7 g、12.3 mmol) を添加し、混合物を室温で 8 時間攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (1.2 g、60%) を得た。

【0261】

製造例 89-3: 3-イソブチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルボニトリルの合成

製造例 89-2 で得られた 5-ブロモ-3-イソブチルベンゾ[d]イソキサゾール (1.2 g、4.7 mmol) をジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解した。シアニ化亜鉛 (ZnCN_2 、0.73 g、6.2 mmol) とパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、0.55 g、0.4 mmol) を滴下し、混合物を 100℃で 8 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (56 mg、6%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 2.89 (d, 2H), 2.16-2.34 (m, 1H), 1.04 (d, 6H)

【0262】

製造例 89-4: (3-イソブチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例 54-2 に記載された方法に従って、製造例 89-3 で得られた化合物 (56 mg、0.28 mmol) を用いて、表題化合物 (40 mg、69%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.82 (d, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.00 (d, 6H)

【0263】

製造例 90: (1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)-メタノールの合成

製造例 17-1~2 に記載された方法で、7-メチル-1H-インドール-6-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸メチルエステルの代りに1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(350 mg、2.0 mmol)を用いて、表題化合物(444 mg、93%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.64 (s, 1H), 7.07-7.33 (m, 8H), 6.55 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.76 (d, 2H), 1.51 (t, 1H)

【0264】

製造例91: (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルバルデヒド(970 mg、4.11 mmol)を用いて、表題化合物(755 mg、77%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.23-7.39 (m, 5H), 7.18 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 1.64 (t, 1H) 10

【0265】

製造例92: (2-ベンジル-2H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルバルデヒド(548 mg、2.32 mmol)を用いて、表題化合物(322 mg、58%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 4.74 (d, 2H), 2.17 (br s, 1H)

【0266】

製造例93: (1-フェネチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成 20

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルと(2-ブロモエチル)-ベンゼンを用いて、表題化合物(630 mg、44%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.99 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 4.76 (d, 2H), 4.59 (t, 3H), 3.22 (t, 2H)

【0267】

製造例94: (1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1 g、5.68 mmol)と2-ブロモメチル-ピリジン臭化水素酸塩(4.31 g、17.04 mmol)を用いて、表題化合物(222 mg、84%)を得た。 30

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.47 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.13 (br s, 1H)

【0268】

製造例95: (1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.88 g、5.0 mmol)と3-ブロモメチル-ピリジン(1.52 g、6.0 mmol)を用いて、表題化合物(0.42 g、35%)を得た。 40

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.56 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 1.83 (br s, 1H)

【0269】

製造例96: (1-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1.5 g、8.51 mmol)とヨウ化イソプロピル(2.17 g、12.77 mmol)を用いて、表題化合物(866 mg、99%)を得た。 50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (dd, 2H), 4.83-4.86 (m, 1H), 4.78 (d, 2H), 1.70 (br t, 1H), 1.59 (d, 6H)

【0270】

製造例97: (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルと1-ヨード-2-メチル-プロパンを用いて、表題化合物(600mg、52%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (dd, 2H), 4.78 (d, 2H), 4.16 (d, 2H), 2.34 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0271】

製造例98: [1-(3-メチル-ブチル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.88g、5.0mmol)と1-ブロモ-3-メチル-ブタン(1.8mL、15.0mmol)を用いて、表題化合物(0.49g、45%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 4.78 (d, 2H), 4.40 (t, 2H), 1.82 (q, 2H), 1.66 (t, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.97 (d, 6H)

【0272】

製造例99: (1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルとブロモメチル-シクロプロパン(0.84g、6.24mmol)を用いて、表題化合物(0.59g、51%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 2.26 (brs, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)

【0273】

製造例100: (1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1g、5.68mmol)とシクロペンチルブロミド(1.22mL、11.36mmol)を用いて、表題化合物(212mg、42%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 2.06-2.10 (m, 4H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H)

【0274】

製造例101: (1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1g、5.68mmol)とシクロペンチルメタンスルホネート(2.02g、11.36mmol)を用いて、表題化合物(549mg、53%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.45 (t, 1H), 2.44-2.54 (m, 1H), 1.45-1.63 (m, 6H), 1.26-1.29 (m, 2H)

【0275】

製造例102: (1-シクロヘキシルメチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.88g、5.0mmol)とブロモメチルシクロヘキサン(2.1mL、15.0mmol)を用いて、表題化合物(0.53g、44%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 5H), 1.28-0.96 (m, 5H)

【0276】

製造例103: [1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1g、5.68mmol)とメタンスルホン酸テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル(2.52g、11.36mmol)を用いて、表題化合物(533mg、40%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.67 (d, 2H), 4.94-4.52 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.23-4.26 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 3H), 1.58-1.70 (m, 3H)

10

【0277】

製造例104: [1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルとメタンスルホン酸テトラヒドロフラン-3-イルメチルエステル(1.12g、6.24mmol)を用いて、表題化合物(0.87g、60%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)

20

【0278】

製造例105: [2-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルとメタンスルホン酸テトラヒドロフラン-3-イルメチルエステル(1.12g、6.24mmol)を用いて、表題化合物(0.38g、26%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)

30

【0279】

製造例106: [1-(2-エトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルと1-クロロ-2-エトキシエタンを用いて、表題化合物(670mg、54%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.98 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.42 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)

【0280】

製造例107: [2-(2-エトキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル]-メタノールの合成

40

製造例55、57に記載された方法に従って、1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルと1-クロロ-2-エトキシエタンを用いて、表題化合物(280mg、22%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.46 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)

【0281】

製造例108-1: 4-フルオロ-3-ホルミルベンズニトリルの合成

製造例89-3に記載された方法に従って、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(10.15g、50mmol)を用いて、表題化合物(4.54g、61%)を得

50

た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 10.35 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.35 (t, 1H)

【0282】

製造例108-2: 4-フルオロ-3-ホルミルーベンゾニトリルの合成

製造例108-1で得られた化合物(4.54g、30.44mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、2M臭化イソブチルマグネシウムジエチルエーテル溶液(15.98mL、31.96mmol)を0℃で滴下した。混合物を室温に昇温し、1時間攪拌した後、0℃に冷却した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を終結させた。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(1.67g、26%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.85 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 5.09 (m, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.96 (d, 3H)

【0283】

製造例108-3: 4-フルオロ-3-(3-メチルブチル)-ベンゾニトリルの合成

製造例7-5に記載された方法に従って、製造例108-2で得られた化合物(1.67g、8.04mmol)を用いて、表題化合物(1.56g、95%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.16 (dd, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 2.85 (dd, 2H), 2.27 (m, 1H), 0.99 (d, 6H)

【0284】

製造例108-4: 3-イソブチル-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルの合成

製造例108-3で得られた化合物(513mg、2.5mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、メチルヒドラジン硫酸塩(378mg、2.63mmol)と6M水酸化ナトリウム水溶液(0.88mL、5.25mmol)を滴下した。混合物を16時間攪拌し、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(473mg、89%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.05 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.98 (d, 6H)

【0285】

製造例108-5: (3-イソブチル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例54-2に記載された方法に従って、製造例108-4で得られた化合物(473mg、2.22mmol)を用いて、表題化合物(475mg、98%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.64 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.82 (d, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (t, 1H), 0.98 (d, 6H)

【0286】

製造例109-1: 3, 5-ジメチル-4-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

製造例86-2に記載された方法に従って、3, 5-ジメチル-4-ニトロ安息香酸(5.3g、27.15mmol)を用いて、表題化合物(5.80g、100%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.82 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)

【0287】

製造例109-2: 4-アミノ-3, 5-ジメチル安息香酸メチルエステルの合成

製造例86-3に記載された方法に従って、製造例109-1で得られた化合物(5.

10

20

30

40

50

80 g、27.15 mmol)を用いて、表題化合物(4.40 g、90%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.66 (s, 2H), 3.98 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)

【0288】

製造例109-3: 7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例86-4に記載された方法に従って、製造例109-2で得られた化合物(4.40 g、24.55 mmol)を用いて、表題化合物(3.80 g、82%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 10.40 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)

10

【0289】

製造例110: (1-ベンジル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(500 mg、2.63 mmol)を用いて、表題化合物(111 mg、17%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.17 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (dd, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.65 (br t, 2H), 3.21 (br s, 1H), 2.52 (s, 3H)

【0290】

20

製造例111: (2-ベンジル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(500 mg、2.63 mmol)を用いて、表題化合物(395 mg、60%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.73 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.62 (br t, 2H), 3.33 (br s, 1H), 2.62 (s, 3H)

【0291】

製造例112: (1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

30

製造例55、56に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1 g、5.26 mmol)とイソブチルクロリド(1.46 mL、15.78 mmol)を用いて、表題化合物(282 mg、25%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.87 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.90 (br s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.10-2.22 (m, 1H), 0.86 (d, 6H)

【0292】

製造例113: (2-イソブチル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、57に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1 g、5.26 mmol)とイソブチルクロリド(1.46 mL、15.78 mmol)を用いて、表題化合物(478 mg、42%)を得た。

40

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.64 (br t, 3H), 4.04 (d, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 1H), 0.82 (d, 6H)

【0293】

製造例114: (1-イソプロピル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1 g、5.26 mmol)とヨウ化イソブチル(1.58 mL、15.78 mmol)を用いて、表題化合物(357 mg、33%)を得た。

50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.98 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 4.73 (d, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.59 (d, 6H)

【0294】

製造例115: (1-シクロペンチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1g、5.26mmol)とシクロペンチルブロミド(1.69mL、15.78mmol)を用いて、表題化合物(146mg、12%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.18-5.39 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.91 (br s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H)

【0295】

製造例116: (1-シクロペンチルメチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1g、5.26mmol)とシクロペンチルメチルメタンスルホネート(1.88g、10.52mmol)を用いて、表題化合物(406mg、45%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.50 (d, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.42-2.48 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 6H), 1.34-1.37 (m, 2H)

【0296】

製造例117-1: (5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-メタノールの合成

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(5.0g、24.36mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、3Mメチル臭化マグネシウムテトラヒドロフラン溶液(10.26mL、30.78mmol)を0℃で3分間ゆっくり滴下した。30分後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウムに添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(3.3g、61%)を得た。

【0297】

製造例117-2: 5-(ブロモ-2-フルオロフェニル)-エタノールの合成

製造例117-1で得られた化合物(3.3g、15.07mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム(3.9g、18.08mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した後、セライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(2.3g、70%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.98 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 2.63 (d, 3H)

【0298】

製造例117-3: 5-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾールの合成

製造例117-2で得られた化合物(2.3g、10.60mmol)をエチレングリコール(10mL)に溶解し、ヒドラジン(2.57mL、53.00mmol)を添加した。反応物を160℃の圧力チューブで16時間還流下で攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(1.5g、67%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 9.77 (br s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)

【0299】

製造例117-4: 5-ブロモ-1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾールと5-ブロモ-2-イソブチル-3-メチル-2H-インダゾールの合成

製造例 117-3 で得られた化合物 (1.5 g、7.11 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、0 °C で水素化ナトリウム (340 mg、8.53 mmol) とヨウ化イソブチル (2.45 mL、21.32 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を室温で 8 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで混合物を分離した。第 1 にカラム・クロマトグラフィーを通過する化合物は、5-ブロモ-1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール (1.16 g、61%) であり、第 2 にカラム・クロマトグラフィーを通過する化合物は 5-ブロモ-2-イソブチル-3-メチル-2H-インダゾール (0.39 g、21%) であった。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.78 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 0.90 (d, 6H)

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.11 (d, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 0.94 (d, 6H)

【0300】

製造例 117-5 : 1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルの合成

製造例 117-4 で得られた 5-ブロモ-1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール (1.16 g、4.34 mmol) をジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解した。シアン化亜鉛 (0.66 g、5.64 mmol) とパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.50 g、0.43 mmol) を添加した。混合物を 100 °C で 8 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (580 mg、63%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.04 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0301】

製造例 117-6 : 1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 117-5 で得られた化合物 (580 mg、2.72 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、6 N 水酸化ナトリウム (2.27 mL、13.60 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 18 時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。1 N 塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸を得た。

【0302】

得られた 1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸を塩化メチレン (20 mL) に溶解し、0.25 M ジアゾメタンジエチルエーテル溶液 (13.05 mL、3.25 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を室温で 30 分攪拌した後、減圧下で蒸留して、表題化合物 (670 mg、100%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.43 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0303】

製造例 118 : (1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例 117-6 で得られた化合物 (670 mg、2.72 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (114 mg、2.99 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (1 mL)、6 N 水酸化ナトリウム (1 mL) および水 (3 mL) を順に添加した。酢酸エチルを添加し、混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合

物 (590 mg、99%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.61 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.10 (d, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0304】

製造例 119-1: N-(4-ブロモ-2, 5-ジメチルフェニル)-アセトアミドの合成

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-アセトアミド (5.0 g、30.6 mmol) をジクロロメタン (250 mL) とメタノール (100 mL) の混合溶液に溶解し、ベンジルトリメチルアンモニウムジブromクロリド (11.6 g、33.7 mmol) を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。水を添加し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、N-(4-ブロモ-2, 5-ジメチルフェニル)-アセトアミド (7.0 g、94%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 9.28 (brs, 1H), 7.36(s, 1H), 7.34(s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.00(s, 3H)

【0305】

製造例 119-2: 5-ブロモ-6-メチル-1H-インダゾールの合成

製造例 86-4 に記載された方法に従って、製造例 119-1 で得られた化合物 (7.0 g、28.9 mmol) を用いて、表題化合物 (4.1 g、67%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 9.97 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)

【0306】

製造例 119-3: 5-ブロモ-1-イソブチル-6-メチル-1H-インダゾールの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、製造例 119-2 で得られた化合物 (2.11 g、10 mmol) と 1-ブロモ-2-メチルプロパン (2.3 mL、20 mmol) を用いて、表題化合物 (1.45 g、54%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.12 (d, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0307】

製造例 119-4: 1-イソブチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルの合成

製造例 89-3 に記載された方法に従って、製造例 119-3 で得られた化合物 (1.45 g、5.42 mmol) を用いて、表題化合物 (0.81 g、70%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.15 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)

【0308】

製造例 120: (1-イソブチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

54-2 に記載された方法に従って、製造例 119-4 で得られた化合物 (0.81 g、3.8 mmol) を用いて、表題化合物 (0.54 g、65%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.14 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.53 (t, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0309】

製造例 121: 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリルの合成

5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]-ピリジン (2.0 g、10.1 mmol) をジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (ZnCN_2 、2.4 g、20.2 mmol) とパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、1.3 g、1.0 mmol) を滴下した後、混合物を 100°C で3時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで

10

20

30

40

50

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物を得た。

【0310】

製造例122：1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例121で得られた化合物をエタノール(100 mL)に溶解し、6 N水酸化ナトリウム(17 mL、1.02 mmol)を添加した。混合物を100℃で3日間攪拌した後、減圧下で蒸留した。1 N塩酸溶液を添加し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、残渣をテトラヒドロフラン(400 mL)に溶解し、0.25 Mジアゾメタンジエチルエーテル溶液(30 mL、7.5 mmol)をゆっくり滴下した。混合物を0℃で30分攪拌した後、減圧下で蒸留して、表題化合物(1.2 g、67%)を得た。

10

【0311】

製造例123：(1-ベンジル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-メタノールの合成

製造例17-1～2に記載された方法に従って、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(0.25 g、1.42 mmol)とベンジルブロミド(0.27 g、1.56 mmol)を用いて、表題化合物(0.13 g、37%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.19 ~ 7.31 (m, 6H), 6.48 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 1.82 (brs, 1H)

20

【0312】

製造例124：(1-イソブチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(0.25 g、1.42 mmol)と1-クロロ-2-メチルプロパン(0.39 g、4.26 mmol)を用いて、表題化合物(0.1 g、33%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

30

【0313】

製造例125-1：4-ベンジルアミン-3-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成
4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(2.0 g、10.8 mmol)をエタノール(100 mL)に溶解し、ベンジルアミン(1.3 mL、11.9 mmol)を添加した。混合物を100℃で3時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。

得られた化合物をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、0.25 Mジアゾメタンジエチルエーテル溶液(48 mL、11.9 mmol)をゆっくり滴下した。混合物を室温で30分攪拌した後、減圧下で蒸留して、表題化合物(1.8 g、58%)を得た。

【0314】

製造例125-2：3-アミノ-4-ベンジルアミン安息香酸メチルエステルの合成
製造例125-1で得られた化合物(1.8 g、6.3 mmol)を酢酸エチルとメタノール混合溶液(2/1、100 mL)に溶解し、10%パラジウム/炭素(200 mg)を添加した。混合物を水素ガス下で1時間攪拌した。反応完結後に、混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(1.6 g、99%)を得た。

40

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (m, 4), 7.28 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.31 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (brs, 2H)

【0315】

製造例125-3：1-ベンジル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

50

製造例 125-2 で得られた 3-アミノ-4-ベンジルアミン-安息香酸メチルエステル (500 mg、2.0 mmol) をメタノール (40 mL) に溶解した。1 N 塩酸溶液 (30 mL) を添加した後、亜硝酸ナトリウム (NaNO_2 、148 mg) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完結後、混合物を減圧下で蒸留した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (320 mg、60%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.84 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)

【0316】

製造例 125-4: (1-ベンジル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 125-3 で得られた化合物 (470 mg、1.76 mmol) を用いて、表題化合物 (394 mg、94%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 5.96 (s, 2H), 5.32 (t, 1H), 4.62 (d, 2H)

【0317】

製造例 126-1: 1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 125-2 で得られた 3-アミノ-4-ベンジルアミン-安息香酸メチルエステル (500 mg、2.0 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、オルトギ酸トリエチル (0.65 mL、4.0 mmol) と p-トルエンスルホン酸 (50 mg) を添加した。混合物を 120 °C で 2 時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (250 mg、47%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

【0318】

製造例 126-2: (1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 126-1 で得られた化合物 (480 mg、1.80 mmol) を用いて、表題化合物 (333 mg、78%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 8.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.56 (d, 2H)

【0319】

製造例 127-1: 1-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 125-2 で得られた 3-アミノ-4-ベンジルアミン-安息香酸メチルエステル (2.38 g、8.8 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、トリホスゲン (2.87 g、9.7 mmol) を添加した。混合物を 120 °C で 2 時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離した。分離された化合物をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.4 g、10.4 mmol) とヨウ化メチル (1.5 g、10.4 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を 2 時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。水を添加し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (2.30 g、90%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.78 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.26 (

10

20

30

40

50

m, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)

【0320】

製造例127-2: 1-ベンジル-5-ヒドロキシメチル-3-メチル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例127-1で得られた化合物(0.68g、2.30mmol)を用いて、表題化合物(0.54g、88%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.31 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.76 (t, 1H)

【0321】

製造例128-1: 3-イソブチル-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成 10

製造例125-1~3に記載された方法で、4-フルオロ-3-ニトロ-安息香酸の代わりに3-フルオロ-4-ニトロ-安息香酸と、ベンジルアミンの代わりにイソブチルアミンを用いて、表題化合物(1.18g、32%)を得た。

【0322】

製造例128-2: (3-イソブチル-3H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例17-2に記載された方法に従って、製造例128-1で得られた化合物を用いて、表題化合物(950mg、79%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.01 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.01 (t, 1H), 0.97 (d, 6H) 20

【0323】

製造例129-1: 5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン-3-カルバルデヒドの合成
ジイソプロピルアミン(2.6mL、25mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、0℃で、2.5Mブチルリチウムテトラヒドロフラン溶液(10mL、25mmol)をゆっくり滴下した後、混合物を1分間攪拌した。-78℃で、5-ブロモ-フルオロ-2-ピリジン(4.0g、22.7mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液をゆっくり滴下し、混合物を30分間攪拌した。ギ酸エチル(2.8mL、34mmol)をゆっくり滴下した後、混合物を-78℃で10分間攪拌した。反応完結後、1N塩酸溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(4.1g、88%)を得た。 30

【0324】

製造例129-2: 5-ブロモ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの合成

製造例129-1で得られた5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン-3-カルバルデヒド(4.1g、20mmol)をエタノール(50mL)に溶解した。ヒドラジン水和物(5.0mL、100mmol)を添加した後、混合物を100℃で8時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(1.8g、40%)を得た。 40

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 11.29 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)

【0325】

製造例129-3: 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例117-4~6に記載された方法に従って、製造例129-2で得られた化合物(2.0g、10.10mmol)を用いて、表題化合物(1.38g、59%)を得た。

【0326】

製造例130: (1-イソブチル-1H-ピラゾール[3, 4-b]ピリジン-5-イ 50

ル)ーメタノールの合成

製造例 1 7-2 に記載された方法に従って、製造例 1 2 9-3 で得られた化合物 (1.38 g、5.93 mmol) を用いて、表題化合物 (950 mg、79%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.55 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.33 (d, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.83 (t, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0327】

製造例 1 3 1-1 : 1-ベンジル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 1 7-1 に記載された方法で、7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの代わりに 1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (370 mg、2.1 mmol) を用いて、表題化合物 (560 mg、100%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.91 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.16~7.23 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

【0328】

製造例 1 3 1-2 : (1-ベンジル-1H-インドール-4-イル)ーメタノールの合成

製造例 1 7-2 に記載された方法に従って、製造例 1 3 1-1 で得られた化合物 (560 mg、2.11 mmol) を用いて、表題化合物 (500 mg、99%) を得た。

【0329】

製造例 1 3 2-1 : [1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-4-イル]ーカルボン酸メチルエステルの合成

製造例 1 1-1 に記載された方法で、1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルの代わりに 1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (300 mg、1.7 mmol) を用いて、表題化合物 (280 mg、55%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.96 (d, 1H), 7.17-7.31 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)

【0330】

製造例 1 3 2-2 : [1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-4-イル]ーメタノールの合成

製造例 1 1-2 に記載された方法に従って、製造例 1 3 2-1 で得られた化合物 (280 mg、0.94 mmol) を用いて、表題化合物 (150 mg、63%) を得た。

【0331】

製造例 1 3 3-1 : 1-ベンジル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 5 5 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (200 mg、1.13 mmol) とベンジルブロミド (0.15 mL、1.24 mmol) を用いて、表題化合物 (160 mg、53%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.17 (dd, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)

【0332】

製造例 1 3 3-2 : (1-ベンジル-1H-インダゾール-4-イル)ーメタノールの合成

製造例 5 6 に記載された方法に従って、製造例 1 3 3-1 で得られた化合物 (160 mg、0.60 mmol) を用いて、表題化合物 (140 mg、100%) を得た。

【0333】

製造例 1 3 4-1 : 2-ベンジル-2H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 5 5 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (200 mg、1.13 mmol) とベンジルブロミド (0.15 mL、1.24 mmol) を用いて、表題化合物 (100 mg、33%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.44 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.30-7.37 (m, 6H), 5.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)

【0334】

製造例134-2: (2-ベンジル-2H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例57に記載された方法に従って、製造例134-1で得られた化合物(100mg、0.38mmol)を用いて、表題化合物(90mg、100%)を得た。

【0335】

製造例135-1: 1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例55に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(300mg、1.70mmol)と4-フルオロベンジルブロミド(0.22mL、1.84mmol)を用いて、表題化合物(200mg、41%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)

【0336】

製造例135-2: [1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-4-イル]-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例135-1で得られた化合物(200mg、0.70mmol)を用いて、表題化合物(190mg、100%)を得た。

【0337】

製造例136-1: 2-(4-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル合成

製造例55に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(300mg、1.70mmol)と4-フルオロベンジルブロミド(0.22mL、1.84mmol)を用いて、表題化合物(160mg、33%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.44 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.02-7.07 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)

【0338】

製造例136-2: [2-(4-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-4-イル]-メタノールの合成

製造例57に記載された方法に従って、製造例136-1で得られた化合物(160mg、0.56mmol)を用いて、表題化合物(150mg、100%)を得た。

【0339】

製造例137-1: 1-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例55に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(798mg、4.53mmol)とメタンスルホン酸5-メチルピラジン-2-イルメチルエステル(1.0g、4.99mmol)を用いて、表題化合物(580mg、45%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

【0340】

製造例137-2: [1-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-4-イル]-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例137-1で得られた化合物(580mg、2.05mmol)を用いて、表題化合物(522mg、100%)を得た。

【0341】

製造例138-1: 2-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-2H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

10

20

30

40

50

製造例 55 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (798 mg、4.53 mmol) とメタンスルホン酸 5-メチル-ピラジン-2-イルメチルエステル (1.0 g、4.99 mmol) を用いて、表題化合物 (250 mg、20%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

【0342】

製造例 138-2: [2-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-メタノールの合成

製造例 57 に記載された方法に従って、製造例 138-1 で得られた化合物 (250 mg、0.89 mmol) を用いて、表題化合物 (225 mg、100%) を得た。 10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.93 (br s, 2H), 2.56 (s, 4H)

【0343】

製造例 139: 1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルバルデヒドの合成

製造例 6-1~3 に記載された方法に従って、1H-インドール-カルボン酸メチルエステルと 1-フルオロ-4-ヨードベンゼンを用いて、表題化合物を得た。

【0344】

製造例 140: (1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イル)-メタノールの合成 20

製造例 3 で得られた 1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-カルバルデヒド (177 mg、0.66 mmol) をテトラヒドロフランとメタノールとの混合溶液 (1/1、20 mL) に溶解し、0℃で、水素化ホウ素ナトリウム (37 mg、1.0 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌し、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (120 mg、67%) を得た。

【0345】

製造例 141: (1-ピラジン-2-イルメチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル)-メタノールの合成 30

製造例 54-1~2 に記載された方法に従って、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボニトリル (170 mg、0.96 mmol) と 2-ブロモメチル-ピラジン (332 mg、1.92 mmol) を用いて、表題化合物 (140 mg、60%) を得た

【0346】

製造例 142-1: 1-イソブチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボニトリルの合成

製造例 17-1 に記載された方法に従って、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボニトリル (300 mg、2.1 mmol) と 1-クロロ-2-メチルプロパン (0.86 mL、8.8 mmol) を用いて、表題化合物 (370 mg、89%) を得た 40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.96 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.11 (d, 2H), 2.17-2.31 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0347】

製造例 142-2: (1-イソブチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル)-メタノールの合成

製造例 54-2 に記載された方法に従って、製造例 142-1 で得られた化合物 (370 mg、1.86 mmol) を用いて、表題化合物 (360 mg、88%) を得た。

【0348】

製造例 143: (1-イソプロピル-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)- 50

メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル (0.50 g、2.63 mmol) と 2-ブロモプロパン (0.49 g、3.95 mmol) を用いて、表題化合物 (0.25 g、49%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.62 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.82 (brs, 1H), 1.57 (d, 6H)

【0349】

製造例 144: (1-イソプロピル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (1 g、5.26 mmol) とヨウ化イソブチル (1.58 mL、15.78 mmol) を用いて、表題化合物 (357 mg、100%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.98 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 4.73 (d, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.59 (d, 6H)

【0350】

製造例 145: (1-イソブチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (500 mg、2.84 mmol) とイソブチルクロリド (0.6 mL、5.68 mmol) を用いて、表題化合物 (257 mg、44%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.13 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.03 (d, 2H), 4.19 (d, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.84 (br t, 1H), 0.93 (d, 6H)

【0351】

製造例 146: 1-(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルとメタンスルホン酸 6-メチル-ピリジン-3-イルメチルエステルを用いて、表題化合物 (324 mg、26%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)

【0352】

製造例 147: [1-(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 146 で得られた化合物 (324 mg、1.15 mmol) を用いて、表題化合物 (72.2 mg、24%) を得た。

【0353】

製造例 148: (1-イソプロピル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノールの合成

製造例 118 に記載された方法で、1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの代わりに 1-イソプロピル-3-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (680 mg、2.93 mmol) を用いて、表題化合物 (540 mg、90%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.63 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.78 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)

【0354】

製造例 149: 3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸エチルエステルの合成

WO 2012/011125 に記載の方法で表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.02 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.25 (t, 3H)

【0355】

製造例150: 3-(4-ヒドロキシフェニル)-酪酸エチルエステルの合成

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(2012), 1267~1270に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.08 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.52 (q, 2H), 1.27 (d, 3H), 1.20 (t, 3H)

【0356】

製造例151: 3-(4-ヒドロキシフェニル)-ペンタン酸エチルエステルの合成
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(2012), 1267~1270に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.04 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.46-2.66 (m, 2H), 1.47-1.73 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.78 (t, 3H)

【0357】

製造例152: 2-(4-ヒドロキシフェニル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの合成

(E)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-アクリル酸ベンジルエステル(3.5 g、8.7 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、0℃で、酢酸パラジウム(II)(100 mg、0.45 mmol)を添加した後、0.25 Mジアゾメタンジエチルエーテル溶液(150 mL、37.5 mmol)をゆっくり滴下した。混合物を0℃で3時間攪拌した後、酢酸(0.1 mL)を添加し、混合物を10分攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、2-(4-ベンジルオキシフェニル)-シクロプロパンカルボン酸ベンジルエステルを得た。

【0358】

得られた2-(4-ベンジルオキシフェニル)-シクロプロパンカルボン酸ベンジルエステルをジクロロメタン(40 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(20 mL)を添加した。混合物を室温で8時間攪拌した後、減圧下で蒸留した。残渣をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、0.25 Mジアゾメタンジエチルエーテル溶液(50 mL、12.5 mmol)を添加した。混合物を0℃で30分攪拌した後、減圧下で蒸留、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(0.72 g、43%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 6.98 (dd, 2H), 6.74 (dd, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.22-1.29 (m, 1H)

【0359】

製造例153-1: 3-[4-(4-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロパン酸エチルエステルの合成

4-(4-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンズアルデヒド(2.0 g、8.5 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、ジンク(1.1 g、16.8 mmol)とヨウ化銅(II)(80 mg、0.4 mmol)を添加した。80℃で、プロモ酢酸エチル(1.4 mL、12.8 mmol)を1時間ゆっくり滴下した。反応結束後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(1.5 g、54%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.03 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.00 (q, 2H), 2.99 (d, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)

【0360】

製造例153-2: 3-[4-(4-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]

10

20

30

40

50

]-3-メトキシプロパン酸エチルエステルの合成

製造例153-1で得られた化合物(700mg、2.2mmol)をトルエン(30mL)に溶解した。ヨウ化メチル(1.3mL、22.0mmol)と酸化銀(1.2g、5.2mmol)を添加し、混合物を8時間還流撹拌した。混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(470mg、63%)を得た。

【0361】

製造例153-3: 3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシプロパン酸エチルエステルの合成

製造例153-2で得られた化合物(470mg、1.4mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(786mg、2.8mmol)を添加し、混合物を1時間撹拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(260mg、83%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.05 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.45-2.59 (m, 1H), 1.10 (t, 3H)

【0362】

製造例154: 3-シアノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸エチルエステルの合成

WO2005/086661に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.21 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.07-4.25 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 1.23 (t, 3H)

【0363】

製造例155: (S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-ヘキサ-4-イン酸メチルエステルの合成

WO2009/054479とWO2005/086661に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.22(d, 2H), 6.77(d, 2H), 5.11(s, 1H), 4.04(m, 1H), 3.67(s, 3H), 2.70(m, 2H), 1.82(s, 3H)

【0364】

製造例156: 3-(4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸メチルエステルの合成

US8,003,648B2(合成法6-1~10)に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.06 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H), 2.83 (m, 2H)

【0365】

製造例157: (S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-イソオキサゾール-3-イルプロパン酸メチルエステルの合成

US8,003,648B2(合成法6-8)に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.27 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.32 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H)

【0366】

製造例158: (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-酢酸メチルエステルの合成

WO2012/011125に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 6.97 (d, 1H), 6.32-6.64 (m, 2H), 5.07 (br s, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.15-4.28 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.72-2.77 (m

10

20

30

40

50

, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H)

【0367】

製造例159: (5-ヒドロキシインダン-1-イル)-酢酸メチルエステルの合成
Organic & Biomolecular Chemistry 2011, 9, 4570に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.03 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H), 2.33-2.43 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.27 (t, 3H)

【0368】

製造例160: (7-ヒドロシークロマン-4-イル)-酢酸メチルエステルの合成
Organic & Biomolecular Chemistry 2011, 9, 4570に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 6.97 (d, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.14-4.17 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.26 (t, 3H)

【0369】

製造例161: (6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-酢酸メチルエステルの合成

Organic & Biomolecular Chemistry 2011, 9, 4570に記載の方法で表題化合物を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.04 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 3H), 2.47 (dd, 1H), 1.66-1.89 (m, 4H), 1.26 (t, 3H)

【0370】

製造例162-1: 3-メチルインダゾール-1, 6-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル-6-メチルエステルの合成

製造例86-4で得られた化合物 (3.8 g, 20 mmol) をアセトニトリル (40 mL) に溶解し、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.49 g, 4 mmol) とトリエチルアミン (3.07 mL, 22 mmol) を添加した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (5.24 g, 24 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、ゆっくり滴下した後、混合物を16時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。1N塩酸水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (4.48 g, 77%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.82 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (d 1H), 3.97 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.74 (s, 9H)

【0371】

製造例162-2: 3-ブロモメチルインダゾール-1, 6-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル6-メチルエステルの合成

製造例162-1で得られた化合物 (2.9 g, 10 mmol) をジクロロエタン (50 mL) に溶解した。N-ブロモスクシンイミド (NBS, 1.96 g, 11 mmol) と2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (0.33 g, 2 mmol) を滴下した。混合物を16時間還流下で攪拌し、室温に冷却し、減圧下で蒸留して溶媒を除去し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (2.13 g, 58%) を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.86 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (d 1H), 4.80 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.75 (s, 9H)

【0372】

製造例162-3: 3-メトキシメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例162-2で得られた化合物 (1.11 g, 3 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.42 mL, 3 mmol) を滴下した。混合物を16時間還流下で攪拌し、室温に冷却し、減圧下で蒸留して溶媒を除去した。水を添加し、

残渣をジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留した。ジクロロメタンとヘキサンを用いて固体を生成した。固形物をろ過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥して、表題化合物 (0.5 g、76%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 11.0 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)

【0373】

製造例 162-4: (1-イソブチル-3-メトキシメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 162-3 で得られた化合物 (164 mg、0.745 mmol) とヨウ化イソブチル (0.13 mL、1.118 mmol) を用いて、表題化合物 (90 mg、49%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.78 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.14 (d, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.74 (t, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0374】

製造例 163-1: 1-イソブチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (250 mg、1.42 mmol) とヨウ化イソブチル (0.33 mL、2.84 mmol) を用いて、表題化合物 (57 mg、57%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.32-2.36 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0375】

製造例 163-2: 3-フルオロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

1-イソブチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (188 mg、0.81 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に溶解した。セレクトフルオロ (429 mg、1.21 mmol) と酢酸 (1.5 mL) を添加し、混合物を 100°C で 1 時間撹拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (98.3 mg、48%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.75 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 0.84 (d, 6H)

【0376】

製造例 163-3: (3-フルオロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例 163-2 で得られた化合物 (98.3 mg、0.39 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (16.4 mg、0.43 mmol) を滴下した。混合物を室温で 30 分撹拌した後、水 (1 mL)、6 N 水酸化ナトリウム (1 mL) と水 (3 mL) を順に添加した。酢酸エチルを添加し、混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物 (64.7 mg、75%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.34 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.02 (d, 2H), 3.99 (d, 2H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.92 (t, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0377】

製造例 164-1: 1-イソプロピル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (176 mg、1.0 mmol) とヨウ化イソプロピル (0.15 mL、1.5 mmol) を用いて、表題化合物 (116 mg、53%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 8.47 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.68 (d, 6H)

【0378】

製造例 164-2: (1-イソプロピル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 164-1 で得られた化合物 (116 mg、0.531 mmol) を用いて、表題化合物 (96 mg、95%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 8.14 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.02 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 1.76 (t, 1H), 1.59 (d, 6H)

【0379】

10

製造例 165-1: 3-エトキシメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 162-3 に記載された方法に従って、製造例 162-2 で得られた化合物 (1.11 g、3.0 mmol) とエタノール (30 mL) を用いて、表題化合物 (0.25 g、36%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 10.13 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)

【0380】

製造例 165-2: (3-エトキシメチル-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

20

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 165-1 で得られた化合物 (125 mg、0.533 mmol) とヨウ化イソブチル (0.1 mL、0.800 mmol) を用いて、表題化合物 (92 mg、65%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.81 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.56 (q, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.74 (t, 1H), 1.22 (t, 3H), 0.92 (d, 6H)

【0381】

製造例 166-1: 3-クロロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

1-イソブチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (98 mg、0.42 mmol) をアセトニトリル (5 mL) に溶解した。N-クロロスクシンイミド (NCS、62 mg、0.46 mmol) を添加した後、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物 (112 mg、100%) を得た。

30

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.13 (d, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0382】

製造例 166-2: (3-クロロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

40

製造例 118 に記載された方法に従って、3-クロロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (112 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (100 mg、100%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.34 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.00 (t, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0383】

製造例 167-1: 3-イソプロポキシメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 162-3 に記載された方法に従って、製造例 162-2 で得られた化合物 (369 mg、1.0 mmol) とイソプロパノール (30 mL) を用いて、表題化合物 (1

50

36 mg、55%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 10.06 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)

【0384】

製造例167-2: (1-イソブチル-3-イソプロポキシメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、製造例167-1で得られた化合物(136 mg、0.548 mmol)とヨウ化イソブチル(0.1 mL、0.822 mmol)を用いて、表題化合物(85 mg、56%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.81 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 4.12 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.74 (t, 1H), 1.21 (d, 6H), 0.92 (d, 6H)

【0385】

製造例168-1: 3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例163-2に記載された方法に従って、製造例164-1で得られた化合物(146 mg、0.669 mmol)を用いて、表題化合物(103 mg、65%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.83 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.54 (d, 6H)

【0386】

製造例168-2: (3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例168-1で得られた化合物(103 mg、0.436 mmol)を用いて、表題化合物(75 mg、82%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.02 (d, 2H), 4.71 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.51 (d, 6H)

【0387】

製造例169-1: 1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

2-アミノ-3-メチル-安息香酸メチルエステル(4.5 g、27 mmol)をクロロホルム(100 mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。酢酸無水物(7.7 mL、81 mmol)と酢酸カリウム(3.2 g、32 mmol)を添加し、混合物を50℃で12時間攪拌した。亜硝酸イソペンチル(7.3 mL、54 mmol)を添加し、混合物を70℃に加熱し、12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、残渣をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解した。6M水酸化ナトリウム水溶液4.8 mLを添加し、混合物を1時間攪拌した。1N塩酸水溶液で酸性化した後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(4.6 g、96%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 11.3 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.03 (s, 3H)

【0388】

製造例169-2: 3-ブロモ-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例169-1で得られた1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステル(2.0 g、11 mmol)をアセトニトリル(50 mL)に溶解した。N-ブロモスクシンイミド(NBS、2.0 g、11 mmol)を滴下した後、混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸留し、残渣をカラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(720 mg、25%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 11.2 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.3

0 (t, 1H), 4.03 (s, 3H)

【0389】

製造例169-3: 3-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例55に記載された方法に従って、製造例169-2で得られた3-ブロモ-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステル(720mg、2.82mmol)とヨウ化メチル(0.26mL、4.23mmol)を用いて、表題化合物(500mg、66%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.01 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)

10

【0390】

製造例169-4: (3-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例169-3で得られた化合物(425mg、1.579mmol)を用いて、表題化合物(375mg、98%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.59 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.02 (d, 2H), 4.36 (s, 3H), 1.78 (t, 1H)

【0391】

製造例170-1: 3-ホルミル-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

20

製造例15-1で得られた7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(2.0g、10.6mmol)を水(50mL)とテトラヒドロフラン(100mL)との混合液に溶解した。混合物に亜硝酸ナトリウム(3.6g、52.8mmol)を添加した後、0℃で、1N塩酸水溶液(63mL)をゆっくり滴下した。室温で12時間攪拌し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物(750mg、32%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆); δ 10.18 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

【0392】

製造例170-2: 3-ホルミル-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

30

製造例55に記載された方法に従って、製造例170-1で得られた化合物(400mg、1.83mmol)とヨウ化イソブチル(0.32mL、2.75mmol)を用いて、表題化合物(310mg、60%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 0.94 (d, 6H)

【0393】

製造例170-3: 3-ヒドロキシメチル-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例170-2で得られた化合物(300mg、1.09mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、0℃で、水素化ホウ素ナトリウム(62mg、1.64mmol)を添加した後、混合物を室温で30分攪拌した。塩化アンモニウム水溶液で反応を終結し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留した後、カラム・クロマトグラフィーで混合物を分離して表題化合物(230mg、76%)を得た。

40

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 0.94 (d, 6H)

【0394】

製造例170-4: 1-イソブチル-3-メトキシメチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

50

製造例 55 に記載された方法に従って、製造例 170-3 で得られた化合物 (220 mg、0.83 mmol) とヨウ化メチル (0.1 mL、15.9 mmol) を用いて、表題化合物 (237 mg、98%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.59 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 0.94 (d, 6H)

【0395】

製造例 170-5: (1-イソブチル-3-メトキシメチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 170-4 で得られた化合物 (230 mg、0.79 mmol) を用いて、表題化合物 (100 mg、48%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0396】

製造例 171-1: 1-ブチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (800 mg、4.54 mmol) とヨウ化ブチル (1.04 mL、9.08 mmol) を用いて、表題化合物 (379 mg、36%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.29-1.36 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

【0397】

製造例 171-2: (1-ブチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 171-1 で得られた化合物 (72 mg、0.31 mmol) を用いて、表題化合物 (56 mg、88%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.13 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (dd, 1H), 5.04 (d, 2H), 4.40 (t, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.77 (t, 1H), 1.29-1.39 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)

【0398】

製造例 172: (1-ブチル-3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-メタンの合成

製造例 163-2、3 に記載された方法に従って、製造例 171-1 で得られた化合物 (306.5 mg、1.32 mmol) とセレクトフルオロ (701 mg、1.98 mmol) を用いて、表題化合物 (73.6 mg、25%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.38 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.03 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 1.93 (t, 1H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.30-1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)

【0399】

製造例 173-1: 1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (800 mg、4.54 mmol) とクロロメチルシクロプロパン (0.84 mL、9.08 mmol) を用いて、表題化合物 (353 mg、34%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.49 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 0.57-0.62 (m, 2H), 0.40-0.44 (m, 2H)

【0400】

製造例 173-2: (1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

10

20

30

40

50

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 173-1 で得られた化合物 (77 mg、0.33 mmol) を用いて、表題化合物 (65.2 mg、98%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.14 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.14 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.56-0.61 (m, 2H), 0.40-0.44 (m, 2H)

【0401】

製造例 174: (1-シクロプロピルメチル-3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例 163-2 および 3 に記載された方法に従って、製造例 173-1 で得られた化合物 (276 mg、1.2 mmol) とセレクトフルオロ (638 mg、1.8 mmol) を用いて、表題化合物 (89.4 mg、34%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.38 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.04 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 1.69 (br s, 1H), 1.29 (m, 1H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.37-0.41 (m, 2H)

【0402】

製造例 175-1: 3-クロロ-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 12-1 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステル (176 mg、1.0 mmol) を用いて、表題化合物 (126 mg、60%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 11.03 (br s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 4.08 (s, 3H)

【0403】

製造例 175-2: (3-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 175-1 で得られた化合物 (126 mg、0.598 mmol) とヨードメタン (0.056 mL、0.897 mmol) を用いて、表題化合物 (66 mg、56%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.33 (s, 3H), 1.78 (t, 1H)

【0404】

製造例 176-1: 1-イソプロピル-3-ピラゾール-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルとイソプロピルブロミドを反応させて、(1-イソプロピル-3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの化合物を得た。前記化合物 (1.0 g、4.31 mmol) をジクロロエタン (30 mL) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (0.84 g、4.74 mmol) と 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (0.14 g、0.86 mmol) を添加した。混合物を 2 時間還流下で攪拌し、室温に冷却した。減圧下で溶媒を除去した後、カラム・クロマトグラフィーで分離して、化合物 (3-ブロモメチル-1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルを得た。前記化合物 (0.85 g、2.73 mmol) をアセトン (30 mL) に溶解した。ピラゾール (0.18 g、2.73 mmol) と炭酸セシウム (1.06 g、3.28 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (0.37 g、29%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 8.16 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.61 (d, 6H)

【0405】

製造例 176-2: (1-イソプロピル-3-ピラゾール-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)メタノールの合成

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 176-1 で得られた 1-イソプロピル-3-ピラゾール-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル (0.37 g、1.24 mmol) を用いて、表題化合物 (0.30 g、90%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.83 (d, 2H), 1.59 (d, 6H)

【0406】

製造例 177-1: 1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成 10

製造例 55 に記載された方法に従って、1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステル (400 mg、2.27 mmol) とヨウ化メチル (0.28 mL、4.54 mmol) を用いて、表題化合物 (165 mg、38%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)

【0407】

製造例 177-2: (3-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-メタノールの合成

製造例 163-2 および 3 に記載された方法に従って、製造例 177-1 で得られた化合物 (114.4 mg、0.6 mmol) とセレクトフルオロ (320 mg、0.9 mmol) を用いて、表題化合物 (40 mg、37%) を得た。 20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.62 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.98 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 1.74 (t, 1H)

【0408】

製造例 178-1: 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-カルボニトリルの合成
4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] -ピリジン (1.0 g、6.55 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した。シアン化亜鉛 (ZnCN_2 、0.77 g、6.55 mmol) と [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) { PdCl_2 (dppf)、1.3 g、1.0 mmol} を滴下 30
した、混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.85 g、91%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.17 (br s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.76 (d, 1H)

【0409】

製造例 178-2: 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 122 に記載された方法に従って、製造例 178-1 で得られた 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-カルボニトリル (0.85 g、5.94 mmol) を用いて、表題化合物 (0.73 g、70%) を得た。 40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.34 (br s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.03 (s, 3H)

【0410】

製造例 178-3: (1-イソブチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 178-2 で得られた 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル (0.20 g、1.14 mmol) とヨウ化イソブチル (0.31 g、1.70 mmol) を用いて、表題化合物 (0 50

． 19 g、72%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.29 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.08 (d, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.29 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0411】

製造例179-1: 3-ホルミル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル(2.17g、12.39mmol)を水(120mL)とテトラヒドロフラン(60mL)に溶解し、亜硝酸ナトリウム(4.48g、61.95mmol)を添加した。0℃で、1N塩酸水溶液(74mL)をゆっくり滴下し、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物(2.31g、91%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 10.69 (s, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.54 (dd, 1H), 4.03 (s, 3H)

【0412】

製造例179-2: 3-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例179-1で得られた化合物(1g、4.9mmol)、p-トルエンスルホン酸(121.1mg、0.64mmol)、p-トルエンスルホンヒドラジド(1.19g、6.37mmol)およびスルホラン(11.2mL)をジメチルホルムアミド(11mL)に溶解し、混合物を100℃で1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.84g、29.4mmol)を添加した。混合物を30分攪拌した後、さらに100℃で3時間攪拌した。反応完結後、混合物を室温に冷却し、後水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(897mg、96%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 10.2 (br s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

【0413】

製造例179-3: (1-ブチル-3-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、製造例179-2で得られた化合物(200mg、1.05mmol)とヨウ化ブチル(0.24mL、2.1mmol)を用いて、表題化合物(31mg、14%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.28 (dd, 2H), 7.07 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.65 (t, 1H), 1.23-1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

【0414】

製造例180-1: 2-フルオロ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-ベンゾニトリルの合成

N,N-ジイソプロピルアミン(1.47mL、10.5mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解した。-30℃で、2.5Mブチルリチウムヘキサン溶液(4.2mL、10.5mmol)をゆっくり滴下し、混合物を30分間攪拌した。2-フルオロベンゾニトリル(1.06mL、10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、-78℃に冷却し、製造されたLDA溶液をゆっくり滴下し、混合物を2時間攪拌した。ペンタナール(1.26mL、12mmol)を滴下した後、混合物を0℃にゆっくり昇温し、1時間攪拌した。反応完結後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(0.58g、28%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.77 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 5.06 (m, 1H), 1.92 (d, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 4H), 0.90 (t, 3H)

【0415】

製造例180-2: 2-フルオロ-3-ペンタノイル-ベンゾニトリルの合成

製造例6-3に記載された方法に従って、製造例180-1で得られた化合物(0.5g、2.799mmol)を用いて、表題化合物(0.5g、86%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.09 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 2.98 (m, 2H), 1.74~1.67 (m, 2H), 1.45~1.35 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

【0416】

製造例180-3: 3-ブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボニトリルの合成 10

製造例180-2で得られた化合物(496mg、2.417mmol)をジメチルスルホキシド(15mL)に溶解した。メチルヒドラジン硫酸塩(383mg、2.659mmol)と炭酸カリウム(1.0g、7.251mmol)を滴下し、混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(355mg、69%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.90 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 1.80~1.72 (m, 2H), 1.47~1.37 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) 20

【0417】

製造例180-4: 3-ブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例122に記載された方法に従って、製造例180-3で得られた化合物(355mg、1.664mmol)を用いて、表題化合物(381mg、93%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.91 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 1.81~1.72 (m, 2H), 1.47~1.38 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)

【0418】

製造例180-5: (3-ブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-メタノールの合成 30

製造例56に記載された方法に従って、製造例180-4で得られた化合物(381mg、0.547mmol)を用いて、表題化合物(332mg、98%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.65 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.31 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 1.82~1.72 (m, 2H), 1.70 (t, 1H), 1.48~1.38 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)

【0419】

製造例181-1: 2-フルオロ-3-(1-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-ベンゾニトリルの合成

製造例180-1に記載された方法に従って、2-フルオロベンゾニトリル(1.06mL、10mmol)と3-メチルブタナール(1.29mL、12mmol)を用いて、表題化合物(0.51g、25%)を得た。 40

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.78 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 5.14 (m, 1H), 1.87 (d, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.97 (d, 3H)

【0420】

製造例181-2: 2-フルオロ-3-(3-メチル-ブチル)-ベンゾニトリルの合成

製造例6-3に記載された方法に従って、製造例181-1で得られた化合物(0.51g、2.461mmol)を用いて、表題化合物(0.47g、94%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.07 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 2.86 (50

dd, 2H), 2.26 (m, 1H), 0.99 (d, 6H)

【0421】

製造例181-3: 3-イソブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボニトリルの合成

製造例180-3に記載された方法に従って、製造例181-2で得られた化合物(0.474mg、2.31mmol)を用いて、表題化合物(378mg、77%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.89 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.32 (s, 3H), 2.82 (d, 2H), 2.12 (m, 1H), 0.97 (d, 6H)

【0422】

10

製造例181-4: 3-イソブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例122に記載された方法に従って、製造例181-3で得られた化合物(378mg、1.772mmol)を用いて、表題化合物(393mg、90%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.82 (d, 2H), 2.12 (m, 1H), 0.97 (d, 6H)

【0423】

製造例181-5: (3-イソブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例181-4で得られた化合物(393mg、1.596mmol)を用いて、表題化合物(339mg、97%)を得た。

20

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.63 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.32 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.72 (t, 1H), 0.97 (d, 6H)

【0424】

製造例182-1: 4-ブロモ-7-メチル-1H-インダゾールの合成

製造例86-4に記載された方法に従って、3-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン(53.2g、265mmol)を用いて、表題化合物(21g、37%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 10.83 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.57 (s, 3H)

【0425】

30

製造例182-2: 7-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例178-1、2に記載された方法に従って、製造例182-1で得られた4-ブロモ-7-メチル-1H-インダゾール(10.0g、47.38mmol)を用いて、表題化合物(4.86g、55%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 10.98 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

【0426】

製造例182-3: (1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

40

製造例55、56に記載された方法に従って、製造例182-2で得られた7-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(1.9g、9.99mmol)とヨウ化イソブチル(3.68g、19.98mmol)を用いて、表題化合物(0.70g、32%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.98 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.95 (d, 6H)

【0427】

製造例183-1: 2-フルオロ-3-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-ベンゾニトリルの合成

製造例180-1に記載された方法に従って、2-フルオロベンゾニトリル(1.06

50

mL、10 mmol)と2-メチルプロパナール(1.1 mL、12 mmol)を用いて、表題化合物(0.47 g、24%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.75 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 4.82 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.90 (d, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.89 (d, 3H)

【0428】

製造例183-2: 2-フルオロ-3-イソブチリル-ベンゾニトリルの合成

製造例6-3に記載された方法に従って、製造例183-1で得られた化合物(0.47 g、2.417 mmol)を用いて、表題化合物(0.43 g、93%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.02 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.21 (d, 6H)

10

【0429】

製造例183-3: 3-イソプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボニトリルの合成

製造例180-3に記載された方法に従って、製造例183-2で得られた化合物(429 mg、2.244 mmol)を用いて、表題化合物(324 mg、72%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.96 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 1.43 (d, 6H)

【0430】

製造例183-4: 3-イソプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

20

製造例122に記載された方法に従って、製造例183-3で得られた化合物(324 mg、1.626 mmol)を用いて、表題化合物(344 mg、91%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 1.44 (d, 6H)

【0431】

製造例183-5: (3-イソプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例183-4で得られた化合物(344 mg、1.481 mmol)を用いて、表題化合物(300 mg、99%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.71 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 1.69 (t, 1H), 1.44 (d, 6H)

30

【0432】

製造例184-1: 2-フルオロ-3-(1-ヒドロキシ-2-ブチル)-ベンゾニトリルの合成

製造例180-1に記載された方法に従って、2-フルオロベンゾニトリル(1.06 mL、10 mmol)とブチルアルデヒド(1.06 mL、12 mmol)を用いて、表題化合物(0.63 g、33%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.78 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 5.08 (m, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.81-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, 3H)

【0433】

40

製造例184-2: 3-ブチリル-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

製造例6-3に記載された方法に従って、製造例184-1で得られた化合物(0.63 g、3.26 mmol)を用いて、表題化合物(0.53 g、85%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.10 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 3.00-2.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)

【0434】

製造例184-3: 1-メチル-3-プロピル-1H-インダゾール-7-カルボニトリルの合成

製造例180-3に記載された方法に従って、製造例184-2で得られた化合物(327 mg、1.71 mmol)を用いて、表題化合物(233 mg、68%)を得た。

50

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.90 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)

【0435】

製造例184-4: 1-メチル-3-プロピル-1H-インダゾール-7-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例122に記載された方法に従って、製造例184-3で得られた化合物(233mg、1.169mmol)を用いて、表題化合物(211mg、78%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.91 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)

【0436】

製造例184-5: (1-メチル-3-プロピル-1H-インダゾール-7-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例184-4で得られた化合物(211mg、0.908mmol)を用いて、表題化合物(185mg、100%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.31 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.73 (t, 1H), 1.00 (t, 3H)

【0437】

製造例185-1: 6-ブロモ-7-メチル-1H-インダゾールの合成

製造例86-4に記載された方法に従って、3-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン(53.2g、265mmol)を用いて、表題化合物(11.3g、20%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 10.62 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.61 (s, 3H)

【0438】

製造例185-2: 7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例178-1、2に記載された方法に従って、製造例185-1で得られた6-ブロモ-7-メチル-1H-インダゾール(6.2g、29.38mmol)を用いて、表題化合物(3.14g、56%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.82 (s, 3H)

【0439】

製造例185-3: (1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、製造例185-2で得られた7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル(1.0g、5.26mmol)とヨウ化イソブチル(1.94g、10.52mmol)を用いて、表題化合物(0.27g、21%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0440】

製造例186-1: 3,7-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例179-2に記載された方法に従って、製造例170-1で得られた化合物(1.44g、6.6mmol)を用いて、表題化合物(317mg、24%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 9.84 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)

【0441】

製造例186-2: (1-イソブチル-3,7-ジメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

10

20

30

40

50

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 186-1 で得られた化合物 (164 mg、0.8 mmol) とヨウ化イソブチル (0.18 mL、1.6 mmol) を用いて、表題化合物 (70 mg、38%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.45 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 0.90 (d, 6H)

【0442】

製造例 187-1: 3-フルオロ-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 163-1~2 に記載された方法に従って、製造例 182-2 で得られた 7-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.36 g、1.89 mmol) を用いて、表題化合物 (0.17 g、34%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.70 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)

【0443】

製造例 187-2: (3-フルオロ-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-メタノールの合成

製造例 17-2 に記載された方法に従って、製造例 187-1 で得られた 3-フルオロ-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.17 g、0.64 mmol) を用いて、表題化合物 (0.09 g、59%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.08 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.19 (d, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)

【0444】

製造例 188-1: 3-フルオロ-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 163-2 に記載された方法に従って、製造例 185-2 で得られた 7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル (1.1 g、5.78 mmol) を用いて、表題化合物 (0.08 g、7%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 9.28 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)

【0445】

製造例 188-2: (1-エチル-3-フルオロ-7-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 188-1 で得られた 3-フルオロ-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル (0.08 g、0.39 mmol) とエチルプロミド (0.08 g、0.79 mmol) を用いて、表題化合物 (0.08 g、98%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.44 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.48 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.42 (t, 3H)

【0446】

製造例 189-1: 1-イソブチル-7-メチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 170-2 で得られた化合物 (172 mg、0.627 mmol) とモルホリン (82 mg、0.941 mmol) をジクロロエタン (5 mL) に溶解し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (199 mg、0.941 mmol) と酢酸 (0.054 mL、0.941 mmol) を添加した後、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完結後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物 (60 mg、28%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.72 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.93 (

10

20

30

40

50

s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 2.19 (m, 1H), 0.88 (d, 6H)

【0447】

製造例189-2: (1-イソブチル-7-メチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例189-1で得られた化合物(60mg、0.174mmol)を用いて、表題化合物(42mg、76%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.69 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.69 (t, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 2.19 (m, 1H), 0.89 (d, 6H)

10

【0448】

製造例190-1: 7-クロロ-3-ホルミル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例170-1に記載された方法に従って、製造例7-2で得られた化合物(2.57g、12.26mmol)を用いて、表題化合物(1.53g、52%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 10.29 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)

【0449】

製造例190-2: 7-クロロ-3-ホルミル-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

20

製造例55に記載された方法に従って、製造例190-1で得られた化合物(597mg、2.5mmol)とヨウ化イソブチル(0.58mL、5.0mmol)を用いて、表題化合物(340mg、46%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 10.22 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 0.96 (d, 6H)

【0450】

製造例190-3: 7-クロロ-1-イソブチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例189-1に記載された方法に従って、製造例190-2で得られた化合物(109mg、0.37mmol)とモルホリン(48mg、0.56mmol)を用いて、表題化合物(103mg、76%)を得た。

30

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.82 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, 4H), 2.49 (t, 4H), 2.29 (m, 1H), 0.89 (d, 6H)

【0451】

製造例190-4: (7-クロロ-1-イソブチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例190-3で得られた化合物(103mg、0.282mmol)を用いて、表題化合物(75mg、79%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.79 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.93 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, 4H), 2.50 (t, 4H), 2.28 (m, 1H), 1.91 (t, 1H), 0.89 (d, 6H)

40

【0452】

製造例191-1: 1-イソブチル-7-メチル-3-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例189-1に記載された方法に従って、製造例170-2で得られた化合物(192mg、0.7mmol)とピロリジン(75mg、1.05mmol)を用いて、表題化合物(76mg、33%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.68 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.98 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (br s, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.76 (br s, 4H), 0.88 (d, 6H)

50

【0453】

製造例191-2: (1-イソブチル-7-メチル-3-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例191-1で得られた化合物(76mg、0.231mmol)を用いて、表題化合物(59mg、84%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.65 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.58 (br s, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.76 (br s, 4H), 0.89 (d, 6H)

【0454】

製造例192-1: 1-イソブチル-7-メチル-3-ピペリジン-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成 10

製造例189-1に記載された方法に従って、製造例170-2で得られた化合物(192mg、0.7mmol)とピペリジン(89mg、1.05mmol)を用いて、表題化合物(99mg、41%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.73 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (br s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.43 (br s, 4H), 2.19 (m, 1H), 1.68-1.34 (m, 6H), 0.88 (d, 6H)

【0455】

製造例192-2: (1-イソブチル-7-メチル-3-ピペリジン-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成 20

製造例56に記載された方法に従って、製造例192-1で得られた化合物(99mg、0.288mmol)を用いて、表題化合物(83mg、91%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.70 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (br s, 4H), 2.19 (m, 1H), 1.64-1.33 (m, 6H), 0.89 (d, 6H)

【0456】

製造例193-1: 3-モルホリン-4-イルメチル-インダゾール-1,6-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル6-メチルエステルの合成

製造例162-2で得られた化合物(500mg、1.354mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解した。モルホリン(0.24mL、2.708mmol)を滴下し、混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸留して溶媒を除去した。水を添加し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物(486mg、96%)を得た。 30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.81 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (t, 4H), 2.54 (br s, 4H), 1.74 (s, 9H)

【0457】

製造例193-2: 3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボキシル酸メチルエステルの合成

製造例193-1で得られた化合物(486mg、1.295mmol)をジクロロメタン(6mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(3mL)を滴下した。混合物を2時間攪拌し、減圧下で蒸留して溶媒を除去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、残渣をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物(335mg、94%)を得た。 40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.12 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.72 (t, 4H), 2.54 (br s, 4H)

【0458】

製造例193-3: 1-イソブチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボキシル酸メチルエステルの合成

製造例55に記載された方法に従って、製造例193-2で得られた化合物(165m 50

g、0.6 mmol)とヨウ化イソブチル(0.14 mL、1.2 mmol)を用いて、表題化合物(93 mg、47%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (t, 4H), 2.52 (br s, 4H), 2.35 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0459】

製造例193-4: (1-イソブチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例193-3で得られた化合物(93 mg、0.281 mmol)を用いて、表題化合物(79 mg、93%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.83 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.70 (t, 4H), 2.51 (t, 4H), 2.34 (m, 1H), 1.75 (t, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0460】

製造例194: (1-イソプロピル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、製造例185-2で得られた化合物(2 g、10.52 mmol)とヨウ化イソプロピル(2.1 mL、21.04 mmol)を用いて、表題化合物(47.5 mg、2%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 4.86 (d, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.69 (t, 1H), 1.60 (d, 6H)

【0461】

製造例195: (7-メチル-1-プロピル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例55、56に記載された方法に従って、製造例185-2で得られた化合物(2 g、10.52 mmol)とプロピルブロミド(1.92 mL、21.04 mmol)を用いて、表題化合物(32.4 mg、1.5%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.59 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)

【0462】

製造例196-1: 3-フルオロメチル-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例170-3で得られた化合物(69 mg、0.25 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(DAST、60.5 mg、0.38 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムを添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物(56 mg、80%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.66 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0463】

製造例196-2: (3-フルオロメチル-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例196-1で得られた化合物(12.8 mg、0.046 mmol)を用いて、表題化合物(11.5 mg、100%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.63 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0464】

製造例197: (1-イソプロピル-7-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-

メタノールの合成

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 182-2 で得られた 7-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (2.0 g、10.52 mmol) とヨウ化イソプロピル (3.58 g、21.04 mmol) を使用して所望の表題化合物 (0.60 g、28%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.14 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.98 (d, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.76 (t, 1H), 1.60 (d, 6H)

【0465】

製造例 198: (1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メタノールの合成

10

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 178-2 で得られた化合物 (88 mg、0.5 mmol) とヨウ化イソプロピル (0.1 mL、1.0 mmol) を用いて、表題化合物 (70 mg、74%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.32 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.02 (d, 2H), 1.81 (t, 1H), 1.52 (d, 6H)

【0466】

製造例 199-1: 1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシ酸メチルエステルの合成

製造例 55 に記載された方法に従って、製造例 178-2 で得られた化合物 (88 mg、0.5 mmol) とヨウ化イソブチル (0.12 mL、1.0 mmol) を用いて、表題化合物 (103 mg、89%) を得た。

20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.40 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0467】

製造例 199-2: 3-フルオロ-1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 163-2 に記載された方法に従って、製造例 199-1 で得られた化合物 (103 mg、0.443 mmol) を用いて、表題化合物 (44 mg、40%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.40 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.09 (d, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

30

【0468】

製造例 199-3: (3-フルオロ-1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メタノールの合成

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 199-2 で得られた化合物 (44 mg、0.176 mmol) を用いて、表題化合物 (26 mg、67%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.30 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.03 (d, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H), 0.90 (d, 6H)

【0469】

製造例 200: (7-メチル-1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

40

製造例 55、56 に記載された方法に従って、製造例 185-2 で得られた化合物 (0.95 g、5.0 mmol) と 3-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (1.52 g、1.118 mmol) を用いて、表題化合物 (40 mg、3%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.49 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 4.79 (d, 2H), 2.59 (s, 3H)

【0470】

製造例 201-1: 3-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 170-2 で得られた化合物 (150 mg、0.55 mmol) と 3,3-ジフルオロピペリジン (113 mg、0.72 mmol) をジクロロエタン (10 mL) に

50

溶解した。混合物を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（174mg、0.82mmol）と酢酸（0.047mL、0.82mmol）を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応完結後、飽和重炭酸ナトリウムを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（64.4mg、31%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.73 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 0.91 (d, 6H)

【0471】

10

製造例201-2: [3-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例201-1で得られた化合物（64.4mg、0.17mmol）を用いて、表題化合物（57mg、95%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.70 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.72 (m, 5H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 0.91 (d, 6H)

【0472】

製造例202-1: 1-イソブチル-3-メタンスルホニルオキシメチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

20

製造例170-3で得られた化合物（107.3mg、0.39mmol）をジクロロメタン（5mL）に溶解した。0℃で、塩化メタンスルホニル（0.39mL、0.5mmol）を滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応完結後、飽和重炭酸ナトリウムを添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留し、カラム・クロマトグラフィーで分離して、表題化合物（91.5mg、66%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

【0473】

製造例202-2: 1-イソブチル-7-メチル-3-ピラゾール-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

30

製造例202-1で得られた化合物（91.5mg、0.26mmol）、ピラゾール（17.6mg、0.26mmol）および炭酸セシウム（102mg、0.31mmol）をアセトン（5mL）に溶解し、混合物を50℃で18時間攪拌した。反応完結後、混合物を室温に冷却した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留して、表題化合物（71.3mg、84%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.52 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 6.23 (dd, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.44 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

40

【0474】

製造例202-3: (1-イソブチル-7-メチル-3-ピラゾール-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イル)-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例202-2で得られた化合物（71.3mg、0.22mmol）を用いて、表題化合物（64.4mg、100%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.52 (s, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)

【0475】

製造例203-1: 3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-

50

イソブチルー7-メチルー1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例189-1に記載された方法に従って、製造例170-2で得られた化合物(153mg、0.558mmol)と3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(80mg、0.558mmol)を用いて、表題化合物(124mg、61%)を得た。

【0476】

製造例203-2: [3-(3,3-ジフルオロピリジン-1-イルメチル)-1-イソブチルー7-メチルー1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例203-1で得られた化合物(124mg、0.339mmol)を用いて、表題化合物(37mg、32%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.63 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 3H), 0.89 (d, 6H)

10

【0477】

製造例204-1: 3-ホルミルー1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例53-2で得られた1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(850mg、4.82mmol)を酢酸(5mL)と水(10mL)に溶解した。ヘキサメチレンテトラミン(815mg、5.79mmol)を添加し、混合物を100℃で6時間攪拌した後、水を添加した。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物(420mg、43%)を得た。

20

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 13.10 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 3.91 (s, 3H)

【0478】

製造例204-2: 3-ホルミルー1-イソブチルー1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例55に記載された方法に従って、製造例204-1で得られた化合物(420mg、2.06mmol)とヨウ化イソブチル(0.36mL、3.09mmol)を用いて、表題化合物(140mg、26%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 10.02 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 0.96 (d, 6H)

30

【0479】

製造例204-3: 3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-イソブチルー1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例203-1に記載された方法に従って、製造例204-2で得られた化合物(65mg、0.25mmol)を用いて、表題化合物(80mg、91%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.09 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.17 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.29 (m, 3H), 0.92 (d, 6H)

40

【0480】

製造例204-4: [3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-イソブチルー1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル]-メタノールの合成

製造例56に記載された方法に従って、製造例204-3で得られた化合物(80mg、0.23mmol)を用いて、表題化合物(65mg、87%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.97 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 0.92 (d, 6H)

【0481】

製造例205-1: 3-(3,3-ジフルオロペリジン-1-イルメチル)-1-イソブチルー1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルの合

50

成

製造例 201-1 に記載された方法に従って、製造例 204-2 で得られた化合物 (65 mg、2.06 mmol) を用いて、表題化合物 (70 mg、77%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.10 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.93 (d, 6H)

【0482】

製造例 205-2: [3-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル]-メタノールの合成

製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 205-1 で得られた化合物 (70 mg、0.19 mmol) を用いて、表題化合物 (55 mg、84%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.00 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 0.92 (d, 6H)

【0483】

製造例 206-1: 3-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの合成

製造例 201-1 に記載された方法に従って、製造例 170-2 で得られた化合物 (150 mg、0.55 mmol) と (S)-3-フルオロピロリジン (103 mg、0.82 mmol) を用いて、表題化合物 (37 mg、19%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.69 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.22 (br s, 0.5H), 5.08 (br s, 0.5H), 4.42 (d, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 5H), 2.58 (m, 1H), 2.01-2.24 (m, 4H), 0.89 (d, 6H)

【0484】

製造例 206-2: [3-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イル]-メタノールの合成

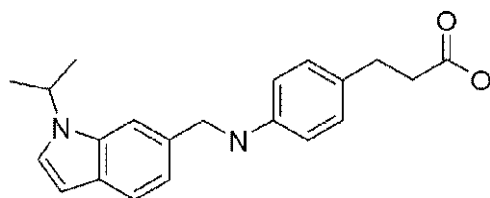
製造例 56 に記載された方法に従って、製造例 206-1 で得られた化合物 (37 mg、0.11 mmol) を用いて、表題化合物 (27.2 mg、77%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.66 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.21 (br s, 0.5H), 5.03 (br s, 0.5H), 4.84 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.82-1.85 (m, 2H), 0.91 (d, 6H)

【0485】

実施例 1: 3-{4-[(1-イソプロピル-1H-インドール-6-イルメチル)-アミノフェニル]}-プロパン酸の合成

【化17】



製造例 1 で得られた 1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルバルデヒド (68 mg、0.36 mmol) と 3-(4-アミノフェニル)-プロパン酸 (50 mg、0.36 mmol) をジクロロエタン (10 mL) に溶解した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (96 mg、0.45 mmol) を添加し、混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応完結後、水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、過した。ろ液を減圧下で蒸留し、残渣をカラム・クロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (65 mg、53%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.58 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.20-7.23 (d, 1H),

10

20

30

40

50

7.10 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.63 (dd, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.61-4.72 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.52 (d, 6H)

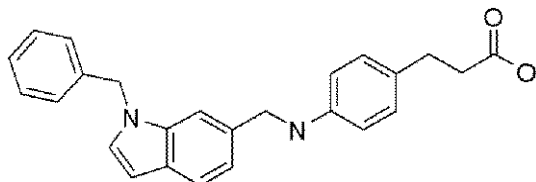
【0486】

下記実施例2～11化合物は、前記実施例1に記載の方法により製造された。

【0487】

実施例2：3- {4- [(1-ベンジル-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

【化18】



10

製造例2で得られた化合物 (68 mg, 0.36 mmol) と 3- (4-アミノ-フェニル) -プロパン酸 (50 mg, 0.3 mmol) を用いて、表題化合物 (65 mg, 54%) を得た。

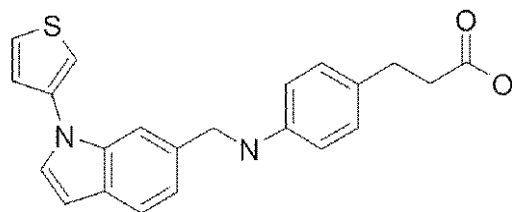
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.06-7.11 (m, 4H), 6.98 (d, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.59 (t, 2H)

【0488】

20

実施例3：3- {4- [(1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

【化19】



製造例6-3で得られた化合物 (76 mg, 0.33 mmol) と 3- (4-アミノ-フェニル) -プロパン酸 (55 mg, 0.33 mmol) を用いて、表題化合物 (65 mg, 36%) を得た。

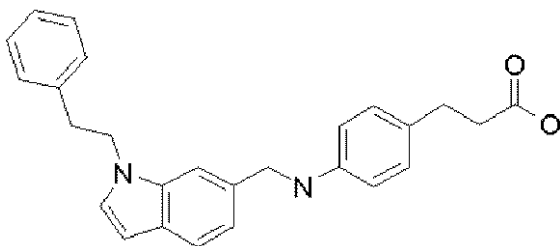
30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 7.80 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.60 (dd, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.57 (t, 2H)

【0489】

実施例4：3- {4- [(1-フェネチル-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

【化20】



40

製造例5で得られた化合物 (80 mg, 0.36 mmol) と 3- (4-アミノ-フェニル) -プロパン酸 (80 mg, 0.48 mmol) を用いて、表題化合物 (90 mg, 63%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 7.59 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7

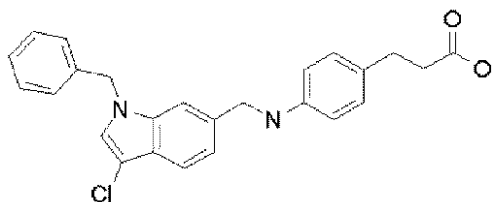
50

.10 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.92 (t, 2H)

【0490】

実施例5：3- {4- [(1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

【化21】



10

製造例3で得られた化合物 (44 mg、0.16 mmol) と3- (4-アミノフェニル) -プロパン酸 (33 mg、0.20 mmol) を用いて、表題化合物 (30 mg、45%) を得た。

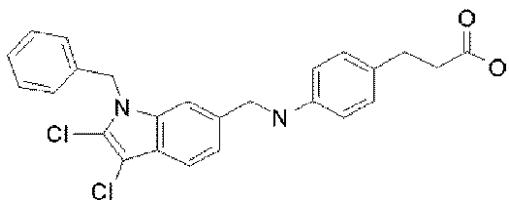
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 7.59 (d, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.57 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.61 (t, 2H)

【0491】

実施例6：3- {4- [(1-ベンジル-2,3-ジクロロ-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

20

【化22】



製造例4で得られた化合物 (40 mg、0.13 mmol) と3- (4-アミノフェニル) -プロパン酸 (33 mg、0.20 mmol) を用いて、表題化合物 (22 mg、37%) を得た。

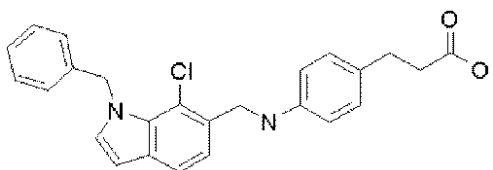
30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 7.53 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.54 (d, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

【0492】

実施例7：3- {4- [(1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

【化23】



40

製造例7-5で得られた化合物 (50 mg、0.19 mmol) と3- (4-アミノフェニル) -プロパン酸 (37 mg、0.22 mmol) を用いて、表題化合物 (68 mg、85%) を得た。

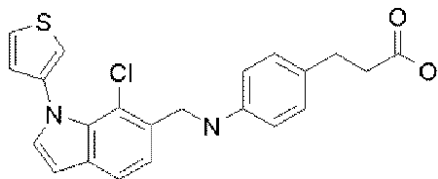
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 7.46 (d, 1H), 7.21-7.34 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.59 (t, 2H)

【0493】

50

実施例 8 : 3- { 4- [(7-クロロ-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

【化 2 4】



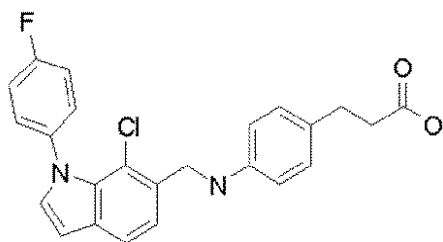
製造例 8-2 で得られた化合物 (17 mg、0.06 mmol) と 3- (4-アミノフェニル) -プロパン酸 (13 mg、0.08 mmol) を用いて、表題化合物 (10 mg、41%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.50 (d, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

【 0 4 9 4 】

実施例 9 : 3- (4- { [7-クロロ-1- (4-フルオロフェニル) -1H-インドール-6-イルメチル] -アミノ } -フェニル) -プロパン酸の合成

【化 2 5】



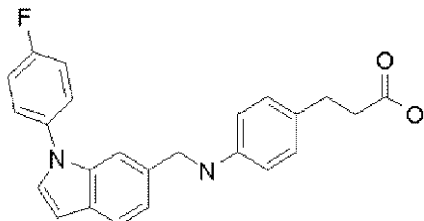
製造例 9-2 で得られた化合物 (10 mg、0.04 mmol) と 3- (4-アミノフェニル) -プロパン酸 (9 mg、0.05 mmol) を用いて、表題化合物 (8 mg、47%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 6.60 (dd, 3H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

【 0 4 9 5 】

実施例 10 : 3- (4- { [1- (4-フルオロフェニル) -1H-インドール-6-イルメチル] -アミノ } -フェニル) -プロパン酸の合成

【化 2 6】



製造例 139 で得られた化合物 (10 mg、0.04 mmol) と 3- (4-アミノフェニル) -プロパン酸 (14 mg、0.08 mmol) を用いて、表題化合物 (12 mg、77%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.60 (t, 2H)

【 0 4 9 6 】

実施例 11 : 3- { 4- [(7-クロロ-1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -プロパン酸の合成

10

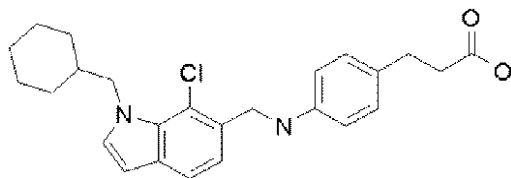
20

30

40

50

【化 27】



製造例 10-2 で得られた化合物 (32 mg、0.12 mmol) と 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸 (29 mg、0.17 mmol) を用いて、表題化合物 (17 mg、33%) を得た。

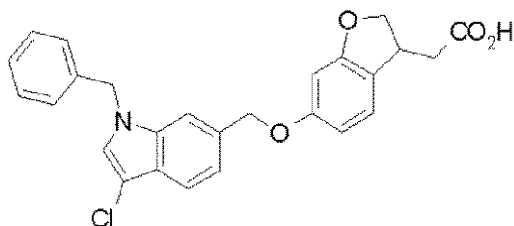
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.44 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 5H), 1.16-1.21 (m, 3H), 0.97-1.03 (m, 2H)

10

【0497】

実施例 12: [6-(1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]酢酸の合成

【化 28】



20

製造例 140 で得られた (1-ベンジル-3-クロロ-1H-インドール-6-イル)メタノール (90 mg、0.33 mmol) と製造例 158 で得られた (6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルエステル (60 mg、0.29 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解した。1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (ADD、125 mg、0.49 mmol) とトリブチルホスフィン (Bu_3P 、100 mg、0.49 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応完結後、生成された固体をセライトでろ過して除去し、ろ液を濃縮した。残渣をカラム・クロマトグラフィーで精製して、エステル化合物 (130 mg、86%) を得た。

30

【0498】

得られたエステル化合物 (130 mg、0.28 mmol) をテトラヒドロフランとメタノールとの混合液 (2/1、9 mL) に溶解した後、1N NaOH 溶液 (0.6 mL、0.56 mmol) を滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、1N 塩酸溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸留した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (100 mg、79%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD-d_3); δ 7.62 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.76 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.79 (br s, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H)

40

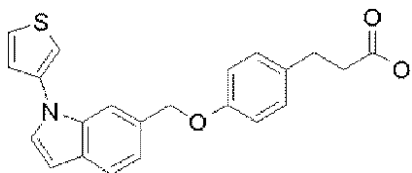
【0499】

下記実施例 13 ~ 232 化合物は、実施例 12 に記載の方法により製造された。

【0500】

実施例 13: 3-[4-(1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメトキシ)フェニル]プロパン酸の合成

【化 29】



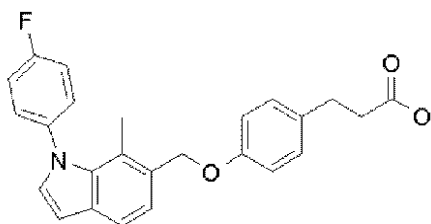
実施例 12 に記載された方法に従って、製造例 6-2 で得られた化合物 (160 mg、0.7 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチルエステル (126 mg、0.7 mmol) を用いて、表題化合物 (200 mg、76%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.66 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.64 (t, 2H) 10

【0501】

実施例 14: 3-{4-[1-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]}フェニル} プロパン酸の合成

【化 30】



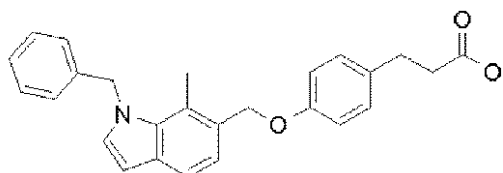
製造例 15-3 で得られた化合物 (96 mg、0.38 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチルエステル (68 mg、0.38 mmol) を用いて、表題化合物 (100 mg、73%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.52 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09-7.15 (m, 5H), 6.91 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.01 (s, 3H) 20

【0502】

実施例 15: 3-[4-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)]フェニル} プロパン酸の合成 30

【化 31】



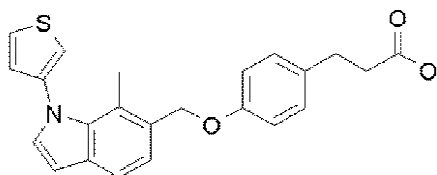
製造例 17-2 で得られた化合物 (100 mg、0.40 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチルエステル (72 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (70 mg、44%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.48 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.08-7.14 (m, 4H), 6.89-6.94 (m, 4H), 6.54 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.50 (s, 3H) 40

【0503】

実施例 16: 3-[4-(7-メチル-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-イルメトキシ)]フェニル} プロパン酸の合成

【化 3 2】



製造例 16 で得られた化合物 (30 mg、0.12 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステル (22 mg、0.12 mmol) を用いて、表題化合物 (20 mg、41%) を得た。

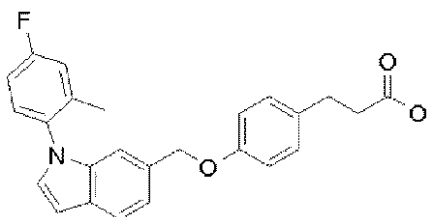
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.52 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11-7.13 (m, 4H), 6.92 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.10 (s, 3H)

10

【0504】

実施例 17: 3-{4-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]}フェニル}プロパン酸の合成

【化 3 3】



20

製造例 11-2 で得られた化合物 (52 mg、0.20 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステル (36 mg、0.20 mmol) を用いて、表題化合物 (25 mg、30%) を得た。

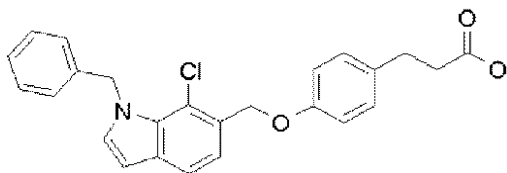
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.68 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04-7.10 (m, 5H), 7.00 (dd, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.00 (s, 3H)

【0505】

実施例 18: 3-[4-(1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イルメトキシ)]フェニル}プロパン酸の合成

30

【化 3 4】



製造例 7-4 で得られた化合物 (158 mg、0.72 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルエステル (105 mg、0.58 mmol) を用いて、表題化合物 (210 mg、86%) を得た。

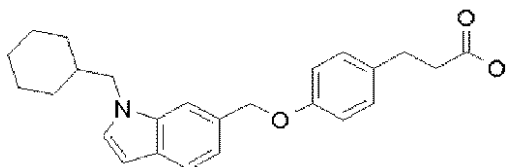
40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.53 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.11 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.64 (t, 2H)

【0506】

実施例 19: 3-[4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)]フェニル}プロパン酸の合成

【化 3 5】



製造例 14-2 で得られた化合物 (140 mg、0.58 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル) - プロパン酸メチルエステル (105 mg、0.58 mmol) を用いて、表題化合物 (35 mg、16%) を得た。

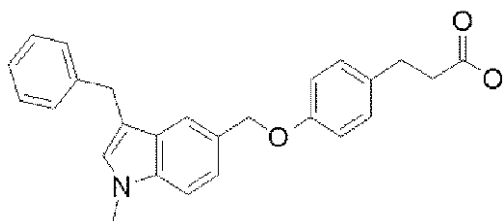
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.66 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 5H), 1.19-1.26 (m, 3H), 0.92-1.04 (m, 2H)

10

【0507】

実施例 20: 3-[4-(3-ベンジル-1-メチル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル] - プロパン酸の合成

【化 3 6】



20

製造例 50-3 で得られた化合物 (100 mg、0.52 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル) - プロパン酸メチルエステル (65 mg、0.36 mmol) を用いて、表題化合物 (7 mg、3%) を得た。

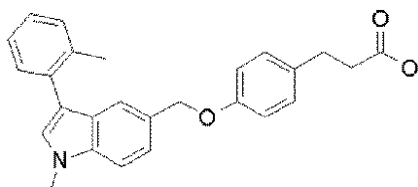
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.56 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 6H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.92 (dt, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.64 (t, 2H)

30

【0508】

実施例 21: 3-[4-(1-メチル-3-オトリル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル] - プロパン酸の合成

【化 3 7】



40

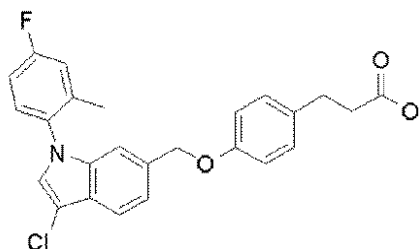
製造例 51-3 で得られた化合物 (59 mg、0.23 mmol) と 3-(4-ヒドロキシフェニル) - プロパン酸メチルエステル (42 mg、0.23 mmol) を用いて、表題化合物 (65 mg、67%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.55 (s, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.24 (dd, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.31 (s, 3H)

【0509】

実施例 22: 3-{4-[3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル} - プロパン酸の合成

【化 3 8】



製造例 1 2-2 で得られた化合物 (70 mg、0.24 mmol) と 3-(4-ヒドロキシーフェニル) - プロパン酸メチルエステル (49 mg、0.24 mmol) を用いて、表題化合物 (70 mg、66%) を得た。

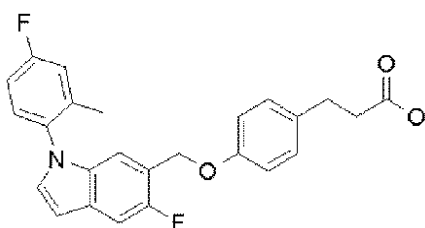
10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.72 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 3H), 7.03-7.06 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.05 (s, 3H)

【0510】

実施例 23: 3-{4-[5-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]フェニル}-プロパン酸の合成

【化 3 9】



20

製造例 1 3-5 で得られた化合物 (74 mg、0.27 mmol) と 3-(4-ヒドロキシーフェニル) - プロパン酸メチルエステル (49 mg、0.27 mmol) を用いて、表題化合物 (70 mg、61%) を得た。

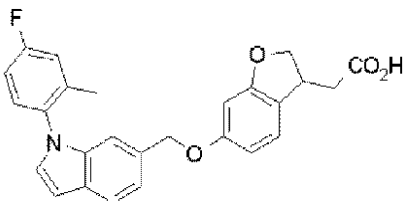
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.35 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.98-7.07 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.97 (s, 3H)

30

【0511】

実施例 24: {6-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル}-酢酸の合成

【化 4 0】



40

製造例 1 1-2 で得られた化合物 (75 mg、0.29 mmol) と製造例 1 58 で得られた化合物 (61 mg、0.29 mmol) を用いて、表題化合物 (91 mg、72%) を得た。

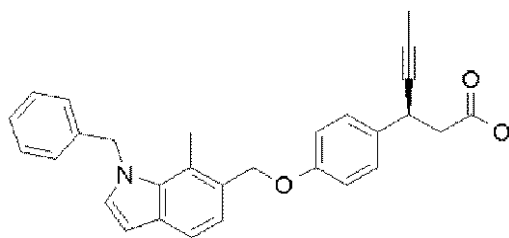
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.73 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.07 (dd, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.79 (t, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.84 (br t, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)

【0512】

実施例 25: (S)-3-[4-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6

50

－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－４－イン酸の合成
【化４１】

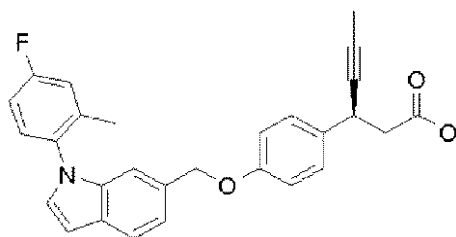


製造例１７－２で得られた化合物（５００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）と製造例１５５で得られた化合物（４３５ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を用いて、表題化合物（５５０ｍｇ、６３％）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26-7.32 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 6.90-6.96 (m, 4H), 6.53 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.95 (br s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.79 (s, 3H)

【０５１３】

実施例２６：（Ｓ）－３－{４－[１－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－インドール－６－イルメトキシ]－フェニル}－ヘキサ－４－イン酸の合成
【化４２】

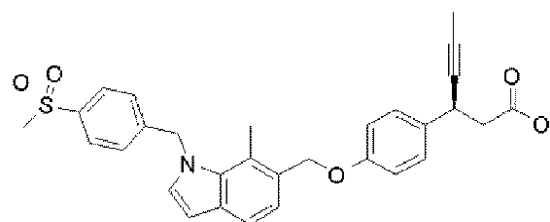


製造例１１－２で得られた化合物（４２０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）と製造例１５５で得られた化合物（３６０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を用いて、表題化合物（６００ｍｇ、８２％）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 7.67 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.24 (d, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (dd, 2H), 6.69 (dd, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.93 (br s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)

【０５１４】

実施例２７：（Ｓ）－３－{４－[１－（４－メタンスルホニルベンジル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－６－イルメトキシ]－フェニル}－ヘキサ－４－イン酸の合成
【化４３】



製造例３２で得られた化合物（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）と製造例１５５で得られた化合物（６５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を用いて、表題化合物（１５ｍｇ、１０％）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 7.86 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (dd, 3H), 6.92 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.57-2.59 (m, 1H), 2.52-2.53 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)

【０５１５】

10

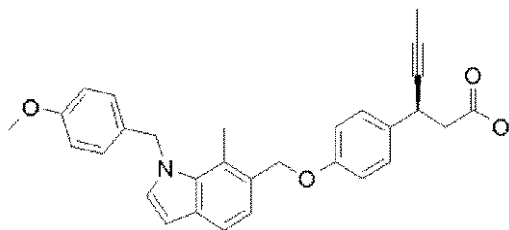
20

30

40

50

実施例 28: (S)-3-{4-[1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 4 4】



10

製造例 30 で得られた化合物 (280 mg、1.00 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (217 mg、1.00 mmol) を用いて、表題化合物 (280 mg、60%) を得た。

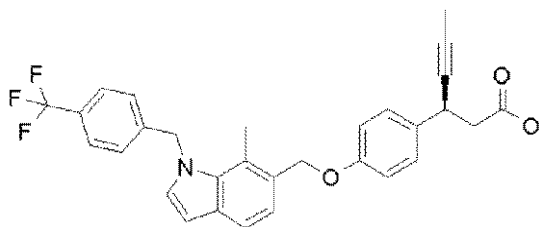
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.52 (d, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (dd, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.86 (dd, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.10 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

【0516】

実施例 29: (S)-3-{4-[7-メチル-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

20

【化 4 5】



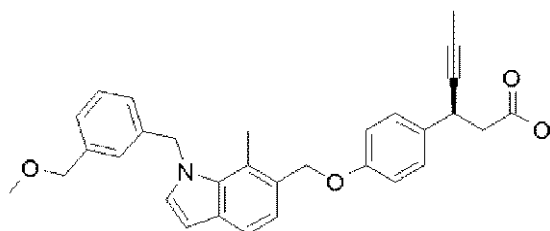
製造例 28 で得られた化合物 (250 mg、0.94 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (206 mg、0.94 mmol) を用いて、表題化合物 (300 mg、63%) を得た。

30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.48 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.54 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0517】

実施例 30: (S)-3-{4-[1-(3-メトキシメチルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 4 6】



40

製造例 31-4 で得られた化合物 (90 mg、0.31 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (67 mg、0.31 mmol) を用いて、表題化合物 (57 mg、39%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.48 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (

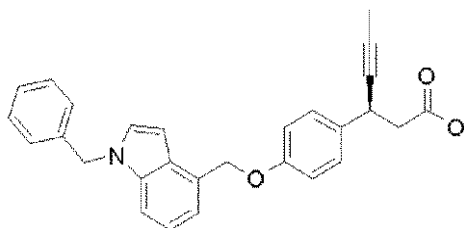
50

d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (dd, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)

【0518】

実施例31：(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インドール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化47】



10

製造例131-2で得られた化合物(120mg、0.5mmol)と製造例155で得られた化合物(100mg、0.46mmol)を用いて、表題化合物(100mg、47%)を得た。

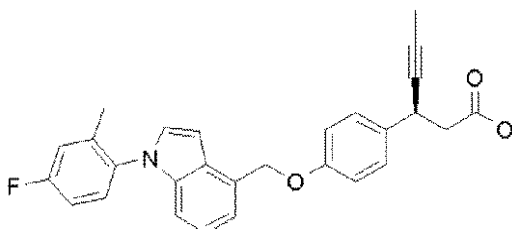
NMR: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 7.54 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.22-7.27 (m, 5H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

20

【0519】

実施例32：(S)-3-{4-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化48】



30

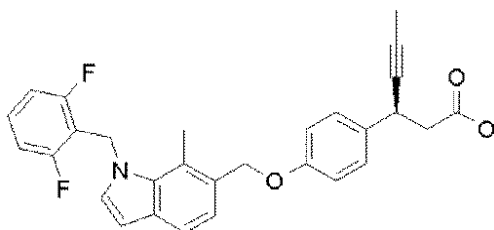
製造例132-2で得られた化合物(100mg、0.4mmol)と製造例155で得られた化合物(85mg、0.39mmol)を用いて、表題化合物(100mg、57%)を得た。

NMR: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.33 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.96-7.02 (m, 4H), 6.76 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.07 (br t, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)

【0520】

実施例33：(S)-3-{4-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化49】



製造例22で得られた化合物(200mg、0.70mmol)と製造例155で得ら

50

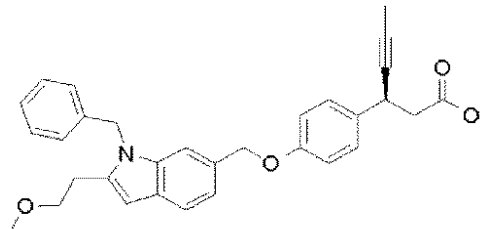
れた化合物（153mg、0.70mmol）を用いて、表題化合物（200mg、61%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.42 (d, 1H), 7.31 (d, 3H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.93 (d, 3H), 6.43 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 1H), 1.83 (s, 3H)

【0521】

実施例34: (S)-3-{4-[1-ベンジル-2-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化50】



10

製造例52-5で得られた化合物（130mg、0.44mmol）と製造例155で得られた化合物（96mg、0.44mmol）を用いて、表題化合物（50mg、23%）を得た。

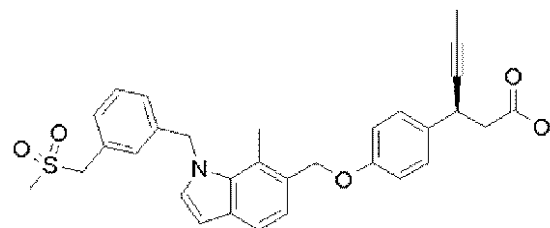
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.56 (d, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.90 (d, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 1.82 (s, 3H)

20

【0522】

実施例35: (S)-3-{4-[1-(3-メタンシルホニルメチル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化51】



30

製造例33-2で得られた化合物（130mg、0.38mmol）と製造例155で得られた化合物（83mg、0.38mmol）を用いて、表題化合物（60mg、30%）を得た。

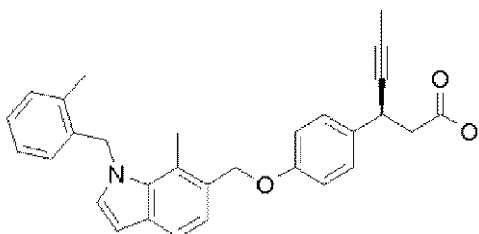
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.53 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31-7.34 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.08 (br s, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)

40

【0523】

実施例36: (S)-3-{4-[7-メチル-1-(2-メチルベンジル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 5 2】



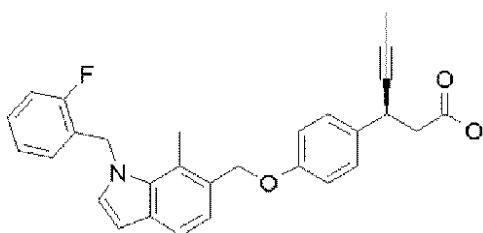
製造例 26-2 で得られた化合物 (0.21 g、0.70 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.20 g、0.70 mmol) を用いて、表題化合物 (0.10 g、35%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.49 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.01-7.04 (m, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.11 (br s, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【 0 5 2 4 】

実施例 37: (S)-3-{4-[1-(2-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 5 3】



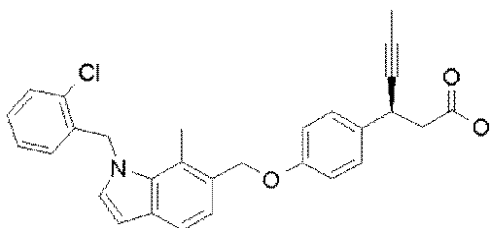
製造例 18-2 で得られた化合物 (0.28 g、0.94 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.20 g、0.70 mmol) を用いて、表題化合物 (0.16 g、37%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.48 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (dd, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.04 (br t, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【 0 5 2 5 】

実施例 38: (S)-3-{4-[1-(2-クロロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 5 4】

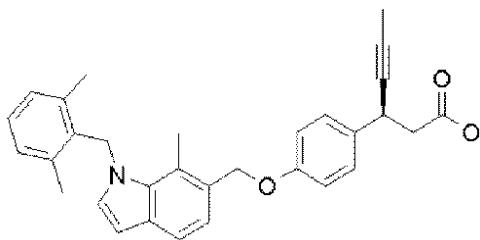


製造例 25-2 で得られた化合物 (0.19 g、0.64 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.18 g、0.64 mmol) を用いて、表題化合物 (0.12 g、42%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.04 (br t, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0526】

実施例39：(S)-3-{4-[1-(2,6-ジメチルベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化55】



10

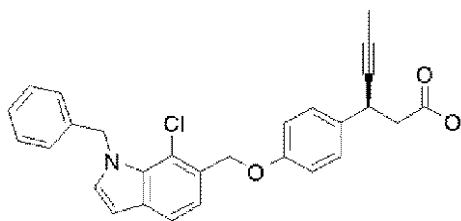
製造例29-2で得られた化合物(0.18g、0.62mmol)と製造例155で得られた化合物(0.17g、0.62mmol)を用いて、表題化合物(0.12g、42%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.43 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.08 (br t, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.72-2.74 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.83 (s, 3H)

【0527】

実施例40：(S)-3-[4-(1-ベンジル-7-クロロ-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化56】

20



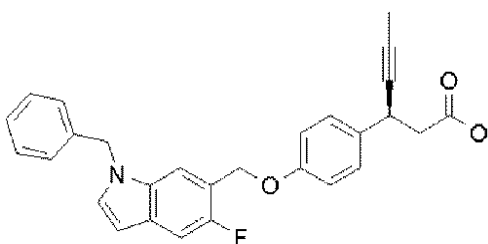
製造例46で得られた化合物(0.21g、0.71mmol)と製造例155で得られた化合物(0.18g、0.71mmol)を用いて、表題化合物(0.16g、49%)を得た。

30

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.52 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.54 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.06 (br t, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 1.82 (s, 3H)

【0528】

実施例41：(S)-3-[4-(1-ベンジル-5-フルオロ-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化57】



40

製造例47-2で得られた化合物(0.17g、0.59mmol)と製造例155で得られた化合物(0.15g、0.59mmol)を用いて、表題化合物(0.09g、32%)を得た

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.64 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.26 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.49 (d, 1H)

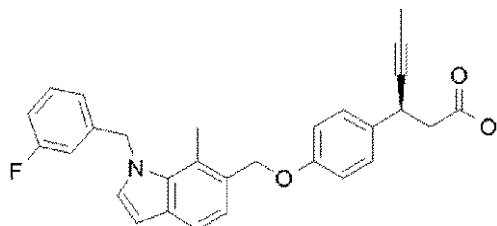
50

), 5.42 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)

【0529】

実施例42: (S)-3-{4-[1-(3-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化58】



10

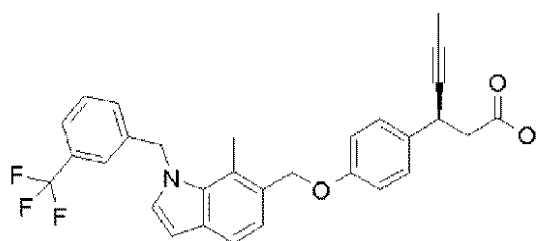
製造例19-2で得られた化合物(0.20g、0.68mmol)と製造例155で得られた化合物(0.18g、0.68mmol)を用いて、表題化合物(0.06g、19%)を得た

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.49 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.92-6.94 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0530】

実施例43: (S)-3-{4-[7-メチル-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化59】



30

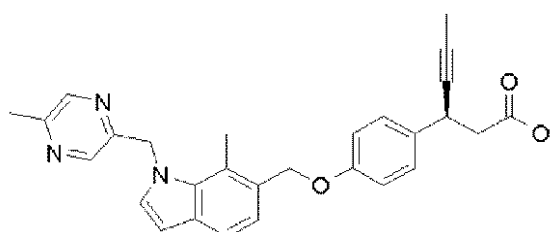
製造例27-2で得られた化合物(0.20g、0.68mmol)と製造例155で得られた化合物(0.18g、0.68mmol)を用いて、表題化合物(0.15g、49%)を得た

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.70 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.26 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.11 (br t, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0531】

実施例44: (S)-3-{4-[7-メチル-1-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化60】



製造例42で得られた化合物(0.09g、0.33mmol)と製造例155で得ら

50

れた化合物 (0.09 g、0.33 mmol) を用いて、表題化合物 (0.07 g、49%) を得た

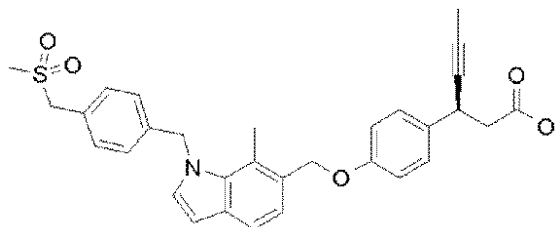
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

【0532】

実施例 45: (S)-3-{4-[1-(4-メタンスルホニルメチル-ベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸

10

【化61】



製造例 35 で得られた化合物 (240 mg、0.70 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (153 mg、0.70 mmol) を用いて、表題化合物 (90 mg、24%) を得た。

20

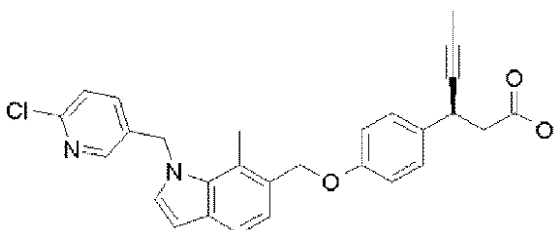
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.53 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.09 (br s, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)

【0533】

実施例 46: (S)-3-{4-[1-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸

【化62】

30



製造例 37-2 で得られた化合物 (0.17 g、0.57 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.15 g、0.57 mmol) を用いて、表題化合物 (0.09 g、35%) を得た

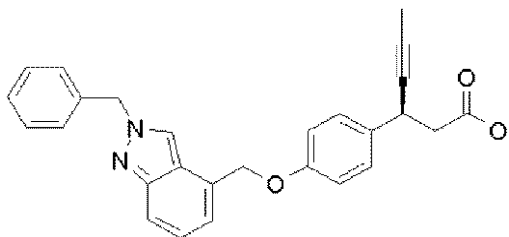
40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0534】

実施例 47: (S)-3-[4-(2-ベンジル-2H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 6 3】



製造例 134-2 で得られた化合物 (140 mg、0.60 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (131 mg、0.60 mmol) を用いて、表題化合物 (170 mg、68%) を得た。

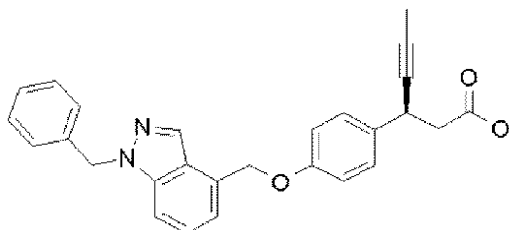
10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.16 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 5H), 7.27-7.28 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 6.97 (dd, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 1.82 (s, 3H)

【0535】

実施例 48: (S)-3-[[4-(1-benzyl-1H-indazol-4-ylmethoxy)phenyl]hexanoic acid の合成

【化 6 4】



20

製造例 133-2 で得られた化合物 (90 mg、0.38 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (83 mg、0.38 mmol) を用いて、表題化合物 (100 mg、95%) を得た。

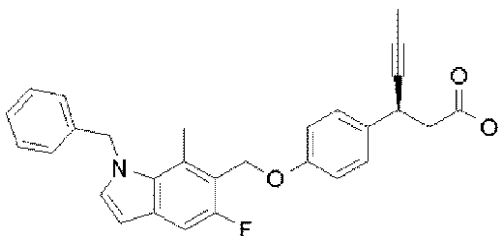
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.82 (s, 3H)

30

【0536】

実施例 49: (S)-3-[[4-(1-benzyl-5-fluoro-7-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)phenyl]hexanoic acid の合成

【化 6 5】



40

製造例 48-4 で得られた化合物 (252 mg、0.94 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (205 mg、0.94 mmol) を用いて、表題化合物 (123 mg、29%) を得た。

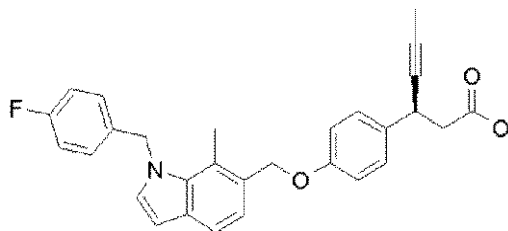
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.24-7.31 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.91 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.04 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0537】

実施例 50: (S)-3-[[4-[1-(4-fluorobenzyl)-7-methyl-1

50

H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化66】



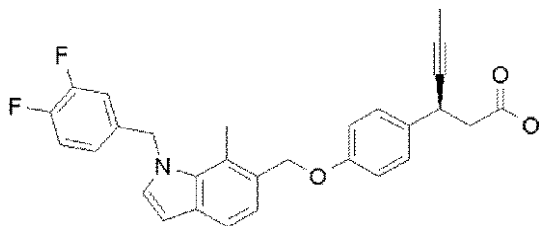
製造例20-2で得られた化合物(0.15g、0.51mmol)と製造例155で得られた化合物(0.13g、0.51mmol)を用いて、表題化合物(0.12g、52%)を得た

10

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.48 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.87-6.99 (m, 6H), 6.54 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0538】

実施例51: (S)-3-{4-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化67】



20

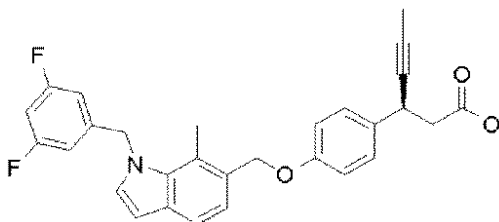
製造例21-2で得られた化合物(0.19g、0.64mmol)と製造例155で得られた化合物(0.17g、0.64mmol)を用いて、表題化合物(0.13g、44%)を得た

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)

30

【0539】

実施例52: (S)-3-{4-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化68】



40

製造例23で得られた化合物(0.14g、0.49mmol)と製造例155で得られた化合物(0.13g、0.49mmol)を用いて、表題化合物(0.12g、54%)を得た

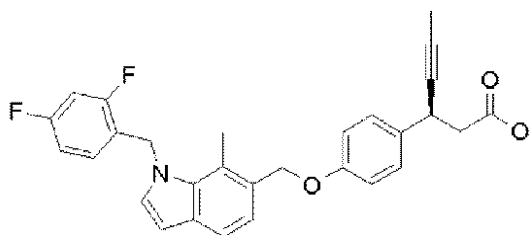
NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (dd, 2H), 6.67 (dddd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.38 (d, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0540】

実施例53: (S)-3-{4-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-7-メチル

50

ルー 1 H-インドール-6-イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 6 9】



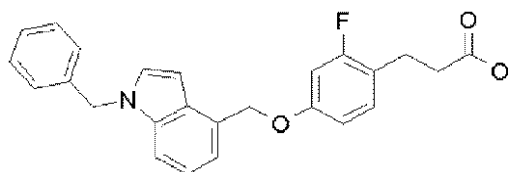
製造例 2 4 で得られた化合物 (0.15 g、0.49 mmol) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (0.13 g、0.49 mmol) を用いて、表題化合物 (0.14 g、63%) を得た

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.49 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (dd, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.44-6.47 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0 5 4 1】

実施例 5 4 : 3 - [4 - (1-ベンジル-1H-インドール-4-イルメトキシ) -2-フルオロフェニル] -プロパン酸の合成

【化 7 0】



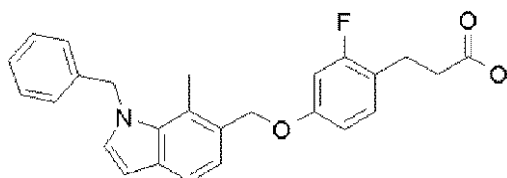
製造例 1 3 1-2 で得られた化合物 (100 mg、0.42 mmol) と製造例 1 4 9 で得られた化合物 (90 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (135 mg、80%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.47 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.66 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.48 (s, 3H)

【0 5 4 2】

実施例 5 5 : 3 - [4 - (1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ) -2-フルオロフェニル] -プロパン酸の合成

【化 7 1】



製造例 1 7-2 で得られた化合物 (100 mg、0.40 mmol) と製造例 1 4 9 で得られた化合物 (84 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (90.5 mg、54%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 7.53 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.10 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.47 (t, 2H)

【0 5 4 3】

実施例 5 6 : (S) - 3 - [4 - (7-メチル-1-チアゾール-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸の合成

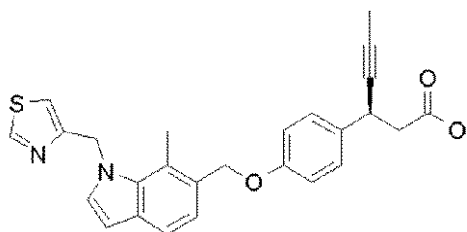
10

20

30

40

【化 7 2】



製造例 43-2 で得られた化合物 (0.11 g、0.38 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.10 g、0.38 mmol) を用いて、表題化合物 (0.07 g、

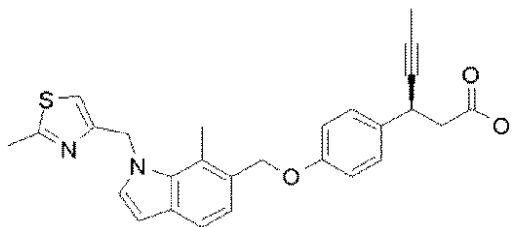
10

43%) を得た
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.82 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.12-7.14 (m, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.54 (d, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)

【0544】

実施例 57: (S)-3-{4-[7-メチル-1-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 7 3】



20

製造例 44-2 で得られた化合物 (0.10 g、0.33 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.09 g、0.33 mmol) を用いて、表題化合物 (0.08 g、

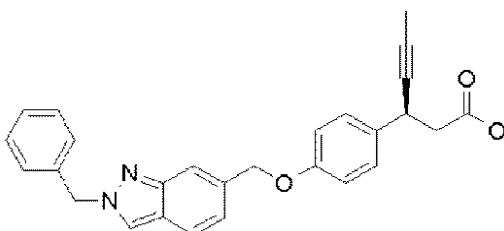
50%) を得た
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.46 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.73 (s, 3H)

30

【0545】

実施例 58: (S)-3-[4-(2-ベンジル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 7 4】



40

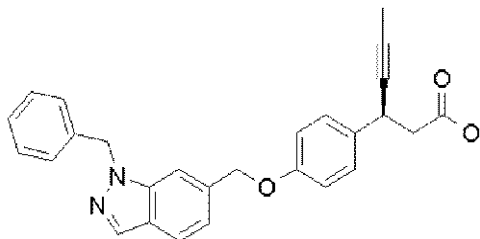
製造例 57 で得られた化合物 (209 mg、0.88 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (192 mg、0.88 mmol) を用いて、表題化合物 (220 mg、59%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.28-7.30 (m, 4H), 7.13 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 1.83 (s, 3H)

【0546】

50

実施例 59: (S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 75】



10

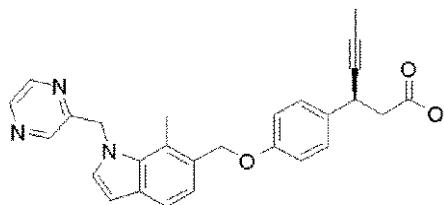
製造例 56 で得られた化合物 (150 mg、0.63 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (137 mg、0.63 mmol) を用いて、表題化合物 (100 mg、37%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 5H), 6.91 (d, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (br s, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.09-2.10 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

【0547】

実施例 60: (S)-3-[4-(7-メチル-1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 76】

20



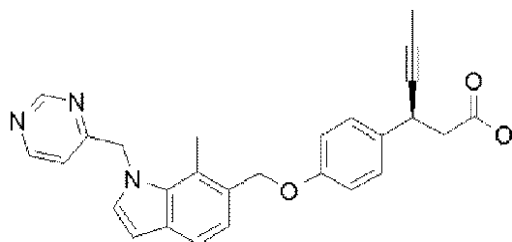
製造例 38-2 で得られた化合物 (0.06 g、0.21 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.05 g、0.21 mmol) を用いて、表題化合物 (0.03 g、31%) を得た

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6); δ 8.57 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.92 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.03-2.06 (m, 1H), 1.70 (s, 3H)

30

【0548】

実施例 61: (S)-3-[4-(7-メチル-1-ピリミジン-4-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 77】



40

製造例 39 で得られた化合物 (0.08 g、0.30 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.07 g、0.30 mmol) を用いて、表題化合物 (0.02 g、13%) を得た

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.20 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H),

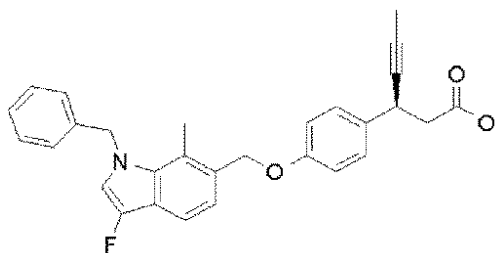
50

2.41 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)

【0549】

実施例62: (S)-3-[4-(1-ベンジル-3-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化78】



10

製造例49-2で得られた化合物(50mg、0.19mmol)と製造例155で得られた化合物(41mg、0.19mmol)を用いて、表題化合物(50mg、59%)を得た。

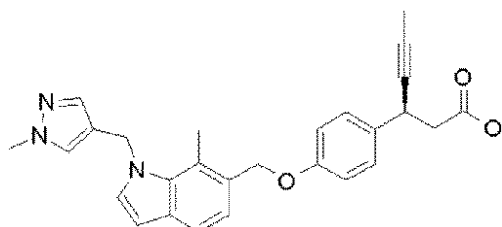
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.49 (d, 1H), 7.26-7.30 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.91-6.95 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0550】

実施例63: (S)-3-{4-[7-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

20

【化79】



製造例45で得られた化合物(0.06g、0.24mmol)と製造例155で得られた化合物(0.05g、0.24mmol)を用いて、表題化合物(0.09g、82%)を得た

30

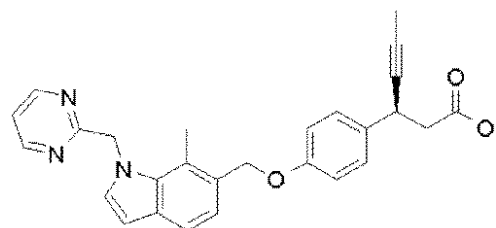
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.53 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 6.47 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.09 (t, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)

【0551】

実施例64: (S)-3-[4-(7-メチル-1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化80】

40



製造例40で得られた化合物(0.12g、0.45mmol)と製造例155で得られた化合物(0.10g、0.45mmol)を用いて、表題化合物(0.08g、37%)を得た。

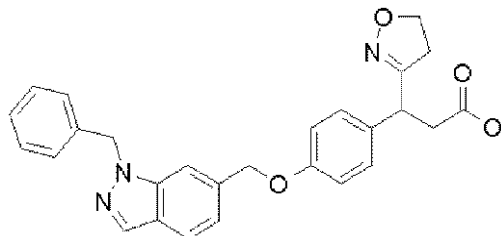
50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.67 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.03 (t, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)

【0552】

実施例65: 3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-(4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-プロパン酸の合成

【化81】



10

製造例56で得られた化合物(0.27g、1.20mmol)と製造例156で得られた化合物(0.20g、0.80mmol)を用いて、表題化合物(0.11g、29%)を得た。

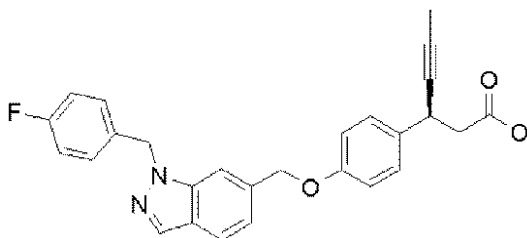
NMR: ^1H -NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, Na salt); δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.24 (d, 3H), 7.16 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.13 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.53 (dd, 1H), 2.32 (dd, 1H)

20

【0553】

実施例66: (S)-3-{4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化82】



30

製造例58で得られた化合物(0.2g、0.76mmol)と製造例155で得られた化合物(0.15g、0.69mmol)を用いて、表題化合物(0.15g、47%)を得た。

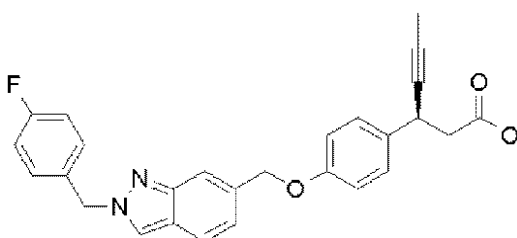
NMR: ^1H -NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, Na salt); δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 5H), 7.15 (t, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.19 (dd, 1H), 1.75 (s, 3H)

【0554】

40

実施例67: (S)-3-{4-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化83】



50

製造例 59 で得られた化合物 (0.2 g、0.76 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.15 g、0.69 mmol) を用いて、表題化合物 (0.18 g、48%) を得た。

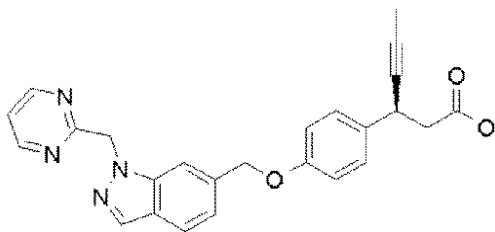
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt)); δ 8.47 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.15-7.24 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.62 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 2.16 (dd, 1H), 1.74 (s, 3H)

【0555】

実施例 68: (S)-3-[4-(1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 84】

10



製造例 60-2 で得られた化合物 (0.13 g、0.55 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.14 g、0.55 mmol) を用いて、表題化合物 (0.10 g、39%) を得た。

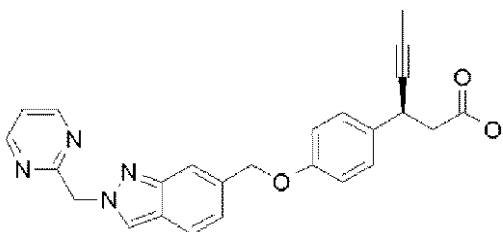
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.73 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.77 (s, 3H)

【0556】

実施例 69: (S)-3-[4-(2-ピリミジン-2-イルメチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 85】

30



製造例 61 で得られた化合物 (0.2 g、0.83 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.15 g、0.69 mmol) を用いて、表題化合物 (0.12 g、27%) を得た。

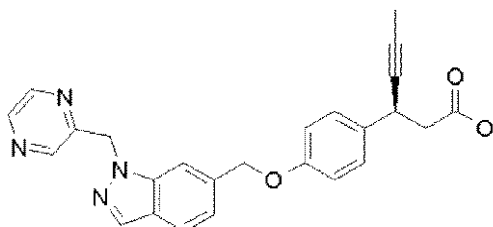
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.79 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)

【0557】

実施例 70: (S)-3-[4-(1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

40

【化 8 6】



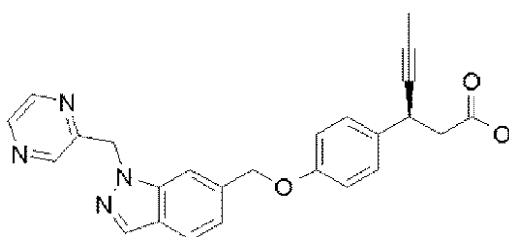
製造例 6 2 で得られた化合物 (0.2 g、0.83 mmol) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (0.15 g、0.69 mmol) を用いて、表題化合物 (0.12 g、27%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt); δ 8.56 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.92 (d, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H), 2.17 (dd, 1H), 1.75 (s, 3H)

【0 5 5 8】

実施例 7 1: (S)-3-{4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 8 7】



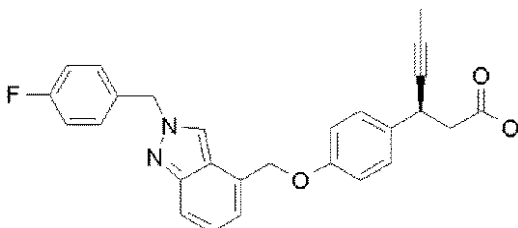
製造例 1 3 5-2 で得られた化合物 (190 mg、0.74 mmol) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (373 mg、1.48 mmol) を用いて、表題化合物 (180 mg、55%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)

【0 5 5 9】

実施例 7 2: (S)-3-{4-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-インダゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 8 8】



製造例 1 3 6-2 で得られた化合物 (150 mg、0.59 mmol) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (295 mg、1.17 mmol) を用いて、表題化合物 (150 mg、58%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.59 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

【0 5 6 0】

実施例 7 3: (S)-3-{4-[1-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-

10

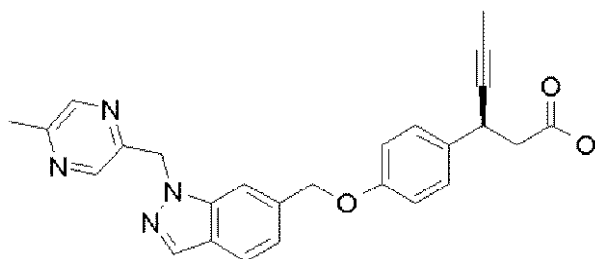
20

30

40

50

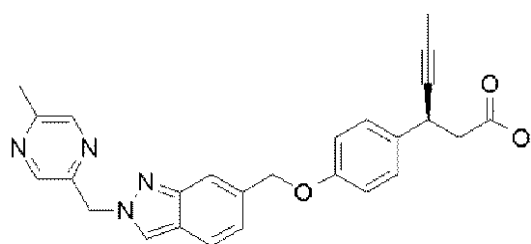
1 H-インダゾール-6-イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 8 9】



製造例 63 で得られた化合物 (0.20 g、0.82 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.16 g、0.75 mmol) を用いて、表題化合物 (0.15 g、18%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt); δ 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (dd, 1H), 2.22 (dd, 1H), 1.77 (s, 3H)
【0561】

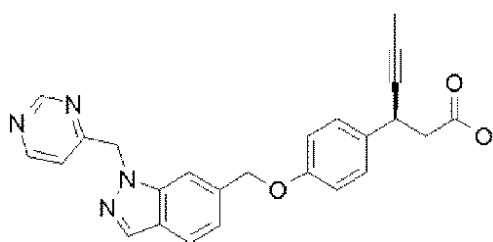
実施例 74: (S)-3-{4-[2-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-2H-インダゾール-6-イルメトキシ] -フェニル} -ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 9 0】



製造例 64 で得られた化合物 (0.20 g、0.82 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.16 g、0.75 mmol) を用いて、表題化合物 (0.08 g、22%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt); δ 8.52 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 2.16 (dd, 1H), 1.74 (s, 3H)
【0562】

実施例 75: (S)-3-[4-(1-ピリミジン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ) -フェニル] -ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 9 1】



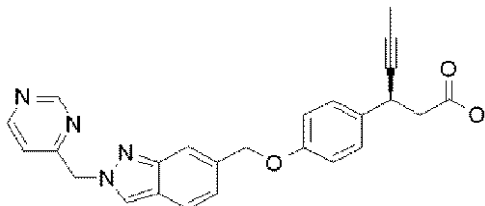
製造例 65 で得られた化合物 (0.13 g、0.55 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.14 g、0.55 mmol) を用いて、表題化合物 (0.05 g、21%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 9.12 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

【0563】

実施例76：(S)-3-[4-(2-ピリジン-4-イルメチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化92】



10

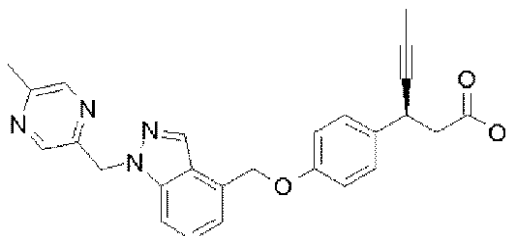
製造例66で得られた化合物(0.03g、0.13mmol)と製造例155で得られた化合物(0.03g、0.13mmol)を用いて、表題化合物(0.02g、30%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 9.16 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)

【0564】

実施例77：(S)-3-{4-[1-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化93】



20

製造例137-2で得られた化合物(180mg、0.71mmol)と製造例155で得られた化合物(155mg、0.71mmol)を用いて、表題化合物(220mg、70%)を得た。

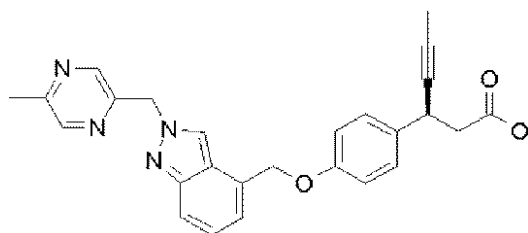
30

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.26 (d, 3H), 6.95 (d, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.23-2.78 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)

【0565】

実施例78：(S)-3-{4-[2-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-2H-インダゾール-4-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化94】



40

製造例138-2で得られた化合物(100mg、0.39mmol)と製造例155で得られた化合物(85mg、0.39mmol)を用いて、表題化合物(86mg、50%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.53

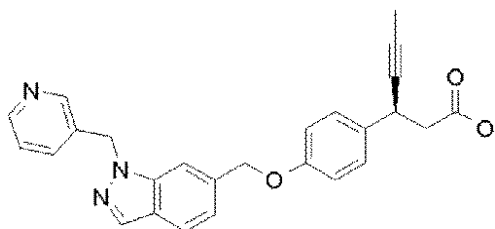
50

(d, 1H), 7.24 (d, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.87-2.94 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

【0566】

実施例79：(S)-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化95】



10

製造例67で得られた化合物(240mg、1.00mmol)と製造例155で得られた化合物(218mg、1.00mmol)を用いて、表題化合物(320mg、75%)を得た。

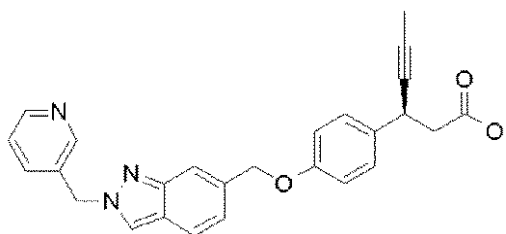
NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.55 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (dd, 3H), 6.92 (d, 2H), 5.74 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

20

【0567】

実施例80：(S)-3-[4-(2-ピリジン-3-イルメチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化96】



30

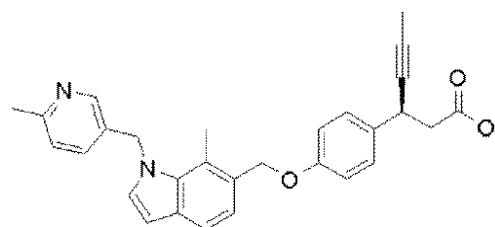
製造例68で得られた化合物(150mg、0.63mmol)と製造例155で得られた化合物(137mg、0.63mmol)を用いて、表題化合物(98mg、37%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)

【0568】

実施例81：(S)-3-{4-[7-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化97】



製造例36-2で得られた化合物(0.12g、0.49mmol)と製造例155で

50

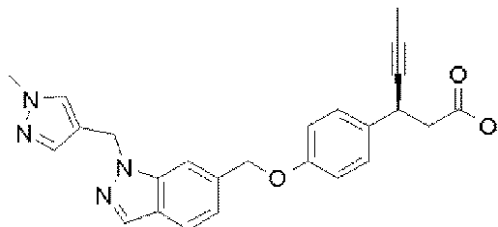
得られた化合物 (0.13 g、0.49 mmol) を用いて、表題化合物 (0.07 g、33%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)

【0569】

実施例 82: (S)-3-{4-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化98】



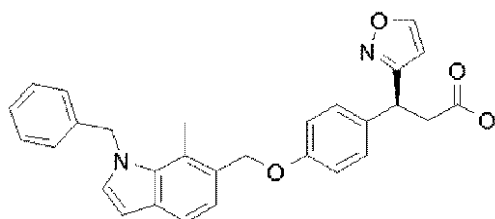
製造例 69 で得られた化合物 (0.16 g、0.65 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.17 g、0.65 mmol) を用いて、表題化合物 (0.19 g、64%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)

【0570】

実施例 83: (S)-3-[4-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イルプロパン酸の合成

【化99】



製造例 17-2 で得られた化合物 (0.20 g、0.80 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.18 g、0.76 mmol) を用いて、表題化合物 (0.21 g、57%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt); δ 8.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.89 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.51 (t, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.48 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H)

【0571】

実施例 84: (S)-3-{4-[1-(4-フルオロベンジル)-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ]-フェニル}-3-イソオキサゾール-3-イルプロパン酸の合成

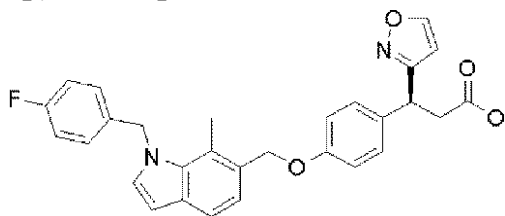
10

20

30

40

【化 100】



製造例 20-2 で得られた化合物 (0.20 g、0.80 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.18 g、0.76 mmol) を用いて、表題化合物 (0.18 g、43%) を得た。

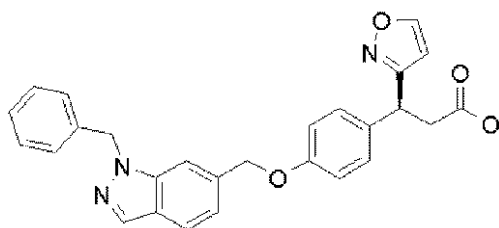
10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt); δ 8.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H)

【0572】

実施例 85: (S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イルプロパン酸の合成

【化 101】



20

製造例 56 で得られた化合物 (0.20 g、0.84 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.18 g、0.76 mmol) を用いて、表題化合物 (0.26 g、72%) を得た。

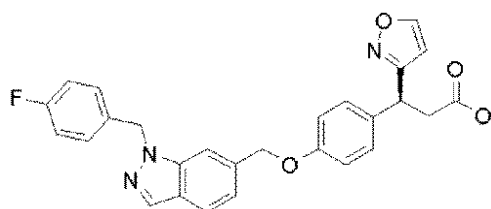
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt); δ 8.67 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.17-7.29 (m, 8H), 6.92 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (t, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H)

30

【0573】

実施例 86: (S)-3-{4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-3-イソオキサゾール-3-イルプロパン酸の合成

【化 102】



40

製造例 58 で得られた化合物 (0.20 g、0.80 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.18 g、0.76 mmol) を用いて、表題化合物 (0.25 g、67%) を得た。

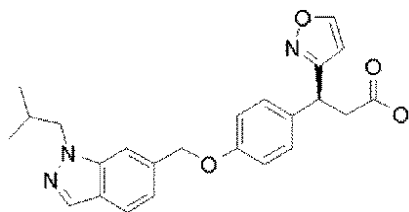
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , Na salt); δ 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 5H), 6.92 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.47 (dd, 1H)

【0574】

実施例 87: (S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルメ

50

トキシ)ーフェニル]ー3ーイソオキサゾールー3ーイループロパン酸の合成
【化103】



製造例75-1で得られた化合物(0.20g、0.80mmol)と製造例157で得られた化合物(0.18g、0.76mmol)を用いて、表題化合物(0.15g、45%)を得た。

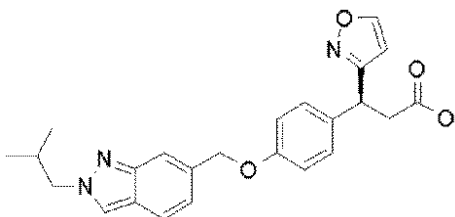
10

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, Na salt); δ 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.20 (d, 3H), 6.94 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.65 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.18 (m, 1H), 0.84 (d, 3H)

【0575】

実施例88: (S)-3-[4-(2-isopropyl-2H-indazol-6-yl)methoxyphenyl]-2-isoxazolin-3-ylpropanoic acidの合成

【化104】



20

製造例75-2で得られた化合物(0.20g、0.80mmol)と製造例157で得られた化合物(0.18g、0.76mmol)を用いて、表題化合物(0.20g、60%)を得た。

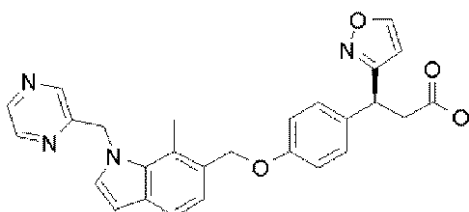
NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, Na salt); δ 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.22 (d, 2H), 2.61 (dd, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.27 (m, 1H), 0.86 (d, 3H)

30

【0576】

実施例89: (S)-3-isoxazolin-3-yl-3-[4-(7-methyl-1-pyrazin-2-ylmethyl-1H-indol-6-yl)methoxyphenyl]propanoic acidの合成

【化105】



40

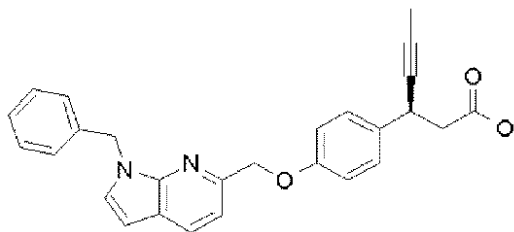
製造例38-2で得られた化合物(180mg、0.71mmol)と製造例157で得られた化合物(175mg、0.71mmol)を用いて、表題化合物(120mg、36%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.67 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.42 (m, 1H)

【0577】

50

実施例 90 : (S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸の合成
【化 106】



10

製造例 54-2 で得られた化合物 (140 mg、0.59 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (139 mg、0.59 mmol) を用いて、表題化合物 (90 mg、36%) を得た。

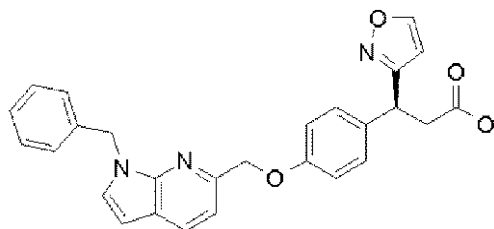
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.01 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.21-7.36 (m, 8H), 6.92 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.80 (br s, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H)

【0578】

実施例 91 : (S) - 3 - [4 - (1 - ベンジル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸の合成

20

【化 107】



製造例 54-2 で得られた化合物 (135 mg、0.57 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (141 mg、0.57 mmol) を用いて、表題化合物 (150 mg、62%) を得た。

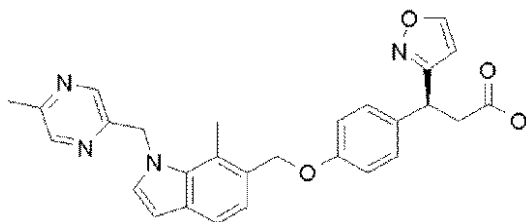
30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.61 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 6H), 7.09 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (t, 1H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.37-2.40 (m, 1H)

【0579】

実施例 92 : (S) - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - 3 - { 4 - [7 - メチル - 1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イルメトキシ] - フェニル } - プロパン酸の合成

【化 108】



40

製造例 42 で得られた化合物 (196 mg、0.73 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (180 mg、0.79 mmol) を用いて、表題化合物 (140 mg、40%) を得た。

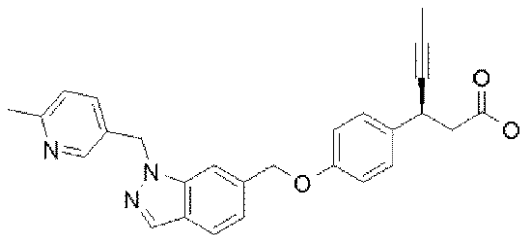
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44

50

(d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.45 (t, 1H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

【0580】

実施例93：(S)-3-{4-[1-(6-メチルピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化109】



10

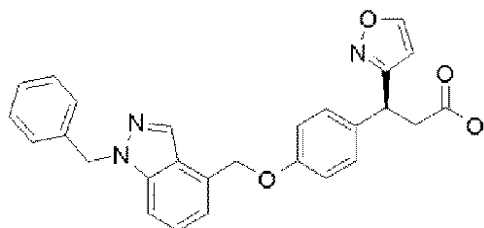
製造例147で得られた化合物(72.2mg, 0.29mmol)と製造例155で得られた化合物(70.4mg, 0.29mmol)を用いて、表題化合物(94mg, 71%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)

20

【0581】

実施例94：(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イルプロパン酸の合成
【化110】



30

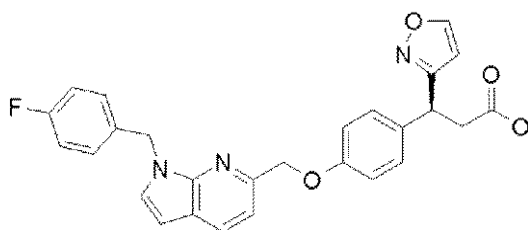
製造例133-2で得られた化合物(150mg, 0.63mmol)と製造例157で得られた化合物(56mg, 0.63mmol)を用いて、表題化合物(180mg, 63%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.12-7.32 (m, 9H), 6.89 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H)

【0582】

実施例95：(S)-3-{4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ]-フェニル}-3-イソオキサゾール-3-イルプロパン酸の合成
【化111】

40



50

製造例 53-4 で得られた化合物 (70 mg、0.27 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (70 mg、0.27 mmol) を用いて、表題化合物 (80 mg、62%) を得た。

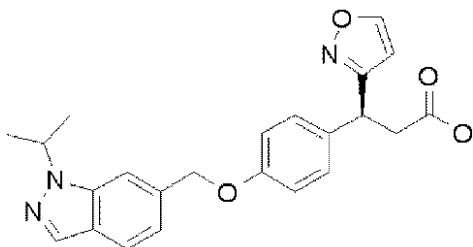
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.62 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (br s, 4H), 6.87 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.52 (br s, 1H)

【0583】

実施例 96: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸の合成

【化112】

10



製造例 72 で得られた化合物 (0.19 g、0.98 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.24 g、0.98 mmol) を用いて、表題化合物 (0.28 g、63%) を得た。

20

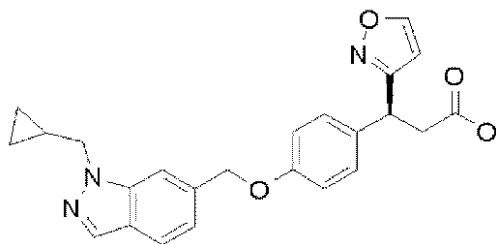
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11 (d, 3H), 6.86 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.87-4.94 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 1H), 1.40 (d, 6H)

【0584】

実施例 97: (S)-3-[4-(1-cyclopropylmethyl-1H-indazole-6-ylmethoxy)phenyl]-3-isoxazolidinone-3-ylpropanoic acidの合成

【化113】

30



製造例 74 で得られた化合物 (0.16 g、0.81 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.20 g、0.81 mmol) を用いて、表題化合物 (0.26 g、71%) を得た。

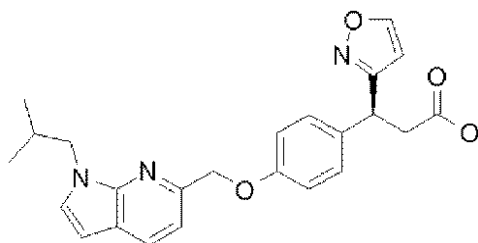
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 3H), 6.93 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.29 (d, 2H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 1H), 1.25 (br s, 1H), 0.44-0.46 (m, 2H), 0.36-0.37 (m, 2H)

40

【0585】

実施例 98: (S)-3-[4-(1-isobutyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-6-ylmethoxy)phenyl]-3-isoxazolidinone-3-ylpropanoic acidの合成

【化 1 1 4】



製造例 1 4 2 - 2 で得られた化合物 (1 9 0 m g、0 . 9 3 m m o l) と製造例 1 5 7 で得られた化合物 (2 3 0 m g、0 . 9 3 m m o l) を用いて、表題化合物 (2 2 0 m g、5 6 %) を得た。

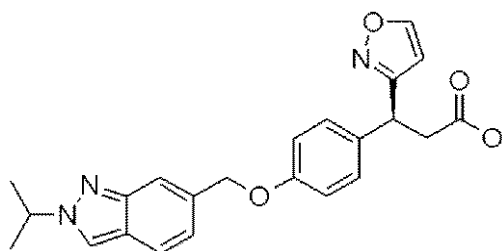
10

NMR: ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 8.66 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.08 (d, 2H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 0.84 (d, 6H)

【0 5 8 6】

実施例 9 9 : (S) - 3 - [4 - (2 - イソプロピル - 2 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - イソオキサゾール - 3 - イル - プロパン酸の合成

【化 1 1 5】



20

製造例 7 3 で得られた化合物 (0 . 1 4 g、0 . 7 2 m m o l) と製造例 1 5 7 で得られた化合物 (0 . 1 8 g、0 . 7 2 m m o l) を用いて、表題化合物 (0 . 3 4 g、1 0 0 %) を得た。

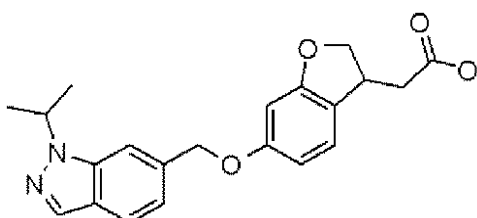
NMR: ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (dd, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 1.54 (d, 6H)

30

【0 5 8 7】

実施例 1 0 0 : [6 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 酢酸の合成

【化 1 1 6】



40

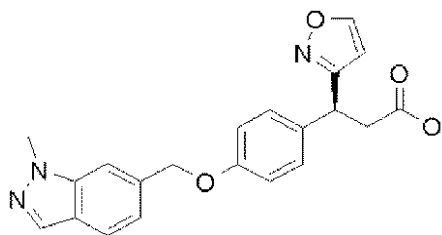
製造例 7 2 で得られた化合物 (0 . 1 3 g、0 . 6 7 m m o l) と製造例 1 5 8 で得られた化合物 (0 . 1 4 g、0 . 6 7 m m o l) を用いて、表題化合物 (0 . 0 8 g、2 7 %) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.59 (br t, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.47 (d, 6H)

【0 5 8 8】

50

実施例 101: (S)-3-イソオキサゾール-3-イル-3-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸の合成
【化 117】



10

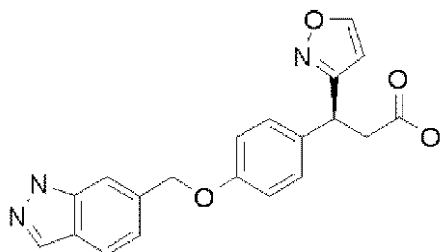
製造例 71 で得られた化合物 (0.15 g、0.92 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.23 g、0.92 mmol) を用いて、表題化合物 (0.15 g、36%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 6.93 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H)

【0589】

実施例 102: (S)-3-[4-(1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸の合成
【化 118】

20



製造例 70 で得られた化合物 (0.15 g、1.00 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.25 g、1.00 mmol) を用いて、表題化合物 (0.06 g、14%) を得た。

30

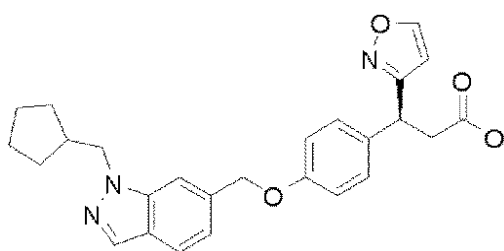
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.65 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H)

【0590】

実施例 103: (S)-3-[4-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-3-イソオキサゾール-3-イル-プロパン酸の合成

【化 119】

40



製造例 77 で得られた化合物 (0.24 g、1.05 mmol) と製造例 157 で得られた化合物 (0.26 g、1.05 mmol) を用いて、表題化合物 (0.23 g、48%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.17 (dd, 3H), 6.93 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.31 (d, 2H),

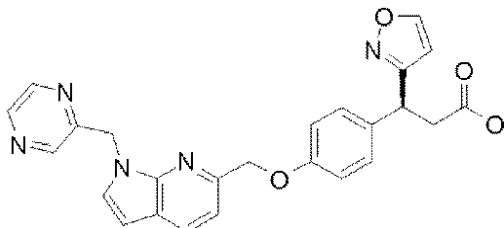
50

2.50-2.59 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 6H), 1.24-1.28 (m, 2H)

【0591】

実施例104: (S)-3-イソオキサゾール-3-イル-3-[4-(1-ピラジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-プロパン酸の合成

【化120】



10

製造例141で得られた化合物(140mg、0.58mmol)と製造例157で得られた化合物(160mg、0.58mmol)を用いて、表題化合物(60mg、23%)を得た。

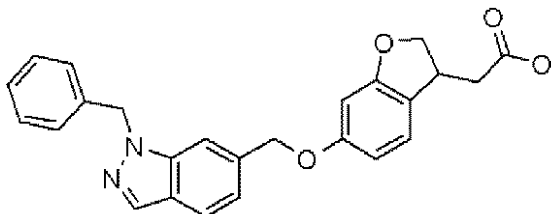
NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.67 (d, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H)

【0592】

20

実施例105: [6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸の合成

【化121】



製造例56で得られた化合物(200mg、0.84mmol)と製造例158で得られた化合物(157mg、0.76mmol)を用いて、表題化合物(187mg、67%)を得た。

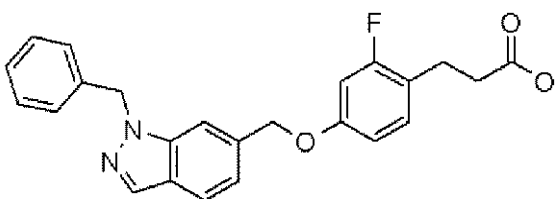
30

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.07 (d, 1H), 6.41-6.45 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.66 (t, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.59 (pent, 1H), 2.33 (dd, 1H), 2.01 (dd, 1H)

【0593】

実施例106: 3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2-フルオロフェニル]-プロパン酸の合成

【化122】



40

製造例56で得られた化合物(200mg、0.84mmol)と製造例149で得られた化合物(161mg、0.76mmol)を用いて、表題化合物(205mg、66%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 7H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.60 (t,

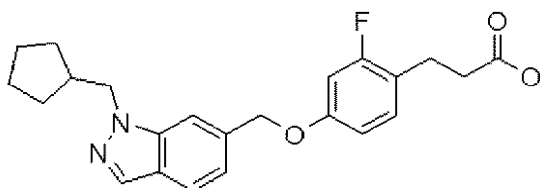
50

2H), 2.01 (t, 2H)

【0594】

実施例107: 3-[4-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2-フルオロフェニル]-プロパン酸の合成

【化123】



10

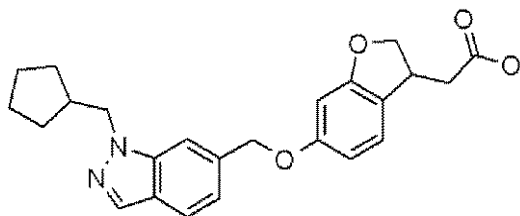
製造例77で得られた化合物(200mg、0.87mmol)と製造例149で得られた化合物(166mg、0.78mmol)を用いて、表題化合物(260mg、84%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.17 (dd, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.04 (t, 2H), 1.51-1.53 (m, 6H), 1.25 (m, 2H)

【0595】

実施例108: [6-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸の合成

【化124】



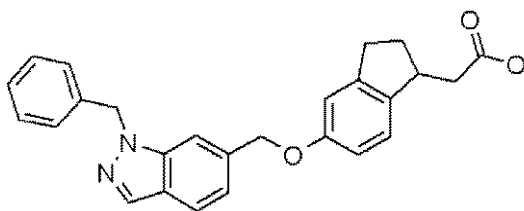
製造例77で得られた化合物(200mg、0.87mmol)と製造例158で得られた化合物(162mg、0.78mmol)を用いて、表題化合物(154mg、46%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.42-6.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.31 (dd, 1H), 1.99 (dd, 1H), 1.49-1.60 (m, 6H), 1.24-1.26 (m, 2H)

【0596】

実施例109: [5-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-インダン-1-イル]-酢酸の合成

【化125】



製造例56で得られた化合物(200mg、0.84mmol)と製造例159で得られた化合物(177mg、0.76mmol)を用いて、表題化合物(210mg、56%)を得た。

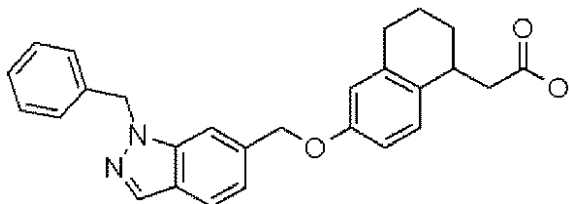
NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.09 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.89 (dd, 1H), 1.56 (m, 1H)

50

【0597】

実施例110：[6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-酢酸の合成

【化126】



10

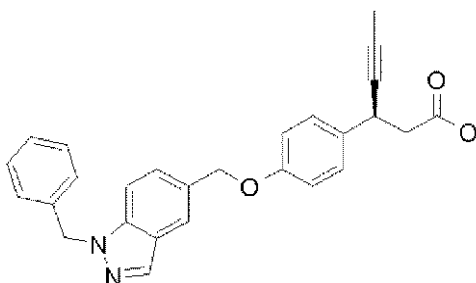
製造例56で得られた化合物(200mg、0.84mmol)と製造例161で得られた化合物(177mg、0.76mmol)を用いて、表題化合物(224mg、63%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.10 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.16 (dd, 1H), 1.95 (dd, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)

【0598】

実施例111：(S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化127】



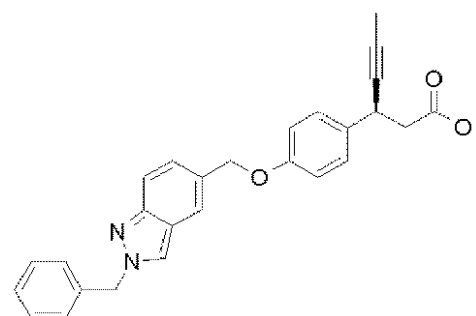
製造例91で得られた化合物(200mg、0.84mmol)と製造例155で得られた化合物(165mg、0.76mmol)を用いて、表題化合物(185mg、57%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.20-7.32 (m, 7H), 6.90 (d, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H), 2.08-2.29 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)

【0599】

実施例112：(S)-3-[4-(2-ベンジル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化128】



40

製造例92で得られた化合物(160mg、0.67mmol)と製造例155で得られた化合物(132mg、0.60mmol)を用いて、表題化合物(178mg、73%)

50

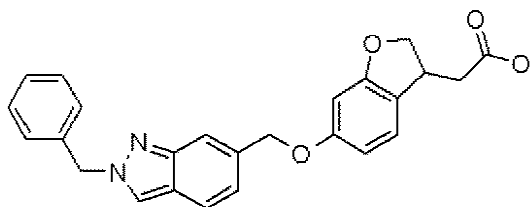
%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 8.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.14-7.28 (m, 8H), 6.82 (d, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.89 (br s, 1H), 2.01-2.20 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)

【0600】

実施例113: [6-(2-ベンジル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸の合成

【化129】



10

製造例57で得られた化合物(245mg、1.03mmol)と製造例158で得られた化合物(193mg、0.93mmol)を用いて、表題化合物(292mg、76%)を得た。

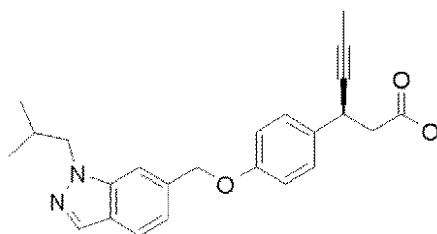
NMR: ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 8.40 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 5H), 6.70 (d, 2H), 6.33-6.38 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 1.69-1.98 (m, 1H)

20

【0601】

実施例114: (S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化130】



30

製造例75-1で得られた化合物(0.20g、0.98mmol)と製造例155で得られた化合物(0.19g、0.88mmol)を用いて、表題化合物(0.29g、76%)を得た。

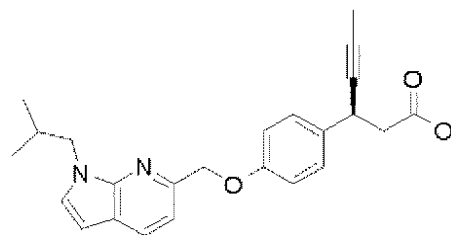
NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0602】

実施例115: (S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

40

【化131】



製造例142-2で得られた化合物(0.20g、0.98mmol)と製造例155で得られた化合物(0.19g、0.88mmol)を用いて、表題化合物(0.20g

50

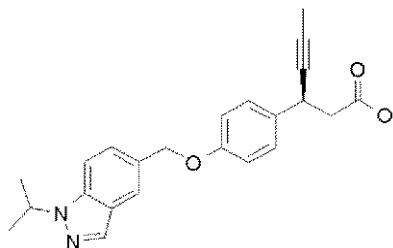
、53%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.89 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.09 (d, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0603】

実施例116: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化132】



10

製造例96で得られた化合物(150mg、0.79mmol)と製造例155で得られた化合物(155mg、0.71mmol)を用いて、表題化合物(32mg、12%)を得た。

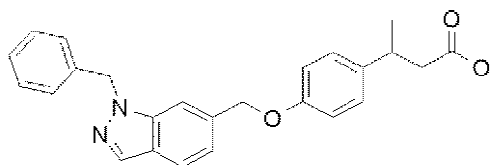
NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.60 (d, 6H)

20

【0604】

実施例117: 3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-酪酸の合成

【化133】



30

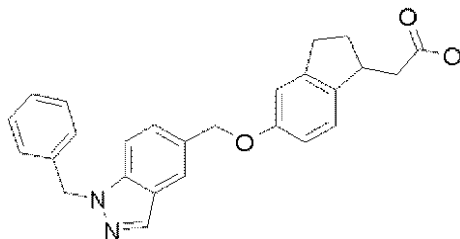
製造例56で得られた化合物(200mg、0.84mmol)と製造例150で得られた化合物(157mg、0.76mmol)を用いて、表題化合物(217mg、71%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13-7.25 (m, 8H), 6.90 (d, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 1.29 (d, 3H)

【0605】

実施例118: [5-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-インダン-1-イル]-酢酸の合成

【化134】



40

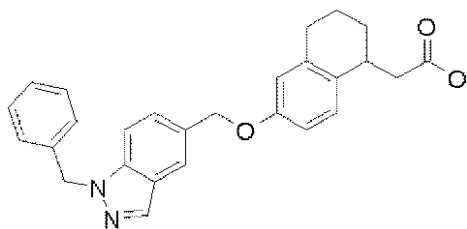
製造例91で得られた化合物(200mg、0.84mmol)と製造例159で得られた化合物(166mg、0.76mmol)を用いて、表題化合物(224mg、65%)を得た。

50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.81 (m, 1H)

【0606】

実施例 119: [6-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-酢酸の合成
【化135】



10

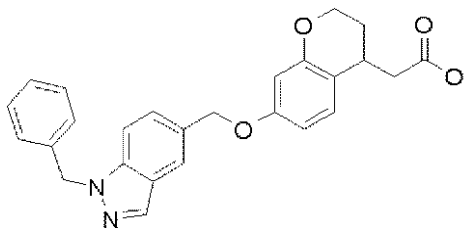
製造例 91 で得られた化合物 (200 mg、0.84 mmol) と製造例 161 で得られた化合物 (177 mg、0.76 mmol) を用いて、表題化合物 (160 mg、45%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.55 (dd, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 3H)

20

【0607】

実施例 120: [7-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成
【化136】



30

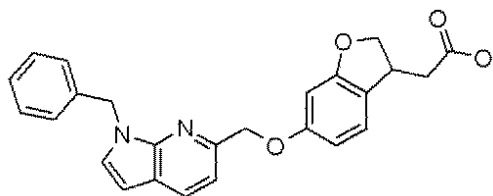
製造例 91 で得られた化合物 (130 mg、0.55 mmol) と製造例 160 で得られた化合物 (116 mg、0.49 mmol) を用いて、表題化合物 (53 mg、23%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)

【0608】

実施例 121: [6-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-酢酸の合成
【化137】

40



製造例 54-2 で得られた化合物 (210 mg、0.88 mmol) と製造例 158 で得られた化合物 (167 mg、0.80 mmol) を用いて、表題化合物 (287 mg、

50

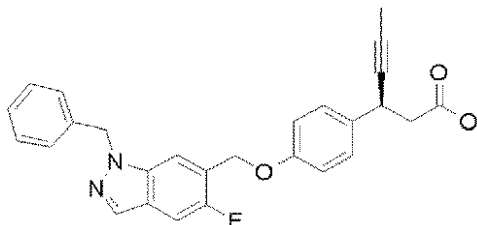
86%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$); δ 7.93 (d, 1H), 6.87-7.40 (m, 8H), 6.40-6.60 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.75 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.45-2.88 (m, 2H)

【0609】

実施例122: (S)-3-[4-(1-ベンジル-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化138】



10

製造例84で得られた化合物(113mg、0.44mmol)と製造例155で得られた化合物(87mg、0.40mmol)を用いて、表題化合物(119mg、67%)を得た。

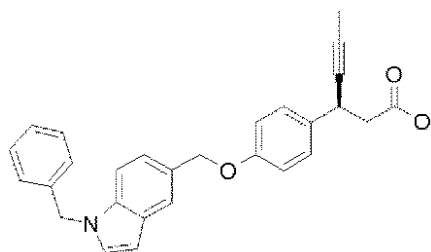
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.12-7.48 (m, 9H), 5.61 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.64-2.86 (m, 2H), 1.82 (d, 3H)

20

【0610】

実施例123: (S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化139】



30

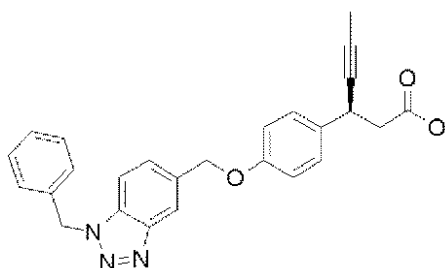
製造例90で得られた化合物(131mg、0.55mmol)と製造例155で得られた化合物(109mg、0.50mmol)を用いて、表題化合物(89mg、42%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.71 (s, 1H), 7.07-7.34 (m, 10H), 6.97 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 1.83 (d, 3H)

【0611】

実施例124: (S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化140】



製造例125-4で得られた化合物(100mg、0.42mmol)と製造例155

50

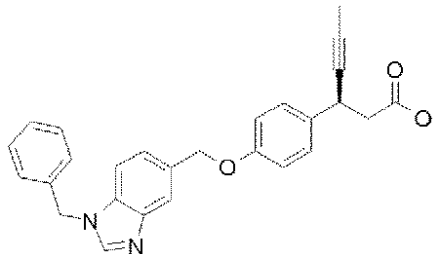
で得られた化合物（82 mg、0.38 mmol）を用いて、表題化合物（60 mg、37%）を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.09 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 8H), 6.92 (d, 2H), 5.84 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)

【0612】

実施例125: (S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化141】



10

製造例126-2で得られた化合物（100 mg、0.42 mmol）と製造例155で得られた化合物（82 mg、0.38 mmol）を用いて、表題化合物（34 mg、20%）を得た。

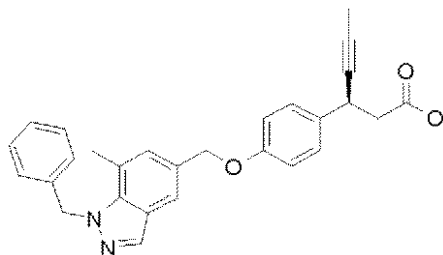
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 7H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.09 (br s, 1H), 2.68-2.85 (m, 2H), 1.81 (s, 3H)

20

【0613】

実施例126: (S)-3-[4-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化142】



30

製造例110で得られた化合物（110 mg、0.44 mmol）と製造例155で得られた化合物（86 mg、0.39 mmol）を用いて、表題化合物（73 mg、44%）を得た。

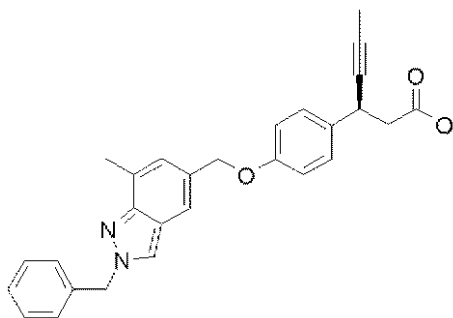
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 4H), 5.84 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.06 (br s, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

【0614】

実施例127: (S)-3-[4-(2-ベンジル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

40

【化 1 4 3】



10

製造例 1 1 1 で得られた化合物 (1 5 0 m g、0 . 5 9 m m o l) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (1 1 7 m g、0 . 5 4 m m o l) を用いて、表題化合物 (7 1 m g、3 0 %) を得た。

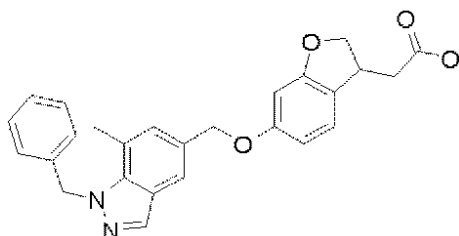
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17-7.33 (m, 7H), 7.10 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 2.66-2.82 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)

【0 6 1 5】

実施例 1 2 8 : [6 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 酢酸の合成

【化 1 4 4】

20



製造例 1 1 0 で得られた化合物 (0 . 1 7 g、0 . 6 6 m m o l) と製造例 1 5 8 で得られた化合物 (0 . 1 2 g、0 . 5 9 m m o l) を用いて、表題化合物 (0 . 1 0 g、3 9 %) を得た。

30

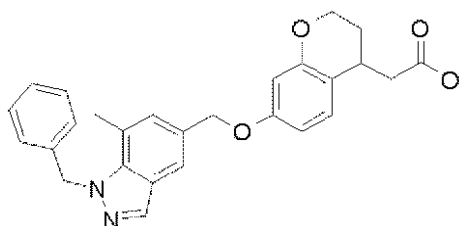
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.53 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.28 (q, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.57 (s, 3H)

【0 6 1 6】

実施例 1 2 9 : [7 - (1 - ベンジル - 7 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルメトキシ) - クロマン - 4 - イル] - 酢酸の合成

【化 1 4 5】

40



製造例 1 1 0 で得られた化合物 (0 . 1 7 g、0 . 6 6 m m o l) と製造例 1 6 0 で得られた化合物 (0 . 1 4 g、0 . 5 9 m m o l) を用いて、表題化合物 (0 . 1 0 g、4 3 %) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3

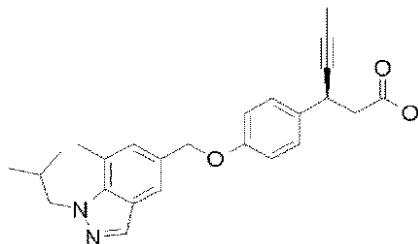
50

.34 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.84 (m, 1H)

【0617】

実施例130：(S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化146】



10

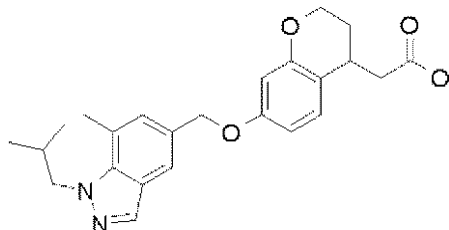
製造例112で得られた化合物(141mg、0.65mmol)と製造例155で得られた化合物(127mg、0.58mmol)を用いて、表題化合物(171mg、73%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.08 (br s, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 0.87 (d, 6H)

【0618】

実施例131：[7-(1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成

【化147】



30

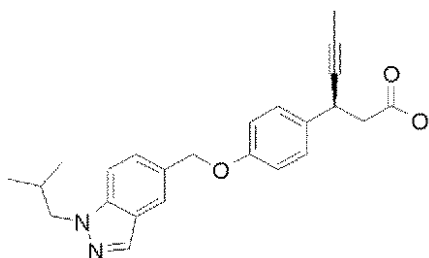
製造例112で得られた化合物(141mg、0.65mmol)と製造例160で得られた化合物(138mg、0.58mmol)を用いて、表題化合物(102mg、43%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.33 (br s, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0619】

実施例132：(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化148】



製造例97で得られた化合物(100mg、0.48mmol)と製造例155で得られた化合物(95mg、0.43mmol)を用いて、表題化合物(69mg、37%)

50

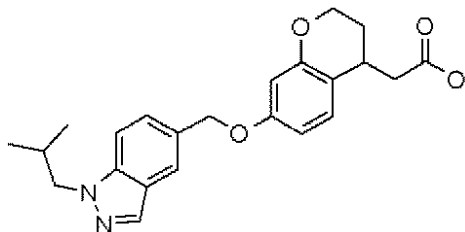
を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 0.92 (d, 6H)

【0620】

実施例133: [7-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成

【化149】



10

製造例97で得られた化合物(100mg、0.48mmol)と製造例160で得られた化合物(102mg、0.43mmol)を用いて、表題化合物(41mg、24%)を得た。

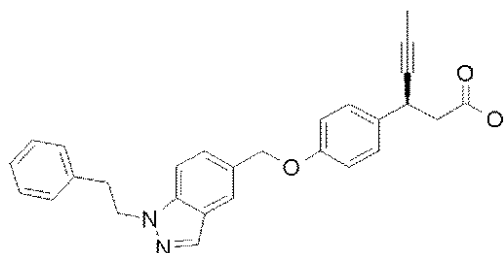
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.17-2.19 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)

20

【0621】

実施例134: (S)-3-[4-(1-フェネチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化150】



30

製造例93で得られた化合物(117mg、0.47mmol)と製造例155で得られた化合物(92mg、0.42mmol)を用いて、表題化合物(64mg、35%)を得た。

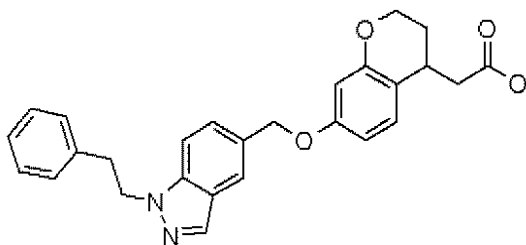
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16-7.25 (m, 4H), 7.11 (dd, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.07 (br t, 1H), 3.19 (t, 2H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 1.81 (s, 3H)

40

【0622】

実施例135: [7-(1-フェネチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成

【化 1 5 1】



製造例 93 で得られた化合物 (117 mg、0.47 mmol) と製造例 160 で得られた化合物 (100 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (69 mg、37%) を得た。

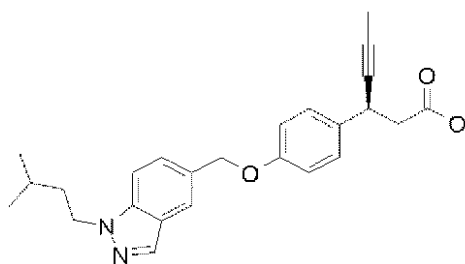
10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.11 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.19 (t, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.84-1.88 (m, 1H)

【0 6 2 3】

実施例 136: (S)-3-{4-[1-(3-メチルブチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]}-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 5 2】



20

製造例 98 で得られた化合物 (96 mg、0.44 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (87 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (109 mg、68%) を得た。

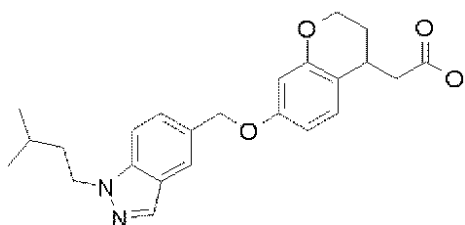
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.67-2.87 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 5H), 1.56 (m, 1H), 0.96 (d, 6H)

30

【0 6 2 4】

実施例 137: {7-[1-(3-メチルブチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]}-クロマン-4-イル}-酢酸の合成

【化 1 5 3】



40

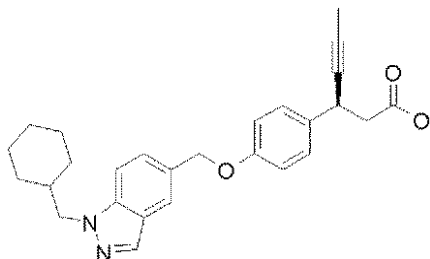
製造例 98 で得られた化合物 (96 mg、0.44 mmol) と製造例 160 で得られた化合物 (95 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (100 mg、61%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.03 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.56 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.10-4.24 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 0.96 (d, 6H)

【0 6 2 5】

50

実施例 138: (S)-3-[4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 154】



10

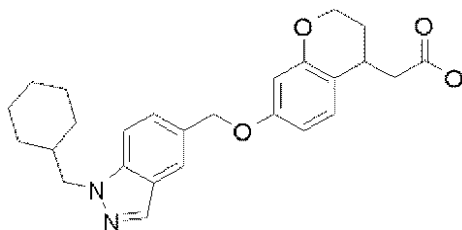
製造例 102 で得られた化合物 (108 mg、0.44 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (87 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (120 mg、70%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.65-2.87 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.53-1.77 (m, 5H), 0.96-1.28 (m, 5H)

【0626】

実施例 139: [7-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成
【化 155】

20



製造例 102 で得られた化合物 (108 mg、0.44 mmol) と製造例 160 で得られた化合物 (95 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (111 mg、64%) を得た。

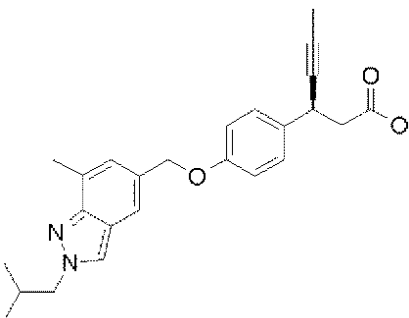
30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.98 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.10-4.26 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.52-1.77 (m, 5H), 0.96-1.30 (m, 5H)

【0627】

実施例 140: (S)-3-[4-(2-イソブチル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 156】

40



製造例 113 で得られた化合物 (150 mg、0.69 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (135 mg、0.62 mmol) を用いて、表題化合物 (55 mg、22%) を得た。

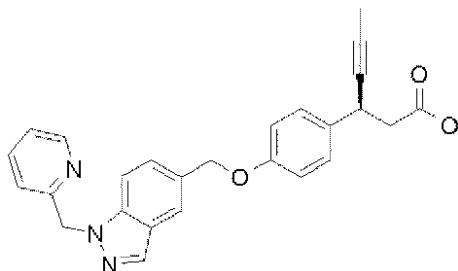
50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 4.07 (br t, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.88 (d, 6H)

【0628】

実施例141: (S)-3-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化157】



10

製造例94で得られた化合物(111mg、0.46mmol)と製造例155で得られた化合物(91mg、0.42mmol)を用いて、表題化合物(90mg、50%)を得た。

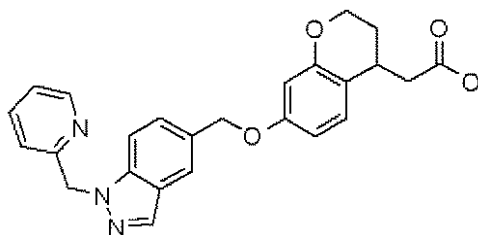
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.58 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.18-7.40 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 6.83 (d, 3H), 5.75 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.09 (br s, 1H), 2.68-2.85 (m, 2H), 1.81 (s, 3H)

20

【0629】

実施例142: [7-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成

【化158】



30

製造例94で得られた化合物(111mg、0.46mmol)と製造例160で得られた化合物(99mg、0.42mmol)を用いて、表題化合物(26mg、15%)を得た。

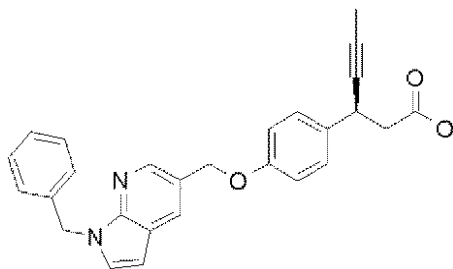
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.60 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (br t, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H)

40

【0630】

実施例143: (S)-3-[4-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 5 9】



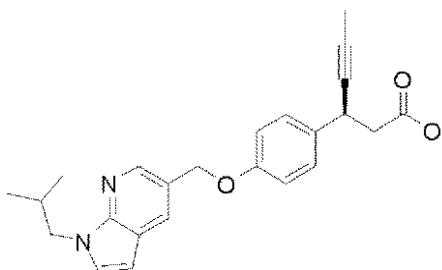
製造例 1 2 3 で得られた化合物 (0.12 g、0.53 mmol) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (0.10 g、0.48 mmol) を用いて、表題化合物 (0.10 g、49%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 6.96 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.83 (s, 3H)

【0 6 3 1】

実施例 1 4 4: (S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 6 0】



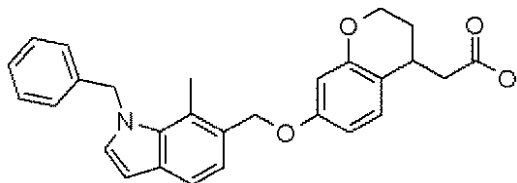
製造例 1 2 4 で得られた化合物 (0.10 g、0.47 mmol) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (0.09 g、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (0.07 g、42%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.08 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0 6 3 2】

実施例 1 4 5: [7-(1-ベンジル-7-メチル-1H-インドール-6-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成

【化 1 6 1】



製造例 1 7-2 で得られた化合物 (117 mg、0.47 mmol) と製造例 1 6 0 で得られた化合物 (100 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (18 mg、9%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.48 (d, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.53 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)

【0 6 3 3】

10

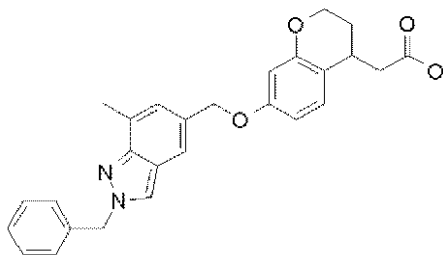
20

30

40

50

実施例 146: [7-(2-ベンジル-7-メチル-2H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成
【化162】



10

製造例 111 で得られた化合物 (107 mg、0.47 mmol) と製造例 160 で得られた化合物 (100 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (40 mg、22%) を得た。

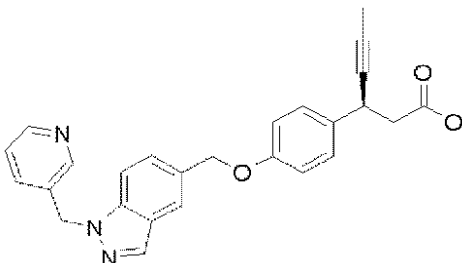
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (dd, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)

【0634】

実施例 147: (S)-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

20

【化163】



30

製造例 95 で得られた化合物 (96 mg、0.40 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (96 mg、0.44 mmol) を用いて、表題化合物 (88 mg、52%) を得た。

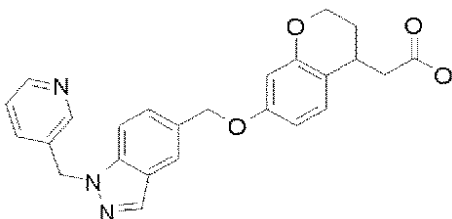
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.51 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 6H), 6.90 (d, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.63-2.87 (m, 2H), 1.81 (d, 3H)

【0635】

実施例 148: [7-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-クロマン-4-イル]-酢酸の合成

【化164】

40



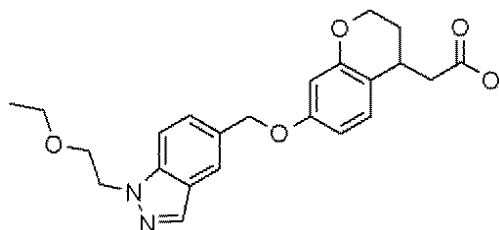
製造例 95 で得られた化合物 (96 mg、0.40 mmol) と製造例 160 で得られた化合物 (104 mg、0.44 mmol) を用いて、表題化合物 (91 mg、53%) を得た。

50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12.25 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.38 (dd, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)
【0636】

実施例149: {7-[1-(2-エトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-クロマン-4-イル}-酢酸の合成

【化165】



10

製造例106で得られた化合物(103mg、0.47mmol)と製造例160で得られた化合物(100mg、0.42mmol)を用いて、表題化合物(70mg、36%)を得た。

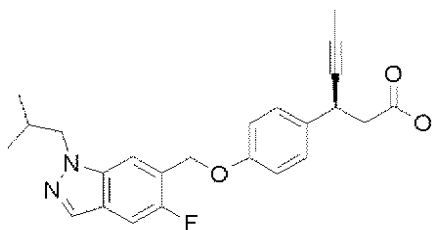
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.41 (q, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.09 (t, 3H)

20

【0637】

実施例150: (S)-3-[4-(5-フルオロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化166】



30

製造例85で得られた化合物(78mg、0.35mmol)と製造例155で得られた化合物(69mg、0.32mmol)を用いて、表題化合物(100mg、76%)を得た。

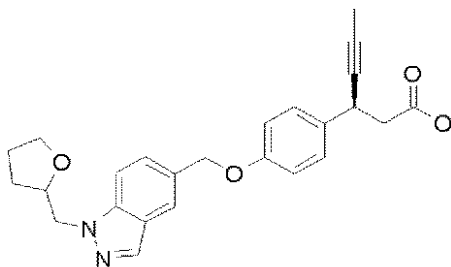
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.05 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 6.99 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.09 (d, 2H), 5.07 (br t, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 0.90 (d, 6H)

【0638】

実施例151: (S)-3-[4-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

40

【化 1 6 7】



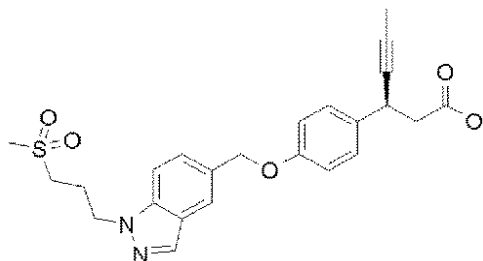
製造例 103 で得られた化合物 (150 mg、0.65 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (127 mg、0.58 mmol) を用いて、表題化合物 (141 mg、58%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 4.34-4.48 (m, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 2.67-2.82 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.66-1.78 (m, 2H)

【0639】

実施例 152: (S)-3-{4-[1-(3-メタンスルホニルプロピル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 6 8】



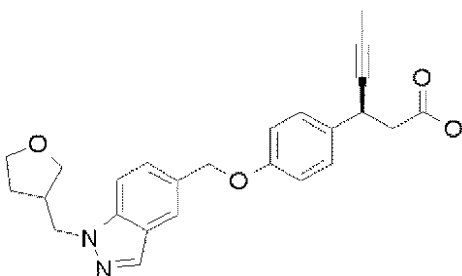
製造例 79-2 で得られた化合物 (74 mg、0.28 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (55 mg、0.25 mmol) を用いて、表題化合物 (6 mg、5%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.06 (br t, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.51 (pent, 2H), 1.83 (s, 3H)

【0640】

実施例 153: (S)-3-{4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 6 9】



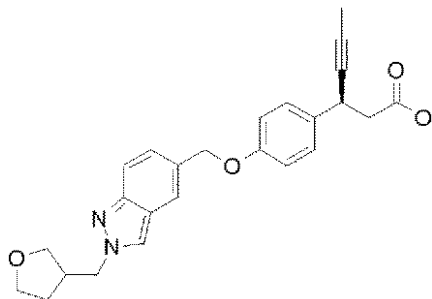
製造例 104 で得られた化合物 (0.17 g、0.73 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.14 g、0.66 mmol) を用いて、表題化合物 (0.19 g、70%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (q, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.

79 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.73 (m, 1H)

【0641】

実施例154：(S)-3-{4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化170】



10

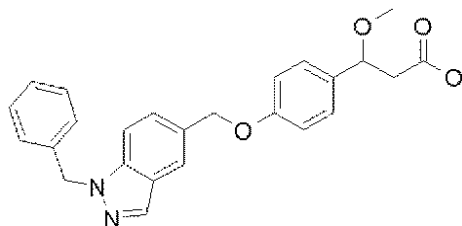
製造例105で得られた化合物(0.17g、0.73mmol)と製造例155で得られた化合物(0.14g、0.66mmol)を用いて、表題化合物(0.10g、37%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.70 (m, 1H)

20

【0642】

実施例155：3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-3-メトキシプロパン酸の合成
【化171】



30

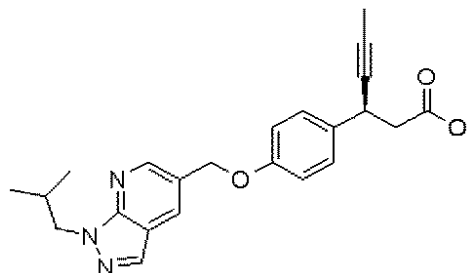
製造例91で得られた化合物(117mg、0.49mmol)と製造例153-3で得られた化合物(100mg、0.44mmol)を用いて、表題化合物(164mg、91%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.17-7.49 (m, 9H), 6.98 (d, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.57-4.60 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H)

【0643】

実施例156：(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化172】

40



50

製造例 130 で得られた化合物 (87 mg、0.47 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (92 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (95 mg、55%) を得た。

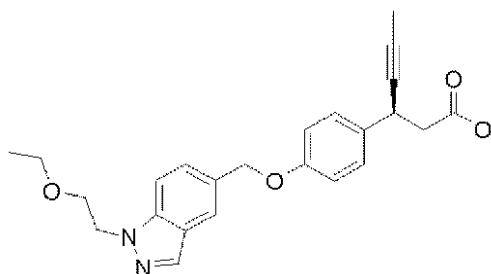
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.61 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 1.83 (d, 3H), 0.92 (d, 6H)

【0644】

実施例 157: (S)-3-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]}-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化173】

10



製造例 106 で得られた化合物 (103 mg、0.47 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (92 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (85 mg、45%) を得た。

20

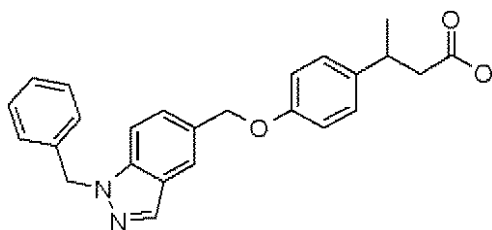
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.43 (q, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.09 (t, 3H)

【0645】

実施例 158: 3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)}-フェニル]-酪酸の合成

【化174】

30



製造例 91 で得られた化合物 (105 mg、0.44 mmol) と製造例 150 で得られた化合物 (83 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (124 mg、78%) を得た。

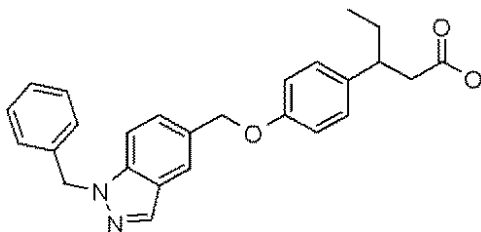
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.10-7.46 (m, 9H), 6.93 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 2H), 1.30 (d, 3H)

40

【0646】

実施例 159: 3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)}-フェニル]-ペンタン酸の合成

【化 1 7 5】



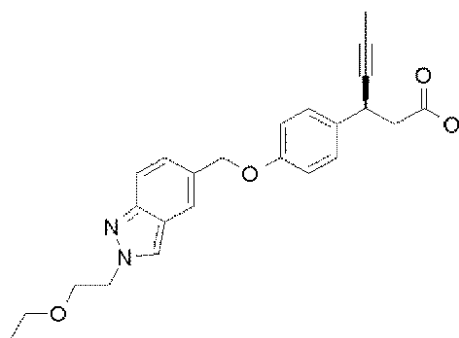
製造例 91 で得られた化合物 (114 mg、0.48 mmol) と製造例 151 で得られた化合物 (89 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (141 mg、86%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.16-7.44 (m, 7H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 2H), 1.49-1.78 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)

【0647】

実施例 160: (S)-3-{4-[2-(2-エトキシエチル)-2H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 7 6】



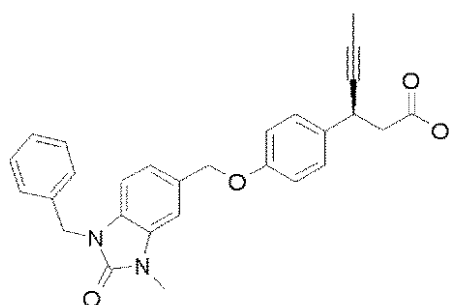
製造例 107 で得られた化合物 (103 mg、0.47 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (92 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (67 mg、35%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.02 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 6.95 (d, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.47 (q, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.14 (t, 3H)

【0648】

実施例 161: (S)-3-[4-(1-ベンジル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 7 7】



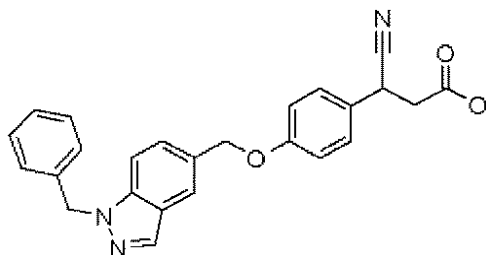
製造例 127-2 で得られた化合物 (0.20 g、0.75 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.14 g、0.68 mmol) を用いて、表題化合物 (0.16 g、41%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.23-7.30 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.82 (s, 3H)

【0649】

実施例162: 3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-3-シアノプロパン酸の合成

【化178】



10

製造例91で得られた化合物(0.12g、0.51mmol)と製造例154で得られた化合物(0.10g、0.46mmol)を用いて、表題化合物(0.06g、33%)を得た。

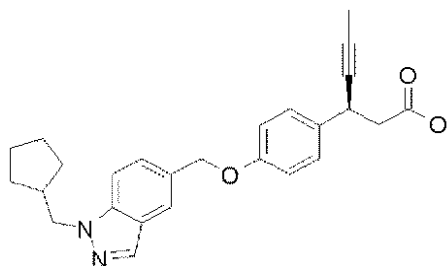
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (q, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.19 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H)

20

【0650】

実施例163: (S)-3-[4-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化179】



30

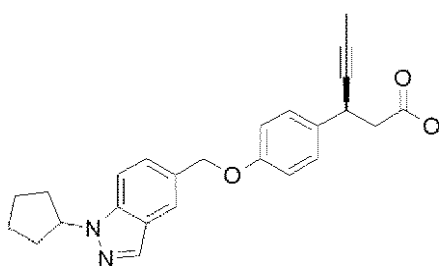
製造例101で得られた化合物(150mg、0.65mmol)と製造例155で得られた化合物(128mg、0.59mmol)を用いて、表題化合物(145mg、59%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.33 (dd, 2H), 6.92 (dd, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 4H), 1.32-1.59 (m, 2H), 1.23-1.30 (m, 2H)

【0651】

実施例164: (S)-3-[4-(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化180】



50

製造例 100 で得られた化合物 (150 mg、0.69 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (136 mg、0.62 mmol) を用いて、表題化合物 (145 mg、58%) を得た。

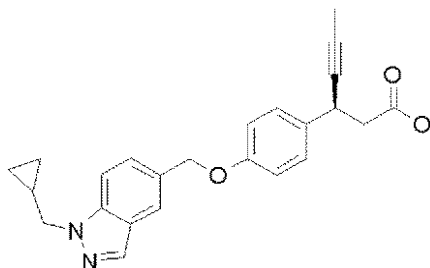
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.28 (dd, 2H), 6.91 (dd, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.96-5.02 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.16-2.17 (m, 4H), 1.97-2.09 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.73-1.75 (m, 2H)

【0652】

実施例 165: (S)-3-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

10

【化181】



製造例 99 で得られた化合物 (0.17 g、0.87 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.17 g、0.78 mmol) を用いて、表題化合物 (0.10 g、34%) を得た。

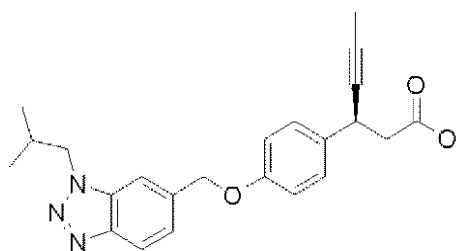
20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 1.82 (s, 3H), 0.57 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

【0653】

実施例 166: (S)-3-[4-(3-イソブチル-3H-ベンゾトリアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化182】



30

製造例 128-2 で得られた化合物 (95 mg、0.47 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (92 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (60 mg、33%) を得た。

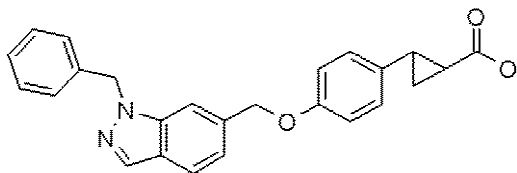
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.05 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 0.96 (d, 6H)

40

【0654】

実施例 167: 2-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸の合成

【化 1 8 3】



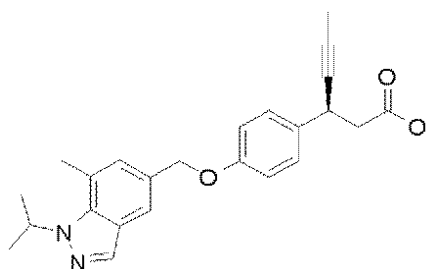
製造例 56 で得られた化合物 (100 mg、0.42 mmol) と製造例 152 で得られた化合物 (73 mg、0.38 mmol) を用いて、表題化合物 (76 mg、51%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.51-2.56 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.26-1.32 (m, 2H) 10

【0 6 5 5】

実施例 168: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 8 4】



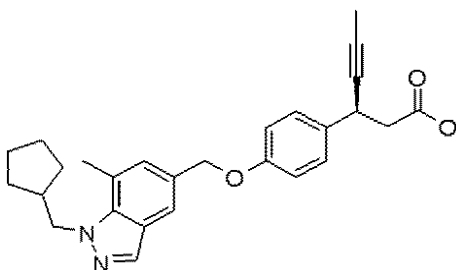
製造例 114 で得られた化合物 (150 mg、0.73 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (144 mg、0.66 mmol) を用いて、表題化合物 (150 mg、58%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.25 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.15-5.22 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.58 (d, 6H) 30

【0 6 5 6】

実施例 169: (S)-3-[4-(1-シクロペンチルメチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 8 5】

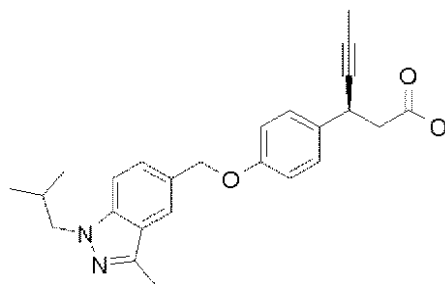


製造例 116 で得られた化合物 (150 mg、0.61 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (121 mg、0.55 mmol) を用いて、表題化合物 (106 mg、45%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.52-1.53 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.33-1.35 (m, 2H) 40

【0 6 5 7】

実施例 170: (S)-3-[4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 186】



10

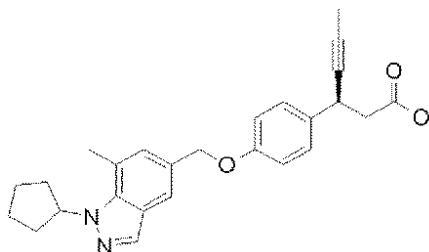
製造例 118 で得られた化合物 (101 mg、0.47 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (92 mg、0.42 mmol) を用いて、表題化合物 (30 mg、16%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.69 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.08 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0658】

実施例 171: (S)-3-[4-(1-シクロペンチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 187】

20



製造例 115 で得られた化合物 (146 mg、0.57 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (111 mg、0.51 mmol) を用いて、表題化合物 (123 mg、57%) を得た。

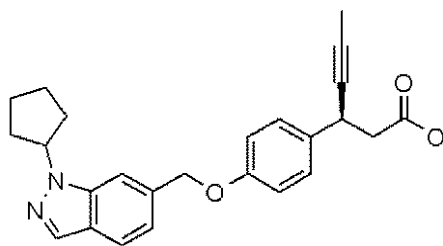
30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 5.34 (pent, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.06 (br t, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.69-1.73 (m, 2H)

【0659】

実施例 172: (S)-3-[4-(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化 188】

40



製造例 76 で得られた化合物 (130 mg、0.60 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (118 mg、0.54 mmol) を用いて、表題化合物 (160 mg、73%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (

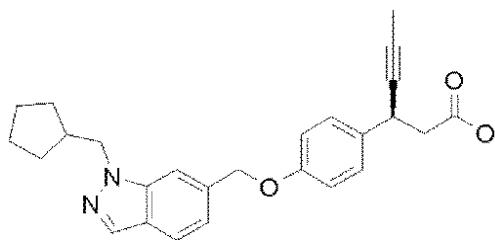
50

d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.99 (br t, 1H), 4.06 (br s, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.16-2.18 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.74 (m, 2H)

【0660】

実施例173: (S)-3-[4-(1-シクロペンチルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化189】



10

製造例77で得られた化合物(130mg、0.56mmol)と製造例155で得られた化合物(111mg、0.51mmol)を用いて、表題化合物(94mg、44%)を得た。

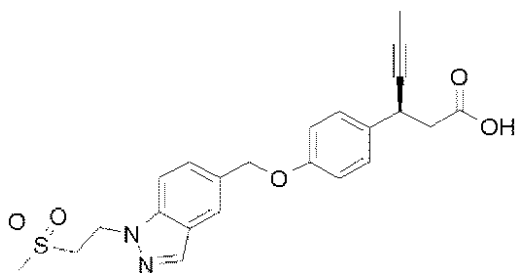
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.07 (br t, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.53 (pent, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.63-1.64 (m, 4H), 1.53-1.57 (m, 2H), 1.26-1.31 (m, 2H)

20

【0661】

実施例174: (S)-3-{4-[1-(2-メタンスルホニルエチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化190】



30

製造例79-1で得られた化合物(102mg、0.40mmol)と製造例155で得られた化合物(105mg、0.48mmol)を用いて、表題化合物(87mg、49%)を得た。

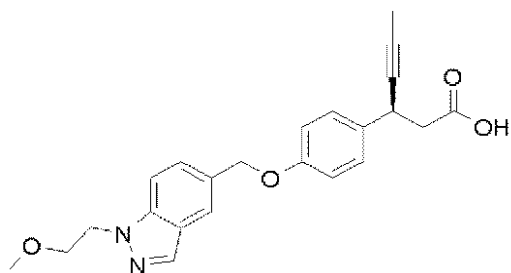
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.82 (t, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.74 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 2H), 1.77 (d, 3H)

【0662】

実施例175: (S)-3-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

40

【化 1 9 1】



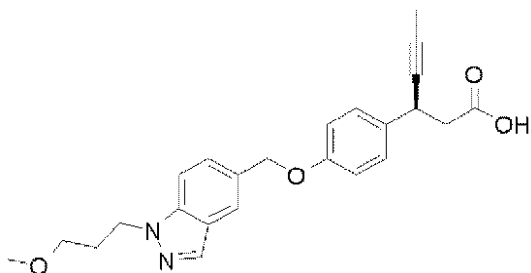
製造例 80 で得られた化合物 (99 mg、0.48 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (87 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (114 mg、73%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.05 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.66-2.86 (dd, 1H), 1.82 (d, 3H)

【0663】

実施例 176: (S)-3-{4-[1-(3-メトキシプロピル)-1H-インダゾール-5-イルメトキシ]}-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 9 2】



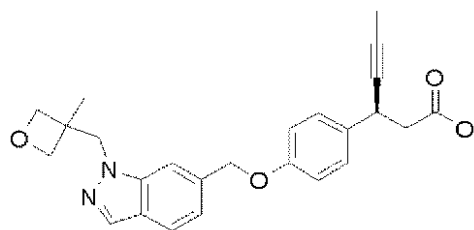
製造例 81 で得られた化合物 (106 mg、0.48 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (87 mg、0.40 mmol) を用いて、表題化合物 (121 mg、75%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.66-2.86 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 2H), 1.83 (d, 3H)

【0664】

実施例 177: (S)-3-{4-[1-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]}-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 1 9 3】



製造例 82 で得られた化合物 (135 mg、0.58 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (114 mg、0.52 mmol) を用いて、表題化合物 (81 mg、37%) を得た。

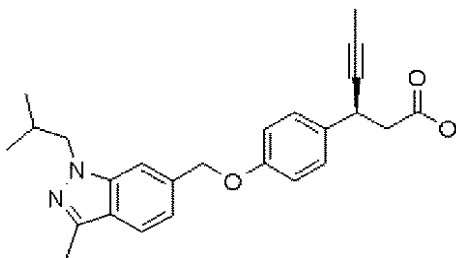
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.06 (br s, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.81 (s, 3H),

1.22 (s, 3H)

【0665】

実施例178: (S)-3-[4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化194】



10

製造例87で得られた化合物(150mg、0.69mmol)と製造例155で得られた化合物(136mg、0.62mmol)を用いて、表題化合物(183mg、74%)を得た。

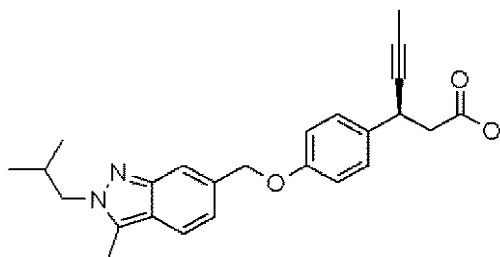
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.62 (d, 1H), 7.38 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (d, 3H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25-2.31 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 0.89 (d, 6H)

【0666】

実施例179: (S)-3-[4-(2-イソブチル-3-メチル-2H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

20

【化195】



製造例88で得られた化合物(100mg、0.46mmol)と製造例155で得られた化合物(90mg、0.41mmol)を用いて、表題化合物(120mg、73%)を得た。

30

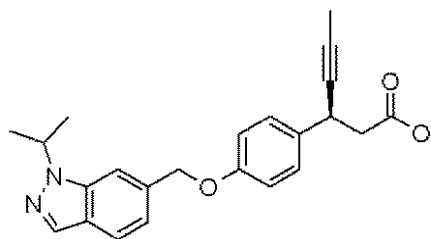
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.06 (br t, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.93 (d, 6H)

【0667】

実施例180: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化196】

40



製造例72で得られた化合物(0.17g、0.92mmol)と製造例155で得られた化合物(0.18g、0.83mmol)を用いて、表題化合物(0.17g、54%)を得た。

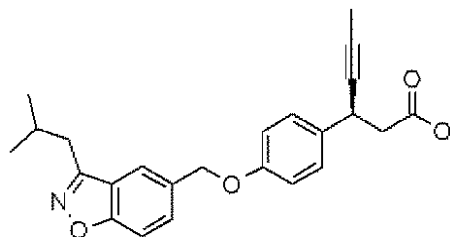
50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.59 (d, 6H)

【0668】

実施例181: (S)-3-[4-(3-イソブチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化197】



10

製造例89-4で得られた化合物(40mg、0.19mmol)と製造例155で得られた化合物(37mg、0.17mmol)を用いて、表題化合物(45mg、59%)を得た。

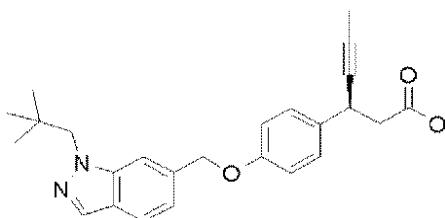
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.95 (dd, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.08 (br t, 1H), 2.91 (d, 2H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.00 (d, 6H)

20

【0669】

実施例182: (S)-3-{4-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化198】



30

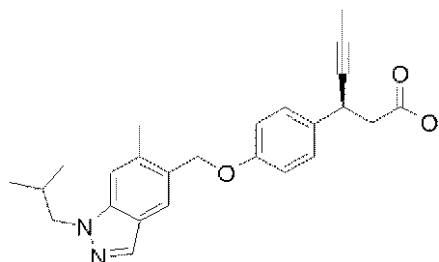
製造例78で得られた化合物(220mg、1.01mmol)と製造例155で得られた化合物(198mg、0.91mmol)を用いて、表題化合物(250mg、68%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H), 2.78-2.80 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)

【0670】

実施例183: (S)-3-[4-(1-イソブチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化199】



40

製造例120で得られた化合物(96mg、0.44mmol)と製造例155で得られた化合物(87mg、0.40mmol)を用いて、表題化合物(109mg、67%)を得た。

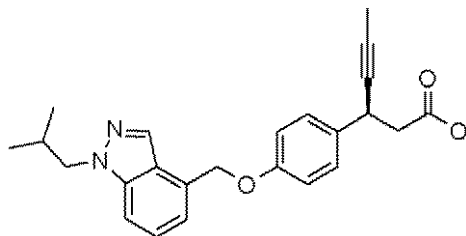
50

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.68-2.86 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 0.92 (d, 6H)

【0671】

実施例184: (S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化200】



10

製造例145で得られた化合物(257mg、1.26mmol)と製造例155で得られた化合物(247mg、1.13mmol)を用いて、表題化合物(140mg、32%)を得た。

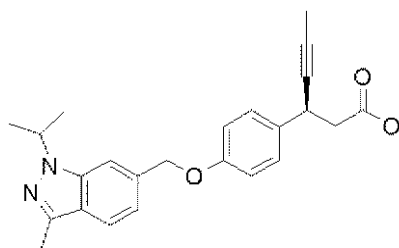
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 8.10 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (d, 2H), 4.06 (br s, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.34-2.35 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.94 (d, 6H)

20

【0672】

実施例185: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化201】



30

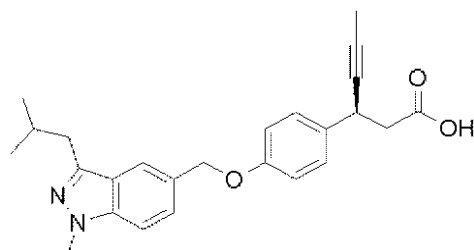
製造例143で得られた化合物(0.25g、1.29mmol)と製造例155で得られた化合物(0.25g、1.16mmol)を用いて、表題化合物(0.3g、66%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)

【0673】

実施例186: (S)-3-[4-(3-イソブチル-1-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化202】



40

製造例108-5で得られた化合物(96mg、0.44mmol)と製造例155で得られた化合物(87mg、0.40mmol)を用いて、表題化合物(101mg、6

50

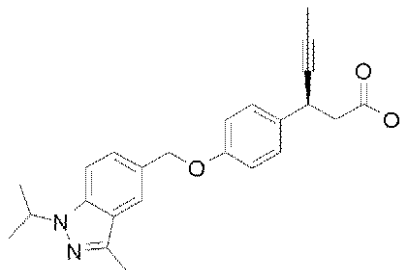
2 %) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.69 (s, 1H), 7.28-7.47 (m, 4H), 6.96 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.66-2.87 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 0.97 (d, 6H)

【0674】

実施例187: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化203】



10

製造例148で得られた化合物(111mg、0.47mmol)と製造例155で得られた化合物(92mg、0.42mmol)を用いて、表題化合物(30mg、14%)を得た。

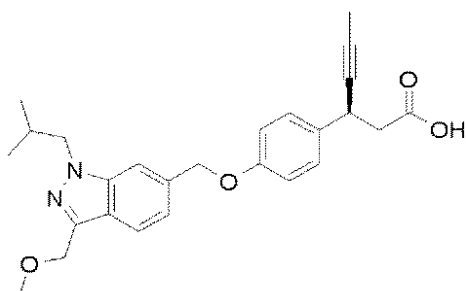
NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.69 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.56 (d, 6H)

20

【0675】

実施例188: (S)-3-[4-(1-イソブチル-3-メトキシメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化204】



30

製造例162-4で得られた化合物(90mg、0.632mmol)と製造例155で得られた化合物(72mg、0.329mmol)を用いて、表題化合物(104mg、72%)を得た。

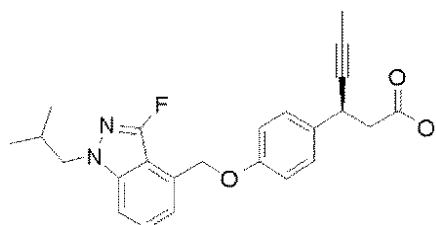
NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.80 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 0.90 (d, 6H)

40

【0676】

実施例189: (S)-3-[4-(3-フルオロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 2 0 5】



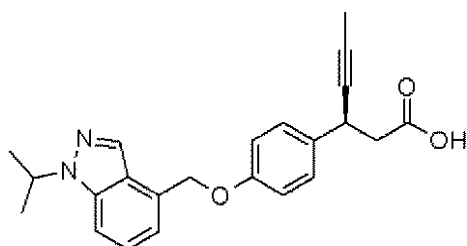
製造例 1 6 3 - 3 で得られた化合物 (6 4 . 7 m g、0 . 2 9 m m o l) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (5 7 . 2 m g、0 . 2 6 m m o l) を用いて、表題化合物 (5 2 m g、4 9 %) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.36 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 0.92 (d, 6H)

【 0 6 7 7】

実施例 1 9 0 : (S) - 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸の合成

【化 2 0 6】



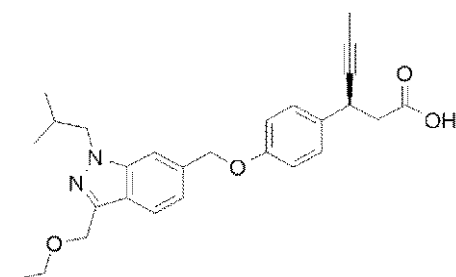
製造例 1 6 4 - 2 で得られた化合物 (4 2 m g、0 . 2 2 m m o l) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (4 4 m g、0 . 2 0 m m o l) を用いて、表題化合物 (6 1 m g、8 1 %) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6); δ 12.25 (br s), 8.12(s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 3 . 89 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 1.72 (d, 3H), 1.44 (d, 6H)

【 0 6 7 8】

実施例 1 9 1 : (S) - 3 - [4 - (3 - エトキシメチル - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - イルメトキシ) - フェニル] - ヘキサ - 4 - イン酸の合成

【化 2 0 7】



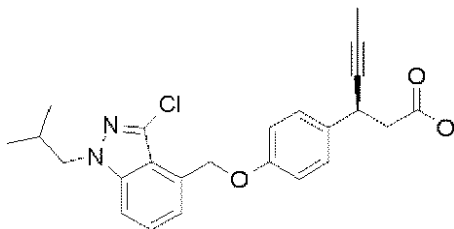
製造例 1 6 5 - 2 で得られた化合物 (9 2 m g、0 . 3 5 1 m m o l) と製造例 1 5 5 で得られた化合物 (7 0 m g、0 . 3 1 9 m m o l) を用いて、表題化合物 (1 1 2 m g、7 8 %) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.83 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3 . 56 (q, 2H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.22 (t, 3H), 0.90 (d, 6H)

【0679】

実施例192：(S)-3-[4-(3-クロロ-1-イソブチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化208】



10

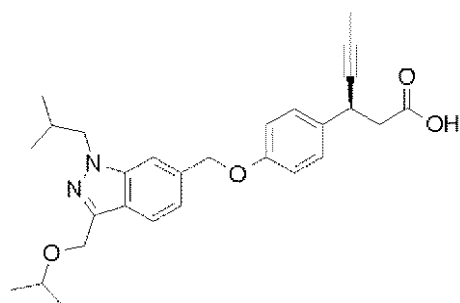
製造例166-2で得られた化合物(111.4mg、0.47mmol)と製造例155で得られた化合物(92mg、0.42mmol)を用いて、表題化合物(87mg、49%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.37 (dd, 1H), 7.31 (dd, 3H), 7.25 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.93 (d, 6H)

【0680】

実施例193：(S)-3-[4-(1-イソブチル-3-イソプロポキシメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化209】



30

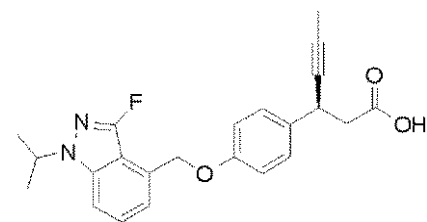
製造例167-2で得られた化合物(85mg、0.308mmol)と製造例155で得られた化合物(61mg、0.280mmol)を用いて、表題化合物(100mg、77%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.84 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.11 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.21 (d, 6H), 0.90 (d, 6H)

【0681】

実施例194：(S)-3-[4-(3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化210】



製造例168-2で得られた化合物(73mg、0.350mmol)と製造例155で得られた化合物(69mg、0.318mmol)を用いて、表題化合物(90mg、71%)を得た。

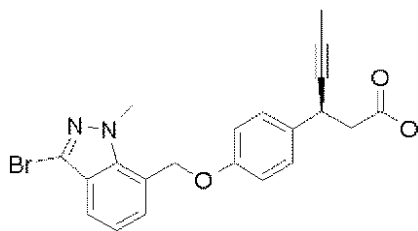
50

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.40-7.26(m, 4H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.85-2.66 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.53 (d, 6H)

【0682】

実施例195: (S)-3-[4-(3-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化211】



10

製造例169-4で得られた化合物(33mg、0.15mmol)と製造例155で得られた化合物(40mg、0.17mmol)を用いて、表題化合物(41.5mg、65%)を得た。

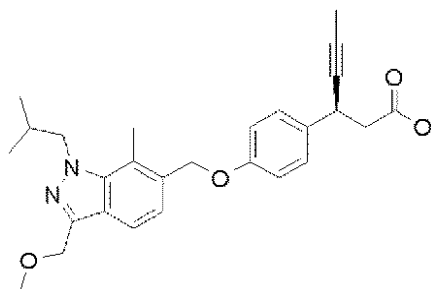
NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 7.62 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.07 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.83 (s, 3H)

20

【0683】

実施例196: (S)-3-[4-(1-イソブチル-3-メトキシメチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化212】



30

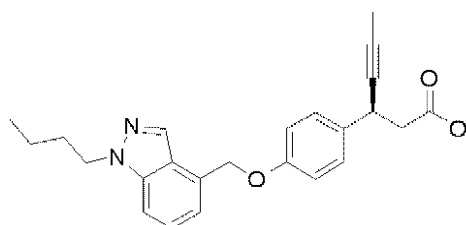
製造例170-5で得られた化合物(66.5mg、0.25mmol)と製造例155で得られた化合物(50mg、0.23mmol)を用いて、表題化合物(76.7mg、74%)を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.65 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.07 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 0.92 (d, 6H)

【0684】

実施例197: (S)-3-[4-(1-ブチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化213】



50

製造例 171-2 で得られた化合物 (56 mg、0.27 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (54 mg、0.25 mmol) を用いて、表題化合物 (34.1 mg、35%) を得た。

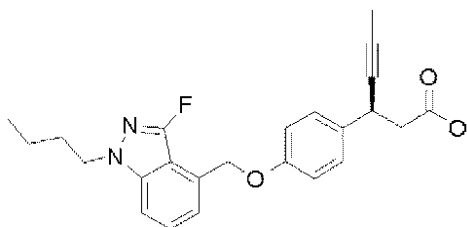
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.11 (s, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.30-1.43 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

【0685】

実施例 198: (S)-3-[4-(1-ブチル-3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化214】

10



製造例 172 で得られた化合物 (73.6 mg、0.33 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (65 mg、0.30 mmol) を用いて、表題化合物 (54 mg、44%) を得た。

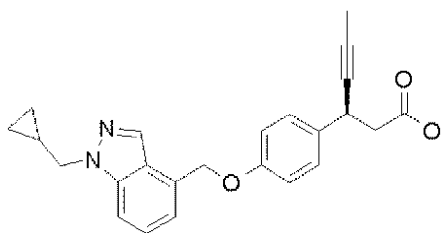
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.36 (dd, 1H), 7.31 (d, 3H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.18 (br s, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.33-1.35 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

【0686】

実施例 199: (S)-3-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化215】

20



30

製造例 173-2 で得られた化合物 (65.2 mg、0.32 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (63.3 mg、0.29 mmol) を用いて、表題化合物 (64.8 mg、58%) を得た。

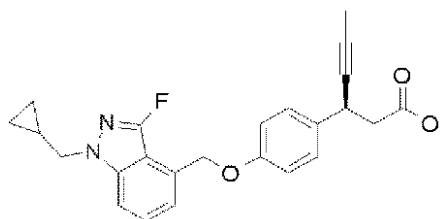
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.12 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.06 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.35 (m, 1H), 0.56-0.61 (m, 2H), 0.40-0.44 (m, 2H)

【0687】

実施例 200: (S)-3-[4-(1-シクロプロピルメチル-3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

40

【化 2 1 6】



製造例 174 で得られた化合物 (89.4 mg、0.41 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (80 mg、0.37 mmol) を用いて、表題化合物 (82 mg、30%) を得た。

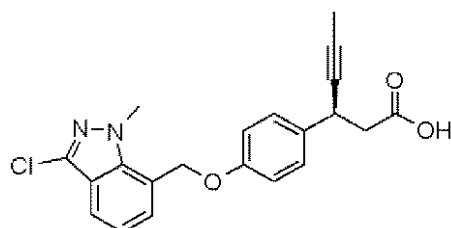
10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.37 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.06 (br s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (m, 1H), 0.57-0.58 (m, 2H), 0.39-0.40 (m, 2H)

【0688】

実施例 201: (S)-3-[4-(3-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イルメトキシ)-メチル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 2 1 7】



20

製造例 175-2 で得られた化合物 (66 mg、0.336 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (67 mg、0.305 mmol) を用いて、表題化合物 (87 mg、74%) を得た。

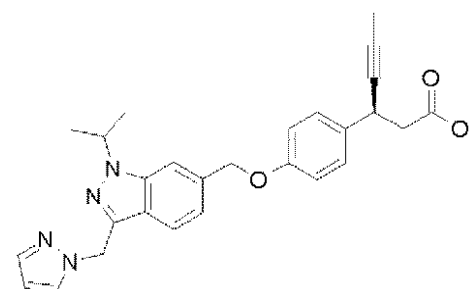
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.68 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 2H), 1.83 (d, 3H)

30

【0689】

実施例 202: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-3-ピラゾール-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 2 1 8】



40

製造例 176-2 で得られた化合物 (0.26 g、0.96 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (0.18 g、0.86 mmol) を用いて、表題化合物 (0.21 g、54%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.58 (d, 6

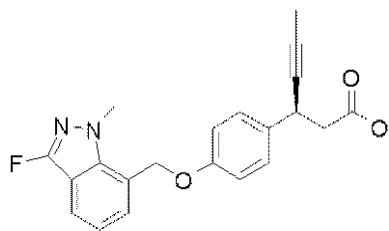
50

H)

【0690】

実施例203：(S)-3-[4-(3-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化219】



10

製造例177-2で得られた化合物(40mg、0.19mmol)と製造例155で得られた化合物(38mg、0.17mmol)を用いて、表題化合物(36.1mg、58%)を得た。

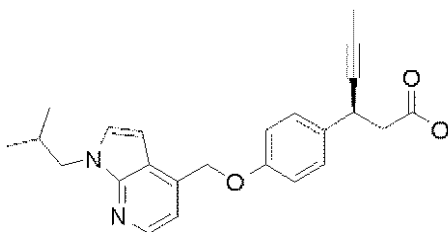
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.66 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.84 (s, 3H)

【0691】

実施例204：(S)-3-[4-(1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

20

【化220】



製造例178-3で得られた化合物(0.19g、0.93mmol)と製造例155で得られた化合物(0.14g、0.66mmol)を用いて、表題化合物(0.13g、50%)を得た。

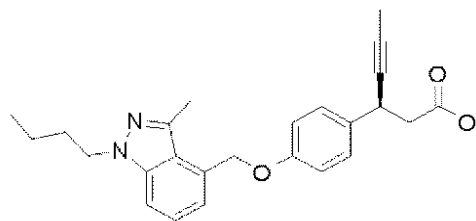
30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.35 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.94 (d, 6H)

【0692】

実施例205：(S)-3-[4-(1-ブチル-3-メチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化221】



40

製造例179-3で得られた化合物(31mg、0.14mmol)と製造例155で得られた化合物(28mg、0.13mmol)を用いて、表題化合物(13.1mg、25%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.28-7.33 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.97 (dd, 2H),

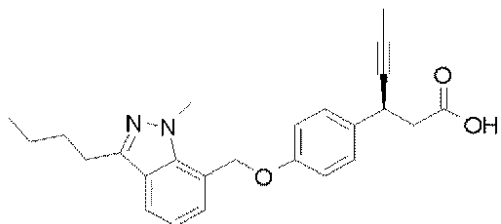
50

5.33 (s, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.34-1.38 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)

【0693】

実施例206：(S)-3-[4-(3-ブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化222】



10

製造例180-5で得られた化合物(332mg、1.521mmol)と製造例155で得られた化合物(302mg、1.383mmol)を用いて、表題化合物(454mg、81%)を得た。

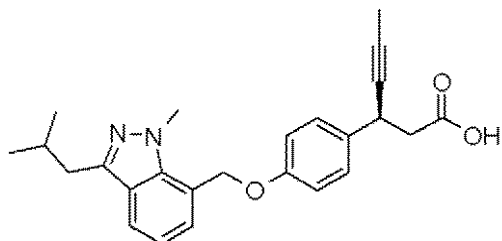
NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.69 (d, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.06 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 2.86-2.68 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)

【0694】

20

実施例207：(S)-3-[4-(3-イソブチル-1-メチル-1H-インダゾール-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化223】



30

製造例181-5で得られた化合物(72mg、0.33mmol)と製造例155で得られた化合物(65mg、0.30mmol)を用いて、表題化合物(71mg、59%)を得た。

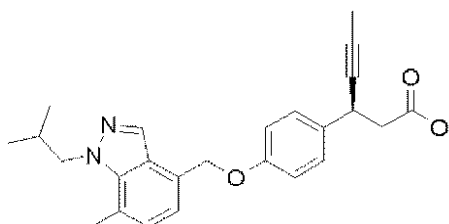
NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.67 (d, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.06 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 0.98 (d, 6H)

【0695】

実施例208：(S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化224】

40



製造例182-3で得られた化合物(0.70g、3.21mmol)と製造例155で得られた化合物(0.70g、3.21mmol)を用いて、表題化合物(0.59g、46%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.06 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (

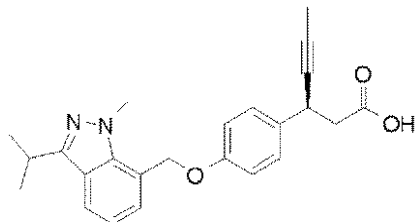
50

d, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.95 (d, 6H)

【0696】

実施例209：(S)-3-[4-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-インダゾール-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化225】



10

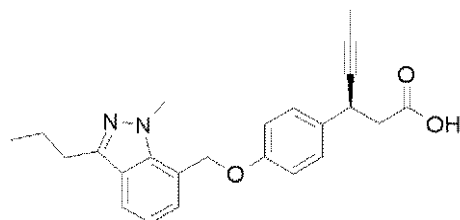
製造例183-5で得られた化合物(67mg、0.33mmol)と製造例155で得られた化合物(65mg、0.3mmol)を用いて、表題化合物(65mg、55%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.75 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.44 (d, 6H)

【0697】

実施例210：(S)-3-[4-(1-メチル-3-プロピル-1H-インダゾール-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化226】



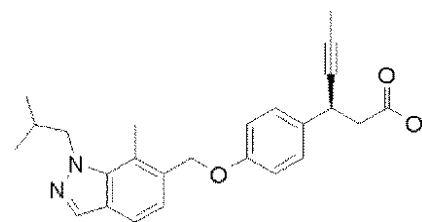
製造例184-5で得られた化合物(67mg、0.33mmol)と製造例155で得られた化合物(65mg、0.3mmol)を用いて、表題化合物(67mg、57%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.68 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.86-2.68 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 5H), 1.01 (t, 3H)

【0698】

実施例211：(S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化227】



製造例185-3で得られた化合物(0.10g、0.41mmol)と製造例155で得られた化合物(0.13g、0.41mmol)を用いて、表題化合物(0.12g、76%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.97 (d, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2

40

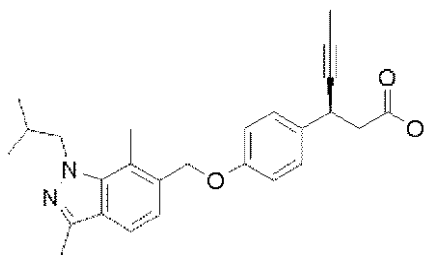
50

.70 (dd, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.92 (d, 6H)

【0699】

実施例212: (S)-3-[4-(1-イソブチル-3,7-ジメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化228】



10

製造例186-2で得られた化合物(70mg、0.30mmol)と製造例155で得られた化合物(59.2mg、0.27mmol)を用いて、表題化合物(44.8mg、40%)を得た。

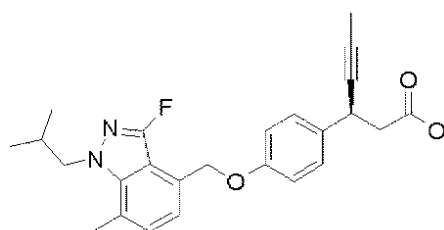
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.46 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0700】

実施例213: (S)-3-[4-(3-フルオロ-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

20

【化229】



製造例187-2で得られた化合物(0.09g、0.38mmol)と製造例155で得られた化合物(0.08g、0.38mmol)を用いて、表題化合物(0.04g、27%)を得た。

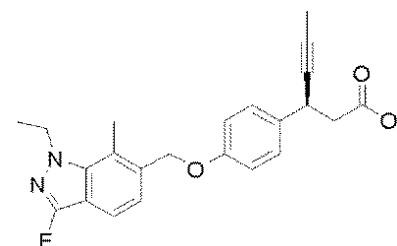
30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.31 (d, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.93 (d, 6H)

【0701】

実施例214: (S)-3-[4-(1-エチル-3-フルオロ-7-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化230】



40

製造例188-2で得られた化合物(0.08g、0.36mmol)と製造例155で得られた化合物(0.08g、0.36mmol)を用いて、表題化合物(0.07g、54%)を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.46 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (

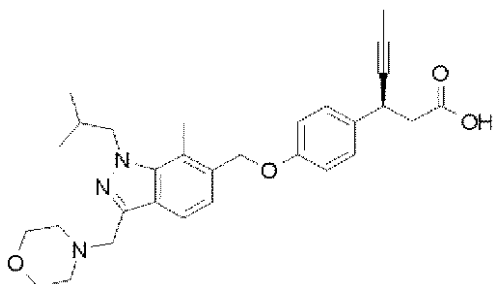
50

d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.51 (q, 2H), 4.07 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)

【0702】

実施例215: (S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化231】



10

製造例189-2で得られた化合物(42mg、0.132mmol)と製造例155で得られた化合物(26mg、0.12mmol)を用いて、表題化合物(17mg、28%)を得た。

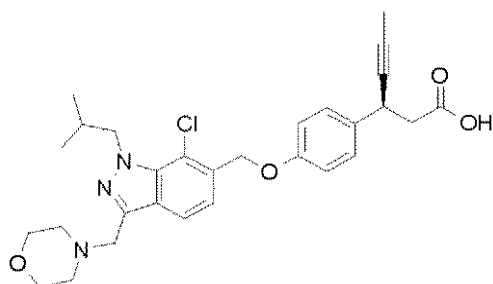
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.62 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.71 (t, 4H), 2.82-2.58 (m, 9H), 2.20 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 0.90 (d, 6H)

20

【0703】

実施例216: (S)-3-[4-(7-クロロ-1-イソブチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化232】



30

製造例190-4で得られた化合物(75mg、0.222mmol)と製造例155で得られた化合物(53mg、0.244mmol)を用いて、表題化合物(88mg、76%)を得た。

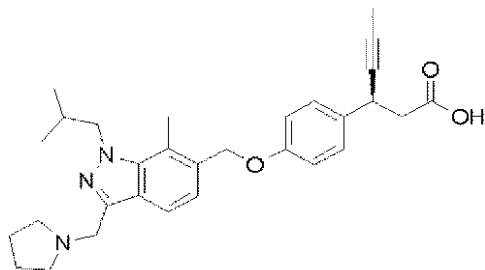
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.71 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.70 (t, 4H), 2.79-2.54 (m, 6H), 2.29 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 0.90 (d, 6H)

40

【0704】

実施例217: (S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-3-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 2 3 3】



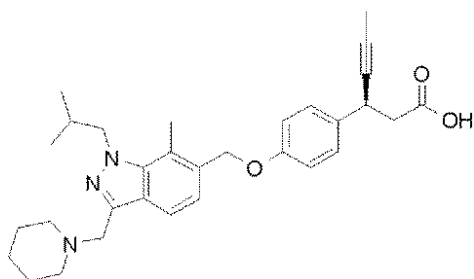
製造例 191-2 で得られた化合物 (59 mg、0.196 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (47 mg、0.216 mmol) を用いて、表題化合物 (63 mg、66%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.64 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.52-4.37 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.31 (br s, 4H), 2.80-2.59 (m, 5H), 2.20 (m, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.79 (d, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0705】

実施例 218: (S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-3-ピペリジン-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 2 3 4】



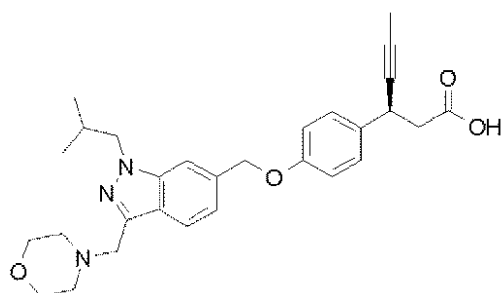
製造例 192-2 で得られた化合物 (78 mg、0.247 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (59 mg、0.272 mmol) を用いて、表題化合物 (76 mg、61%) を得た。

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.56 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.31-4.07 (m, 5H), 2.92 (br s, 4H), 2.83-2.59 (m, 5H), 2.19 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 7H), 1.40 (br s, 2H), 0.90 (d, 6H)

【0706】

実施例 219: (S)-3-[4-(1-イソブチル-3-モルホリン-4-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化 2 3 5】



製造例 193-4 で得られた化合物 (79 mg、0.260 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (62 mg、0.286 mmol) を用いて、表題化合物 (89 mg、70%) を得た。

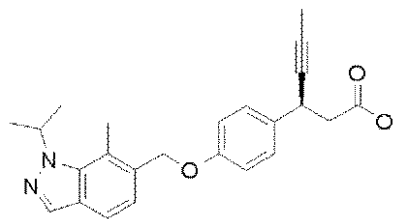
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.79 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.11 (

d, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.71 (t, 4H), 2.80-2.56 (m, 6H), 2.30 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 0.89 (d, 6H)

【0707】

実施例220: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化236】



10

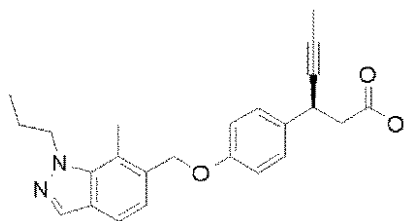
製造例194で得られた化合物(47.5mg、0.23mmol)と製造例155で得られた化合物(51mg、0.23mmol)を用いて、表題化合物(32.3mg、36%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.65 (d, 6H)

【0708】

実施例221: (S)-3-[4-(7-メチル-1-プロピル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化237】



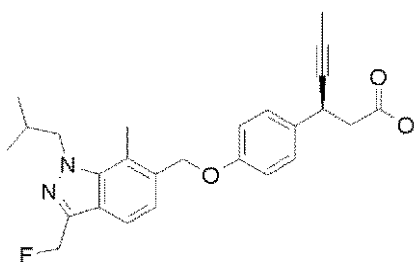
製造例195で得られた化合物(32.4mg、0.16mmol)と製造例155で得られた化合物(35mg、0.16mmol)を用いて、表題化合物(32.8mg、52%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.07 (br s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 0.96 (t, 3H)

【0709】

実施例222: (S)-3-[4-(3-フルオロメチル-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化238】



製造例196-2で得られた化合物(11.5mg、0.043mmol)と製造例155で得られた化合物(9.4mg、0.043mmol)を用いて、表題化合物(12.4mg、66%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.73 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.82 (q, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (dd, 4H)

40

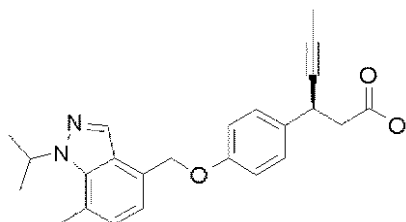
50

, 2.76-2.78 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H), 2.55 (br s, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (t, 3H)

【0710】

実施例223: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-7-メチル-1H-インダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化239】



10

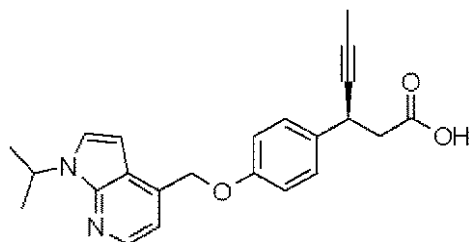
製造例197で得られた化合物(0.60g、2.94mmol)と製造例155で得られた化合物(0.64g、2.94mmol)を用いて、表題化合物(0.72g、63%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.12 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.60 (d, 6H)

【0711】

実施例224: (S)-3-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化240】



30

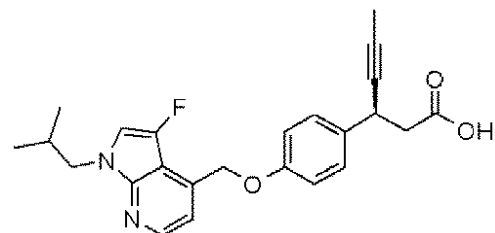
製造例198で得られた化合物(70mg、0.368mmol)と製造例155で得られた化合物(88mg、0.405mmol)を用いて、表題化合物(98mg、70%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 8.31 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.84-2.65 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 1.52 (d, 6H)

【0712】

実施例225: (S)-3-[4-(3-フルオロ-1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化241】



40

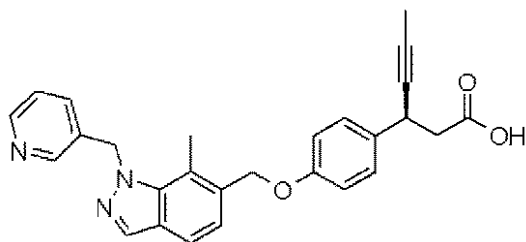
製造例199-3で得られた化合物(26mg、0.117mmol)と製造例155で得られた化合物(28mg、0.129mmol)を用いて、表題化合物(22mg、46%)を得た。

50

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 8.31 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.03 (d, 2H), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0713】

実施例 226: (S)-3-[4-(7-メチル-1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化242】



10

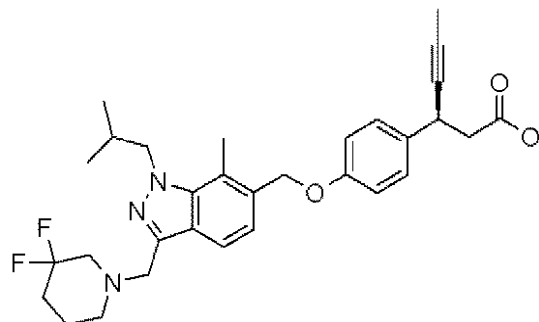
製造例 200 で得られた化合物 (40 mg、0.158 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (41 mg、0.190 mmol) を用いて、表題化合物 (37 mg、53%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3); δ 8.50 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.81 (d, 3H)

20

【0714】

実施例 227: (S)-3-{4-[3-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-7-メチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ]-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成
【化243】



30

製造例 201-2 で得られた化合物 (57 mg、0.16 mmol) と製造例 155 で得られた化合物 (35.4 mg、0.16 mmol) を用いて、表題化合物 (51.2 mg、60%) を得た。

NMR: ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3); δ 7.71 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 5H), 2.48-2.51 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.84 (s, 5H), 1.71-1.74 (m, 2H), 0.89 (d, 6H)

40

【0715】

実施例 228: (S)-3-[4-(1-イソブチル-7-メチル-3-ピラゾール-1-イルメチル-1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸の合成

CC(C)CN1C2=CC=C(C=C2N1Cc3ccccc3OCc4ccc(cc4)C#CC(=O)O)C5=CC=CC=C5N1

10

【 0 7 1 6 】

20

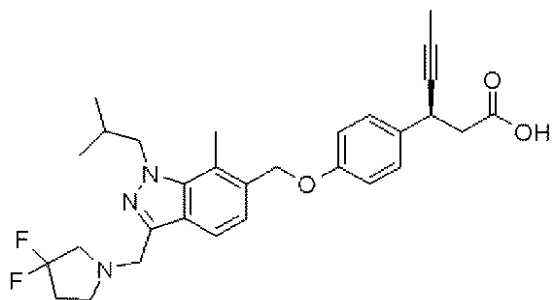
CC(C)Nc1nc(CCN2CC(F)CC2)c3cc(COc4ccc(cc4)C#CC(=O)O)ccc31

30

【 0 7 1 7 】

【化 2 4 6】

40



50

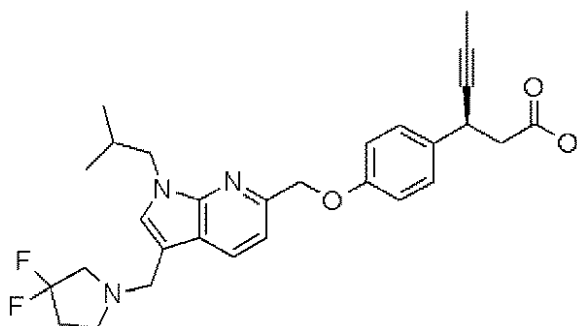
65%)を得た。

NMR:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃); δ 7.61 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.31-2.15 (m, 3H), 1.82 (d, 3H), 0.90 (d, 6H)

【0718】

実施例231: (S)-3-{4-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ]}-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化247】



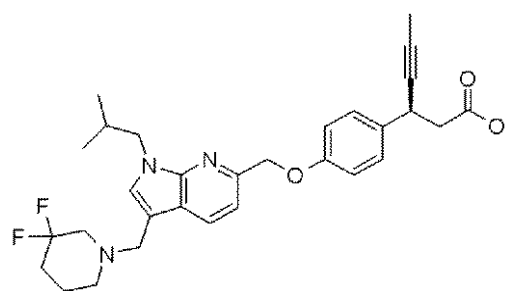
製造例204-4で得られた化合物(65mg、0.20mmol)と製造例155で得られた化合物(48mg、0.22mmol)を用いて、表題化合物(42mg、37%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.95 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.82 (2H), 2.99 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 0.91 (d, 6H)

【0719】

実施例232: (S)-3-{4-[3-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-1-イソブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イルメトキシ]}-フェニル}-ヘキサ-4-イン酸の合成

【化248】



製造例205-2で得られた化合物(55mg、0.16mmol)と製造例155で得られた化合物(39mg、0.018mmol)を用いて、表題化合物(39mg、47%)を得た。

NMR:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.97 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.06 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.91 (d, 6H)

【0720】

実験例1: ヒトGPR40発現細胞株を用いた試験化合物のCa²⁺誘導能の評価
試験方法

(1) 細胞株

ヒトGPR40遺伝子を発現するベクターをCHO-K1細胞株にトランスフェクションし、安定的に発現する細胞株を構築し、下記で説明するカルシウム流動性アッセイに用

10

20

30

40

50

いた。

【0721】

(2) 細胞培地の製造および細胞の培養

前記細胞株は、細胞培養培地 (F-12 (Invitrogen) に、10% (v/v) FBS (Fetal Bovine Serum; Invitrogen)、0.5 mg/mL Geneticin (Invitrogen) および 1% (v/v) Antibiotic-Antimycotic 溶液 (Invitrogen) を添加したもの) で 37℃、5% CO₂ 条件で培養した。カルシウム流動性アッセイのために、5×10⁵ 細胞/mL の濃度になるように細胞培養培地で希釈した細胞懸濁液を、96-ウェル透明底の黒色ポリスチレン細胞培養プレート (Corning 社製) に、100 μL/ウェルの量で分注し、24 時間培養した。この細胞に後記するようなそれぞれの濃度の試験化合物を添加し、次いで、細胞内カルシウム濃度の変動を FlexStation II³⁸⁴ (Molecular Devices) で測定した。測定前に下記の溶液を製造した。

10

【0722】

(3) FlexStation II³⁸⁴ においてカルシウム濃度の変化の測定のための緩衝液の製造

まず、蛍光色素溶液の製造に使用するためのアッセイ緩衝液を製造した。このアッセイ緩衝液は、HBSS (Hanks' Balanced Salt Solution) (Invitrogen) に 1M HEPES 溶液 (Invitrogen) を添加し、次いで、1M NaOH (Nacalai Tesque) で pH を 7.4 に調整し、製造した。次に蛍光色素溶液を製造した。蛍光色素溶液はカルシウム 5 アッセイキット (Molecular Devices) に添付された説明書に従って製造し、最終 DMSO 濃度が 2% となるようにした。

20

【0723】

(4) FlexStation II³⁸⁴ 測定の前処理

24 時間培養した細胞培養プレートの培養上清に、蛍光色素溶液を 100 μL/ウェルの量でプレートに添加した。このプレートを 5% CO₂、37℃ 条件下で 1 時間培養し、蛍光色素を細胞に導入した。

【0724】

ジメチルスルホキシド (DMSO ACROS) に溶解した試験化合物 (即ち、実施例で製造した化合物) をアッセイ緩衝液で 200 倍希釈し、それぞれの濃度に相当する化合物溶液を製造した。また、陽性対照溶液 (Positive control solution) として TAK-875 化合物 (WO 2008/001931 (出願人: 武田製薬) で公開された GPR40 受容体アゴニスト、ACS Med. Chem. Lett., 2010, 290 に記載された方法で製造) をアッセイ緩衝液で 200 倍希釈した溶液を製造した。前記製造した各サンプル溶液を 50 μL ずつ 96-ウェルポリプロピレンプレート (NUNC) のそれぞれのウェルに添加して、化合物プレートを製造した。最後に、蛍光色素を添加し、1 時間培養した細胞培養プレートと化合物プレートを FlexStation II³⁸⁴ に取り付けた。

30

【0725】

(5) FlexStation II³⁸⁴ 測定

前記前処理後、各濃度の試験化合物溶液の 50 μL を添加した時の細胞内カルシウム濃度の変動を FlexStation II³⁸⁴ で測定した。

40

【0726】

各濃度で試験化合物の GPR40 受容体アゴニスト活性は、陽性対照として使用した 10 μM TAK-875 化合物により誘導される細胞内カルシウム濃度変化を 100% とし、相対活性値 (%) として算出した。次いで、プリズム 4 ソフトウェア (GraphPad) を用いて化合物濃度による相対活性値をプロットし、EC_{0.5} (陽性対照と比較して 50% の活性を示す化合物の濃度を示す) を用いて、試験化合物間のアゴニスト活性を比較した。

【0727】

(6) 結果

結果を下記表 1 に示した。表 1 において、+++ は、EC_{0.5} 値が 0.001 μM と

50

同等またはそれ以上～0.05 μ M以下を、++は、EC_{0.5}値が0.05 μ Mと同等またはそれ以上～0.5 μ M以下を、+は、EC_{0.5}値が0.5 μ Mと同等またはそれ以上を、それぞれ示す。

【表1】

実施例	EC _{0.5}	実施例	EC _{0.5}	実施例	EC _{0.5}	実施例	EC _{0.5}	実施例	EC _{0.5}
1	0.1	2	0.03	3	0.01	4	0.05	5	0.03
6	0.1	7	0.02	8	+	9	0.3	10	0.7
11	0.4	12	0.16	13	0.02	14	0.03	15	0.01
16	0.02	17	0.007	18	0.09	19	0.4	20	0.07
21	+	22	0.04	23	0.004	24	0.02	25	0.02
26	0.02	27	0.03	28	0.01	29	0.07	30	0.04
31	0.03	32	0.04	33	0.02	34	0.04	35	0.01
36	0.06	37	0.04	38	0.09	39	0.2	40	0.06
41	+++	42	++	43	++	44	+++	45	+++
46	+++	47	+++	48	+++	49	++	50	++
51	++	52	++	53	++	54	++	55	+++
56	+++	57	+++	58	+++	59	+++	60	+++
61	+++	62	++	63	+++	64	++	65	0.05
66	0.01	67	0.07	68	++	69	+	70	++
71	0.02	72	0.03	73	++	74	+	75	++
76	+	77	++	78	++	79	+++	80	+
81	+++	82	++	83	0.01	84	0.05	85	0.01
86	0.01	87	0.01	88	0.4	89	0.03	90	0.01
91	0.03	92	+++	93	++	94	0.06	95	0.1
96	0.03	97	0.05	98	+++	99	1.3	100	0.6

10

20

101	0.09	102	0.4	103	0.01	104	0.8	105	0.4
106	+++	107	0.2	108	0.5	109	0.4	110	0.2
111	+++	112	+++	113	9.1	114	+++	115	+++
116	+++	117	0.05	118	0.2	119	0.06	120	0.04
121	0.3	122	+++	123	+++	124	0.05	125	0.02
126	+++	127	+++	128	++	129	0.08	130	+++
131	++	132	+++	133	0.4	134	0.004	135	0.2
136	+++	137	++	138	0.01	139	0.3	140	0.004
141	+++	142	+	143	+++	144	+++	145	0.04
146	++	147	+++	148	+	149	+	150	0.003
151	+++	152	+	153	+++	154	+	155	++
156	0.02	157	+++	158	0.05	159	0.1	160	++
161	0.005	162	0.02	163	+++	164	+++	165	+++
166	++	167	0.06	168	+++	169	+++	170	+++
171	+++	172	+++	173	+++	174	+	175	++
176	0.04	177	+++	178	+++	179	+++	180	+++
181	0.006	182	+++	183	+++	184	+++	185	+++
186	+++	187	+++	188	0.005	189	+++	190	0.04
191	0.010	192	0.030	193	0.003	194	+++	195	0.006
196	0.005	197	0.005	198	0.016	199	0.017	200	0.009
201	0.010	202	0.008	203	+++	204	0.009	205	0.016
206	+++	207	+++	208	0.005	209	+++	210	0.008
211	0.004	212	0.002	213	+++	214	0.002	215	0.010
216	0.006	217	0.020	218	0.014	219	0.023	220	0.003
221	0.005	222	0.005	223	0.011	224	0.027	225	0.013
226	0.009	227	0.005	228	+++	229	0.035	230	+++
231	+++	232	0.012	TAK-875	0.01				

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	A
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	D
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
C 0 7 D 235/26	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 K 31/4188	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
C 0 7 D 249/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	C 0 7 D 235/26	C
C 0 7 D 261/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	C 0 7 D 249/18	5 0 1
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 261/20	
		A 6 1 K 31/42	
		C 0 7 D 405/12	
		C 0 7 D 405/14	

(72)発明者 ベク・スンヨブ

大韓民国 3 0 5-7 3 8 デジェン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンシーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

(72)発明者 ユン・スクキョン

大韓民国 3 0 5-7 3 8 デジェン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンシーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

(72)発明者 ユン・スンヒョン

大韓民国 3 0 5-7 3 8 デジェン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンシーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

(72)発明者 チョ・ジュンスン

大韓民国 3 0 5-7 3 8 デジェン、ユソング、ムンジロ 1 8 8 番、エルジー・ライフ・サイエンシーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

ーズ・リミテッド、アール・アンド・ディ・パーク

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2007-525516 (JP, A)
特表2007-520471 (JP, A)
特表2012-512893 (JP, A)
国際公開第2011/159297 (WO, A1)
国際公開第1999/011255 (WO, A1)
特表2006-516254 (JP, A)
特表2006-524220 (JP, A)
国際公開第2004/041266 (WO, A1)
国際公開第2005/087710 (WO, A1)
国際公開第2004/106276 (WO, A1)
国際公開第2008/066097 (WO, A1)
特表2010-524932 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/08
C07D 209/30
C07D 231/56
C07D 401/06
C07D 403/06
C07D 405/06
C07D 409/04
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/06
C07D 471/04
C07D 235/26
C07D 249/18
C07D 261/20
C07D 405/12
C07D 405/14
CAplus/REGISTRY (STN)